

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0111520

(43) 공개일자 2006년10월27일

(21) 출원번호 10-2006-7009999

(22) 출원일자 2006년05월23일

번역문 제출일자 2006년05월23일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/036956

국제출원일자 2004년11월05일

(87) 국제공개번호 WO 2005/047244

국제공개일자 2005년05월26일

(30) 우선권주장 60/517,915 2003년11월07일 미국(US)
60/526,425 2003년12월02일 미국(US)
60/526,426 2003년12월02일 미국(US)
60/546,017 2004년02월19일 미국(US)

(71) 출원인 카이론 코포레이션
미합중국 캘리포니아 94608-2916 엠머리빌 호튼 스트리트 4560

(72) 발명자 카이 샤오펬이
미합중국 캘리포니아 94608-2917 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
초우 조이스
미합중국 캘리포니아 94608 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
하우드 에릭
미합중국 캘리포니아 94608-2917 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
헤이즈 카를라 씨.
미합중국 캘리포니아 94608-2917 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
마사제우스키 티모시 디.
미합중국 캘리포니아 94608-2917 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
릭크만 데이빗
미합중국 캘리포니아 94608-2917 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
샹 차오
미합중국 캘리포니아 94608-2917 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
와이즈만 마리온
미합중국 캘리포니아 94608-2917 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
쥬 서구양
미합중국 캘리포니아 94608-2917 엠머리빌 호튼 스트리트 4560

(74) 대리인 정진상
박종혁

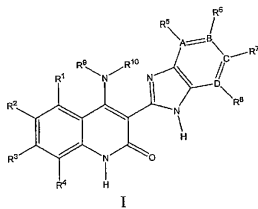
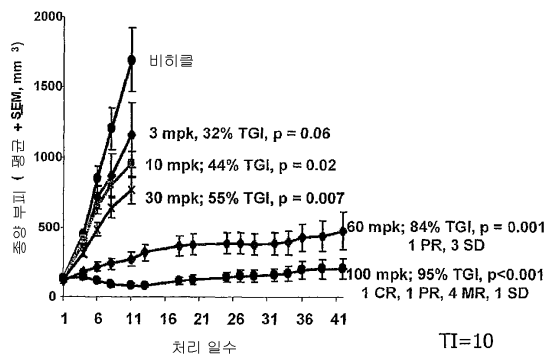
심사청구 : 없음

(54) F G F R3의 억제 및 다발성 골수종의 치료

요약

섬유아세포 성장 인자 수용체 3을 억제하고 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 의해 매개되는 각종 상태를 치료하는 방법이 제공되며, 이것은 구조식 I의 화합물, 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 그것의 호변체, 또는 호변체의 약학적으로 허용가능한 염을 피험체에 투여하는 것을 포함한다. 구조식 I을 갖는 화합물은 하기 구조식을 가지며 본원에서 설명된 변수를 갖는다. 이러한 화합물들은 섬유아세포 성장 인자 수용체 3을 억제함에 있어서 사용 및 다발성 골수종과 같은 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 의해 매개되는 상태를 치료함에 있어서 사용하기 위한 약제를 제조하는데 사용될 수도 있다.

대표도



색인어

섬유아세포 성장 인자 수용체, 다발성 골수종, t(4;14) 염색체 전위.

명세서

기술분야

본 발명은 일반적으로 섬유아세포 성장 인자 수용체 3을 억제하는 방법 및 특히 t(4;14) 염색체 전위를 갖는 환자 또는 세포에서, 다발성 골수종을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 섬유아세포 성장 인자 수용체 3을 억제하고, 특히 t(4;14) 염색체 전위를 갖는 환자 또는 세포에서 다발성 골수종을 치료하는데 사용하기 위한 약제의 제조에서 벤즈이미다졸 퀴놀린 화합물의 사용에 관한 것이다.

배경기술

모세혈관은 사람 몸의 거의 모든 조직에 뻗어 있으며 노폐물 제거 뿐만 아니라 조직에 산소와 영양분을 공급한다. 일반적인 조건하에, 모세혈관을 구성하는 내피세포는 분할되지 않으며, 따라서 모세혈관은 정상적으로는 사람 성인에서 수나 크기가 증가하지 않는다. 그러나, 조직이 손상될 때나 월경 주기 중 특정 기간 동안과 같이 특정 정상 조건 하에서, 모세혈관은 신속히 증식하기 시작한다. 이미 존재하는 혈관으로부터 새로운 모세혈관을 형성하는 이러한 과정은 혈관형성(angiogenesis) 또는 혈관신생(neovascularization)으로서 알려져 있다. Folkman, J. Scientific American 275,150-154 (1996) 참조. 상처를 치료하는 동안의 혈관형성이 성인 일생 동안 병리생리학적 혈관신생의 예이다. 상처를 치료하는 동

안, 추가적 모세혈관은 산소와 영양분의 공급을 제공하고, 육아조직을 촉진하며, 노폐물 제거를 돕는다. 치료 과정의 종결 후, 모세혈관은 일반적으로 퇴행한다. Lymboussaki, A. "Vascular Endothelial Growth Factors and their receptors in Embryos, Adults, and in Tumors" Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, (1999).

또한 혈관형성은 암세포의 성장에 있어서 중요한 역할을 한다. 암세포의 온상이 일단 특정한 크기, 대략 직경 1 내지 2 mm 에 달하면 확산은 암세포에 충분한 산소 및 영양분을 공급하는데 충분치 않을 것이므로 암세포는 종양이 더 크게 자라도록 혈액 공급을 발전시켜야 한다는 것이 알려져 있다.

수용체 티로신 키나아제(RTK)는 발달성 세포 성장 및 분화, 성인 조직의 재형성 및 재생을 조절하는 막투과성 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 사이토카인으로 알려진 폴리펩티드 리간드가 RTK를 활성화하는 것으로 알려져 있다. 시그널 RTK는 리간드 결합 및 수용체의 외부 도메인에서 입체구조의 이동을 수반하며, 그 결과 그것의 이량체화를 가져온다. Lymboussaki, A. "Vascular Endothelial Growth Factors and their receptors in Embryos, Adults, and in Tumors" Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory 및 Department of Pathology, Haartman Institute, (1999); Ullrich, A. et al., Cell 61,203-212 (1990). 리간드와 RTK의 결합은 특이적 티로신 잔기에서 수용체 트랜스-인산화 및 후속하는 세포질 기질의 인산화를 위한 촉매 도메인의 활성화를 가져온다. 상기 참조.

RTK의 2개의 아과는 혈관 내피에 특이적이다. 이들에는 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 아과 및 Tie 수용체 아과가 포함된다. 클래스 III RTK에는 VEGFR-1, VEGFR-2, 및 VEGFR-3가 포함된다. Shibuya, M. et al., Oncogene 5,519-525 (1990); Terman, B. et al., Oncogene 6,1677-1683 (1991); Aprelikova, O. et al., Cancer Res. 52,746-748 (1992).

VEGF 아과의 구성원은 혈관 투과성 및 내피세포 증식을 유도할 수 있는 것으로서 설명되었고 또한 혈관형성 및 혈관신생(vasculogenesis)의 주요한 유도 인자로서 확인되었다. Ferrara, N. et al., Endocrinol. Rev. 18,4-25 (1997). VEGF는 VEGFR-1 및 VEGFR-2를 포함하는 RTK에 특이적으로 결합한다고 알려져 있다. DeVries, C. et al., Science 255,989-991 (1992); Quinn, T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 7533-7537 (1993). VEGF는 내피 세포의 이동 및 증식을 자극하고 생체 외 및 생체 내 모두에서 혈관형성을 유도한다. 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., Endocrino. 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 결정적이며 VEGF 및 VEGF-RTK에 의해 억제되는 것으로 알려져 있기 때문에, VEGF-RTK의 길항제인 치료제를 개발하여, 혈관형성을 억제 또는 저지하고, 희망적으로는 종양 증식을 방해 또는 중단하기 위한 상당한 노력이 착수되었다.

혈소판 유래 성장 인자 수용체 키나아제(PDGFRK)는 RTK의 다른 유형이다. PDGF 발현이 아교세포종으로부터 전립선암에 이르는 수많은 각종 고형 종양에서 나타났다. 이들 다양한 종양 유형에 있어서, PDGF 시그널의 생물학적 역할은 암세포 성장의 자가분비 자극으로부터 인접 스트로마를 연루시키는 더 미세한 주변분비 상호작용 및 혈관형성에 이르기까지 변화할 수 있다. 따라서, 작은 분자를 이용한 PDGFR 키나아제 활성의 억제는 종양 성장 및 혈관형성을 방해할 수 있다.

Tie-2는 막 RTK이다. Tie-2의 리간드에 결합할 때, Tie-2가 활성화되며 그것의 다운스트림 신호 단백질을 인산화한다. 후속하여 Tie-2 키나제 활성은 암의 혈관의 안정화를 이끄는 세포 반응의 경로를 유발할 수도 있다. 따라서, VEGF 및 FGFR1 수용체 키나제와 같은 다른 혈관형성 키나제의 활성의 차단과 함께 상승작용하여 Tie-2의 키나제 활성을 차단시키는 것은 암 세포에 혈액 공급을 끊고 질병을 치료하는데 효과적일 수도 있다.

FLT-3는 대부분의 환자의 급성 골수 백혈병(AML) 세포 상에서 발현된 PDGF 수용체 과에 속한 수용체 티로신 키나제이며 야생형으로 존재할 수 있거나 활성화 돌연변이를 가져서 구조적으로 활성인 키나제 작용을 야기할 수 있다. 내부 일렬 반복(ITD) 돌연변이는 약 25%의 AML 환자에서 발현되며 AML 환자의 나쁜 예후와 관련됐다. Levis, M et al Blood 99, 11; 2002.

c-Kit는 PDGF 수용체 과에 속한 다른 수용체 티로신 키나제이며 보통 조혈 어버이, 비만 세포 및 생식 세포에서 발현된다. C-kit 발현은 비만 세포 백혈병, 생식 세포 종양, 소-세포 폐암, 위장 기질 종양, 급성 골수 백혈병(AML), 신경아세포종, 흑색종, 난소 암, 유방 암을 포함하는 수많은 암에 연루됐다. Heinrich, M. C. et al; J. Clin. Onc. 20,6 1692-1703,2002 (기사 검토); Smolich, B. D. et al Blood, 97,5; 1413-1421.

c-ABL은 처음에 Abelson 무린 백혈병 바이러스의 게놈으로부터 종양형성 유전자 생성물로 확인된 티로신 키나제이다. 약 90%의 만성 골수 백혈병(CML), 20-30%의 급성 림프아세포 백혈병(ALL) 및 약 1%의 급성 골수아세포 백혈병(AML)은 염색체 9 및 22 사이에 상호 전위를 갖는다. 전위는 '필라델피아' 염색체를 유도하며 키메라 BCR/ABL 전사의 발현의 이유이다.

FGFR3는 각종 암과 관련한 티로신 키나제이다. 섬유아세포 성장 인자 수용체 2(FGFR3)는 분류 IV 수용체 티로신 키나제이다. FGFR3는 다발성 골수종 환자의 약 15-20%에서 t(4,14) 전위로 인하여 조절 해제 된다. 이 전위는 예를 들어, 골 미세 환경에서 FGF1에 반응할 수 있는 기능적 FGFR3의 발현을 야기한다. 일부 경우에, FGFR3 리간드 의존성을 만드는 활성화 돌연변이가 확인됐다. 이들 활성화 FGFR3 돌연변이는 Ras-유사 종양 진행을 야기하는 것으로 밝혀졌고 유사한 신호 경로가 이용되는 증거가 존재한다(Chesi, et al., Blood 2001 97 729-736.).

악성 B 세포의 질병인 다발성 골수종(MM)은 골수(BM) 내 클론 혈장 세포의 축적 및 골용해성 뼈 손상을 특징으로 한다. 자가 조직 줄기 세포 이식(ASCT) 및 보조 관리의 향상이 질병 및 장기간 생존에 있어서 중대한 영향을 가졌다. Attal, M. et al., N. Engl. J. Med., 1996; 335: 91-97; and Barlogie, B. et al., Blood, 1997; 89: 789-793. 그러나, 환자는 반드시 재발하며, MM은 여전히 완전한 불치병이다. MM의 비무작위성 염색체 전위의 확인은 강력한 진단상 도구의 발전 및 신규한 분자 표적의 동정을 야기하였다. MM에 걸린 거의 1/2의 환자가 5개의 재발 면역글로불린 중(heavy)(IgH) 전위 중의 하나에 의해 조절곤란의 추정상 발암 유전자를 과잉발현한다: 11q13 (사이클린 D1), 6p21(사이클린 D3), 4p16 (FGFR3 및 MMSET), 16q23(c-maf) 및 20q11(mafB). Kuehl, W. M. et al., Nat Rev Cancer, 2002; 2: 175-187; 및 Avet-Loiseau, H. et al., Blood, 2002; 99: 2185-2191. 이들 전위는 거의 MM의 진행에 있어서 초기 및 가능하게는 생식 사건을 나타낸다. 보다 최근에, 이들 특이적 IgH 전위는 예후적 의미를 알린다는 것이 명백해졌다. 특히, 약 20%의 환자에서 발생하는 t(4;14) 전위는 ASCT에 대한 뚜렷한 치료적 이득을 갖지 않는 MM에 대하여 특히 나쁜 예후를 주는 것으로 보인다. Fonseca, R. et al., Blood, 2003; 101: 4569-4575; Keats, J. J. et al., Blood, 2003; 101: 1520-1529; Moreau, P. et al., Blood, 2002; 100: 1579-1583; 및 Chang, H. et al., Br. J. Haematol., 2004; 125: 64-68. 명백히, 신규한 치료 접근법이 이들 환자들에게 필요하다.

t(4;14) 전위는 2개의 장래의 발암 유전자, der(4) 위의 MMSET 및 der(14)위의 FGFR3를 조절곤란한 것으로 보인다는 점에서 일반적이지 않다. Chesi, M. et al., Nat. Genet., 1997; 16: 260-265; 및 Chesi, M. et al., Blood, 1998; 92: 3025-3034. 이들 유전자 중 하나 또는 둘 모두의 조절 곤란이 MM 발병에 중요한지 여부는 알려지지 않지만, 몇가지의 증거가 종양 개시 및 증식에서 FGFR3에 대한 역할을 지지한다. WT FGFR3, RTK의 활성이 골수종 세포의 증식 및 생존을 촉진하고 조혈 마우스 모델에서 약하게 형질전환할 것이다. Plowright, E. E. et al., Blood, 2000; 95: 992-998; Chesi, M. et al., Blood, 2001; 97: 729-736; 및 Pollett, J. B. et al., Blood, 2002; 100: 3819-3821. 일부 MM 내 FGFR3의 활성화 돌연변이의 후속적 획득은 후기 단계 골수종에 대한 진행과 관련되며 몇몇 실험 모델에서 강하게 형질전환 할 것이다. Chesi, M. et al., Blood, 2001; 97: 729-736; 및 Li, Z. et al., Blood, 2001; 97: 2413-2419. 시험관 내 연구는 FGFR3가 화학적 저항성을 줄소 있음을 제안하며, 임상적 데이터에 의해 지지된 관찰은 전통적 화학요법에 대한 빈약한 반응 및 t(4;14) MM 환자의 단축된 배지 생존을 증명한다. Fonseca, R. et al., Blood, 2003; 101: 4569-4575; Keats, J. J. et al., Blood, 2003; 101: 1520-1529; Moreau, P. et al., Blood, 2002; 100: 1579-1583; 및 Chang, H. et al., Br. J. Haematol., 2004; 125: 64-68. 이들 발견은 FGFR3의 이소성 발현이 단독으로는 아니지만, 골수종 발암에서 중요한 역할을 하여 이 RTK를 분자 기재 요법에 대한 목적으로 만들 수도 있음을 제안한다.

t(4;14) MM 셀라인 중 FGFR3의 억제제는 이들 세포가 말기 환자로부터 유도된 이들 세포 내 유전적 변형의 복잡성에도 불구하고 FGFR3 신호화에 여전히 의존적임을 증명하는 시포독성 반응을 야기한다. Trudel, S. et al., Blood, 2004; 103: 3521-3528; Paterson, J. L. et al., Br. J. Haematol., 2004; 124: 595-603; 및 Grand, E. K. et al., Leukemia, 2004; 18: 962-966. 이들 관찰은 임상적 성공이 기록된 사람 악성 종양의 범위에서 수용체 티로신 비활성의 결과와 일치하며 이들 나쁜-예후 환자의 치료를 위한 FGFR3 억제제의 임상적 발전을 장려한다. Druker, B. J. et al., N. Engl. J. Med., 2001; 344: 1031-1037; Demetri, G. D. et al., N. Engl. J. Med., 2002; 347: 472-480; Slamon, D. J. et al., N. Engl. J. Med., 2001; 344: 783-792; 및 Smith, B. D. et al., Blood, 2004; 103: 3669-3676.

글리코젠 신타아제 키나제 3(GSK-3)는 2개의 이소형태인 α 및 β 가 확인된 세린/트레오닌 키나제이다. Woodgett, Trends Biochem. Sci., 16: 177-81 (1991). 두개의 GSK-3 이소형태는 휴지 세포에서 구조적으로 활성이다. GSK-3는 원래 직접 인산화에 의해 글리코젠 신타아제를 억제하는 키나제로서 확인되었다. 인슐린 활성화 중에, GSK-3가 불활성화 되고, 이로써 글리코젠 신타아제의 활성화 및 가능하게는 글루코스 송달과 같은 다른 인슐린-의존성 사건을 허용한다. 후

속하여, GSK-3 활성은 인슐린과 같이, 수용체 티로신 키나제(RTK)를 통해 신호화하는 다른 성장 인자에 의해 불활성화된다. 이러한 신호화 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); 및 Cross et al., *Biochem. J.*, 303: 21-26(1994).

GSK-3 활성을 억제하는 제제는 GSK-3 활성에 의해 매개되는 질환의 치료에 유용하다. 또한, GSK-3의 억제는 성장 인자 신호화 경로의 활성을 모방하여 그 결과 GSK-3 억제제가 이러한 경로가 불충분하게 활성인 질병의 치료에 유용하다. GSK-3 억제제로 치료될 수 있는 질병의 예가 하기 설명된다.

진성 당뇨병은 만성적으로 상승된 수준의 혈액 글루코스(고혈당증)의 존재에 의해 정의되는 심각한 대사 질병이다. 고혈당증의 이러한 상태는 펩티드 호르몬, 인슐린의 활성의 상대적 또는 완전한 결핍의 결과이다. 인슐린은 췌장의 β 세포에 의해 생성되고 분비된다. 인슐린은 글루코스 이용, 단백질 합성, 및 글리코겐과 같은 탄수화물 에너지의 형성 및 저장을 촉진하는 것으로 보고된다. 글루코스는 중합체화 된 글루코스의 형태인 글리코겐으로서 체내에 저장되며, 이것은 다시 글루코스로 전환되어 대사 요구를 충족한다. 정상 조건하에서, 인슐린은 글루코스 자극에 따라서 기저 비율 및 증가된 비율로 분비되어 글루코스의 글리코겐으로의 전환에 의한 대사 항상성을 모두 유지시킨다.

용어 진성 단백질은 몇가지 상이한 고혈당 상태를 포함한다. 이들 상태는 제 1형(인슐린-의존성 진성 당뇨병 또는 IDDM) 및 제 2형(비-인슐린 의존성 진성 당뇨병 또는 NIDDM) 당뇨병을 포함한다. 제 1형 당뇨병에 걸린 개체에 존재하는 고혈당증은 생리학적 범위 내 혈액 글루코스 수준을 유지하기에 불충분한 인슐린의 결핍, 감소, 또는 비존재 수준과 관련한다. 전통적으로, 제 1형 당뇨병은 일반적으로 비경구 루트에 의해 인슐린의 대체 투여량의 투여에 의해 치료된다. GSK-3 억제는 인슐린-의존성 과정을 자극하므로, 제 1형 당뇨병의 치료에 유용하다.

제 2형 당뇨병은 노화에 있어서 점차 우세한 질병이다. 그것은 초기에 인슐린에 대한 감소된 민감성 및 인슐린 농도를 순환시킴에 있어서 보상적 상승을 특징으로 하며, 후자는 정상 혈액 글루코스 수준을 유지시키는 것을 필요로 한다. 증가된 인슐린 수준은 췌장 베타 세포로부터 증가된 분비에 의해 야기되며, 결과의 고인슐린혈증은 당뇨병의 심혈관 합병증과 관련된다. 인슐린 내성이 더 나빠질수록, 췌장 베타 세포 상 요구는 췌장이 더이상 적절한 수준의 인슐린을 제공할 수 없어서, 혈액 내 상승된 글루코스 수준을 야기할 때까지 꾸준히 증가한다. 궁극적으로, 현성 고혈당증 및 고지혈증은 심혈관 질환, 신부전 및 실명을 포함하여, 당뇨병과 관련한 지독한 장기간의 합병증으로 유도를 발생한다. 제 2형 당뇨병을 야기하는 정확한 메카니즘은 알려져 있지 않고, 부적절한 인슐린 반응에 더하여, 골격근으로의 손상된 글루코스 수송 및 증가된 간 글루코스 생성을 결과로 가져온다. 식이요법 변형이 종종 효과가 없으므로, 대부분의 환자들은 궁극적으로 질병의 합병증의 진행을 예방 및/또는 지연시키기 위해 약학적 개입을 필요로 한다. 많은 환자들을 인슐린 분비를 증가시키기 위해, 설폰닐우레아를 포함하여 이용가능한 하나이상의 많은 경구 항-당뇨제로 치료할 수 있다. 설폰닐우레아 약물의 예는 간 글루코스 생성의 억제를 위한 메트포르민, 및 인슐린-민감성 약제인 트로글리타존(troglitazone)을 포함한다. 이들 약제의 이용에도 불구하고, 30-40%의 당뇨병은 이들 약제를 사용하여 적절히 제어되지 않아서 피하 인슐린 주사를 필요로 한다. 추가적으로, 각각의 이들 요법은 관련 부작용을 갖는다. 예를 들어, 설폰닐우레아는 저혈당증을 야기할 수 있으며 트로글리타존은 심각한 간 독성을 야기할 수 있다. 현재, 당뇨병 전증 및 당뇨병 환자의 치료를 위한 신규하며 향상된 약물에 대한 요구가 존재한다.

상기 설명되는 바와 같이, GSK-3 억제는 인슐린-의존성 과정을 자극하며 결과적으로 제 2형 당뇨병의 치료에 유용하다. 리튬 염을 사용하여 얻어진 최근의 데이터는 이 개념에 대한 증거를 제공한다. 리튬 이온은 최근 GSK-3 활성을 억제하는 것으로 보고되었다. Klein et al., *PNAS* 93: 8455-9 (1996). 1924년 이래로, 리튬은 혈장 글루코스 수준을 감소시키고, 글리코겐 흡수를 증가시키고, 인슐린의 효력을 증가시키고, 글루코스 신타아제 활성을 상승-조절시키며 피부, 근육 및 지방 세포 내 글리코겐 합성을 자극하는 능력을 포함하여 항당뇨 효과를 갖는 것으로 보고되었다. 그러나, 리튬은 아마도 GSK-3를 제외한 분자 표적 상 그것의 기록된 효과로 인하여, GSK-3 활성의 억제의 사용에 광범위하게 인정되지 않았다. 게다가 퓨린 유사체 5-이오도티베르시딘, 또한 GSK-3 억제제는 글리코겐 합성을 자극하며 랫트 간 세포 내 글루카곤 및 바소프레신에 의한 글리코겐 신타아제의 불활성을 길항한다. Fluckiger-Isler et al., *Biochem J.* 292:85-91 (1993); 및 Massillon et al., *Biochem J.* 299: 123-8 (1994). 그러나, 이 화합물은 다른 세린/트레오닌 및 티로신 키나제를 억제하는 것으로 보였다. Massillon et al., *Biochem J.* 299: 123-8 (1994).

진성 당뇨병에 걸린 환자의 관리의 주요한 목적 중 하나는 가능한 한 정상에 가까운 혈액 글루코스 수준을 달성하는 것이다. 일반적으로, 정상적인 식후 혈액 글루코스 수준을 얻는 것은 공복 고혈당증을 정상화하는 것 보다 더 어렵다. 또한, 일부 유행병학 연구는 식후 고혈당증(PPHG) 또는 고인슐린혈증은 진성 당뇨병의 대혈관 합병증의 발달에 대한 위험 인자에 독립적임을 제시한다. 최근, 상이한 약물동역학적 프로파일을 갖는 몇가지 약물이 개발되었으며, 이것은 PPHG를 표적한다. 이들은 인슐린 리스프로, 아밀린 유사체, 알파-글루코시다제 억제제 및 메글리티니드 유사체를 포함한다. 인슐린 리스프로는 보통의 사람 인슐린과 비교하여 보다 빠른 작용의 개시 및 단기간의 효험을 갖는다. 임상적 실험에서, 인슐린 리스

프로의 사용은 PPHG의 향상된 제어 및 고혈당증 에피소드의 감소된 발생수와 관련되었다. 레파글리니드, 메글리티니드 유사체는 단기-작용성 인슐린 친화성 제제이며, 식사 전에 제공되는 경우, 내인성 인슐린 분비를 자극하고 식후 고혈당증 진폭을 낮춘다. 인슐린 리스프로 및 레파글리니드는 식후 고인슐린혈증과 관련한다. 반대로, 아밀린 유사체는 위 비우기와 위 흡수 표면으로 영양분의 송달을 늦춤으로써 PPHG를 감소시킨다. 또한, 아카르보스, 미글리톨 및 보글리보스와 같은 알파-글루코시다제 억제제는 첫째로 탄수화물-소화 효소를 방해하고 글루코스 흡수를 지연시킴으로써 PPHG를 감소시킨다. Yamasaki et al., *Tohoku J Exp Med* 1997; 183(3): 173-83. 또한, 본 발명의 GSK 억제제는 공복 고혈당증의 치료뿐 아니라 식후 고혈당증의 치료에 있어서, 단독으로 또는 상기 제시한 약제와 조합하여 이용한다.

GSK-3는 또한 알츠하이머 병(AD)와 관련한 생물학적 경로와 연루된다. AD의 특징적인 병리학적 특징은 아밀로이드 전구체 단백질(APP), 소위 β -아밀로이드 펩티드(β -AP)의 비정상적으로 진행된 형태의 세포의 플라크 및 대개 고인산화 된 tau 단백질로 구성된 손상된 나선형 필라멘트(PHF)를 함유하는 세포내 신경섬유 농축체의 발달이다. GSK-3는 특징적인 PHF tau의 비정상 부위 상에서 시험관 내 tau 단백질을 인산화시키는 것으로 발견된 수많은 키나제 중 하나이며, 또한 살아있는 세포 및 동물에서 이것을 행하는 것으로 증명된 유일한 키나제이다. Lovestone et al., *Current Biology* 4 : 1077-86 (1994); 및 Brownlee et al., *Neuroreport* 8 : 3251-3255 (1997). 더욱이, GSK-3 키나제 억제제, LiCl은 세포 내 tau 고인산화를 막는다. Stambolic et al., *Current Biology* 6 : 1664-8 (1996). 따라서, GSK-3 활성화는 신경섬유 농축체의 생성 및 결과적으로 질병 진행에 기여할 수도 있다. 최근 GSK-3 β 는 AD 병인, 프리제닐린 1(PS 1) 내 다른 주요 단백질과 관련한다는 것을 나타냈다. Takashima et al., *PNAS* 95: 9637-9641(1998). PS1 유전자 내 돌연변이는 β -AP의 증가된 생성을 이끌지만, 저자는 또한 돌연변이 PS1 단백질이 GSK-3 β 에 보다 밀착하여 결합하며 PS1의 동일한 지역에 결합된 tau의 인산화를 가능케한다는 것을 증명한다.

다른 GSK-3 기질, β -카테닌이 PS1에 결합함을 보였다. Zhong et al., *Nature* 395: 698-702 (1998). 세포질 β -카테닌은 GSK-3에 의한 인산화의 붕괴를 목적으로 하며 감소된 β -카테닌 활성화는 β -AP 유도된 뉴런 아포토시스로의 뉴런 세포의 증가된 민감성과 연관된다. 결과적으로, 돌연변이 PS1을 갖는 GSK-3 β 의 증가된 연합은 PS1-돌연변이 AD 환자의 뇌에서 그리고 뉴런 세포에서 질병 관련 증가에서 관찰된 감소된 수준의 β -카테닌에 대하여 설명할 수도 있다. 이들 관찰과 일치하여, GSK-3 안티센스이지만, 센스가 아닌 것의 주사는 시험관 내 뉴런 상 β -AP의 병리학적 효과를 차단하여, 세포사의 개시의 24 시간 지연 및 1 시간에 12 내지 35%의 증가된 세포 생존을 결과로 가져온다. Takashima et al., *PNAS* 90: 7789-93. (1993). 이들 후자의 연구에서, 세포사에 관한 효과는 세포내 GSK-3 활성화의 배가에 우선하여(β -AP 투여의 3-6 시간 내), 그것의 기질로 근접의 GSK-3를 증가시키는 유전적 메커니즘에 더하여, β -AP는 사실상 GSK-3 활성을 증가시킬 수도 있음을 제안하였다. 또한 AD 내 GSK-3의 역할에 대한 증거는 GSK-3의 단백질 발현 수준(그러나, 이 경우에, 특이적 활성이 아님)이 AD에 대한 정상 뇌 조직의 시냅소솜 후 상청액의 50% 까지 증가되었다. Pei et al., *J.Neuropathol Exp.*, 56: 70-78 (1997). 따라서, GSK-3의 특이적 억제제는 알츠하이머 병의 진행을 지연시켜야 한다.

상기 설명되는 리튬의 효과에 더하여, 양극성 질환(조울 증후군)을 치료하기 위한 리튬의 사용의 장기간의 역사가 존재한다. 리튬에 대한 이 임상적 반응은 양극성 질환의 병인에서 GSK-3 활성화의 연루를 반영할 수도 있으며, 이 경우 GSK-3 억제제는 상기 지적과 관련될 수 있다. 이 개념을 지지하여, 양극성 질환의 치료에서 통상적으로 사용된 다른 약물인 발프로에이트가 또한 GSK-3 억제제임을 최근 나타냈다. Chen et al., *J. Neurochemistry*, 72: 1327-1330(1999). 리튬 및 다른 GSK-3 억제제가 양극성 질환을 치료하는데 작용할 수도 있는 하나의 메커니즘은 신경전달물질인 글루타메이트에 의해 유도된 비정상적 고수준의 자극에 영향받기 쉬운 뉴런의 생존을 증가시킬 것이다. Nonaka et al., *PNAS* 95: 2642-2647 (1998). 글루타메이트-유도된 뉴런 흥분독소는 또한 뇌경색, 뇌 외상 및 세균 감염과 같은 급성 손상과 연관된 신경변성의 주요 원인인 것으로 여겨진다. 더욱이, 과도한 글루타메이트 신호화는 알츠하이머병, 헌팅턴병, 파킨슨병, AIDS 관련 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS) 및 다발성 경화증(MS)과 같은 질병에서 보인 만성 신경 손상의 인자인 것으로 여겨진다. Thomas, *J. Am. Geriatr. Soc.* 43: 1279-89 (1995). 결과적으로, GSK-3 억제제는 이들 및 다른 신경변성 질환의 유용한 치료법을 제공한다.

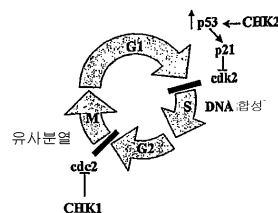
GSK-3는 전사 인자 NF-AT를 인산화하며 칼시네우린(calcineurin)의 효과와는 반대로, 핵으로부터 그것의 유출을 촉진한다. Beals et al., *Science* 275: 1930-33 (1997). 따라서, GSK-3는 NF-AT를 통한 초기 면역 반응 유전자 활성을 차단하며, GSK-3 억제제는 면역 반응의 활성을 허용하거나 연장하기 쉬울 수도 있다. 따라서, GSK-3 억제제는 특정 사이토카인의 면역자극성 효과를 연장 및 유력하게 하는 것으로 여겨지며, 이러한 효과는 중앙 면역요법 또는 사실상 일반적으로 면역요법을 위한 그 사이토카인들의 효능을 증가시킬 수도 있다.

리튬은 다른 생물학적 효과를 갖는다. 시험관 내 및 생체 내 모두에서, 조혈의 잠재적 자극원이다. Hammond et al., *Blood* 55: 26-28(1980). 개에서, 탄산리튬을 재발하는 호중성 백혈구 감소증을 제거하였고 다른 혈액 세포 수를 정상화하였다.

Doukas et al. Exp. Hemato. 14: 215-221 (1986). 리튬의 이 효과들이 GSK-3의 억제제를 통하여 매개된다면, GSK-3 억제제는 훨씬 더 광범위한 용도를 가질 수도 있다. GSK-3의 억제제가 많은 질병의 치료에 유용하기 때문에, GSK-3의 신규한 억제제의 확인이 매우 바람직할 것이다.

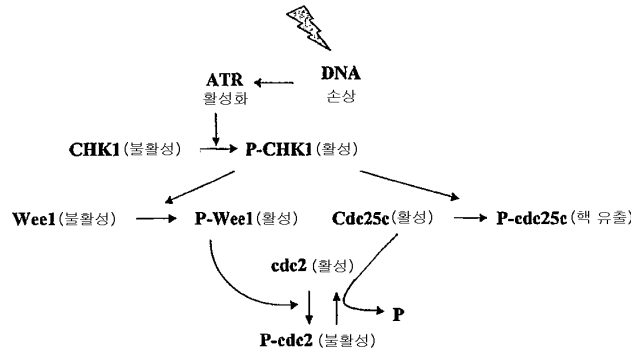
NEK-2는 포유동물 세린 트레오닌 키나제이며, 이것은 아스페르길러스 니들란균(fungus *Aspergillus nidulans*)으로부터의 NimA 키나제에 구조적으로 관련된다. NimA의 돌연변이는 세포의 G2 단계 정지를 결과로 가져오고 wt NimA의 과잉 발현은 포유동물 세포에서 이소성으로 발현될 때 조차도, 미성숙 염색질 응축을 결과로 가져온다. 단백질 및 키나제 수준은 세포 주기의 S/G2 단계에서 피크이다. 또한, NimA는 핵 및 방추극체(spindle pole body)에 대한 cdk1/사이클린B 착체의 국소화를 필요로 하는 것으로 보인다. 히스톤 H3는 키나제에 대한 시험관 내 기질인 것으로 보이며, 또한, 이것이 생체 내의 경우라면, 염색체 응축에서 키나제의 역할을 설명할 수도 있다. 6개의 NimA 키나제는 포유동물에서 낱자를 기입하는 것으로 확인되었으며, 이들, NEK-2는 NimA와 가장 밀접히 관련되는 것으로 보인다. 또한, 그것의 활성은 S/G2 단계에서 피크인, 조절된 세포 주기이다. 그러나, NEK-2의 발현은 염색질 응축에 영향을 미치지 않지만, 그 대신 아마도 중심립/중심립 부착의 손실로 인하여, 중심체의 뚜렷한 분열을 결과로 가져온다. NEK-2가 인산화에 의해 조절되고 단백질 포스파타제 PP1과 상호작용할 수 있다는 증거가 존재한다. NEK-2는 도처에서 발현되며 정소에서 가장 풍부한 것으로 보인다. 단지 NEK-2 서열을 함유하는 Hyseq 균주군 374113은 림프절 전이(13.3x) 및 초기 종양(6.5x)에서 NEK-2의 극적인 과잉발현을 나타낸다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 NEK-2의 억제는 세포 증식을 억제하였으며 부드러운 한천에서 자라는 세포의 능력을 감소시켰다. 또한, 증가된 세포사가 시스플라틴의 존재 및 부재 모두에서 이들 세포에서 관찰되었다.

자외선 광, 전리 방사선, 환경적 제제 및 세포독성 약물은 세포 DNA 통합에 대한 손상을 결과로 가져올 수 있다. 이러한 손상이 DNA 복제 또는 세포 분열 중에 발생하는 경우, 그것은 장애에 큰 제약이며 세포사를 결과로 가져올 수도 있다. 세포 반응은 2개의 체크 포인트(S1/S 또는 G2/M) 중 하나에서 세포 주기를 정지시켜서 DNA 수선을 허용하거나 아포토시스를 개시할 것이다.



G1/S 체크포인트는 p53 전사 활성화 단백질에 의해 조절되고 이 중요한 단백질의 부재는 종종 발암의 중요한 단계이며, 따라서 p53을 종양 억제제로서 정의한다. 사실상, 거의 50%의 모든 암이 돌연변이로 인하여 p53을 결핍한다. T. Soussi, Ann. N. Y. AcadSci., 910,121 (2001). DNA 손상에 반응하여, 체크포인트 키나제 2(CHK-2)는 p53을 인산화하며 이것은 단백질의 안정화 및 p53 수준의 상승을 결과로 가져온다. A. Hirao et al., Science, 287,1824 (2000). 결과적으로, p21Waf1/Cip1과 같은 음성 세포주기 조절제가 활성화되며 G1/S 체크포인트에서 세포주기를 정지시킨다. B. Vogelstein et al., Nature, 408,307 (2000).

G2/M 체크포인트는 세린/트레오닌 체크포인트 키나제 1(CHK1)에 의해 모니터링된다. DNA 손상시, 단백질 키나제 ATR (모세혈관 확장성 조화운동불능 돌연변이된 - rad53 관련 키나제)이 활성화 된다. H. Zhao et al., Mol.CellBiol., 21,4129 (2001); Q. Liu et al., Genes Dev., 14,1448 (2000). CH1의 SATR-의존성 인산화는 Cdc25 및 Wee1의 인산화 및 궁극적으로 Cdc2의 불활성을 촉진한다. 따라서, Cdc25c의 CHK1 인산화는 세포질로 핵 유출에 대하여 표적하며 결과로서 Cdc25c 포스파타제가 탈인산화에 의해 Cdc2를 활성화하는데 무익하도록 제공된다. 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); 및 A. Lopez-Girona et al., Nature, 397,172 (1999). 또한, CHK1은 단백질 키나제 Wee1을 활성화하며, 이것은 Cdc2를 인산화하고 불활성화한다. J. Lee et al. Mol. Biol. Cell, 12,551 (2001); L. L. Parker et al., Science, 257,1955 (1992). 따라서, 이들 두개의 경로가 수렴하여 세포주기 정지를 결과로 가져온다. 세포 주기 정지는 종양 세포가 세포독성 제제에 의해 유도된 손상을 극복할 수 있는 장애의 메카니즘이므로, 신규한 치료제와 함께 이들 체크포인트의 폐기는 화학요법에 대한 종양의 민감성을 증가시켜야만 한다. 50%의 암에서 p53 돌연변이에 의한 이들 중 하나의 종양 특이적 폐기로 커풀링된 2개의 체크포인트의 존재를 이용하여 종양-선택적 제제를 설계할 수 있다. 따라서, p53이 없는 종양에서, G2/M 정지의 치료적 억제는 암세포가 DNA 손상 회복에 대한 선택권이 없으며 아포토시스를 결과로 가져온다. 정상 세포는 야생형 p53을 가지며 손상되지 않은 G1/S 체크포인트를 보유한다. 따라서 이들 세포는 DNA 손상 및 생존을 수정할 기회를 갖는다. G2/M 체크포인트를 폐기하는 화학탐지제의 설계를 위한 하나의 접근법은 중요한 G2/M 조절 키나제, CHK1의 억제제를 확인하는 것이다.



극성의 조절제인 HDAK로도 알려진 PAR-1은 2개의 중요한 발달 경로 사이의 연결을 나타내는 Wnt- β -카테닌 신호화의 조절자임을 나타냈다. Sun, T-Q. et al. Nature Cell Biology, 3,628-636 (2001) 참조. β -카테닌의 중요한 기능, 즉 세포 신호화에서 그것의 역할은 지난 수년간 밝혀졌다. β -카테닌은 Wingless/Wnt(Wg/Wnt) 신호화 경로에서 중요한 요소인, Drosophila 부분 극성 유전자 아르마딜로의 척추동물 유사체이다. Wingless는 많은 발달상 과정을 유발하여, Wnt가 척추 동물 유사체로 존재하는 Drosophila 내 세포간 신호이다. 세포 β -카테닌 외부로부터의 유사분열 신호의 부재하에서 샘종 폴립증 콜라이(APC) 유전자 생성물인, 세린 트레오닌 글리코젠 신타아제 키나제(GSK-3 β) 및 적응자 단백질 막신(또는 동종 콘덕틴)을 포함하는 착체에 격리되어, 유비퀴틴-프로테아좀 시스템에 의한 인산화 및 분해를 가능케한다. 착체 내 단백질의 기능 및 단백질 간 상호작용은 최근까지 미스터리한 어떤 것이었다. 착체의 최근 인지된 성분인 막신은 복합단백질 구조에서 스캐폴드 단백질로서 작용한다. 막신 조절성 착체의 형성은 GSK-3 β 활성화 및 β -카테닌 인산화 및 분해에 중요하며, 이것은 GSK-3 β 가 β -카테닌에 직접 결합하지 않지만 두개의 단백질 모두에 결합하는 막신의 존재를 필요로 하기 때문이다. 이 착체 형성은 세포질 β -카테닌이 없이 낮은 수준의 유지를 이끈다. 잔여 카테닌은 밀착 연결 및 액틴 세포골격 모두에서, 캐드헤린(cadherins)에 결합함으로써 함께 세포를 유지시킨다.

유사분열 신호가 분비된 글리코단백질의 Wg/Wnt 과 및 꼬불꼬불한 그들의 막 수용체의 연합에 의해, Wnt 경로에 의해 송달되는 경우, 그것은 흩뜨려진(Dsh) 단백질의 활성화를 이끌며, 이것이 세포막으로 모인다. 활성화 Dsh는 단백질 착체를 단백질 강하 조절하여, β -카테닌을 더이상 인산화하지 않을 수 있으며, 이어서 분해되지 않는다. Wnt 신호화가 얼마나 정확히 β -카테닌의 안정화로 이끄는지 여전히 불분명하지만, 중요한 단계는 아마도 Dsh의 도움으로 막신으로부터 GSK-3 β 의 분리이다. 막신에 결합되지 않은 GSK-3 β 와 함께, 그것은 β -카테닌을 인산화하여 β -카테닌 수준의 증가를 이끈다. 다른 제안된 모델은 Dsh에 의한 Wnt 신호화에 있어서 GSK-3 β 활성화의 억제가 막신의 탈인산화를 유도하여 β -카테닌에 대한 결합의 감소된 효율을 결과로 가져오는 것이다. 인산화 및 분해 착체로부터의 β -카테닌의 방출은 β -카테닌 안정화 및 신호화를 촉진한다. 그 다음에 시토솔 β -카테닌이 없는 결과의 증가는 핵으로 들어간다. 이것은 핵으로 전위하고 전사 인자 Lef 및 Tcf에 직접 결합하여, 유전자 발현의 활성을 이끄는 유리 시토솔 β -카테닌의 증가를 결과로 가져온다. 최근, 이들 전사 인자의 표적 유전자가 확인되었다. 그들은 아폽토시스를 억제하고 세포 증식 및 이동을 촉진하는데 참여하는 것으로 생각되며, c-myc 종양형성 유전자 및 세포 주기 조절자 사이클린 D1 중 하나를 포함한다.

성인 포유동물 세포의 악성 종양으로의 변형은 적어도 일부 종양에서, Wg/Wnt 경로의 확대를 반영하는 것으로 여겨진다. PAR-1 유전자는 세포 내 유리 β -카테닌의 생성뿐만 아니라 Wg/Wnt 활성 수준에 연루된다. Wg/Wnt의 강하 조절은 β -카테닌을 제한하는 것으로 보였으며, 이것은 항-아폽토시스 신호화에 연루된다. 본원에서 개시된 바와 같이 PAR-1을 억제할 수 있는 소분자 억제제는 암 셀라인에서 효험이 있는 것으로 나타났다. PAR-1(HDAK) 억제를 모니터링 하는 스크린은 세포-기재 분석에서 10 μ M 이하의 EC50 값을 갖는 Wnt 활성화의 효과적인 감소를 묘사한다. 따라서, 종양 셀라인 및 세포 아폽토시스의 자극을 통한 종양의 성장을 감소시키기 위해 Wg/Wnt 신호화 및 β -카테닌 생성을 억제할 수 있는 PAR-1의 소분자 억제제에 대한 필요성이 여전하다.

각종 인돌릴 치환된 화합물이 최근 WO 01/29025, WO 01/62251, 및 WO 01/62252호에서 개시되었으며, 각종 벤즈이미다졸릴 화합물이 최근 WO 01/28993호에 개시되었다. 이들 화합물들은 보고되는 바와 같이 수용체-유형 및 비-수용체 티로신 키나제 모두의 신호 도입을 억제, 조정, 및/또는 조절할 수 있다. 일부 개시된 화합물들은 인돌릴 또는 벤즈이미다졸릴 기에 결합된 퀴놀론 단편을 함유한다.

4-히드록시 퀴놀론 및 4-히드록시 퀴놀린 유도체의 합성이 본원에서 충분히 제시한 바와 같은 정도로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로 인용되는 수많은 참고문헌들에 개시되어 있다. 예를 들어, Ukrainets et al.은 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린의 합성을 개시하였다. Ukrainets, I. et al., Tet. Lett. 42,7747-7748 (1995); Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 2,239-241 (1992). Ukrainets는 또한 경련억제 및 갑상선

억제 활성의 다른 4-히드록시퀴놀론 및 1H-2-옥소-3-(2-벤즈이미다졸릴)-4-히드록시퀴놀론과 같은 티오 유사체의 합성을 개시하였다. Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 1, 105-108 (1993); Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 8, 1105-1108 (1993); Ukrainets, I. et al., Chem. Heterocyclic Comp. 33, 600-604, (1997).

각종 퀴놀린 유도체의 합성이 WO 97/48694호에 개시된다. 이들 화합물은 핵 호르몬 수용체에 결합할 수 있으며 골아세포 증식 및 뼈 성장을 자극하는데 유용할 수 있는 것으로 개시된다. 또한, 화합물들은 핵 호르몬 수용체 과와 관련한 질병의 치료 또는 예방에 유용한 것으로 개시된다.

퀴놀론의 벤젠 고리가 황 기로 치환된 각종 퀴놀린 유도체가 WO 92/18483호에 개시된다. 이들 화합물은 약학적 제형으로 유용하며 약제로서 개시된다. 광중합가능 조성물에서 사용을 위한 또는 발광성 특성을 위한 퀴놀론 유도체의 제조를 설명하는 참고문헌은 다음을 포함한다: Okamoto et al.에 의해 공개된 미국 특허 제 5,801, 212; JP 8-29973; JP 7-43896; JP 6-9952; JP 63-258903; EP 797376; 및 DE 23 63 459로서, 이것은 모두 본원에서 충분히 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로 인용된다.

엔지오제니시스를 억제하는데 유용한 것으로서 설명된 각종 퀴놀린은 벤즈이미다졸 화합물 및 혈관 내피 성장 인자 수용체 티로신 키나제가 각각 본원에서 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로서 여기서 인용된 미국 특허 출원 제 09/951,265 및 WO 02/22598호 (2002년 3월 21일자로 공개됨), 미국 특허 출원 제 09/943,382 및 WO 02/18383호 (2002년 3월 7일자로 공개됨), 및 미국 특허 출원 제 10/116, 117호 (US 20030028018A1로서 2003년 2월에 공개됨)에 개시되어 있다.

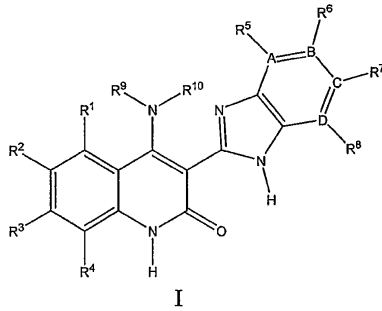
이 출원이 우선권을 주장하는 하기 문서의 각각이 참고문헌이 본원에서 충분히 제시한 바와 마찬가지로 그 전체가 모든 목적에 대하여 참고로서 여기서 또한 인용된다: 2002년 8월 23일자로 출원된 미국 일련 번호 제 60/405,729호; 2002년 11월 13일자로 출원된 미국 일련 번호 제 60/426,107호; 2002년 11월 13일자로 출원된 미국 일련 번호 제 60/426,226호; 2002년 11월 13일자로 출원된 미국 일련 번호 제 60/426,282호; 2002년 11월 21일자로 출원된 미국 일련 번호 제 60/428,210호; 2003년 4월 3일자로 출원된 미국 일련 번호 제 60/460,327호; 2003년 4월 3일자로 출원된 미국 일련 번호 제 60/460,328호; 2003년 4월 3일자로 출원된 미국 일련 번호 제 60/460,493호; 2003년 6월 16일자로 출원된 미국 일련 번호 제 60/478,916호; 및 2003년 7월 1일자로 출원된 미국 일련 번호 제 60/484,048호.

모세관의 증식을 억제하고, 종양의 성장을 억제하고, 암을 치료하고, 당뇨병을 치료하고, 인슐린-의존성 과정을 자극하고, 알츠하이머병을 치료하고, 중추신경계 질환을 치료하고, 면역 반응을 연장하고, 중심체의 분열을 감소시키고, DNA 복구를 차단하고, 세포 주기 정지를 조정하고, 및/또는 FLT-1 (VEGFR1), VEGFR2 (KDR, Flk-1), VEGFR3, FGFR1, GSK-3, Cdk2, Cdk4, MEK1, CHK2, CK1 ϵ , Raf, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, FLT-3, NEK-2, CHK1, Rsk2, PAR-1, Cdc2, Fyn, Lck, Tie-2, PDGFR α , 및 PDGFR β 와 같은 효소를 억제하는 화합물, 및 약학적 제형 및 이러한 화합물을 함유하는 약제에 대한 계속적인 필요성이 존재한다. 또한, 이들이 필요한 환자 또는 피험체에 이러한 화합물, 약학적 제형, 및 약제를 투여하는 방법에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 섬유아세포 성장 인자 수용체 3를 억제하고 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 섬유아세포 성장 인자 수용체 3를 억제하고 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 화합물의 사용을 제공한다.

한 양태에서, 본 발명은 피험체에서 섬유아세포 성장 인자 수용체 3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 구조식 I의 화합물, 상기 화합물의 호변체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 피험체에 투여하는 것을 포함한다. 섬유아세포 성장 인자 수용체 3는 투여 후 피험체 내에서 억제된다. 또한, 본 발명은 피험체에서 섬유아세포 성장 인자 수용체를 억제하고 및/또는 피험체에서 섬유아세포 성장 인자 수용체에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 약제의 제조에 있어서 구조식 I의 화합물, 상기 화합물의 호변체, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 그들의 혼합물의 사용을 제공한다. 구조 I은 하기 식을 가지며:



식중

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 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 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 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S-헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 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)(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)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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)(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-헤테로시클릴 기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^2 및 R^3 는 -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, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 아릴옥시 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)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-아릴, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-아릴, 치환 및 비치환 -C(=O)-아랄킬, 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, C(=O)-O-아릴 기-C(=O)-O-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되며;

R⁴는 -H 및 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R⁵ 및 R⁸은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 독립적으로 선택되며; 또는 R⁵는 A가 질소라면 부재할 수도 있으며; 또는 R⁸은 D가 질소라면 부재할 수도 있으며;

R⁶ 및 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아릴알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, 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)₂ 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 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)(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)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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)(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-헤테로시클릴 기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R⁶는 B가 질소라면 부재하고; 또는 R⁷은 C가 질소라면 부재하며;

R⁹은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, -NH₂, 및 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R¹⁰은 H이다.

일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이다.

일부 구체예에서, R⁹은 H이다.

일부 구체예에서, R^1 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 또는 비치환 시클로알킬 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 또는 비치환헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^1 은 -F이다.

일부 구체예에서, R^2 는 -H, -Cl, -F, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬, 치환 또는 비치환 페닐 기, 치환 또는 비치환 티오펜 기, 치환 또는 비치환 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐 기, 치환 또는 비치환 피리디닐 기, 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알콕시 기, 치환 또는 비치환 피리디닐알콕시 기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노 기, 또는 -CO₂H로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^2 는 -H이다.

일부 구체예에서, R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, 메톡시, 또는 디메틸아미노 기. 일부 이러한 구체예에서, R^3 는 -H이다.

일부 구체예에서, R^4 는 H이다.

일부 구체예에서, R^5 는 H이고 R^8 은 H이다.

일부 구체예에서, R^6 또는 R^7 중 적어도 하나는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기이다. 일부 이러한 구체예에서, R^6 또는 R^7 중 적어도 하나는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기이고 헤테로시클릴 기는 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 티오모르폴린, 호모피페라진, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로푸란, 또는 테트라히드로피란으로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R^6 또는 R^7 중 하나는 치환 또는 비치환 모르폴린 기, 또는 치환 또는 비치환 피페라진 기로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R^6 또는 R^7 중 하나는 N-메틸 피페라진과 같은 N-알킬 치환 피페라진이다. 여전히 다른 이러한 구체예에서, R^6 또는 R^7 중 하나는 N-알킬 치환 피페라진이고 나머지의 R^6 또는 R^7 은 H이며, R^5 및 R^8 은 모두 H이다.

일부 구체예에서, 생물학적 상태는 다발성 골수종이며 피험체는 t(4;14) 염색체 전위를 갖는 다발성 골수종 환자이다.

일부 구체예에서, 생물학적 상태는 다발성 골수종이고, 피험체는 다발성 골수종 환자이며, 다발성 골수종은 섬유아세포 성장 인자 수용체 3를 발현한다.

일부 구체예에서, 피험체는 다발성 골수종 세포를 갖는 다발성 골수종 환자이고, 또한 아폽토시스 세포사는 피험체에 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물의 투여 후 다발성 골수종 세포에서 유도된다. 일부 구체예에서, 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물이 다발성 골수종 환자인 피험체의 다발성 골수종 세포에서 아폽토시스 세포사를 유도하는 약제를 제조하는데 사용된다.

일부 구체예에서, 다발성 골수종 환자이며, 또한 골용해성 뼈손실은 피험체에 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 투여한 후 피험체에서 유도된다. 일부 구체예에서, 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물이 다발성 골수종 환자인 피험체에서 골용해성 뼈손실을 감소시키기 위한 약제를 제조하는데 사용된다.

일부 구체예에서, 피험체는 다발성 골수종 환자이며, 방법은 구조식 I의 화합물의 투여 전, 중 또는 후에 피험체에 텍사메타손을 투여하는 것을 더 포함한다.

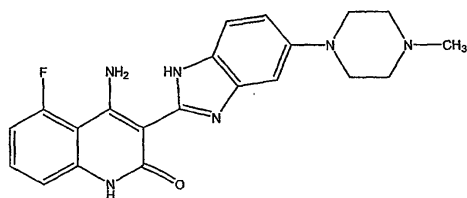
일부 구체예에서, 본 발명은 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물 및 텍사메타손을 포함하는 조성물을 제공한다.

일부 구체예에서, 본 발명은 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 포함하는 조성물, 및 피험체에서 섬유아세포 성장 인자 수용체 3을 억제하고 및/

또는 피험체에서 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 의해 매개되는 생물학적 질환을 치료할 때 동시, 분리, 또는 순차적 사용을 위한 조합된 제조물로서 텍사메타손을 제공한다. 일부 이러한 구체예에서, 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물 및 텍사메타손이 단일 조성물로서 제공되는 반면, 다른 구체예에서, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물 및 텍사메타손이 키트의 일부로서 분리하여 제공된다.

일부 구체예에서, 구조식 I의 화합물 또는 그것의 호변체의 락테이트 염이 피험체에 투여되며 및/또는 약제를 제조하는데 사용된다.

일부 구체예에서, 구조식 I의 화합물은 하기 식을 갖는다



본 발명은 섬유아세포 성장 인자 수용체 3를 억제하거나 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 의해 매개되는 다발성 골수종과 같은 생물학적 상태를 치료하는데 사용하기 위하여 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 및 그것의 혼합물의 사용을 제공한다. 섬유아세포 성장 인자 수용체 3를 억제하기 위하여 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 의해 매개되는 어떤 생물학적 상태를 치료하는데 사용하기 위한 약제의 조제 및 제조에 있어서 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 및 그것의 혼합물을 더 제공한다. 일부 구체예에서, 화합물은 바이알, 앰플, 또는 다른 약학적 제형 저장 디바이스에서 약제를 제조하기 위해 사용될 수도 있으며 이러한 저장 디바이스들은 섬유아세포 성장 인자 수용체 3를 억제하기 위한 설명서와 같이 적용을 위한 설명서 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 갖는 피험체를 치료하기 위한 설명서를 포함할 수도 있는 라벨을 포함할 수도 있다.

또한 본 발명의 목적, 특징 및 이점이 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 nu/nu 마우스 내 KM12L4a 결장 종양에서 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 종양 성장 억제의 그래프이다.

도 2는 생체 내 마트리젤 엔지오제네시스 모델에서 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에 엔지오제네시스의 억제의 그래프이다.

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

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

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

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

도 7은 erbB2-과잉 발현 난소 종양 모델, SKOV3ip1에서 트라스츄마브(trastuzumab)와 조합하여 투여된 50 mg/kg/일수 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 종양 성장 억제제의 그래프이다.

도 8은 A431 표피유사 종양 모델 내 ZD1839와 조합하여 투여된 50 mg/kg/일수 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 종양 성장 억제제의 그래프이다.

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

도 10은 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 랫트 대동맥 고리로부터 내피세포의 발생의 억제를 나타내는 그래프이다.

도 11은 SCID-NOD 마우스 내 MV4-11(FLT-3 ITD 돌연변이) 종양 모델에서 10, 30, 및 70 mg/kg/일수 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에 종양 성장 억제제의 그래프이다.

도 12는 SCID-NOD 마우스 내 MV4-11(FLT-3 ITD 돌연변이)에서 30 mg/kg/일수 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 상이한 종양 크기(300, 500, 1000 mm³)로 출발하는 종양 성장 억제제의 그래프이다.

도 13은 SCID-NOD 마우스 내 MV4-11(FLT-3 ITD 돌연변이) 종양 모델에서 매일 경구 1일 1회, 또는 7일 투여/7일 비투여로 투여된 30 mg/kg/일수 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에서 종양 성장 억제제의 그래프이다.

도 14는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 KMS11, OPM-2, 및 H929를 포함하는 다발성 골수종 셀라인의 증식을 억제하는 것을 나타내는 그래프이다.

도 15는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 KMS 11 세포 내 0.5 μM에서 FGFR3 인산화를 억제하는 것을 나타내는 웨스턴 블롯이다.

도 16A, 16B, 및 16C는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 KMS 11 세포(도 16A)내 0.5μM에서, OPM-2 세포(도 16B) 내 0.1μM에서 ERK 인산화를 억제하며, H929 세포(도 16C) 내 최대 5μM에서 ERK 인산화에 영향을 미치지 않음을 보여주는 웨스턴 블롯이다.

도 17은 아넥신VPE 염색에 의해 측정되는 바와 같이, KMS 11 세포의 아포토시스를 나타내는 그래프이며, 이때 이러한 세포들은 각종 농도에서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 배양하였다.

도 18은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 72 시간 동안 세포와 함께 배양되는 경우 KMS 11 세포의 세포 주기에 적게 영향을 미치지만 아포토시스를 유도하지는 않음을 나타내는 그래프이다.

도 19는 아넥신VPE 염색에 의해 측정되는 바와 같이, OPM-2 세포의 아포토시스를 나타내는 그래프이며, 이때 이러한 세포들은 각종 농도에서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 배양시켰다.

도 20은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 72시간 동안 세포와 함께 배양되는 경우 OPM-2 세포의 세포 주기에 적게 영향을 미치지만 아포토시스를 유도하지 않음을 나타내는 그래프이다.

도 21은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 세포와 함께 배양되는 경우 H929 세포의 세포 주기에 적게 영향을 미침을 나타내는 그래프이다.

도 22는 마우스 골수아세포 셀라인 M-NFS-60의 M-CSF 매개된 증식이 세포가 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온(220 nM의 EC_{50})과 함께 배양되는 경우 억제됨을 나타내는 그래프이다.

도 23은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 B9 세포를 발현하는 FGFR3이지만, 부모 인터루킨-6(IL6) 자극된 세포의 생존을 억제하는 것을 나타내는 그래프이다. 수치는 4개의 독립적 실험의 평균 $\pm$ 표준 편차를 나타낸다.

도 24는 아넥신 V 결합 및 프로피디움 요오드화물 배제의 유동 혈구측정 분석과 함께 평가된 바와 같이 각종 사람 골수종 셀라인에서 아포토시스를 나타내는 그래프이다. KMS11, KMS18, OPM2, H929, 및 8226 세포를 비히클(어둡게 칠하지 않은 막대); 100 nM(어둡게 칠한 막대) 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 및 500 nM(교차된 평행선 무늬의 막대) 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 배양하였다. 수치는 4개의 독립적 실험의 평균 $\pm$ 표준 편차를 나타낸다.

도 25A-25D는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 FGF-매개 ERK 1/2 인산화를 억제하며 1차 다발성 골수종 세포를 발현시키는 FGFR3에서 세포독성을 유도하는 것을 나타내는 그래프이다. 도 25A는 FGFR3 항체(열림) 또는 래빗 전-면역 혈청(채워짐)으로 염색된 후 양 항-래빗 FITC로 염색된 세포의 유동 세포측정을 사용하여 얻은 그래프를 나타낸다. 골수종 세포는 CD138 표지에 의해 확인하였다. 도 25B는 aFGF(-)의 부재(채워짐) 또는 존재하에서 배양되거나 또는 500 nM 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온으로 2시간 동안 사전-배양된 후 aFGF로 자극된 1차 골수종 세포의 유동 세포측정을 사용하여 얻어진 그래프를 나타낸다. ERK1/2 인산화는 유동 세포측정을 사용하여 평가하였다. 도 25C 및 25D는 DMSO(도 25C) 또는 500 nM 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온(도 25D)의 존재하에서 성장 배지에서 배양된 1차 골수종 세포의 유동 세포측정을 사용하여 얻은 그래프이다. 세포를 7일 후에 수확하고 아넥신 V-FITC로 염색하고 유동 세포측정에 의해 분석하였다. 골수종 세포를 CD38⁺/CD45⁻ 표지에 의해 확인하였다. CD38⁺/CD45⁻/아넥신 V⁺ 세포의 총 백분율이 우측 상부 4분면에 나타난다.

도 26A 및 26B는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 인터루킨-6(IL6), 인슐린 성장 인자(IGF-1), 및 골수 기질 세포(BMSC)의 존재하에서 KMS11 세포의 생존을 억제하는 것을 나타내는 그래프이다. 도 26A는 KMS11 세포가 50 ng/mL IL6 또는 50 ng/mL IGF-1의 존재 또는 부재하에 DMSO(어둡게 칠하지 않은 막대); 100 nM (어둡게 칠한 막대) 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 및 500 nM (교차된 평행선 무늬의 막대) 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 배양된 그래프이다. 세포 생존은 48 시간 후 MTT 분석에 의해 평가되었다. 도 26B는 단독으로 또는 KMS11과 함께 BMSC가 DMSO(어둡게 칠하지 않은 막대); 100 nM (어둡게 칠한 막대) 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 및 500 nM (교차된 평행선 무늬의 막대) 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 배양된 그래프이다. 생존은 96 시간 후 MTT 분석에 의해 평가되었다. 데이터는 평균의 4배 배양 $\pm$ 표준 편차를 나타낸다.

도 27은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 220 nM의 EC_{50} 을 갖는 M-NFS-60, M-SCF 성장 구동된 마우스 골수아세포 라인의 증식을 억제함을 보여주는 그래프이다. M-NFS-60 세포를 M-CSF의 존재 및 GM-CSF 없이 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 일련의 희석과 함께 배양하였다. 생존가능 세포의 수는 Cell Titer-GloTM 분석을 사용하여 72 시간 후 분석하였다.

도 28은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 FGFR3 인산화를 억제하고 생체 내 항-종양 영향을 나타낸다. 종양 크기가 200 mm³에 이를 때, 마우스를 비히클 단독으로 또는

다양한 투여량의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 21일 동안 경구 급식에 의해 수여받도록 무작위로 할당하였다(8-10/그룹). 그래프는 치료의 일수의 함수로서 종양 부피 (평균 $\pm$ 표준 편차)를 보여준다.

도 29는 화학식 I의 화합물에 의한 KM12L4a 종양 억제를 보여준다.

도 30은 KM12L4a 종양-부담 마우스 내 KM12L4a 종양 성장의 억제율에 대한 Cmax 및 AUC를 나타낸다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 GSK-3, Cdk2, Cdk4, MEK1, NEK-2, CHK2, CK1 ϵ , Raf, CHK1, Rsk2, PAR-1, Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, FLT-3, Fyn, Lck, 및 Tie-2를 포함하는, 세린/트레오닌 키나제 및 티로신 키나제의 억제제로서 작용하는 신규한 부류의 화합물에 관한다. 본 발명은 또한 이들 방법에서 사용되는 화합물에 관한다. 이들 화합물은 이러한 억제제가 필요한 환자를 치료하는데 유용한(예를 들어, 암을 앓고 있는 환자들) 약학적 제형으로 제형될 수 있다. 본원에서 설명된 화합물들은 또한 모세관 증식을 감소시키고 사람 및 세포 피험체 내 암 및 다른 의학적 또는 세포 상태의 치료에서 유용하다.

하기 약어 및 정의가 본 출원 전체에서 사용된다:

"ALS"는 근위축성 측삭 경화증을 나타내는 약어이다.

"AD"는 알츠하이머병을 나타내는 약어이다.

"APP"는 아밀로이드 전구체 단백질을 나타내는 약어이다.

"bFGF"는 기본 섬유아세포 성장 인자를 나타내는 약어이다.

bFGFR으로도 일컫는 "FGFR1"는 섬유아세포 성장 인자 FGF와 상호작용하는 티로신 키나제를 나타내는 약어이다.

"Cdc 2"는 세포 분열 주기 2를 나타내는 약어이다.

"Cdk 2"는 사이클린 의존성 키나제 2를 나타내는 약어이다.

"Cdk 4"는 사이클린 의존성 키나제 4를 나타내는 약어이다.

"Chk 1"은 체크포인트 키나제 1을 나타내는 약어이다.

"CK1 ϵ "은 카세인 키나제 1(ϵ)을 나타내는 세린/트레오닌 키나제이다.

"c-ABL"은 Abelson 백혈병 바이러스로부터 최초로 단리된 발암 생성물을 나타내는 티로신 키나제에 대한 약어이다.

"C-Kit"는 또한 줄기 세포 성장 인자 수용체 또는 비만 세포 성장 인자 수용체로서 알려져 있다.

"FGF"는 FGFR1과 상호작용하는 섬유아세포 성장 인자에 대한 약어이다.

"FGFR3"은 종종 다발성 골수종-형 암에서 발현되는 티로신 키나제 섬유아세포 성장 인자를 나타내는 약어이다.

"Flk-1"은 키나제-삽입 도메인 티로신 키나제 또는 KDR(사람)로서도 알려지거나, 혈관 내피 성장 인자 수용체-2 또는 VEGFR2(KDR(사람), Flk-1(마우스))로서도 알려진 태아 간 티로신 키나제 1을 나타내는 약어이다.

"FLT-1"은 혈관 내피 성장 인자 수용체-1 또는 VEGFR1으로서도 알려진 fms-유사 티로신 키나제-1을 나타내는 약어이다.

"FLT-3"은 줄기 세포 티로신 키나제 I(STK I)으로서도 알려진 fms-유사 티로신 키나제-3를 나타내는 약어이다.

"FLT-4"는 VEGFR3로서도 알려진 fms-유사 티로신 키나제-4를 나타내는 약어이다.

"Fyn"은 SRC, FGR, YES에 관련한 FYN 발암 키나제를 나타내는 약어이다.

"GSK-3"는 글리코젠 신타아제 키나제 3를 나타내는 약어이다.

"p60src"는 원래 루 육종 바이러스(rous sarcoma virus)의 v-src 발암 유전자로 확인된 티로신 키나제이다.

"PAR-1"은 HDAK로서도 알려진, 또한 홀뜨려진 관련 키나제로서 알려진 키나제를 나타내는 약어이다.

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

"MEK1"은 Raf-MEK1-ERK을 형성하는 모듈에서 MAPK(미토젠 활성화 단백질 키나제) 신호 도입 경로 중 세린 트레오닌 키나제를 나타내는 약어이다. MEK1은 ERK(세포외 조절된 키나제)를 인산화한다.

"MS"는 다발성 경화증을 나타내는 약어이다.

"NEK-2"는 NIM-A 관련 키나제를 나타내는 약어이다.

"NIM-A"는 유사분열을 결코 의미하지 않는 약어이다.

"PDGF"는 혈소판 유래 성장 인자를 나타내는 약어이다. PDGF는 티로신 키나제 PDGFR α 및 PDGFR β 와 상호작용한다.

"PHF"는 손상된 나선형 필라멘트를 나타내는 약어이다.

"PS 1"은 프레세닐린(presenelin) 1을 나타내는 약어이다.

"Rsk2"는 리보솜 S6 키나제 2를 나타내는 약어이다.

"Raf"는 MAPK 신호 도입 경로에서 세린/트레오닌 키나제이다.

"RTK"는 수용체 티로신 키나제를 나타내는 약어이다.

"Tie-2"는 Ig 및 EGF 동족 도메인을 갖는 티로신 키나제를 나타내는 약어이다.

"VEGF"는 혈관 내피 성장 인자를 나타내는 약어이다.

"VEGF-RTK"는 혈고나 내피 성장 인자 수용체 티로신 키나제를 나타내는 약어이다.

일반적으로, 수소 또는 H와 같은 특정 요소에 대한 기준이 그 요소의 모든 동위언소를 포함하도록 의미한다. 예를 들어, R기가 수소 또는 H를 포함하도록 정의된다면, 그것은 또한 듀테륨 및 트리튬을 포함한다.

문구 "비치환 알킬"은 헤테로원자를 함유하지 않는 알킬 기를 나타낸다. 따라서, 문구는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 등과 같은 직선형 사슬 알킬 기를 포함한다. 또한 문구는 예로서 제공되는 하기를 포함하지만 이에 한정되지는 않는 직선형 사슬 알킬 기의 분지형 사슬 이성질체를 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. 또한, 문구는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸과 같은 시클로알킬 기와 같은 환형 알킬 기 및 상기 정의한 바와 같은 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기로 치환된 이러한 고리를 포함한다. 또한, 이에 한정되지는 않지만 아다만틸 노르보닐, 및 비시클로[2.2.2]옥

틸과 같은 다중환형 알킬 기 및 상기 정의한 바와 같은 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기로 치환된 이러한 고리들을 포함한다. 따라서, 문구 비치환 알킬 기는 1차 알킬 기, 2차 알킬 기, 및 3차 알킬 기를 포함한다. 비치환 알킬 기는 부모 화합물에서 하나 이상의 탄소 원자(들), 산소 원자(들), 질소 원자(들), 및/또는 황 원자(들)에 결합될 수도 있다. 바람직한 비치환 알킬 기는 1 내지 20 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기 및 환형 알킬 기를 포함한다. 1 내지 10 탄소 원자를 갖는 이러한 비치환 알킬 기가 바람직한 반면 더욱 더 바람직한 이러한 기들은 1 내지 5 탄소 원자를 갖는다. 가장 바람직한 비치환 알킬 기는 1 내지 3 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기를 포함하며 메틸, 에틸, 프로필, 및 $-CH(CH_3)_2$ 를 포함한다.

또한 문구 "치환 알킬"은 상기 정의한 바와 같은 비치환 알킬 기를 나타내며, 탄소(들) 또는 수소(들)에 대한 하나 이상의 결합이 이에 한정되지는 않지만, 예를 들어, F, Cl, Br, 및 I와 같은 할로겐화물 중 할로겐 원자; 히드록실 기, 알콕시 기, 아릴옥시 기, 및 에스테르 기와 같은 기들 중 산소 원자; 티올 기, 알킬 및 아릴 황화물 기, 설펜 기, 설폰닐 기, 및 설폰시드 기와 같은 기들 중 황 원자; 아민, 아마이드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, N-옥사이드, 이미드, 및 에나민과 같은 기들 중 질소 원자; 트리알킬실릴 기, 디알킬아릴실릴 기, 알킬디아릴실릴 기, 및 트리아릴실릴 기와 같은 기들 중 실리콘 원자; 및 다양한 다른 기들 중 다른 헤테로원자와 같은 비-수소 및 비-탄소 원자에 대한 결합에 의해 대체된다. 또한, 치환 알킬 기는 탄소(들) 또는 수소(들) 원자에 대한 하나 이상의 결합이 카르보닐, 카르복실, 및 에스테르 기들 중 산소와 같은 헤테로원자; 이민, 옥심, 히드라존, 및 니트릴과 같은 기들 중 질소에 대한 결합에 의해 대체되는 기들을 포함한다. 바람직한 치환 알킬 기는 다른 것들 중에서, 탄소 또는 수소 원자에 대한 하나 이상의 결합이 플루오르 원자에 대한 하나 이상의 결합에 의해 대체되는 알킬 기를 포함한다. 치환 알킬 기의 한 예는 트리플루오로메틸 기를 함유하는 트리플루오로메틸 기 및 다른 알킬 기이다. 다른 알킬 기는 탄소 또는 수소 원자에 대한 하나 이상의 결합이 산소 원자에 대한 결합에 의해 대체되는 것들을 포함하는데, 이러한 치환 알킬 기는 히드록실, 알콕시, 아릴옥시 기, 또는 헤테로시클릴옥시 기를 함유한다. 여전히 다른 알킬 기는 아민, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, (알킬)(아릴)아민, 디아릴아민, 헤테로시클릴아민, (알킬)(헤테로시클릴)아민, (아릴)(헤테로시클릴)아민, 또는 디헤테로시클릴아민 기를 갖는 알킬 기를 포함한다.

문구 "비치환 아릴"은 헤테로원자를 함유하지 않는 아릴 기를 나타낸다. 따라서, 문구는 이에 한정되지는 않지만, 예로서 페닐, 비페닐, 안트라세닐, 나프테닐과 같은 기들을 포함한다. 문구 "비치환 아릴"이 나프탈렌과 같은 응축 고리를 함유하는 기들을 포함하지만, 그것은 고리 원 중 하나에 대하여 결합된 알킬 또는 할로 기와 같은 다른 기들을 갖는 아릴 기를 포함하지 않는데, 톨릴과 같은 아릴 기들이 본원에서 하기 설명되는 바와 같이 치환 아릴 기인 것으로 고려되기 때문이다. 바람직한 비치환 아릴 기는 페닐이다. 그러나, 비치환 아릴 기가 부모 화합물 내 하나 이상의 탄소 원자(들), 산소 원자(들), 질소 원자(들), 및/또는 황 원자(들)에 대하여 결합될 수도 있다.

문구 "치환 아릴 기"는 치환 알킬 기가 비치환 알킬 기에 관하여 갖는 비치환 아릴 기에 관한 동일한 의미를 갖는다. 그러나, 치환 아릴 기는 또한 방향족 탄소 중 하나가 상기 설명된 비-탄소 또는 비-수소 원자 중 하나에 결합된 아릴 기를 포함하며 또한 아릴 기의 하나 이상의 방향족 탄소가 본원에서 정의된 바와 같이 치환 및/또는 비치환 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 기에 결합된 아릴 기를 포함한다. 이것은 아릴 기의 2개의 탄소 원자가 융합된 고리 시스템(예를 들어, 디히드로나프틸 또는 테트라히드로나프틸)을 한정하는 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 기 중 2개의 원자에 결합되는 결합 배열을 포함한다. 따라서, 문구 "치환 아릴"은 다른 것들 중에서 톨릴, 및 히드록시페닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

문구 "비치환 알케닐"은 상기 정의한 바와 같은 비치환 알킬 기에 관하여 설명된 것들과 같은 직선형 및 분지형 사슬 및 환형 기들을 나타내지만, 적어도 하나의 이중 결합이 2개의 탄소 원자 사이에 존재하는 것을 제외한다. 예는 다른 것들 중에서 비닐, $-CH=C(H)(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=C(H)_2$, $-C(CH_3)=C(H)(CH_3)$, $-C(CH_2CH_3)=CH_2$, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 시클로헥사디에닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 및 헥사디에닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

문구 "치환 알케닐"은 치환 알킬 기가 비치환 알킬 기에 관하여 갖는 비치환 알케닐 기에 관하여 동일한 의미를 갖는다. 치환 알케닐 기는 비-탄소 또는 비-수소 원자가 다른 탄소에 대하여 이중 결합된 탄소에 결합된 알케닐 기 및 비-탄소 또는 비-수소 원자 중 하나가 다른 탄소에 대한 이중 결합에 참여하지 않은 탄소에 결합된 것들을 포함한다.

문구 "비치환 알키닐"은 상기 정의한 바와 같은 비치환 알킬 기에 관하여 설명된 바와 같은 직선형 및 분지형 사슬 기를 나타내지만, 단 적어도 하나의 3중 결합이 2개의 탄소 원자 사이에 존재하는 것을 제외한다. 예는 다른 것들 중에서 $C\equiv C(H)$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-C(H)_2C\equiv C(H)$, $-C(H)_2C\equiv C(CH_3)$, 및 $-C(H)_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ 를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

문구 "치환 알킬닐"은 치환 알킬 기가 비치환 알킬 기에 관하여 갖는 비치환 알킬닐 기에 관한 동일한 의미를 갖는다. 치환 알킬닐 기는 비-탄소 또는 비-수소 원자가 다른 탄소에 3중 결합된 탄소에 결합된 알킬닐 기 및 비-탄소 또는 비-수소 원자가 다른 탄소에 대한 3중 결합에 참여하지 않은 탄소에 결합된 것들을 포함한다.

문구 "비치환 아랄킬"은 상기 정의한 바와 같은 비치환 알킬 기를 나타내며, 여기서 비치환 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합은 상기 정의한 바와 같은 아릴 기에 대한 결합으로 대체된다. 예를 들어, 메틸($-CH_3$)은 비치환 알킬 기이다. 메틸의 탄소가 벤젠의 탄소에 결합된 바와 마찬가지로, 메틸 기의 수소 원자가 페닐 기에 대한 결합에 의해 대체된다면, 그때 화합물은 비치환 아랄킬 기(즉, 벤질 기)이다. 따라서, 문구는 다른 것들 중에서 벤질, 디페닐메틸, 및 1-페닐에틸($-CH(C_6H_5)(CH_3)$)와 같은 기들을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

문구 "치환 아랄킬"은 치환 아릴 기가 비치환 아릴 기에 관하여 갖는 비치환 아랄킬 기에 관한 동일한 의미를 갖는다. 그러나, 치환 아랄킬 기는 기의 알킬 부분의 탄소 또는 수소 결합이 비-탄소 또는 비-수소 원자에 대한 결합에 의해 대체되는 기들을 포함한다. 치환 아랄킬 기들의 예는 다른 것들 중에서 $-CH_2C(=O)(C_6H_5)$, 및 $-CH_2(2\text{-메틸페닐})$ 을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

문구 "비치환 헤테로시클릴"은 하나 이상이 예를 들어, 이에 한정되지는 않지만, N, O, 및 S와 같은 헤테로원자인 3개 이상의 고리 원을 함유하는 예를 들어, 이에 한정되지는 않지만 퀴누클리딘과 같은 1환형, 2환형, 및 다중환형 고리 화합물을 포함하는 방향족 및 비방향족 고리 화합물을 나타낸다. 문구 "비치환 헤테로시클릴"은 벤즈이미다졸릴과 같은 응축 헤테로환형 고리를 포함하지만, 그것은 2-메틸벤즈이미다졸릴이 치환 헤테로시클릴 기와 같은 화합물과 같은 고리 원 중 하나에 결합된 알킬 또는 할로 기와 같은 다른 기들을 갖는 헤테로시클릴 기를 포함하지 않는다. 헤테로시클릴 기의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 이에 한정되지는 않지만 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 디히드로피리디닐, 피리미딜, 피라진일, 피리다진일, 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)과 같은 1 내지 4 질소 원자를 함유하는 불포화 3 내지 8 원 고리; 이에 한정되지는 않지만, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라진일과 같은 1 내지 4 질소 원자를 함유하는 포화 3 내지 8 원 고리; 이에 한정되지는 않지만, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 인돌리진일, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴과 같은 1 내지 4 질소 원자를 함유하는 응축 불포화 헤테로환형 기; 이에 한정되지는 않지만, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴(예를 들어, 1, 2, 4-옥사디아졸릴, 1, 3, 4-옥사디아졸릴, 1, 2, 5-옥사디아졸릴 등)과 같은 1 내지 2 산소 원자 및 1 내지 3 질소 원자를 함유하는 불포화 3 내지 8 원 고리; 이에 한정되지는 않지만, 모르폴리닐과 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 응축 헤테로환형 기, 예를 들어, 벤족사졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤족사진일(예를 들어, 2H-1, 4-벤족사진일 등); 이에 한정되지는 않지만, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴(예를 들어, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴 등)과 같은 1 내지 3 황 원자 및 1 내지 3 질소 원자를 함유하는 불포화 3 내지 8 원 고리; 이에 한정되지는 않지만, 티아졸로디닐과 같은 1 내지 2 황 원자 및 1 내지 3 질소 원자를 함유하는 포화 3 내지 8 원 고리; 이에 한정되지는 않지만, 티에닐, 디히드로디티닐, 디히드로디티오닐, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오피란과 같은 1 내지 2 황 원자를 함유하는 포화 및 불포화 3 내지 8 원 고리; 이에 한정되지는 않지만, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조티아진일(예를 들어, 2H-1, 4-벤조티아진일 등), 디히드로벤조티아진일(예를 들어, 2H-3, 4-디히드로벤조티아진일 등)과 같은 1 내지 2 황 원자 및 1 내지 3 질소 원자를 함유하는 불포화 응축 헤테로환형 고리, 이에 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 응축 헤테로환형 고리; 이에 한정되지는 않지만, 디히드로옥사티이닐과 같은 산소 원자 및 1 내지 2 황 원자를 함유하는 불포화 3 내지 8 원 고리; 1,4-옥사티안과 같은 1 내지 2 산소 원자 및 1 내지 2 황 원자를 함유하는 포화 3 내지 8 원 고리; 벤조티에닐, 벤조디티닐과 같은 1 내지 2 황 원자를 함유하는 불포화 응축 고리; 및 벤족사티이닐과 같은 하나의 산소 원자 및 1 내지 2 산소 원자를 함유하는 불포화 응축 헤테로환형 고리. 또한 헤테로시클릴 기는 고리 중 하나 이상의 S 원자가 하나 또는 둘의 산소 원자에 이중 결합된(설폰사이드 및 설폰) 상기 설명되는 것들을 포함한다. 예를 들어, 헤테로시클릴 기는 테트라히드로티오펜 옥사이드 및 테트라히드로티오펜 1,1-디옥사이드를 포함한다. 바람직한 헤테로시클릴 기는 5 또는 6 고리 원을 함유한다. 보다 바람직한 헤테로시클릴 기는 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 이미다졸, 피라졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라졸, 티오펜, 티오모르폴린, 티오모르폴린을 포함하며, 티오모르폴린의 S 원자는 하나 이상의 O 원자, 피롤, 호모피페라진, 옥사졸리딘-2-온, 피롤리딘-2-온, 옥사졸, 퀴누클리딘, 티아졸, 이속사졸, 푸란, 및 테트라히드로푸란에 결합된다.

문구 "치환 헤테로시클릴"은 하나 이상의 고리 원이 치환 알킬 기 및 치환 아릴 기에 관하여 상기 설명된 바와 같은 비-수소 원자에 결합된 상기 정의된 바와 같은 비치환 헤테로시클릴 기를 나타낸다. 예는 다른 것들 중에서 2-메틸벤즈이미다졸릴, 5-메틸벤즈이미다졸릴, 5-클로로벤즈티아졸릴, 1-메틸 피페라진일과 같은 N-알킬 피페라진일 기, N-알킬 피페라진 N-옥사이드, 2-페녹시-티오펜, 및 2-클로로피리디닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 또한, 치환 헤테로시클릴 기는 비-수소 원자에 대한 결합이 치환 및 비치환 아릴, 치환 및 비치환 아랄킬, 또는 비치환 헤테로시클릴 기의 일부인 탄소 원자에 대한 결합인 헤테로시클릴 기를 포함한다. 예는 1-벤질피페리디닐, 3-페니티오모르폴리닐, 3-(피롤리딘-1-일)-피롤리디닐, 및 4-(피페리딘-1-일)-피페리디닐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. N-메틸 피페라진과 같은 N-알킬 치환 피페라진 기, 치환 모르폴린 기, 및 피페라진 N-옥사이드 및 N-알킬 피페라진 N-옥사이드와 같은 피페라진 N-옥사이드 기와 같은 기들이 일부 치환 헤테로시클릴 기의 예이다. N-메틸 피페라진 등과 같은 N-알킬 치환 피페라진과 같은 치환 피페라진 기, 치환 모르폴린 기, 피페라진 N-옥사이드 기, 및 N-알킬 피페라진 N-옥사이드 기와 같은 기들은 R^6 또는 R^7 기로서 특히 적합한 일부 치환 헤테로시클릴 기들의 예이다.

문구 "비치환 헤테로시클릴알킬"은 비치환 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 기에 대한 결합으로 치환되는 상기 정의한 바와 같은 비치환 알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, 메틸($-CH_3$)은 비치환 알킬 기이다. 메틸 기의 수소 원자가 헤테로시클릴 기에 대한 결합에 의해 대체된다면, 메틸의 탄소가 피리딘의 탄소 2(탄소 중 하나가 피리딘의 N에 결합됨) 또는 피리딘의 탄소 3 또는 4에 결합되었던 것과 마찬가지로, 거기서 화합물은 비치환 헤테로시클릴알킬 기이다.

문구 "치환 헤테로시클릴알킬"은 치환 아랄킬 기가 비치환 아랄킬 기에 관하여 갖는 비치환 헤테로시클릴알킬 기에 관한 동일한 의미를 갖는다. 그러나, 치환 헤테로시클릴알킬 기는 또한 비-수소 원자가 이에 한정되지는 않지만, 피페리디닐알킬 기의 피페리딘 고리 중 질소 원자와 같은 헤테로시클릴알킬 기의 헤테로시클릴 기 중 헤테로원자에 결합된 기들을 포함한다. 또한, 치환 헤테로시클릴 기는 기의 알킬 부의 탄소 결합 또는 수소 결합이 치환 및 비치환 아릴 또는 치환 및 비치환 아랄킬 기에 대한 결합에 의해 대체되는 기들을 포함한다. 예는 페닐-(피페리딘-1-일)-메틸 및 페닐-(모르폴린-4-일)-메틸을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

문구 "비치환 알킬아미노알킬"은 탄소 또는 수소 결합이 수소 원자 및 상기 정의한 바와 같은 비치환 알킬 기에 결합된 질소 원자에 대한 결합에 의해 대체되는 상기 정의한 바와 같은 비치환 알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, 메틸($-CH_3$)은 비치환 알킬 기이다. 메틸 기의 수소 원자가 수소 원자 및 에틸 기에 결합된 질소 원자에 대한 결합에 의해 대체된다면, 거기서 결과의 화합물은 비치환 알킬아미노알킬 기인 $-CH_2-N(H)(CH_2CH_3)$ 이다.

문구 "치환 알킬아미노알킬"은 상기 정의한 바와 같은 비치환 알킬아미노알킬 기를 나타내며, 단, 알킬 기 중 하나 또는 두 개 중 탄소 또는 수소 원자에 대한 하나 이상의 결합이 치환 알킬 기에 관하여 상기 설명된 바와 같은 비-탄소 또는 비-수소에 대한 결합에 의해 대체되는 것을 제외하되, 단 모든 알킬아미노알킬 기에서 질소 원자에 대한 결합이 그것만으로 모든 알킬아미노알킬 기가 치환된 것으로 간주하지는 않는다. 그러나, 치환 알킬아미노알킬 기는 질소 원자의 기에 결합된 수소가 비-탄소 및 비-수소 원자로 대체되는 기들을 포함한다.

문구 "비치환 디알킬아미노알킬"은 탄소 결합 또는 수소 결합이 상기 정의한 바와 같은 2개의 다른 유사한 또는 상이한 비치환 알킬 기에 결합된 질소 원자에 대한 결합에 의해 대체되는 상기 정의한 바와 같은 비치환 알킬 기를 나타낸다.

문구 "치환 디알킬아미노알킬"은 하나 이상의 알킬 기 중 탄소 또는 수소 원자에 대한 하나 이상의 결합이 치환 알킬 기에 관하여 설명된 바와 같이 비-탄소 및 비-수소 원자에 대한 결합에 의해 대체되는 상기 정의한 바와 같은 비치환 디알킬아미노알킬 기를 나타낸다. 모든 디알킬아미노알킬 기 중 질소 원자에 대한 결합은 치환되어 존재하는 모든 디알킬아미노알킬 기를 스스로 한정하지는 않는다.

문구 "비치환 알콕시"는 수소 원자에 대한 결합이 상기 정의되는 바와 같이 그 외의 비치환 알킬 기의 탄소 원자에 대한 결합에 의해 대체되는 히드록실 기($-OH$)를 나타낸다.

문구 "치환 알콕시"는 수소 원자에 대한 결합이 상기 정의한 바와 같은 그 외의 치환 알킬 기의 탄소 원자에 대한 결합에 의해 대체되는 히드록실 기($-OH$)를 나타낸다.

문구 "비치환 헤테로시클릴옥시"는 수소 원자에 대한 결합이 상기 정의한 바와 같은 그 외의 비치환 헤테로시클릴 기의 고리 원자에 대한 결합에 의해 대체되는 히드록실 기(-OH)를 나타낸다.

문구 "치환 헤테로시클릴옥시"는 수소 원자에 대한 결합이 상기 정의한 바와 같은 그 외의 치환 헤테로시클릴 기의 고리 원자에 대한 결합에 의해 대체되는 히드록실 기(-OH)를 나타낸다.

문구 "비치환 헤테로시클릴옥시알킬"은 상기 정의한 바와 같은 비치환 알킬 기를 나타내며, 여기서 탄소 결합 또는 수소 결합이 상기 정의한 바와 같은 비치환 헤테로시클릴 기에 결합된 산소 원자에 대한 결합에 의해 대체된다.

문구 "치환 헤테로시클릴옥시알킬"은 상기 정의한 바와 같은 비치환 헤테로시클릴옥시알킬 기를 나타내며, 헤테로시클릴 옥시알킬 기의 알킬 기의 탄소 또는 수소 기에 대한 결합이 치환 알킬 기에 관하여 상기 설명된 바와 같은 비-탄소 및 비-수소 원자에 대하여 결합되거나 또는 헤테로시클릴옥시알킬 기의 헤테로시클릴 기는 상기 정의한 바와 같은 치환 헤테로시클릴 기이다.

구문 "비치환 헤테로시클릴알콕시"는 상기 정의한 바와 같은 비치환 알킬 기를 나타내며, 여기서 탄소 결합 또는 수소 결합은 부모 화합물에 결합된 산소 원자에 대한 결합에 의해 대체되며, 그리고 비치환 알킬 기의 다른 탄소 또는 수소 결합은 상기 정의한 바와 같은 비치환 헤테로시클릴 기에 결합된다.

구문 "치환 헤테로시클릴알콕시"는 상기 정의한 바와 같은 비치환 헤테로시클릴알콕시 기를 나타내며, 여기서 헤테로시클릴알콕시 기의 알킬 기의 탄소 또는 수소 기에 대한 결합은 치환 알킬 기에 관하여 상기 설명된 바와 같은 비-탄소 및 비-수소 원자에 결합되거나 또는 헤테로시클릴알콕시 기의 헤테로시클릴 기는 상기 정의한 바와 같은 치환 헤테로시클릴 기이다. 더욱이, 치환 헤테로시클릴알콕시 기는 또한 기의 알킬 부분에 대한 탄소 결합 또는 수소 결합이 하나 이상이 추가적인 치환 및 비치환 헤테로사이클로 치환될 수도 있는 기들을 포함한다. 예는 피리드-2-일모르폴린-4-일메틸 및 2-피리드-3-일-2-모르폴린-4-일메틸을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

문구 "비치환 아릴아미노알킬"은 상기 정의한 바와 같은 비치환 아릴아미노알킬 기를 나타내며, 아릴아미노알킬 기의 알킬 기가 상기 정의한 바와 같은 치환 알킬 기이거나 또는 아릴아미노알킬 기의 아릴 기가 치환 아릴 기인 것을 제외하며, 단, 모든 아릴아미노알킬 기에서 질소 원자에 대한 결합이 그것만으로 모든 아릴아미노알킬 기가 치환된 것으로 간주하지는 않는다. 그러나, 치환 아릴아미노알킬 기는 기의 질소 원자에 결합된 수소 원자가 비-탄소 및 비-수소 원자로 대체되는 기를 포함한다.

구문 "비치환 헤테로시클릴아미노알킬"은 상기 정의한 바와 같은 비치환 알킬 기를 나타내며, 여기서 탄소 또는 수소 결합은 상기 정의한 바와 같은 적어도 하나의 비치환 헤테로시클릴 기에 대하여 결합된 질소 원자에 대한 결합에 의해 대체된다.

구문 "치환 헤테로시클릴아미노알킬"은 상기 정의한 바와 같은 비치환 헤테로시클릴아미노알킬 기를 나타내며, 여기서 헤테로시클릴 기는 상기 정의한 바와 같은 치환 헤테로시클릴 기이며 및/또는 알킬 기는 상기 정의한 바와 같은 치환 알킬 기이다. 모든 헤테로시클릴아미노알킬 기에서 질소 원자에 대한 결합은 그것만으로 모든 헤테로시클릴아미노알킬 기가 치환된 것으로 간주하지는 않는다. 그러나, 치환 헤테로시클릴아미노알킬 기는 기의 질소 원자에 결합된 수소가 비-탄소 및 비-수소 원자로 대체되는 기들을 포함한다.

구문 "비치환 알킬아미노알콕시"는 상기 정의한 바와 같은 비치환 알킬 기를 나타내며 여기서 탄소 또는 수소 결합이 부모 화합물에 결합된 산소 원자에 대한 결합에 의해 대체되며 그리고 비치환 알킬 기의 다른 탄소 또는 수소 결합이 수소 원자 및 상기 정의한 바와 같은 비치환 알킬 기에 결합된 질소 원자에 결합된다.

구문 "치환 알킬아미노알콕시"는 상기 정의한 바와 같은 비치환 알킬아미노알콕시 기를 나타내며, 여기서 부모 화합물에 결합된 산소 원자에 결합된 알킬 기의 탄소 또는 수소 원자에 대한 결합이 치환 알킬 기에 관하여 상기 논의한 바와 같은 비-탄소 및 비-수소 원자에 대한 하나 이상의 결합에 의해 대체되며 및/또는 단, 아미노 기에 결합된 수소가 비-탄소 및 비-수소 원자에 결합되는 경우 및/또는 단, 아민의 질소에 결합된 알킬 기가 치환 알킬 기에 관하여 상기 설명한 바와 같은 비-탄소 및 비-수소 원자에 결합되는 경우에 그러하다. 모든 알킬아미노알콕시 기에서 아민 및 알콕시 기능성의 존재는 그것만으로 모든 이러한 기들을 치환 알킬아미노알콕시 기로 간주하지 않는다.

구문 "비치환 디알킬아미노알콕시"는 상기 정의한 바와 같은 비치환 알킬 기를 나타내며, 여기서 탄소 또는 수소 결합이 부모 화합물에 결합된 산소 원자에 대한 결합에 의해 대체되며 그리고 여기서 비치환 알킬 기의 다른 탄소 또는 수소 결합이 상기 정의한 바와 같은 2개의 다른 유사 또는 상이한 비치환 알킬 기에 결합된 질소 원자에 결합된다.

구문 "치환 디알킬아미노알콕시"는 상기 정의한 바와 같은 비치환 디알킬아미노알콕시를 나타내며, 여기서 부모 화합물에 결합된 산소 원자에 결합된 알킬 기의 탄소 또는 수소 원자에 대한 결합이 치환 알킬 기에 관하여 상기 논의한 바와 같은 비-탄소 및 비-수소 원자에 대한 하나 이상의 결합에 의해 대체되며 및/또는 단, 아민의 질소에 결합된 하나 이상의 알킬 기가 치환 알킬 기에 관하여 상기 설명한 바와 같은 비-탄소 및 비-수소 원자에 대하여 결합되는 경우이다. 모든 디알킬아미노알콕시 기에서 아민 및 알콕시 작용기기의 존재는 그것만으로 모든 이러한 알킬 기를 치환 디알킬아미노알콕시 기로 간주하지는 않는다.

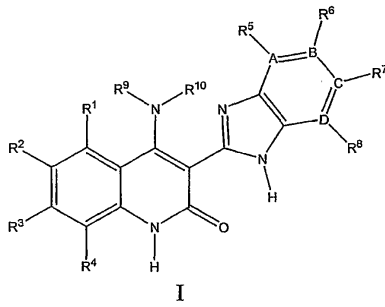
히드록실 기, 아민 기, 및 설프히드릴 기에 관하여 용어 "보호된"은 이들 작용기의 형태를 나타내며, 이것은 본원에서 제시한 과정을 사용하여 첨가 또는 제거 될 수 있는 [Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., JohnWiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999)]에서 제시한 바와 같은 동업계 숙련자에게 공지된 보호 기와의 바람직하지 않은 반응으로부터 보호된다. 보호된 히드록실 기의 예는 이에 한정되지는 않지만, t-부틸디메틸-클로로실란, 트리메틸클로로실란, 트리이소프로필클로로실란, 트리에틸클로로실란과 같은 시약과 히드록실 기의 반응에 의해 얻어진 것들과 같은 실릴 에테르; 이에 한정되지는 않지만, 메톡시메틸 에테르, 메티티오메틸 에테르, 벤질옥시메틸 에테르, t-부톡시메틸 에테르, 2-메톡시에톡시메틸 에테르, 테트라히드로피란일 에테르, 1-에톡시에틸 에테르, 알릴 에테르, 벤질 에테르와 같은 치환 메틸 및 에틸 에테르; 이에 한정되지는 않지만, 벤조일포르메이트, 포르메이트, 아세테이트, 트리클로로아세테이트, 및 트리플루오로아세테이트와 같은 에스테르를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 보호된 아민 기의 예는 포름아미드, 아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 및 벤즈아미드와 같은 아미드; 프탈이미드, 및 디티오숙신이미드와 같은 이미드; 및 그 밖의 것들을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 보호된 설프히드릴 기의 예는 S-벤질 티오에테르, 및 S-4-피콜릴 티오에테르와 같은 티오에테르; 헤미티오, 디티오 및 아미노티오 아세탈과 같은 치환 S-메틸 유도체; 및 그 밖의 것들을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

"약학적으로 허용가능한 염"은 무기 염기, 유기 염기, 무기 산, 유기 산, 또는 염기성 또는 산성 아미노산을 갖는 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. 무기 산의 염으로서, 본 발명은 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 및 인산을 포함한다. 유기 산의 염으로서, 본 발명은 예를 들어, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 락트산, 시트르산, 숙신산, 말산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 및 p-톨루엔설폰산을 포함한다. 염기성 아미노산의 염으로서, 본 발명은 예를 들어, 아르기닌, 리신 및 오르니틴을 포함한다. 산성 아미노산은 예를 들어, 아스파르트산 및 글루탐산을 포함한다.

본 발명은 세린/트레오닌 및 티로신 키나제를 억제하는 방법, 및 세린/트레오닌 및 티로신 키나제에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 글리코젠 신타아제 키나제 3 (GSK-3), 사이클린 의존성 키나제 2 (Cdk2), 사이클린 의존성 키나제 4 (Cdk4), MEK1, NEK-2, CHK2, CK1ε, Raf, 체크포인트 키나제 1(CHK1), 리보솜 S6 키나제 2 (Rsk2), 및 PAR-1을 포함하는 세린/트레오닌 키나제를 억제하는 방법 및 세포 분열 주기 2 키나제(Cdc2 키나제), c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR3, FLT-3, SRC, FGR, 및 YES (Fyn)에 관련된 FYN 발암 유전자 키나제, 림프구-특이적 단백질 티로신 키나제(Lck), 및 Ig 및 EGF 상동 도메인(Tie-2)를 갖는 티로신 키나제를 포함하는 티로신 키나제를 억제하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 GSK-3, Cdk2, Cdk4, MEK1, NEK-2, CHK2, CK1ε, Raf, CHK1, Rsk2, 및 PAR-1을 포함하는 세린/트레오닌 키나제에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법, 및 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFRα, PDGFR, FGFR3, FLT-3, Fyn, Lck, 및 Tie-2를 포함하는 티로신 키나제에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

세린/트레오닌 키나제에 관한 방법

한 양태에서, 본 발명은 시험체에서 세린/트레오닌 키나제를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 세린/트레오닌 키나제 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 시험체에 투여하는 것을 포함한다. 세린/트레오닌 키나제를 억제하는 방법에서, 세린/트레오닌 키나제는 투여 후 시험체에서 억제된다. 구조식 I은 하기 형식을 가지며:



식중,

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 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알키닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -S(=O)-N(알킬)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(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)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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(H)(헤테로시클릴) 기, -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기로부터 선택되며;

R^2 및 R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 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 알키닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아릴알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S-아릴 기, 치환 및 비치환 -S-아릴알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-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)(아릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)(아릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(아릴알킬)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)(아릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(아릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(아릴알킬)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-아릴알킬 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)-아릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C

(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-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(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂ 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(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(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-헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택되고;

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

R⁵ 및 R⁸은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알키닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)-알킬 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, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 독립적으로 선택되며; 또는 R⁵는 A가 질소인 경우 부재할 수도 있으며; 또는 R⁸은 D가 질소인 경우 부재할 수도 있고;

R^6 및 R^7 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 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-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)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(헤테로시클릴알킬)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-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)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되며; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있고; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

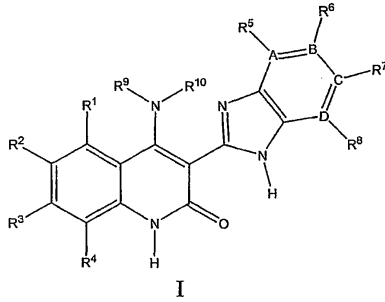
R^9 은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬 기, 치환 및 비치환 알콕시 기, 또는 -NH₂로부터 선택되고, 또는 R^9 및 R^{10} 은 함께 결합하여 각각 5, 6, 또는 7 고리 원을 갖는 하나 이상의 고리를 형성하며;

R^{10} 은 -H이고, 또는 R^9 및 R^{10} 이 함께 결합하여 각각 5, 6, 또는 7 고리 원을 갖는 하나 이상의 고리를 형성한다.

피험체에서 세린/트레오닌 키나제를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 세린/트레오닌 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 세린/트레오닌 키나제는 글리코젠 신타아제 키나제 3, 사이클린 의존성 키나제 2, 사이클린 의존성 키나제 4, MEK1, NEK-2, CHK2, CK1 ϵ , Raf, 체크포인트 키나제 1, 리보솜 S6 키나제 2, 또는 산발성 관련 키나제 (PAR-1)로부터 선택된다.

글리코젠 신타아제 키나제 3에 관한 방법

구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 세린/트레오닌 키나제를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 세린/트레오닌 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 세린/트레오닌 키나제는 GSK-3이다. 일부 이러한 구체예에서, GSK-3는 투여 후 피험체에서 억제된다. 구조식 I은 하기 형식을 가지며:



식중:

A, B, C, 및 D는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R^1 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알키닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 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)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)(알킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, -CO₂H, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택되고;

R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알키닐 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-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, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 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)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴 기, -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 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, -N(알킬)-C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(알킬)₂ 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)-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, -CO₂H, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택되고; 또는 R^2 및 R^3 는 함께 결합하여 환형 기를 형성하며;

R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알키닐 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 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-헤테

로시클릴 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)-$ 헤테로시클릴 기, $-S(=O)-NH_2$, 치환 및 비치환 $-S(=O)-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)-N(알킬)_2$ 기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 비치환 $-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)(시클로알킬)$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)_2$ 기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-S(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-S(=O)-$ 헤테로시클릴 기, $-N(H)-C(=O)-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-N(알킬)_2$ 기, $-N(알킬)-C(=O)-NH_2$, 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 $-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, $-C(=O)-NH_2$ 기, 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, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(아릴)$ 기, $-CO_2H$, 또는 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-$ 알킬 기로부터 선택되고, 또는 R^2 및 R^3 가 함께 결합하여 환형 기를 형성할 수도 있으며;

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

R^5 는 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알키닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, $-SH$, 치환 및 비치환 $-S-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-O-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)-$ 알킬 기, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(알킬)_2$ 기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시 기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)-$ 알킬 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(알킬)_2$ 기, 또는 비치환 $-C(=O)-O-$ 알킬 기로부터 선택되며;

R^6 는 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알키닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, $-SH$, 치환 및 비치환 $-S-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-O-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)-$ 헤테로시클릴 기, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(알킬)_2$ 기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시 기, $-NH_2$, 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 $-N(H)-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-S(=O)_2-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-S(=O)_2-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(알킬)_2$ 기, $-CO_2H$, 또는 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-$ 알킬 기로부터 선택되고; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있고;

R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알키닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 비치환 -S- 알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-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, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, -NH₂, 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(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 아미딘 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)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴기, -CO₂H, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택되며; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있고;

R^8 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알키닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)-알킬 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, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택되고; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우 부재할 수도 있고;

R^9 은 -H, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬 기, 치환 및 비치환 알콕시 기, 또는 -NH₂로부터 선택되고, 또는 R^9 및 R^{10} 이 함께 결합되어 5, 6, 또는 7 고리 원을 갖는 고리를 형성하며;

R^{10} 은 -H이고, 또는 R^9 및 R^{10} 은 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 원을 갖는 고리를 형성한다.

피험체에서 GSK-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서,

A, B, C, 및 D는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R^1 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알키닐 기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 치환 또는 비치환 -S-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, -NH₂, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 또는 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기로부터 선택되며;

R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -OH, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선형 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 또는 비치환 시클로알케닐 기, 치환 또는 비치환 시클로알킬 기, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 아릴 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알키닐 기, -SH, 치환 또는 비치환 -S-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴 기, -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 기, -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)₂ 기, -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)₂ 기로부터 선택되고; 또는 R^2 및 R^3 는 함께 결합하여 환형 기를 형성할 수도 있으며;

R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선형 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 또는 비치환 알콕시 기, -CO₂H, -CN, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -N(H)(시클로알킬) 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 아릴 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂ 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알키닐 기, -NO₂, -SH, 치환 또는 비치환 -S-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, -NH₂, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 기, -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)₂ 기, -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)₂ 기로부터 선택되며; 또는 R^2 및 R^3 가 함께 결합하여 환형 기를 형성할 수도 있고;

R^4 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선형 또는 분지형 사슬 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알키닐 기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 치환 또는 비치환 -S-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, -NH₂, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 또는 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기로부터 선택되며;

R^5 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선형 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환

R⁹은 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 아릴 기, 치환 또는 비치환 알콕시 기, -NH₂, 치환 또는 비치환 시클로알킬 기, 또는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기로부터 선택되고, 또는 R⁹ 및 R¹⁰이 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 원을 갖는 고리를 형성하며; 또는

R¹⁰은 -H이고, R⁹ 및 R¹⁰이 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 원을 갖는 고리를 형성한다.

시험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서,

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 및 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기로부터 선택되고;

R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CO₂H, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬) 기, 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)₂ 기로부터 선택되며;

R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(H)(시클로알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂ 기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂ 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기로부터 선택되고;

R⁴는 -H, -F, -Cl, -Br, -I 및 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기로부터 선택되고;

R⁵는 -H, -F, -Cl, -Br, -I 및 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기로부터 선택되고; 또는 R⁵는 A가 질소라면 부재할 수도 있으며;

R⁶는 -H, -F, -Cl, -Br, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, -OH, -치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기로부터 선택되고; R⁶는 B가 질소라면 부재할 수도 있고;

R⁷은 -H, -Cl, -F, -Br, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기로부터 선택되며; 또는 R⁷은 C가 질소라면 부재할 수도 있고;

R⁸은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기로부터 선택되며; 또는 R⁸은 D가 질소라면 부재할 수도 있다.

시험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이다.

시험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D 중 하나는 질소이고, B 및 C는 모두 탄소이다.

시험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹⁰은 -H이고, R⁹은 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및

비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬 기, 치환 및 비치환 알콕시 기, 또는 $-NH_2$ 로부터 선택된다.

시험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 비치환 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 헤테로시클릴 기가 포화된 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴 기가 불포화된 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 알콕시기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 알콕시알킬 기, 치환 및 비치환 히드록시알킬 기, 치환 및 비치환 디알킬아미노알킬 기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬 기, 치환 및 비치환 아미노알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬 기, 치환 및 비치환(헤테로시클릴)(알킬) 아미노알킬 기, 또는 치환 및 비치환알킬 $-(SO_2)-$ 알킬 기로부터 선택된다.

시험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^{10} 은 $-H$ 이고, R^9 은 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 또는 치환 및 비치환 아미노알킬 기로부터 선택된다.

시험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 퀴놀리딘기, 피페리딘기, 피페리딘알킬 기, 피롤리딘기, 또는 아미노시클로헥실 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^9 은 퀴놀리딘기이고, 추가적 이러한 구체예에서, R^9 은 퀴놀리딘-3-일기이다.

시험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 단일환형, 2환형, 또는 다중환형 포화 헤테로시클릴 기로부터 선택된다.

시험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-CH_3$ 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^1 은 $-H$ 또는 $-F$ 이고, 추가적인 이러한 구체예에서, R^1 은 $-H$ 이다.

시험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^2 는 $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CH_3$, $-NO_2$, $-OMe$, $-CN$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 1,2,3,6-테트라히드로피리딘기, 치환 및 비치환 티오펜기, 치환 및 비치환 이미다졸기, 치환 및 비치환 피롤기, 치환 및 비치환 3-피리딘기, 치환 및 비치환 4-피리딘기, 페닐, 2-치환 페닐기, 2,4-디치환 페닐기, 4-치환 페닐기, 3-치환 페닐기, 2,6-디치환 페닐기, 3,4-디치환 페닐기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기, 또는 치환 및 비치환 알킬아미노기로부터 선택된다.

시험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^2 는 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-아세타미도페닐, 3-카르보메톡시페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 3-우레이도페닐, 4-클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-히드록시페닐, 4-니트로페닐, 4-에틸페닐, 4-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-아세틸페닐, 4-아세타미도페닐, 4-카르복시페닐, 4-포르밀페닐, 4-메틸티오펜, 4-디메틸아미노페닐, 4-카르보메톡시페닐, 4-카르보에톡시페닐, 4-카르복사미도페닐, 4-(메틸설포닐)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 비치환 아릴기이다.

시험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^2 는 $-H$, $-Cl$, $-F$, 또는 $-CH_3$ 로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^2 는 $-F$ 이다.

시험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^4 는 $-H$ 또는 $-CH_3$ 로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^4 는 $-H$ 이다.

피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁵ 및 R⁸은 -H, 포화 헤테로시클릴 기로부터 선택되거나, 또는 부재한다. 일부 이러한 구체예에서, R⁵ 및 R⁸은 -H, 또는 포화 헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택된다.

피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 및 D는 모두 탄소이며, R⁵는 -H이고, R⁸은 -H이다.

피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 -H, -F, -Cl, -OH, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R⁶는 -H이고 R⁷은 -H이다.

피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이며, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 모두 -H이다.

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

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

피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 치환 및 비치환 알킬아미노 기 또는 치환 및 비치환 디알킬아미노 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R³는 디메틸아미노 기이다.

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

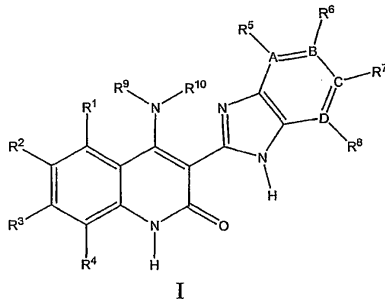
피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물의 IC₅₀ 값은 GSK-3에 관하여 10μM 이하이다. 다른 이러한 구체예에서, IC₅₀ 값은 1μM 이하, 0.1μM 이하, 0.050μM 이하, 0.030μM 이하, 0.025μM 이하, 또는 0.010μM 이하이다.

피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 피험체는 포유동물이며 일부 이러한 구체예에서 사람이다.

피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 생물학적 상태는 당뇨병이며, 일부 구체예에서 생물학적 상태는 비인슐린 의존성 진성 당뇨병(NIDDM)이다. 다른 이러한 구체예에서, 생물학적 상태는 알츠하이머병이거나 또는 양극성 질환이다.

사이클린 의존성 키나제 2에 관한 방법

구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 세린/트레오닌 키나제를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 세린/트레오닌 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 세린/트레오닌 키나제는 Cdk2이다. 일부 이러한 구체예에서, Cdk2는 투여 후 피험체에서 억제된다. Cdk2를 억제하는 방법에서, 구조식 I은 하기 형식을 가지며:



식중

A, B, C, 및 D는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R¹, R⁴, R⁵, 및 R⁸은 -H 또는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R⁵은 D가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R² 및 R³은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 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)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기로부터 독립적으로 선택되고;

R⁶ 및 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 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)(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)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있으며; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있고;

R⁹은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되며;

R¹⁰은 -H이다.

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

R^2 및 R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 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, 또는 치환 및 비치환 -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 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기로부터 독립적으로 선택되며, 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재할 수도 있으며 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

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

피험체에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D 중 하나는 질소이며, B 및 C는 모두 탄소이다.

피험체에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 알콕시 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택된다.

피험체에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 -H, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴 부분이 포화된 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 알콕시 기, 또는 헤테로시클릴 부분이 포화된 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택된다.

피험체에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 -H, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 아미노알킬 기, 알킬아미노알킬 기, 디알킬아미노알킬 기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴 기, 또는 헤테로시클릴 부분이 포화된 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택된다.

피험체에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 피롤리딘, 피롤리딘알킬, 피페리딘, 피페리딘알킬, 또는 퀴누클리딘로부터 선택된다.

피험체에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^1 은 -H이다.

피험체에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, 1 내지 8 탄소를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 또는 치환 및 비치환 피리디닐 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, 1 내지 8 탄소를 갖는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 디할로페닐, 카르복시페닐, 아미노페닐, 아미노카르복시페닐, 메틸카르복시페닐, 또는 히드록시페닐로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, 2, 6-디플루오로페닐, 4-카르복시페닐, 3-아미노페닐, 2-아미노-4-메틸카르복시페닐, 3-메틸카르복시페닐, 또는 3-히드록시페닐로부터 선택된다.

피험체에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및

비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아릴킬 기로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 아미노알킬아미노 기, 또는 치환 아릴 기로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, -CH₃, 2-아미노프로필아미노 기, 또는 4-카르복사미도페닐로부터 선택되거나, 또는 R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, 또는 -CH₃로부터 선택된다.

피험체에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdk2 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^4 는 -H이다.

피험체에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdk2 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^5 또는 R^8 은 -H이거나, 또는 모두 -H이다.

피험체에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdk2 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 치환 및 비치환 -N(알킬)(피페리딘), 치환 및 비치환 피페리딘 기, 치환 및 비치환 모르폴리닐 기, 또는 치환 및 비치환 피페라진일 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재할 수도 있으며; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다. 일부 이러한 구체예에서, R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -OH, 치환 및 비치환 -N(메틸)(4-(N-메틸피페리딘)), N-모르폴리닐 기, 또는 4-N-메틸피페라진일 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다. 다른 이러한 구체예에서, R^6 및 R^7 이 모두 -H이며, B 및 C가 모두 탄소이다.

피험체에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdk2 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^5 및 R^8 이 모두 -H이며, A 및 D가 모두 탄소이다.

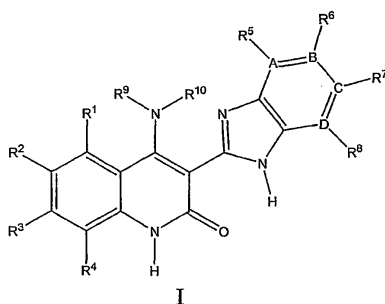
피험체에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdk2 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물의 IC₅₀ 값은 Cdk2와 관련하여 10 μ M 이하이다. 다른 이러한 구체예에서, IC₅₀ 값은 1 μ M 이하, 0.1 μ M 이하, 0.050 μ M 이하, 0.030 μ M 이하, 0.025 μ M 이하, 또는 0.010 μ M 이하이다.

피험체에서 Cdk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdk2 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 피험체는 포유동물이거나 또는 사람이다.

피험체에서 Cdk2 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 생물학적 상태는 암이다.

체크포인트 키나제 1에 관한 방법

구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 세린/트레오닌 키나제를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 세린/트레오닌 키나제 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 세린/트레오닌 키나제는 CHK1이다. 일부 이러한 구체예에서, CHK1은 투여 후 피험체에서 억제된다. CHK1을 억제하는 방법에서, 구조식 I은 하기 형식을 가지며:



식중,

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 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알키닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 아릴옥시 기, 치환 및 비치환 아릴알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, -NH₂, 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, 또는 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기로부터 선택되고;

R² 및 R³는 -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 알키닐 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 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-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 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(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -(알킬)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=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(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂ 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 $-C(=O)-$ 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 $-C(=O)-O-알킬$ 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 선택되며;

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

R^5 및 R^8 은 $-H$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 는 A가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우 부재할 수도 있고;

R^6 및 R^7 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CN$, 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 알키닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, $-SH$, 치환 및 비치환 $-S-알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-O-알킬$ 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, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(알킬)_2$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(H)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(알킬)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(헤테로시클릴)_2$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(H)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(헤테로시클릴알킬)_2$ 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, $-NH_2$, 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 $-N(H)-S(=O)_2-알킬$ 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 $-N(H)-C(=O)-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-S(=O)_2-알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-S(=O)_2-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-S(=O)_2-헤테로시클릴알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-헤테로시클릴알킬$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 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 $-C(=O)-O-알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-헤테로시클릴$ 기, 또는 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-헤테로시클릴알킬$ 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R^7 이 C가 질소라면 부재할 수도 있으며;

R⁹은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬 기, 치환 및 비치환 알콕시 기, 또는 -NH₂로부터 선택되거나, 또는 R⁹ 및 R¹⁰이 함께 결합하여 각각 5, 6, 또는 7 고리 원을 갖는 하나 이상의 고리를 형성하며;

R¹⁰은 -H이거나, 또는 R⁹ 및 R¹⁰이 함께 결합하여 각각 5, 6, 또는 7 고리 원을 갖는 하나 이상의 고리를 형성한다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서,

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 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)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기로부터 선택되고;

R² 및 R³는 -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 알키닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 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)-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(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-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(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴알킬)₂ 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(H)(아릴) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 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, -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 선택되며;

R^6 및 R^7 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 알키닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 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, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 아릴옥시 기, 치환 및 비치환 아릴알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 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, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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)(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-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D 중 하나는 질소이며, B 및 C는 모두 탄소이다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^{10} 은 -H이고, R^9 은 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬 기로부터 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^{10} 은 -H이고, R^9 은 비치환 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 히드록시알킬 기, 치환 및 비치환 디알킬아미노알킬 기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬 기, 또는 치환 및 비치환 아미노알킬 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^{10} 은 -H이고, R^9 은 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.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^{10} 은 -H이고 R^9 은 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^{10} 은 -H이고 R^9 은 치환 및 비치환 페닐프로필 기, 치환 및 비치환 페닐메틸 기, 또는 치환 및 비치환 페닐 기로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R^{10} 은 -H이고 R^9 은 페닐, 4-아미노메틸-페닐메틸, 2-(2-아미노-에틸옥시)-페닐메틸, 4-(2-아미노-에틸옥시)-페닐메틸, 4-설폰아미도-페닐메틸, 1-벤질-2-아미노-에틸, 또는 2-아미노-3-페닐-프로필로부터 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^{10} 은 -H이고 R^9 은 치환 및 비치환 시클로헥실 기, 치환 및 비치환 시클로헥실알킬 기, 치환 및 비치환

피롤리디닐 기, 치환 및 비치환 피롤리디닐알킬 기, 치환 및 비치환 테트라히드로푸란일알킬 기, 치환 및 비치환 피페리디닐 기, 치환 및 비치환 피페리디닐알킬 기, 치환 및 비치환 피페라진일알킬 기, 치환 및 비치환 모르폴리닐알킬 기, 또는 치환 및 비치환 퀴누클리디닐기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^9 은 시클로헥실, 시클로헥실메틸, 1-시클로헥실메틸, 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 퀴누클리딘-3-일로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R^9 은 퀴누클리딘-3-일이다. 추가적인 이러한 구체예에서, R^9 은 피페리딘-3-일메틸이다. 다른 이러한 구체예에서, R^9 은 피롤리딘-3-일, 1-메틸-피롤리딘-3-일, 또는 피롤리딘-2-일메틸로부터 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^{10} 은 -H이고 R^9 은 치환 및 비치환 이미다졸릴알킬 기, 치환 및 비치환 피리디닐 기, 치환 및 비치환 피리디닐알킬 기, 치환 및 비치환 피리디닐아미노알킬 기, 치환 및 비치환 피리미디닐알킬 기, 치환 및 비치환 피라진일알킬 기, 치환 및 비치환 인돌릴알킬 기, 치환 및 비치환 벤즈이미다졸릴알킬 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^{10} 은 -H이고 R^9 은 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, 벤즈이미다졸-2-일메틸, 벤즈이미다졸-5-일메틸, 2-피페리딘-4-일-벤즈이미다졸-5-일메틸, 및 벤즈이미다졸-2-일메틸로부터 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 단일환형, 2환형, 및 다중환형 포화 헤테로시클릴 기로부터 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 및 R^{10} 이 함께 결합하여 각각 5, 6, 또는 7 고리 원을 갖는 하나 이상의 고리를 형성한다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^1 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 4 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 아릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, 또는 치환 및 비치환 -N(H)(알킬) 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^1 은 -H, -F, -Cl, -CH₃, 치환 및 비치환 피페라진일 기, -OCH₃, 치환 및 비치환 페닐옥시 기, 치환 및 비치환 피페리디닐옥시 기, 치환 및 비치환 퀴누클리디닐옥시 기, 치환 및 비치환 모르폴리닐알콕시 기, 또는 -NCH₃로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R^1 은 4-메틸-피페라진-1-일, 4-에틸-피페라진-1-일, 4-아미노-페닐옥시, 3-디메틸아미노-페닐옥시, 3-아세타미도-페닐옥시, 4-아세타미도-페닐옥시, 또는 2-(모르폴린-4-일)-에틸옥시로부터 선택된다. 여전히 다른 이러한 구체예에서, R^1 은 -H이다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^2 및 R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 8 탄소를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 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)-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(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-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(H)-C(=O)-N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-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(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, -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 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 8 탄소를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, -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)-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(H)(아릴) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 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, -CO₂H, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 2-치환 페닐 기, 3-치환 페닐 기, 4-치환 페닐 기, 2,4-이치환된 페닐 기, 2,6-이치환된 페닐 기, 치환 또는 비치환 피롤 기, 치환 및 비치환 티오펜 기, 치환 및 비치환 테트라히드로피리딘 기, 또는 치환 및 비치환 피리딘 기로부터 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 페닐, 2-클로로페닐, 2-에틸페닐, 2-히드록시페닐, 2-메톡시페닐, 2-메틸페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-아세틸페닐, 3-아세타미도페닐, 3-아미노페닐, 3-메톡시카르보닐페닐, 3-카르복시페닐, 3-히드록시페닐, 3-메톡시페닐, 3-니트로페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-아세틸페닐, 4-메톡시카르보닐페닐, 4-카르복사미도페닐,

4-카르복시페닐, 4-클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-디메틸아미노페닐, 4-에틸페닐, 4-포르밀페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 4-메틸티오페닐, 4-니트로페닐, 4-(메틸설포닐)-페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-플루오로-4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-아미노-4- 메톡시카르보닐페닐, 2-아미노-4-카르복시페닐, 또는 2,6-디플루오로페닐로부터 선택되는 치환 및 비치환 아릴 기이다. 일부 이러한 구체예에서, R²는 2-히드록시페닐, 2-메톡시페닐, 3-히드록시페닐, 3-메톡시페닐, 3-아미노페닐, 4-시아노페닐, 4-히드록시페닐, 및 4-메톡시페닐로부터 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 1-*tert*-부틸옥시카르보닐-피롤-2-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 1,2,5,6-테트라히드로피리딘-4-일, 4-(*tert*-부틸옥시카르보닐)-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 벤조[1,3]디옥솔-5-일, 또는 벤조[b]티오펜-2-일로부터 선택된 치환 및 비치환 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬 기이다. 일부 이러한 구체예에서, R²는 티오펜-2-일 또는 티오펜-3-일로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R²는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 또는 피리딘-4-일로부터 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -Cl, -F, -Br, -I, -NO₂, -CN, -CH₃, -OH, -OCH₃, -CO₂H, 또는 -CO₂CH₃로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R²는 -Cl이다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -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)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아릴)기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬)기로부터 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기로부터 선택된다. 일부 이러한 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.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 알킬 부분이 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 또는 분지형 사슬 알킬인 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-시클로알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(아랄킬)기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R²는 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-메틸기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-시클로헥실기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-페닐기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-페닐알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-푸란기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-티오페닐알킬기로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R²는 -N(H)-C(=O)-메틸, -N(H)-C(=O)-프로필, -N(H)-C(=O)-이소프로

필, -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.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -N(H)-C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아릴) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(아랄킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R²는 알킬 부분이 1 내지 12 탄소를 갖는 직선형 또는 분지형 사슬 알킬 기인 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(페닐) 기, 또는 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-N(H)(페닐알킬) 기로부터 선택된다. 다른 이러한 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.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 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)(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 -C(=O)-알킬 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, -CO₂H, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기로부터 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 또는 분지형 사슬 알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -OH, -OCH₃, 2-디메틸아미노-에톡시, 피롤리딘-2-일메톡시, 또는 2-옥소-피롤리딘-1-일에톡시로 부터 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 2-치환 페닐 기, 3-치환 페닐 기, 4-치환 페닐 기, 2,4-이치환된 페닐 기, 치환 또는 비치환된 피롤 기, 치환 및 비치환된 티오펜 기, 치환 및 비치환된 피페리딘 기, 치환 및 비치환 피페라진 기, 치환 및 비치환 모르폴린 기, 치환 및 비치환 아제판 기, 치환 및 비치환 피롤 기, 치환 및 비치환 이미다졸 기, 치환 및 비치환 피리딘 기, 또는 치환 및 비치환 벤조디옥솔 기로부터 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 2-메톡시-페닐, 2-메틸페닐, 2-트리플루오로메틸-페닐, 3-아세틸페닐, 3-아세타미도페닐, 3-메톡시카르보닐-페닐, 3-카르복시페닐, 4-아세틸페닐, 4-카르복사미도페닐, 4-카르복시페닐, 4-시아노페닐, 4-포르밀페닐, 4-메톡시카르보닐-페닐, 4-메틸설포닐-페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-아미노-4-메톡시카르보닐페닐, 또는 2-아미노-4-메톡시카르보닐-페닐로부터 선택된 치환 및 비치환 아릴 기이다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 피롤리딘-1-일, 3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일, 3-아세타미도-피롤리딘-1-일, 3-히드록시-

피롤리딘-1-일, 3-메틸설포닐-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-메톡시카르보닐-피페리딘-1-일, 3-(피리딘-4-일)-피롤리딘-3-일, 4-카르복사미도-피페리딘-1-일, 4-카르복시-피페리딘-1-일, 4-에톡시카르보닐-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]다옥솔-5-일로부터 선택된 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기이다.

시험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 -NH₂, 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, 또는 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기로부터 선택된다.

시험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 -NH₂, -N(H)(메틸), -N(H)(2-메틸프로필), -N(H)(2-아세타미도에틸), -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-메틸설포닐-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.

시험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 또는 -CO₂H로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R³는 -C(=O)-모르폴린-4-일, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-N(메틸)₂, 또는 -CO₂H로부터 선택된다.

시험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁴는 -H 또는 -CH₃로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R⁴는 -H이다.

시험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁵ 및 R⁸은 -H 또는 포화 헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택되거나, 부재한다. 일부 이러한 구체예에서, A 및 D는 모두 탄소이고, R⁵는 -H이고, R⁸은 -H이다.

시험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 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, -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)(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)-알킬 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)(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-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴

기, 또는 치환 및 비치환 $-C(=O)-O$ -헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다. 일부 이러한 구체예에서, R^6 및 R^7 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 또는 $-CH_3$ 로부터 독립적으로 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 치환 및 비치환 피롤리딘yl 기, 치환 및 비치환 피페리딘yl알킬 기, 치환 및 비치환 피페라진yl 기, 치환 및 비치환 모르폴리닐 기, 치환 및 비치환 티오모르폴리닐 기, 치환 및 비치환 디아제파닐 기, 치환 및 비치환옥사제파닐 기, 또는 피리디닐알킬 기로부터 독립적으로 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 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]디아제판-1-일, 2-디메틸아미노메틸-[1,4]옥사제판-4-일, 또는 피리딘-4-일메틸로부터 독립적으로 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 $-OH$, 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, $-NH_2$, 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 $-N(H)(헤테로시클릴알킬)$ 기, 또는 치환 및 비치환 $-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)$ 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 $-OH$, 치환 및 비치환알콕시알콕시 기, 치환 및 비치환 피롤리딘yl옥시 기, 치환 및 비치환테트라히드로푸란yl옥시 기, 치환 및 비치환피롤리딘yl알콕시 기, 치환 및 비치환 모르폴리닐알콕시 기, 치환 및 비치환 피리디닐옥시 기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)(피롤리딘yl)$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)(피페리딘yl)$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)(피페리딘yl알킬)$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)(피리디닐알킬)$ 기, 또는 치환 및 비치환 $-N(알킬)(피페리딘yl)$ 기로부터 독립적으로 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 $-OH$, 메톡시, 2-메틸옥시-에틸옥시, 4-아세타미도-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, $-NH_2$, $-N(H)(2-(메틸옥시메틸)-피롤리딘-4-일)$, $-N(H)(피페리딘-3-일)$, $-N(H)(1,3-디메틸-피페리딘-4-일)$, $-N(H)(1-(에톡시카르보닐)-피페리딘-4-일)$, $-N(메틸)(1-메틸피페리딘-1-일)$, $-N(H)(피페리딘-1-일메틸)$, 또는 $-N(H)(피리딘-2-일메틸)$ 로부터 독립적으로 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^6 및 R^7 은 $-H$ 또는 $-N(메틸)(1-메틸피페리딘-1-일)$ 로부터 독립적으로 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(알킬)_2$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-헤테로시클릴알킬$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 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, 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, 또는 -CO₂H로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-피롤리디닐 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-피페리디닐 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-피라진일 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-디아자비시클로헵타닐 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)(피페리디닐) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(피리디닐) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(피롤리디닐알킬) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(피페리디닐알킬) 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(피페리디닐)로부터 독립적으로 선택된다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 -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-(에톡시카르보닐메틸)-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-에톡시카르보닐-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.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, B 및 C는 모두 탄소이며 R⁶은 -H이고 R⁷은 -H이다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이며, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 모두 -H이다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이며, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, 및 R¹⁰은 모두 -H이다.

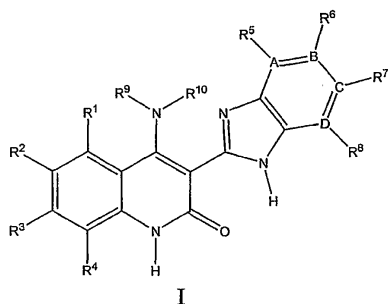
피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물의 IC₅₀ 값은 CHK1에 관련하여 10 μM 이하이다. 다른 이러한 구체예에서, IC₅₀ 값은 1 μM 이하, 0.1 μM 이하, 0.050 μM 이하, 0.030 μM 이하, 0.025 μM 이하, 0.010 μM 이하, 또는 0.001 μM 이하이다.

피험체에서 CHK1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 피험체는 포유동물이거나 또는 사람이다.

피험체에서 CHK1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 생물학적 상태는 암이다.

리보솜 S6 키나제 2에 관한 방법

구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 세린/트레오닌 키나제를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 세린/트레오닌 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 세린/트레오닌 키나제는 Rsk2이다. 일부 이러한 방법에서, Rsk2가 투여 후 피험체에서 억제된다. Rsk2를 억제하는 방법에서, 구조식 I은 하기 형식을 갖는다:



식중:

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 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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)(헤테로시클릴) 기, -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고;

R^2 및 R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 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 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S-아릴 기, 치환 및 비치환 -S-아랄킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 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(H)(아랄킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(H)(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 -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(H)(아랄킬) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-아릴 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^2 및 R^3 가 함께 결합하여 환형 기를 형성할 수도 있으며,

R^4 , R^5 , 및 R^8 은 -H 또는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 는 A가 질소인 경우 부재할 수도 있으며; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

R^6 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, -CO₂H, -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)(헤테로시클릴) 기, -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴

기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-$ 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴알킬 기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)($ 알킬) 기, 치환 및 비치환 $-N(H)($ 헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 $-N(H)($ 헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-$ 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되며;

R^7 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, $-SH$, 치환 및 비치환 $-S-$ 알킬기, $-CO_2H$, $-C(=O)-NH_2$, 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, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-$ 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴알킬 기, $-NH_2$, 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, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-$ 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R^9 은 $-H$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 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, 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 기로부터 선택되거나; 또는 R^9 및 R^{10} 이 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 원을 갖는 고리를 형성하며;

R^{10} 은 $-H$ 이거나, 또는 R^9 및 R^{10} 이 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 원을 갖는 고리를 형성한다.

피험체에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Rsk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서,

R^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택되고;

R^2 및 R^3 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, 또는 $-CO_2H$ 로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^2 및 R^3 가 함께 결합하여 고리 기를 형성할 수도 있으며

R^6 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R^7 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로 구성되는 군으로부터 선택되거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

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

피험체에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Rsk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D는 질소이며, B 및 C가 모두 탄소이다.

피험체에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Rsk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹⁰은 -H이고 R⁹은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 알콕시 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택된다.

피험체에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Rsk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴 부분이 포화된 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 알콕시 기, 또는 헤테로시클릴 부분이 포화된 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택된다.

피험체에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Rsk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹⁰은 -H이고 R⁹은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 비치환 시클로알킬 기, 알콕시알킬 기, 아미노알킬 기, 알킬아미노알킬 기, 디알킬아미노알킬 기, 아미노시클로헥실 기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴 부분이 포화된 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R⁹은 피롤리딘, 피롤리딘알킬, 피페리딘, 피페리딘알킬, 퀴놀리딘, 또는 아미노시클로헥실 기로부터 선택된다.

피험체에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Rsk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹은 H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 모르폴리닐 기, 치환 및 비치환 모르폴리닐알킬 기, 또는 치환 및 비치환 모르폴리닐알콕시 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R¹은 -H 또는 -F로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R¹은 -H이다.

피험체에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Rsk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CH₃, -OCH₃, -CO₂H, 치환 및 비치환 아릴 기, 또는 치환 및 비치환 피리디닐 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R²는 -H, -Br, -I, -CH₃, -CO₂H, -NH₂, 또는 4-히드록시페닐로부터 선택된다.

피험체에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Rsk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CH₃, -OCH₃, 치환 및 비치환 이미다졸릴, 치환 및 비치환 디알킬아미노알콕시, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R³는 -H 또는 -F로부터 선택된다.

피험체에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Rsk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁴는 -H이다.

피험체에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Rsk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁵는 -H이거나; 또는 부재할 수도 있다.

피험체에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Rsk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶는 -H, -F, -Cl, -Me, 치환 및 비치환 모르폴리닐 기, 치환 및 비치환 모르폴리닐알콕시 기, 치환 및 비치환 피페리딘 기, 또는 치환 및 비치환 피페라진일 기로부터 선택되거나; 또는 부재할 수도 있다.

시험체에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 Rsk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^7 은 -H, -F, -Me, 치환 및 비치환 모르폴리닐 기, 치환 및 비치환 피롤리디닐 기, 치환 및 비치환 피페리디닐 기, 또는 치환 및 비치환 피페라진일 기로부터 선택되거나; 또는 부재할 수도 있다.

시험체에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 Rsk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^8 은 -H이거나; 또는 부재할 수도 있다.

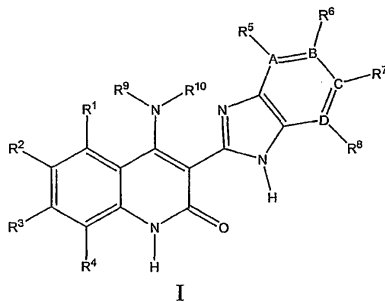
시험체에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 Rsk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물의 IC_{50} 값은 CHK1에 관하여 10 μ M 이하이다. 다른 이러한 구체예에서, IC_{50} 값은 1 μ M 이하, 0.1 μ M 이하, 0.050 μ M 이하, 0.030 μ M 이하, 0.025 μ M 이하, 0.010 μ M 이하, 또는 0.001 μ M 이하이다.

시험체에서 Rsk2를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 Rsk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 시험체는 포유동물이거나 또는 사람이다.

시험체에서 Rsk2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 생물학적 상태는 암이다.

PAR-1에 관한 방법

구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 시험체에서 세린/트레오닌 키나제를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 세린/트레오닌 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 세린/트레오닌 키나제는 PAR-1이다. 일부 이러한 방법에서, PAR-1은 투여 후 시험체에서 억제된다. PAR-1을 억제하는 방법에서, 구조식 I은 하기 형식을 가지며:



식중,

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 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고;

R^2 는 -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, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-아릴, 치환 및 비치환 -C(=O)-아랄킬, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-아릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-아랄킬 기로부터 선택되며;

R^3 는 -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, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 비치환 -S- 알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -S

(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-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)-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 아릴옥시 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)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-아릴, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-아릴, 치환 및 비치환 -C(=O)-아랄킬, 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)-(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-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되며;

R⁴, R⁵ 및 R⁸은 -H 또는 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁵는 A가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R⁸은 D가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R⁶ 및 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S-헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시, -NH₂, 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, 또는 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재하며;

R⁹은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택되며;

R¹⁰은 -H이다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서,

R³은 -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, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 아릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥

시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, $-NH_2$, 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 $-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-헤테로시클릴알킬$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 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 $-C(=O)-O-알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-헤테로시클릴$ 기, 또는 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-헤테로시클릴알킬$ 기로부터 선택되며;

R^6 및 R^7 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재하거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재한다.

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

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D 중 하나는 질소이며, B 및 C는 모두 탄소이다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 $-H$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택된다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 $-H$, 비치환 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 디알킬아미노알킬 기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬 기, 치환 및 비치환 아미노알킬 기, 또는 치환 및 비치환 알킬설포닐알킬 기로부터 선택된다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 $-H$, 1 내지 8 탄소의 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬 기, 치환 및 비치환 디알킬아미노알킬 기, 치환 및 비치환 알킬설포닐알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴 기, 또는 헤테로시클릴 부분이 포화된 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택된다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 치환 및 비치환 메틸아미노에틸 기, 치환 및 비치환 디메틸아미노에틸 기, 치환 및 비치환 메틸설포닐에틸 기, 치환 및 비치환 퀴누클리디닐기, 치환 및 비치환 피페라진일알킬 기, 치환 및 비치환 피페리디닐 기, 치환 및 비치환 피페리디닐알킬 기, 치환 및 비치환 피롤리디닐 기, 치환 및 비치환 피롤리디닐알킬 기, 치환 및 비치환 이미다졸릴알킬 기, 또는 치환 및 비치환 시클로헥실 기로부터 선택된다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 $-H$, 메틸아미노에틸, 디메틸아미노에틸, 메틸설포닐에틸, 1-아미노시클로헥실, 퀴누클리디닐, 4-메틸피페라진-1-일프로필, 1-벤질피페리디닐, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 피페리딘-3-일에틸, 피페리딘-4-일에

틸, 이미다졸-5-일에틸, 피롤리딘-1-일에틸, 1-메틸피롤리딘-2-일에틸, 또는 피롤리딘-3-일로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^9 은 퀴누클리딘일 기이다. 다른 이러한 구체예에서, R^9 은 퀴누클리딘-3-일 기이다. 여전히 다른 이러한 구체예에서, R^9 은 -H이다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 단일환형, 2환형, 또는 다중환형 포화 헤테로시클릴 기로부터 선택된다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^1 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^1 은 -H, -F, -Cl, 또는 치환 및 비치환 피페라진일로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R^1 은 -H, -F, -Cl, 또는 4-에틸피페라진-1-일로부터 선택된다. 여전히 다른 이러한 구체예에서, R^1 은 -H이다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^2 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 또는 치환 및 비치환 아랄킬 기로부터 선택된다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^2 은 -H, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, 1 내지 8 탄소를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬, 또는 치환 및 비치환 페닐 기로부터 선택된다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^2 은 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-디메틸아미도페닐, 4-시아노페닐, 4-카르복사미도페닐, 4-카르복시페닐, 4-메틸카르복시페닐, 4-메틸설포닐페닐, 또는 페닐로부터 선택된 치환 및 비치환 아릴 기이다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^2 은 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, 메틸, 메톡시, 또는 -CO₂H로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^2 은 -Cl이다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, 1 내지 8 탄소를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂ 기, 또는 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기로부터 선택된다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, 1 내지 8 탄소를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, -OH, 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알콕시 기, 디알킬아미노알콕시 기, 또는 치환 및 비치환 피롤리딘알콕시 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^3 은 -H, -Cl, 메톡시, 2-(디메틸아미노)에틸-1-옥시, 및 피롤리딘-2-일메틸옥시로부터 선택된다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 은 치환 및 비치환 페닐 기 또는 치환 및 비치환 불포화 헤테로시클릴 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^3 은 2-아미노-4-카르복시페닐, 3-아세트아미도페닐, 3-카르복시페닐, 4-카르복시페닐, 4-메틸설포닐페닐, 2-에틸-이미다졸-1-일, 2-메틸-이미다졸-1-일, 이미다졸-1-일, 및 3-아세틸피롤-1-일로부터 선택된다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 는 포화 헤테로시클릴 기이다. 일부 이러한 구체예에서, R^3 는 치환 및 비치환 티오모르폴리닐 기, 치환 및 비치환 피페라진일 기, 치환 및 비치환 피페리디닐 기, 또는 치환 및 비치환 피롤리디닐 기로부터 선택된 포화 헤테로시클릴 기이다. 다른 이러한 구체예에서, R^3 는 3-페닐티오모르폴린-4-일 기, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일 기, 4-메틸카르복시피페리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 3-디메틸아미노피롤리딘-1-일, 또는 3-아세타미도피롤리딘-1-일로부터 선택된다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 는 치환 및 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂ 기, 또는 헤테로시클릴 부분이 포화된 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기로부터 선택된다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 는 치환 및 비치환 -N(H)(히드록시알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(아미노알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(디알킬아미노알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(알킬카르복사미도알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(알콕시알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(아릴설포닐알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(알킬설포닐알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(시클로알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(모르폴리닐알킬), 치환 및 비치환 -N(H)(피페리디닐알킬), 또는 치환 및 비치환 -N(H)(피롤리디노닐알킬)로부터 선택된다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 는 -N(H)(2-히드록시에틸), -N(H)(2-아미노에틸), -N(H)(디메틸아미노에틸), -N(H)(2-디에틸아미노에틸), -N(H)(3-디메틸아미노프로필), -N(H)(2-아세타미도에틸), -N(H)(2-메톡시에틸), -N(H)(2-(메틸설포닐)에틸), -N(H)(2-(페닐설포닐)에틸), -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-피롤리딘-1-일프로필)로부터 선택된다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^4 는 -H이다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 및 D는 모두 탄소이고, R^5 는 -H이며, R^8 은 -H이다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 8 탄소를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재하거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, -OH, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재하거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 PAR-1 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 모르폴리닐 기, 치환 및 비치환 피페라진일 기, 치환 및 비치환 피롤리디닐 기, -OH, 또는 피롤리디닐알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재하거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재한다. 일부 이러한 구체예에서, R^6 및 R^7 은 -H, -F, 메틸, 모르폴린-4-일, 4-이소프로필-피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, -OH; 및 3-(피롤리딘-1-일)프로필-1-옥시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재하거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재한다. 다른 이러한 구체예에서, B 및 C는 모두 탄소이고 R^6 및 R^7 은 모두 -H이다.

시험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 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.

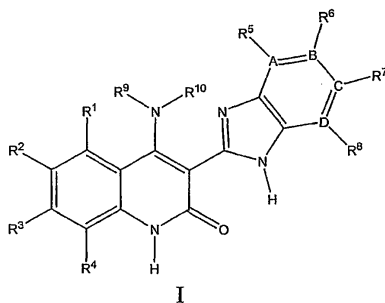
시험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물의 IC₅₀ 값은 PAR-1에 관하여 10 μM 이하이다. 다른 이러한 구체예에서, IC₅₀ 값은 1 μM 이하, 0.1 μM 이하, 0.050 μM 이하, 0.030 μM 이하, 0.025 μM 이하, 또는 0.010 μM 이하이다.

시험체에서 PAR-1을 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 시험체는 포유동물이거나 또는 사람이다.

시험체에서 PAR-1 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 생물학적 상태는 Wnt 경로에 의해 제어되며 및/또는 2차원 세포 극성 경로에 의해 제어된다. 일부 경우에, 생물학적 상태는 일부 구체예에서 사람과 같은 포유동물에서 Wnt 경로의 비정상적 조절에 의해 야기되는 암이다. 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명은 시험체에서 Wnt 경로를 조절하는 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 본 발명은 Wnt β-카테닌 신호를 조정하는 방법을 제공한다.

티로신 키나제에 관한 방법

다른 양태에서, 본 발명은 시험체에서 티로신 키나제를 억제하는 방법 및/또는 시험체에서 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. 방법은 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 시험체에 투여하는 것을 포함한다. 티로신 키나제를 억제하는 방법에서, 티로신 키나제가 투여 후 시험체에서 억제된다. 구조식 I은 하기 형식을 가지며:



식중,

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 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 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 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S-헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 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)(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)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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)

(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 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기로부터 선택되고;

R^2 및 R^3 는 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CN$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 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 $-S-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-O-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-\text{헤테로시클릴}$ 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, 치환 및 비치환 $-S(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 아릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, $-NH_2$, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{아릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{아릴})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{아릴})_2$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)(\text{아랄킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{아랄킬})$ 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 $-N(H)-S(=O)_2-\text{아릴}$, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{아릴}$, 치환 및 비치환 $-C(=O)-\text{아랄킬}$, 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 $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴알킬}$ 기로부터 독립적으로 선택되며;

R_4 는 $-H$ 또는 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기로부터 선택되고;

R^5 및 R^8 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 는 A가 질소인 경우 부재할 수도 있으며; 또는 R^3 는 D가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R^6 및 R^7 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아릴알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, $-SH$, 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 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, $-NH_2$, 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,

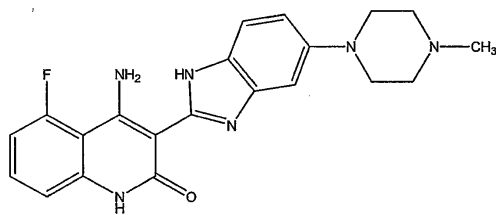
기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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)(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-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶는 B가 질소인 경우 부재하며; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재하고;

R⁹은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아릴알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, -NH₂, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬로부터 선택되며;

R¹⁰은 -H이다.

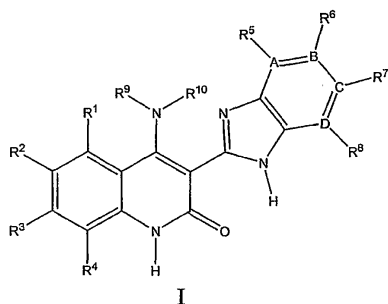
구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 티로신 키나제를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 티로신 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 티로신 키나제는 FLT-3이다. 다른 구체예에서, 티로신 키나제는 c-Kit이다. 여전히 다른 구체예에서, 티로신 키나제는 c-ABL이다. 여전히 다른 구체예에서, 티로신 키나제는 FGFR3이다. 여전히 다른 구체예에서, 티로신 키나제는 p60src이다. 여전히 다른 구체예에서, 티로신 키나제는 VEGFR3이다. 여전히 다른 구체예에서, 티로신 키나제는 PDGFRα이다. 다른 구체예에서, 티로신 키나제는 PDGFRβ이다.

구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적 허용가능한 염, 호변체의 약학적 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 티로신 키나제를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 티로신 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 구조식 I의 화합물은 하기 형식을 갖는다.



섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 관한 방법

한 양태에서, 본 발명은 피험체에서 섬유아세포 성장 인자 수용체 3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 피험체에 투여하는 것을 포함한다. 섬유아세포 성장 인자 수용체 3는 투여 후 피험체에서 억제된다. 또한, 본 발명은 피험체에서 섬유아세포 성장 인자 수용체 3를 억제하고 및/또는 피험체에서 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하기 위한 약제의 제조에서 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물의 사용을 제공한다. 구조식 I은 하기 형식을 가지며:



식중:

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 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 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 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S-헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 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)(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)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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)(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-헤테로시클릴 기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되고;

R² 및 R³는 -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, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-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)-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 아릴옥시 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)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-아릴, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-아릴, 치환 및 비치환 -C(=O)-아랄킬, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴

알킬 기, $-C(=O)-NH_2$, 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 $-C(=O)-O-알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-아릴$ 기, $-C(=O)-O-아랄킬$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-헤테로시클릴$ 기, 및 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-헤테로시클릴알킬$ 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^4 는 $-H$ 및 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R^5 및 R^8 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기; 또는 R^5 는 A가 질소인 경우 부재할 수도 있으며; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우 부재할 수도 있고;

R^6 및 R^7 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아릴알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, $-SH$, 치환 및 비치환 $-S-알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-S-헤테로시클릴$ 기, $-S(=O)_2-NH_2$, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(H)(알킬)$ 기, 치환 및 비치환 $-S(=O)_2-N(알킬)_2$ 기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, $-NH_2$, 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, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 비치환 $-N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-S(=O)_2-헤테로시클릴알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-헤테로시클릴$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-헤테로시클릴알킬$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 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, 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 $-C(=O)-O-알킬$ 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-헤테로시클릴$ 기, 및 치환 및 비치환 $-C(=O)-O-헤테로시클릴알킬$ 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재하거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재하며;

R^9 은 $-H$, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, $-OH$, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, $-NH_2$, 및 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬로부터 선택되며;

R^{10} 은 $-H$ 이다.

일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이다.

일부 구체예에서, R^9 은 H이다.

일부 구체예에서, R^1 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 또는 비치환 시클로알킬 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 또는 비치환헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^1 은 -F이다.

일부 구체예에서, R^2 는 -H, -Cl, -F, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 8 탄소를 갖는 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬, 치환 또는 비치환 페닐 기, 치환 또는 비치환 티오펜 기, 치환 또는 비치환 1,2,3,6-테트라히드로피리다닐 기, 치환 또는 비치환 피리다닐 기, 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알콕시 기, 치환 또는 비치환 피리다닐알콕시 기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노 기, 또는 -CO₂H로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^2 는 -H이다.

일부 구체예에서, R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, 메톡시, 또는 디메틸아미노 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^3 는 -H이다.

일부 구체예에서, R^4 는 H이다.

일부 구체예에서, R^5 는 H이고 R^8 은 H이다.

일부 구체예에서, R^6 또는 R^7 중 적어도 하나는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기이다. 일부 이러한 구체예에서, R^6 또는 R^7 중 하나는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기이고 헤테로시클릴 기는 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 티오모르폴린, 호모피페라진, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로푸란, 또는 테트라히드로피란으로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R^6 또는 R^7 중 하나는 치환 또는 비치환 모르폴린 기, 또는 치환 또는 비치환 피페라진 기로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R^6 또는 R^7 중 하나는 N-메틸 피페라진과 같은 N-알킬 치환 피페라진이다. 여전히 다른 이러한 구체예에서, R^6 또는 R^7 중 하나는 N-알킬 치환 피페라진이고 R^6 또는 R^7 중 나머지는 H이며, R^5 및 R^8 은 모두 H이다.

일부 구체예에서, 생물학적 상태는 다발성 골수종이며 피험체는 t(4;14) 염색체 전위를 갖는 다발성 골수종 환자이다.

일부 구체예에서, 생물학적 상태는 다발성 골수종이며, 피험체는 다발성 골수종 환자이고, 다발성 골수종은 섬유아세포 성장 인자 수용체 3을 발현한다.

일부 구체예에서, 피험체는 다발성 골수종 세포를 갖는 다발성 골수종 환자이며, 또한 아포토시스 세포사가 피험체에 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물의 투여 후 다발성 골수종 세포에서 유도된다. 일부 구체예에서, 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물이 다발성 골수종 환자인 피험체의 다발성 골수종 세포에서 아포토시스 세포사를 유도하는 약제를 제조하는데 사용된다.

일부 구체예에서, 피험체는 다발성 골수종 환자이며, 또한 여기서 골용해성 뼈 손실은 피험체에 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 투여한 후 피험체에서 감소된다. 일부 구체예에서, 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물은 다발성 골수종 환자인 피험체에서 골용해성 뼈 손실을 감소시키기 위한 약제를 제조하는데 사용된다.

일부 구체예에서, 피험체는 다발성 골수종 환자이며, 방법은 구조식 I의 화합물의 투여 전 동안 또는 후에 피험체에 텍사메타손을 투여하는 것을 더 포함한다.

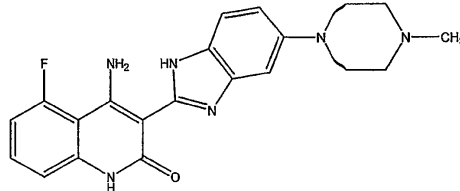
일부 구체예에서, 본 발명은 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물 및 텍사메타손을 포함하는 조성물을 제공한다.

일부 구체예에서, 본 발명은 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 포함하는 치료 조성물, 및 피험체에서 섬유아세포 성장 인자 수용체 3을 억제하고 및/또는 피험체에서 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료할 때 동시, 분리, 또는 순차적 사용을 위한 조합된 제조물로서 텍사메타손을 제공한다. 일부 이러한 구체예에서, 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체,

화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물 및 텍사메타손이 단일 조성물로서 제공되는 반면 다른 구체예에서, 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물 및 텍사메타손이 키트의 일부로서 분리되어 제공된다.

일부 구체예에서, 구조식 I의 화합물 또는 그것의 호변체의 락테이트 염이 피험체에 투여되며 및/또는 약제를 제조하는데 사용된다.

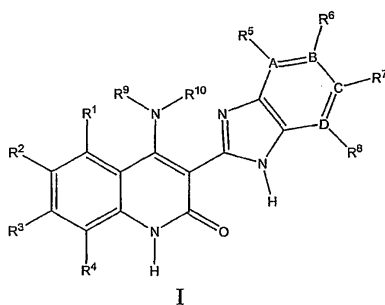
일부 구체예에서, 구조식 I의 화합물은 하기 형식을 갖는다.



본 발명은 섬유아세포 성장 인자 수용체 3를 억제할 때 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 의해 매개되는 다발성 골수종과 같은 생물학적 상태를 치료하는데 사용하기 위한 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물의 사용을 제공한다. 또한 본 발명은 섬유아세포 성장 인자 수용체 3를 억제하거나 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 의해 매개되는 어떤 생물학적 상태를 치료하는데 사용하기 위한 약제의 조제 및 제조에 있어서 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물의 사용을 제공한다. 일부 구체예에서, 화합물은 바이알, 앰플, 또는 다른 약학적 제형 저장 디바이스와 같은 용기 중에 약제를 제조하는데 사용될 수도 있으며 이러한 저장 디바이스들은 섬유아세포 성장 인자 수용체 3를 억제하기 위한 설명서와 같은 적용을 위한 설명서 또는 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 갖는 피험체를 치료하기 위한 설명서를 포함할 수도 있다.

세포 분열 주기 2 키나제에 관한 방법

구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적 허용가능한 염, 호변체의 약학적 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 티로신 키나제를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 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 이러한 방법에서, Cdc2 또는 다른 키나제는 투여 후 피험체에서 억제된다. Cdc2를 억제하는 방법에서, 구조식 I은 하기 형식을 가지며:



식중,

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 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S-헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시, -NH₂, 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, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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(H)(알킬)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-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되며;

R² 및 R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 12 탄소를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 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 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-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)-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 아릴옥시 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)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-아릴, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-아릴, 치환 및 비치환 -C(=O)-아랄킬, 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, C(=O)-O-아릴 기- C(=O)-O-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되며;

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

R⁵ 및 R⁶는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁵는 A가 질소인 경우 부재할 수도 있으며; 또는 R⁸은 D가 질소인 경우 부재할 수도 있고;

R⁶ 및 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및

비치환 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S-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, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 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)(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)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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)(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-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶는 B가 질소인 경우 부재하거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재하며;

R⁹은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 또는 -NH₂로부터 선택되며;

R^{10} 은 $-H$ 이다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 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,

R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 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)(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, 또는 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)_n 기로부터 선택되며;

R² 및 R³는 -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, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 아릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -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 -C(=O)-알킬 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(헤테로시

클릴)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-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되며;

R⁶ 및 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 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, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시기, -NH₂, 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, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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)(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-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재하거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D 중 하나는 질소이며, B 및 C는 모두 탄소이다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹은 -H, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 알콕시 기, 또는 -NH₂로부터 선택된다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹은 -H, 비치환 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 히드록시알킬 기, -NH₂, 치환 및 비치환 디알킬아미노알킬 기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬 기, 또는 치환 및 비치환 아미노알킬 기로부터 선택된다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFRα, PDGFRβ, FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹은 -H, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 옹축 불포화 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴 부분이 포화된 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 또는 치환 및 비치환 아미노알킬 기로부터 선택된다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹은 4-아미노메틸벤질 기, 벤즈이미다졸릴 기, 퀴누클리디닐기, 피페리디닐 기, 피페리디닐알킬 기, 피롤리디닐 기, 피롤리디닐알킬 기, N-알킬피롤리디닐알킬 기, 이미다졸릴알킬 기, 테트라히드로푸란알킬 기, 아미노시클로헥실 기, 히드록시시클로헥실 기, 또는 2,2-디메틸-3-아미노프로필 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R⁹은 퀴누클리디닐 기이다. 다른 이러한 구체예에서, R⁹은 퀴누클리딘-3-일 기이다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹은 단일환형, 2환형, 및 다중환형 포화 헤테로시클릴 기로부터 선택된다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹은 -H이다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택된다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹은 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알콕시, 치환 및 비치환 피페리디닐옥시, 치환 및 비치환 모르폴리닐, 또는 치환 및 비치환 피페라진일로부터 선택된다. 일부 이러한 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-일로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R¹은 -H이다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시, -NH₂, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂ 기, -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)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, 또는 -CO₂H로부터 선택된다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -Cl, -F, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 8 탄소를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬, 치환 및 비치환 페닐 기, 치환 및 비치환 티오펜 기, 치환 및 비치환 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐 기, 치환 및 비치환 피리디닐 기, 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알콕시 기, 치환 및 비치환 피리디닐알콕시 기, 치환 및 비치환 디알킬아미노 기, 또는 -CO₂H로부터 선택된다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 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-아미노페닐, 3-히드록시페닐, 3-아세타미도페닐, 3-카르복사미도페닐, 4-시아노페닐, 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 또는 4-카르복시페닐로부터 선택된 치환 및 비치환 아릴 기이다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 메틸, 메톡시, 또는 -CO₂H로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R²는 -CO₂H이다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂ 기, 또는 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴알킬) 기로부터 선택된다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 페닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알콕시 기, 디알킬아미노알콕시 기, 치환 및 비치환 피롤리딘알콕시 기, 치환 및 비치환 피롤리딘알콕시, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)₂ 기, 또는 치환 및 비치환 -N(H)(피롤리딘알킬) 기로부터 선택된다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 메톡시, 3-아세타미도페닐 기, 4-카르복사미도페닐 기, 4-카르복시페닐 기, 2-알킬이미다졸릴 기, N-알킬피페라진릴 기, 3-치환 피롤리딘릴 기, 4-카르복시아미도피페리딘릴 기, 디메틸아미노 기, 또는 시클로헥실 부분이 히드록시로 치환된 -N(H)(시클로헥실알킬) 기로부터 선택된다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R³는 -H, -F, -Cl, -Br, 메톡시, 및 디메틸아미노 기로부터 선택된다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁴는 -H 또는 -CH₃로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R⁴는 -H이다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , 또는 FLT-3 활성화에

의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^5 및 R^8 은 -H, -F, -OH, 또는 포화 헤테로시클릴 기로부터 선택되거나; 또는 R^5 는 A가 질소인 경우 부재하거나; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우 부재한다. 일부 이러한 구체예에서, A 및 D는 모두 탄소이고, R^5 는 -H이며, R^8 은 -H이다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O) $_2$ -N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -S(=O) $_2$ -N(알킬) $_2$ 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, 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(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 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, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재하거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -CN, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O) $_2$ -N(알킬) $_2$ 기, -OH, 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알콕시 기, 치환 및 비치환 피롤리디닐옥시 기, 치환 및 비치환 피페리디닐옥시 기, 치환 및 비치환 피롤리디닐알콕시 기, 치환 및 비치환 테트라히드로푸란 일알콕시 기, 치환 및 비치환 모르폴리닐알콕시 기, 치환 및 비치환 -N(알킬) $_2$ 기, 치환 및 비치환 -N(H)(피페리디닐) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(피페리디닐) 기, 치환 및 비치환 -N(H)(피페리디닐알킬) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬) $_2$ 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴) 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재하거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재한다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -CN, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬, 치환 및 비치환 피롤리디닐 기, 치환 및 비치환 모르폴리닐 기, 치환 및 비치환 피페라진일 기, 치환 및 비치환 디아제피닐 기, 치환 및 비치환 트리아졸릴 기, 치환 및 비치환 티오모르폴린 1-옥사이드 기, 치환 및 비치환 피리디닐알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O) $_2$ -N(알킬) $_2$ 기, -OH, 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 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(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬) $_2$ 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(피페리디닐) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-(모르폴린-4-일) 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-(피페라진-1-일) 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재하거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재한다. 일부 이러한 구체예에서, R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -CN, 또는 -OH; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재하거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재한다. 다른 이러한 구체예에서, B 및 C는 모두 탄소이며 R^6 및 R^7 은 모두 -H이다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이며, R^5 , R^6 , R^7 , 및 R^8 은 모두 -H이다.

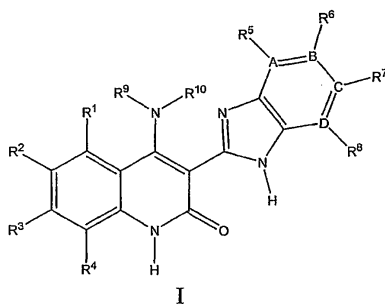
피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물의 IC50 값은 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , 또는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

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR3, 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 피험체는 포유동물이거나 또는 사람이다.

피험체에서 Cdc2 키나제, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , 또는 FLT-3 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 생물학적 상태는 암이다.

SRC, FGR, YES에 관련한 FYN 발암 유전자 키나제에 관한 방법

구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 티로신 키나제를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 티로신 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 티로신 키나제는 Fyn이다. 일부 이러한 방법에서, Fyn은 투여 후 피험체에서 억제된다. Fyn을 억제하는 방법에서, 구조식 I은 하기 형식을 가지며:



식중:

A, B, C, 및 D는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R¹ 및 R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 또는 치환 및 비치환 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 또는 치환 및 비치환 아랄킬 기로부터 선택되며;

R⁴는 -H 또는 치환 및 비치환 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기로부터 선택되고;

R⁵ 및 R⁸은 -H 또는 치환 및 비치환 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁵는 A가 질소인 경우 부재할 수도 있으며; 또는 R⁸은 D가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R⁶ 및 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 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)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴

알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴알킬)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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)(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-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R⁹은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시로부터 선택되고;

R¹⁰은 -H이다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시, -NH₂, 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, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 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)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(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D 중 하나는 질소이며, B 및 C는 모두 탄소이다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹은 -H, 1 내지 8 탄소를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기로부터 선택된다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹은 -H, 알킬아미노알킬 기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴 기, 또는 헤테로시클릴 부분이 포화된 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택된다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 -H, 치환 및 비치환 퀴누클리딘-3-일, 치환 및 비치환 피페리딘-3-일, 치환 및 비치환 N-알킬피페리딘-3-일, 치환 및 비치환 피페리딘알킬, 치환 및 비치환 피롤리딘, 치환 및 비치환 N-알킬-피롤리딘, 또는 치환 및 비치환 피롤리딘알킬 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^9 은 -H이다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 퀴누클리딘-3-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, N-메틸피페리딘-4-일, 3-피페리딘메틸, 또는 피롤리딘-3-일로부터 선택된다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^1 및 R^3 은 -H 또는 -F로부터 독립적으로 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^1 은 -H이다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 또는 치환 및 비치환 아릴 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 4 탄소 원자를 갖는 치환 직선형 또는 분지형 사슬 알킬 기, 또는 치환 아릴 기로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R^2 는 -H, -Cl, -Br, 및 -I로부터 선택된다. 여전히 다른 이러한 구체예에서, R^2 는 -H이다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 는 -H이다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 는 -F이다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^4 는 -H이다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^5 는 -H이거나; 또는 여기서 B는 질소이며 R^5 는 부재한다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -NH₂, 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(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴 부분이 포화된 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)-

C(=O)-알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶는 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다. 다른 이러한 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 -H, -F, 또는 -Cl로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다. 다른 이러한 구체예에서, B는 탄소이며 R⁶는 -H이고; 또는 C는 탄소이며 R⁷은 -H이다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 치환 및 비치환 피페라진-1-일 기, 치환 및 비치환 모르폴린 기, 치환 및 비치환 피롤리딘 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(피페리딘) 기, 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R⁶는 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 4-알킬피페라진-1-일 기, 4-알킬-2-알킬-피페라진-1-일 기, 4-알킬-3-알킬피페라진-1-일 기, 모르폴린-4-일 기, 2-디알킬아미노알킬-5-알킬모르폴린-4-일 기, 3-디알킬아미노피롤리딘-1-일 기, 3-디알킬아미노알킬피롤리딘-1-일 기, -N(알킬)(1-알킬피페리딘) 기, 또는 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 4-메틸피페라진-1-일 기, 4-에틸피페라진-1-일 기, 4-이소프로필피페라진-1-일 기, 4-메틸-2-메틸피페라진-1-일 기, 4-에틸-2-메틸피페라진-1-일 기, 4-이소프로필-2-메틸피페라진-1-일 기, 4-시클로부틸-2-메틸피페라진-1-일 기, 4-메틸-3-메틸피페라진-1-일 기, 모르폴린-4-일 기, 2-디메틸아미노메틸-5-메틸모르폴린-4-일 기, 3-디메틸아미노피롤리딘-1-일 기, 3-디메틸아미노메틸피롤리딘-1-일 기, -N(메틸)(1-메틸피페리딘-4-일) 기, 또는 -N(메틸)-C(=O)-메틸 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

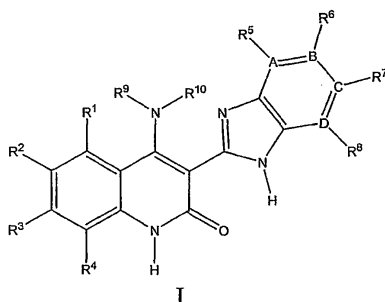
피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물의 IC₅₀ 값은 Fyn에 관하여 10 μM 이하이다. 다른 이러한 구체예에서, IC₅₀ 값은 1 μM 이하, 0.1 μM 이하, 0.050 μM 이하, 0.030 μM 이하, 0.025 μM 이하, 0.010 μM 이하이다.

피험체에서 Fyn을 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 피험체는 포유동물이거나 또는 사람이다.

피험체에서 Fyn 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 생물학적 상태는 자가면역 질환이며, 일부 이러한 구체예에서 생물학적 상태는 류마티스 관절염 또는 전신 홍반 루푸스이다. 다른 이러한 구체예에서, 생물학적 상태는 장기 이식 거부반응이다.

킵프구-특이적 단백질 티로신 키나제에 관한 방법

구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것이 혼합물을 사용하여 피험체에서 티로신 키나제를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 티로신 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 티로신 키나제는 Lck이다. 일부 이러한 방법에서, Lck는 투여 후 피험체에서 억제된다. Lck를 억제하는 방법에서, 구조식 I은 하기 형식을 가지며:



식중,

A, B, C, 및 D는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

R^1 , R^2 , 및 R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 또는 치환 및 비치환 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^4 는 -H 또는 치환 및 비치환 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기로부터 선택되며;

R^5 및 R^8 은 -H 또는 치환 및 비치환 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 는 A가 질소인 경우 부재할 수도 있으며; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 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)(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)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 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(알킬)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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)(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-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R^9 은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 알콕시 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기로부터 선택되며;

R^{10} 은 -H이다.

피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시, -NH₂, 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, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치

환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2$ 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 $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재할 수도 있으며; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

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

피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D 중 하나는 질소이며, B 및 C는 모두 탄소이다.

피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 $-H$, 1 내지 8 탄소를 갖는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기로부터 선택된다.

피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 $-H$, 아미노알킬 기, 알킬아미노알킬 기, 디알킬아미노알킬 기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴 기, 또는 헤테로시클릴 부분이 포화된 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^9 은 퀴놀리딘기, 피페리딘기, N-알킬피페리딘기, 피페리딘알킬기, 피롤리딘기, 또는 피롤리딘알킬기로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R^9 은 $-H$ 이다.

피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^1 및 R^3 는 $-H$ 또는 $-F$ 로부터 독립적으로 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^1 은 $-H$ 이다.

피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^2 는 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 또는 1 내지 4 탄소를 포함하는 치환 및 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^2 는 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, 및 메틸로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R^2 는 $-H$, $-Cl$, 및 $-Br$ 로부터 선택된다. 여전히 다른 이러한 구체예에서, R^2 는 $-H$ 이다.

피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 는 $-H$ 이다.

피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^4 는 $-H$ 이다.

피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A는 탄소이고 R^5 는 $-H$ 이며; 또는 D는 탄소이며 R^8 은 $-H$ 이다. 일부 이러한 구체예에서, A 및 D 모두가 탄소이며 R^5 및 R^8 모두가 $-H$ 이다.

피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, $-NH_2$, 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 $-N(H)(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴알킬})$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-N(H)-C(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{헤테로시클릴알킬}$, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{알킬}$ 기, 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{헤테로시클릴}$ 기, 또는 치환 및 비치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-\text{헤테로시클릴알킬}$ 로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재할 수도 있으며; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있으며; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴 부분이 포화된 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있으며; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다. 일부 이러한 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 -H, -F, 또는 -Cl로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다. 다른 이러한 구체예에서, B는 탄소이며 R⁶은 -H이거나; 또는 C는 탄소이며 R⁷은 -H이다.

피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 치환 및 비치환 피페라진일 기, 치환 및 비치환 모르폴리닐 기, 치환 및 비치환 피롤리디닐 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(피페리디닐) 기, 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있으며; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 4-알킬피페라진-1-일 기, 4-알킬-2-알킬-피페라진-1-일 기, 4-알킬-3-알킬피페라진-1-일 기, 모르폴린-4-일 기, 2-디알킬아미노알킬-5-알킬모르폴린-4-일 기, 3-디알킬아미노피롤리딘-1-일 기, 3-디알킬아미노알킬피롤리딘-1-일 기, -N(알킬)(1-알킬피페리디닐) 기, 또는 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있으며; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶ 및 R⁷은 4-메틸피페라진-1-일 기, 4-에틸피페라진-1-일 기, 4-이소프로필피페라진-1-일 기, 4-메틸-2-메틸피페라진-1-일 기, 4-에틸-2-메틸피페라진-1-일 기, 4-이소프로필-2-메틸피페라진-1-일 기, 4-시클로부틸-2-메틸피페라진-1-일 기, 4-메틸-3-메틸피페라진-1-일 기, 모르폴린-4-일 기, 2-디메틸아미노메틸-5-메틸모르폴린-4-일 기, 3-디메틸아미노피롤리딘-1-일 기, 3-디메틸아미노메틸피롤리딘-1-일 기, -N(메틸)(1-메틸피페리딘-4-일) 기, 또는 -N(메틸)-C(=O)-메틸 기로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R⁶은 B가 질소인 경우 부재할 수도 있으며; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

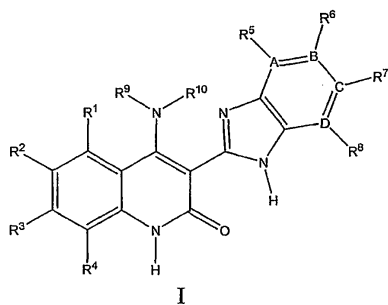
피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물의 IC₅₀ 값은 Lck에 관하여 10μM 이하이다. 다른 이러한 구체예에서, IC₅₀ 값은 1μM 이하, 0.1μM 이하, 0.050μM 이하, 0.030μM 이하, 0.025μM 이하, 또는 0.010μM 이하이다.

피험체에서 Lck를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 피험체는 포유동물이거나 또는 사람이다.

피험체에서 Lck 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 생물학적 상태는 자가면역 질환이며, 일부 이러한 구체예에서 생물학적 상태는 류마티스 관절염 또는 전신 홍반 루푸스이다. 다른 이러한 구체예에서, 생물학적 상태는 장기 이식 거부반응이다.

Tie-2에 관한 방법

구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 티로신 키나제를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 티로신 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 티로신 키나제는 Tie-2이다. 일부 이러한 방법에서, Tie-2는 투여 후 피험체에서 억제된다. Tie-2를 억제하는 방법에서, 구조식 I은 하기 형식을 가지며:



식중,

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 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 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)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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)(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)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되며;

R²는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, -CO₂H, -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)(헤테로시클릴) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬) 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -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)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 또는 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R² 및 R³가 함께 결합하여 환형 기를 형성할 수도 있으며;

R³ 및 R⁴는 -H or 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기로부터 독립적으로 선택되고;

R⁵는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 또는 치환 및 비치환 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 사슬 알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R⁵는 A가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R^6 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 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 -S- 알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-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, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, -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)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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)(헤테로시클릴) 기, -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 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 -S-알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, -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)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(헤테로시클릴)₂ 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, -C(=O)-NH₂, 치환 및 비치환 -C(=O)-M(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, -CO₂H, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R^8 은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R^9 은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, -NH₂, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬로부터 선택되거나; 또는 R^9 및 R^{10} 이 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 원을 갖는 고리를 형성하며;

R^{10} 은 -H이다.

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

R^1 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택되며;

R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 시클로알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택되며;

R^6 는 -H, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 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) 기로부터 선택되며; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재할 수도 있고;

R^7 은 -H, -Cl, -F, -Br, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 또는 치환 및 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기로부터 선택되거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

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

피험체에서 Tie-2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D 중 하나는 질소이며, B 및 C는 모두 탄소이다.

피험체에서 Tie-2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 -H, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시, -NH₂, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노 알킬 기로부터 선택된다.

피험체에서 Tie-2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 -H, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴 기, 헤테로시클릴 부분이 포화된 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 알콕시 기, 헤테로시클릴 부분이 포화된 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기, 또는 헤테로시클릴 부분이 포화된 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬 기로부터 선택된다.

피험체에서 Tie-2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^9 은 -H, 치환 및 비치환 시클로알킬 기, 치환 및 비치환 포화 헤테로시클릴 기, 또는 치환 및 비치환 알콕시 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^9 은 -H 또는 퀴누클리디닐로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R^9 은 -H이다.

피험체에서 Tie-2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^1 은 -H, -F, -Cl, -OCH₃, 치환 및 비치환 피페리디닐옥시 기, 치환 및 비치환 피페리디닐알콕시 기, 치환 및 비치환 모르폴리닐옥시 기, 또는 치환 및 비치환 모르폴리닐알콕시 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^1 은 -H 또는 -Cl로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R^1 은 -H이다.

피험체에서 Tie-2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CH₃, 치환 및 비치환 피리디닐알콕시 기로부터 선택된다.

피험체에서 Tie-2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^2 는 -H이다.

피험체에서 Tie-2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 는 -H이다.

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

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

피험체에서 Tie-2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁶은 -H, 치환 및 비치환 모르폴리닐 기, 치환 및 비치환 모르폴리닐알콕시 기, 치환 및 비치환 피롤리디닐 기, 치환 및 비치환 피롤리디닐알콕시 기, 치환 및 비치환 피페리디닐 기, 치환 및 비치환 피페리디닐옥시 기, 치환 및 비치환 피페라진일 기, 또는 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(알킬)₂ 기로부터 선택되거나; 또는 B가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

피험체에서 Tie-2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁷은 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 모르폴리닐 기, 치환 및 비치환 피리디닐알킬 기, 또는 치환 및 비치환 피페라진일 기로부터 선택되거나; 또는 C가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

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

피험체에서 Tie-2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물의 IC₅₀ 값은 Tie-2에 관하여 10 μM 이하이다. 다른 이러한 구체예에서, IC₅₀ 값 1μM 이하, 0.1μM 이하, 0.050μM 이하, 0.003μM 이하, 0.025μM 이하, 또는 0.010μM 이하이다.

피험체에서 Tie-2를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 Tie-2 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 피험체는 포유동물이거나 또는 사람이다.

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

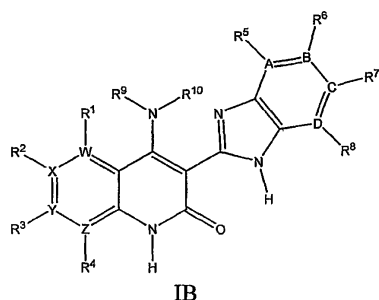
피험체에서 세린/트레오닌 키나제 또는 티로신 키나제 활성화에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물, 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물이 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 제형 또는 약제의 성분이다. 일부 이러한 구체예에서, 세린/트레오닌 키나제 또는 티로신 키나제 활성화는 FLT-1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, GSK-3, Cdk2, NEK-2, CHK1, Rsk2, PAR-1, Cdc2, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, FLT-3, Fyn, Lck, Tie-2, PDGFRα, 또는 PDGFRβ 활성화로부터 선택된다. 다른 이러한 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 활성화로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, 세린/트레오닌 키나제 활성화는 CHK1 활성화이다.

다른 양태에서, 본 발명은 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 및 그것의 혼합물을 제공한다. 본 발명은 또한 상기 설명되는 각종 구체예에서 설명되는 R¹ 내지 R¹⁰ 중 어떤 것을 갖는 화합물을 제공한다.

또한, 본 발명은 약제의 제조에 있어서, 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 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 및 그것의 혼합물의 사용을 제공한다.

본 발명은 피험체에서 구조식 IB의 화합물을 사용하여 GSK-3을 억제하고 GSK-3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 피험체에서 GSK-3을 억제할 때의 사용 및/또는 GSK-3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료할 때의 사용을 위한 약제를 제조회에 있어서 구조식 IB의 화합물의 사용을 제공한다. 한 양태에서, GSK-3을 억제하거나 또는 GSK-3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법은 구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화

합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 피험체에 투여하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 구조식 IB의 화합물을 사용하여 본원에서 설명된 어떤 다른 키나제를 억제하는 방법 및 이러한 키나제에 의해 매개되는 어떤 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, GSK-3는 투여 후 피험체에서 억제된다. 구조식 IB는 하기 형식을 가지며:



식중:

A, B, C, 및 D는 탄소 또는 질소로부터 독립적으로 선택되고;

W, X, Y, 및 Z는 탄소 및 질소로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며 질소 및 적어도 하나의 W, X, Y, 및 Z는 질소이며;

R^1 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알키닐 기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 치환 또는 비치환 -S-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, -NH₂, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 또는 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R^1 은 W가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -OH, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 또는 비치환 시클로알케닐 기, 치환 또는 비치환 시클로알킬 기, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 아릴 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알키닐 기, -SH, 치환 또는 비치환 -S-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴 기, -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 기, -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)₂ 기, -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)₂ 기로부터 선택되거나; 또는 R^2 및 R^3 가 함께 결합하여 고리 기를 형성할 수도 있으며 여기서 X 및 Y는 모두 탄소이거나; 또는 R^2 는 X가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 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)₂ 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 아릴 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂ 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알키닐 기, -NO₂, -SH, 치환 또는 비치환 -S-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, -NH₂, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)-S(=O)-헤테로시클릴 기, -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)₂ 기, -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)₂ 기로부터 선택되거나; 또는 R² 및 R³가 함께 결합하여 고리 기를 형성할 수도 있으며 이때 X 및 Y는 모두 탄소이며; 또는 R³는 Y가 질소인 경우 부재할 수도 있고;

R⁴는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알키닐 기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 치환 또는 비치환 -S-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, -NH₂, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 또는 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R⁴는 Z가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R⁵는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알키닐 기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 치환 또는 비치환 -S-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬 기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-O-알킬 기, -NH₂, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬 기, 또는 치환 또는 비치환 -N(H)-S(=O)-알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R⁵는 A가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R⁶는 -H, -Cl, -F, -Br, -OH, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알키닐 기, -CN, -NO₂, -OH, -SH, 치환 또는 비치환 -S-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -S(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -S(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기,

치환 또는 비치환 $-C(=O)-O-$ 알킬 기, $-NH_2$, 치환 또는 비치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 또는 비치환 $-N(H)-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 또는 비치환 $-N(H)-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 또는 비치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 $-N(H)-S(=O)-$ 알킬 기, 치환 또는 비치환 $-N(H)-S(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 $-N(\text{알킬})-S(=O)-$ 알킬 기, 또는 치환 또는 비치환 $-N(\text{알킬})-S(=O)-$ 헤테로시클릴 기로부터 선택되거나; 또는 R^6 는 B가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R^7 은 $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-OH$, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 $-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 또는 비치환 $-N(H)(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 또는 비치환 $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})$ 기, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알키닐 기, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-SH$, 치환 또는 비치환 $-S-$ 알킬 기, 치환 또는 비치환 $-S(=O)_2-O-$ 알킬 기, 치환 또는 비치환 $-S(=O)_2-$ 알킬 기, 치환 또는 비치환 $-S(=O)_2-$ 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 $-S(=O)-$ 알킬 기, 치환 또는 비치환 $-S(=O)-$ 헤테로시클릴 기, $-S(=O)-NH_2$, 치환 또는 비치환 $-S(=O)-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 또는 비치환 $-S(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 또는 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 또는 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 또는 비치환 $-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 또는 비치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 $-C(=O)-O-$ 알킬 기, $-NH_2$, 치환 또는 비치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 또는 비치환 $-N(H)-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 또는 비치환 $-N(H)-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-$ 알킬 기, 치환 또는 비치환 $-N(\text{알킬})-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 $-N(H)-S(=O)-$ 알킬 기, 치환 또는 비치환 $-N(H)-S(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 $-N(\text{알킬})-S(=O)-$ 알킬 기, 또는 치환 또는 비치환 $-N(\text{알킬})-S(=O)-$ 헤테로시클릴 기로부터 선택되거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R^8 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알케닐 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알키닐 기, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-SH$, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 치환 또는 비치환 $-S-$ 알킬 기, 치환 또는 비치환 $-S(=O)_2-O-$ 알킬 기, 치환 또는 비치환 $-S(=O)_2-$ 알킬 기, 치환 또는 비치환 $-S(=O)-$ 알킬 기, $-S(=O)-NH_2$, 치환 또는 비치환 $-S(=O)-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 또는 비치환 $-S(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, $-C(=O)-NH_2$, 치환 또는 비치환 $-C(=O)-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 또는 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 또는 비치환 $-C(=O)-O-$ 알킬기, $-NH_2$, 치환 또는 비치환 $-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 또는 비치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 또는 비치환 $-N(H)-C(=O)-$ 알킬 기, 또는 치환 또는 비치환 $-N(H)-S(=O)-$ 알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R^9 은 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 아릴 기, 치환 또는 비치환 알콕시 기, $-NH_2$, 치환 또는 비치환 시클로알킬 기, 또는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기로부터 선택되거나, 또는 R^9 및 R^{10} 이 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 원을 형성하거나; 또는

R^{10} 은 $-H$ 이거나, 또는 R^9 및 R^{10} 이 함께 결합하여 5, 6, 또는 7 고리 원을 형성한다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서,

R^1 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 또는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 또는 분지형 사슬 알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R^1 은 W가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R^2 는 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-OH$, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 또는 비치환 시클로알케닐 기, 치환 또는 비치환 시클로알킬 기, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 치환 또는 비치환 $-N(H)(\text{알킬})$ 기, 치환 또는 비치환 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 또는 치환 또는 비치환 아릴 기로부터 선택되거나; 또는 R^2 는 X가 질소인 경우 부재할 수도 있고;

R³는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 또는 비치환알콕시 기, -CO₂H, -CN, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -N(H)(시클로알킬) 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)₂ 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 아릴 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(알킬)₂ 기, -C(=O)-NH₂ 기, 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(헤테로시클릴) 기, 또는 치환 또는 비치환 -C(=O)-N(H)(아릴) 기로부터 선택되거나; 또는 R³는 Y가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R⁴는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 또는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 또는 분지형 사슬 알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R⁴는 Z가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R⁵는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 또는 분지형 사슬 알킬 기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기로부터 선택되거나; 또는 R⁵는 A가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R⁶는 -H, -Cl, -F, -Br, -OH, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬)기, 치환 또는 비치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 또는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R⁶는 B가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R⁷은 -H, -Cl, -F, -Br, -OH, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 -N(H)(알킬) 기, 치환 또는 비치환 -N(H)(헤테로시클릴) 기, 치환 또는 비치환 -N(알킬)(헤테로시클릴) 기, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 또는 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R⁷은 C가 질소인 경우 부재할 수도 있으며;

R⁸은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 또는 분지형 사슬 알킬 기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기로부터 선택되거나; 또는 R⁸은 D가 질소인 경우 부재할 수도 있다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 GSK-3을 억제하는 방법의 일부 구체예에서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소이다. 일부 이러한 구체예에서, R⁵는 -H이고, R⁶는 -H이며, R⁷은 -H이고, R⁸은 -H이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, A 또는 D 중 하나는 질소이며, B 및 C는 모두 탄소이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, W는 질소이다. 일부 이러한 구체예에서, X, Y, 및 Z는 모두 탄소이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, X는 질소이다. 일부 이러한 구체예에서, W, Y, 및 Z는 모두 탄소이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, Y는 질소이다. 일부 이러한 구체예에서, W, X, 및 Z는 모두 탄소이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, Z는 질소이다. 일부 이러한 구체예에서, W, X, 및 Y는 모두 탄소이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, W, X, Y, 및 Z 중 2개는 질소 원자이다. 일부 이러한 구체예에서, X 및 Z는 질소 원자이며 W 및 Y는 탄소 원자이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹⁰은 -H이고 R⁹은 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 아릴 기, 치환 또는 비치환 알콕시 기, -NH₂, 치환 또는 비치환 시클로알킬 기, 또는 치환 또는 비치환 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 직선형 또는 분지형 사슬 알킬 기로부터 선택된다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹은 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 아릴 기, 비치환 알콕시 기, -NH₂, 치환 또는 비치환 시클로알킬 기, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 헤테로시클릴 기가 포화된 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 헤테로시클릴 기가 불포화 된 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 또는 비치환 아릴알킬 기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬 기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬 기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬 기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬 기, 치환 또는 비치환 아미노알킬 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴아미노알킬 기, 치환 또는 비치환 (헤테로시클릴)(알킬) 아미노알킬 기, 또는 치환 또는 비치환알킬 -(SO₂)-알킬 기로부터 선택된다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹⁰은 -H이고 R⁹은 치환 또는 비치환 포화 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 아미노알킬 기, 치환 또는 비치환 시클로알킬 기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬 기로부터 선택된다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹은 퀴누클리딘-3-일 기, 피페리디닐 기, 피롤리디닐 기, 및 아미노시클로헥실 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R⁹은 퀴누클리디닐 기이며 일부 이러한 구체예에서, R⁹은 퀴누클리딘-3-일 기이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R⁹은 단일환형, 2환형, 또는 다중환형 포화 헤테로시클릴 기로부터 선택된다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R¹은 -H, -F, -Cl, 또는 -CH₃ 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R¹은 -H 또는 -F이다. 다른 이러한 구체예에서, R¹은 -H이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R²는 -H, -Cl, -F, -Br, -I, -CH₃, -NO₂, -OMe, -CN, -CO₂H, 치환 또는 비치환 1,2,3,6-테트라히드로피리딘 기, 치환 또는 비치환 티오펜 기, 치환 또는 비치환 이미다졸 기, 치환 또는 비치환 3-피리딜 기, 치환 또는 비치환 4-피리딜 기, 2-치환 페닐 기, 2,4-디치환 페닐 기, 4-치환 페닐 기, 3-치환 페닐 기, 2,6-디치환 페닐 기, 페닐, 치환 또는 비치환 디알킬아미노 기, 또는 치환 또는 비치환 알킬아미노 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R²는 -H, -Cl, -F, 또는 -CH₃로부터 선택된다. 다른 이러한 구체예에서, R²는 -F이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^2 는 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-아세타미도페닐, 3-카르보메톡시페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 3-우레이도페닐, 4-클로로페닐, 4-시아노페닐, 4-히드록시페닐, 4-니트로페닐, 4-에틸페닐, 4-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-아세틸페닐, 4-아세타미도페닐, 4-카르복시페닐, 4-포르밀페닐, 4-메틸티오페닐, 4-디메틸아미노페닐, 4-카르보메톡시페닐, 4-카르보에톡시페닐, 4-카르복사미도페닐, 4-(메틸설포닐)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 또는 비치환 아릴 기이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^4 는 -H 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 이러한 구체예에서, R^4 는 -H이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^5 및 R^8 은 -H, 또는 포화 헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 부재한다. 일부 이러한 구체예에서, R^5 및 R^8 은 -H 또는 포화 헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^5 는 -H이고 R^8 은 -H이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -OH, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^6 는 -H이고 R^7 은 -H이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^5 는 -H이고, R^6 는 -H이며, R^7 은 -H이고, R^8 은 -H이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, $-CH_3$, -OH, -CN, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 치환 또는 비치환 알킬아미노 기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 아릴 기, 치환 또는 비치환 $-C(=O)$ -헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 $-C(=O)-N$ (알킬)₂ 기, 또는 $-C(=O)-NH_2$ 기로부터 선택된다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, $-CH_3$, -CN, -OMe, 히드록시알킬아미노 기, 디알킬아미노 기, 디알킬아미노알킬아미노 기, 알콕시알킬아미노 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬아미노 기, 아세트아미도알킬아미노 기, 시아노알킬아미노 기, 알콕시알킬아미노 기, 티오알킬아미노 기, (메틸설포닐)알킬아미노 기, 시클로알킬알킬아미노 기, 디알킬아미노알콕시 기, 헤테로시클릴알콕시 기, 치환 또는 비치환 피페리딘 기, 치환 또는 비치환 이미다졸릴 기, 치환 또는 비치환 모르폴리닐 기, 치환 또는 비치환 피롤릴 기, 치환 또는 비치환 피롤리딘 기, 치환 또는 비치환 피페라진릴 기, 치환 또는 비치환 아릴 기, 치환 또는 비치환 $-C(=O)$ -헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 $-C(=O)-N$ (알킬)₂ 기, 또는 $-C(=O)-NH_2$ 기로부터 선택된다. 일부 구체예에서, R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, $-CH_3$, -OH, -CN, 치환 및 비

치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 알킬아미노 기, 치환 및 비치환디아킬아미노 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-$ 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 $-C(=O)-N(\text{알킬})_2$ 기, 및 $-C(=O)-NH_2$ 기로부터 선택된다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^3 는 치환 또는 비치환 알킬아미노 기 또는 치환 또는 비치환 디알킬아미노 기로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, R^3 는 디메틸아미노 기이다.

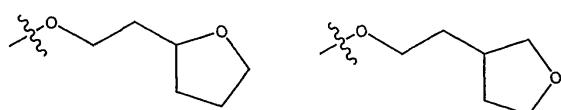
구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , 및 R^{10} 은 모두 -H이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 화합물의 IC₅₀ 값은 GSK-3에 관하여 10 μ M 이하이다. 다른 이러한 구체예에서, IC₅₀ 값 1 μ M 이하, 0.1 μ M 이하, 0.50 μ M 이하, 0.030 μ M 이하, 0.025 μ M 이하, 0.010 μ M 이하이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 피험체는 포유동물이며, 일부 구체예에서 사람이다.

구조식 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 사용하여 피험체에서 GSK-3를 억제하는 방법 및/또는 피험체에서 GSK-3 활성에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 생물학적 상태는 당뇨병이며, 일부 이러한 구체예에서 생물학적 상태는 비인슐린 의존성 진성 당뇨병 (NIDDM)이다. 다른 이러한 구체예에서, 생물학적 상태는 알츠하이머 병이거나 또는 양극성 질환이다.

헤테로시클릴 기를 포함하는 기에서, 헤테로시클릴 기는 각종 방식으로 부착될 수 있다. 예를 들어, 헤테로시클릴알콕시 기에서, 헤테로시클릴 기는 각종 고리 원을 통하여 헤테로시클릴알콕시 기의 알콕시 기의 메틸렌 탄소에 결합될 수도 있다. 비제한적 예로서, 헤테로시클릴알콕시 기의 헤테로시클릴 기가 테트라히드로푸란인 곳에서, 기는 하기 구조식에 대응하는 화학식 $-OCH_2CH_2$ (테트라히드로푸란일)에 의해 나타낼 수 있으며:

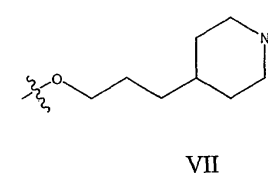
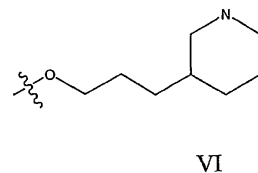
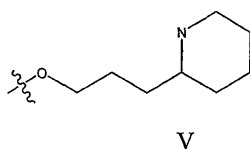
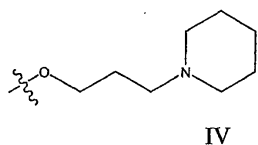


II

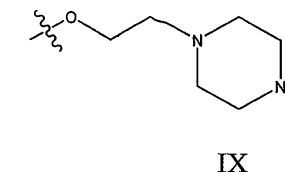
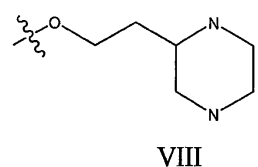
III

상기에서

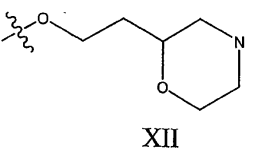
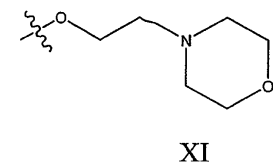
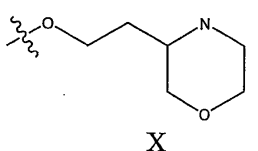
구조식 II는 OCH_2CH_2 (2-테트라히드로푸란일) 또는 $-OCH_2CH_2$ (테트라히드로푸란-2-일) 기로 언급될 수 있는 기를 나타내며 구조식 III는 $-OCH_2CH_2$ (3-테트라히드로푸란일) 또는 $-OCH_2CH_2$ (테트라히드로푸란-3-일) 기로 언급될 수 있는 기를 나타낸다. 헤테로시클릴 기가 이에 한정되지는 않지만 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 또는 피롤리딘과 같은 N-함유 헤테로시클릴인 경우, 헤테로사이클은 N-함유 헤테로사이클의 고리에서 고리 탄소 원자를 통하여 또는 질소 원자를 통하여 메틸렌 탄소에 결합될 수 있다. 이들 두가지 다 바람직하다. 헤테로시클릴 기가 $-OCH_2CH_2CH_2$ (헤테로시클릴) 기에 대한 피페리딘인 경우, 하기 구조식이 가능하며 바람직하다:



구조식 IV는 $-O(CH_2)_3(N\text{-피페리디닐})$ 또는 $-O(CH_2)_3(1\text{-피페리디닐})$ 또는 $-O(CH_2)_3(\text{피페리딘-1-일})$ 기의 예이다. 구조식 V는 $-O(CH_2)_3(2\text{-피페리디닐})$ 또는 $-O(CH_2)_3(\text{피페리딘-2-일})$ 기의 예이다. 구조식 VI는 $-O(CH_2)_3(3\text{-피페리디닐})$ 또는 $-O(CH_2)_3(\text{피페리딘-3-일})$ 기의 예이다. 구조식 VII는 $-O(CH_2)_3(4\text{-피페리디닐})$ 또는 $-O(CH_2)_3(\text{피페리딘-4-일})$ 기의 예이다. 헤테로시클릴 기는 $-OCH_2CH_2(\text{헤테로시클릴})$ 기에 대한 피페라진인 경우, 하기 구조식이 가능하며 바람직하다:



구조식 VIII는 $-O(CH_2)_2(2\text{-피페라진일})$ 또는 $-O(CH_2)_2(\text{피페라진-2-일})$ 기의 예이며, 구조식 IX는 $-O(CH_2)_2(1\text{-피페라진일})$ 또는 $-O(CH_2)_2(N\text{-피페라진일})$ 또는 $-O(CH_2)_2(\text{피페라진-1-일})$ 기의 예이다. 헤테로시클릴 기가 $-OCH_2CH_2(\text{헤테로시클릴})$ 기에 대한 모르폴린인 경우, 하기 구조식이 가능하며 바람직하다:

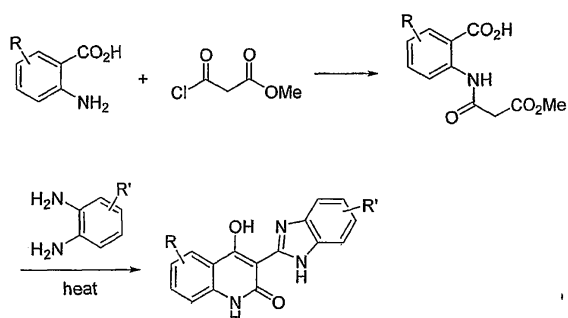


구조식 X는 $-O(CH_2)_2(3\text{-모르폴리닐})$ 또는 $-O(CH_2)_2(\text{모르폴린-3-일})$ 기의 예이며, 구조식 XI는 $-O(CH_2)_2(4\text{-모르폴리닐})$ 또는 $-O(CH_2)_2(N\text{-모르폴리닐})$ 또는 $-O(CH_2)_2(\text{모르폴린-4-일})$ 기의 예이며, 구조식 XII는 $-O(CH_2)_2(2\text{-모르폴리닐})$ 또는 $-O(CH_2)_2(\text{모르폴린-2-일})$ 기의 예이다. 헤테로시클릴 기가 $-OCH_2CH_2(\text{헤테로시클릴})$ 기 중 피롤리딘인 곳에서, 이용가능한 구조식은 $-O(CH_2)_2(1\text{-피롤리디닐})$ 또는 $-O(CH_2)_2(N\text{-피롤리디닐})$ 또는 $-O(CH_2)_2(\text{피롤리딘-1-일})$, $-O(CH_2)_2(2\text{-피롤리디닐})$ 또는 $-O(CH_2)_2(\text{피롤리딘-2-일})$, 및 $-O(CH_2)_2(3\text{-피롤리디닐})$ 또는 $-O(CH_2)_2(\text{피롤리딘-3-일})$ 을 포함한다는 것이 관찰될 것이다.

구조식 I 및 IB의 화합물은 반응도 1-6 및 실시예에서 나타난 바와 같이 간단한 출발 분자로부터 합성될 수도 있다. 반응도 1에서 나타난 바와 같이, 구조식 I의 화합물의 히드록시 유도체는 일반적으로 아민 및 카르복시산 기로 치환된 방향족 화합물을 사용하여 제조될 수도 있다. 후속하여 이들 화합물은 반응도 3 및 5 및 실시예에서 설명되는 방법을 사용하여 구조

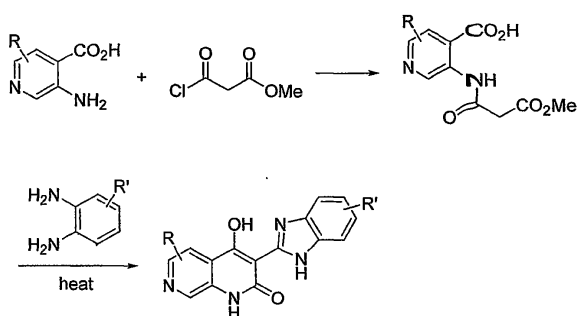
식 I의 화합물로 전환될 수도 있다. 구조식 IB의 화합물과 같은 구조식 I의 헤테로환 유사체의 히드록시 유도체는 반응도 2에서 나타낸 바와 같이 화합물의 적절한 헤테로방향족 유사체를 사용하여 제조될 수도 있다. 후속하여 이들은 반응도 4 및 5에서 설명된 방법을 사용하여 구조식 IB의 화합물과 같은 구조식 I의 헤테로환 유사체로 전환될 수도 있다.

반응도 1.



반응도 1에서 나타내는 바와 같이, 치환 또는 비치환 2-아미노벤조산과 같은 치환 방향족 화합물을 메틸 2-(클로로카르보닐)아세테이트와 같은 아실 할로겐화물과 반응시켜서 치환 또는 비치환 1,2-디아미노벤젠과 반응할 아마이드를 생산할 수도 있다. 결과의 생성물은 4-히드록시-치환된 구조식 I의 화합물의 유사체이다.

반응도 2.

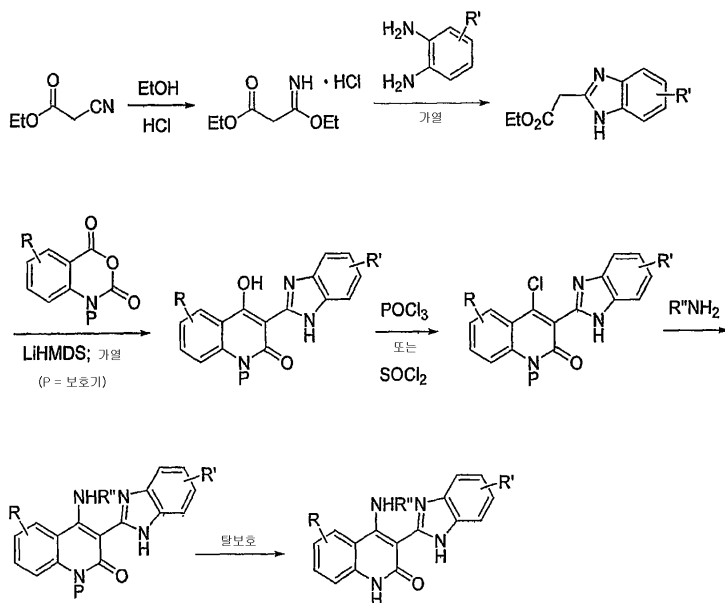


반응도 2에서 나타내는 바와 같이, 치환 또는 비치환 3-아미노-피리딘-4-카르복시산과 같은 치환 피리딘을 메틸 2-(클로로카르보닐)아세테이트와 같은 아실 할로겐화물과 반응시켜서 치환 또는 비치환 1,2-디아미노벤젠 또는 피리딘 유사체와 반응할 아마이드를 생산할 수도 있다. 결과의 생성물은 4-히드록시-치환된 구조식 I 또는 IB의 화합물의 유사체이다. 2-아미노니코틴산(2-아미노피리딘-4-카르복시산)과 같이 상이한 치환 패턴을 갖는 출발 피리딘의 사용은 질소가 최종 화합물의 피리딘 고리에서 상이한 위치에 있는 화합물을 제공한다. 당업계 숙련자는 반응도 2에서 제시한 과정이 각종 구조식 I 및 IB의 화합물의 4-히드록시 헤테로환형 유사체를 생성하도록 변형도리 수도 있음을 인지할 것이다.

반응도 3은 구조식 I의 각종 화합물의 합성을 허용하는 일반적 합성 루트를 도시한다. 반응도 3의 조사는 구조식 I의 화합물의 4-히드록시 치환된 유사체가 산염화인 또는 염화티오닐과 반응하여 4-클로로 유도체로 전환될 수도 있다. 후속하여 4-클로로 유도체를 알킬아민, 디알킬아민, 헤테로시클릴아민, 시클로알킬아민, 방향족 아민 등과 같은 적절한 아민과 반응시켜서 보호된 구조식 I의 화합물을 생산할 수도 있다. 탈보호는 최종적인 원하는 구조식 I의 화합물을 제공한다.

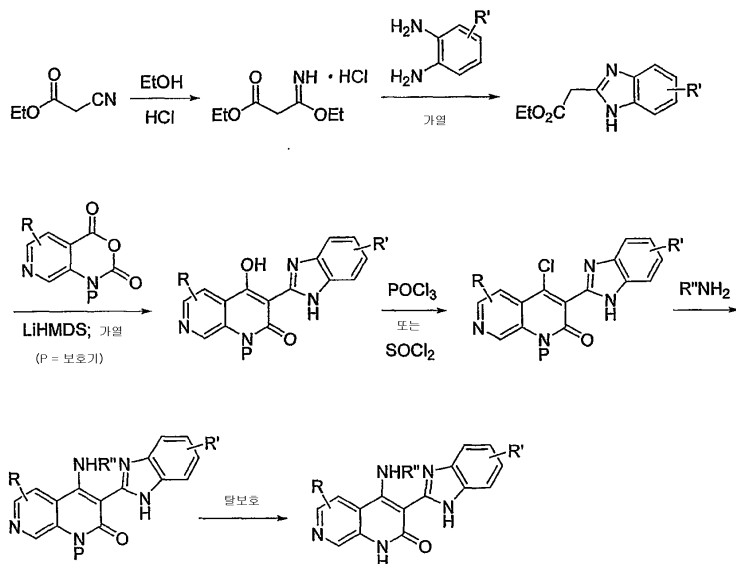
이소토산(isatoic) 무수물을 합성하는데 사용되는 각종 2-아미노벤조산 출발 물질은 상업상 공급자로부터 획득되거나 당업계 숙련자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수도 있다. 일반적인 이소토산 무수물 합성법이 본원에서 충분히 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 그들 전체에서 참고로서 인용되는 문헌 [J. Med. Chem. 1981,24 (6), 735 및 J. Heterocycl. Chem. 1975,12 (3), 565]에서 설명된다.

반응도 3.



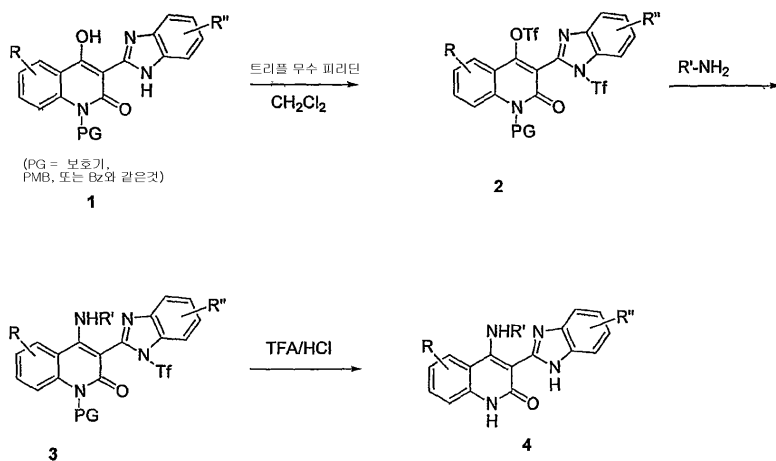
반응도 4는 구조식 IB의 각종 헤테로환 화합물의 합성을 허용하는 일반적 합성 루트를 도시한다. 반응도 4의 조사는 구조식 IB의 4-히드록시 치환 유사체가 산염화 인 또는 염화티오닐과의 반응에 의해 4-클로로 유도체로 전환될 수도 있다. 후속하여 4-클로로 유도체를 알킬아민, 디알킬아민, 헤테로시클릴아민, 시클로알킬아민, 방향족 아민 등과 같은 적절한 아민과 반응시켜서 대응하는 보호된 구조식 IB의 화합물을 생성할 수도 있다. 탈보호는 구조식 I의 화합물의 최종적인 원하는 헤테로환 유사체를 제공한다.

반응도 4.



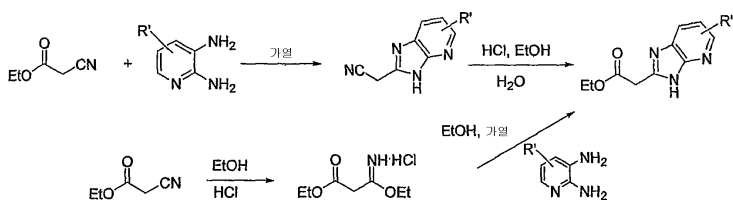
반응도 5는 구조식 I의 각종 화합물의 합성을 허용하는 일반적 합성 루트를 묘사한다. 반응도 5의 조사는 4-히드록시 치환된 구조식 I의 화합물의 유사체의 히드록시기가 트리플산 무수물과 같은 트리플레이션제제로 트리플레이션(triflation)에 의해 이탈기로 전환될 수도 있다. 후속하여 결과의 트리플레이트는 3-아미노퀴누클리딘과 같은 각종 질소 친핵체와 반응하여 구조식 I의 화합물의 보호된 유사체를 생성할 수도 있다. 결과의 생성물의 탈보호는 원하는 구조식 I의 화합물을 제공한다. 유사한 과정이 구조식 I의 헤테로환 화합물을 제조하는데 사용될 수도 있다.

반응도 5.



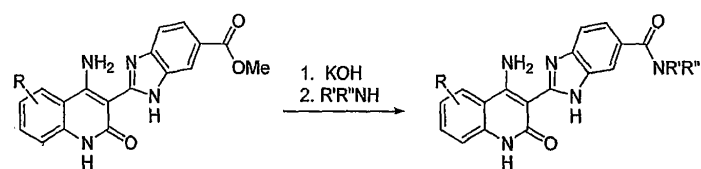
헤테로방향족 디아민은 간단히 제조될 수도 있으며 구조식 I 및 IB의 화합물의 전구체 및 구조식 I 및 IB의 화합물의 헤테로환 유사체로서 사용될 수도 있으며, 이때 A, B, C, 또는 D 중 하나는 반응도 6에서 나타낸 바와 같은 질소이다.

반응도 6.



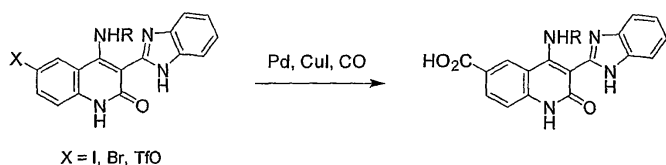
반응도 6에서 나타낸 바와 같이, 에틸 시아노아세테이트와 같은 화합물은 치환 또는 비치환 1,2-디아미노피리딘과 같은 2개의 오쏘 아미노기를 함유하는 치환 또는 비치환 헤테로사이클로 응축하여 치환 또는 비치환 2-이미다졸로[5,4-b]피리딘-2-일에탄나이트릴을 획득할 수도 있으며, 이것은 후속하여 산 배지에서 가수분해하여 치환 또는 비치환 에틸 2-이미다졸로[5,4-b]피리딘-2-일아세테이트를 제공할 수도 있다. 대안적 루트로서, 치환 또는 비치환 에틸 2-이미다졸로[5,4-b]피리딘-2-일아세테이트는 3-에톡시-3-이미노프로파노에이트의 염산 염과 같은 화합물 및 치환 또는 비치환 1,2-디아미노피리딘으로부터 획득할 수도 있다. 치환 또는 비치환 에틸 2-이미다졸로[5,4-b]피리딘-2-일아세테이트의 적절한 방향족 화합물과의 반응은 구조식 I의 화합물 및 구조식 I의 화합물의 헤테로환 유사체를 제공하며, 여기서 A, B, C, 또는 D 중 하나 이상이 질소 원자이다.

반응도 7.



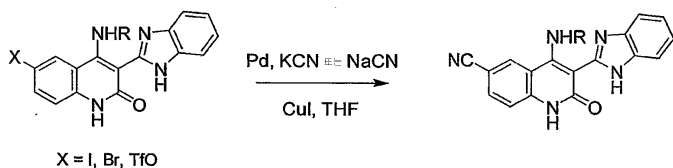
벤즈이미다졸 고리 상의 치환의 도입은 합성의 초기 단계에 한정될 필요가 없으며 퀴놀린 고리의 형성 후 수반될 수도 있다. 예를 들어, 아미드는 반응도 7에서 나타낸 경과한 산 중간물을 각종 아민과 함께 커플링시킴으로써 획득될 수 있다.

반응도 8.



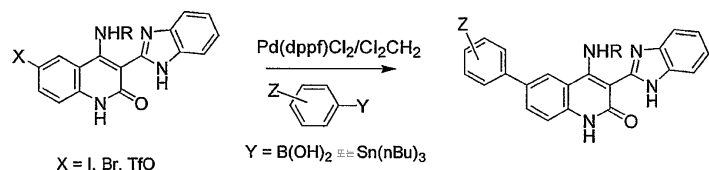
C-6 또는 C-7 할로젠화물의 산 기로의 전환은 본원에서 충분히 제시한 바와 같이 모든 목적에 대하여 전체가 참고로 인용되는 하기 참고문헌의 과정을 사용하여 수행되었다: Koga, H.; et al., Tet.Let., 1995,36, 1,87-90; 및 Fukuyama, T.; et al., J. Am. Chem. Soc. , 1994,116, 3125-3126.

반응도 9.



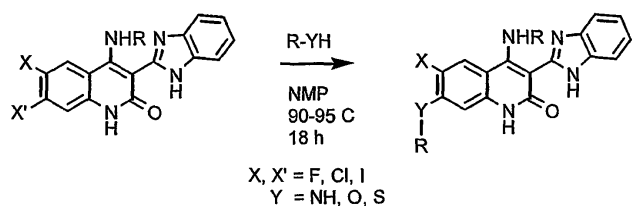
C-6 또는 C-7 할로젠화물의 시아노 기로의 전환은 본원에서 충분히 제시한 바와 같이 모든 목적에 대하여 전체가 참고로 인용되는 하기 참고문헌의 과정을 사용하여 수행되었다: Anderson, B. A.; et al., J. Org. Chem. , 1998, 63,8224-828. 반응도 9에 대한 바람직한 반응 조건이 하기 방법 26에서 설명된다.

반응도 10.



C-6 또는 C-7 할로젠화물의 아릴 기로의 전환은 하기 설명되는 바와 같은 표준 스즈키(Suzuki) 또는 스틸레(Stille) 과정을 사용하여 수행하였다.

반응도 11.



디할로퀴놀리논을 사용하는 추가적 작용기화는 디할로퀴놀론의 아민, 알콜 및 티올과 같은 친핵체와의 반응에 의해 반응도 11에서 묘사된 바와 같이 수행하였다.

구조식 I 및 IB의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 및 그것의 혼합물은 본원에서 설명된 목적을 위해 사용될 수도 있는 약제를 제조하는데 사용될 수도 있으며, 본원에서 설명된 바와 같은 각종 생물학적 상태를 치료하는데 사용될 수도 있다.

약학적 제형은 본원에서 설명된 바와 같은 약학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 상기 설명된 임의의 구체예의 임의의 화합물을 포함할 수도 있다.

또한, 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 호변체, 또는 그것의 혼합물을 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 결합제, 희석제 등과 혼합하여 제조되어 VEGF-RTK의 활성화에 관한 각종 질환, 특히

더 암과 관련하거나 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 의 활성화와 관련된 엔지오제네시스를 치료 또는 완화할 수도 있는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 티로신 키나제 및/또는 세린/트레오닌 키나제를 억제하는 약제 및 약학적 제형과 같은 제형을 생성하는데 사용될 수도 있으며 이러한 키나제에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는데 사용될 수도 있다. 이러한 조성물은 예를 들어, 미립, 분말, 정제, 캡슐, 시럽, 좌약, 주사, 에멀전, 엘릭시르, 현탁액 또는 용액의 형태일 수 있다. 본 조성물은 투여의 각종 루트, 예를 들어, 경구 투여, 코 투여, 직장 투여, 피하 주사, 정맥 내 주사, 근육 내 주사, 또는 복막 내 주사를 위해 제형될 수 있다. 다음의 투약 형태가 예로써 주어지며 본 발명을 제한하는 바와 같이 이해되어서는 안된다.

경구, 구강, 및 설하 투여를 위해, 분말, 현탁액, 미립, 정제, 환약, 캡슐, 젤캡(gelcap), 및 캡슐릿(caplet)은 고체 투약 형태로서 수용된다. 이들은 예를 들어, 본 발명의 하나 이상의 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 호변체, 또는 그것의 혼합물을 녹말 또는 다른 첨가제와 같은 적어도 하나의 첨가제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적당한 첨가제는 수크로스, 락토스, 셀룰로스 당, 만니톨, 말티톨, 텍스트란, 녹말, 한천, 알기네이트, 키틴, 키토산, 펙틴, 트래거캔스 고무, 아라비아 고무, 젤라틴, 콜라겐, 카세인, 알부민, 합성 또는 반-합성 폴리머 또는 글리세리드이다. 선택적으로, 경구 투약 형태는 예를 들어, 비활성 희석제, 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제, 또는 파라벤 또는 소르브산과 같은 보존제, 또는 아스코르브산, 토코페롤 또는 시스테인과 같은 항-산화제, 붕괴제, 결합제, 농후화제, 완충제, 감미료, 향미제 또는 향수제와 같은 투여에서 보조하는 다른 성분들을 함유할 수 있다. 정제 및 환약이 당업계 공지된 적당한 코팅 물질과 함께 더 처리될 수도 있다.

경구 투여를 위한 액체 투약 형태는 약학적으로 허용가능한 에멀전, 시럽, 엘릭시르, 현탁액, 및 용액의 형태일 수도 있으며, 이것은 물과 같은 비활성 희석제를 함유할 수도 있다. 약학적 제형 및 약제는 이에 한정되지는 않지만, 오일, 물, 알콜, 및 이들의 조합과 같은 멸균액을 사용하여 액체 현탁액 또는 용액으로 제조될 수도 있다. 약학적으로 적당한 계면활성제, 현탁제, 에멀전화제가 경구 또는 비경구 투여를 위해 첨가될 수도 있다.

상기 나타내는 바와 같이, 현탁액은 오일을 함유할 수도 있다. 이러한 오일은 땅콩 기름, 참기름, 면실유, 옥수수 기름 및 올리브 기름을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 또한, 현탁액 제조물은 에틸 올리에이트, 이소프로필 미리스테이트, 지방산 글리세리드 및 아세틸화 지방산 글리세리드와 같은 지방산의 에스테르를 함유할 수도 있다. 현탁액 제형은 예를 들어, 이에 한정되지는 않지만, 에탄올, 이소프로필 알콜, 헥사데실 알콜, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜과 같은 알콜을 함유할 수도 있다. 또한, 이에 한정되지는 않지만, 폴리(에틸렌글리콜)와 같은 에테르, 미네랄 오일 및 광유(petrolatum)와 같은 탄화수소 석유; 및 물이 현탁액 제형으로 사용될 수도 있다.

코 투여를 위해, 약학적 제형 및 약제는 적절한 용매(들) 및 선택적으로 예를 들어, 이에 한정되지는 않지만, 안정화제, 향균성 제제, 항산화제, pH 변경제, 계면활성제, 생이용가능 변경제 및 이들의 조합과 같은 다른 화합물들을 함유하는 스프레이 또는 에어로졸일 수도 있다. 에어로졸 제형에 대한 추진제는 압축 공기, 질소, 이산화탄소, 또는 낮은 비등 용매를 기체로 한 탄화수소를 포함할 수도 있다.

주사가능 투약 형태는 일반적으로 수성 현탁액 또는 오일 현탁액을 포함하며 이것은 적당한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 제조될 수도 있다. 주사가능 형태는 용액 상 또는 현탁액의 형태일 수도 있으며, 이것은 용매 또는 희석제와 함께 제조된다. 허용가능 용매 또는 비휘발은 멸균수, 링거액, 또는 등장 수성 식염수를 포함한다. 택일적으로, 멸균 오일은 용매 또는 현탁제로서 이용될 수도 있다. 바람직하게, 오일 또는 지방산은 천연 또는 합성 오일, 지방산, 모노-, 디- 또는 트리-글리세리드를 포함하여, 비휘발성이다.

주사를 위해, 약학적 제형 및/또는 약제는 상기 설명한 바와 같은 적절한 용액과 함께 재건을 위해 적당한 분말일 수도 있다. 이들의 예는 냉동 건조, 회전 건조 또는 스프레이 건조된 분말, 비결정질 분말, 미립, 침전물, 또는 미립자를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 주사를 위해, 제형은 선택적으로 안정화제, pH 변경제, 계면활성제, 생이용가능 변경제 및 이들의 조합을 함유할 수도 있다.

직장 투여를 위해, 약학적 제형 및 약제는 장, S자 결장 및/또는 직장에서 화합물의 방출을 위한 좌약, 연고, 관장, 정제 또는 크림의 형태일 수도 있다. 직장 좌약은 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 또는 호변체를 허용가능한 비휘발, 예를 들어, 보통의 저장 온도에서 고체 상으로 존재하며, 직장에서의와 같은 신체 내부에서 약물을 방출시키기기에 적합한 온도에서 액체로 존재하는 카카오 기름 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합함으로써 제조된다. 또한, 오일은 부드러운 젤라틴 타입 및 좌약의 제형의 제조물로 이용될 수도 있다. 물, 식염수, 수성 텍스트로스 및 관련 당 용액, 및 글리세롤이 펙틴, 카르보머, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스 또는 카르복시메틸 셀룰로스, 및 완충제 및 보존제와 같은 현탁제를 함유할 수도 있는 현탁액 제형의 제조물에서 사용될 수도 있다.

상기 설명된 그들 대표적인 투약 형태 이외에, 약학적으로 허용가능한 부형제 및 담체는 일반적으로 당업계 숙련자에게 알려져 있으며 따라서 본 발명에 포함된다. 이러한 부형제 및 담체는 예를 들어, 본원에서 충분히 제시되는 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 그것의 전체가 참고로 인용되는 ["Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey(1991)]에서 설명된다.

본 발명의 제형은 상기 설명되는 바와 같은 단기-작용, 신속-방출, 장기-작용, 및 지속-방출로 설계될 수도 있다. 따라서, 약학적 제형은 억제 방출 또는 지속 방출을 위해 제형될 수도 있다.

본 조성물은 예를 들어, 마이셀 또는 리포솜, 또는 일부 다른 캡슐화된 형태를 포함할 수도 있으며, 또는 확장된 방출 형태로 투여되어 연장된 저장 및/또는 송달 효과를 제공할 수도 있다. 따라서, 약학적 제형 및 약제는 펠릿 또는 실린더로 압축되고 저장 주사 또는 부목과 같은 이식물로서 근육내 또는 피하로 이식될 수도 있다. 이러한 이식물들은 실리콘 및 생분해 가능 폴리머와 같은 공지된 비활성 물질을 이용할 수도 있다.

구체적인 투여량은 질병의 상태, 연령, 체중, 일반적 건강 상태, 성별, 및 피험체의 식이, 투약 간격, 투여 루트, 배설율, 및 약물의 조합에 따라서 조절될 수도 있다. 유효량을 함유하는 상기 투약 형태 중 어떤 것은 루틴한 실험의 영역 내이며, 따라서, 본 발명의 범주 내이다.

치료적으로 유효한 투여량은 투여의 경로 및 투약 형태에 따라서 변할수도 있다. 바람직한 화합물 또는 본 발명의 화합물은 높은 치료 지수를 보이는 제형이다. 치료 지수는 LD₅₀ 및 ED₅₀ 사이의 비율로 나타낼 수 있는 독성 및 치료 효과 사이의 투여량 비율이다. LD₅₀은 개체군의 50%에 치사인 투여량이며 ED₅₀은 개체군의 50%에서 치료적으로 유효한 투여량이다. LD₅₀ 및 ED₅₀은 동물 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약학적 과정에 의해 결정된다.

본 발명의 문맥내에서 "치료"는 질환 또는 질병과 관련된 증상의 완화, 또는 그들 증상의 추가적 진행 또는 악화의 정지, 또는 질병 또는 증상의 저지 또는 예방을 의미한다. 예를 들어, VEGF-RTK의 억제제가 필요한 환자를 치료하는 문맥에서, 성공적인 치료법은 종양 또는 병든 조직에 영양 공급하는 모세혈관의 증식의 감소, 암 성장 또는 종양에 관련된 증상, 모세혈관의 증식, 또는 병든 조직의 완화, 모세혈관 증식의 멈춤, 또는 암과 같은 질병의 진행 또는 암 세포의 성장에 있어서의 멈춤을 포함할 수도 있다. 또한, 치료법은 다른 치료제와 조합하여 본 발명의 약학적 제형을 투여하는 것을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 약학적 제형은 외과 수술 과정 및/또는 방사능 치료의 전, 중, 또는 후에 투여될 수도 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 안티센스 및 유전자 치료법에서 사용되는 것들을 포함하는 다른 항암 약물과 함께 투여될 수 있다. 적절한 조합은 종양학 및 의학 분야의 숙련자에 의해 결정될 수 있다.

본 발명에 따른 약학적 제형 및 약제는 약학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 상기 설명된 화합물 중 어떤 것을 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 약제 및 약학적 제형을 제조하는데 사용될 수도 있다. 일부 이러한 구체예에서, 약제 및 약학적 제형은 구조식 I의 또는 구조식 IB의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 구체예의 임의의 화합물을 포함한다. 본 발명은 또한 예를 들어, FLT-1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, GSK-3, Cdk2, Cdk4, MEK1, NEK-2, CHK2, CK1ε, Raf, NEK-2, CHK1, Rsk2, PAR-1, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, FLT-3, Cdc2, Fyn, Lck, Tie-2, PDGFRα, 및 PDGFRβ와 같은 효소의 억제, 또는 하기 보다 상세히 설명되는 바와 같이 이들 효소 중 어떤 것과 관련한 질병 또는 상태의 치료를 위해 구조식 I 또는 IB의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 구체예의 임의의 화합물의 사용을 제공한다. 또한, 본 발명은 예를 들어, 티로신 키나제 억제제 또는 세린/트레오닌 억제제와 같은 효소 억제제의 제조를 위한 구조식 I 또는 IB의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 구체예의 임의의 화합물 중 임의의 구체예의 임의의 화합물, 약학적 제형, 또는 약제의 사용을 제공하는데, 이것은 예를 들어, FLT-1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, GSK-3, Cdk2, Cdk4, MEK1, NEK-2, CHK2, CK1, Raf, NEK-2, CHK1, Rsk2, PAR-1, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, FLT-3, Cdc2, Fyn, Lck, Tie-2, PDGFRα, 및 PDGFRβ와 같은 효소를 억제하거나 또는 하기 보다 상세히 설명된 바와 같은 이들 효소들 중 어떤 것과 관련된 질병 또는 상태를 치료한다.

혈관 내피 성장 인자 수용체 티로신 키나제의 억제제가 필요한 환자를 치료하는 방법은 그것을 필요로 하는 환자에 유효량의 약학적 제형, 본 발명에 따른 약제 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 임의의 구체예 중 임의의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

환자에서 종양 성장을 억제하는 방법은 구조식 I 또는 IB의 임의의 화합물의 유효량의 화합물, 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 약제를 종양에 걸린 환자에 투여하는 것을 포함한다.

환자에서 엔지오제네시스 및 종양 성장을 억제하는 방법은 필요로 하는 환자에 따라서 유효량의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

본 발명은 각종 종양 유형을 갖는 피험체를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 사람 피험체와 같은 피험체에 구조식 I 또는 IB의 화합물의 임의의 구체예에 따른 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 피험체에 대하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구체예에서, 방법은 암 환자를 치료하는 방법을 포함한다.

본 발명은 티로신 키나제와 같은 효소를 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 사람 피험체, 포유동물 피험체, 또는 세포 피험체와 같은 피험체에 구조식 I 또는 IB의 화합물의 임의의 구체예에 따른 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 피험체에 대하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구체예에서, 티로신 키나제는 VEGF이다.

본 발명은 2형 당뇨병에 걸린 피험체를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 사람 피험체와 같은 피험체에 구조식 I 또는 IB의 화합물의 임의의 구체예에 따른 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 피험체에 대하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구체예에서, 방법은 당뇨병 전기 또는 당뇨병 환자를 치료하는 방법을 포함한다.

본 발명은 환자에서 인슐린-의존성 과정을 자극하는 자극하는 방법을 제공한다. 방법은 사람 환자와 같은 환자에 구조식 I 또는 IB의 화합물의 임의의 구체예에 따른 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을, 피험체에 대하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구체예에서, 방법은 예를 들어, 피부, 근육, 및 지방 세포에서 혈장 글루코스 수준을 감소시키고, 글리코겐 흡수를 증가시키고, 인슐린을 효력화하고, 글루코스 신타아제 활성을 상승 조절하며 글리코겐 합성을 자극하는 방법을 포함한다.

본 발명은 알츠하이머 병에 걸린 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 사람 피험체와 같은 피험체에 구조식 I 또는 IB의 화합물의 임의의 구체예에 따른 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 피험체에 대하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구체예에서, 방법은 타우(tau) 인산화를 감소시키고, 신경섬유 다발성 병변(neurofibrillary tangles)의 발생을 감소시키며, 알츠하이머 병의 진행을 늦추는 것을 포함한다.

본 발명은 중추 신경계 질환을 갖는 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 사람 피험체와 같은 피험체에 구조식 I 또는 IB의 화합물의 임의의 구체예에 따른 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 피험체에 대하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구체예에서, 방법은 양극성 질환을 치료하고; 글루타메이트에 의해 유도되는 비정상적으로 높은 수준의 여기에 복종받는 뉴런의 생존을 증가시키고; 뇌경색, 외적 뇌손상, 및 세균 손상에서와 같은 급성 손상과 관련된 신경변성을 감소시키며; 알츠하이머병, 헌팅턴병, 파킨슨병, AIDS 관련 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS) 및 다발성 경화증과 관련한 만성 신경 손상을 감소시키는 방법을 포함한다.

본 발명은 피험체에서 면역 반응을 연장하는 방법을 제공한다. 방법은 사람 피험체와 같은 피험체에 구조식 I 또는 IB의 화합물의 임의의 구체예에 따른 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을, 피험체에 대하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구체예에서, 방법은 사이토킨의 면역자극성 효과를 연장 및/또는 효력화하며, 종양 면역요법으로서 면역요법을 위한 사이토킨의 효능을 향상시키는 것을 포함한다.

본 발명은 피험체의 세포 내 중심체의 분열을 감소시키는 방법을 제공한다. 방법은 사람 피험체와 같은 피험체에 구조식 I 또는 IB의 화합물의 임의의 구체예에 따른 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을, 피험체에 대하여 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 구체예에서, 피험체는 암 환자이다.

본 발명은 암환자의 암세포 내 DNA 회복을 차단하는 방법을 제공한다. 방법은 사람 피험체와 같은 환자에 구조식 I 또는 IB의 화합물의 임의의 구체예에 따른 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을, 환자에 대하여 투여하는 것을 포함한다.

본 발명은 환자에서 Cdc25 및 Wee1의 인산화를 촉진하는 방법을 제공한다. 방법은 사람 환자와 같은 환자에 구조식 I 또는 IB의 화합물의 임의의 구체예에 따른 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을, 환자에 대하여 투여하는 것을 포함한다.

본 발명은 세포에서 세포 주기 정지를 조절 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 방법은 세포를 구조식 I 또는 IB의 화합물의 임의의 구체예에 따른 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함한다. 한 방법에서, 세포는 p53 유전자가 결여되어 있으며 및/또는 p53 돌연변이를 가지며 및/또는 p53이 부족하다. 일부 구체예에서, 세포는

p53이 부족한 것들과 같은 암세포이다. 일부 구체예에서, G2/M 체크포인트에서의 정지가 예방 또는 억제된다. 일부 구체예에서, 방법은 사람 환자와 같은 환자를 본 발명의 임의의 화합물로 치료하는 것을 포함하며, 일부 이러한 추가적 구체예에서, 방법은 환자를 화학요법제와 같은 다른 치료제 또는 방사능 또는 열로 치료하는 것을 더 포함한다.

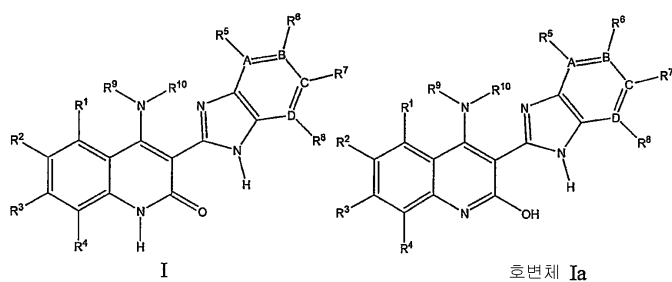
약학적 제형 및 약제를 제조하는 방법은 임의의 상기 설명한 화합물을 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합하는 것을 포함한다.

상기 나타낸 바와 같이, 구조식 I 및 IB의 화합물, 구조식 I 및 IB의 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 및 그것의 혼합물은 CHK1의 유용한 억제제이다. 다수의 이들 화합물의 이점 중 하나는 그들이 CHK2 및 FLT-1, VEGFR2, 및 FGFR1와 같은 다른 효소들 위에서 CHK1에 대한 선택성을 보이는 것이다. 일부 구체예에서, CHK1에 관한 IC₅₀ 값은 본 발명의 억제제가 CHK2와 비교하여 CHK1에 대하여 1,000 배, 100 배, 또는 10 배 더 선택적임을 보인다. 본 발명의 CHK1 억제제는 단독으로 또는 다른 항암 약물 또는 요법과 조합하여 투여될 수도 있다. 본 CHK1 억제제는 특히 p53 암에 대하여 유용하다. 일부 구체예에서, 본 발명의 CHK1 억제제가 치료에 유용한 암은 유방암, 특히 사람 유방암, 및 결장암을 포함한다.

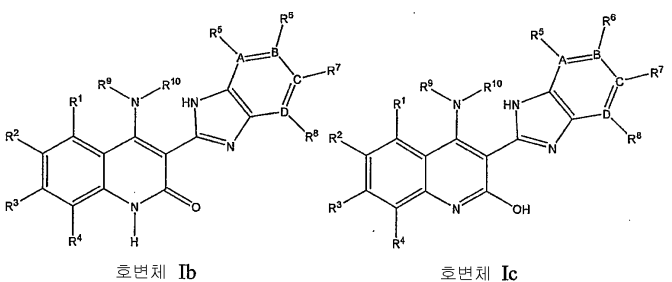
본 발명의 CHK1 억제제는 예를 들어, 캄포테신, 독소루비신, 시스플라틴, 이리노테칸(CPT-11), 알킬화제, 토포이소머라제 I 및 II 억제제와 같은 항암약물, 및 방사능 치료와 조합하여 사용되는 경우 상승 효과를 보이는 것으로 나타난 바와 같은 조합 요법에서의 사용상 특히 적합하다. 본 발명의 CHK1의 억제제가 캄포테신, 시스플라틴, 이리노테칸, 또는 독소루비신과 같은 항암 약물과 함께 조합 요법에서 사용되는 경우, 이소볼로그래ם(isobologram)은 항암 약물의 양이 CHK1 억제제 및 전통적인 항암 약물 간의 상승 작용(초부가성(supraadditivity))으로 인하여 감소될 수도 있음을 보여준다. 따라서, 본 발명은 항암 약물과 조합하여 구조식 I 및 IB의 화합물을 포함하는 약학적 제형, 이러한 제형 및 약제를 생성하는 화합물의 사용을 제공한다.

본 발명의 화합물은 키나제를 억제하고 각종 피험체에서 키나제에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는데 사용될 수도 있다. 적합한 피험체는 포유동물 및 사람과 같은 동물을 포함한다. 적당한 포유동물은 이에 한정되지는 않지만, 여우원숭이, 유인원, 및 원숭이와 같은 영장류; 랫트, 마우스, 및 돼지쥐와 같은 설치류; 집토끼(rabbit) 및 산토끼(hare); 암소; 말; 돼지; 염소; 양; 유대류; 및 고양이, 개, 및 곰과 같은 육식동물을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구체예에서, 피험체 또는 환자는 사람이다. 다른 구체예에서, 피험체 또는 환자는 마우스 또는 랫트와 같은 설치류이다. 일부 구체예에서, 피험체 또는 환자는 사람 이외의 동물이며 일부 이러한 구체예에서, 피험체 또는 환자는 사람 이외의 포유동물이다.

본 발명에 따른 유기 화합물은 호변체화 현상을 보일 수도 있음을 이해해야 한다. 본 명세서 내 화학 구조식은 단지 가능한 호변체 형태 중 하나를 나타낼 수 있으므로, 본 발명이 도시된 구조식의 어떤 호변체 형태를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 예를 들어, 구조식 I은 하기에서 하나의 호변체, 호변체 Ia로 나타낸다:



구조식 I의 다른 호변체, 호변체 Ib 및 호변체 Ic를 아래 나타낸다:



명백히, 동일한 유형의 호변체가 구조식 Ib의 화합물에 관하여 발생한다.

따라서 일반적으로 설명된 본 발명은 실례에 의해 제공되고 본 발명을 제한하고자 하지 않는 하기 실시예를 참고로하여 보다 용이하게 이해될 것이다.

실시예

실시예 화합물의 명명법은 Advanced Chemistry Development, Inc.로부터 이용가능한 ACD 명칭 버전 5.07 소프트웨어 (2001년 11월 14일), ChemInnovation Software, Inc.로부터 이용가능한 Cheminnovation 명칭xpert +

NomenclatorTM 브랜드 소프트웨어, 및 CambridgeSoft Corporation(Cambridge, MA)로부터 이용가능한 ChemOffice® 울트라 소프트웨어 패키지 버전 7.0 중 이용가능한 AutoNom 버전 2.2를 사용하여 제공된다. 일부의 화합물 및 출발 물질은 표준 IUPAC 명명법을 사용하여 칭하였다.

하기 약어가 화학 용어에 관하여 출원 전체에서 사용된다:

AcOH : 아세트산

ATP: 아데노신 트리포스페이트

BINAP : 2,2'-Bis(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸

Boc: N-tert-부톡시카르보닐

Bn: 벤질

BSA: 우 혈청 알부민

Cbz: 카르보벤질옥시

DEAD: 디에틸 아조디카르복실레이트

DIEA : 디이소프로필에틸아민

DMA : N, N-디메틸아세트아미드

DMAP: 4-디메틸아미노피리딘

DMF: N, N-디메틸포름아미드

DMSO: 디메틸설폭사이드

dppf: 1, 1'(디페닐포스피노)페로센

DTT: DL-디티오프레이톨

ED₅₀ : 개체군 중 50%에서 치료상 효과적인 투여량

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

EDTA: 에틸렌 디아민 테트라아세트산

EtOAc: 에틸 아세테이트

EtOH : 에탄올

Fmoc: 9-플루오레닐메틸

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

HPLC: 고압 액체 크로마토그래피

IC₅₀ 값 : 측정된 활성의 50% 감소를 야기하는 억제제의 농도.

KHMDS: 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드

LC/MS : 액체 크로마토그래피/질량 분광기

LiHMDS : 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드

MeOH : 메탄올

NMP: N-메틸피롤리돈

Pd(dba)₂: 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐

PPTS: 피리디늄 p-톨루엔설포네이트

Pyr: 피리딘

SEMCI : 2-(트리메틸실릴)염화 에톡시메틸

TBAF: 플루오르화 테트라부틸암모늄

TEA: 트리에틸아민

TES: 트리에틸실릴

TFAA: 트리플루오로아세트산 무수물

THF: 테트라히드로푸란

TMS: 트리메틸실릴

화합물의 정제 및 특성화

본 발명의 화합물을 2690 분리 모듈(Milford, Massachusetts)을 갖는 워터 밀레니엄 크로마토그래피 시스템을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 특성화하였다. 분석 컬럼은 Alltech (Deerfield, Illinois)로부터의 Alltima C-18 역상, 4.6 x 250 mm 였다. 기울기 용리는 전형적으로 5% 아세토니트릴/95% 물로 출발하고 40분의 기간에 걸쳐서 100% 아세토니트릴로 진행시키는 것을 사용하였다. 모든 용매는 0.1% 트리플루오로아세트산(TFA)를 함유하였다. 화합물은 220 또는 254 nm의 자외선(UV) 흡광에 의해 검출되었다. HPLC 용매는 Burdick 및 Jackson(Muskegan, Michigan), 또는 Fisher Scientific(Pittsburg, Pennsylvania)으로부터 왔다. 일부 예에서, 순도는 예를 들어, Baker-Flex 실리카 겔 1B2-F 가요성 시트와 같은 유리 또는 플라스틱을 든 실리카 겔 플레이트를 사용하여 얇은 층 크로마토그래피(TLC)에 의해 평가하였다. TLC 결과는 자외선하에서 시각적으로, 또는 주지된 요오드 증기 및 다른 각종 염색 기술을 사용하여 용이하게 검출하였다.

질량 분광 분석을 2개의 LCMA 기구 중 하나 위에서 수행하였다: 워터스 시스템 (Alliance HT HPLC 및 Micromass ZQ 질량 분광계; 컬럼 : Eclipse XDB-C18, 2.1 x 50 mm; 용매 시스템: 0.05% TFA를 갖는 물 중 5-95% 아세트니트릴; 유속 0.8 mL/분; 분자량 범위 150-850; Cone Voltage 20 V; 컬럼 온도 40℃) 또는 휴렛 팩커드 시스템 (Series 1100 HPLC; 컬럼 : Eclipse XDB-C18, 2.1 x 50 mm; 용매 시스템: 0.05% TFA를 갖는 물 중 1-95% 아세트니트릴; 유속 0.4 mL/분; 분자량 범위 150-850; Cone Voltage 50 V; 컬럼 온도 30℃). 모든 분자량은 양자화 부모 이온의 것과 같은 것으로 보고된다.

GCMS 분석을 휴렛 팩커드 기구(질량 선택적 검출자 5973을 갖는 HP6890 시리즈 기체 크로마토그래피; 주사기 부피 : 1 µL; 초기 컬럼 온도: 50℃; 최종 컬럼 온도: 250℃; 램프 시간: 20 분; 기체 유속: 1 mL/분; 컬럼: 5% 페닐 메틸 실록산, 모델#HP 190915-443, 디멘션: 30.0 m x 25 µm x 0.25 µm)상에서 수행하였다.

예비적 분리를 Flash 40 크로마토그래피 시스템 및 KP-Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, Virginia), 또는 C-18 역상 컬럼을 사용하는 HPCL를 사용하여 수행하였다. Flash 40 Biotage 시스템을 위해 사용한 전형적인 용매는 디클로로메탄, 메탄올, 에틸 아세테이트, 헥산 및 트리에틸 아민이었다. 역상 HPLC에 대하여 사용된 전형적인 용매는 각종 농도의 아세트니트릴 및 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물이었다.

각종 작용기화 된 아릴 디아민을 상업적 공급원으로부터 획득하거나, 당업계 숙련자에게 공지된 방법에 의해 제조하거나, 또는 하기 일반적 방법에 의해 제조하였다. 일부의 아릴 디아민 및 실시예는 미국 가출원 제 60/405,729호에서 제시한 방법에 의해 제조하였다. 따라서, 미국 가출원 제 60/405,729호는 여기에서 방법 및 실시예가 제시하는 것을 포함하여 본원에서 충분히 제시한 바와 같은 정도로 모든 목적을 위해 전체가 참고로 인용되었다.

방법 1

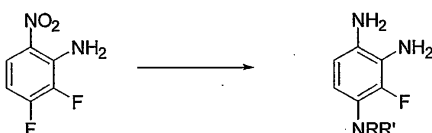


2,4-디플루오로니트로벤젠 (1.0 당량)을 아세톤 및 건조 얼음으로 채운 건조 얼음 농축기를 구비한 건조 둥근 바닥 플라스크에 두었다. 암모니아를 플라스크로 농축시키고, 결과의 용액을 7시간 동안 환류로 교반하였다. 황색 침전물이 1 시간 내에 형성되었다. 7 시간 후, 농축기를 제거시키고 액체 암모니아를 몇 시간에 걸쳐서 증발하도록 허용하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 상에서 고속 크로마토그래피에 의해 정제하였다(85: 15 헥산:에틸 아세테이트, $R_f = 0.32$ 에서 생성물, $R_f = 0.51$ 에서 오염물); GC/MS m/z 156.1 (M^+), R_t 11.16 분.

결과의 5-플루오로-2-니트로페닐아민 (1.0 당량) 및 아민 (1.1 당량) 예를 들어, N-메틸 피페라진을 NMP에 용해시키고 트리에틸아민 (2.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 가열하였다. 후속하여 용액을 실온으로 냉각시키고 물로 희석하였다. 결과의 침전물을 여과시키고 진공하에 건조시켜서 2-니트로-디아미노 생성물을 제공하였다. 선택적으로, 동일한 생성물을 1-2일 동안 130℃에서 가열하는 것을 제외하고는 동일한 조건하에서 상업적으로 이용가능한 5-클로로-2-니트로페닐아민으로부터 획득할 수도 있다. 일부 실시예에서, 5-플루오로-2-니트로페닐아민 또는 5-클로로-2-니트로페닐아민 상 치환은 각각 100℃ 또는 130℃에서 순수한(neat) 아민(5 당량)에서 수행할 수 있다. 생성물을 동일한 방식으로 분리시킨다. LC/MS m/z 237.1 (MH^+), R_t 1.304 분.

니트로아민 (1.0 당량) 및 10% Pd/C(0.1 당량)을 실온에서 무수 에탄올에 현탁시켰다. 반응 플라스크를 비우고 후속하여 H_2 로 채웠다. 후속하여 결과의 혼합물을 밤새 질소 대기하에서 교반하였다. 결과의 용액을 셀라이트를 통해 여과시키고 진공하에 농축시켜서 추가적 정제없이 사용되는 미정제 생성물을 제공하였다.

방법 2



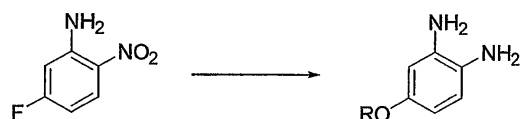
등근 바닥 플라스크를 2,3-디플루오로-6-니트로페닐아민(1 당량) 및 충분한 NMP로 채워서 점성 슬러리를 만들었다. 아민(5 당량), 예를 들어, N-메틸 피페라진을 첨가하고 용액을 100℃에서 가열하였다. 2 시간후, 용액을 냉각시키고 물속에 쏟았다. 형성된 밝은 황색 고체를 여과시키고 건조하였다. 니트로아민을 방법에서와 같이 감소시켜서 추가적 정제없이 사용되는 미정제 생성물을 제공하였다. LC/MS m/z 225.1 (MH⁺), R_t 0.335 분.

방법 3



1, 3-디플루오로-2-니트로벤젠의 0.1 M DMF 용액에 Et₃N(2 당량)을 첨가한 후, 아민 (1 당량), 예를 들어, 모르폴린을 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 교반한 후 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. LC/MS m/z 227.2 (MH⁺), R_t 2.522 분. 조합된 유기층을 NgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 암모니아를 미정제 생성물을 함유하는 압력 용기에 농축시켰다. 압력 용기를 밀봉하고 100℃로 가열하였다(400 psi 이상). 72 시간 후, 압력 용기를 냉각하도록 허용하고 암모니아를 증발시켜서 붉은 빛을 띄는 고체를 제공하였다. 니트로아민을 방법 1에서와 같이 감소시켜서 추가적 정제없이 사용되는 미정제 생성물을 제공하였다. LC/MS m/z 194.1 (MH⁺), R_t 1.199 분.

방법 4



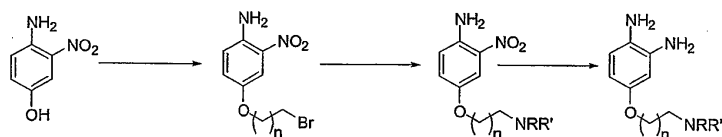
NaH (1.3 당량)를 함유하는 교반된 NMP 용액에 알콜 (1.0 당량), 예를 들어, 2-메틸옥시에탄올을 첨가하였다. 후속하여 결과의 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서 NMP 중 5-플루오로-2-니트로페닐아민의 슬러리를 천천히 첨가하였다. 후속하여 혼합물을 100℃로 가열하였다. 2 시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고 물을 첨가하였다. 후속하여 혼합물을 여과시키고 포획된 고체를 물로 세척하고 실리카 겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트: 헥산)에 의해 정제하였다. LC/MS m/z 213.2 (MH⁺), R_t 2.24 분. 니트로아민을 방법 1에서와 같이 감소시켜서 추가적 정제없이 사용되는 미정제 생성물을 제공하였다. LC/MS m/z 183.1 (MH⁺), R_t 0.984 분.

방법 5



디이소프로필 아조디카복실레이트(1.1 당량)를 0℃에서 테트라히드로푸란 중 3-아미노-4-니트로페놀 (1.0 당량), 트리페닐포스핀 (1.1 당량), 및 알콜, 예를 들어, N-(2-히드록시에틸)모르폴린 (1.0 당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하도록 허용하고 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(98:2 CH₂Cl₂ : 메탄올)에 의해 정제하여 어두운 고동색 오일로서 4-(2-모르폴린-4-일옥시)-2-니트로페닐아민을 수득하였다. LC/MS m/z 268.0 (MH⁺), R_t 1.01 분. 니트로아민을 방법1에서와 같이 감소시켜서 추가적 정제없이 사용되는 미정제 생성물을 제공하였다. LC/MS m/z 238.3 (MH⁺), R_t 0.295 분.

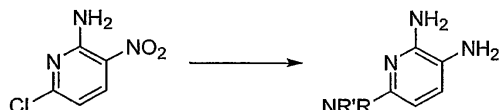
방법 6



4-아미노-3-니트로페놀 (1 당량), K_2CO_3 (2 당량), 및 2-부탄논으로 채워진 플라스크에 이브롬화 알킬, 예를 들어, 1,3-디브로모프로판 (1.5 당량)을 첨가하였다. 후속하여 결과의 혼합물을 18시간 동안 $80^\circ C$ 에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과시키고, 농축시키고, 물로 희석하였다. 후속하여 용액을 CH_2Cl_2 (3 x)로 추출하고 조합된 유기층을 농축시켜서 고체를 얻었으며, 후속하여 이것을 펜탄으로 세척하였다. LCMSm/z 275.1 (MH^+), R_t 2.74 분.

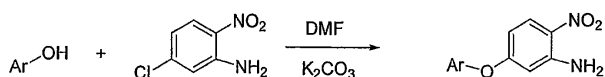
상기 제조된 브롬화물의 아세토니트릴 용액, 아민, 예를 들어, 피롤리딘 (5당량), Cs_2CO_3 (2 당량) 및 Bu_4NI (0.1 당량)을 48시간 동안 $70^\circ C$ 에서 가열하였다 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 물로 세척하고, 농축시켜서 원하는 니트로아민, 2-니트로-4-(3-피롤리딘-1-일프로폭시) 페닐아민을 제공하였다. LCMS m/z 266. 2 (MH^+), R_t 1.51 분. 니트로아민을 방법 1에서와 같이 감소시켜서 추가적 정제없이 사용되는 미정제 생성물을 제공하였다.

방법 7



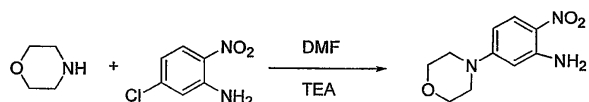
아세토니트릴 중 6-클로로-3-니트로피리딘-2-아민 (1 당량)의 현탁액에 아민, 예를 들어, 모르폴린 (4 당량)을 첨가하였다. 결과의 반응 혼합물을 5시간 동안 $70^\circ C$ 에서 교반하였다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 잔여물을 에테르로 트리투레이션하(trituration)여 밝은 황색 분말로서 원하는 화합물을 제공하였다. LC/MS m/z 225.0 (MH^+), R_t 1.79 분. 니트로아민을 방법 1에서와 같이 감소시켜서 추가적 정제없이 사용되는 미정제 생성물을 제공하였다.

방법 8



페놀 (1 당량) 및 5-클로로-2-니트로 아닐린 (1 당량)을 DMF에 용해시키고, 고체 K_2CO_3 (2 당량)을 일부로써 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 $120^\circ C$ 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 대부분의 DMF를 증류시키고, 물을 잔여물에 첨가하여 침전물을 얻었다. 고체를 건조시키고 실리카겔(2-10% MeOH/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. 니트로아민을 방법 1에서와 같이 감소시켜서 추가적 정제없이 사용되는 미정제 생성물을 제공하였다.

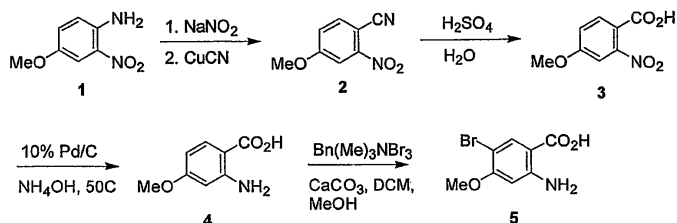
방법 9:



모르폴린 (1 당량) 및 5-클로로-2-니트로아닐린 (1 당량)을 DMF에 용해시키고, TEA(2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 $120^\circ C$ 에서 가열하였다. 후속하여 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 대부분의 DMF를 증류시키고, 물을 잔여물에 첨가하여 침전물로서 미정제 생성물을 획득하였다. 고체를 건조시키고 실리카 겔(2-10% MeOH/ CH_2Cl_2) 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 생성물, 5-모르폴린-4-일-2-니트로-페닐아민을 제공하였다.

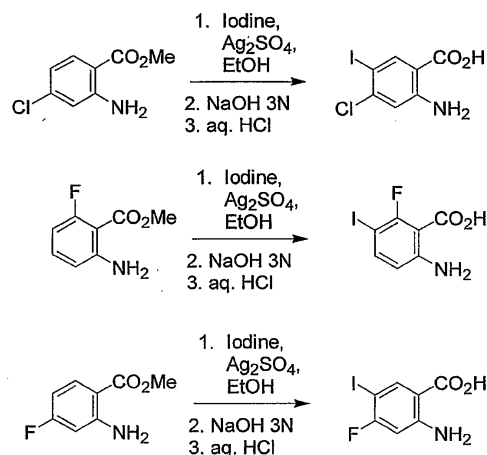
이소토산 무수물을 합성하는데 사용되는 각종 2-아미노 벤조산 출발 물질은 상업상 공급원으로부터 획득하거나, 당업계 숙련자에게 공지된 방법에 의해 제조하거나, 또는 하기 일반적 방법에 의해 제조할 수도 있다. 일반적 이소토산 무수물 합성법이 [J. Med. Chem. 1981,24 (6), 735 및 J.Heterocycl. Chem. 1975, 12 (3), 565]에서 설명된다.

방법 10:



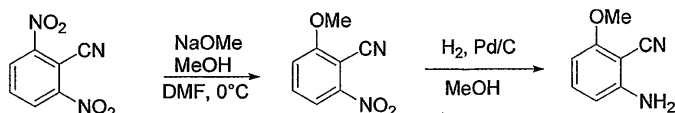
화합물 1-3은 본원에서 충분히 제시하는 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로서 인용되는 미국 특허 제 4,287,341호에서의 것들과 유사한 과정을 사용하여 만들었다. 화합물 3을 48 시간 이상 50°C에서 NH_4OH 중 10% Pd/C의 표준 수소화 조건을 사용하여 감소시켰다. 생성물을 빙초산으로 중화시키고, 여과하고, 물과 에테르로 세척하여 침전시켰다. 수율은 약 50%였다. 화합물 5는 본원에서 충분히 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로서 인용되는 미국 특허 제 5,716,993호에서 개시되는 바와 유사한 방식으로 제조하였다.

방법 11:



화합물을 함유하는 아닐린의 요오드화: 요오드화는 본원에서 충분히 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로서 인용되는 하기 참고 문헌에서 제시한 것과 유사한 과정을 사용하여 수행하였다: J. Med. Chem. 2001, 44, 6,917-922. EtOH 중 안트라닐 에스테르를 은 설페이트(1 당량) 및 I_2 (1 당량)의 혼합물에 첨가하였다. 반응은 전형적으로 실온에서 3시간 후에 끝났다. 반응을 셀라이트를 통해 여과시키고 농축시켰다. 잔여물을 EtOAc에 흡수시키고 수성 포화 NaHCO_3 (3x), 물 (3x), 염수(1x)로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 여과시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물(~5 g)을 MeOH (60-100 mL), NaOH 6 N(25 mL), 및 물 (250 mL)에 용해시켰다. 반응은 전형적으로 4시간 동안 70-80°C에서 가열한 후 끝났다. 반응 혼합물을 EtOAc(2x)로 추출하고, 수성 HCl로 중화하고, 여과하여 고체를 수집하였으며, 고체 생성물을 물로 세척하였다. 생성물을 진공에서 건조시켰다.

방법 12:



2-아미노-6-메톡시-벤조니트릴

표제 화합물을 본원에서 충분히 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로 인용되는 하기 참고 문헌에서 제시한 하기 논문 과정에 따라서 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

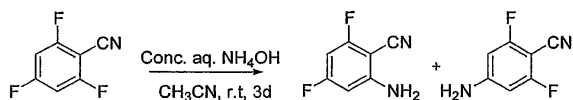
표제 화합물을 본원에서 충분히 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로 인용되는 하기 참고 문헌에서 이미 설명된 바와 같이 농축된 HCl에서 SnCl₂를 이용하여 환원을 통해 상업적으로 이용가능한 2-니트로-4-플루오로벤젠카르보니트릴을 획득하였다: Hunziker, F. et Al. Eur. J. Med.Chem., Chim. Ther. 1981, 16 (5), 391. GC/MS m/z : 136.1 (M⁺, 100%), R_t 9.26 분.

방법 14:

2-아미노-5-플루오로벤젠카르보니트릴

표제 화합물을 본원에서 충분히 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로 인용되는 하기 참고 문헌에서 이미 설명된 바와 같이 농축된 HCl에서 SnCl₂를 이용하여 환원을 통해 상업적으로 이용가능한 2-니트로-5-플루오로벤젠카르보니트릴을 획득하였다: Hunziker, F. et al. Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther. 1981, 16 (5), 391. GC/MSm/z : 136.1 (M⁺, 100%), R_t 8.87 분.

방법 15:



표사된 화합물은 본원에서 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로 인용되는 WO 97/14686호의 과정에 따라 합성하였다. 2,4,6-트리플루오로벤조니트릴을 CH₃CN의 혼합물에 용해시키고 수성 NH₄OH (1:2)로 농축시키고 이를 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기 추출물을 수집하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켜서 2-아미노-4, 6-디플루오로 벤조니트릴 및 4-아미노-2, 6-디플루오로벤조니트릴의 약 1:1 혼합물을 제공하였다. 원하는 2-아미노-4,6-디플루오로 벤조니트릴을 더 높은 R_t를 갖는 화합물로서 실리카겔(EtOAc/헥산 1:2) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리시켰다; 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 밤새 EtOH 중 NH₃의 포화 용액에서 100°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔여물을 실리카겔 (EtOAc/헥산 1:5) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 백색 고체로서 표제 화합물을 획득하였다. GC/MS m/z 186.1 (M⁺), R_t 10.1 분.

방법 17:

5-아세틸-2-아미노벤젠카르보니트릴

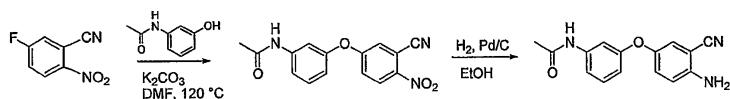
표제 화합물을 본원에서 충분히 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로 인용된 [Goidl, J. O. 및 Claus, T. H., 미국 특허 제 4,814,350 호]에서 설명되는 바와 같이 상업적으로 이용가능한 전구체로부터 획득하였다. GC/MS m/z : 160 (M⁺, 45%), Rt 15.04 분; LC/MS m/z : 161.2(MH⁺), Rt 1.75 분.

방법 18:

디메틸(1,4-옥사자퍼히드로에핀-2-일메틸)아민

표제 화합물은 (2S, 5R)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸모르폴린 (또한, 본원에서 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 그들 전체가 참고로 인용되는 : Harada H. et al Chem. Pharm. Bull., 1995, 43 (8), 1364 및 Freifelder. M. et al, J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 4320)에 대하여 상기 개략된 합성 루트에 따라서 3-아미노프로판-1-올로부터 획득하였다. LC/MS m/z 159.1 (MH⁺), R_t 0.39 분.

방법 19:



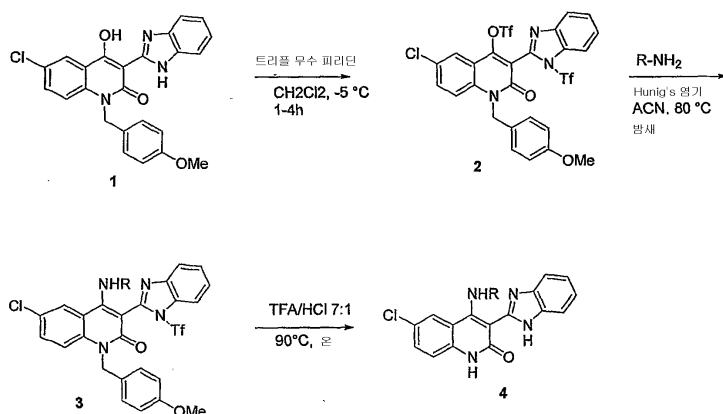
단계 1: 2-니트로-5-(3-아세타미도) 페녹시벤젠 카르보니트릴

5-플루오로-2-니트로벤젠카르보니트릴 및 3-아세타미도페놀을 DMF에 용해시키고, 고체 K₂CO₃ (2 당량)를 일부로써 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 120°C에서 가열함. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 대부분의 DMF를 증류시키고 물을 잔여물에 첨가하였다. 거기서 얻은 고체를 여과시키고 건조시켜서 원하는 생성물을 수득하였다. LC/MS m/z : 298.1 (MH⁺), R_t 2.55 분.

단계 2: 2-아미노-5-(3-아세타미도) 페녹시벤젠 카르보니트릴

2-니트로-5-(3-아세타미도) 페녹시벤젠 카르보니트릴을 EtOH에 용해시키고, 10% Pd/C를 첨가하였다. 반응 플라스크를 비우고 H₂로 3번 정화하였다. 반응 혼합물을 밤새 1 atm의 H₂ 하에서 교반한 후, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 실리카겔(2-5% MeOH/CH₂Cl₂) 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다. 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-메톡시-벤질)-1H-퀴놀린-2-온(1) (1 당량)을 피리딘(20 당량)의 존재하에서 염화 메틸렌 및 클로로포름(0.01 M)에서 현탁시켰다. 혼합물을 가온하여 최대 용해도를 보증하였다. 후속하여 혼합물을 -5℃로 냉각한 후 트리플 무수물(8 당량)을 적가하였다. 반응 혼합물을 반응이 완성될 때까지(1 내지 4 시간)-5℃에서 교반하고, 포화 수성 NaHCO₃를 첨가하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기 추출물을 수집하고, 1M 시트르산 용액(x1), 1M NaHCO₃ 용액, 물(x1)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 증발시켜서 고체로서 표제 화합물, 6-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-3-{1-[(트리플루오로메틸)설포닐]-벤즈이미다졸-2-일}-4-히드로퀴놀릴(트리플루오로메틸)설포네이트를 제공하였다.

아세트니트릴(0.15 M) 중 6-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-3-{1-[(트리플루오로메틸)설포닐]-벤즈이미다졸-2-일}-4-히드로퀴놀릴(트리플루오로메틸) 설포네이트(2)(1 당량), 적절한 아민 (1.2 당량), 및 Hunig의 염기(4 당량)의 용액을 20 시간 동안 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃, 물, 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 유기 용액을 농축시키고 거기서 얻어진 생성물(3)을 다음 단계에서 곧이어 사용하였다. 화합물 3을 트리플루오로아세트산 및 농축 HCl의 혼합물(7:1)에 용해시키고 밤새 90℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 물을 첨가하였다. 수성 용액을 EtOAc로 세척한 후 포화 NaHCO₃의 첨가에 의해 염기성을 만들었다. 거기서 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜서 원하는 생성물, (4)를 제공하였다.

방법 21:



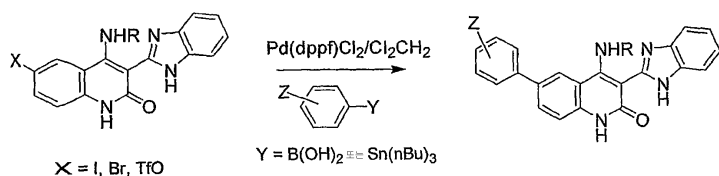
미정제 메틸 에스테르(1)을 EtOH 및 30% 수성 KOH의 1:1 혼합물에 용해시키고 70℃에서 밤새 교반하였다. 후속하여 반응 혼합물을 냉각시키고 1N HCl로 산화하였다. 고체를 여과시키고, 물로 세척하고 건조시켜서 갈색 고체로서 2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-카르복시산을 획득하였다. LC/MS m/z : 321.1 (MH⁺), R_t 2.26 분.

DMF 중 2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-카르복시산 (1 당량), 아민 (1 당량), EDC(1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염화수소산, 1.2 당량), HOAT (1-히드록시-7-아자벤조트리아졸, 1.2 당량) 및 트리에틸아민 (2.5 당량)의 혼합물을 20 시간 동안 23℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄) 농축시켰다. 물을 첨가하고 거기서 얻은 침전물을 여과시키고 건조시켜서 원하는 아마이드 생성물(2)을 제공하였다.

방법 22:

EtOH:NMP (1:1) 중 MeNH₂의 8M 용액 중 7-플루오로퀴놀린은 유도체를 220℃에서 5분 동안 4번 마이크로파 방사능에 중속시켰다. 냉각 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 수집하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 감압하에서 용매의 증발 및 역상 예비 HPLC에 의한 잔여물의 정제는 원하는 생성물을 제공하였다. 다른 1차 및 2차 아민을 NMP와 함께 순수하게 1:1로 사용하였다.

방법 23:

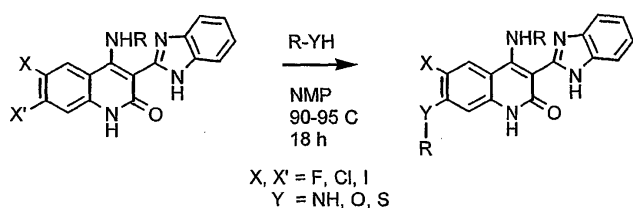


아릴 기에 대한 C-6 또는 C-7의 전환은 하기 설명되는 바와 같은 표준 Suzuki 또는 Stille 과정을 사용하여 수행하였다.

Suzuki 방법: 1 드램(4 mL) 바이알에 순차적으로 퀴놀론 (1 당량), 붕산 (1.2-1.5 당량), Pd(dppf)Cl₂, Cl₂CH₂ (0.2 당량), DMF (0.5-1 mL), 및 TEA (4 당량)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 가득채우고, 뚜껑을 덮고, 12 시간 동안 85℃에서 가열하였다. 일단 완성되면, 반응을 실온으로 냉각하고, 주사기 필터 디스크로 여과시켰다. 후속하여 투명한 용액을 TFA(2 방울)로 중화시키고 곧바로 예비 HPLC 상으로 주입하였다. 생성물을 동결건조하여 건조물질로 하였다.

Stille 방법: 1 드램(4 mL) 바이알에 순차적으로 퀴놀론 (1 당량), 주석 시약 (1.8 당량), Pd(dppf)Cl₂, Cl₂CH₂ (0.2 당량), 및 DMF (0.5-1 mL)를 첨가하였다. 반응을 아르곤으로 가득채우고, 뚜껑을 덮고, 4시간 동안 60-85℃에서 가열하였다. 일단 완성되면, 반응을 실온으로 냉각하고, 주사기 필터 디스크로 여과하였다. 후속하여 투명한 용액을 TFA(2 방울)로 중화하고 예비 HPLC 상으로 곧바로 주입하였다. 생성물을 동결건조하여 건조물질로 하였다.

방법 24:



디플루오로퀴놀론(12-15 mg)과 같은 디할로퀴놀론을 1 드램 (2 mL) 바이알에 두었다. NMP(5분 동안 아르곤으로 건조 및 사전-정화됨)을 바이알(0.5 mL)에 첨가하였다. 선택된 아민 시약 (40-50 mg)을 다음에 첨가하였다. 아민이 HCl 염이라면, 반응물을 TEA(~1.2-1.5 당량)로 중화하였다. 반응물로 약 5초 동안 아르곤으로 다시 정화하고, 즉시 뚜껑을 덮었다. 반응물을 전형적으로 18 시간 동안 90-95℃에서 가열 블록에서 가열하였다. 반응물을 이어서 HPLC 또는 LCMS하였다. HPLC에 대한 샘플을 취한 후, 바이알을 아르곤으로 다시 정화하고 뚜껑을 덮었다. 일부의 커플링 파트너는 완성에 도달하는데 24 또는 48 시간 걸렸다. 피롤과 같은 열등한 친핵성 아민은 완성에 도달하기 위한 강한 염기의 첨가를 필요로 하였다. 이들 경우에, 탄산 세슘(사용된 아민을 기체로 2 당량)을 반응물에 첨가하였다. 일단 완성되면, 반응을 실온으로 냉각시키고, 주사기 여과 디스크로 여과하였다. 후속하여 투명한 용액을 TFA(2 방울)로 중화하고 예비 HPLC 상으로 곧바로 주입하였다. 생성물을 동결건조하여 건조물질로 하였다.

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

단계 1: 에틸 2-벤즈이미다졸-2-일아세테이트

에탄올 중 1,2-페닐렌디아민(1.0 당량) 및 에틸 3-에톡시-3-이미노프로파노에이트 염화수소산(1.3 당량)의 용액을 밤새 90℃에서 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각하고 용매를 진공에서 제거하였다. 물 및 CH₂Cl₂를 잔여물에 첨가하였다. 유기 층을 분리시키고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 용매를 제거하였다. 회수된 고체를 정제하지 않고 사용하였다. LC/MS m/z 205.2 (MH⁺), R_t 1.44 분.

단계 2: 5-(4-메틸피페라진일)-2-니트로벤젠카르보니트릴

5-플루오로-2-니트로벤젠카르보니트릴 (1.02 당량) 및 N-메틸피페라진 (1.0 당량)을 NMP에 용해하였다. 트리에틸아민 (2.1 당량)을 첨가하고, 결과의 용액을 1 시간 동안 100℃에서 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 H₂O로 쏟았다. 형성된 침전물을 여과시켜서 녹색 고체로서 원하는 생성물을 수득하였다. 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 정화하고, 10% Pd/C(0.1 당량)을 첨가하였다. 플라스크를 비우고 H₂로 3번 정화하였다. 결과의 혼합물을 3일 동안 실온에서 교반하

었다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 필터 패드를 EtOAc로 세척하였다. 용매를 진공에서 제거하여 황색 고체를 얻었으며, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피(5:1:95 MeOH:Et₃N:EtOAc)에 의해 정제하여 황색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다. 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 후, SnCl₄ (11 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류에서 가열하였다. 냉각 시, 혼합물을 진공에서 농축시켰다. NaOH(3 M)을 고체에 첨가하고, 혼합물을 0.5 시간 동안 80℃에서 가열하였다. 고체를 여과하고 순차적으로 H₂O, CH₂Cl₂, 및 아세톤으로 세척하였다. LC/MS는 생성물이 아세톤 층 및 고체에 존재함을 나타냈다. 이들 3 분을 조합하고 실리카 겔 크로마토그래피 (1% Et₃N와 함께 CH₂Cl₂ 중 5-10% MeOH)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. LC/MS m/z 375.4 (MH⁺), R_t 1.65 분.

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

단계 1: 6-아미노-2-(2-모르폴린-4-일에톡시) 벤젠카르보니트릴

4-(히드록시에틸) 모르폴린 (1.02 당량)을 NMP 중 NaH (1.2 당량)에 첨가하였다. 10 분 후, 6-아미노-2-플루오로벤젠 카르보니트릴 (1.0 당량)을 NMP에 첨가하였다. 결과의 혼합물을 1 시간 동안 100℃에서 가열하였다. 후속하여 혼합물을 냉각시키고 H₂O로 쏟았다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 갈색 고무를 수득하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (5:1:95 MeOH:Et₃N:EtOAc)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. 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 화합물을 6-아미노-2-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤젠카르보니트릴을 사용하여, 실시에 1에서 설명된 바와 같이 합성하였다. LC/MS m/z 406.4 (MH⁺), R_t 1.67 분.

실시에 3: 4-아미노-3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤즈이미다졸-2-일]-6-니트로히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 4-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-니트로페닐아민

디이소프로필 아조디카르복실레이트(1.1 당량)을 0℃에서 THF 중 4-아미노-3-니트로페놀(1.0 당량), 트리페닐포스핀 (1.1 당량), 및 N-(2-히드록시에틸) 모르폴린 (1.0 당량)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하도록 허용하고 18시간 동안 교반하도록 두었다. 용매를 증발시키고 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (98:2 CH₂Cl₂:MeOH)에 의해 정제하여 어두운 고동색 오일을 수득하였다. LC/MS m/z 268.0 (MH⁺), R_t 1.01 분.

단계 2: 4-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤젠-1,2-디아민

EtOH 중 용액 4-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-니트로페닐아민 (1.0 당량)에 Pd/C(0.1 당량)을 첨가하였다. 반응 용기를 반복하여 수소로 정화한 후, 18 시간 동안 수소 대기(1 atm)하에서 교반하였다. 생성물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하고, 플러그를 EtOH로 세척하였다. 디아민을 정제하지 않고서 사용하였다. LC/MS m/z 238.3 (MH⁺), R_t 0.295 분.

단계 3: 에틸2-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트

표제 화합물을 4-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤젠-1,2-디아민을 사용하여 실시에 1에서 설명된 바와 같이 합성하였다. 유기층을 농축시키고 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10:1:2 CH₂Cl₂: MeOH: EtOAc)에 의해 정제하여 어두운 고동색 오일을 수득하였다. 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 화합물을 에틸 2-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시) 벤즈이미다졸-2-일] 아세테이트 및 5-니트로안트라닐로니트릴을 사용하여, 실시예 1에서 설명되는 바와 같이 합성하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1% Et₃N과 함께 CH₂Cl₂ 중 5-10% MeOH)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. 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 1에서 설명되는 바와 같이 합성하였다. LC/MS m/z 535.4 (MH⁺), R_t 1.44 분.

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

단계 1: 2-[(에톡시카르보닐)메틸]벤즈이미다졸-5-카르복시산

표제 화합물을 3,4-디아미노벤조산을 사용하여 실시예 1에서 설명되는 바와 같이 합성하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (5:95 MeOH:CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 백색에서 회백색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다. 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-카르복시산 (1.0 당량)을 THF에 용해하였다. HBTU (1.1 당량) 및 디이소프로필에틸아민 (2.0 당량)을 첨가한 후, 디메틸아민 (THF 중 2.0 M, 1.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반한 다음 농축시키고 결과의 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(5:95 MeOH:CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 원하는 화합물을 제공하였다. LC/MS m/z 276.2 (MH⁺), R_t 1.18 분.

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

표제 화합물을 에틸 2-[5-(N, N-디메틸카르바모일) 벤즈이미다졸-2-일] 아세테이트 및 안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 1에서 설명된 바와 같이 합성하였다. 결과의 고체를 여과에 의해 수집하고 물로 세척한 후 아세톤으로 세척하여 백색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다. 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-카르복시산(1.0 당량)을 THF에 용해시켰다. HBTU (1.1 당량) 및 디이소프로필에틸아민 (2.0 당량)을 첨가한 후, 모르폴린 (1.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 3일 동안 실온에서 교반한 후 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피(5-10% 메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 부분을 농축시키고 무수 1, 2-디클로로에탄에 용해시켰다. 안트라닐로니트릴 (1.0 당량)을 첨가한 후 SnCl₄ (5.0 당량)를 첨가하고 반응물을 밤새 90℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 결과의 잔여물을 NaOH (2 M)에 재-용해시키고 4시간 동안 90℃에서 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 결과의 고체를 수집하고 물로 세척한 후 아세톤으로 세척하여 원하는 생성물을 제공하였다. LC/MS m/z 390.2 (MH⁺), R_t 1.95 분.

실시예 7: 4-아미노-3- α 5-(2-티에닐)벤즈이미다졸-2-일]히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 4-브로모벤젠-1,2-디아민

EtOH 중 4-브로모-2-니트로아닐린 (1.0 당량) 및 SnCl_2 (2.2 당량)의 용액을 3시간 동안 환류에서 가열하였다. 이 시간 후, 용액을 얼음 위에 쏟고, 2M NaOH로 pH 10이 되게하고 EtO_2 로 추출하였다. 조합된 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 결과의 갈색 오일을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-50% EtOAc:헥산)에 의해 정제하여 밝은 황색 오일을 제공하였다. 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 Na_2CO_3 (2.0 당량)을 실온에서 DMF/ H_2O (5:1)에 용해시켰다. 질소를 5분 동안 반응 혼합물을 통해 버블링시키고 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0.1 당량)를 첨가하였다. 약 10분 동안 23°C에서 교반한 후, DMF 중 2-티오펜bons (1.1 당량)을 첨가하고 반응물을 12시간 동안 90°C에서 가열하였다. 이 시간 후, 용액을 농축시키고 EtOAc 및 H_2O 사이에 분재하였다. 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고 감압하에서 농축시켰다. 결과의 검은색 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-20% EtOAc:헥산)에 의해 정제하여 옅은 지 고체를 수득하였다. 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 후속하여 H_2 로 채웠다. 결과의 혼합물을 3시간 동안 질소 대기하에서 교반하도록 허용하였다. 에틸 3-에톡시-3-이미노프로파노에이트 염화수소산 (2.0 당량)을 후속하여 첨가하고 결과의 혼합물을 12시간 동안 환류에서 가열하였다. 이 시간 후, 용액을 셀라이트의 플러그를 통해 여과시키고, 농축시키고, 50 mL의 2N HCl에 용해시키고 CH_2Cl_2 로 세척하였다. 수성 층을 농축 NH_4OH (수성)으로 pH 12가 되게 하였으며 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 조합된 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고 농축시켜서 갈색 오일을 수득하였으며, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피 (5:95 MeOH: CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 황색 고체를 제공하였다. 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 화합물을 에틸 2-[5-(2-티에닐) 벤즈이미다졸-2-일] 아세테이트 및 안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 1(단계 4)에서 설명되는 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-트리아졸릴)]벤즈이미다졸-2-일}히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 5-플루오로-2-니트로페닐아민

합성을 방법 1에 따라서 수행하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 상에서 고속 크로마토그래피에 의해 정제하였다(85:15 헥산:EtOAc, R_f = 0.32에서 생성물, R_f = 0.51에서 오염물). GC/MS m/z 156.1 (M^+), R_t 11.16 분.

단계 2: 2-니트로-5-[1-(1, 2, 4-트리아졸릴)]페닐아민

NMP 중 5-플루오로-2-니트로페닐아민 (1.0 당량), 1H-1, 2, 4-트리아졸 (3.0 당량) 및 NaH (3.0 당량)을 1시간 동안 100°C에서 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각하고 빙수 상으로 천천히 쏟았다. 결과의 침전물을 여과시키고 진공하에 건조시켜서 원하는 생성물을 수득하였다. 결과의 고체를 EtOH로부터 재결정화하여 밝은 황색 고체로서 순수한 생성물을 수득하였다. LC/MS m/z 206.2 (MH^+), R_t 1.88 분.

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

표제 화합물을 2-니트로-5-[1-(1,2,4-트리아졸릴)]페닐아민을 사용하여 실시예 7에서 설명한 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-트리아졸릴)]벤즈이미다졸-2-일히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 에틸 2-{5-[1-(1, 2, 4-트리아졸릴)] 벤즈이미다졸-2-일} 아세테이트 및 안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 1(단계 4)에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 미정제 고체를 수집하고 실리카 겔 크로마토그래피 (92:7:1 CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N)에 의해 정제하였다. 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)을 -78℃에서 THF 중 에틸 2-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시) 벤즈이미다졸-2-일] 아세테이트 (1.0 당량)에 첨가하였다. 1시간 후, THF 중 2-아미노-5-클로로벤젠카르보니트릴 (0.82 당량)을 첨가하였다. 반응물을 23℃로 가온하도록 허용하고 밤새 교반하였다. 결과의 혼합물을 NH₄Cl (수성 포화 용액)로 켄칭시키고 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켜서 갈색 고체를 수득하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (5: 1 EtOAc:헥산)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. 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)을 2시간 동안 70℃에서 NaOMe (MeOH 중 0.5 M, 18 당량)에서 가열하였다. 결과의 혼합물을 냉각시키고, 결과의 고체를 여과하고 물로 세척하여 원하는 생성물을 제공하였다. LC/MS m/z 396.4 (MH⁺), R_t 2.13 분.

실시예 10: 4-아미노-3-(5-피페리딜벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온의 합성**단계 1: 2-니트로-5-피페리딜페닐아민**

표제 화합물을 피페리딘 (3.0 당량)을 사용하여 방법 1에서 설명되는 바와 같이 합성하였다. 원하는 생성물을 황색, 결정성 고체로서 획득하였다. LC/MS m/z 222.2 (MH⁺), R_t 2.53 분.

단계 2: 에틸 2-(5-피페리딜벤즈이미다졸-2-일)아세테이트

표제 화합물을 2-니트로-5-피페리딜페닐아민을 사용하여 실시예 7에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 원하는 생성물을 황색 오일로서 획득하였다. LC/MS m/z 288.3 (MH⁺), R_t 1.31 분.

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

표제 화합물을 에틸 2-(5-피페리딜벤즈이미다졸-2-일) 아세테이트 및 안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 9에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 비환식 아미드를 NaOMe 결정 단계에서 미정제로 사용하였다. 원하는 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (96.5:3.0:0.5 CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N, R_f 0.2)에 의한 하기 정제로부터 획득하였다. LC/MS m/z 360.4 (MH⁺), R_t 1.83 분.

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

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

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

표제 화합물을 [1-(3-아미노-4-니트로페닐) 피롤리딘-3-일] 디메틸아민을 사용하여 실시예 7에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 원하는 생성물을 황색 오일로서 획득하였다. LC/MS m/z 317.4 (MH⁺), R_t 1.36 분.

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

표제 화합물은 2-5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘] 벤즈이미다졸-2-일}-N-(4-클로로-2-시아노페닐) 아세트아미드를 사용하여 실시예 9에서 설명한 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 화합물을 (3-아미노-4-니트로페닐)디메틸아민을 사용하여 실시예 7에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 결과의 황갈색(tan)필름을 실리카 겔 크로마토그래피(5:1:94 MeOH:Et₃N:CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. LC/MS 248.3 m/z (MH⁺), R_t 1.24 분.

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

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

실시예 13: 2-(4-아미노-2-옥소-3-히드로퀴놀릴) 벤즈이미다졸-5-카르보니트릴의 합성**단계 1: 에틸 2-(5-시아노벤즈이미다졸-2-일)아세테이트**

표제 화합물을 4-아미노-3-니트로-벤조니트릴을 사용하여 실시예 7에서 설명한 바와 같이 합성하였다. LC/MS m/z 230.2 (MH⁺), R_t 1.29 분.

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

표제 화합물을 에틸2-(5-시아노벤즈이미다졸-2-일)아세테이트 및 안트라닐로니트릴(비환형 아미드가 관찰되지 않아서, NaOMe 단계가 불필요하였음)을 사용하여 실시예 9에서 설명한 바와 같이 합성하였다. LC/MS m/z 302.3 (MH⁺), R_t 2.62 분.

실시예 14: 2-(4-아미노-2-옥소-3-히드로퀴놀릴)벤즈이미다졸-5-카르복사미드의 합성

EtOH 중 2-(4-아미노-2-옥소-3-히드로퀴놀릴)벤즈이미다졸-5-카르보니트릴 (실시예 13)(1.0 당량)을 유리 압력 용기에 두고, 0℃로 냉각시키고 HCl(g)을 15분 동안 내내 버블링시켰다. 후속하여 압력 용기를 밀봉하고, 실온이 되게하고 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔여물을 유리 압력 용기 중 EtOH에 용해시키고 0℃로 냉각하였다. NH₃(g)을 15분 내내 버블링시키고 압력 용기를 밀봉하고 5시간 동안 80℃로 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고 미정제 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하였다. LC/MS m/z 319.2 (MH⁺), R_t 1.70 분.

실시예 15 : 4-아미노-3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)-벤즈이미다졸-2-일]히드로퀴놀린-2-온의 합성

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

실시예 16: 4-히드록시-3-(5-모르폴린-4-일)벤즈이미다졸-2-일]히드로퀴놀린-2-온의 합성**단계 1: 5-모르폴린-4-일-2-니트로페닐아민**

표제 화합물을 모르폴린을 사용하여 방법 9에서 설명한 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

방법 9에서 설명한 바와 같이 제조된 5-모르폴린-4-일-2-니트로페닐아민 (1.0 당량), 및 10% Pd/C(0.1 당량)을 실온에서 무수 EtOH에 현탁시켰다. 반응 플라스크를 비우고 후속하여 H₂로 채웠다. 결과의 혼합물을 밤새 수소 대기하에서 교반하였다. 에틸 3-에톡시-3-이미노프로파노에이트 염화수소산(2.0 당량)을 이어서 첨가하고, 결과의 혼합물을 밤새 환류에서 가열하였다. 결과의 용액을 셀라이트를 통해 여과하고 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 CH₂Cl₂에 현탁시키고, 농축된 NH₄OH를 pH 11이 달성될 때까지 첨가하였다. 거기서 형성된 NH₄Cl을 여과하였다. 2개의 상을 분리하고, 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매의 증발 및 에테르를 이용한 잔여물의 트리튬레이션은 밝은 녹색 분말로서 표제 화합물을 제공하였다. LC/MS m/z 290.3 (MH⁺), R_t 1.31 분.

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

질소의 대기하에서 -78℃에서 무수 THF 중 에틸 2-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)아세테이트 (1.0 당량)의 용액에 LiHMDS (THF 중 1M, 3.1 당량)를 첨가하였고 용액을 1시간 동안 교반하였다. 무수 THF 중 1-벤질벤조[d]1,3-옥사자피히드로이네-2,4-디온(1.05 당량)의 용액을 후속하여 적가하고 결과의 용액을 1시간 이상 0℃로 가온하도록 허용하였다. 결과의 혼합물을 염화 암모늄의 포화 수용 용액으로 쉐킷시키고 유기층을 분리하였다. 수성층을 CH₂Cl₂(4 번)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 미정제 생성물을 톨루엔에 용해시키고 16시간 동안 환류에서 가열하였다. 톨루엔을 진공에서 제거시키고 미정제 물질을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다. 생성물을 백색 고체로서 획득하였다. LC/MS m/z 453.1 (MH⁺), R_t 2.91 분. 미정제 4-히드록시-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온 (1.0 당량)을 트리플루오로메탄설폰산에 용해시키고 16시간 동안 40℃에서 가열하였다. 결과의 용액을 물로 희석하고 6 N NaOH (aq)로 중화시켜서, 그 결과 황색 침전이 형성되었다. 미정제 고체를 원심분리에 의해 단리시키고 역상 HPLC에 의해 정제하여 밝은 황색 고체로서 원하는 생성물을 생성하였다. LC/MS m/z 363.3 (MH⁺), R_t 1.77 분.

실시예 17 : 3-[5-(3-아미노피롤리딘)벤즈이미다졸-2-일]-4-히드록시퀴놀린-2-온의 합성**단계 1: N-[1-(3-아미노-4-니트로페닐) 피롤리딘-3-일](tert-부톡시)카르복사미드**

표제 화합물을 디이소프로필에틸아민 (2.0 당량)과 함께 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)피롤리딘(1.01 당량)을 사용하여 방법 1에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 오렌지색, 결정성 고체로서 획득하였다. LC/MS m/z 323.3 (MH⁺), R_t 2.53 분.

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

표제 화합물을 N-[1-(3-아미노-4-니트로페닐)피롤리딘-3-일](tert-부톡시)카르복사미드를 사용하여 실시예 7에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 황색 오일로서 획득하였다. LC/MS m/z 323.3 (MH⁺), R_t 2.53 분.

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

표제 화합물을 에틸 2-(5-{3-[(tert-부톡시)카르보닐아미노]-피롤리딘} 벤즈이미다졸-2-일)아세테이트를 사용하여 실시예 16에서 설명한 과정에 따라서 합성하였다. 생성물을 벤질 기의 절단 이후 황색 고체로서 획득하였다(실시예 15의 과정 참조). LC/MS m/e 362.3 (MH⁺), R_t 1.55 분.

실시예 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 화합물을 디이소프로필에틸아민 (2.0 당량)과 함께 1,1,4-트리메틸에틸렌디아민(1.01 당량)을 사용하여 실시예 8에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 밝은 황색, 결정성 고체로서 획득하였다. LC/MS m/z 239.3 (MH⁺), R_t 1.29 분.

단계 2: 에틸2-(5-{[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노}벤즈이미다졸-2-일) 아세테이트

표제 화합물을 (3-아미노-4-니트로페닐)[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아민을 사용하여 실시예 7에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 원하는 생성물을 황색 오일로서 획득하였다. 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 화합물을 에틸2-(5-{[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노}벤즈이미다졸-2-일)아세테이트를 사용하여, 실시예 16에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 연한 황색 오일로서 획득하였다. 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 화합물을 3-(5-{[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노}벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여, 실시예 16에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 미정제 물질을 역상 HPLC에 의해 정제하여 황색 고체로서 생성물을 수득하였다. 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-온의 합성

단계 1: 4-클로로-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

건조, 둥근 바닥 플라스크 내 4-히드록시-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온 (1.0 당량) 및 POCl₃의 용액을 2시간 동안 80°C에서 가열하였다. 잉여 POCl₃를 진공에서 제거하고, 미정제 생성물을 물로 켄칭시켰다. 미정제 생성물을 여과에 의해 수집하고 실리카 겔 크로마토그래피 (1: 9 MeOH:CH₂Cl₂)에 의해 정제하였다. 4-클로로-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 붉은 고체로서 단리시켰다. 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 실온에서 2-메톡시에틸-아민(10 당량)으로 처리하였다. 결과의 용액을 16시간 동안 환류에서 가열한 후 용매를 진공에서 제거하였다. 미정제 고체를 물에서 초음파처리하고, 여과시키고, 헥산에서 초음파처리하고, 다시 여과하였다. 미정제 생성물을 추가적 정제하지 않고서 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 16에서 설명한 과정을 사용하여 탈벤질화하여 표제 화합물을 생성하였다. 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 부차적 생성물로서 생산되었다(하기 참조).

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

표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화의 부차-생성물로서 획득하였으며 황색 고체로서 역상 HPLC에 의해 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-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 O-메틸히드로실아민을 사용하여, 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다.

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

표제 화합물을 실시예 16에서 설명된 과정을 사용하여 4-(메톡시아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 이후에 황색 고체로서 획득하였다. 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-히드로퀴놀릴]아미노)피페리딘 카르복실레이트

표제 화합물을 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노피페리딘을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다.

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

생성물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 tert-부틸-3-([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀릴]아미노)피페리딘 카르복실레이트의 탈벤질화 이후 황색 고체로서 획득하였다. t-부톡시카르보닐기를 반응 조건하에 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-히드로퀴놀릴]아미노)메틸)피페리딘 카르복실레이트

표제 화합물을 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노메틸피페리딘을 사용하여, 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다.

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

표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 tert-부틸-3-([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀릴]아미노)메틸)피페리딘 카르복실레이트의 탈벤질화 후 황색 고체로서 획득하였다. 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-온의 합성

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

표제 화합물을 1, 1-디메틸에틸렌디아민을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다.

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

표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 4-([2-(디메틸아미노)에틸]아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고체로서 획득하였다. 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 화합물을 2-아미노메틸테트라히드로푸란을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다.

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

표제 화합물을 실시예 16에서 설명된 과정을 사용하여 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-[(옥솔란-2-일메틸)아미노]-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고체로서 획득하였다. 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 화합물을 1-tert-부톡시카르보닐-1-메틸에틸렌디아민을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다.

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

표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 4-([2-(메틸아미노)에틸]아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고체로서 획득하였다. t-부톡시카르보닐 기를 반응 조건하에서 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-히드로퀴놀릴]아미노)피롤리딘 카복실레이트

표제 화합물을 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노피롤리딘을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다.

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

표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 tert-부틸-3-([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀릴]아미노)피롤리딘 카복실레이트의 탈벤질화 후 황색 고체로서 획득하였다. 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-(6-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 (2S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-메틸펜틸아민을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다.

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

표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 4-(((2S)-2-아미노-4-메틸펜틸)아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고체로서 획득하였다. 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 화합물을 (2S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸부틸아민을 사용하여, 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다.

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

표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 4-(((2S)-2-아미노-3-메틸부틸)아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고체로서 획득하였다. t-부톡시카르보닐 기를 반응 조건하에서 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 화합물을 밀봉된 유리관 내 암모니아를 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다.

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

표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 및 역상 HPLC에 의한 정제 후 밝은 황색 고체로서 획득하였다. 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 화합물을 에틸 2-벤즈이미다졸-2-일아세테이트를 사용하여, 실시예 16에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 백색 고체로서 획득하였으며 추가적 정제하지 않고서 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 화합물을 3-벤즈이미다졸-2-일-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여, 실시예 19에서 설명되는 바와 같이 합성하였다. 미정제 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다.

실시예 32: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(메틸아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화 표제 화합물을 메틸아민 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여, 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 실시예 16에서 설명된 과정을 사용하여 황색 고체로서 벤질화 후 획득하였다. LC/MS m/z 291.3 (MH⁺), R_t 1.64 분.

실시예 33: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(에틸아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화 표제 화합물을 에틸아민 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여, 실시예 19에서 설명되는 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명되는 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. 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

벤질화 표제 화합물을 2-아미노메틸테트라히드로푸란 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여, 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. 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 화합물을 1-tert-부톡시카르보닐-4-아미노메틸피페리딘 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여, 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 19에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈보호 및 탈벤질화 후 획득하였다. 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

벤질화 표제 화합물을 4-플루오로아닐린 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여, 실시예 19에서 설명된 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. 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

벤질화 표제 화합물을 O-메틸히드록실아민 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여, 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. 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

벤질화 표제 화합물을 5-아미노벤즈이미다졸 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여, 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. 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

벤질화 표제 화합물을 아닐린 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여, 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. 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

벤질화 표제 화합물을 3-아미노퀴누클리딘 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여, 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. 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

벤질화 표제 화합물을 4-아미노메틸-1H-이미다졸 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여, 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. 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

벤질화 표제 화합물을 4-아미노모르폴린 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여, 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. LC/MS m/z 362.4 (MH^+), R_t 1.42 분.

실시예 43: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-히드라지노히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화 표제 화합물을 히드라진 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여, 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 탈벤질화 후 황색 고체로서 획득하였다. 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 일부로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 90°C에서 교반하였다. 결과의 혼합물을 실온으로 냉각하도록 허용하고, 물을 첨가하고, 유기 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 고체를 1시간 동안 70°C에서 수화 $FeCl_3$ 의 용액으로 처리하였다. 현탁액을 원심분리하고 용액을 제거하였다. 잔여 고체를 6N HCl (2 번), 포화 Na_2CO_3 (2 번), 물 (2 번)로 세척하고 동결건조하였다. 결과의 분말을 1 mL의 트리플산에 용해시키고 밤새 60°C에서 가열하였다. 결과의 혼합물을 0°C로 냉각시키고 물을 서서히 첨가하였다. 포화 LiOH를 pH 8까지 현탁액에 적가하였고, 이어서 고체를 여과하고 물(3 번)로 세척하였다. 역상 HPLC에 의한 정제는 원하는 생성물을 제공하였다. 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-온의 합성

단계 1: 에틸 2-(5, 6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)아세테이트

표제 화합물을 4,5-디메틸벤젠-1,2-디아민을 사용하여 실시예 1에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 미정제 황색 오일을 실리카 겔 크로마토그래피 (96.5:3.0:0.5, CH_2Cl_2 :MeOH: Et_3N)에 의해 처음 정제한 후, 톨루엔으로부터 재결정화하여 얻은, 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. 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 화합물을 에틸 2-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)아세테이트를 사용하여 실시예 16에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (98.5:1.5, CH₂Cl₂:MeOH)에 의해 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. 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 화합물을 3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여, 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 오렌지-황색 고체로서 획득하였다. 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-히드로퀴놀릴]아미노}피페리딘카르복실레이트

표제 화합물을 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노피페리딘을 사용하여, 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (99:1 CH₂Cl₂:MeOH)에 의해 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. LC/MS m/z 578.5 (MH⁺), R_t 3.05 분.

단계 5: 3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-(3-피페리딜일아미노)히드로퀴놀린-2-온

tert-부틸 3-{[3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀릴]아미노}피페리딘-카르복실레이트를 실시예 16에서 설명한 바와 같이 탈벤질화하였다. 미정제 물질을 역상 HPLC에 의해 정제하여 밝은 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. 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)-온의 합성

단계 1: 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일아세토니트릴

에틸 시아노아세테이트 (1.5 당량) 및 2,3-디아미노피리딘 (1 당량)을 30분 동안 185℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 검은색 고체를 에테르로 트리투레이션하였다. 거기서 원하는 생성물을 어두운 갈색 분말로서 획득하였다. 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-일아세토니트릴을 EtOH에 현탁시키고, 기체 HCl을 3시간 동안 내내 버블링시켰다. 현탁액이 초기에 용해되는 것 같았지만, 침전물이 거의 즉시 형성되기 시작했다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고 차가운 포화 NaHCO₃ 용액을 조심스럽게 첨가하였다. 또한, 고체 NaHCO₃를 첨가하여 pH를 7.6의 값으로 하였다. 후속하여 수성상을 EtOAc로 추출하고, 유기 추출물을 건조시켰다(Na₂SO₄). 감압하에서 용매의 증발 후, 잔여물을 실리카겔(1% Et₃N과 함께 CH₂Cl₂ 중 10% MeOH) 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 밝은 갈색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다. LC/MS m/z 206.1 (MH⁺), R_t 0.97 분.

단계 3: 4-아미노-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온

LiHMDS (3.0 당량)을 -78℃에서 THF 중 에틸 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일아세테이트 (1.0 당량)을 첨가하였다. 20분 후, THF 중 2-아미노벤젠카르보니트릴 (1.1 당량)의 용액을 첨가하였다. 결과의 혼합물을 실온으로 가온하도록 허용하고, 3시간 동안 교반한 후, 밤새 환류하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고 수성 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고, 에테르로 반복하여 세척하여 밝은 갈색 고체로서 원하는 화합물을 수득하였다. 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)-온의 합성

단계 1: 6-모르폴린-4-일-3-니트로피리딘-2-아민

모르폴린 (4 당량)을 CH_3CN 중 6-클로로-3-니트로피리딘-2-아민 (1 당량)의 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 5시간 동안 70°C 에서 교반하였다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 잔여물을 에테르로 트리투레이션하여 밝은 황색 분말로서 원하는 화합물을 제공하였다. 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 중 용액 6-클로로-3-니트로피리딘-2-아민(1.0 당량)에 Pd/C(0.1 당량)를 첨가하였다. 반응 용기를 수소로 반복하여 정화한 후 18시간 동안 수소 대기(1 atm) 하에서 교반하였다. 에틸 3-에톡시-3-이미노프로파노에이트 염화수소산 (2.0 당량)을 일부로서 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 셀라이트 플러그를 통해 여과시키고, 플러그를 EtOH로 세척하였다. 감압하에서 용매의 증발 후, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1% Et_3N 과 함께 CH_2Cl_2 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 갈색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다. 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 화합물을 변형된 작업 과정으로, 에틸 2-(5-모르폴린-4-일이미다졸로 [5,4-b]피리딘-2-일)아세테이트 및 2-아미노벤젠카르보니트릴을 사용하여, 실시예 46에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 포화 수성 염화 암모늄으로 켄칭한 후, 2개의 상을 분리시키고 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 정지 시에, 고체가 형성되었고 유기 추출물로부터 침전되었다. 어두운 갈색 고체인 침전물을 여과하고 건조시켰다. 역상 크로마토그래피에 의한 정제는 붉은색을 띄는 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다. 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)을 -78°C 에서 THF 중 에틸 3H-이미다조[4,5-b] 피리딘-2-일아세테이트 (1.0 당량)을 첨가하였다. 20분 후, THF 중 2-아미노-6-[(2R,6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일] 벤조니트릴 (1.1 당량)의 용액을 첨가하였다. 결과의 혼합물을 실온으로 가온하도록 허용하고, 2시간 동안 교반한 후, 그것을 밤새 60°C 로 가열하였다. 혼합물을 0°C 로 냉각시키고 수성 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭시켰다. 수성 상을 CH_2Cl_2 (5 번)으로 추출하고 유기 추출물을 수집하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 농축하였다. 미정제 생성물을 HPLC에 의해 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 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 70°C 에서 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각하고, 용매를 증발시켰다. 잔여물을 에테르 및 물로 트리투레이션하고 진공하에 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)을 실온에서 무수 EtOH에 현탁시켰다. 반응 플라스크를 비우고 후속하여 H_2 로 채웠다. 결과의 혼합물을 밤새 수소 대기하에 교반하도록 허용하였다. 후속하여 에틸 3-에톡시-3-이미노프로파노에이트 염화수소산(2.0 당량)을 첨가하고 결과의 혼합물을 밤새 환류에서 가열하였다. 후속하여 용액을 셀라이트를 통해 여과시키고 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 CH_2Cl_2 에 현탁시키고 농축 NH_4OH 를 pH 11이 달성될 때까지 첨가하였다. 거기서 형성된 NH_4Cl 를 여과하였다. 2개의 상을 분리시키고, 유기상을 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매의 증발 및 에테르를 이용한 잔여물의 트리투레이션은 밝은 녹색 분말을 제공하였다. 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)을 -40℃에서 THF 중 에틸 {5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일}아세테이트(1.0 당량)에 첨가하였다. 10분 후, THF 중 2-아미노벤젠카르보니트릴(1.1 당량)의 용액을 첨가하였다. 결과의 혼합물을 실온으로 가온하도록 허용하고, 1시간 동안 교반한 후, 밤새 60℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 NH₄Cl(수성 포화)로 킨칭하였다. 수성상을 CH₂Cl₂(5 번)로 추출하였다. 생성물을 유기 용액으로부터 추출해냈다. 감압하에서 용매의 증발은 갈색 고체를 제공하였으며, 이것을 MeOH 및 아세톤으로 반복하여 트레튜레이션하여 황색 분말을 획득하였다. 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. 결과의 용액을 2시간 동안 90℃에서 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 H₂O에 쏟았다. 침전물이 형성되고, 이것을 여과하여 갈색 고체로서 원하는 생성물을 수득하였다. 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 정화하고, 10% Pd/C(0.1 당량)을 첨가하였다. 플라스크를 비우고 H₂로 3번 정화하였다. 결과의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 필터 패드를 EtOAc로 세척하였다. 용매를 진공에서 제거하여 황색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다. 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)을 0℃에서 THF 중 에틸 2-벤조이미다졸-2-아세테이트 (1.0 당량) 및 6-아미노-2-(4-에틸피페라진일)벤젠카르보니트릴(1.0 당량)에 첨가하였다. 반응을 밤새 교반하였다. 결과의 혼합물을 NH₄Cl (수성 포화)로 킨칭시키고 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기층을 H₂O 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켜서 갈색 고체를 수득하였다. 미정제 물질을 CH₂Cl₂ 및 MeOH로 트리튜레이션하여 황갈색(tan) 고체를 제공하였다. 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-4-카르복시산

아세톤 중 3-아미노피리딘-4-카르복시산 (1.0 당량), 메틸 2-(클로로카르보닐) 아세테이트 (1.1 당량), 및 트리에틸아민 (2.0 당량)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다. LC/MS m/z 239.2 (MH⁺), R_t 1.40 분.

단계 2: 3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-히드록시-1H-[1,7]나프티리딘-2-온

3-[2-(메톡시카르보닐)아세틸아미노]피리딘-4-카르복시산 (1.1 당량)을 1,2-페닐렌디아민 (1.0 당량)과 혼합하고 3시간 동안 150℃에서 가열하였다. 미정제 생성물을 역상 HPLC(DMSO/5% TFA)에 의해 정제하였다. LC/MS m/z 279.3 (MH⁺), R_t 1.73 분.

실시예 52: 4-히드록시-3-(6-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-1H-[1,7]나프티리딘-2-온의 합성

표제 화합물을 3-[2-(메톡시카르보닐)아세틸아미노]-피리딘-4-카르복시산 및 4-메틸-1, 2-페닐렌디아민을 사용하여 실시예 50에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 미정제 생성물을 역상 HPLC(DMSO/5% TFA)에 의해 정제하였다. LC/MS m/z 293.3 (MH⁺), R_t 1.99 분.

실시예 53: 4-[(2-히드록시에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온의 합성

표제 화합물을 실시예 16에서 설명된 과정을 사용하여 4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온(실시예 52)의 탈벤질화의 부차-생성물로서 획득하였으며 역상 HPLC에 의해 황색 고체로서 단리시켰다. LC/MS m/z 406.2 (MH⁺), R_t 1.39 분.

실시예 54: 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-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 친핵체로서 O-메틸히드록실아민을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다.

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

표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 4-(메톡시아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고체로서 획득하였다. 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-히드로퀴놀릴] 아미노) 피페리딘 카르복실레이트

표제 화합물을 아민으로서 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노피페리딘을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다.

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

생성물을 실시예 16에서 설명된 과정을 사용하여 tert-부틸-3-([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀릴]아미노)피페리딘카르복실레이트의 탈벤질화 후 황색 고체로서 획득하였다. t-부톡시카르보닐 기를 반응 조건하에서 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-온의 합성

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

표제 화합물을 아민으로서 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노메틸피페리딘을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다.

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

표제 화합물을 실시예 16에서 설명된 과정을 사용하여 tert-부틸-3-([3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀릴]아미노)메틸)피페리딘카르복실레이트이 탈벤질화 후 황색 고체로서 획득하였다. LC/MS m/z 459.6 (MH⁺), R_t 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 화합물을 아민으로서 2-아미노메틸테트라히드로푸란을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다.

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

표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-[(옥솔란-2-일메틸)아미노]-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고체로서 획득하였다. 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-온의 합성

단계 1: tert-부틸-3-{[3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀릴] 아미노}피롤리딘 카르복실레이트

표제 화합물을 아민으로서 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노피롤리딘을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 생성물을 추가적 정제하지 않고서 사용하였다.

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

표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 tert-부틸-3-{[3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀릴] 아미노} 피롤리딘카르복실레이트의 탈벤질화 후 황색 고체로서 획득하였다. LC/MS m/z 431.4 (MH⁺), R_t 1.50 분.

실시예 59: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(에틸아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화 표제 화합물을 아민으로서 에틸아민 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. 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

벤질화 표제 화합물을 아민으로서 2-아미노메틸테트라히드로푸란 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. 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 화합물을 아민으로서 1-tert-부톡시카르보닐-4-아미노메틸피페리딘 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 반응도 11에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명된 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈보호 및 탈벤질화 후 획득하였다. 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

벤질화 표제 화합물을 아민으로서 4-플루오로아닐린 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. LC/MS m/z 371.2 (MH⁺), R_t 1.92 분.

실시예 63: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(메톡시아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화 표제 화합물을 아민으로서 O-메틸히드록실아민 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. 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

벤질화 표제 화합물을 아민으로서 5-아미노벤즈이미다졸 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. LC/MS m/z 393.4 (MH⁺), R_t 1.41 분.

실시예 65: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(페닐)히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화 표제 화합물을 아민으로서 아닐린 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. LC/MS m/z 353.4 (MH⁺), R_t 2.38 분.

실시예 66: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(퀴누클리딘-3-일아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화 표제 화합물을 아민으로서 3-아미노퀴누클리딘 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. 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-온의 합성

벤질화 표제 화합물을 아민으로서 4-아미노메틸-1H-이미다졸 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. LC/MS m/z 357.4 (MH⁺), R_t 1.34 분.

실시예 68: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-(모르폴린-4-일아미노)히드로퀴놀린-

2-온

벤질화 표제 화합물을 아민으로서 4-아미노모르폴린 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 획득하였다. LC/MS m/z 362.4 (MH⁺), R_t 1.42 분.

실시예 69: 3-벤즈이미다졸-2-일-4-히드라진노히드로퀴놀린-2-온의 합성

벤질화 표제 화합물을 친핵체로서 히드라진 및 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 실시예 16에서 설명한 과정으로 사용하여 벤질화 후 황색 고체로서 획득하였다. LC/MS m/z 292.3 (MH⁺), R_t 1.19 분.

실시예 70: 3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-(3-피페리딘아미노)히드로퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 에틸 2-(5, 6-디메틸벤즈이미다졸-2-일) 아세테이트

표제 화합물을 디아민으로서 4,5-디메틸벤젠-1,2-디아민을 사용하여 실시예 16에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 미정제 황색 오일을 실리카 젤 크로마토그래피 (96.5:3.0:0.5, CH₂Cl₂:MeOH:TEA)에 의해 정제한 후, 톨루엔으로부터 재결정화하여 연한, 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. 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 화합물을 에틸 2-(5, 6-디메틸벤즈이미다졸-2-일) 아세테이트를 사용하여 실시예 16에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (98.5:1.5, CH₂Cl₂:MeOH)에 의해 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. 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 화합물을 3-(5, 6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여, 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 표제 화합물을 오렌지-황색 고체로서 획득하였다. 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-히드로퀴놀릴]아미노}피페리딘카르복실레이트

표제 화합물을 아민으로서 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노피페리딘 및 3-(5, 6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19에서 설명한 바와 같이 합성하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (99:1 CH₂Cl₂:MeOH)에 의해 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. 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-히드로퀴놀릴]아미노}피페리딘-카르복실레이트를 실시예 16에서 설명한 바와 같이 탈벤질화하였다. 미정제 물질을 역상 HPLC에 의해 정제하여 밝은 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. 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

바이알을 4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모퀴놀린-2(1H)-온 (1.0 당량) 및 4-메톡시페닐 붕산 (1.3 당량)의 염화수소산 염으로 채웠다. 이 용액에 DME 및 2 M 수성 Na₂CO₃ (10%)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 용액을 통해 아르곤을 버블링시켜서 가스제거시켰다. 후속하여 Pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂ (0.2 당량)을 가스제거된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 90℃에서 가열하고, 상부 유기층을 분리하고 여과하였다. 용매를 제거하고, 잔여물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. 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)-6-(4-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온 (실시예 70)을 30% HBr/AcOH에 용해시키고 반응이 완성될 때까지 60℃에서 가열하였다. 결과의 혼합물을 냉각하도록 허용하고, 그것을 후속하여 2M NaOH로 중화하였다. 결과의 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 잔여물을 역상 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. MS m/z 478.6 (M+H).

실시예 73: 4-[(3S)-퀴누클리딘-3-일]아미노]-3-벤즈이미다졸-2-일-6-클로로-히드로피리디노[3,4-b]피리딘-2-온의 합성

단계 1: 메틸5-[(tert-부톡시) 카르보닐아미노]-2-클로로피리딘-4- 카르복실레이트

5-[(tert-부톡시)카르보닐아미노]-2-클로로피리딘-4-카르복시산 (1 당량)을 THF 및 MeOH에 용해하였다. 혼합물을 50℃로 가열하여 출발 물질을 완전히 용해하였다. 후속하여 용액을 0℃로 냉각하고, TMSCHN₂ (THF 중 2M, 2 당량)을 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온하도록 허용하고 밤새 교반하였다. 반응을 농축시켜서 갈색 고체로서 메틸 에스테르 (100%)를 수득하였다.

단계 2: 메틸 5-[(tert-부톡시)-N-[(4-메톡시페닐)메틸]카르보닐아미노]-2-클로로피리딘-4-카르복실레이트

둥근 바닥 플라스크 내 NaH (오일 중 60%, 1.5 당량)를 헥산으로 세척하여 미네랄 오일을 제거하였다. 후속하여 DMF를 세척된 NaH에 첨가하였다. 첨가 깔대기 내에서, DMF 중 메틸 5-[(tert-부톡시)카르보닐아미노]-2-클로로피리딘-4-카르복실레이트 (1 당량)의 용액을 DMF 중 NaH의 혼합물에 첨가한 후 15분 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 50℃에서 가열하였다. 후속하여 반응물을 실온으로 냉각시키고, DMF에 용해된 4-염화 메톡시벤질(1.3 당량)을 첨가 깔대기를 통해 첨가하였다. 반응을 50℃에서 밤새 교반하였다. 냉각 시, 물을 반응 혼합물에 첨가하였다. 후속하여 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜서 갈색 오일로서 메틸 5-[(tert-부톡시)-N-[(4-메톡시페닐)-메틸]-카르보닐아미노]-2-클로로피리딘-4-카르복실레이트 (81 %)를 수득하였다.

단계 3: 메틸 2-클로로-5-[(4-메톡시페닐) 메틸] 아미노} 피리딘-4-카르복실레이트

CH₂Cl₂ 중 미정제 메틸 5-[(tert 부톡시)-N-[(4-메톡시페닐) 메틸] 카르보닐아미노]-2-클로로피리딘-4-카르복실레이트 (1 당량)의 용액에 1M HCl(2 당량)을 첨가하였다. 반응을 밤새 교반한 후 농축시켜서 미정제 메틸 2-클로로-5-[(4-메톡시페닐) 메틸]-아미노} 피리딘-4-카르복실레이트 (80 %)를 수득하였다.

단계 4: 2-클로로-5-[(4-메톡시페닐)메틸]아미노} 피리딘-4-카르복시산

MeOH 중 메틸 5-[(tert-부톡시)-N-[(4-메톡시페닐)-메틸]카르보닐아미노]-2-클로로피리딘-4-카르복실레이트 (1 당량)의 용액에 NaOH (3 당량)의 수성 용액을 첨가하였다. 침전물이 즉시 형성되었다. 반응을 용액이 투명할 때까지 가열한 후 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 후속하여 수성 시트르산(1 M)을 첨가하여 생성물이 용액으로부터 생성되게 하였다. 후속하여 생성물을 수집하여 77% 수율로 표제 화합물을 제공하였다.

단계 5: 6-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]피리디노[3,4-d]-1,3-옥사자피히드로인-2,4-디온

디옥산 중 2-클로로-5-[(4-메톡시페닐) 메틸]-아미노} 피리딘-4-카르복시산 (1 당량)의 용액에 포스젠/톨루엔(과잉)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반한 후 증발시켜서 원하는 생성물을 수득하였다(63%).

단계 6: 3-벤즈이미다졸-2-일-6-클로로-4-히드록시-1-[(4-메톡시페닐)-메틸]히드로피리디노[3,4-b] 피리딘-2-온

-78℃에서 DMF 및 THF(2:1) 중 에틸 2-벤즈이미다졸-2-일아세테이트 (1 당량)의 용액에 LiHMDS (3 당량)을 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후, DMF 및 THF (1:2) 중 6-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]피리디노-[3,4-d]-1,3-옥사자피히드로인-2,4-디온의 용액을 적가하고, 반응을 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응을 수성 NH₄Cl로 퀀칭시키고 실온으로 가온하도록 허용하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 조합하고, H₂O 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 톨루엔을 잔여물에 첨가하고, 반응물을 밤새 환류시켰다. 후속하여 혼합물을 냉각하여 생성물이 나오게 하였다. 반응을 여과시키고, 생성물을 톨루엔 및 EtOH로 세척하여 생성물(45%)을 제공하였다.

단계 7: 6-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-3-{1-[(트리플루오로메틸)설폰닐]-벤즈이미다졸-2-일}히드로피리디노[3,4-b]피리딘-4-일(트리플루오로메틸) 설폰네이트

CH₂Cl₂ 중 3-벤즈이미다졸-2-일-6-클로로-4-히드록시-1-[(4- 메톡시페닐)메틸]히드로피리디노[3,4-b]피리딘-2-온 (1 당량)의 용액을 -10℃로 냉각하고, 피리딘 (16 당량)을 첨가하였다. 후속하여, 트리플루오로메탄-설폰 무수물(8 당량)을 주사기를 사용하여, 서서히 적가하여, 온도가 -4℃를 초과하지 않았다. 반응을 -4℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반

응을 실온으로 가온하도록 허용하고 투여할 때까지(4 시간) 교반하였다. 후속하여 반응을 포화 수성 NaHCO_3 로 켄칭시켰다. 유기층을 포화 수성 NaHCO_3 , 1.0 M 시트르산, H_2O , 포화 수성 NaHCO_3 , H_2O , 및 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색 고체로서 생성물(96%)을 수득하였다.

단계 8: 4-(((3S)-퀴누클리딘-3-일)아미노)-6-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-(1-[(트리플루오로메틸)설포닐]벤조이미다졸-2-일)히드로피리디노[3,4-b]피리딘-2-온

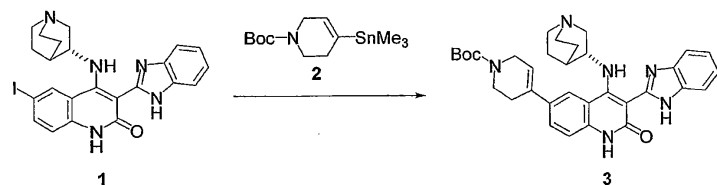
CH_3CN 중 6-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-2-옥소-3-{1-[(트리플루오로메틸)설포닐]벤조이미다졸-2-일}히드로피리디노[3,4-b]피리딘-4-일(트리플루오로메틸)설포네이트 (1 당량)의 용액에 트리에틸아민 (4 당량)을 첨가한 다음, (3S)-아미노퀴누클리딘 (3 당량)을 첨가하였다. 후속하여 반응을 실온으로 냉각하고 증발시켰다. 미정제 생성물을 다음 단계로 옮겼다.

단계 9: 4-(((3S)-퀴누클리딘-3-일)아미노)-3-벤조이미다졸-2-일-6-클로로-히드로피리디노[3,4-b]피리딘-2-온

미정제 4-(((3S)-퀴누클리딘-3-일)아미노)-6-클로로-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-3-{1-[(트리플루오로메틸)설포닐]벤조이미다졸-2-일}히드로피리디노[3,4-b]피리딘-2-온을 TFA 및 HCl (8: 1 비율, 미리 혼합됨)의 혼합물에 용해시켰다. 반응을 80°C 에서 밤새 교반하였다. 후속하여 반응을 실온으로 냉각하고, 용매를 증발시켰다. 미정제 생성물을 중화시키고 후속하여 예비 HPLC를 사용하여 정제하였다. 예비 LP로부터 조합된 분획은 처음에 NaOH로 염기성을 만든 후 NaHCO_3 (포화)로 염기성을 만들어서 침전물에 유리 염기를 야기하였다. 30분 후, 침전물을 수집하고 물로 몇번 세척하였다. 침전물을 플라스크에 두고, $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}(1:1)$ 의 용액을 첨가하였다. 이 용액에 HCl (1 M)을 첨가하고, 용액을 동결건조시켜서 생성물 염(2 단계에 걸쳐 17%)을 수득하였다. MS m/z 421.9 (M+H).

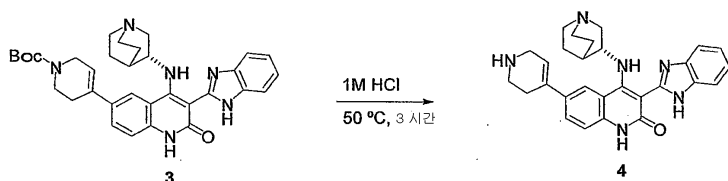
실시예 74: 4-(R)-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-1H-퀴놀린-2-온의 합성

단계 1: 4-(R)-[4-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로-퀴놀린-6-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카복시산 tert-부틸 에스테르 (3).



유사한 과정을 위해 본원에서 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로 인용되는 하기 참고문헌, 및 그 가운데 참고문헌들을 참조하시오: Eastwood, P. R. Tetrahedron Letters 2000,41, 3705-3708. 팔라듐 촉매, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. CH_2Cl_2 (6 mg, 0.007mmol)를 일부로서 첨가하여 교반하고 아르곤을 실온에서 DMF 중 6-이오도퀴놀린(1)(25 mg, 0.049mmol) 및 4-트리메틸스테인-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카복시산 tert-부틸 에스테르 (2)(24 mg, 0.069mmol)의 용액에 살포하였다. 반응을 2시간 동안 아르곤하에서 85°C 로 가열하였다. 생성물을 2% 구배($\text{AcCN}/\text{물}$, 0.1% TFA)를 가동하는 역상 μLtro 120 C18 컬럼을 사용하는 예비 HPLC에 의해 정제하였다. 정제된 분획을 건조물질로 동결건조하여 21 % 수율 및 > 97% 순도의 6 mg의 백색 분말을 제공하였다.

단계 2: 4-(R)-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-1H-퀴놀린-2-온



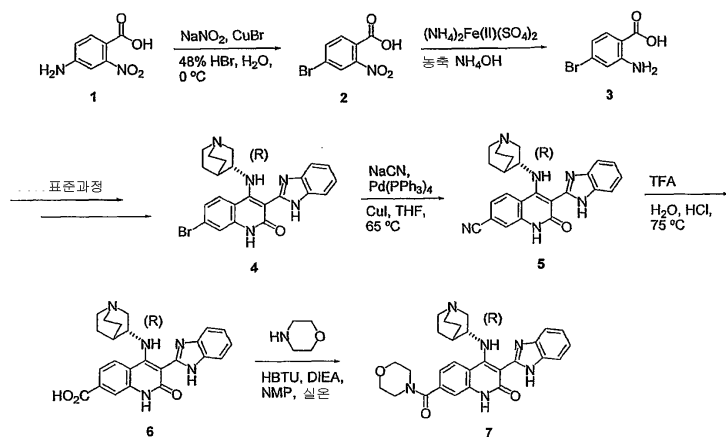
1 M 수성 HCl (1 mL)을 동결건조된 Boc-피페리딘퀴놀론 (3) 분말 (5 mg, 0.009 mmol)에 첨가하였다. 결과의 용액을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성물을 2% 구배 (AcCN/물, 0.1% TFA)를 가동하는 역상 μ Ltro 120 C18 컬럼을 사용하여 예비 HPLC에 의해 정제하였다. 정제된 분획을 건조물질로 동결건조하여 78% 수율 및 > 98% 순도로 4 mg의 백색 분말을 제공하였다.

실시예 75: 4-(R)-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6, 7-디히드록시-1H-퀴놀린-2-온의 합성



BCl_3 (CH_2Cl_2 중 1M)(5 mL)를 8 mL 바이알 중 6,7-디메톡시퀴놀론 (1) 분말 (20 mg, 0.045mmol)에 첨가하였다. 바이알을 뚜껑을 덮고, 결과의 용액을 40℃에서 2일 동안 교반하였다. 반응의 진행은 HPLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 추가적 BCl_3 이 필요한 경우 첨가하였다. 반응을 건조물질로 농축시키고, 잔여물을 DMSO (1 mL)에 용해시켰다. 생성물을 2% 구배 (AcCN/물, 0.1 % TFA)를 가동하는 역상 μ Ltro 120 C 18 컬럼을 사용하여 예비 HPLC에 의해 정제하였다. 정제된 분획을 건조물질로 동결건조하여 32% 수율 및 > 98% 순도의 6 mg의 백색 분말을 수득하였다.

실시예 76: 4-(R)-(아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(모르폴린-4-카르보닐)-1H-퀴놀린-2-온의 합성



단계 1: 4-브로모-2-니트로-벤조산

본원에서 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 그들 전체가 참고로 인용되는 하기 참고문헌의 과정의 변형이 사용된다: Boojamra, C. G.; Burow, K. M.; Thompson, L. A.; Ellman, J. A. J. Org.Chem., 1997, 62, 1240-1256. 물 (65 mL) 중 NaNO_2 (1.9g, 27.4mmol)의 용액을 0℃에서 수성 48% HBr (40 mL) 및 물 (82 mL) 중 4-아미노-2-니트로-벤조산 (1)(5 g, 27.4mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 흐린 반응 혼합물을 약 15분 후 투명한 오렌지-황색 용액으로 변화하였다. 25분 동안 교반한 후, 용액을 0℃에서 수성 48% HBr (90 mL) 중 CuBr (5.2 g, 36.3 mmol)의 용액에 적가하였다. 황색 포말을 진행시키고 가스를 보라-갈색 혼합물로부터 전개시켰다. 1시간 동안 0℃에서 교반한 후, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 수성층을 EtOAc(4 x 300 mL)로 추출하고 이것을 Na_2SO_4 로 건조시키고 건조물질로 농축시켜서 어두운 고체를 제공하였다. 미정제 생성물을 EtOAc로 용리하는 플로리실(florisil)의 플러그를 통해 여과시켰다. 조합된 유기 분획을 약 200 mL로 증발시키고 1M HCl(2x50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 건조물질로 농축시켜서 HPLC에 의해 91 % 수율 및 > 90% 순도로 6.1 g의 밝은 황색 고체 생성물(2)을 제공하였다.

단계 2: 2-아미노-4-브로모-벤조산

본원에서 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로 인용되는 하기 참고문헌의 과정의 변형이 사용되었다: Boojamra, C. G.; Burow, K. M.; Thompson, L. A.; Ellman, J. A. J. Org.Chem., 1997,62, 1240-1256. 물 (60 mL) 중 $(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{II})(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (24.4 g, 63mmol)의 용액을 실온에서 농축된 수성 NH_4OH (40 mL) 중 4-브로모-2-니트로-벤조산 (2) (3.05 g, 12.45mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 황산철 용액 플라스크를 추가적 일부의 물 (20 mL)로 세척하고 이것을 반응에 첨가하였다. 16시간 후, 반응물은 어두운 녹색 용액에서 녹색 혼합물로 변하였으며, 이것을 셀라이트의 플리그를 통해 여과시키고 수성 NH_4OH (80 mL) 및 물 (4 x 80 mL)로 세척하였다. 조합된 수성 분획을 수성 농축 HCl 로 pH 1-2로 산화하고 EtOAc (4 x 500 mL)로 추출하였다. 유기 분획을 감압하에 증발시켜서 갈색 고체로 만들었다. 미정제 생성물을 EtOAc (300 mL)에 용해시키고, 물 (40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고 건조물질로 농축시켜서 HPLC에 의해 91 % 수율 및 > 90% 순도의 갈색 고체로서 2.47 g의 생성물(3)을 제공하였다.

단계 3: 4-(R)-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-브로모-1H-퀴놀린-2-온

(R)-퀴놀론 4를 본원에서 제시한 다른 실시예에서 설명한 표준 방법을 사용하여 제조하였다.

단계 4: 4-(R)-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로-퀴놀린-7-카르보닐리드

본원에서 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로 인용되는 하기 문헌에서 설명된 과정의 변형이 사용되었다: 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. THF (20 mL) 중 6-브로모-(R)-퀴놀론 (4) (99 mg, 0.21 mmol), KCN (85 mg, 1.3 mmol), CuI (70 mg, 0.37 mmol), Pd (PPh_3)₄ (207 mg, 0.18mmol) 및 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$ (5 mL)의 혼합물을 건조 아르곤 (1 분)으로 살포하고 균질의 흐린 황색 현탁액이 형성될 때까지 초음파처리 하였다. 반응을 HPLC 및 LCMS를 사용하여 결정되는 대로 완성시까지 4일 동안 85°C에서 아르곤 하에서 교반하였다. 유백색 녹황색 혼합물을 여과하고, 필터를 AcCN (100 mL)으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 증발시켜서 황색 고체를 제공하였다. 미정제 생성물을 DMSO (1 mL)에 용해하였다. 생성물을 1% 구배 (AcCN /물, 0.1% TFA)를 가동하는 역상 μLtra 120 C 18 컬럼을 사용하여 예비 HPLC에 의해 정제하였다. 후속하여 정제된 분획을 건조물질로 동결건조하여 70% 수율 및 98% 순도로 백색 고체로서 60 mg의 5를 제공하였다.

단계 5a: 4-(S)-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로-퀴놀린-7-카르복시산

TFA (3.75 mL), 수성 농축 HCl (1.25 mL) 및 물 (2.5 mL) 중 6-시아노-퀴놀론 (5(S)) (12 mg, 0.029mmol)의 용액을 20 시간 동안 75°C에서 교반하였다. LCMS 분석은 생성물 산(6) 및 초기 아미드의 형성을 보여줬다. 황색 용액을 대부분의 초기 아미드가 가수분해될 때까지 추가의 20 시간 동안 75°C에서 교반하였다. 반응물을 감압하에서 증발시켜서 황색 유리를 제공하였다. 미정제 생성물을 DMSO (1 mL)에 용해시켰다. 생성물을 3% 구배 (AcCN /물, 0.1% TFA)를 가동하는 역상 BDXC18 (20 x 50 mm) 컬럼을 사용하여 예비 HPLC에 의해 정제하였다. 정제된 분획을 건조물질로 동결건조하여 16% 수율 및 > 95% 순도로 2.5 mg의 황색 고체 6(S)을 제공하였다.

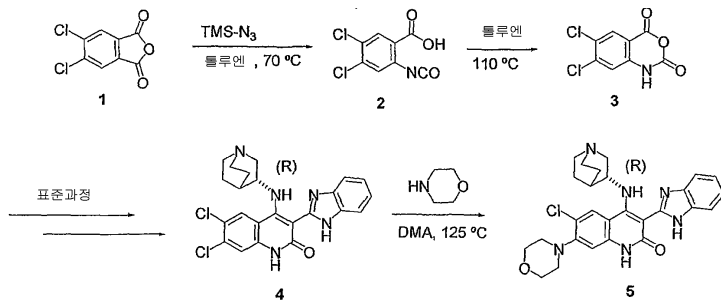
단계 5b: 4-(R)-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로-퀴놀린-7-카르복시산

TFA (7.5 mL), 수성 농축 HCl (5.0 mL), 및 물 (2.5 mL) 중 6-시아노-퀴놀론 (5(R)) (56 mg, 0.136 mmol)의 용액을 40 시간 동안 85°C에서 교반하였다. HPLC 및 LCMS 분석은 생성물 산(6(R)) 85% 및 1차 아미드 약 15%의 형성을 보였다. 호아색 용액을 감압하에 증발시켜서 황색 고체를 제공하였다. 미정제 생성물을 AcCN /물 (1:1)로부터 2번 동결건조하여 69% 수율 및 85% 순도로 TFA 염으로서 51 mg의 황색 고체를 제공하였다.

단계 6: 4-(R)-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-7-(모르폴린-4-카르보닐)-1H-퀴놀린-2-온

모르폴린(30μL, 0.34mmol)을 NMP(0.5 mL) 중 6-카르복시-(R)-퀴놀론 (6)(15 mg, 0.035 mmol), HBTU (19 mg, 0.05mmol), 및 DIEA (18 μL, 0.1mmol)의 미리 혼합된(20분의 교반) 용액에 첨가하였다. 12 시간 교반한 후, 미정제 생성물을 1.5% 구배 (AcCN/물, 0.1% TFA)를 가동하는 역상 BDX C 18 컬럼을 사용하여 예비 HPLC에 의해 정제하였다. 정제된 분획을 건조물질로 동결건조하여 19% 수율 및 97% 순도로 백색 고체 TFA로서 4 mg의 생성물 7을 제공하였다.

실시예 77: 4-(R)-(1-아자-비시클로[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) 중 6,7-디클로로-1H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4-디온 (1)(4.34 g, 20mmol) 및 TMS-아지드 (4 mL, 30mmol)의 용액을 3시간 동안 80°C에서 교반하였다. 이어서 흐린 용액을 16시간 동안 110°C에서 가열하였다. 냉각 후, 반응은 LCMS에 의해 원하는 생성물(3)의 일부를 생산하였다. TMS-아지드 (4 mL, 30mmol)의 추가적 분취량을 반응에 첨가하고 이것을 다시 2시간 동안 80°C에서 및 16시간 동안 110°C에서 질소하에 교반하면서 가열하였다. μLC 및 LCMS는 반응이 거의 완성까지 진행하였음을 보여줬다. 반응을 감압하에 농축시켜서 황색 슬러리를 제공하였으며, 이것을 무수 EtOH(8 mL)로 희석하였다. 아이보리색 고체가 형성되었으며 감압 거름에 의해 수집하였다. 고체를 무수 EtOH (8 mL)로 세척하고 진공에서 건조시켜서 63% 수율로 2.9 g의 순수한 생성물 3을 제공하였다.

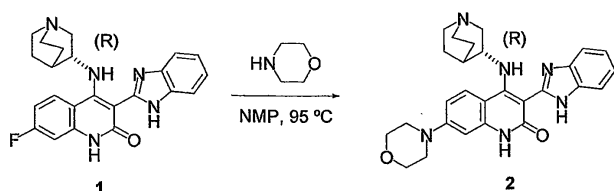
단계 2: 4-(R)-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6, 7-디클로로-1H-퀴놀린-2-온

4-(R)-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6, 7-디클로로-1H-퀴놀린-2-온(4)을 이전 실시예에서 설명한 표준 방법을 사용하여 제조하였다.

단계 3: 4-(R)-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6, 7-디클로로-1H-퀴놀린-2-온

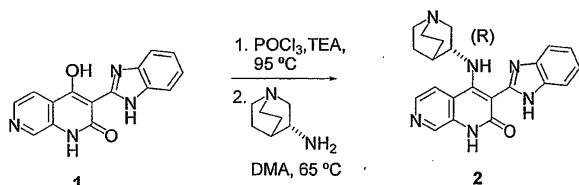
DMA (2 mL) 중 6, 7-디클로로-퀴놀론 (4)(20 mg, 0.044mmol) 및 모르폴린 (1 mL)의 아르곤 살포된(1 분) 용액을 48시간 동안 120°C에서 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응이 약 60% 완성까지 진행되었음을 보여줬다. 120°C에서 가열은 염소의 일부 손실을 야기하는 것으로 보인다. 반응을 아르곤으로 다시 살포하고, 뚜껑을 덮고 LCMS에 의해 결정되는 바와 같이 완성될 때까지 3일 동안 100°C로 가열하였다. 미정제 생성물을 4% 구배 (AcCN/물, 0.1% TFA)를 가동하는 역상 BDX C 18 컬럼을 사용하여 예비 HPLC에 의해 정제하였다. 정제된 분획을 건조물질로 동결건조하여 25% 수율 및 97% 순도로 백색 고체 TFA 염으로서 7 mg의 생성물 5를 제공하였다.

실시예 78: 4-(R)-(1-아자-비시클로[2, 2, 2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-6, 7-디클로로-1H-퀴놀린-2-온



NMP (800 μ L) 중 6, 7-디클로로-퀴놀론 (4)(20 mg, 0.044mmol) 및 모르폴린 (100 μ L)의 아르곤 살포된(1 분) 용액을 48시간 동안 95°C에서 교반하였다. HPLC 및 LCMS는 반응이 완성까지 진행되었음을 보여줬다. 미정제 생성물을 3% 구배 (AcCN/물, 0.1% TEA)를 가동하는 역상 BDX C 18 컬럼을 사용하여 예비 HPLC에 의해 정제하였다. 정제된 분획을 건조물질로 동결건조하여 35% 수율 및 97% 순도의 백색 고체 TFA 염으로서 9 mg의 생성물 2를 제공하였다.

실시예 79: 4-(R)-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-1H-[1,7]나프티리딘-2-온의 합성



POCl₃(1.5 mL, 5.94mmol)을 교반하면서 3-(1H-벤조이미다졸-2-일)-4-히드록시-1H-[1,7]나프티리딘-2-온(1)(200 mg, 0.72 mmol)에 첨가하였다. TEA(153 μ L, 1.1mmol)를 반응물에 첨가하고, 반응을 1.5시간 동안 60°C로 가열하였다. 갈색 용액을 감압하에 농축시켜서 갈색 고체를 제공하였다. 고체를 EtOAc(100 mL)에 용해시키고 포화 NaHCO₃(50 mL)로 세척하였다. 유기층을 감압하에 증발시켜서 밝은 황색 고체로 하였으며, 이것을 DMA (5 mL)에 용해시켰다. 3-(R)-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 염 (200 mg, 1.0 mmol) 및 DIEA (430 μ L), 용액을 10 시간 동안 65°C에서 교반하였다. LCMS는 생성물이 형성되었음을 보여줬다. 미정제 생성물을 3% 구배 (AcCN/물, 0.1% TFA)를 가동하는 역상 BDX C 18 컬럼을 사용하여 예비 HPLC에 의해 정제하였다. 정제된 분획을 건조물질로 동결건조하여 황색 고체 TFA 염으로서 생성물 2를 제공하였다.

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

상업적으로 이용가능한 2-클로로메틸-4-벤질 모르폴린을 EtOH 중 NH₂Me의 8M 용액에 용해시키고 밤새 110°C에서 유리 압력 용기에 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 화합물을 추가적 정제하지 않고서 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-일 페닐 케톤

표제 화합물을 실시예 46에서 제시한 과정을 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)아세트레이트

표제 화합물의 합성은 실시예 46에서 제시한 과정을 사용하여 수행하였다. 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 합성을 실시예 19에서 설명한 일반적 합성 과정에 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 하기 과정을 사용하여 수행하였다. 벤질화 화합물 (1.0 당량) 및 10% Pd/C(0.1 당량)을 실온에서 1:1 에탄올 및 1N 수성 HCl에 현탁시켰다. 반응 플라스크를 비우고 후속하여 H₂로 채웠다. 결과의 혼합물

을 밤새 수소 대기하에서 교반하였다. 결과의 용액을 셀라이트를 통해 여과시키고 진공하에 농축시켰다. 후속하여 물을 30% 수성 KOH로 염기성을 만들고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기층을 농축시켰다. 결과의 잔여물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{AcOH}$ (2: 2: 1)에 용해시켰다.

b) 메틸화는 하기 과정을 사용하여 완수하였다. 파라포름알데히드 (1.2 당량) 및 BH_3 피리딘 (3 당량, 8 M 용액)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 물을 첨가하였다. 생성물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 조합된 유기층을 농축시켰다. 잔여물을 실리카겔(10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 상 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다.

실시에 81: 2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-3-히드로퀴놀릴) 벤즈이미다졸-6-카르복시산의 합성

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

메틸 3,4-디아미노벤조에이트 (1 당량)를 밤새 70°C에서 EtOH 중 에틸-3-에톡시-3-이미노프로파노에이트 염화수소(2 당량)와 함께 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOH를 감압하에 제거하였다. 잔여물을 물에 흡수시키고 CH_2Cl_2 (3x)로 추출하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 제거하였다. 고체를 Et2O로 트리투레이션하여 회백색 고체로서 원하는 에틸 2-[5-(메톡시카르보닐)-벤즈이미다졸-2-일]아세테이트를 수득하였다. LC/MS m/z: 263.2 (MH^+), R_t 1.80 분.

단계 2: 메틸 2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-3-히드로퀴놀릴) 벤즈이미다졸-6-카르복실레이트

실시에 9에서 설명한 유사한 과정에서, LiHMDS (THF 중 1.0 N 용액, 4.0 당량)를 0°C에서 불꽃 건조 둥근 바닥 플라스크에서 무수 THF 중 2-[5-(메톡시카르보닐) 벤즈이미다졸-2-일] 아세테이트 (1.0 당량) 및 2-아미노-6-플루오로벤젠 카르보닐트릴 (1.1 당량)의 용액에 첨가하였다. 결과의 혼합물을 실온으로 가온하도록 허용하고, 밤새 교반한 후, 8시간 동안 55°C에서 가열하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 포화 NH_4Cl 로 키텝시켰다. 수성 상을 EtOAc(3x)로 추출하고, 유기 추출물을 수집하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 감압하에 제거하여, 잔여물을 MeOH로 트리투레이션하여 메틸 2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-3-히드로퀴놀릴) 벤즈이미다졸-6-카르복실레이트 및 50%의 그것의 비고리화 이성질체를 함유하는 백색 고체를 획득하였다. LC/MS m/z 353.2 (MH^+), R_t 2.14 분.

단계 3: 2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-3-히드로퀴놀릴) 벤즈이미다졸-6- 카르복시산

단계 2에서 획득한 미정제 생성물을 EtOH 및 30% 수성 KOH의 1:1 혼합물에 용해시키고 70°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 1N HCl로 산화하였다. 붕괴(crash)가 형성되었다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜서 갈색 고체로서 190 mg (40%)의 2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-3-히드로퀴놀릴) 벤즈이미다졸-6-카르복시산을 제공하였다. LC/MS m/z : 339.1 (MH^+), R_t 2.41 분.

단계 4: 2-(4-아미노-2-옥소-3-히드로퀴놀릴)-벤즈이미다졸-6-카르복시산의 아마이드 작용기화

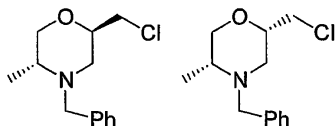
DMF 중 2-(4-아미노-2-옥소-3-히드로퀴놀릴) 벤즈이미다졸-6- 카르복시산 (1 당량), 1차 또는 2차 아민 (1 당량), EDC(1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염화수소, 1.2 당량), HOAT (1-히드록시-7-아자벤조트리아졸, 1.2 당량), 및 트리에틸아민 (2.5 당량)을 20시간 동안 23°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 조합된 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 및 농축하였다. 물을 첨가하고, 거기서 형성된 침전물을 여과하고 건조하였다. 미정제물을 역상 예비 HPLC에 의해 정제하여 원하는 카르복사미드를 제공하였다.

실시에 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

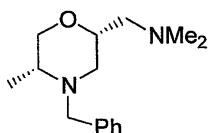
(2R)-2-아미노 프로파놀 (1.2 당량), 프로파놀 (1 당량), NaHCO_3 (1.5 당량), 및 MeOH, (~1M)의 혼합물을 4시간 동안 환류에서 가열한 후 0℃로 냉각하였다. 수소화붕소 나트륨 (4.8 당량)을 약 10℃에서 2시간의 기간 동안 교반된 반응 혼합물에 부분적으로 적가하였다. 전체를 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 불용성 물질을 여과시킨 후 여과액을 건조물질로 농축하였다. 잔여물을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 용액을 연속하여 물(2x) 및 염수(1x)로 세척하였다. 유기 추출물을 수집하고 건조하였다(Na_2SO_4). 용매를 증발시켜서 무색 오일로서 원하는 생성물을 제공하였으며, 이것을 정지상태로 응고시켰으며 추가적 정제하지 않고서 다음 단계에서 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



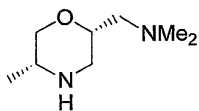
(2R)-2-[벤질아미노]프로판-1-올 (1 당량) 및 에피클로로히드린(2 당량)의 혼합물을 2.5 시간 동안 40℃에서 교반하고 감압하에 농축시켰다. 잔여물을 0℃로 냉각하고 차가운 트리플루오로메탄설폰산 (3 당량)을 매우 서서히 첨가하였다. 플라스크는 환류 농축기를 구비하였으며 혼합물을 밤새 160℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 거기서 형성된 검은색 타르를 CH_2Cl_2 에 용해하고 마그네틱 교반 막대를 구비한 Erlenmeyer 플라스크로 옮겼다. 후속하여 용액을 0℃로 냉각하고, 얼음물을 서서히 첨가하였다. 어두운 이상의(biphasic) 혼합물을 30% NaOH 용액으로 염기성 (pH=12)을 만들었다. 2개의 상을 분리시키고, 수성상을 CH_2Cl_2 로 더 추출하였다. 유기상을 물로 세척하고, 염수로 처리하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 및 농축시켜서 어두운 갈색 오일을 제공하였다. 미정제 생성 혼합물은 (2S, 5R)-2-(클로로메틸)-5-메틸-4-벤질모르폴린 및 (2R,5R)-2-(클로로메틸)-5-메틸-4-벤질모르폴린의 혼합물을 함유하였으며, 이것을 실리카겔 (EtOAc/헥산 1:20 내지 1:8) 상 크로마토그래피에 의해 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, SR)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸-4-벤질모르폴린



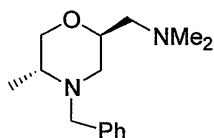
에탄올 (33%, 약 5.6 M, 5 당량) 중 (2S,5R)-2-(클로로메틸)-5-메틸-4- 벤질모르폴린 (1 당량) 및 디메틸아민의 혼합물을 유리 압력 용기 중 2일 이상 150℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 감압하에 농축시켰다. 잔여물을 1N HCl에 용해시키고 용액을 CH_2Cl_2 로 세척하였다. 물 상을 30% NaOH 용액(pH=12 까지)으로 염기성을 만들고 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 추출물을 수집하고 건조하였다(Na_2SO_4). 감압하에서 용매의 증발은 갈색 오일로서 (2S,5R)-2-[디메틸아미노 (메틸)]-5-메틸-4- 벤질모르폴린을 제공하였으며, 이것을 정제하지 않고서 다음 단계에서 사용하였다. GC/MS: 247 (2%, $\text{M}^+ - \text{H}$), 204 (55%, $\text{M}^+ - \text{NMe}_2$), 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



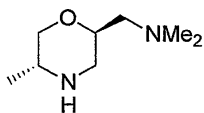
(2S,5R)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸-4-벤질모르폴린 (28 g, 113mmol, 1 당량)을 EtOH (1 M)에 용해하고, 용액을 압력 게이지를 구비한 스테인레스 스틸 고압 용기로 옮겼다. 10% Pd/C를 첨가하고(2.8 g, 10 wt. %), 용기를 H₂로 채웠다. 반응 혼합물을 130℃ 및 200 psi의 H₂에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고 증발시켰다. 원하는 아민을 황색 오일로서 정량적 수율로 획득하였다. GC/MS : 128 (10%, M+ -2xCH₃), 58 (100%, NHCH₂CHO), R_t 8.16 분.

단계 3b: (2R,5R)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸-4- 벤질모르폴린



표제 화합물을 상기(단계 3a) 설명된 부분입체 이성질체로서, EtOH에서 (2R, 5R)-2-(클로로메틸)-5-메틸-4-벤질모르폴린을 디메틸아민으로 처리함으로써 획득하였다. 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.

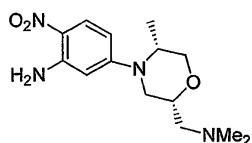
단계 4b: (2R, 5R)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸모르폴린



표제 화합물을 이미(단계 4a) 설명된 대로 (2R, 5R)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸-4-벤질모르폴린을 탈벤질화 함으로써 획득하였다. GC/MS : 158(1%, M⁺), 128 (3%, M+ -2xCH₃), 58 (100%,NHCH₂CHO), R_t 7.64 분.

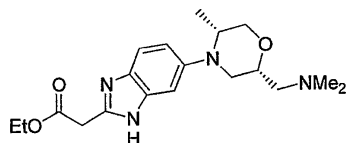
동일한 과정이 (2S, 5S)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸모르폴린 및 (2R, 5S)-2-[디메틸아미노(메틸)]-5-메틸모르폴린을 제조하는데 사용될 수 있으며, (2S)-2-아미노프로판올이 출발 물질로서 사용되었다.

단계 5a :{[(2S,5R)-4-(3-아미노-4-니트로페닐)-5-메틸모르폴린-2-일]메틸} 디메틸아민



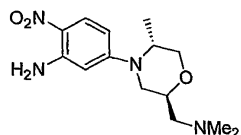
5-플루오로-2-니트로아닐린 (1.1 당량), [((2S,5R)-5-메틸모르폴린-2-일) 메틸]디메틸아민 (1 당량), 트리에틸아민 (3 당량), 및 NMP의 혼합물을 밀봉된 고압 용기에서 48시간 동안 140℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각하고 CH₂Cl₂에 용해하였다. 용액을 물(2x)로 세척하고 건조시켰다(Na₂SO₄). 실리카겔(디클로로메탄 중 10% MeOH) 상 크로마토그래피를 통한 정제는 어두운 황색 포말로서 원하는 생성물을 제공하였다. LC/MS m/z 295.2 (MH⁺) R_t 1.86 분.

단계 6a: 에틸 2-(6-{(2R, 5R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일} 벤즈이미다졸-2-일) 아세테이트



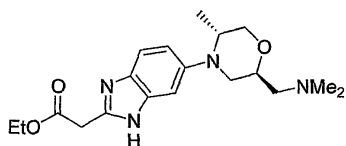
표제 화합물을 벤즈이미다졸의 합성의 일반적 과정, 그러나 2일 동안 실온을 사용하여 합성하였다. 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제는 정제된 생성물을 제공하였다. LC/MS m/z 361.2 (MH⁺) R_t 1.27 분.

단계 5b: {[(2R,5R)-4-(3-아미노-4-니트로페닐)-5-메틸모르폴린-2-일]메틸}디메틸아민



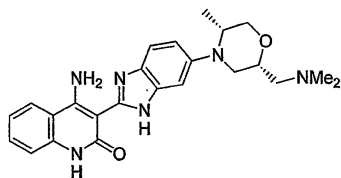
5-플루오로-2-니트로아닐린 (1.1 당량), [(2R, 5R)-5-메틸모르폴린-2-일] 메틸] 디메틸아민 (1 당량), 트리에틸아민 (3 당량), 및 NMP의 혼합물을 밀봉된 고압 용기에서 48시간 동안 140℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각하고 CH₂Cl₂에 용해시켰다. 용액을 물(2x)로 세척하고 건조시켰다(Na₂SO₄). 실리카겔(디클로로메탄 중 10% MeOH) 상 크로마토그래피를 통한 정제는 어두운 황색 포말로서 원하는 생성물을 제공하였다. LC/MS m/z 295.1 (MH⁺) R_t 1.85 분.

단계 6b: 에틸 2-(6-{(2R, 5R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일} 벤즈이미다졸-2-일) 아세테이트



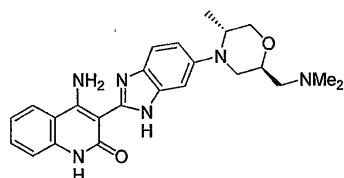
표제 화합물을 벤즈이미다졸의 합성의 일반적 과정, 그러나 2일 동안 실온을 사용하여 합성하였다. 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제는 정제된 생성물을 제공하였다. LC/MS m/z 361.2 (MH⁺) R_t 1.20 분.

단계 7a; 3-(6-{(2R, 5R)-2-[(디메틸아미노) 메틸]-5-메틸모르폴린-4-일} 벤즈이미다졸-2-일)-4-아미노히드로퀴놀린-2-온



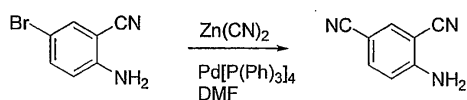
표제 화합물을 실시예 46에 따라 합성하였다(LC/MS m/z 433.1 (MH⁺) R_t 1.58 분).

단계 7b :3-(6-{(2S, 5R)-2-[(디메틸아미노) 메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}벤즈이미다졸-2-일)-4-아미노히드로퀴놀린-2-온



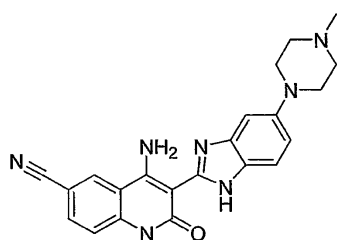
표제 화합물을 실시예 46에 따라 합성하였다(LC/MS m/z 433.1 (MH⁺) R_t 1.58 분).

실시예 84: 4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진일) 벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소히드로퀴놀린-6-카르보닐의 합성



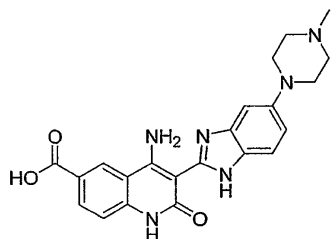
본원에서 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로 인용되는 하기 참고문헌에서 설명된 문헌 과정을 사용하여, 건조 둥근 바닥 플라스크를 2-아미노-5-브로모 벤조니트릴 (1 당량) 및 신안화아연 (2 당량)으로 채우고, DMF를 첨가하였다: J. Med. Chem. 2000, 43, 4063. 질소를 5분간 용액을 통해 버블링시키고, Pd[P(Ph)₃]₄를 일부로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 90°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 포화 NaHCO₃를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 수집하고 건조시켰다(Na₂SO₄). 감압하에서 용매의 증발 및 실리카겔 (염화메틸렌 중 2% 메탄올) 상 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제는 백색 고체로서 원하는 4-아미노벤젠-1,3-디카르보니트릴을 제공하였다. GC/MS m/z: 143 (M⁺, 100%), Rt 14.7 분

4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진일) 벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소히드로퀴놀린-6-카르보니트릴



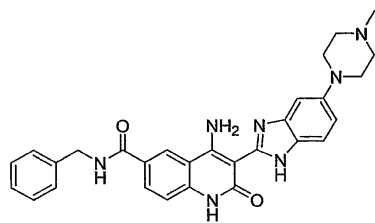
4-아미노-이소프탈로니트릴 및 에틸 2-[5-(4-메틸피페라진일) 벤즈이미다졸-2-일]아세테이트를 실시예 46에 따라 반응시켰다. LC/MS m/z 400.1 (MH⁺), R_t 1.54 분.

실시예 85: 4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진일)벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소히드로퀴놀린-6-카르복시산의 합성



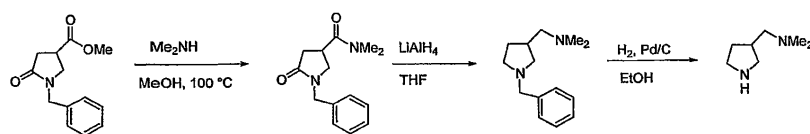
4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진일) 벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소히드로퀴놀린-6-카르보니트릴(실시예 84) 유도체를 EtOH 및 30% 수성 NaOH의 1:1 혼합물에 용해시켰다. 용액을 2시간 동안 100°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 농축시키고, 생성물이 용액을 침전될 때까지 1N HCl로 중화하였다. 고체를 물로 2번 세척하고 건조시켜서 원하는 생성물을 제공하였다. 후속하여, HCl 염을 동결건조에 의해 CH₃CN 및 1N HCl의 1:1 혼합물로부터 획득하였다(LC/MS m/z 331.3 (MH⁺) R_t 1.60 분).

실시예 86: {4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진일)벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소 (6-히드로퀴놀린)}-N-벤질카르복사미드



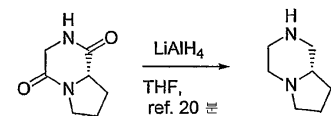
HCl 염 (1 당량)으로서, 4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진일) 벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소히드로퀴놀린-6-카르복시산 (실시예 85)을 DMF에 현탁시켰다. Et₃N(2 당량) 및 1차 또는 2차 아민 (1.2 당량)을 첨가한 후, EDC(1.2 당량) 및 HOAT (1.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2일 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 잔여물을 예비 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물을 획득하였다.

실시예 87: 4-아미노-3-(6-{3-[(디메틸아미노)메틸]피롤리딘}벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온의 합성



디메틸(피롤리딘-3-일메틸)아민을 문헌(본원에서 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로 인용되는 Domagala, J. M. 미국 특허 제5,281,612호)에서 이미 설명된 과정에 따라 상업적으로 이용가능한 메틸-5-옥소-1-(페닐메틸)피롤리딘 카르복실레이트로부터 합성하였다. LC/MS m/z 265.1 (MH⁺), 1.62 분. 수반하는 4-아미노-3-(6-{3-[(디메틸아미노)메틸]피롤리딘}벤즈이미다졸-2-일) 히드로퀴놀린-2-온으로의 전환을 실시예 8의 과정에 따라 수행하였다(LC/MS m/z 403.2 (MH⁺), R_t 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-온의 합성



(6S)-1, 4-디아자비시클로[4.3.0]노난을 본원에서 제시한 바와 마찬가지로 모든 목적에 대하여 전체가 참고로서 인용되는 하기 참고문헌에서 제시한 문헌 과정을 사용하여, 상업적으로 이용가능한 Cyclo-Gly-Pro의 LAH(리튬 알루미늄 수소화물)에 의해 상기 나타낸 바와 같이 합성하였다: de Costa B. R. et al. J. Med. Chem., 1993,36, 2311. 수반하는 3-[6-((1S)-3, 6-디아자비시클로[4.3.0]논-3-일)벤즈이미다졸-2-일]-4-아미노-5-플루오로히드로퀴놀린-2-온으로의 전환을 실시예 8의 과정에 따라 수행하였다(LC/MS m/z 419.1 (MH⁺), R_t 1.96 분).

실시예 89: 4-아미노-3-[6-(2, 4-디메틸피페라진일)벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로히드로퀴놀린-2-온의 합성

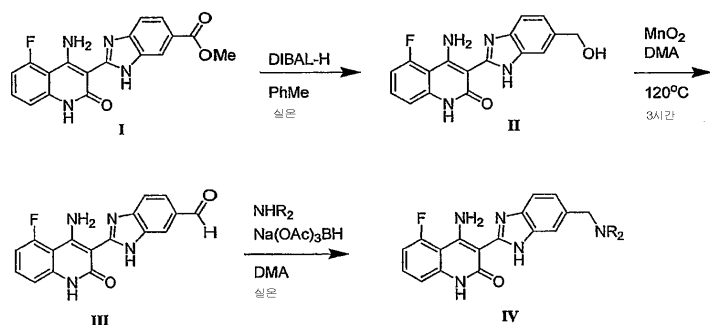
-10℃에서 디클로로메탄 중 2-메틸피페라진 (2 당량)의 교반된 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 -10℃에서 10분 동안 교반한 후 포화 수성 NaHCO₃로 켄칭시켰다. 2개의 상을 분리하고, 유기층을 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기 추출물을 수집하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시켜서 원하는 tert-부틸 3-메틸피페라진-카르복실레이트를 제공하였다(LC/MS m/z 201.0 (MH⁺), R_t 1.67 분). tert-부틸 4-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소(3-히드로퀴놀릴)벤즈이미다졸-6-일]-3-메틸피페라진카르복실레이트로의 전환은 실시예 8의 과정에 따라 수행하였다(LC/MS m/z 493.3 (MH⁺), R_t 2.45 분). Boc 기의 후속적 제거를 포화시까지 HCl 가스를 MeOH로 버블링시킴으로써 수행하였다(LC/MS m/z 393.2 (MH⁺), R_t 1.95 분). 3개의 아민을 후속하여 80℃에서 분자체 상에서 MeOH: AcOH (5:1) 및 NaCNBH₄ (4 당량) 중 파라포름알데히드(5 당량)으로 반응시켰다. 잔여물을 CH₂Cl₂에 용해시키고, 포화

NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켜서 원하는 4-아미노-3-[6-(2,4-디메틸피페라진일) 벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로히드로퀴놀린-2-온을 제공하였다(LC/MS m/z 407.3 (MH⁺), R_t 2.03 분). 추가적 정제는 역상 예비 HPLC를 통해 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 상의 MeOH 및 AcOH (5:1)의 혼합물에 용해하였다. NaCNBH₃ (4 당량)을 25℃에서 현탁액에 첨가하였다. 슬러리를 후속하여 80℃로 가열하였다. 10시간 후, 혼합물을 냉각하고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔여물을 디클로로메탄에 용해시키고 포화 수성 NaHCO₃로 세척하였다. 유기 용액을 건조시키고(Na₂SO₄), 및 농축시켰다. tert-부톡시카르보닐 기는 실온에서 30분 동안 미정제 아민을 MeOH 중 포화 HCl로 처리함으로써 제거하였다. 후속하여 혼합물을 농축시키고 잉여 HCl을 진공에서 제거하였다. 원하는 1,2-디메틸피페라진을 비스 HCl 염으로서 획득하였다(LC/MS m/z 115.0 (MH⁺), R_t 0.33 분). tert-부틸 4-[2-(4-아미노-2-옥소(3-히드로퀴놀린))벤즈이미다졸-6-일]-3-메틸피페라진카르복실레이트로의 수반하는 전환을 실시예 8의 과정에 따라 수행하였다(LC/MS m/z 389.2 (MH⁺), R_t 1.84 분).

실시예 91: 4-아미노-5-플루오로-3-(6-아미노메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온의 일반적 합성

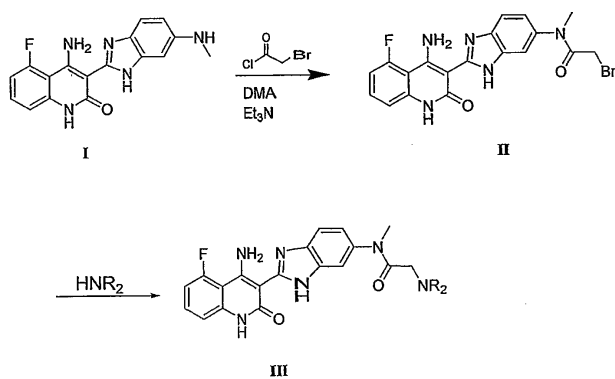


메틸 에스테르 I을 톨루엔 중 고온 분말로서 현탁시켰다. 실온으로 현탁액을 가스 방출이 서서히 그리고 제어가능한 비율로 첨가 깔대기를 통해 DIBAL-H (10 당량, 톨루엔 중 1 M)을 첨가하였다. 완전한 첨가 후, 균질 용액을 10시간 동안 교반하도록 허용하였다. 이 시간 후, NaF (40 당량) 및 물 (10 당량)을 첨가하였다. 결과의 혼합물을 고체 침전물이 형성되는 시간 동안인 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 고체를 수집하고 잔여 고체가 사라지고 결과의 용액이 짙은 오일로 농축되는 시간의 2시간 후 120℃에서 디메틸 아세트아미드(DMA)에서 가열하였다. 결과의 오일을 물로 처리하고 잔여 오일을 수집하고 건조시켜서 황색 고체로서 화합물 II를 제공하였다. MH⁺ = 325.1.

알콜 II를 실온에서 DMA에 용해시키고 MnO₂ (15 당량)로 처리하였다. 반응을 3시간 동안 120℃에서 가열하고 혼합물을 셀라이트의 패드를 통하여 여과하였다. 결과의 용액을 진공에서 농축시켜서 알데히드 III로서 확인된 황색 고체를 제공하였다. MH⁺ = 323.1.

알데히드 III을 DMA에 용해시키고 적절한 아민 (2.0 당량)으로 처리한 후 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(2.5 당량)으로 처리하였다. 반응을 12 시간 동안 실온에서 교반하고 농축시켜서 진한 오일을 제공하였다. 이 오일을 역상 HPLC에 의해 정제하여 원하는 화합물을 수득하였다.

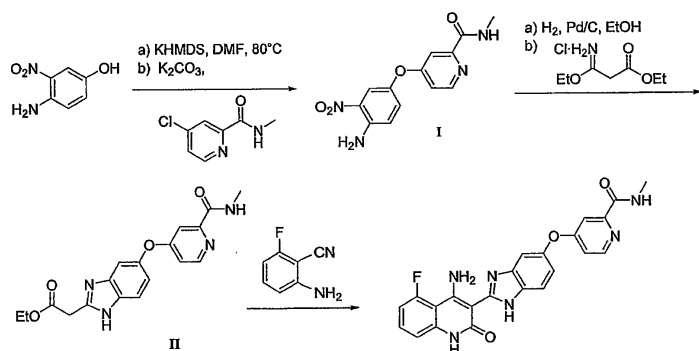
실시예 92: 4-아미노-5-플루오로-3-(6-아미도-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온의 일반적 합성



아민 I을 DMA에 용해시키고 실온에서 순차적으로 염화 브로모아세틸(1.5 당량) 및 트리에틸아민 (5 당량)으로 처리하였다. 반응을 2시간 동안 교반한 후 물에 쏟았다. 결과의 고체를 수집하고 건조시켜서 원하는 브롬화물 II를 제공하였다. $MH^+ = 444$.

브롬화물 II를 DMA에 용해하고 적절한 아민 (10 당량)을 실온에서 첨가하였다. 반응을 12시간 동안 교반한 후 어두운 오일로 농축시켜서 이것을 역상 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다.

실시예 93 : 4-([2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]옥시)-N-메틸피리딘-2-카르복사미드의 합성



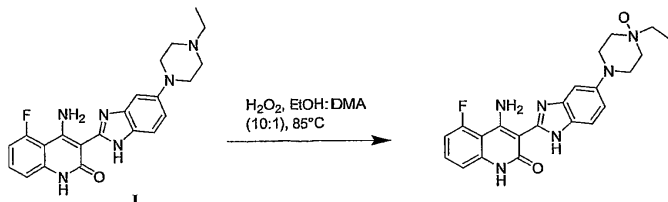
4-아미노-3-니트로페놀 (1.0 당량) 및 칼륨 비스(트리메틸실릴) 아마이드 (2.0 당량)를 2시간 동안 DMF에 교반하였다. 이 혼합물에 (4-클로로(2-피리딜))-N-메톡시카르복사미드(1.0 당량) 및 K_2CO_3 (1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 90°C에서 가열하였다. 후속하여 용매를 제거하고 혼합물을 H_2O 로 희석하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수 (2 x)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 갈색 고체를 제공하였다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여(2% Et_3N 을 갖는 50% EtOAc/헥산) 화합물 I을 제공하였다. $MH^+ = 289.2$.

화합물 I (1.0 당량) 및 10% Pd/C(0.1 당량)를 실온에서 무수 EtOH에 현탁시켰다. 반응 플라스크를 비우고 후속하여 H_2 로 채웠다. 결과의 혼합물을 2일 동안 수소 대기하에 교반하도록 허용하였다. 후속하여 에틸 3-에톡시-3-이미노프로파노에이트 염화수소산(2.0 당량)을 첨가하고 결과의 혼합물을 밤새 환류에서 가열하였다. 이 시간 후, 용액을 셀라이트의 플러그를 통해 여과시키고, 농축하고 CH_2Cl_2 에 용해시켰다. 유기층을 NH_4OH (수성, 농축), H_2O (3 x) 및 염수로 세척한 후 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 및 농축하여 갈색 고체를 수득하였으며, 이것을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여(2% Et_3N 와 함께 CH_2Cl_2 중 10% MeOH에 EtOAc) 황갈색 고체로서 생성물 II를 제공하였다. $MH^+ = 287.1$.

KHMDS (4.2 당량)을 실온에서 DMF 중 화합물 II (1.4 당량) 및 2-아미노-6-플루오로벤젠카르보닐트릴 (1.0 당량)에 첨가하였다. 반응을 밤새 50°C에서 가열하였다. 결과의 혼합물을 EtOAc에 쏟고 H_2O (3 x)로 추출하였다. 유기 층을 염수

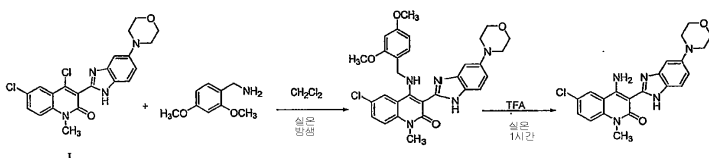
로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켜서 갈색 고체를 수득하였다. 미정제 생성물을 5% 아세톤/94.5% Et₂O/0.5% MeOH에서 초음파처리하여 황갈색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다. 고체를 역상 HPLC에 의해 더 정제하였다. MH⁺ = 445.2.

실시예 94: 4-아미노-3-[5-(4-에틸-4-옥시도피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온의 합성



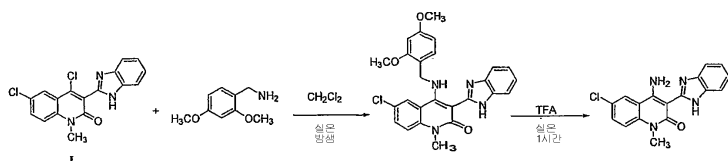
피페라진 I을 EtOH : DMA (10:1)에 현탁시켰다. 과산화수소 (10 당량)을 첨가하고, 반응을 균질 용액이 형성되는 시간 동안 85°C에서 가열하였다. 1시간 후, 반응을 LC/MS에 의해 완성하였다. 반응을 침전이 형성되는 동안 밤새 실온에서 교반하였다. 고체를 여과하고 EtOH로 세척한 다음 Et₂O로 세척하여 4-아미노-3-[5-(4-에틸-4-옥시도피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온을 제공하였다. MH⁺ = 423.3.

실시예 95: 4-아미노-6-클로로-1-메틸-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온의 합성



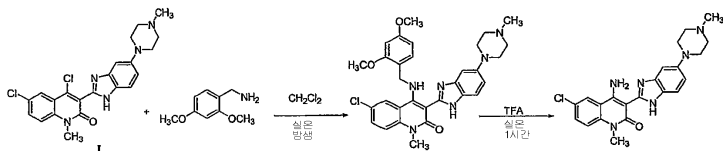
퀴놀린 1 (10 mg, 1 당량)을 밤새 실온에서 1 mL의 디클로로메탄 중 2,4- 디메톡시 벤질아민 (10 μL, 2.7 당량)과 반응시켰다. 용매를 후에 증발시키고 생성물을 에틸 아세테이트에 흡수시켰다. 에틸 아세테이트 층을 물, 포화 중탄산나트륨, 포화 염화나트륨으로 세척한 후 건조시켰다. 벤질화 물질을 1 시간 동안 디클로로메탄 중 1 mL의 트리플루오로아세트산으로 처리하고 증발시켰다. 최종 생성물을 HPLC에 의해 정제하여 트리플루오로아세트산 염으로서 5 mg의 아미노 퀴놀린 생성물을 결과로 하였다. MH⁺ = 410.2.

실시예 96: 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온의 합성



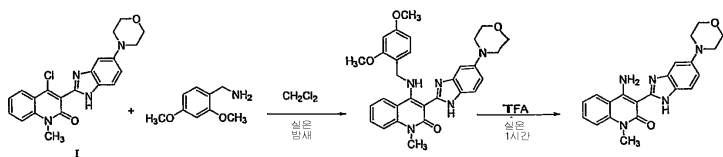
퀴놀린 1 (20 mg, 1 당량)을 밤새 실온에서 1 mL의 디클로로메탄 중 2,4- 디메톡시 벤질아민(20μL, 2 당량)과 반응시켰다. 용매를 후에 증발시키고 생성물을 에틸 아세테이트에 흡수시켰다. 에틸 아세테이트 층을 물, 포화 중탄산나트륨, 포화 염화나트륨으로 세척한 후 건조시켰다. 벤질화 물질을 1시간 동안 디클로로메탄 중 1 mL의 5% 트리플루오로아세트산으로 처리하고 증발시켰다. 최종 생성물을 HPLC에 의해 정제하여 트리플루오로아세트산 염으로서 17.2 mg의 아미노 퀴놀린을 결과로 하였다. MH⁺ = 325.1.

실시예 97: 4-아미노-6-클로로-1-메틸-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 합성



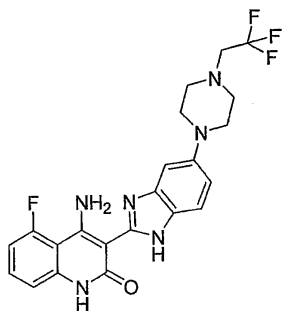
퀴놀린 I (20 mg, 1 당량)을 밤새 실온에서 1 mL의 디클로로메탄 중 2,4-디메톡시 벤질아민(20 μ L, 2 당량)과 반응시켰다. 용매를 후에 증발시키고 생성물을 에틸아세테이트에 흡수시켰다. 에틸 아세테이트 층을 물, 포화 중탄산나트륨, 포화 염화나트륨으로 세척한 후 건조시켰다. 벤질화 물질을 1시간 동안 디클로로메탄 중 1 mL의 5% 트리플루오로아세트산으로 처리하였다. 최종 생성물을 HPLC에 의해 정제하여 트리플루오로아세트산 염으로서 11.5 mg의 아미노 퀴놀린을 결과로 하였다. MH⁺ = 423.1.

실시예 98 : 4-아미노-1-메틸-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온의 합성



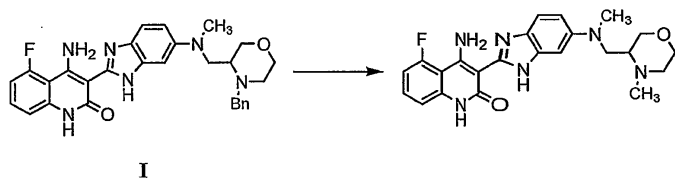
퀴놀린 출발 물질(20 mg, 1 당량)을 밤새 실온에서 1 mL의 디클로로메탄 중 2,4-디메톡시 벤질아민 (20 μ L, 2 당량)과 반응시켰다. 용매를 후에 증발시키고 생성물을 에틸아세테이트에 흡수시켰다. 에틸 아세테이트 층을 물, 포화 중탄산나트륨, 포화 염화나트륨으로 세척한 후 건조시켰다. 벤질화 물질을 1시간 동안 디클로로메탄 중 5%의 트리플루오로아세트산으로 처리하고 증발시켰다. 최종 생성물을 HPLC에 의해 정제하고 트리플루오로아세트산 염으로서 16.6 mg의 아미노 퀴놀린을 결과로 하였다. MH⁺ =376.3.

실시예 99: 4-아미노-5-플루오로-3-(5-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-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-디메틸아세트아미드 (DMA)에 흡수시켰다. 결과의 용액을 30분 동안 밀봉관에서 130 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고 포화 수성 중탄산나트륨의 첨가에 의해 켄칭시킨 후 물로 혼합물을 쏟았다. 결과의 고체를 여과에 의해 수집하고 디에틸 에테르로 세척하여 4-아미노-5-플루오로-3-(6-[4-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-피페라진-1-일]-1H-벤조이미다졸-2-일)-1H-퀴놀린-2-온(R_t 2.63 분, MH⁺ = 457.1)을 제공하였으며, 이것을 THF에 즉시 흡수시켰다. 보란(Borane)-THF 복합체 (3.3 당량)를 첨가하고 반응을 밤새 실온에서 교반하였다. 잉여의 보란을 물로 켄칭시킨 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 역상 HPLC에 의해 정제된 갈색 고체로 농축시켜서 원하는 화합물을 수득하였다. MH⁺ = 461.1.

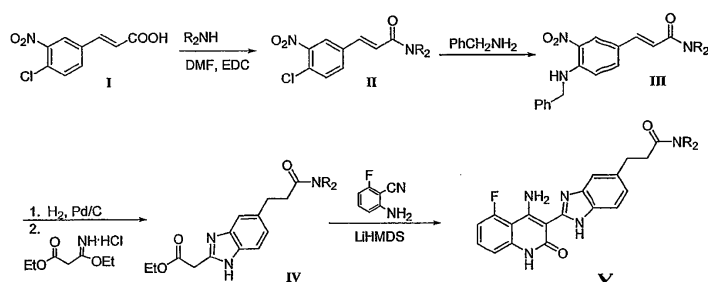
실시예 100: 4-아미노-5-플루오로-3-(6-{메틸[(4-메틸모르폴린-3-일)메틸]아미노-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온의 합성



I

퀴놀린은 I을 실시예 49의 일반적 과정에 따라서 상업적으로 이용가능한 2-클로로메틸-4-벤질 모르폴린, 메틸아민, 4-클로로-2-니트로아닐린, 및 2-아미노-6-플루오로벤조니트릴로부터 합성하였다. (2-(메틸아미노) 메틸-4-벤질 모르폴린을 EtOH 중 NH_2Me 의 8 M 용액에 용해시키고 밤새 110°C에서 유리 통에서 가열하여 생성물 2-(메틸아미노) 메틸-4-벤질 모르폴린을 형성한 후 용매로부터 제거하였다. 화합물 I (1.0 당량) 및 10% Pd/C(0.1 당량)을 실온에서 1:1 에탄올 및 1 N 수성 HCl에 현탁시켰다. 반응 플라스크를 비우고 후속하여 H_2 로 채웠다. 결과의 혼합물을 밤새 수소 대기하에 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 용액을 30% 수성 KOH로 염기성을 만들고 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기층을 농축시키고 CH_2Cl_2 :MeOH:AcOH (2:2:1)에 재현탁시켰다. 과라포름알데히드 (1.2 당량) 및 BH_3 . 피리딘 (3 당량, 8 M)을 후속하여 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 물로 세척하였다. 수성층을 EtOAc(3x)로 추출하고, 조합된 유기층을 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피 (10% MeOH/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. $\text{MH}^+ = 437.4$.

실시예 101 : 4-아미노-3-1H-벤즈이미다졸-2-일-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온 프로피온아미드의 일반적 합성

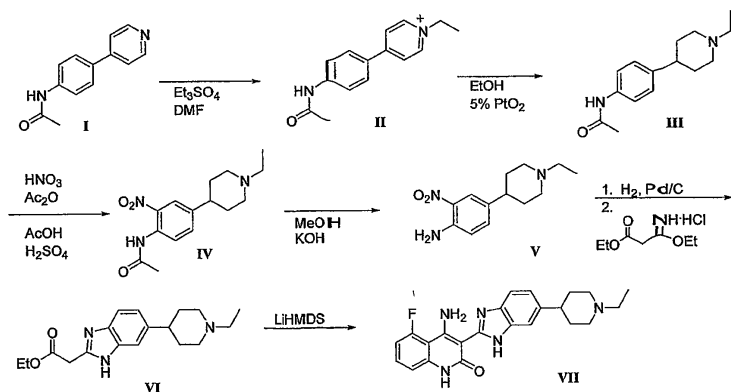


DMF 중 화합물 1 (1 당량)의 DMF 용액에 아민 (1.1 당량) 및 EDC(1.1 당량)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하도록 두었다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고 여과하여 원하는 생성물 II를 제공하였다.

마이크로파 관에서, 화합물 II (1 당량)을 벤질 아민에 현탁시키고 5분 동안 150°C에서 마이크로파에서 가열하였다. 결과의 미정제 생성물 III을 에테르에서 초음파처리하고 여과시켰다.

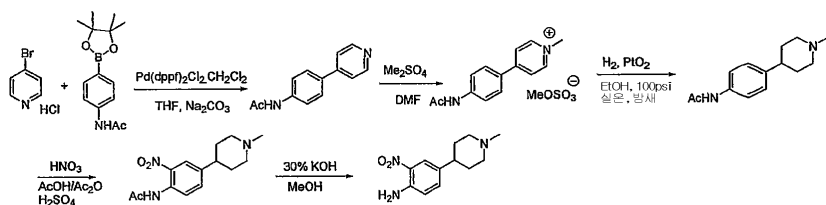
EtOH의 용액 중 화합물 III(1 당량)으로 채워진 고압 스테인레스 스틸 용기에 10% Pd/C를 첨가한 후 120 psi H_2 를 첨가하였다. 혼합물을 하룻 동안 100°C에 둔 후 에틸 3-에톡시-3-이미노프로파노에이트 염화수소산(2.5 당량)을 첨가하였다. 반응을 추가적 하루 동안 질소하에 80°C에 두었다. 후속하여 팔라듐을 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고, 결과의 EtOH 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 후속하여 생성물을 풍부한 양의 CH_2Cl_2 에 흡수시키고, 염기성을 만들고, 황산나트륨의 패트 상에서 여과시키고, 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (10% MeOH : CH_2Cl_2)에 의한 정제는 화합물 IV를 제공하였으며, 이것을 실시예 49의 일반적 과정에 따라 2-아미노-6-플루오로벤젠카르보니트릴로 커플링시켜서 프로피온아미드 V를 제공하였다.

실시예 102: 4-아미노-3-[5-(1-에틸피페리딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온의 합성



화합물 I (1 당량)을 DMF에 용해시키고 Et_3SO_4 (4 당량)을 0°C 에서 서서히 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하도록 두었다. 결과의 혼합물을 교반하면서 Et_2O 에 쏟았다. 고체, 화합물 II를 여과시키고, EtOH로 1번 세척하고, EtOH에 재현탁시켰다. 이 혼합물에 5% PtO_2 를 첨가하고, 결과의 혼합물을 밤새 1 기압의 H_2 하에 두었다. PtO_2 를 셀라이트의 패드를 사용하여 여과시켜서 추가적 정제하지 않고 사용되는 오렌지 고체 III로서 원하는 생성물을 제공하였다. 화합물 III을 질소로 처리하고 추가적 정제하지 않고서 다음 단계에서 사용하였다. 화합물 IV의 MeOH 용액에 잉여의 30% KOH를 첨가하여 밝은 황색 용액을 제공하였으며, 이것을 밤새 교반하도록 허용하였다. MeOH를 진공에서 제거하고 잔여물을 CH_2Cl_2 에 흡수시키고 물로 추출하여 화합물 V를 제공한 다음 실시예 49에서 설명된 과정에 따라 원하는 생성물 VII로 전화하였다. 생성물을 에테르: 아세톤: 에탄올 (10: 1: 1)에 초음파처리함으로써 정제한 후 밤새 아세토니트릴에서 환류하였다. $\text{MH}^+ = 406.3$.

실시예 103: 4-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-니트로아닐린의 합성



단계 1: N-(4-(4-피리딜) 페닐) 아세트아미드

둥근 바닥 플라스크를 2N Na_2CO_3 용액(4 당량) 및 THF로 채우고 혼합물을 분산 관을 통해 N_2 를 살포하였다. 4-브로모피리딘 염화수소산 (1 당량) 및 N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아세트아미드 (1.2 당량)을 후속하여 첨가한 후, $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (2.5 mol %)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류하고, 실온으로 냉각한 후 EtOAc로 희석하였다. 2개의 상을 분리하고 유기상을 2N Na_2CO_3 용액, 염수로 세척하고 및 건조시켰다(Na_2SO_4). 감압하에서 용매의 증발 및 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제는 백색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다. $\text{MH}^+ = 213.1$.

단계 2: N-[4-(1-메틸-4-피페리딜) 페닐] 아세트아미드

N-(4-(4-피리딜) 페닐) 아세트아미드 (1.0 당량)을 DMF에 용해시키고 디메틸 설페이트 (1.5 당량)를 첨가하였다. 초기 도입 기간 후 고체가 빠져나왔다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 후 디에틸 에테르에 쏟았다. 점성 고체가 빠져나온 후, 에테르를 가만히 따라내고 잔여물을 EtOH로 트리투레이션하고, 여과하고, EtOH로 세척하여 밝은 황색 고체를 제공하였다. 거기서 얻은 피리디늄 염($\text{MH}^+ = 227.3$)을 EtOH에 현탁시키고 PtO_2 (5 mol%)을 첨가하고, 혼합물을 3일 동안 대기압에서 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트의 패드 상에서 여과시킨 후, 필터 케익을 반복하여 물로 세척하고 결과의 EtOH/물 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 용액을 30% NaOH로 염기성을 만들고 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 추출물을 수집하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 감압하에서 용매의 증발은 백색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다. $\text{MH}^+ = 233.1$.

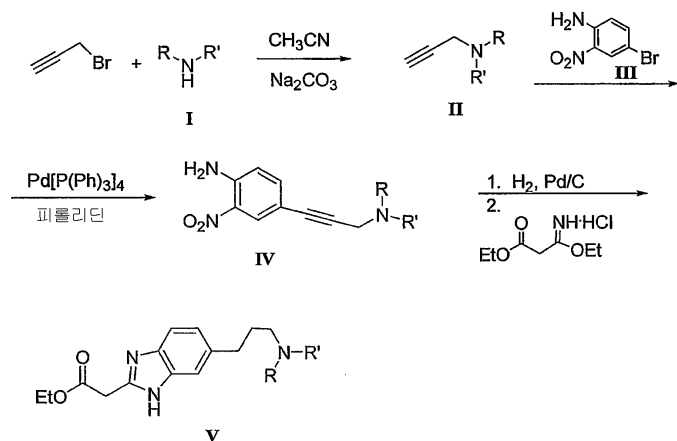
단계 3: N-[4-(1-메틸 (4-피페리딜))-2-니트로페닐] 아세트아미드

등근 바닥 플라스크를 아세트산 무수물 및 아세트산으로 채우고, 혼합물을 얼음/염 욕으로 -10°C 로 냉각시켰다. HNO_3 (2 당량)을 첨가한 후, 2방울의 H_2SO_4 를 첨가하였다. 아세트산(AcO_2 및 AcOH 사이의 최종 1:1 비율을 얻기 위한 양으로서) 중 N-[4-(1-메틸-4-피페리딜)페닐]아세트아미드 (1 당량)을 차가운 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 가온 하도록 허용하고 6시간 동안 교반하였다. 후속하여 반응을 디에틸 에테르에 쏟았다. 점성 고체가 빠져나오고, 에테르를 따라 내고, 잔여물을 물에 용해시켰다. 물 용액을 30% NaOH 로 염기성을 만들어 오렌지 고체가 침전되었다. 고체를 여과시키고 건조시켜서 원하는 생성물을 제공하였다. $\text{MH}^+ = 278.3$.

단계 4: 4-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-니트로아닐린

N-[4-(1-메틸(4-피페리딜))-2-니트로페닐]아세트아미드(1 당량)을 메탄올에 용해시키고 30% KOH (2.5 당량)를 격렬히 교반하면서 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후 감압하에서 농축시켰다. 잔여물을 CH_2Cl_2 에 용해시키고 물 (2x) 및 염수(1x)로 세척하였다. 유기 용액을 건조시키고(Na_2SO_4) 증발시켜서 오렌지 갈색 고체로서 원하는 생성물을 획득하였다. $\text{MH}^+ = 236.2$.

실시예 104: 5-아미노프로필 벤즈이미다졸의 일반적 합성

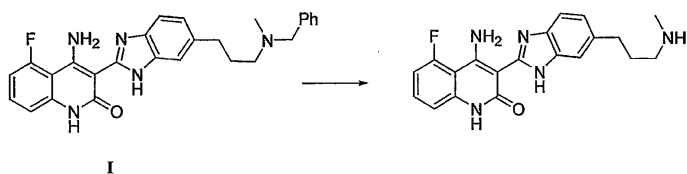


프로파질 아민을 나타낸 바와 같이 상업적으로 또는 일반적으로 제조하여 획득할 수도 있다(본원에서 제시한 바와 같이 전체가 모든 목적에 대하여 인용되는[Banholzer, R. et. al. 미국 특허 제 4,699,910호]를 참조). 아세트오니트릴, (약 0.2 M) 중 브롬화 프로파질(톨루엔 중 70%, 1.1 당량), 아민 1 (1 당량), Na_2CO_3 (2.5 당량)을 밤새 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 고체를 여과하였다. 용액을 감압하에 증발시키고, 잔여물을 EtOAc (또는 CH_2Cl_2)에 용해시키고 물로 세척하였다. 유기 용액을 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 감압하에 증발시켜서 갈색 오일로서 원하는 프로파질 아민 II를 제공하였으며, 이것을 추가적 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

아릴 알킨을 하기 변형된 과정에 의해 만들 수도 있다(본원에서 충분히 제시한 바와 마찬가지로 전체가 모든 목적에 대하여 참고로서 인용되는 Jon L. Wright et al. J. Med. Chem. 2000,43, 3408-3419). 등근 바닥 플라스크를 THF로 채우고 용매를 분산 관을 사용하여 10 분동안 질소로 살포하였다. 프로파질아민 II (1 당량), 피롤리딘 (2 당량) 및 2-니트로-4-브로모아닐린 III (1 당량)을 첨가하는 동안, 여전히 용액을 통해 질소를 버블링시켰다. $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ (2.5 mol%)을 마지막으로 첨가하고, 후속하여 살포를 계속하였다. 플라스크는 환류 농축기를 구비하였으며, 반응 혼합물을 질소하에 밤새 환류하였고 후속하여 실온으로 냉각하였다. THF를 증발시키고 원하는 생성물 IV을 미정제 혼합물의 실리카겔 크로마토그래피에 의해 획득하였다(보통 EtOAc /헥산 1:1).

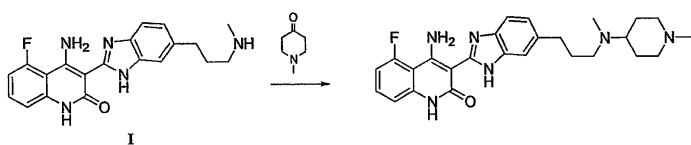
축매 수소화 조건으로 IV의 노출은 전형적으로 완전히 환원된 알칸을 제공하였으며, 후속하여 이것을 실시예 49에서 설명한 바와 같이 에스테르 V로 전환시켰다.

실시예 105: 4-아미노-5-플루오로-3-{5-[3-(메틸아미노)프로필]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온의 합성



벤질 퀴놀린 I (1.0 당량)을 EtOH에 현탁시키고 1N HCl (1.1 당량)을 첨가하여 투명한 용액을 제공하였다. 10% Pd/C (12 중량%)를 첨가하고, 반응 혼합물을 200 psi의 H₂ 및 60°C로 2일 동안 스틸 통에서 수화시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과시키고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔여물을 역상 예비 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. MH⁺ = 366.1.

실시예 106: 4-아미노-5-플루오로-3-(5-{3-[메틸(1-메틸피페리딘-4-일) 아미노]프로필}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온의 합성



퀴놀린 I (1.0 당량)의 MeOH 용액에 1-메틸-4-피페리딘(1.5 당량)을 첨가한 다음 NaCNBH₃ (3 당량)을 첨가하였다. 후속하여 반응 혼합물을 밤새 환류시키고 실온으로 냉각시켰다. 15% NaOH를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 농축시키고 잔여물을 DMSO에 용해시키고 역상 예비 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. MH⁺ = 463.2.

실시예 107-211

하기 표의 각각의 화합물을 상기 설명된 실시예 및 방법에서 설명한 과정에 따라 합성하였다. 하기 화합물을 합성하는데 사용된 출발 물질은 이전 개시의 견지에서 당업계 숙련자에게 용이하게 인지가 가능하다.

[표 1]
실시예 107-211의 표

실시예	명칭	LC/MS m/z (MH ⁺)
107	4-아미노-3-{5-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	389.4
108	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	420
109	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	420

110	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]퀴놀린-2(1H)-온	374.2
111	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]퀴놀린-2(1H)-온	408.1
112	4-아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온	403.2
113	4-아미노-3-(6-피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일퀴놀린-2(1H)-온	361.2
114	4-아미노-3-[6-(피리딘-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	368.2

115	4-아미노-3-{5-[(3R, 5S)-3, 5-디메틸피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	389.4
116	4-아미노-3-{5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	375.2
117	4-아미노-3-(6-메틸-5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	376
118	4-아미노-3-{5-[(1-메틸피페리딘-3-일)옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	390.1
119	4-아미노-3-{5-[(2R, 6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	408.2
120	4-아미노-3-{5-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	376.2
121	4-아미노-3-{5-(4-메틸-1, 4-디아제판-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	389.2
122	4-아미노-3-{5-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	389.2
123	4-아미노-6-클로로-3-{5-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	423
124	에틸 {4-[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피페라진-1-일}아세트이트	447.2
125	4-아미노-3-{6-[메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	403.1
126	3-[6-(4-아세틸피오퍼라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-아미노퀴놀린-2(1H)-온	403.3
127	4-아미노-3-[6-(1, 4'-비피페리딘-1'-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	443.3
128	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-카복시산	321.2
129	4-아미노-5-(메틸옥시)-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	405.3

130	4-아미노-3-{6-[4-(1-메틸에틸)피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	403.3
131	{4-[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피페라진-1-일}아세트산	419.2
132	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	386.1
133	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3X (1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	386.1
134	4-아미노-3-{5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	389.1
135	4-아미노-3-(5-{(2S,5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	433.3
136	4-아미노-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	409.2
137	4-아미노-6-클로로-3-{5-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	423.1
138	4-아미노-5,6-디클로로-3-{5-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	457.2
139	4-아미노-5, 6-디클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	443.2
140	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[(피리딘-2-일메틸)옥시]퀴놀린-2(1H)-온	384.2
141	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[(2R, 6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일]퀴놀린-2(1H)-온	390.1
142	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온	362.2
143	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[(1-메틸피페리딘-3-일)옥시]퀴놀린-2(1H)-온	390.2
144	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[(피리딘-2-일메틸)옥시]퀴놀린-2(1H)-온	384.1

145	4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[(피리딘-4-일메틸)옥시]퀴놀린-2(1H)-온	469.2
146	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	307.1
147	4-아미노-3-(5-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	321.1
148	4-아미노-3-{5-[(2R, 6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	420.2
149	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온	362.2

150	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[(2R, 6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일]퀴놀린-2(1H)-온	390.2
151	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	375.1
152	4-아미노-5, 6-디클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	430
153	3-{5-[(2-모르폴린-4-일메틸)옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	391.3
154	4-아미노-3-{5-[(3-피롤리딘-1-일프로필)옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	404
155	4-아미노-3-{5-[(3-모르폴린-4-일프로필)옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	420.4
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-일메틸)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-(디에틸아미노)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
177	4-아미노-6-클로로-3-[5-(4-메틸피오페라진-1-일)-1H-이미다조[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-5-카르복사미드	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-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-{[(3R)-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-카르복실레이트	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-카르복사미드	405.3
193	2-(4-아미노-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-메틸-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	417.2
194	4-아미노-3-{5-[(5-메틸-2, 5-디아자비시클로[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-일에틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	403.2
197	에틸 4-{[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트	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	에틸 4-{[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트	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-디히드로퀴놀리논-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	333.1
208	4-아미노-3-(5-티엔-2-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	359.2
209	2-(4-아미노-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-N, N-디메틸-1H-벤즈이미다졸-5-설폰아미드	384.1

210	4-아미노-6-이오도-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 2에서 열거되는 실시예 21 내지 338은 방법 1-24로서 상기 설명된 방법 및 반응도 및 다른 실시예에서 제시한 것들을 사용하여 합성되거나 또는 상업적으로 이용가능한 물질을 사용하여 당업자에게 명백한 바와 같이 변형되었다.

[표 2]
실시예 212-338의 표

실시예	명칭	LC/MS m/z (MH ⁺)
212	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-6-이오도퀴놀린-2(1H)-온	547
213	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-니트로퀴놀린-2(1H)-온	431
214	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸퀴놀린-2(1H)-온	401
215	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6, 7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온	422
216	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온	421
217	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모퀴놀린-2(1H)-온	465
218	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-카르보닐리드	411
219	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	404
220	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6, 7-비스(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	447
221	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6, 7-디클로로퀴놀린-2(1H)-온	455
222	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-카르복사미드	531
223	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(3-히드록시프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	478
	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(디메틸아미노)-6-플루오로퀴놀린-	

	2(1H)-온	
225	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	404
226	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(4-니트로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	508
227	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-[4-(메틸옥시)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	493
230	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-(3-니트로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	508
233	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	531
234	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	503
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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실레이트	560
246	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-피롤리딘-1-일퀴놀린-2(1H)-온	474
	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	
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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-3-카르복실레이트	560
251	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(4-에틸페닐)퀴놀린-2(1H)-온	491
252	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	476
253	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-[3-(트리플루오로메틸)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	531
256	3-(1H-벤즈이미다졸-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
259	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	525
260	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	524
261	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	538
262	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	525
263	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	525
264	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	538
265	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-카르보닐릴	411
267	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	417
268	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일]벤즈아미드	506
269	4-[(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	434
270	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-7-(디메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	464
271	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(디메틸아미노)-6-이오도퀴놀린-2(1H)-온	555
	3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다조[1-일]-2-옥소-1, 2-	

	디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	
273	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	590
274	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(메틸옥시)-6-[4-(메틸설포닐)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	571
275	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-8-메틸퀴놀린-2(1H)-온	401
276	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6, 7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온	422
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
	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[[1-	

	(페닐메틸)피페리딘-4-일}아미노}퀴놀린-2(1H)-온	
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-일메틸)아미노}퀴놀린-2(1H)-온	508
302	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피리딘-3-일메틸)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-일메틸)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-일메틸)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-일메틸)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-일메틸)아미노}퀴놀린-2(1H)-온	508
319	4-[(3S)-1-아자비시클로[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

321	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노}퀴놀린-2(1H)-온	507
322	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[[[(2S)-피롤리딘-2-일메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	493
323	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	521
325	6-클로로-4-[[[(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]아미노}-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	521
326	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	478

328	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-1, 7-나프티리딘-2(1H)-온	278.3
329	4-아미노-3-(5-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	292.4
330	4-아미노-3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	349.3
332	4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-1,7-나프티리딘-2(1H)-온	363.2
333	4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일]-1, 7-나프티리딘-2(1H)-온	376.3
336	4-아미노-3-H-벤즈이미다졸-2-일)-1, 6-나프티리딘-2(1H)-온	363.2
337	4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-1, 5-나프티리딘-2(1H)-온	390.2
338	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1, 5-나프티리딘-2(1H)-온	376.1

실시예 339-1273

표 3에서 열거되는 실시예 339 내지 1273은 방법 1-24와 같이 상기 설명된 방법 및 반응도 및 다른 실시예에서 제시한 것들을 사용하여 합성 또는 상업적으로 이용가능한 물질들을 사용하여 당업자에게 명백한 바와 같이 변형하였다.

[표 3]
실시예 339-1273의 표.

실시예	명칭	LC/MS m/z (NH ⁺)
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)-4-9디메틸아미노)-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-2(1H)-온	291.3
344	4-아미노-3-(6-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(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-디메틸히드라지노)퀴놀린-2(1H)-온	320.4

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-2(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-에톡시-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)-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴	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-카르복사미드	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-카르복사이미다미드	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
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-(1-아자비시클로[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-히드록시에틸)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-시클로헥실메틸아미노]퀴놀린-2(1H)-온	407.9
400	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(테트라히드로푸란-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
407	4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1-프로필퀴놀린-2(1H)-온	417.5
408	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-{[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	422.9
409	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-{[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	436.9
410	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9

411	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	408.9
412	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(피리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	402.9
413	4-아닐리노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	387.8
414	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(5-메틸피라진-2-일)메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	417.9
415	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	402.9
416	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
417	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(1H-벤즈이미다졸-5-일메틸)아미노]-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	441.9
418	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	394.9
419	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(4-히드록시시클로헥실)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	409.9
420	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	404.5
421	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6, 8-디메틸-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	388.5
422	3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6, 8-디메틸퀴놀린-2(1H)-온	414.5
424	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6, 8-디메틸퀴놀린-2(1H)-온	414.5
425	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온	420.9
426	3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	491.9
428	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(2-[(5-니트로피리딘-2-일)아미노]에틸]아미노)퀴놀린-2(1H)-온	476.9

429	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(1H-벤즈이미다졸-2-일메틸)아미노]-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	441.9
430	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-(2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	392.9
431	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(2-[(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노]에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	499.9
432	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-메틸퀴놀린-2(1H)-온	400.5
433	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-메틸퀴놀린-2(1H)-온	400.5
434	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(2R)-피롤리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	394.9
435	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(피롤리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	394.9
436	6-[(2-[(3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-4-일]아미노]에틸]아미노]니코틴아미드	474.9
437	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	380.8
438	4-[(2R)-2-아미노부틸]아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	382.9
439	4-[(2S)-2-아미노-3-페닐프로필]아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	444.9
440	4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	408.9
441	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-이오도퀴놀린-2(1H)-온	512.4
442	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-이오도퀴놀린-2(1H)-온	512.4
443	3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	446.5
445	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-니트로퀴놀린-2(1H)-온	431.5
446	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-이오도-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	486.3

447	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-클로로퀴놀린-2(1H)-온	420.9
448	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(1-피페리딘-4-일-1H-벤즈이미다졸-6-일)메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	525.0
449	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸-4-(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	388.5

450	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	374.5
451	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	388.5
452	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	388.5
453	4-[[4-(2-아미노에톡시)벤질]아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	460.9
454	4-[[2-(2-아미노에톡시)벤질]아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	460.9
455	4-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(5-히드록시-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	402.5
456	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-카르보니트릴	411.5
457	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디히드록시퀴놀린-2-(1H)-온	418.5
458	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6, 7-디히드록시퀴놀린-2(1H)-온	418.5
459	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-카르복시산	430.5
460	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	404.5
461	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	404.5
462	2-(4-아미노-2-옥소-1-프로필-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-카르보니트릴	344.4
463	tert-부틸 4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]-3, 6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트	567.7
464	tert-부틸 4-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일]-3, 6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트	567.7

465	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-티엔-2-일퀴놀린-2(1H)-온	468.6
467	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-(2, 4-디플루오로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	498.5
469	tert-부틸 2-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일]-1H-피롤-1-카르복실레이트	551.7
470	tert-부틸 2-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일]-1H-피롤-1-카르복실레이트	551.7
471	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-피리딘-2-일퀴놀린-2(1H)-온	463.6
472	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-티엔-2-일퀴놀린-2(1H)-온	468.6
473	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-(2-클로로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	497.0
477	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-(3-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	492.6
479	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-피리딘-3-일퀴놀린-2(1H)-온	463.6
480	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-피리딘-4-일퀴놀린-2(1H)-온	463.6

481	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-카르복시산	430.5
482	3-(5-히드록시-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-8-메틸퀴놀린-2(1H)-온	400.5
484	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(2-클로로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	497.0
485	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-티엔-3-일퀴놀린-2(1H)-온	468.6
488	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-피리딘-4-일퀴놀린-2(1H)-온	463.6
489	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(2-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	492.6
490	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(2-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	476.6
491	6-(3-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	504.6
492	6-(4-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	504.6
493	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-(1, 3-벤조디옥솔-5-일)퀴놀린-2(1H)-온	506.6
497	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일]벤즈알데히드	490.6
499	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-페닐퀴놀린-2(1H)-온	462.6
504	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(1-에틸피페리딘-3-일)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
505	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]피페리딘-4-카르복사미드	530.6
506	에틸 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]피페리딘-4-카르복실레이트	559.7
507	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]피페리딘-3-카르복사미드	530.6
508	에틸 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]피페리딘-3-카르복실레이트	559.7
509	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-7-(디메틸아미노)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	447.5
513	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-브로모퀴놀린-2(1H)-온	465.4
514	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]피페리딘-4-카르복시산	531.6
515	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]피페리딘-3-카르복시산	531.6
516	메틸 4-[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
517	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일]벤즈아미드	505.6
518	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[4-(메틸설포닐)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	540.7

519	메틸 3-아미노-4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온	539.0
523	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온	539.0
526	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일]벤즈아미드	540.0
527	메틸 4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-7-{[2-(디메틸아미노)에틸](메틸)아미노}-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	504.6
529	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일]피롤리딘-3-일 아세트아미드	530.6
531	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-아제판-1-일-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	501.6
533	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	502.6
-----	--	-------

538	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-7-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	519.1
541	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	504.6
546	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	504.6
548	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(2-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	492.6
549	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	410.4
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]-베타-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-(디에틸아미노)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	475.6
559	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-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	메틸 4-[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	메틸 3-[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-일에틸)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-일에틸)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}에틸)아세트아미드	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

569	3-{[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}프로판니트릴	472.5
570	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-7-(디에틸아미노)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	475.6
585	N-{(3R)-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]피롤리딘-3-일}아세트아미드	530.6
586	N-{(3S)-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]피롤리딘-3-일}아세트아미드	530.6
587	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-아제판-1-일-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	501.6
590	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	511.6
594	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	434.5

597	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-피리딘-2-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	524.6
600	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	570.1
602	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-6-[4-메틸설포닐]페닐]퀴놀린-2(1H)-온	575.1
603	메틸 3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복시산	531.6
605	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-카르복시산	531.6
606	4-[(4-아미노벤질)아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6, 7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	442.5
607	4-(2-{[3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6, 7-디메톡시-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-4-일]아미노}에틸)벤젠설포나미드	520.6
608	4-[(3-아미노프로필)아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6, 7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	394.4
609	4-[(2-아미노에틸)아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	380.4
610	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-{[2-(1H-이미다졸-5-일)에틸]아미노}-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	431.5
611	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-{[2-(1H-벤즈이미다졸-2-일)에틸]아미노}-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	481.5
612	4-{[(4-아미노-2-메틸피리미딘-5-일)메틸]아미노}-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	458.5
613	3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6, 7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	456.5
615	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	430.5
617	메틸 3-아미노-4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-7-[4-(메틸설포닐)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	540.7
619	메틸 4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일]벤조에이트	520.6
620	메틸 3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	482.5
623	3-(5, 6-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6, 7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	470.5
625	3-(5,6-디플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-4-피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	442.4
626	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-7-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	484.6
630	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-7-브로모퀴놀린-2(1H)-온	465.4
638	4-{4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-7-(디메틸아미노)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	549.6
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-이오도퀴놀린-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-(메틸설포닐)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]벤조아미드	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	에틸 1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-이오도-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실레이트	667.6
654	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)-6-이오도퀴놀린-2(1H)-온	578.4
655	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(2-에틸페닐)-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
658	6-(3-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	587.7
659	N-{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]페닐}아세트아미드	585.7
660	6-(3-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
661	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-(2-에틸페닐)퀴놀린-2(1H)-온	490.6
665	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(피리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	510.6
672	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	530.7
675	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[3-메틸설폰일]피롤리딘-1-일]퀴놀린-2(1H)-온	551.7
677	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[4-(피리딘-4-일메틸)피페라진-1-일]퀴놀린-2(1H)-온	579.7
680	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(벤질아미노)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	509.6

681	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	538.6
686	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	488.6
689	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복사미드	547.1
691	에틸 1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실레이트	576.1
692	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-7-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	466.6
694	에틸 1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실레이트	541.7
695	1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복사미드	512.6
696	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-메르캅토에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	479.6
697	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[4-(피리딘-3-일메틸)피페라진-1-일]퀴놀린-2(1H)-온	579.7
698	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-히드록시메틸)아미노]-6, 7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	381.4
699	3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(1-히드록시시클로헥실)메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	531.6
701	3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-카르보니트릴	411.6
703	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-(피리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	388.8
704	3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	416.5
706	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모-7-메톡시퀴놀린-2-(1H)-온	495.4
707	3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	410.4
709	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-4-[(2-메톡시메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	395.4
710	{[3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6, 7-디메톡시-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-4-일]아미노}아세트니트릴	376.4
711	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-(2-히드록시메톡시)에틸]아미노}-6, 7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	425.5
712	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	407.4
713	4-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일]벤조아미드	505.6
716	메틸 3-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일] 벤조에이트	520.6

717	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-피리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	502.0
720	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	504.0
722	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3-피리딘-2-일프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	516.0
723	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	473.9
724	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복시산	548.1
727	1-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복시산	513.6
728	3-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-7-일]벤조산	506.6
729	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6, 7-디클로로퀴놀린-2(1H)-온	455.4
731	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피라진-2-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	474.9
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-메틸설포닐]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-에틸페닐)-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-메틸설포닐]페닐퀴놀린-2(1H)-온	620.7
750	N-{3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(2-메틸-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]페닐}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-카르복시산	513.5
758	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-6-이오도퀴놀린-2(1H)-온	546.8
759	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로-6-이오도퀴놀린-2(1H)-온	530.4
760	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-6-이오도퀴놀린-2(1H)-온	530.4
761	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-피리딘-3-일메틸)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-메틸피페라진-1-일)프로필]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	452.0
766	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-{[2-피페리딘-1-일메틸]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

771	3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	534.6
775	메틸 4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-메톡시-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조에이트	550.6
776	메틸 3-아미노-4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-메틸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	534.6

779	메틸 3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-(2-메틸페닐)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	520.6
783	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-7-[2-(디메틸아미노)메톡시]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	491.6
786	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[2-(2-옥소피롤리딘-1-일)메톡시]퀴놀린-2(1H)-온	531.6
788	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2S)-1-(4-니트로페닐)피롤리딘-2-일]메톡시]퀴놀린-2(1H)-온	624.7

789	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(1-메틸피페리딘-2-일)메톡시]퀴놀린-2(1H)-온	531.6
790	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-4-{[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	448.5
791	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-4-{[2-메틸설포닐]에틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	443.5
792	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시-4-[(2-모르폴린-4-일-2-피리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	527.6
793	7-[(2-아미노에틸)아미노]-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	462.5
794	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-{[2-(페닐설포닐)에틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	587.7
797	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-{[2-(메틸설포닐)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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	476.6
799	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-모르폴린-4-일-2-피리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	609.7
800	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]벤조산	524.6
801	4-[4-[(3S)-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
802	4-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	586.7
803	4-[4-[(3S)-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	589.7
804	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-7-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	586.7
806	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]벤조산	589.7

	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴	
--	---	--

	놀린-2(1H)-온	
808	3-[4-[(3S)-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
809	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	519.1
817	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	481.0
819	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	480.0
820	4-{[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노}-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온	408.9
821	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	438.9
822	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(피리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	402.9
823	3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	494.0
825	4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	494.0
826	7-클로로-4-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	453.9
827	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	530.0
829	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	466.0
830	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(2-피롤리딘-1-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9
831	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(2-피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
832	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9
833	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9
834	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-{[(2-메틸-1-피페리딘-4-일-1H-벤즈이미다졸-5-일)메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	539.1
835	4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온	408.9
836	3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-[3-(트리플루오로메틸)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	530.6
839	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	421.5
840	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(2S)-피롤리딘-2-일메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	480.0
841	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	506.0
845	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-3-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	494.0
846	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	482.0
848	4-[[4-(아미노메틸)벤질]아미노]-7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	516.0
849	4-[[1R)-1-(아미노메틸)프로필]아미노]-7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	468.0
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-일]메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
861	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-([[(2S)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]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-일]메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	422.9
866	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-([[(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸]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-카르복사미드	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
873	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(피리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	402.9
874	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(2-피리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	416.9
875	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[[2-메틸아미노]에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	368.8

876	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9
877	3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	471.6

879	4-아미노-3-{5-[(3S)-3-(디메틸니트로 r 일)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	405.5
880	4-아미노-3-(5-{2-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	419.5
881	메틸 4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-5-메틸-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일]벤즈아미드	519.6
884	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-메틸-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	520.6
885	4-아미노-3-{5-[(2S)-2-(피롤리딘-2-일메틸)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-6-카르복사미드	449.5
887	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	402.5
889	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(2-피페리딘-1-일메틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	421.5
890	4, 6-디아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	390.5
891	2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사산	339.3
892	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-피리딘-3-일-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	397.4
893	4-아미노-3-(5-{[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	390.4
894	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}아세트아미드	432.5
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-(피롤리딘-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)에틸]-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-카르복사미드	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-피롤리딘-1-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	417.5
916	메틸 4-{[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]카르보닐}피페라진-1-일)아세트레이트	475.5
917	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일}-N'-페닐우레아	509.6
918	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일}-N'-벤질우레아	523.6
919	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-N'-(2-페닐메틸)우레아	537.6
920	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일}벤즈아미드	494.6
921	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-피페리딘-3-일-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-6-카르복사미드	429.5
923	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-[2-(디메틸아미노)메틸]-N-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	447.6
924	4-아미노-3-[6-(피리딘-4-일옥시)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	370.4
925	4-아미노-5-플루오로-3-{[6-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	421.4
926	4-아미노-5-플루오로-3-{[6-[(4-이소프로필피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	449.5
927	4-아미노-3-{[6-[(4-시클로헥실피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	489.6
928	4-아미노-6-(이소부틸아미노)-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-6-카르복사미드	488.6
930	4-아미노-6-[(2-메틸부틸)아미노]-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	460.6
931	4-아미노-6-[(시클로헥실메틸)아미노]-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	486.6
932	4-아미노-3-(6-{[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-6-카르복사미드	429.5
934	4-아미노-3-[6-(1,4'-비피페리딘-1'-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-6-카르복사미드	435.5
936	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[(4-메톡시페닐)티오]퀴놀린-2(1H)-온	415.5
937	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[(4-메톡시페닐)설포닐]퀴놀린-2(1H)-온	447.5
938	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-5-일]옥시}페닐)아세트아미드	426.4
940	4-아미노-6-(벤질아미노)-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	480.6
941	4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일]-6-[(1,3-티아졸-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	487.6
944	4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-6-[(피라진-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	482.6
945	4-아미노-3-(5-{2-[(디메틸아미노)메틸]-1,4-옥사제판-4-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	433.5
946	4-아미노-3-(5-{2-[(디메틸아미노)메틸]-1,4-옥사제판-4-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	451.5

947	6-클로로-4-{2-(디메틸아미노)-2-피리딘-3-일메틸}아미노-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	545.1
948	6-아미노-4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	401.5
949	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	417.3
950	4-{[(1R, 2R)-2-아미노시클로헥실]아미노}-6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	443.3

951	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	443.3
952	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	443.3
953	4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	443.3
954	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	403.3
955	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	415.3
956	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	443.3
957	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	455.4
959	4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-6-{[(2S)-피롤리딘-2-일메틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	473.6
960	4-아미노-6-{[5-메틸이소사졸-3-일]메틸}아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	485.6
961	4-아미노-3-(5-{(2S,5R)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	433.5
962	3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-6,7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온	418.8
963	4-{[(1R, 2R)-2-아미노시클로헥실]아미노}-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온	444.9
964	3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	444.9
965	3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온	444.9
967	3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-4-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	404.8
968	3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-4-(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	416.8

969	3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온	456.9
972	4-아미노-3-[6-{[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]카르보닐-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	403.5
973	4-아미노-3-(5-{[(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일]카르보닐-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	390.4
974	4-아미노-3-(5-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	433.5
975	4-아미노-3-[6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	433.5
976	4-아미노-3-(5-{3-[(디메틸아미노)메틸]피롤리딘-1-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	403.5
977	4-아미노-3-(5-{3-[(디메틸아미노)메틸]피롤리딘-1-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	421.5
978	4-아미노-3-(6-{(2R, 5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	433.5
979	4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-6-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	473.6
980	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.5

982	4-아미노-3-{5-[(3S)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.5
983	4-아미노-3-[6-(2,6-디메틸모르폴린-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	408.4
984	4-아미노-3-{6-[(3-아미노피롤리딘-1-일)카르보닐-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	389.4
985	에틸(3S, 4R)-4-({[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]카르보닐}아미노)-3-메톡시피페리딘-1-카르복실레이트	505.5
986	6-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3S)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	361.4

987	4-아미노-3-(6-{(2R, 5S)-2-[(디메틸아미노)에틸]-5-에틸모르폴린-4-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	451.5
988	N-{(3S)-1-[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-6-카르복사미드	403.5
990	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-[2-(1-에틸피롤리딘-2-일)에틸]-1H-벤즈이미다졸-6-카르복사미드	431.5
991	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-N'-이소프로필우레아	475.6
992	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}우레아	473.6
994	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-N'-(tert-부틸)우레아	489.6
995	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}헵탄아미드	502.6
997	4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-6-(네오펜틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	460.6
998	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-N'-헵탈우레아	531.7
1001	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-N'-(2-에톡시페닐)우레아	553.6
1002	N-4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]-2-메틸프로판아미드	460.6
1003	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-4-에틸벤즈아미드	522.6
1004	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}-4-시아노벤즈아미드	519.6

1005	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}시클로헥산카르복사미드	500.6
1006	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일}피라진-2-카르복사미드	496.5
1007	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소(6-히드로퀴놀릴)}-2-[벤질아미노]아세트아미드	537.6
1008	4-아미노-6-[메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	501.6
1009	4-아미노-6-[(5-[(디메틸아미노)에틸]-2-푸릴)메틸]아미노]-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	527.6
1010	4-아미노-6-[(2-에틸-5-메틸-4H-이미다졸-4-일)메틸]아미노]-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	512.6
1011	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	457.5
1013	4-아미노-3-[5-((2R, 5R)-2-((디메틸아미노)메틸)-5-메틸모르폴린-4-일)카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	461.5
1014	4-아미노-3-[5-((2S, 5R)-2-((디메틸아미노)메틸)-5-메틸모르폴린-4-일)카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	461.5
1015	4-아미노-5-플루오로-3-(6-((3S)-3-메틸피페라진-1-일)카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	421.4
1016	4-아미노-5-플루오로-3-(6-((3R)-3-메틸피페라진-1-일)카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	475.5
1018	4-아미노-6-(디메틸아미노)-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	418.5
1019	4-아미노-6-(메틸아미노)-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	404.5
1020	4-아미노-5-플루오로-3-[5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	411.4
1021	4-아미노-3-[6-((2R, 5S)-2-((디메틸아미노)메틸)-5-메틸모르폴린-4-일)카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	461.5
1022	4-아미노-3-[6-((2S, 5S)-2-((디메틸아미노)메틸)-5-메틸모르폴린-4-일)카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	461.5

1023	4-아미노-3-[6-((3, 5-디메틸피페라진-1-일)카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	417.5
1024	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	479.5
1029	N-[3-((4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	417.5
1031	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N, N'-디메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르보히드라지드	363.4
1032	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-(테트라히드로푸란-2-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-6-카르복사미드	404.4
1033	4-아미노-5-[3-(디메틸아미노)페녹시]-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	510.6
1034	4-아미노-5-(4-아미노페녹시)-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	482.6
1035	6-클로로-4-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	400.9
1036	4-[[1(1R, 2R)-2-아미노시클로헥실]아미노]-6-클로로-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	426.9
1037	6-클로로-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	426.9
1038	6-클로로-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	426.9
1039	4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-6-클로로-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	426.9
1040	6-클로로-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[[2-(메틸아미노)에틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	386.8

1041	6-클로로-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3S)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	398.8
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-[[1(1R, 2R)-2-아미노시클로헥실]아미노]-6-브로모-3-(6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	471.6
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)페닐]아세트아미드	524.6
1056	4-아미노-3-{6-[(4-메틸피페라진-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-2,3-디아자비시클로[2.2.1]헵트-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
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-일)아미노]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)페닐]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]에틸}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
1088	6-브로모-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3R)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	477.7
1089	6-브로모-3-(6-클로로-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	438.9
1094	4-아미노-6-[비스(시클로헥실메틸)아미노]-3-(6,7-디메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	512.7

1095	4-아미노-6-[비스(시클로헥실메틸)아미노]-3-(5,6-디메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	521.7
1096	4-아미노-5-(메틸아미노)-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	404.5
1097	4-아미노-6-[(시클로헥실메틸)아미노]-3-(6,7-디메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	416.5
1098	4-아미노-6-[(시클로헥실메틸)아미노]-3-(5,6-디메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	416.5
1099	4-아미노-6,7-디플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	411.4
1100	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(2-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	393.4
1101	4-아미노-7-플루오로-3-{6-[(4-이소프로필피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	449.5
1102	4-아미노-3-[6-(2,4-디메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	449.5
1104	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3S)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	415.3
1105	4-아미노-7-플루오로-3-(5-{[(2R)-2-(피롤리딘-1-일메틸)피롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	475.5
1106	4-아미노-3-{6-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	419.5
1107	4-아미노-3-[5-(메틸아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	306.3
1108	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-{[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	493.0
1109	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-{[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	429.3
1110	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-{[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	394.9
1111	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	408.9
1112	6-클로로-3-(5-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-아자비시클로[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-카르복산산	419.5
1122	4-아미노-5-플루오로-3-{5-[(8aS)-헥사히드로피롤로[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-아자비시클로[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

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-아자비시클로[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-메틸피페리딘-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)아세트아미드	426.4
1142	4-[(3S)-1-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-일)아미노]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-옥사제판-4-일카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	422.4
1148	메틸 4-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-카르복사미드	508.6
1150	4-아미노-3-[6-[4-(2-모르폴린-4-일메틸)피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	474.6
1151	4-아미노-7-플루오로-3-[6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	421.5

1152	4-아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-7-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.5
1153	4-아미노-3-[6-[(2-아미노에틸)(메틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	428.5
1155	4-아미노-3-[6-(히드록시메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	307.3
1156	4-아미노-3-[6-{메틸[(2R)-피롤리딘-2-일메틸]아미노}-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	389.5
1157	4-아미노-3-[6-[(1H-이미다졸-2-일메틸)(메틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	386.4
1158	4-아미노-3-[6-[(2-푸릴메틸)(메틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	386.4
1159	4-아미노-3-[6-[메틸(피페리딘-4-일메틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	403.5
1160	4-아미노-3-[6-[메틸(피페리딘-3-일메틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	403.5
1161	4-아미노-3-[6-{메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	363.4
1162	6-아세틸-4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	417.5
1163	6-아세틸-4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	496.6
1164	3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	376.4
1166	4-아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.5

1167	6-클로로-3-(5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3R)-피롤리딘-3-일아미노]퀴놀린-2(1H)-온	415.3
1168	4-아미노-6-플루오로-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-7-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온	478.5
1169	4-아미노-6-플루오로-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-7-피롤리딘-1-일퀴놀린-2(1H)-온	462.5
1170	4-아미노-7-(디메틸아미노)-6-플루오로-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	491.6
1172	4-아미노-6-플루오로-7-[(4-메톡시벤질)아미노]-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	528.6
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)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일]-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-카르복사이드	527.6
1192	4-아미노-N-메틸-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-카르복사이드	529.7

1193	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-N-(테트라히드로푸란-2-일 메틸)-1, 2-디히드로퀴놀린-6-카복사미드	502.6
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
1219	4-아미노-3-{6-[메틸(피리딘-2-일메틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	397.5
1220	4-아미노-3-{6-[(2S)-2, 4-디메틸피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	389.5

1221	4-아미노-3-{6-[(2S)-2-메틸피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	375.4
1222	N-[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N-메틸아세트아미드	348.4
1223	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(2S)-4-이소프로필-2-메틸피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	435.5
1224	4-아미노-3-{6-[(3R)-3, 4-디메틸피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	389.5
1225	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(디메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	429.5
1226	4-아미노-3-{6-[(2S)-4-시클로부틸-2-메틸피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	429.5
1227	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(메틸아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	324.3
1228	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-(디메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	320.4
1229	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	363.4

1230	4-아미노-5-플루오로-3-(5-피페라진-1-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	379.4
1231	4-아미노-3-{5-[2-(디메틸아미노)에틸](메틸)아미노}-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	395.5
1232	4-아미노-5-플루오로-3-{5-[메틸(피페리딘-3-일)메틸]아미노}-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	421.5
1233	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	435.5
1235	4-아미노-3-{5-[(2S)-4-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	421.5
1236	4-아미노-3-(5-{[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]아미노}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	421.5
1237	4-아미노-3-(5-{[2-(디메틸아미노)-1-메틸에틸]아미노}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	395.5
1238	4-아미노-3-{5-[2-(디메틸아미노)-1-메틸에틸](메틸)아미노}-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	409.5

1239	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-(1, 2-디메틸히드라지노퀴놀린-2(1H)-온	335.4
1240	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	437.5
1241	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	421.5
1242	4-아미노-5-플루오로-3-(6-{[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]아미노}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	450.5
1243	4-아미노-5-플루오로-3-(6-{메틸[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]아미노}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	464.6
1244	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N-메틸아세트아미드	366.4
1245	4-아미노-6-플루오로-3-(5-{[(2R)-2-(피롤리딘-1-일)메틸]피롤리딘-1-일}카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	475.5
1246	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-(에틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	320.4
1247	4-아미노-3-{5-[2-(2R)-2,4-디메틸피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.5
1248	4-아미노-5-플루오로-3-{5-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	393.4
1249	4-아미노-3-{5-[(2R)-4-시클로부틸-2-메틸피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	447.5
1250	4-아미노-5-(디메틸아미노)-3-[6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	446.6
1251	4-아미노-5-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-3-[6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	489.6
1252	4-아미노-5-[2-(디메틸아미노)에틸](메틸)아미노}-3-[6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	503.7
1253	4-아미노-5-(에틸아미노)-3-[6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	446.6
1254	N-[2-(4-아미노-2-옥소(3-히드로퀴놀릴))벤즈이미다졸-6-일]-2-(디메틸아미노)-N-메틸아세트아미드	391.4
1255	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(9-이소프로필-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	491.6
1256	4-아미노-7-플루오로-3-[6-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	451.5
1259	4-아미노-5-메틸-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	389.5
1260	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2(1H)-온	443.4

1261	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(2-이소프로필-5-옥소-2, 8-디아자스피로[3.5]논-8-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	463.5
1262	4-아미노-6-플루오로-3-[5-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	421.5
1263	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드	464.5
1264	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N-메틸-2-모르폴린-4-일아세트아미드	451.5
1265	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소(3-히드로퀴놀릴))벤즈이미다졸-6-일]-N-메틸-2-모르폴린-4-일아세트아미드	492.6
1266	4-아미노-5-플루오로-3-(6-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	309.3
1267	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-메틸퀴놀린-2(1H)-온	403.5
1268	4-아미노-3-{6-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	389.5
1269	4-아미노-3-[6-(1, 4-디아제판-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	393.4
1270	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸-1, 4-디아제판-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	407.5
1271	3-[6-(4-아세틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-아미노-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	421.4
1272	4-아미노-3-[6-(4-메틸-1, 4-디아제판-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	421.5
1273	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-이소프로필-1, 4-디아제판-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	435.5

실시에 1274-1404

표 4에서 열거되는 실시에 1274 내지 1404는 방법 1-24와 같이 상기 설명된 방법 및 반응도 및 다른 실시예에서 제시된 것들을 사용하여 합성하거나 또는 상업적으로 이용가능한 물질을 사용하여 당업자에게 명백한 대로 변형하였다.

[표 4]
실시에 1274-1415의 표

실시예	명칭	LC/MS m/z (MH ⁺)
1274	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	407.4
1275	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-6-일]-N-메틸-2-피롤리딘-1-일아세트아미드	435.2
1279	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-6-일]-2-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-N-메틸아세트아미드	478.6
1284	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[4-(메틸설폰일)피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	457.3
1285	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]아세트아미드	492.2
1286	4-아미노-5-플루오로-3-(6-{[4-(메틸설폰일)피페라진-1-일]메틸}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	471.1

1287	4-아미노-5-플루오로-3-(6-{[2-메톡시에틸]아미노}메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	382.2
1288	4-아미노-3-{6-[(4-시클로헥실피페라진-1-일)메틸]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	475.2
1289	4-아미노-3-{6-[(3, 5-디메틸피페라진-1-일)메틸]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	421.1
1290	4-아미노-5-플루오로-3-(6-{[(2-모르폴린-4-일)에틸]아미노}메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	437.2
1291	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[2-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)에틸]아미노}메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	436.3

1292	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	432.3
1293	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(4-피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일]메틸}-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	461.4
1294	4-아미노-3-[6-({[(3R)-1-벤질피롤리딘-3-일] 아미노} 메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	483.3
1295	4-아미노-5-플루오로-3-(6-{[(1-메틸피페리딘-4-일) 아미노]메틸}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	421.5
1296	4-아미노-5-플루오로-3-(6-{[4-(히드록시메틸) 피페리딘-1-일]메틸}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	422.4
1297	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[2-(1H-이미다졸-4-일)에틸]아미노}메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	418.4
1298	4-아미노-5-플루오로-3-(6-{[(2-피리딘-4-일)에틸]아미노}메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	429.4
1299	4-아미노-5-플루오로-3-(6-{[(2-피리딘-3-일)에틸]아미노}메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	429.3
1300	4-아미노-5-플루오로-3-(6-{[메틸(2-피리딘-2-일)에틸]아미노}메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	443.3
1301	4-아미노-5-플루오로-3-(6-{[(피리딘-4-일)에틸]아미노}메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	415.3
1302	4-아미노-5-플루오로-3-(6-{[(피리딘-3-일)에틸]아미노}메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	415.4
1303	4-아미노-5-플루오로-3-(6-{[(피리딘-2-일)에틸]아미노}메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	415.4
1304	4-아미노-3-[6-(아닐리노메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	400.4
1305	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(모르폴린-4-일)에틸]-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	394.4
1306	N~1~- [2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N~2~- (2-메톡시에틸)-N~1~-메틸글리신아미드	439.4
1307	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-6-일]-N~1~-메틸-N~2~- (2-모르폴린-4-일)에틸]글리신아미드	494.4

1310	N~1~- [2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-6-일]-N~2~(2-피리딘-4-일)에틸]글리신아미드	486.4
1317	N~1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N~1~메틸-N~2~(2-피리딘-3-일)에틸]글리신아미드	486.4
1318	N~1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N~1~, N~2~디메틸-N~2~(2-피리딘-2-일)에틸]글리신아미드	500.4
1319	N~1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N~1~메틸-N~2~(피리딘-4-일)에틸]글리신아미드	472.4
1320	N~1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N~1~메틸-N~2~(피리딘-3-일)에틸]글리신아미드	472.4
1321	N~1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N~1~메틸-N~2~(피리딘-2-일)에틸]글리신아미드	472.4
1322	N~1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N~2~[(1-에틸피롤리딘-3-일)에틸]-N~1~메틸글리신아미드	492.3
1323	N~1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-6-일]-N~1~메틸-N~2~1, 3-티아졸-2-일]글리신아미드	464.2
1325	N~1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N~1~메틸-N~2~[2-(1-에틸피롤리딘-3-일)에틸]글리신아미드	492.4
1326	N~1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N~1~메틸-N~2~(2-피롤리딘-1-일)에틸]글리신아미드	478.3
1327	N~1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N~1~, N~2~디메틸-N~2~[2-(메틸아미노)에틸]글리신신아미드	452.4

1328	N~1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N~2~(2-히드록시에틸)-N~1~메틸글리신아미드	425.3
1329	N~1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N~1~메틸-N~2~(2-피페리딘-1-일)에틸]글리신아미드	492.4
1330	N~1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N~1~메틸-N~2~(3-피페리딘-1-일)프로필]글리신아미드	506.4
1331	N~1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N~1~메틸-N~2~(3-피롤리딘-1-일)프로필]글리신아미드	492.4
1332	N~1~[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-6-일]-N~1~메틸-2-(2-메틸아지리딘-1-일)아세트아미드	421.3
1335	4-아미노-3-[6-({[(1-에틸피롤리딘-3-일)메틸]아미노}메틸)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	464.4
1337	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[1, 3-티아졸-2-일아미노}메틸]-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	407.3
1338	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[2-(1-메틸피롤리딘-3-일)에틸]아미노}메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	435.4
1339	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[2-피롤리딘-1-일)에틸]아미노}메틸]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	421.4
1340	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[메틸(2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	395.4
1341	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[2-히드록시에틸]아미노}메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	368.3
1342	4-아미노-5-플루오로-3-[6-({[2-피페리딘-1-일)에틸]아미노}메틸]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	435.4

1343	4-아미노-5-플루오로-3-(6-[(3-피페리딘-1-일프로필)아미노]메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	449.4
1344	4-아미노-5-플루오로-3-(6-[(3-피롤리딘-1-일프로필)아미노]메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일	435.4
1345	4-아미노-5-플루오로-3-(6-[(3-메톡시프로필)아미노]메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	396.4
1346	N-[2-({[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]메틸}아미노)에틸]아세트아미드	409.4
1347	4-아미노-3-{6-[(디이소프로필아미노)메틸]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	408.4
1348	4-아미노-3-{6-[(디메틸아미노)메틸]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	352.3
1349	4-아미노-3-{6-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	421.1
1350	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[메틸(피페리딘-4-일)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	407.2
1351	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(피페라진-1-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	493.2
1352	4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	447.1
1353	4-아미노-5-플루오로-3-{5-[4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	446.1
1354	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	446.1
1355	4-아미노-7-플루오로-3-{6-[3-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	446.1
1356	4-아미노-5-플루오로-3-[5-플루오로-6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	439.1
1357	4-아미노-3-[5-플루오로-6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	421.4
1358	4-아미노-3-[6-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	414.1
1359	4-아미노-6-플루오로-3-[5-플루오로-6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	439.2
1360	4-아미노-3-[5, 7-디플루오로-6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	457.1
1361	4-아미노-3-[5, 7-디플루오로-6-(4-이소프로필피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	439.1
1362	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린-2(1H)-온	473.3
1363	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린-2(1H)-온	473.3
1364	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴놀린-2(1H)-온	473.3
1365	4-아미노-3-{5-[2-(디메틸아미노)에톡시]-6-메톡시-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	412.3
1366	3-[6-(4-아세틸-1, 4-디아제판-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-아미노-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	435.3
1367	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(2-메톡시에틸)(메틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	382.3
1368	4-아미노-6-플루오로-3-[5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	411.3
1369	4-아미노-3-{6-[4-(N,N-디메틸글리실)-1, 4-디아제판-1-일]-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	439.3
1371	4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노)프로필]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	380.3
1372	4-아미노-3-{5-플루오로-6-[메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	421.3

1373	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[4-(2-푸로일)피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	473.3
1374	4-아미노-5-플루오로-3-[5-(3-모르폴린-4-일프로필)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	422.3
1375	4-아미노-3-{6-[4-(N,N-디메틸글리실)피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-6-일]피페라진-1-일}-N, N-디메틸아세트아미드	464.3
1377	3-{5-[3-(4-아세틸피페라진-1-일)프로필]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-4-아미노-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	463.3
1378	4-아미노-3-{5-[3-(4-에틸피페라진-1-일)프로필]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	449.4
1379	4-아미노-3-(6-{(2R, 5R)-2-[(디에틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	479.3

1380	4-아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일}-1, 7-나프티리딘-2(1H)-온	460.2
1382	4-아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일]-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	425.1
1383	4-아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1, 7-나프티리딘-2(1H)-온	408.2
1384	4-아미노-5-플루오로-3-{6-[(2R, 5R)-5-메틸-2-(피롤리딘-1-일메틸)모르폴린-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	477.2
1385	4-아미노-8-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	393.3
1386	4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸-5-옥소-1, 4-디아제판-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-1, 7-나프티리딘-2(1H)-온	452.1
1388	4-아미노-5-플루오로-3-{5-[3-(4-메틸피페라진-1-일)-3-옥소프로필]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	449.2
1389	4-아미노-3-[5-[3-(4-메틸피페라진-1-일)-3-옥소프로필]-1H-벤즈이미다졸-2-일]-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	463.2
1390	에틸 {[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]옥시}아세트레이트	397.1
1391	4-아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일]-1, 7-나프티리딘-2(1H)-온	434.2
1393	4,5-디아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	390.2
1394	N-{4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-5-일}메탄설폰아미드	468.1
1395	4-아미노-5-플루오로-3-{5-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	435.2
1396	4-아미노-5-플루오로-3-[5-(2-피롤리딘-1-일에톡시)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	437.2
1399	4-아미노-3-(5-{(1E)-3-[벤질(메틸)아미노]프로-1-페닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	454.2
1400	4-아미노-3-(5-{3-[벤질(메틸)아미노]프로필}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	456.3
1401	4-아미노-5-플루오로-3-(5-{3-[메틸(피페리딘-4-일)아미노]프로필}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	449.2
1402	4-아미노-5-플루오로-3-(5-{3-[(1-이소프로필피페리딘-4-일)(메틸)아미노]프로필}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	491.3

1403	4-아미노-3-(5-{3-[(1-에틸피페리딘-4-일)(메틸)아미노]프로필}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	477.3
1404	4-아미노-5-플루오로-3-[5-(1-에틸피페리딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	392.1
1405	4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸-4-옥시도피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	409.2
1406	N-[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]-N, 4-디메틸피페라진-1-카르복사미드	450.1
1407	4-아미노-3-(5-{2-[(디메틸아미노)메틸]모르폴린-4-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	437.2
1408	4-아미노-5-에톡시-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	419.3
1409	4-아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일]-6, 7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	467.3
1410	4-아미노-6, 7-디메톡시-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	435.3
1411	4-아미노-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6, 7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	511.4
1413	4-아미노-3-[5-(4-에틸-1, 4-디아제판-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-6, 7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	463.3
1414	4-아미노-3-{6-[(1-에틸피페리딘-4-일)메틸]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	420.5
1415	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-1, 7-나프티리딘-2(1H)-온	387.4

실시예 1416-1457

표 5에서 열거된 실시예 1416 내지 1457은 방법 1-24와 같이 상기 설명된 방법 및 반응도 및 다른 실시예에서 제시한 것들을 사용하여 합성하거나 또는 상업적으로 이용가능한 물질을 사용하여 당업자에게 명백한 대로 변형하였다.

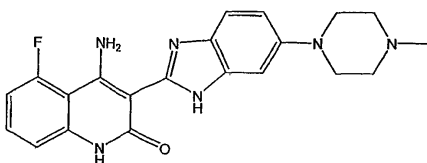
【표 5】
실시예 1416-1457의 표

실시예	명칭	LC/MS m/z (MH ⁺)
1416	3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디메톡시퀴놀린-2(1H)-온	446.5
1418	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-(3-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	492.6
1420	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(2-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	492.6
1421	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(4-메톡시페닐)퀴놀린-2(1H)-온	492.6
1422	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	434.5
1425	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-피페리딘-1-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	530.7

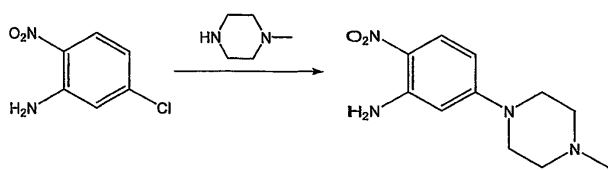
1426	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일알미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-카르복시산	430.5
1427	3-아미노-4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일알미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(1H-이미다졸-1-일)-2-옥소-1, 2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	587.7
1428	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일알미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-{[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	527.6
1429	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일알미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-피리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	524.6
1430	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일알미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-메톡시퀴놀린-2(1H)-온	416.5
1431	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	488.0
1432	4-[[(1S)-2-아미노-1-벤질에틸]아미노]-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	530.0

1433	4-[(1-벤질피페리딘-4-일)아미노]-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	570.1
1434	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일알미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-카르복시산	430.5
1435	4-{[4-(아미노메틸)벤질]아미노}-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	529.1
1436	4-[(1-벤질피페리딘-4-일)아미노]-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	583.1
1437	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일알미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-메톡시-6-[4-(메틸설펜일)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	570.7
1438	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(3S)-피롤리딘-3-일알미노]퀴놀린-2(1H)-온	380.8
1439	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일알미노]-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-일알미노]-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-일알미노)퀴놀린-2(1H)-온	440.3
1442	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일알미노]-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-일알미노)퀴놀린-2(1H)-온	397.4
1444	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일알미노]-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-일알미노]-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-일알미노]-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-일알미노]-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-일알미노)-6-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	434.5
1449	5-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일알미노)-6-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-히드록시피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	404.4
1450	5-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일알미노]-6-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-히드록시피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온	404.4

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온의 합성



A. 5-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-니트로아닐린 과정 A의 합성



5-클로로-2-니트로아닐린 (500 g, 2.898 mol) 및 1-메틸 피페라진 (871 g, 8.693 mol)을 농축기가 구비된 2000 mL 플라스크에 두고 N_2 로 정화하였다. 플라스크를 100℃에서 오일욕에 두고 5-클로로-2-니트로아닐린이 HPLC에 의해 결정되는 바와 같이 완전히 반응할 때까지(전형적으로 밤새) 가열하였다. HPLC가 5-클로로-2-니트로아닐린이 사라지는 것을 확인한 후, 반응 혼합물(여전히 따듯함)을 기계적 교반과 함께 2500 mL의 실온수에 직접 부었다. 결과의 혼합물을 실온에 이를 때까지 교반한 후 여과시켰다. 거기서 얻은 황색 고체를 1000 mL의 물에 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 결과의 혼합물을 여과시키고, 결과의 고체를 TBME(500 mL, 2X)로 세척한 후 러버댐을 사용하여 1시간 동안 진공하에서 건조시켰다. 결과의 고체를 건조 트레이로 옮기고 50℃에서 진공 오븐에서 건조시켜서 불변 무게로 황색 분말로서 670 g (97.8%)의 표제 화합물을 수득하였다.

과정 B

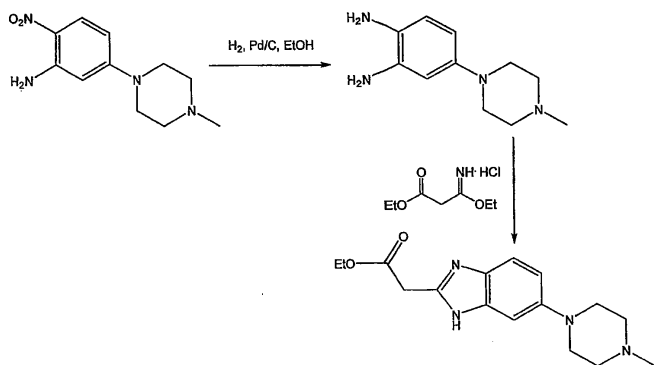
5-클로로-2-니트로아닐린 (308.2 g, 1.79 mol)을 상단 교반기, 농축기, 가스 유입 유입구, 첨가 깔때기, 및 온도계 탐침을 구비한 4-구 5000 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 후속하여 플라스크를 N_2 로 정화하였다. 1-메틸피페라진 (758.1 g, 840mL, 7.57 mol) 및 200 표준 강도 에탄올 (508 mL)을 교반하면서 반응 플라스크에 첨가하였다. 플라스크를 N_2 로 다시 정화하고, 반응을 N_2 하에 유지시켰다. 반응을 97℃(+/- 5℃)의 내부 온도로 가열 망태기에서 가열하고 HPLC에 의해 결정되는 바와 같이 반응이 완성될 때까지(전형적으로 약 40시간) 그 온도에서 유지시켰다. 반응이 완성된 후, 가열을 중단하고 반응을 교반과 함께 약 20℃ 내지 25℃의 내부 온도로 냉각시키고, 반응을 2 내지 3 시간 동안 교반하였다. 침전이 이미 발생하지 않았다면 시드 결정(0.20 g, 0.85 mmol)의 5-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-니트로아닐린을 반응 혼합물에 첨가하였다. 물 (2,450 mL)을 내부 온도가 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도 범위로 유지시키면서 약 1 시간의 기간에 걸쳐서 교반된 반응 혼합물에 첨가하였다. 물이 첨가가 완수된 후, 결과의 혼합물을 20℃ 내지 30℃의 온도에서 약 1 시간 동안 교반하였다. 후속하여 결과의 혼합물을 여과시키고, 플라스크 및 필터 케익을 물 (3 x 2.56 L)로 세척하였다. 황금색 고체 생성물을 진공 오븐에서 약 50℃에서 진공하에 416 g (98.6% 수율)의 불변 무게로 건조시켰다.

과정 C

5-클로로-2-니트로아닐린 (401 g, 2.32 mol)을 상부 교반기, 농축기, 가스 유입구, 첨가 깔때기, 및 온도계 탐침을 구비한 4-구 12 L 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 후속하여 플라스크를 N_2 로 정화하였다. 1-메틸피페라진 (977 g, 1.08 L, 9.75 mol) 및 100% 에탄올 (650 mL)을 교반하면서 반응 플라스크에 첨가하였다. 플라스크를 N_2 로 다시 정화하고, 반응을 N_2 하에 유지시켰다. 반응을 97℃(+/- 5℃)의 내부 온도로 가열 망태기에서 가열하고 HPLC에 의해 결정되는 바와 같이 반응이 완성될 때까지(전형적으로 약 40시간) 그 온도에서 유지시켰다. 반응이 완성된 후, 가열을 중단하고 반응을 교반하면서 약 80℃의 내부 온도로 냉각시키고, 물 (3.15 L)을 내부 온도가 82℃(+/- 3℃)에서 유지되는 동안 1시간의 기간에 걸쳐서 첨가 깔때기를 통해 혼합물에 첨가하였다. 물 첨가를 완수한 후, 가열을 중지하고 반응 혼합물을 20-25℃의 내부 온도로 4시간 이상의 기간에 걸쳐서 냉각하도록 허용하였다. 이어서 반응 혼합물을 20-30℃의 내부 온도에서 추가적 시간 동안 교반하였다. 후속하여 결과의 혼합물을 여과하고, 플라스크 및 필터 케익을 물 (1 x 1 L), 50% 에탄올 (1 x 1 L), 및 95% 에탄올 (1 x 1 L)로 세척하였다. 황금색 고체 생성물을 건조 팬에 두고 진공 오븐에서 약 50℃에서 진공하에 546 g (99% 수율)의 불변 무게로 건조시켰다.

B. [6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-아세트산 에틸 에스테르의 합성

과정 A



5000 mL, 4-구 플라스크를 교반기, 온도계, 농축기, 및 가스 유입구/유출구로 구비하였다. 구비된 플라스크를 265.7 g (1.12 mol, 1.0 eq)의 5-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-니트로아닐린 및 2125 mL의 200 표준 강도 EtOH로 채웠다. 결과의 용액을 15분 동안 N_2 로 정화하였다. 다음으로, 20.0 g의 5% Pd/C(50% H_2O w/w)을 첨가하였다. 반응을 H_2 를 혼합물을 통해 버블링시키면서 40-50°C(내부 온도)에서 격렬하게 교반하였다. 반응을 HPLC에 의해 5-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-니트로아닐린의 사라짐에 대하여 1시간 마다 모니터링하였다. 전형적인 반응 시간은 6시간이었다.

모든 5-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-니트로아닐린이 반응으로부터 사라진 후, 용액을 15분 동안 N_2 로 정화하였다. 다음으로, 440.0 g (2.25 mol)의 에틸 3-에톡시-3-이미노프로파노에이트 염산을 고체로서 첨가하였다. 반응을 반응이 완성될 때까지 40-50°C(내부 온도)에서 교반하였다. 반응을 HPLC에 의해 디아미노 화합물이 사라진 후 모니터링하였다. 반응이 완성된 후, 실온으로 냉각시키고 셀라이트 여과물질의 패드를 통해 여과시켰다. 셀라이트 여과 물질을 무수 EtOH (2 x 250 mL)로 세척하고, 여과액을 감압하에 농축시켜서 짙은 갈색/오렌지 오일을 제공하였다. 결과의 오일을 850 mL의 0.37% HCl 용액에 흡수시켰다. 후속하여 고체 NaOH (25 g)를 부분적으로 첨가하여, 침전이 형성되었다. 결과의 혼합물을 1시간 동안 교반한 후 여과시켰다. 고체를 H_2O (2 x 400 mL)로 세척하고 진공 오븐에서 50°C에서 건조시켜서 얻은 황색 분말로서 251.7 g (74.1%)의 [6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-아세트산 에틸 에스테르를 제공하였다.

과정 B

5000 mL, 4-구 재킷 플라스크는 기계적 교반기, 농축기, 온도 탐침, 가스 유입구, 및 오일 버블러를 구비하였다. 구비된 플라스크를 300 g (1.27 mol)의 5-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-니트로아닐린 및 2400 mL의 200 표준 강도 EtOH(반응은 95% 에탄올로 수행될 수도 있고 수행되었으며 이 반응에 대하여 200 표준 강도 에탄올을 사용하는 것이 필수적이지는 않음)으로 채웠다. 결과의 용액을 교반하고 15분 동안 N_2 로 정화하였다. 다음으로, 22.7 g의 5% Pd/C(50% H_2O w/w)을 반응 플라스크에 첨가하였다. 반응 용기를 15분 동안 N_2 로 정화하였다. N_2 로 정화한 후, 반응 용기를 플라스크를 통해 H_2 의 저속이지만, 일정한 속도로 유지시킴으로써 H_2 로 정화하였다. 반응을 45-55°C(내부 온도)에서 교반하는 동안 5-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-니트로아닐린이 HPLC에 의해 결정되는 바와 같이 완전히 소비될 때까지 H_2 를 혼합물을 통해 버블링시켰다. 전형적인 반응 시간은 6시간이었다.

모든 5-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-니트로아닐린이 반응물로부터 사라진 후, 용액을 15분 동안 N_2 로 정화시켰다. 디아민 중간물을 공기 민감성이어서 매우 주의하여 공기에 노출되지 않도록 취하였다. 500 g (2.56 mol)의 에틸 3-에톡시-3-이미노프로파노에이트 염산을 약 30분의 기간에 걸쳐서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응을 디아민이 HPLC에 의해 결정되는 바와 같이 완전히 소비될 때까지 N_2 하에서 45-55°C(내부 온도)에서 교반하였다. 전형적인 반응 시간은 약 2시간이었다. 반응이 완성된 후, 반응물을 셀라이트의 패드를 통해 가온하면서 여과시켰다. 후속하여 반응 플라스크 및 셀라이트를 200 표준 강도 EtOH (3 x 285 mL)로 세척하였다. 여과액을 5000 mL 플라스크에 조합시키고, 약 3300 mL의 에탄올을 진공하에 제거시켜서 오렌지 오일을 생성하였다. 물 (530 mL) 및 후속하여 1 M HCl (350 mL)을 결과의 오일에 첨가하고, 결과의 혼합물을 교반하였다. pH를 9 내지 10이 되게 하면서 30% NaOH(200 mL)를 약 25-30의 내부 온도를 유지시키면서 약 20분의 기간에 걸쳐서 첨가하면서 결과의 용액을 격렬히 교반하였다. 내부 온도를 약 20-25°C로 유지시키면서 결과의 현탁액을 약 4시간 동안 교반하였다. 결과의 혼합물을 여과시키고, 필터 케익을 H_2O (3 x 300 mL)로 세척하였다. 수집된 고체를 진공 오븐에서 진공하에 50°C에서 불변 무게로 건조시켜서 얻은 황색 분말로서 345.9 g (90.1%)의 [6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-아세트산 에틸 에스테르를 제공하였다. 대안적 작업 과정에 있

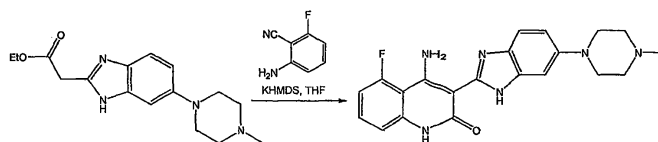
어서, 여과액을 조합시키고 에탄올을 적어도 약 90%가 제거될 때까지 진공하에 제거시켰다. 후속하여 중성 pH 결과의 오일에 첨가하고, 용액을 약 0℃로 냉각하였다. 후속하여 수성 20% NaOH 용액을 빠른 교반과 함께 서서히 첨가하여 pH 9.2(pH 미터로 읽음)까지 되게 하였다. 후속하여 결과의 혼합물을 여과시키고 상기 설명한 바와 같이 건조하였다. 대안적 작업 과정은 밝은 황갈색을 97% 만큼 높은 수율로서 밝은 황색 생성물로 제공하였다.

[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-아세트산 에틸 에스테르의 물 함량을 감소시키는 방법

사전에 작업되고 약 8-9% H₂O의 물 함량으로 건조된 [6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-아세트산 에틸 에스테르 (120.7 그램)을 2000 mL 둥근 바닥 플라스크에 두고 무수 에탄올 (500 mL)에 용해시켰다. 호박색 용액을 모든 용매가 제거될 때까지 가열과 함께 회전 증발기를 사용하여 진한 오일로 농축시켰다. 과정을 2번 더 반복하였다. 거기서 얻은 진한 오일을 플라스크에 남겨두고 진공 오븐에 두어 밤새 50℃에서 가열하였다. Karl Fisher 분석 결과는 5.25%의 물 함량을 나타냈다. 이 방법에 의해 얻은 낮은 물 함량은 하기 실시예의 과정에서 증가된 수율을 제공하였다. 톨루엔 및 THF와 같은 다른 용매가 이 건조 과정을 위한 에탄올을 대신하여 사용될 수도 있다.

C. 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온의 합성

과정 A



[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-아세트산 에틸 에스테르 (250 g, 820mmol)(상기 설명한 바와 같이 에탄올과 함께 건조됨)을 농축기, 기계적 교반기, 온도 탐침을 구비하는 5000 mL 플라스크에서 THF (3800 mL)에 용해시키고, 아르곤으로 정화하였다. 2-아미노-6-플루오로-벤조니트릴 (95.3 g, 700 mmol)을 용액에 첨가하고, 내부 온도를 40℃로 상승시켰다. 모든 고체가 용해되고 용액 온도가 40℃에 이르는 때, 고체 KHMDS (376.2 g, 1890 mmol)를 5분의 기간에 걸쳐서 첨가하였다. 칼륨 염기의 첨가가 마쳐지는 때, 불균질 황색 용액이 획득되며, 내부 온도는 62℃로 상승하였다. 60분의 기간 후에, 내부 온도가 40℃로 감소되고, 반응을 HPLC에 의해 완성으로 결정하였다(출발 물질 또는 비고리화 중간물이 존재치 않음). 후속하여 진한 반응 혼합물을 H₂O (6000 mL)로 쏟고 실온에 이를때까지 결과의 혼합물을 교반함으로써 켄칭시켰다. 후속하여 혼합물을 여과시키고, 필터 패드를 물 (1000 mL 2X)로 세척하였다. 밝은 황색 고체를 건조 트레이에 두고 밤새 50℃로 진공 오븐에서 건조시켜서 155.3 g의 원하는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온을 제공하였다.

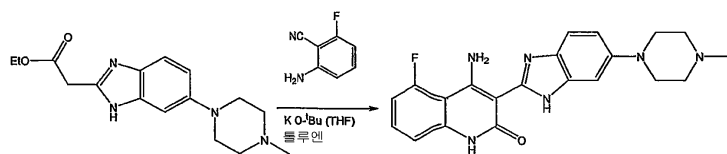
과정 B

5000 mL 4-구 채킷 플라스크가 증류 기구, 온도 탐침, N₂ 가스 유입구, 첨가 깔때기, 및 기계적 교반기를 구비하였다. [6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤조이미다졸-2-일]-아세트산 에틸 에스테르 (173.0 g, 570 mmol)를 반응기에 채우고, 반응기를 15분 동안 N₂로 정화하였다. 후속하여 건조 THF (2600 mL)를 교반과 함께 플라스크에 채웠다. 모든 고체가 용해된 후, 용매를 필요한 만큼 가열을 사용하여 증류(진공 또는 대기(고온은 물을 제거하도록 도움))에 의해 제거시켰다. 1000 mL의 용매가 제거된 후, 증류를 멈추고 반응을 N₂로 정화시켰다. 후속하여 1000 mL의 건조 THF를 반응 용기에 첨가하고, 모든 용매가 용해된 때, 다른 100 mL의 용매가 제거될 때까지 증류(진공 또는 대기)를 다시 수행하였다. 건조 THF를 첨가하고 용매 제거의 이 과정을 적어도 4번 반복한 후(4번째 증류에서, 첫번째 3 증류에서와 같이 단지 40% 대신에 60%의 용매를 제거하였음), 1 mL 샘플을 물 함량을 결정하기 위해 Karl Fisher 분석을 위해 제거하였다. 분석이 샘플이 0.20% 미만의 물을 함유한 것으로 나타내면, 반응을 다음 단락에서 설명한 바와 같이 계속하였다. 그러나, 분석이 0.20% 이상의 물을 나타냈다면, 상기 설명한 건조 과정을 0.20% 미만의 물 함량이 달성될 때까지 계속하였다.

0.20 % 이하의 물 함량이 상기 단락에서 설명한 과정을 사용하여 달성된 후, 증류 기구를 환류 농축기로 대체시키고, 반응을 2-아미노-6-플루오로-벤조니트릴 (66.2 g, 470mmol)(일부 과정에서 0.95 당량이 사용됨)로 채웠다. 후속하여 반응을 38-42℃의 내부 온도로 가열하였다. 내부 온도가 38-42℃에 이를 때, KHMDS 용액(1313 g, 1.32 mol, THF 중 20% KHMDS)을 첨가 동안 약 38-50℃에서 내부 온도를 유지시키면서 5분의 기간에 걸쳐서 첨가 깔때기를 통해 반응에 첨가하였다. 칼륨 염기의 첨가가 마쳐진 후, 반응을 38-42℃에 이르는 내부 온도를 유지시키면서 3.5 내지 4.5 시간 동안(일부

실시에에서 30 내지 60분 동안 교반하였고 반응을 그 시간내에 완성시킬 수도 있음) 교반하였다. 후속하여 반응물의 샘플을 제거하고 HPLC에 의해 분석하였다. 반응이 마쳐지지 않았다면, 추가적 KHMDS 용액을 5분의 기간에 걸쳐서 플라스크에 첨가하고 반응물을 45 내지 60분 동안 38-42℃에서 교반하였다(KHMDS 용액의 양을 하기에 의해 결정하였음: 만일 IPC 비율이 < 3.50이라면, 125 mL를 첨가하고; $10.0 \geq \text{IPC 비율} \geq 3.50$ 이라면, 56 mL를 첨가하였으며; $20.0 \geq \text{IPC 비율} \geq 10$ 이라면, 30 mL를 첨가하였음). IPC 비율은 비고리화 중간물에 대응하는 지역에 의해 나뉘는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온에 대응하는 지역과 동일하다. 일단 반응이 오나성되면(IPC 비율 > 20), 반응기를 25-30℃의 내부 온도로 냉각시키고, 물 (350 mL)를 25-35℃로 내부 온도를 유지시키면서 15분의 기간에 걸쳐서 반응기에 채웠다(하나의 대안으로서, 반응을 40℃에서 수행하고 물을 5분 내에 첨가하였다. 더 빠른 쉐키는 시간에 걸쳐서 형성하는 불순물의 양을 감소시킴). 후속하여 환류 농축기를 증류 장치와 함께 두고 용매를 필요한 만큼 가열을 사용하여 증류(진공 또는 대기)에 의해 제거시켰다. 1500 mL의 용매를 제거시킨 후, 증류를 중단하고 반응을 N₂로 정화하였다. 후속하여 물 (1660 mL)을 20-30℃에서 내부 온도를 유지시키는 동안 반응 플라스크에 첨가하였다. 후속하여 반응 혼합물을 30분 동안 2-30℃에서 교반한 후 5-10℃의 내부 온도로 냉각시킨 다음 1시간 동안 교반하였다. 결과의 현탁액을 여과시키고, 플라스크 및 필터 케익을 물 (3 x 650 mL)로 세척하였다. 거기서 얻은 고체를 진공 오븐에서 50℃에서 진공하에 불변 무게로 건조시켜서 황색 분말로서 103.9 g (42.6% 수율)의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온을 제공하였다.

과정 C



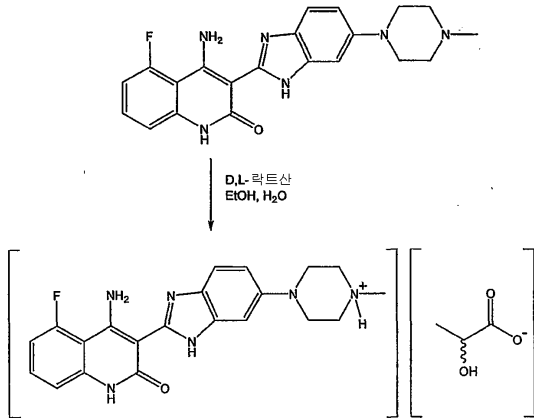
[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-아세트산 에틸 에스테르 (608 g, 2.01 mol)(건조됨) 및 2-아미노-6-플루오로-벤조니트릴 (274 g, 2.01 mol)을 가열 망태기 상에 고정시키고 농축기, 기계적 교반기, 가스 유입구, 및 온도 탐침을 구비한 4-구 12 L 플라스크에 채웠다. 반응 용기를 N₂로 정화하고, 톨루엔 (7.7 L)를 교반시키면서 반응 혼합물에 채웠다. 반응 용기를 N₂로 다시 정화시키고 N₂ 하에서 유지시켰다. 혼합물의 내부 온도를 63℃(+/-3℃)가 달성될 때까지 상승시켰다. 혼합물의 내부 온도를 63℃(+/- 3℃)에서 유지시키는 동안 약 2.6 L의 톨루엔을 감압하에서 플라스크로부터 증류시켰다(380 +/- 토르, 증류 헤드 t=40℃(=/- 10℃)(Karl Fisher 분석을 혼합물 내 물 함량을 체크하기 위해 사용하였다. 물 함량이 0.03% 이상이라면, 다른 2.6 L의 톨루엔을 첨가하고 증류를 반복하였다. 이 과정을 0.03% 미만의 물 함량이 달성될 때까지 반복하였다). 0.03% 미만의 물 함량이 달성된 후, 가열을 중단하고, 반응을 N₂하에서 17-19℃의 내부 온도로 냉각시켰다. 후속하여 THF 중 칼륨 t-부톡사이드(THF 중 20%; 3.39 kg, 6.04 몰 칼륨 t-부톡사이드)를 반응의 내부 온도가 20℃ 이하로 유지되는 비율로 N₂하에서 반응에 첨가하였다. 칼륨 t-부톡사이드의 첨가 후, 반응을 30분 동안 20℃ 미만의 내부 온도에서 교반하였다. 후속하여 온도를 25℃로 상승시키고, 반응을 적어도 1시간 동안 교반하였다. 후속하여 온도를 30℃로 상승시키고, 반응을 적어도 30분 동안 교반하였다. 후속하여 반응을 출발 물질의 소비에 대하여 체크하도록 HPLC를 사용하여 완성에 대하여 모니터링하였다(전형적으로, 2-3 시간 내, 두개의 출발 물질이 모두 소비됨(지역 % HPLC에 의해 0.5% 미만)). 반응이 2시간 후에 완성되지 않는다면, 다른 0.05 당량의 칼륨 t-부톡사이드를 한번에 첨가하고, HPLC가 반응이 완성된 것으로 보일 때까지 과정을 완성하였다. 반응이 완성된 후, 650 mL의 물을 교반된 반응 혼합물에 첨가하였다. 후속하여 반응을 50℃의 내부 온도로 가온시키고 THF를 반응 혼합물로부터 감압하에 증류시켰다(부피로 약 3 L). 후속하여 물 (2.6 L)을 첨가 깔때기를 사용하여 반응 혼합물에 적가하였다. 이어서 혼합물을 실온으로 냉각시키고 적어도 1시간 동안 교반하였다. 후속하여 혼합물을 여과시키고, 필터 케익을 물 (1.2 L), 70% 에탄올 (1.2 L), 및 95% 에탄올 (1.2 L)로 세척하였다. 밝은 황색 고체를 건조 트레이에 두고 불변 무게가 획득될 때까지 50℃에서 진공 오븐에서 건조시켜서 674 g (85.4%)의 원하는 4-아미노- 5-플루오로-3-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온을 제공하였다.

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온의 정제

농축기, 온도 탐침, N₂ 가스 유입구, 및 기계적 교반기를 구비한 3000 mL 4-구 플라스크를 가열 망태기에 두었다. 후속하여 플라스크를 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온 (101.0g, 0.26 mol)로 채우고, 황색 고체를 95% 에탄올 (1000 mL)에 현탁시키고 교반하였다. 일부 경우에, 8:1 용매 비율이 사용되었다. 후속하여 현탁액을 약 1 시간의 기간에 걸쳐서 교반하면서 부드러운 환류(약 76℃의 온도)로 가열하였다. 후속하여 반응을 환류 동안 45-75 분 동안 교반하였다. 이 지점에서, 가열을 플라스크로부터 제거하고 현탁액을 25-

30℃의 온도로 냉각하도록 허용하였다. 후속하여 현탁액을 여과시키고, 필터 패드를 물 (2 x 500 mL)로 세척하였다. 이어서 황색 고체를 건조 트레이에 두고 불변 무게가 획득될 때까지(전형적으로 16시간) 50℃에서 진공 오븐에서 건조시켜서 황색 분말로서 97.2 g (96.2%)의 순수한 생성물을 획득하였다.

D. 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온의 락트산 염의 제조



3000 mL 4-구 재킷 플라스크는 농축기, 온도 탐침, N₂ 가스 유입구, 및 기계적 교반기를 구비하였다. 반응 용기를 적어도 15분 동안 N₂로 정화한 후 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온(484 g, 1.23 mol)으로 채웠다. D, L-락트산 (243.3 g, 1.72 mol의 모노머- 하기 단락 참조), 물 (339 mL), 및 에탄올 (1211 mL)의 용액을 제조한 후 반응 플라스크에 채웠다. 교반을 중간 비율로 개시하고, 반응을 68-72℃의 내부 온도로 가열하였다. 반응의 내부 온도를 15-45분 동안 68-72℃로 유지시킨 후 가열을 중단하였다. 결과의 혼합물을 10-20 마이크로프릿을 통해 여과시켜서 12 L 플라스크에 여과액을 수집하였다. 12 L 플라스크는 내부 온도 탐침, 환류 농축기, 첨가 깔때기, 가스 유입구 유출구, 및 상부 교반기를 구비하였다. 후속하여 여과액을 중간 비율로 교반하고 환류로 가열하였다(약 78℃의 내부 온도). 부드러운 환류를 유지하면서, 에탄올 (3,596 mL)을 약 20분의 기간에 걸쳐서 플라스크에 채웠다. 후속하여 반응 플라스크를 15-25분 내에 약 64-70℃에 이르는 내부 온도로 냉각시키고 이 온도를 약 30분의 기간 동안 유지시켰다. 반응기를 결정에 대하여 조사하였다. 결정이 존재하지 않는다면, 후속하여 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온 (484 mg, 0.1 mole %)의 락트산 염의 결정을 플라스크에 첨가하고, 반응을 30분 동안 64-70℃에서 교반한 다음 다시 결정에 대하여 플라스크를 조사하였다. 일단 결정이 존재한다면, 교반을 낮은 비율로 감소시키고 반응을 추가의 90분 동안 64-70℃에서 교반하였다. 후속하여 반응을 약 2시간의 기간에 걸쳐서 약 0℃로 냉각시키고, 결과의 혼합물을 25-50 마이크로프릿 필터를 통해 여과시켰다. 반응기를 에탄올 (484 mL)로 세척하고 내부 온도가 약 0℃일 때까지 교반하였다. 냉각 에탄올을 필터 케익을 세척하는데 사용하였고, 이 과정을 2번 더 반복하였다. 수집된 고체를 진공 오븐에서 진공하에 50℃에서 불변 무게로 건조시켜서 510.7 g(85.7%)의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온의 결정성 황색 락트산 염을 수득하였다. 전형적으로 러버댐 또는 비활성 조건이 여과 과정 중에 사용되었다. 건조 고체가 강한 흡습성인 것으로 보이지 않는 반면, 젖은 필터 케익은 물을 흡수하는 경향이 있으며 점성이 된다. 대기에 젖은 필터 케익의 연장된 노출을 피하도록 주의하였다.

상업상 락트산은 일반적으로 약 8-12% w/w 물을 함유하며, 모노머 락트산에 더하여 다이머 및 트리머를 함유한다. 락트산 다이머에 대한 모노머의 몰비는 일반적으로 약 1.0 : 4.7이다. 상업상 등급 락트산은 모노락테이트 염이 반응 혼합물로부터 우선적으로 침전되므로 선행하는 단락에서 설명된 과정에서 사용될 수도 있다.

어세이 과정

세린/트레오닌 키나제

각종 단백질 세린/트레오닌 키나제의 키나제 활성을 ATP 및 인산화를 위한 세린 또는 트레오닌 아미노산 잔기를 함유하는 적당한 펩티드 또는 단백질을 제공하고, 세린 또는 트레오닌 잔기에 대한 포스페이트 부분의 전이를 분석함으로써 측정하였다. GSK-3, RSK-2, PAR-1, NEK-2, 및 CHK1 효소의 키나제 도메인을 함유하는 재조합 단백질을 바칼로바이러스 발현 시스템(InVitrogen)을 사용하여 Sf9 곤충 세포에서 발현되었으며 Glu 항체 상호작용(Glu-에피토프 태그된 구조에

대한 것) 또는 금속 이온 크로마토그래피(His₆(SEQ ID NO:1) 태그된 구조)를 통해 정제하였다. Cdc2 (GST 융합 구조) 및 사이클린 B를 바칼로바이러스 발현 시스템을 사용하여 Sf9 곤충 세포에서 공동-발현시켰다. 재조합, 활성 Cdk2/사이클린 A는 상업적으로 이용가능하며 Upstate Biotechnology로부터 구매하였다. 분석에서 사용된 정제된 Cdc2 효소는 상업적으로 이용가능하며, New England Bio Lab으로부터 구매할 수도 있다. 각각의 분석을 위해, 테스트 화합물을 DMSO에 연속적으로 희석시킨 다음 적절한 키나제 반응 버퍼에 더하여 5-10 nM의 33P 감마-표지된 ATP로 혼합하였다. 키나제 단백질 및 적절한 비오틴화 펩티드 기질을 첨가하여 150μL의 최종 부피를 제공하였다. 반응을 실온에서 3-4 시간 동안 배양한 후 100μL의 정지 반응 버퍼를 함유하는 스트렙타비딘-코팅된 백색 마이크로타이터 플레이트(Thermo Labsystems)로 옮김으로써 정지시켰다. 정지 반응 버퍼는 50 mM 비표지 ATP 및 30 mM EDTA로 이루어져 있다. 1시간의 배양 후, 스트렙타비딘 플레이트를 PBS로 세척하고, 200μL 마이크로신티 20 신티레이션 액을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 TopCount를 사용하여 계산하였다. 50% 억제(IC₅₀)에 대한 각각의 화합물의 농도를 XL Fit 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 비선형 회귀를 사용하여 계산하였다.

반응 버퍼는 30 mM Tris-HCl pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 4 mM EDTA, 25 mM 베타-글리세로포스페이트, 5 mM MnCl₂, 0.01% BSA/PBS, 0.5 μM 펩티드기질, 및 1 M 비표지 ATP를 함유하였다. GSK-3 효소는 27 nM에서, 5 nM에서 CHK1, 1 nM에서 Cdc2, 5 nM에서 Cdk2, 및 0.044 유닛/mL에서 Rsk2에서 사용하였다. GSK-3 어세이를 위해, 비오틴-CREB 펩티드(비오틴-SGSGKRREILSRP (pS) YR-NH₂ (SEQ ID NO: 4))를 사용하였다. CHK1 어세이를 위해, 비오틴-Cdc25c 펩티드(비오틴-[AHX] SGSGGLYRSPSPENLNRP [CONH₂] (SEQ ID NO: 5))를 사용하였다. Cdc2 및 Cdk2 어세이를 위해, 비오틴-히스톤 H1 펩티드([Ic비오틴]GGGGPKTPKKAKKL[CONH₂] (SEQ ID NO: 6))를 사용하였다. Rsk2 어세이에서, 비오틴-p70 펩티드, 15 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 5 mM EDTA, 2.7 μM PKC 억제제 펩티드, 및 2.7 μM PKA 억제제 펩티드가 사용되었다.

티로신 키나제

수많은 단백질 티로신 키나제의 키나제 활성은 ATP 및 인산화를 위한 티로신 아미노산 잔기를 함유하는 적절한 펩티드 또는 단백질을 제공하고, 포스페이트 부분의 티로신 잔기로의 전이에 대하여 분석함으로써 측정하였다. FLT-1 (VEGFR1), VEGFR2, VEGFR3, Tie-2, PDGFRα, PDGFRβ, 및 FGFR1 수용체의 세포질 도메인에 대응하는 재조합 단백질은 바칼로바이러스 발현 시스템 (InVitrogen)을 사용하여 Sf9 곤충 세포에서 발현되었으며 Glu 항체 상호작용(Glu-에피토프 태그된 구조에 대한 것) 또는 금속 이온 크로마토그래피(His₆ (SEQ ID NO: 1)태그된 구조에 대한 것)에 의해 정제될 수도 있다. 각각의 어세이를 위해, 테스트 화합물을 DMSO에 연속적으로 희석시킨 후 적절한 키나제 반응 버퍼에 더하여 ATP와 혼합하였다. 키나제 단백질 및 적절한 비오틴화 펩티드 기질을 첨가하여 50-100 μL의 최종 부피를 제공하였으며, 반응을 실온에서 1-3 시간 동안 배양한 후 25-50 μL의 45 mM EDTA, 50 mM Hepes pH 7.5의 첨가에 의해 정지시켰다. 정지된 반응 혼합물(75 μL)을 스트렙타비딘-코팅된 마이크로타이터 플레이트(Boehringer Mannheim)로 옮기고 1시간 동안 배양하였다. 인산화 펩티드 생성물을 DELFIA 분석 버퍼가 항체 희석을 위한 1 mM MgCl₂로 보충된 변형을 포함하는 유로피움 표지된 항-포스포티로신 항체 PT66을 사용하여, DELFIA 시간-결정된 형광성 시스템으로 측정하였다. 시간 결정된 형광성은 Wallac 1232 DELFIA 형광계 또는 PE VictorII 복합 신호 판독기 상에서 읽었다. 50% 억제(IC₅₀)에 대한 각각의 화합물의 농도를 XL Fit 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 비선형 회귀를 이용해 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, 1 mg/mL BSA, 2 μM ATP, 및 0.20-0.50 μM 상응 비오틴화 펩티드기질에서 분석하였다. FLT-1, VEGFR2, VEGFR3, Tie-2, 및 FGFR1 키나제를 각각 0.1 μg/mL, 0.05 μg/mL, 또는 0.1 μg/mL로 첨가하였다. PDGFR 키나제 분석을 위해, 상기와 같은 동일한 완충 조건을 갖는 120μg/mL 효소를 ATP 및 펩티드 기질 농도를 1.4 μM ATP, 및 0.25 M 비오틴-GGLFDDPSYVNVQNL-NH₂ (SEQ ID NO:2) 펩티드기질로 변화시키는 것을 제외하고 사용하였다. 상기 화합물의 각각을 FLT-1, VEGFR2, VEGFR3, 및 FGFR1에 관하여 10μM 이하의 IC₅₀ 값을 나타냈다.

재조합 및 활성 티로신 키나제 Fyn, 및 Lck는 상업적으로 이용가능하며 Upstate Biotechnology로부터 구매하였다. 각각의 어세이를 위해, 테스트 화합물을 DMSO에 연속하여 희석시킨 다음 적절한 키나제 반응 버퍼에 더하여 10nM ³³P 감마-표지된 ATP와 혼합하였다. 키나제 단백질 및 적절한 비오틴화 펩티드 기질을 첨가하여 150μL의 최종 부피를 제공하였다. 반응을 실온에서 3-4 시간 동안 배양한 후 100μL의 정지 반응 버퍼 100 mM EDTA 및 50μM 비표지 ATP를 함유하는 스트렙타비딘-코팅된 백색 마이크로타이터 플레이트(Thermo Labsystems)으로 옮김으로써 정지시켰다. 1시간 배양 후,

스트렙타비딘 플레이트를 PBS로 세척하고 200 μ L 마이크로신트 20 신틸레이션 액을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 TopCount를 사용하여 계산하였다. 50% 억제(IC₅₀)에 대한 각각의 화합물의 농도를 XL Fit 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 비선형 회귀를 이용해 계산하였다.

Fyn, Lck, 및 c-ABL에 대한 키나제 반응 버퍼는 50 mM Tris-HCl pH 7.5, 15 mM MgCl₂, 30 mM MnCl₂, 2 mM DTT, 2 mM EDTA, 25 mM 베타-글리세롤 포스페이트, 0.01% BSA/PBS, 0.5 μ M의 적절한 펩티드기질 (비오틴화 Src 펩티드기질: Fyn 및 Lck에 대한 비오틴-GGGGKVEKIGEGTYGWYK-NH₂ (SEQ ID NO: 3)), 1 μ M 비표지 ATP, 및 1 nM 키나제를 함유하였다.

c-Kit 및 FLT-3의 키나제 활성은 ATP 및 인산화를 위한 티로신 아미노산 잔기를 함유하는 펩티드 또는 단백질을 제공하고, 포스페이트 부분의 티로신 잔기로의 전이를 분석함으로써 측정하였다. c-Kit 및 FLT-3 수용체의 세포질 도메인에 대응하는 재조합 단백질을 구매하였다(Prokinase). 테스트를 위해, 전형적인 화합물, 예를 들어, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 DMSO에 희석시킨 다음 하기 설명된 키나제 반응 버퍼에 더하여 ATP와 함께 혼합하였다. 키나제 단백질(c-Kit 또는 FLT-3) 및 비오틴화 펩티드기질(비오틴-GGLFDDPSYVNVQNL-NH₂ (SEQ ID NO: 2))을 첨가하여 100 μ M의 최종 부피를 제공하였다. 이들 반응을 실온에서 2시간 동안 배양시킨 다음 50 μ L의 45 mM EDTA, 50 mM HEPES, pH 7.5의 첨가에 의해 정지시켰다. 정지된 반응 혼합물(75 μ L)을 스트렙타비딘-코팅된 마이크로타이터 플레이트(Boehringer Mannheim)로 옮기고 1시간 동안 배양하였다. 인산화 펩티드 생성물을 DELFIA 분석 버퍼가 항체 희석을 위한 1 mM MgCl₂로 보충된 변형을 포함하는 유로피움 표지된 항-포스포티로신 항체 PT66을 사용하여, DELFIA 시간-결정된 형광성 시스템으로 측정하였다. 시간 결정된 형광성은 Wallac 1232 DELFIA 형광계 또는 PE VictorII 복합 신호 판독기 상에서 읽었다. 50% 억제(IC₅₀)에 대한 각각의 화합물의 농도를 XL Fit 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 비선형 회귀를 이용해 계산하였다.

FLT-3 및 c-Kit 키나제를 50 mM Hepes pH 7.5, 1 mM NaF, 2 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂ 및 1 mg/mL BSA, 8 μ M ATP 및 1 μ M의 상응 비오틴화 펩티드 기질 (비오틴-GGLFDDPSYVNVQNL-NH₂ (SEQ ID NO: 2))에서 분석하였다. FLT-3 및 c-Kit 키나제의 농도를 2 nM에서 분석하였다.

실시예에서 생산된 각각의 화합물을 합성하고 상기 설명된 과정을 사용하여 분석하였다. 주요한 전형적인 화합물은 VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, CHK1, Cdc2, GSK-3, NEK-2, Cdk2, Cdk4, MEK1, NEK-2, CHK2, CK1, 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 나타냈다. 또한, 많은 전형적인 화합물들은 nM 범위의 IC₅₀ 값을 나타냈으며 1 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 잠재 활성을 보인다. 전형적인 화합물들은 또한 VEGFR2에 관한 억제 활성을 보였다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용 가능한 염, 화합물의 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 호변체의 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염의 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 호변체의 약학적으로 허용 가능한 염의 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 화합물, 거울상 이성질체, 호변체, 또는 염의 혼합물을 제공하며, 여기서 화합물은 실시예 51-90, 실시예 93-100, 실시예 102, 실시예 104, 실시예 105, 및 실시예 339-1457의 표제 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 구체예는 구체적 화합물, 염, 거울상 이성질체, 및 표제 화합물의 혼합물에 대하여 지시하며 이러한 화합물을 만드는데 사용되는 과정, 예를 들어, 실시예 51-90, 93-100, 102, 104, 및 105에서 설명된 과정에 한정되지는 않는다. 일부 이러한 구체예에서, 본 발명은 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 호변체의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 여기서 화합물은 실시예 51-90, 실시예 93-100, 실시예 102, 실시예 104, 실시예 105, 및 실시예 339-1457로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, 화합물을 표 3, 표 4, 및 표 5에서 명명된 것으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 화합물은 표 3에서 명명된 것으로부터 선택된다. 다른 구체예에서, 화합물은 표 4에서 명명된 것으로부터 선택된다. 다른 구체예에서, 화합물은 표 5에서 명명된 것으로부터 선택된다. 본 발명은 본원에서 설명된 세린/트레오닌 또는 티로신 키나제의 키나제 활성을 억제하기 위한 약제 또는 약학적 제형의 제조에서 이러한 화합물의 사용; 본원에서 설명된 세린/트레오닌 또는 티로신 키나제의 어떤 것에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하기 위한 약제 또는 약학적 제형의 제조에서 이러한 화합물의 사용을 제공한다. 본 발명은 이들 화합물을 이용하여 본원에서 설명된 세린/트레오닌 키나제 또는 티로신 키나제 중 어떤 것을 억제하는 방법 및 이들 화합물을 이용하여 본원에서 설명된 세린/트레오닌 키나제 또는 티로신 키나제의 어떤 것에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법을 더 제공한다.

한 구체예에서, 본 발명은 FLT-1(VEGFR1)을 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 VEGFR2(KDR (사람), Flk-1 (마우스))를 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 VEGFR3(FLT-4)을 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 FGFR1을 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 NEK-2를 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 구조식 I 또는 IB의 유효량의 화합물을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 PDGFR α 및 PDGFR β 를 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 FGFR3을 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 FLT-3을 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

다른 구체예에서, 본 발명은 FLT-3 또는 Stat5 인산화를 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 c-Kit를 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 c-ABL을 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 p60src를 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 FGFR3을 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 ErB2를 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 Cdk 2를 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 Cdk 4를 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 NEK-2를 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 CHK2를 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 CK1 ϵ 을 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

한 구체예에서, 본 발명은 Raf를 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 I 또는 IB의 화합물의 구체예 중 어떤 것을 그것을 필요로 하는 사람과 같은 개체에 투여하는 것을 포함한다.

상기 언급한 바와 같이, 전형적인 화합물은 하나 이상이 중요한 어세이에서 활성을 나타냈으며 또는 이러한 활성을 보이는 것으로 발견될 것이다. 이러한 이유에서, 각각의 전형적인 화합물들은 모두 개별적으로 바람직하며 군으로서도 바람직하다. 본 발명의 하나, 둘, 또는 그 이상의 화합물들은 약학적 제형, 약제에서의 조합, 및 피험체를 치료하는 방법에서 사용될 수도 있다. 또한, 각각의 전형적인 화합물의 R¹-R¹⁰ 기들은 개별적으로 및 군의 멤버로서 바람직하다.

엔지오제네시스 및 종양 세포 증식에 관련된 성장 인자 티로신 키나제 수용체의 소분자 억제제

키나제의 억제

4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 내피 및 종양 세포 증식을 구동하는 수용체 티로신 키나제의 유능한 억제를 보이는 경구 생체이용가능 벤즈이미다졸-퀴놀린이다. 9 티로신 키나제, FGFR1, FGFR3, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, c-Kit, p60src, 및 FLT-3 상에서 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 억제 효과는 상기 설명한 어세이 과정을 사용하여 결정되었다. 이들 티로신 키나제에 대한 IC₅₀은 30 nM 미만인 것으로 밝혀졌다. 또한, 화합물은 fyn,

p⁵⁶lck, c-ABL, CHK1, CHK2, PAR-1, MEK, 및 RSK2에 대하여 1 μ M 미만의 IC₅₀을 나타낸다. 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 이들 농도에서(IC₅₀s > 2 μ M) EGFR 과 키나제 또는 인슐린 수용체 키나제를 현저하게 억제하지 않는다. MV4-11 세포, 종양 셀라인에서 FLT-3의 인산화에 있어서 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 억제 효과가 하기 설명된다.

셀라인에서 항증식성 효과

4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 (실시예 166)의 항증식성 활성을 27 상이한 암 및 1차 셀라인에서 평가하였으며 27 셀라인 중 26에서 10 μ M 미만의 EC₅₀ 값을 보였다. 전형적인 화합물의 항증식성 활성은 대사-활성 세포에 의해 가용성 유색의 포르마잔(formazan) 생성물로 생환원되는 MTS 테트라졸리움(tetrazolium) 화합물(Promega, Madison, Wisconsin으로부터 이용가능)을 첨가함으로써 테스트하였으며, 이것은 스펙트로포토미터로 490 nm에서 흡광도를 측정함으로써 기록하였다. 각각의 셀라인에서 전형적인 화합물에 대한 EC₅₀ 값을 결정하기 위해, 적절한 다수의 세포를 결정하여 최적의 신호를 제공하였으며(표 6) 96 웰 플레이트 중 100 μ L의 성장 배지에서 평판배양하였다. DMSO 원액에 연속적으로-희석된 전형적인 화합물을 일반적으로 20 μ M의 출발 농도에서 100 μ L 성장 배지에서 플레이트에 첨가하고 37 $^{\circ}$ C에서 72시간 동안 및 5% CO₂에서 배양하였다. 최종 DMSO 농도는 각각의 셀라인에 대하여 0.5% 이하였다(표 6 참조). 전형적인 화합물의 EC₅₀ 값을 결정하는데 사용되는 셀라인을 표 6에 열거하였으며 달리 언급하지 않는다면 사람 기원이다. HMVEC 및 TF-1 셀라인에 대하여, EC₅₀은 각각 VEGF 및 SCF (줄기 세포 인자) 매개 증식의 억제제로서 결정하였다. 배양 72 시간 후, 40 μ L의 MTS 용액을 웰에 첨가하고 OD를 490 nm에서 3-5 시간 후 측정하였다. EC₅₀ 값을 비선형 회귀를 사용하여 계산하였다. 전형적인 화합물은 모든 U87MG 셀라인을 제외하고 테스트 된 모든 셀라인에 대하여 EC₅₀s < 10 μ M를 갖는 항증식성 효과를 가졌으며, EC₅₀은 전형적인 화합물에 대하여 약 10 μ M인 것으로 계산되었다.

[표 6]

전형적인 화합물의 항증식성 활성을 결정하기 위해 사용된 셀라인 및 조건들.

셀라인	기원*	셀/96 웰 플레이트의 웰	최종 DMSO 농도 (%)	MTS 배양	배지
4T1	마우스 가슴	500	0.5	4-5H	DMEM + 10%FBS + Pen/Strep + 소디움피루베이트 + 2 mM L-Glut
ARH-77	혈액	10,000	0.5	4H	RPMI-1640 + 10% Heat 비활성 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	McCoy's5A + 2 mM L-Glut + 10% FBS + Pen/Strep
HMVECd	내피	2,000	0.5	4H	EGM-2-MV (Biowhittaker #cc-3202)
K-562	혈액	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 + 2xVitamins + NEAA + 소디움피루베이트 + Pen/Strep
KU812	혈액	10,000	0.2	6H	RPMI-1640 + 10%FBS + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
MOLT4	혈액	5,000	0.5	4H	RPMI-1640 + 10% FBS + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
MV4-11	혈액	10,000	0.2	6H	IMDM + 10% FBS + 5 ng/ml GM-CSF + 2 mM L-Glut+Pen/Strep
NCI-H209	폐	10,000	0.5	5H	IMDM + 10% FBS + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
NCI-H526	폐	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	혈액	10,000	0.2	6H	RPMI-1640+10%FBS + 10mM HEPES + 1mM 소디움피루베이트 +Pen/Strep
SK-OV-3	난소	2,500	0.5	4H	McCoy's 5A + 10% FBS + 2 mM L-Glut+Pen/Strep
TF-1	혈액	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 + 소디움피루베이트 + Earle's BSS
HL60	혈액	12,500	0.5	5H	RPMI-1640 + 10% FBS + 2

M-NFS-60	혈액	5,000	0.5	4-5H	mM L-Glut + Pen/Strep RPMI-1640 + 10% FBS + 0.044mM BME + 2 mM L-Glut + Pen/Strep + 67.1 ng/ml GM-CSF
GH3	랫 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	유방 상피	2,000	0.5	4H	MEGM (Biowhittaker #CC- 3051)
PrEC	전립선 상피	2,000	0.5	4H	PrEGM (Cambrex #CC3166)
MDA-MB435	가슴	500	0.5	4H	DMEM/F12 (1:1) 10% FBS
SW620	결장	500	0.5	4H	2 mM L-Glut 10% 태아 소 혈청 을 포함하는 Leibovitz's L-15 배지
HT29	결장	5,000	0.5	4H	McCoy's 5A + 10% FBS

*기원은 달리 언급하지 않는다면 사람이었음.

현저한 항-증식성 효과가 내피 세포 및 종양 셀라인의 서브셋에서 관찰되었다. 몇몇 사람 종양 셀라인은 테스트된 나머지
의 셀라인 보다 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 항-
증식성 효과에 대하여 적어도 10배 더 민감한 것으로 확인되었다. 화합물은 25 nM의 IC₅₀을 갖는 HMVEC(사람 미세혈
관 내피세포)에서 VEGF 매개 증식을 억제하였으며 화합물은 9 nM의 EC₅₀을 갖는 투여량-의존성 방식에 있어서,
KM12L4a, 사람 결장 암 셀라인을 억제하였다. TF-1 세포의 SCF (줄기 세포 인자) 매개된 증식은 c-Kit RTK 활성이 조
절되는 것을 나타내는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-
온에 의해 억제된다. 화합물은 FLT-3 돌연변이 및 야생형 세포에서 항증식성 활성을 나타냈다: MV4-11 (FLT-3ITD 돌
연변이)에 대한 13 nM의 EC₅₀, 및 RS4 (FLT-3 야생형)에 대한 510 nM. 감소된 종양 세포 증식은 Ki67로 염색하는 면역
조직화학에 의해 생체 내에서 기록되었다. 따라서, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미
다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 일반적 "비-특이성" 세포독성제가 아니지만, 많은 암셀라인에 대한 잠재적 활성을 가진
다.

세포-기재 어세이에서 인산화의 억제

4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온으로 하기 처리에 따
른 마우스로부터 수집된 혈장 및 종양을 이용한 연구를 수행하여 잠재적 약력학 중점을 평가하였다. 4-아미노-5-플루오
로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 처리 후 KM12L4a 종양에서 표적 조절의
분석은 VEGFR1, VEGFR2, PDGFRβ, 및 FGFR1의 인산화가 시간- 및 투여량-의존성 방식으로 억제되었음을 나타냈다.
예를 들어, HMVEC 세포는 약 0.1μM의 IC₅₀을 갖는 VEGF 매개 VEGFR2 인산화의 억제를 보였다. 또한, 4-아미노-5-
플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온으로 내피 세포의 처리는 VEGF에
의해 매개되는 MAPK 및 Akt를 억제하였다.

또한, ERK(MAPK)의 시간- 및 투여량-의존성 억제, 수용체 티로신 키나제의 다운스트림 표적은 KM12L4A 세포에서 0.1
내지 0.5μM에 이르는 IC₅₀으로 관찰되었다.(KM12L4A 세포는 그들의 표면에 PDGFRβ 및 VEGFR1/2를 발현함.) 수용
체 인산화 및 ERK 활성에서 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2
(1H)-온의 억제 효과는 처리 후 24 시간 동안 유지되었다. MV4-11 세포에서 ERK1/2의 인산화는 투여량-의존성 방식에
서 0.01 내지 0.1μM의 IC₅₀에서 전형적인 화합물에 의해 억제되었다.

FLT-3 및 Stat5 인산화는 0.1 및 0.5μM의 농도의 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미
다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에서 억제되며, 이때 MV4-11 세포는 1시간 동안 처리된다. 전형적인 화합물의 투여량 반응
연구는 0.1μM에서 MV4-11 세포의 Stat5 인산화의 총 억제를 보여줬다. 전형적인 화합물을 갖는 MV4-11 세포에서 펄스
-세척 실험은 적어도 4시간 동안 Stat5 인산화의 총 억제 및 24 및 44 시간에서 부분적 억제를 보였다. RS4 세포에서
FLT-3 인산화는 전형적인 화합물의 0.1, 1 및 3μM 농도에서 억제되었다.

현저한 활성이 생체 내 HCT116 사람 결장 종양 모델에서 관찰되었다. HCT116 종양에서, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-
(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 투여량- 및 시간-의존성 방식으로 ERK(MAPK)
의 인산화를 억제하였으며 종양의 조직학 분석의 현저한 변화가 관찰되었다.

임상전 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 다운스트림 신호 분자, ERK(MAPK)의 투여량- 및 시간-의존성 억제력을 보였음을 나타낸다. 이들 연구는 임상 실험에서 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 생물학적 활성을 모니터링하는 것을 지지하는 잠재적 바이오마커의 확인을 도울 것이다.

생체 내 종양 모델 연구

4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 생체 내 매일 경구 투여는 광범위한 사람 및 무인 종양 모델의 현저한 항-종양 활성을 결과로 하였다. 전립선, 결장, 난소 및 혈액학적으로-유도된 암세포의 확립된 종양 이종이식은 4-65 mg/kg/일수에 이르는 ED₅₀을 갖는 투여량-의존성 방식의 처리에 대하여 모든 입증된 반응을 가진다. 생체 내 활성은 성장 억제로부터 안정한 질병 및 종양 퇴행에 이른다. 예를 들어, 화합물은 nu/nu 마우스 내 피하 KM12L4a 사람 결장 종양 이종이식에서 퇴행 및 성장 억제를 유도한다. 도 1은 각종 투여량의 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에서 시간에 걸친 종양 부피를 나타낸다. 투여량은 종양 이종이식이 125 mm³에 이를 때 출발하였다. 결과는 30 mg/kg 이상의 4 투약 후 현저한 종양 성장 억제, 및 60 및 100 mg/kg에서 종양 퇴행을 나타낸다. 유사한 결과가 대규모 KM12L4a 결장 종양 이종이식을 갖는 90-100%의 동물에서 관찰되었다. 처리는 종양 크기가 500 내지 1000 mm³에 이를 때 출발하였다. 조직 농도 연구는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 투여 24시간 후에 혈장보다 최대 65-300 배 더 높은 수준을 갖는 종양에서 보유되었음을 보여주었다. 또한, 표적 조절 연구는 억제가 24시간 이상 동안 유지되었음을 보여주었다.

또한, 실시예 166은 SCID-NOD 마우스 내 피하 MV4-11(FLT-3 ITD 돌연변이) 종양 모델에서 4 mg/kg/일수의 ED₅₀을 보여주었다(처리하는 종양 부피가 300 mm³일 때 시작하였음; 도 11 참조). 30 mg/kg/일수의 투여량은 대규모 MV4-11 종양의 성장을 억제하였으며(500 mm³에 대하여 >86%; 처리 출발에서 1000 mm³ 종양 부피에 대하여 >80%) 몇몇 완전한 퇴행을 결과로 하였다(도 12 참조). 퇴행은 투여의 중지 후 안정되는 것으로 밝혀졌다. 재발된 그들 종양에서, 30 mg/kg/일수의 전형적인 화합물의 2차 사이클은 다시 화합물에 대하여 획득한 저항성의 결핍을 나타내는, 부분적 퇴행을 야기하였다.

또한, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 4T1 무인 가슴 종양 세포가 BALB/c 마우스에서 피하적으로 이식된 종양 전이 연구에서 효험있음이 판명되었다. 처리는 종양이 150 mm³에 이를 때 시작되었으며, 마우스는 17일 동안 경구 매일 투여가 제공되었다. 세포 이식 30일 후 연구 종점은 비히클에 대한 1차 종양 성장 억제 및 종 간 전이의 현미경적 갯수였다. 실시예 166은 최대 82%까지 1차 종양을 억제하였으며 10 mg/kg/일수 이상의 모든 투여량에서 75% 이상까지 간 전이를 억제하였다.

암세포의 혈관형성억제 효과(Antiangiogenic Effects)

4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 내피 세포 이동 및 피브린 젤 상 관 형성을 포함하는 시험관 내 엔지오제네시스 어세이(도 9A 및 9B 참조) 및 생체 외 래트 대동 고리 어세이(도 10 참조)에서 몇가지 분석하였다. 그것은 대조군과 비교하여 각각의 어세이 종점의 투여량-의존성 억제를 보여주었다.

4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 생체 내 매트릭스 젤 모델에서 엔지오제네시스의 투여량-의존성 억제를 유도한다. bFGF로 보충된 매트릭스 젤을 마우스에 피하로 주사하였다. 화합물을 8일 동안 마우스에 경구 투여하였다. 매트릭스 젤 플러그를 제거하고 거기서 헤모글로빈 농도를 잴다. 도 2에서 나타내는 바와 같이, 신혈관형성의 현저한 억제가 3 mg/kg/일수의 ED₅₀과 함께 관찰되었다. 또한, 모든 투여량은 8일 연구에서 동물에 의해 잘 허용되었다.

투여량 계획 효과

투여량 계획 연구는 항-종양 효험에 대한 확장된 종양 반감기 및 연장된 생물학적 활성의 관계를 평가하도록 행하여 졌다. 현저한 활성이 몇몇 간헐적 및 주기적 투여 요법과 함께 관찰되었다. 예를 들어, 간헐적 투여 요법에서, 4-아미노-5-플루

오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 피하 PC3 사람 전립선 종양 이종이식을 갖는 SCID 마우스에 투여되었다. 처리는 종양이 크기가 150 mm³에 이를 때 출발하였다. 투여는 100 mg/kg으로 경구 매일 1회, 매일 2회, 매일 3회, 및 매일 4회 수행되었다. 현저하고 유사한 종양 억제도가 도 3에서 나타낸 바와 같이 모든 처리 그룹에서 관찰되었다.

주기적 투여 실험에서, 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 KM12L4a 사람 결장 종양 이종이식을 갖는 nu/nu 마우스에 투여하였다. 처리는 종양이 500 mm³에 이를 때 출발하였다. 투여량은 1-5, 18-22, 및 26-30일에 100 또는 150 mg/kg으로 투여되었다. 비히클과 비교하여, 50% 이상의 종양 퇴행이 보였다. 더 높은 투여량에서, 종양이 퇴행을 계속한 다음 약 10일 동안 안정된다. 다른 투여 연구에서, 전형적인 화합물의 효과는 SCID-NOD 마우스 내 사람 MV4-11 (FLT-3 ITD 돌연변이) 피하 종양 모델에서 조사되었다. 30 mg/kg 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 대안적인 투여 계획(경구 매일 1회 또는 7일 투여/7일 비투여)이 동일하게 효능있었다(도 13 참조).

조합 치료 결과

조합 치료 연구는 KM12L4a 결장 종양 모델에서, 표준 세포독성, 이리노테칸 및 5-FU를 사용하여 이루어졌다. 활성의 현저한 효능이 도 5에서 나타내는 바와 같이 낮은, 비활성 투여량의 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온으로 가장 드라마틱한 효과를 보였다. 이리노테칸과 조합하여 50 mg/kg의 화합물의 주기적 투여 요법은 도 6에서 나타내는 바와 같이 3 완전한 퇴행 및 7 부분적 퇴행의 탁월한 결과를 제공하였다. 또한, 상승적 및 더 큰 부가적 효과는 erbB2-과잉발현 난소 종양 모델, SKOV3ip1에서 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 조합된 트라스두주마브(trastuzumab)와 함께 나타났다(도 7 참조). 또한, 종양 반응 및 퇴행은 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 ZD1839(Iressa)와 함께 조합된 A431 표피모양 종양 모델에서 각각의 단일 제제 처리 상에서 현저히 향상되었다(도 8 참조). 이들 데이터는 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 널리 적용가능하고 고형암 및 혈액암에 대한 효과적인 치료법으로 효능있음을 제안한다.

물질대사 및 약물동역학 연구

물질대사 및 약물동역학 연구를 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 상에서 수행하였다. 화합물은 사람 간 미세소체에서 안정하다. 그것은 각각에 대하여 25 µM 이상의 IC₅₀을 갖는 5개의 일반적 cDNA 유도된 CYP 동위효소(1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4)의 억제를 위한 현저한 효능을 나타내지 않았다. 또한, 화합물은 1번 매일 투여에 대한 적절한 반감기를 보인다. 따라서, 화합물은 좋은 대사 및 약물동역학 특성을 보인다.

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온에 의한 CSF-1 매개 성장의 억제

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온의 항증식성 활성은 300 nM의 EC₅₀을 갖는 M-NFS-60 세포(마우스 골수아세포 셀라인)의 CSF-1(콜로니 자극 인자-1) 매개 증식을 억제하는 것으로 나타났다. 어세이는 96 웰 플레이트에서 50 µL 어세이 배지(67.1 ng/ml GM-CSF 없는 성장 배지: RPMI-1640+10% FBS+0.044 mM 베타 메르캅토에탄올 + 2 mM L-Glut+ Pen/Strep)에 5000 셀/웰을 평판배양함으로써 수행되었다. 20 µM에서 출발하는 DMSO 원액에 연속적으로 희석된 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온을 CSF-1을 함유하는 50µL 어세이 배지 내 플레이트에 첨가하여 10 ng/ml의 최종 농도를 만든 후 37°C 및 5% CO₂에서 72시간 동안 배양하였다. 최종 DMSO 농도는 0.2%였다. 배양 72 시간 후, 100 µL의 Cell Titer Glo(Promega #G755B)를 플레이트에 첨가하고, 진탕 및 10분 배양 시간 후, 발광을 측정하였다. EC₅₀을 비선형 회귀를 사용하여 계산하였다.

CSFR1의 자가인산화는 < 1µM의 농도를 갖는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온에 의해 억제된다. M-NFS-60 세포의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온으로의 처리 및 배양 시간의 종단부에 5분 동안 CSF-1으로 세포의 처리는 CSFR1의 면역 침강 및 항-포스포티로신 항체를 이용한 웨스턴 블롯팅에 의해 검출되는 수용체 티로신 인산화의 억제를 결과로 하였다.

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온에 의한 FGFR3의 억제

다발성 골수종(MM) 환자의 서브셋(15-20%)에서 독특하게 발생하는 t(4;14) 전위는 수용체 티로신 키나제(RTK), FGFR3의 이소성 발현을 결과로 한다. 일부 MM에서 FGFR3 활성화 돌연변이의 결과적 획득은 질병 진행과 연관되며 실험 모델에서 강하게 형질전환할 것이다.

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온은 100 nM의 EC₅₀을 갖는 K650E 돌연변이로 인한 구조적으로 활성화된 FGFR3를 발현하는 OPM-2 세포의 증식을 억제하였다.

어세이는 96 웰 플레이트에서 50 μ L 어세이 배지(RPMI-1640+ 10% FBS+ Pen/Strep)에 8000 셀/웰을 평판배양함으로써 수행되었다. 20 μ M에서 출발하는 DMSO 원액에 연속적으로 희석된 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온을 50 μ L 어세이 배지 내 플레이트에 첨가한 후 37°C 및 5% CO₂에서 72시간 동안 배양하였다. 최종 DMSO 농도는 0.2%였다. 배양 72 시간 후, 100 μ L의 Cell Titer Glo(Promega #G755B)를 플레이트에 첨가하고, 진탕 및 10분 배양 시간 후, 발광을 측정하였다. EC₅₀을 비선형 회귀를 사용하여 계산하였다.

WT FGFR3 수용체를 발현하는 H929 셀라인(IMDM+ 10% FBS+ Pen/Strep)에서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온에 대한 EC₅₀은 0.63 μ M였다. EC₅₀은 50ng/ml aFGF, 10 μ g/ml 헤파린 및 1% FBS를 함유한 어세이 배지를 사용하여 상기 설명한 바와 같이 결정하였다. EC₅₀을 4시간 동안 MTS 테트라졸리움 시약(Promega)을 첨가한 후 결정된 490nm에서 OD로부터 비선형 회귀를 사용하여 계산하였다.

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온(>60%의 세포가 아넥신 V 양성 세포의 검출을 위한 Guava Technologies로부터의 프로토콜 및 기구를 사용하여 아넥신 V 양성이었음)으로 OPM-2 세포의 처리 6일 후 현저한 아포토시스가 보였다.

다운스트림 신호 성분 ERK의 인산화는 OPM-2 세포의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온과 함께 배양 후 완전히 억제되었다. 웨스턴 블롯팅은 ERK 인산화의 억제를 보이기 위해 사용하였다.

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온에 의한 C-Met의 억제

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸 피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온은 IC₅₀ > 3 μ M로 c-MET를 억제하였다. c-MET의 키나제 활성을 1 μ M 비오틴화 기질(KKKSPGEYVNIEFG(SEQ ID NO: 8))의 존재하에 25 μ M의 최종 농도로 ATP 및 10 nM의 c-MET 효소(Upstate#14-526)를 제공함으로써 측정하였다. 스트렙타비딘 플레이트에 속박된 기질을 유로피움 표지된 항포스포티로신 항체 PT66으로 검출하였다. 인산화 펩티드 기질을 DELPHIA 시간 결정된 형광계 시스템으로 측정하였으며, IC₅₀을 XL Fit 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 비선형 회귀를 이용해 계산하였다. C-MET는 KM12L4A 세포에서 구조적으로 활성화되었으며, 이것은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온(EC₅₀ 20 nM)에 의한 증식의 억제에 관하여 가장 민감한 셀라인 중 하나이다. 이것은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1H-퀴놀린-2-온이 돌연변이된 c-MET 또는 c-MET의 다운스트림 신호 경로에서 키나제를 억제함을 암시한다.

각종 RTK에 대한 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 시험관 내 활성

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 같은 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물 그것의 호변체 및 염은 10-27 nM에 이르는 IC₅₀을 갖는 VEGFR2 (KDR, Flk-1), FGFR1 및 PDGFR β 와 같은 각종 키나제의 효능있는 억제제이다. 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 활성을 보인 각종 티로신 및 세린/트레오닌 키나제의 목록 및 어세이 과정을 위해, 각각이 본원에서 충분히 제시한 마와 마찬가지로 전체가 모든 목적에 대하여 참고로 인용되는 미국 특허 제 6,605,617, 미국 특허 출원 제 10/644,055, 및 미국 특허 출원 제 10/706,328호를 참조하시오. 이들 RTK는 종양 증식뿐

아니라 새로운 혈관 성장의 개시 및 유지에 있어서 중요하다. 클래스 III-IV RTK 및 다른 클래스로부터의 RTK의 서브셋에 대한 조직적 프로파일링은 CSF-R1/c-fms, c-kit, flt3 및 FGFR3의 유능한 억제제를 보였다. FGFR3은 비정상적으로 발현되고 일부 경우에 t(4;14) 전위(약 15-20%)의 결과로서 다발성 골수종 환자의 서브셋에서 구조적으로 활성화되었다.

t(4;14) 전위를 갖는 다발성 골수종 셀라인에서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 같은 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물의 효과를 증식, 세포 주기, 아포토시스, 및 FGFR3 및 ERK (세포의 조절 키나제) 인산화에 관하여 조사하였다. 다발성 골수종은 IL6 생성 및 골 흡수 역할을 하는 파골세포의 수반되는 활성의 큰 증가에 의해 주로 매개되는 해로운 골 소실이 존재한다. M-CFS는 파골세포 전구체를 모으는 역할을 하며 그들의 생존을 촉진할 수도 있다. 따라서 CFS-1R을 통한 차단 신호화는 다발성 골수종 환자에 대한 추가적 이득을 제공할 수도 있다. 무린 골수 셀라인 M-NFS-60의 M-CSF 매개 증식의 억제는 c-fms/CSF-1R에 대한 시험관 내 키나제 활성의 억제와 상호관련한다.

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 같은 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물 및 그것의 호변체 및 염은 클래스 III-V RTK의 효능있는 억제체로서 작용한다. 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 IC₅₀ 값이 다음 표에 제시된다.

[표 7]

각종 RTK에 대한 4-아미노-5-플루오로-3[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이

미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 활성

RTK	IC ₅₀ (μM)
FLT3	0.001
c-KIT	0.002
CSFR1/c-fms	0.036
FGFR1	0.008
FGFR3	0.009
VEGFR1/Flt1	0.01
VEGFR2/Flk1	0.013
VEGFR3/Flt4	0.008
PDGFRβ	0.027
PDGFRα	0.21
EGFR1	2
c-MET	>3
EphA2	4
TIE2	4
IGFR1	>10
HER2	>10

상기 표를 준비하는데 사용된 시험관 내 RTK 어세이는 3 배 내의 ATP 농도의 존재하에 또는 사용된 효소의 K_m(K_m이 이용가능한 효소에 대하여)에서 수행하였다. 인산화 펩티드 기질을 유로피움 표지 항-포스포티로신 항체(PT66)로 검출하였다. 후속하여 유로피움을 시간 결정된 형광계를 사용하여 검출하였다. 일부 어세이에서, γ-P33 ATP를 효소와 함께 배양하였으며 인산화 펩티드 기질의 방사성을 각종 농도의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에 켜며 IC₅₀을 계산하는데 사용하였다.

도 14는 아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 다발성 골수종 셀라인의 증식을 억제함을 보여준다. KMS11, OPM-2, 및 H929는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 연속적 희석액과 함께 배양된 다발성 골수종 셀라인이다. 72 시간 후, 남겨진 다수의 생존가능 세포를 CellTiter-Glo™ Assay(Pormega)을 사용하여 결정하였다. KMS11 및 OPM-2는 FGFR3 수용체에서 활성화 돌연변이를 가지며, H929는 WT FGFR3을 발현한다. 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 FGFR3 수용체 키나제(IC₅₀ = 9 nM, 표 7)을 억제하였고 활성화 FGFR3 돌연변이를 갖는 2개의 셀라인의 증식을 차단하였다: 각각 60 nM 및 87 nM의 EC₅₀을 갖는 KMS11

(Y373C) 및 OPM-2(K650E) 세포(도 14 참조). H929 세포는 WT FGFR3 및 돌연변이 N-ras(13G>d)를 발현하며, 증식은 이 셀라인에서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 의해 억제되지만, 덜 효력있다(EC₅₀ = 2.6μM, 혈청 감소된 성장 배지에서 EC₅₀ = 0.6μM).

FGFR3 티로신 인산화는 KMS11 세포에서 0.5 μ M의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 의해 억제된다. KMS11 세포를 1% FBS를 함유하는 성장 배지에서 2시간 동안 기근(starvation)시켰다. 후속하여 세포를 FBS가 없는 성장 배지에서 2시간 동안 상이한 농도의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 배양하고, 세척하고 FGFR3 Ab(sc123 Santa Cruz Biotech)과 함께 면역 침강을 위해 용해하였다. 용해물을 웨스턴 블롯팅에 의해 분석하고 항-포스포티로신 항체 4G10(Upstate Biotech)으로 조사하였다. 하부 패널은 웨스턴 블롯을 제거하고 FGFR3 Ab로 다시 탐침함 후 총 FGFR3를 보여줬다(도 15 참조).

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 KMS11 세포에서 0.5 μ M로 ERK 인산화를 억제하는 것으로 밝혀졌다. KMS11 세포를 1% FBS를 함유하는 성장 배지에서 2시간 동안 기근시켰다. 후속하여 세포를 FBS가 없는 성장 배지에서 2시간 동안 상이한 농도의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 배양하고, 세척하고, 용해시키고, 웨스턴 블롯팅에 의해 분석하고 항포스포-ERK 항체(Cell Signaling)로 조사하였다. 도 16A의 하부 패널은 로딩 대조군으로서 사이클로필린 단백질(Upstate Biotech)을 보여준다. 또한, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 OPM-2 세포에서 0.1 μ M로 ERK 인산화를 억제하였다. OPM-2 세포를 1% FBS를 갖는 성장 배지에서 1시간 동안 상이한 농도의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 배양하고, 세척하고, 용해하고, 웨스턴 블롯팅으로 분석하고 항 포스포-ERK 항체(Cell Signaling)로 조사하였다. 도 16B의 하부 패널은 로딩 대조군으로서 14-3-3 단백질(Santa Cruz Biotech)을 보여준다. MAPK 경로의 ERK는 다운스트림 FGFR3 신호 성분이며 ERK의 인산화는 0.5 μ M 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에서 OPM-2 및 KMS11 세포 모두에서 억제된다(도 16A 및 16B 참조). 반대로, 화합물은 H929 세포에서 최대 5 μ M의 포스포-ERK 수준에 영향을 미치지 않았다. H929 세포를 FBS가 없는 성장 배지에서 이틀 동안 기근시켰다. 후속하여 세포를 FBS가 없는 성장 배지에서 1시간 동안 상이한 농도의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 배양하고, 세척하고, 50 ng/ml aFGF 및 10 μ g/ml 헤파린으로 5분 동안 자극하고, 용해시키고, 웨스턴 블롯팅에 의해 분석하고 항포스포-ERK 항체(Cell Signaling)로 조사하였다. 혈청 기근의 이틀 후 aFGF로의 자극에 반응하는 포스포-ERK의 단지 적은 변화는 경로가 Ras 돌연변이로 인하여 구조적으로 활성화됨을 나타냈다(도 16C).

KMS11 세포를 96시간 동안 각종 농도에서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 배양하였다. 배양된 KMS11 세포를 세척하고 Nexin 어세이 프로토콜(Guava Technologies)에 따라 아넥신VPE 및 7AAD로 염색하였다. 샘플은 Guava PCATM 상에서 구형하였고 각각의 카테고리에서 세포의 백분율을 Guava NexinTM 소프트웨어로 분석하였다. OPM-2 세포를 72시간 동안 각종 농도의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 배양하였다. 배양된 OPM-2 세포를 세척하고 Nexin 어세이 프로토콜(Guava Technologies)에 따라 아넥신VPE 및 7AAD로 염색하였다. 샘플은 Guava PCATM 상에서 구형하였고 각각의 카테고리에서 세포의 백분율을 Guava NexinTM 소프트웨어로 분석하였다. 상기 실험의 결과는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 각각 0.1 μ M 및 0.5 μ M의 농도에서 출발하여 KMS11 및 OPM-2 세포에서 아넥신VPE 염색에 의해 측정되는 바와 같이 아포토시스를 유도하였음을 보여준다(도 17 및 19).

KMS11 및 OPM-2 세포에서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 의한 아포토시스의 유도에 관한 실험적 데이터는 0.1 μ M 이상의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 농도에서 관찰된 세포 주기 분석에서 서브 G1 세포의 개체수의 현저한 증가로써 확인되었다. KMS11 세포를 72시간 동안 0.001 μ M, 0.1 μ M, 및 1 μ M의 농도로 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 배양하였다. 후속하여 세포를 고정시키고 요오드 프로피디움으로 염색한 후 FACS에 의해 샘플을 분석하였다(도 18 참조). 이들 결과는 화합물이 세포 주기에 적은 영향을 미쳤지만, 0.1 μ M에서 KMS11 세포의 아포토시스를 유도하였음을 보여줬다. 또한, OPM-2 세포 72시간 동안 0.001 μ M, 0.01 μ M, 0.1 μ M, 및 1 μ M의 농도에서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 배양하였다. 세포를 유사하게 고정시키고 요오드 프로피디움으로 염색한 후 FACS에 의해 샘플을 분석하였다(도 20 참조). 이들 결과는 화합물이 세포 주기에 적은 영향을 미치지만, 0.5 μ M에서 OPM-2 세포의 아포토시스를 유도하였음을 보여줬다. 화합물에 의한 세포 주기상의 다른 결과는 부수적이며, 예를 들어, 현저한 G1 정지가 없었다. 서브 G1 개체수의 증가는 KMS11 세포와 비교하여 OPM-2 셀라인에서 덜 현저하며 0.5 μ M에서 시작하였다(도 20).

H929 세포를 72 시간 동안 0.01 μ M, 0.1 μ M, 0.5 μ M, 및 1 μ M의 농도로 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 배양하였다. 후속하여 세포를 고정시키고 요오드 프로피디움으로 염색한 후 FACS에 의해 샘플을 분석하였다(도 21 참조). 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 최대 1 μ M 농도를 갖는 H929 세포의 세포 주기에 영향을 미치지 않았으며, 이것은 FGFR3 발현 N-ras 돌연변이 셀라인이 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온(도 21)에 대하여 KMS11 및 OPM-2 세포가 그러한 것 보다 덜 민감함을 확증하였다.

골용해성 골손실은 다발성 골수종 질환의 주요한 합병증 중 하나이다. 골 흡수에 참여하는 주요한 사이토카인은 IL 1 β 및 IL6이다. 또한, M-CSF의 증가된 혈청 농도가 환자에서 검출되었다. 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 36 nM의 IC₅₀을 갖는 M-CSF에 대한 유일한 알려진 수용체인 CSF-1R 활성을 억제한다(표 7 참조). 마우스 골수모 셀라인 M-NFS-60의 M-CSF 매개된 증식은 220 nM의 EC₅₀과 함께 억제되었다(도 22). 묶린 M-NFS-60 세포를 10 ng/ml M-CSF를 포함하며 GM-CSF를 갖지 않는 어세이 배지에서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 연속적 희석액과 함께 배양시켰다. 대조군 웰의 세포를 단지 어세이 배지와 함께 배양하였다. 배양 72 시간 후, 남겨진 다수의 생존가능 세포를 Cell Titer-GloTM Assay (Promega)를 사용하여 결정하였다. EC50 값을 비선형 회귀를 사용하여 결정하였다(도 22).

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 현저한 항증식성 활성을 가지며 활성화 FGFR3 돌연변이를 갖는 다발성 골수종 셀라인에서 FRFG3 수용체 인산화 및 ERK 인산화를 억제한다. 따라서, 본 발명은 활성화 FGFR3 돌연변이를 갖는 다발성 골수종 셀라인에서 FRFG3 수용체 인산화 및 ERK 인산화를 억제하는 방법을 제공하며, 이것은 유효량의 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물, 그것의 호변체, 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물의 염, 호변체의 염, 그것의 조합, 또는 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물을 포함하는 약학적 제형, 그것의 호변체, 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물의 염, 호변체의 염, 또는 그것의 조합을 활성화 FGFR3 돌연변이를 지니는 다발성 골수종 셀라인을 갖는 피험체에 투여하는 것을 포함하며, FGFR3 수용체 인산화 및/또는 ERK 인산화의 억제는 화합물 또는 약학적 제형의 투여 후에 억제된다. 일부 구체예에서, 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이다. 일부 구체예에서, 피험체는 설치류 또는 영장류와 같은 포유동물이다. 일부 이러한 구체예에서, 피험체는 마우스이며, 반면 다른 구체예에서 피험체는 사람이다. 본 발명은 FGFR3 수용체 인산화 및/또는 ERK 인산화를 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서, 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물, 그것의 호변체, 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물의 염, 호변체의 염, 또는 그것의 조합의 사용을 더 제공한다. 일부 이러한 구체예에서, 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이다.

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 아포토시스를 야기하지만, < 0.5 μ M의 농도에서 FGFR3 돌연변이 셀라인에서 세포 주기에 미미하게 영향을 미쳤다. 그러나, 본 발명은 FGFR3 돌연변이 셀라인의 아포토시스를 유도하는 방법을 제공하며, 일부 구체예에서, 세포 주기상의 큰 영향을 수반하지 않는다. 방법은 유효량의 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물, 그것의 호변체, 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물의 염, 호변체의 염, 그것의 조합, 또는 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물을 포함하는 약학적 제형, 그것의 호변체, 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물의 염, 호변체의 염, 또는 그것의 조합을 활성화 FGFR3 돌연변이를 지니는 다발성 골수종 셀라인을 갖는 피험체에 투여하는 것을 포함하며, 여기서 FGFR3 돌연변이 셀라인의 아포토시스는 투여 후에 유도된다. 일부 구체예에서, 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이다. 일부 구체예에서, 피험체는 설치류 또는 영장류와 같은 포유동물이다. 일부 이러한 구체예에서, 피험체는 마우스인 반면, 다른 구체예에서 피험체는 사람이다. 본 발명은 FGFR3 돌연변이 셀라인의 아포토시스를 유도하기 위한 약제의 제조에 있어서, 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물, 그것의 호변체, 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물의 염, 호변체의 염, 또는 그것의 조합의 사용을 제공하며, 일부 구체예에서, 나타난 시간 동안 배양되는 때 세포주기 상의 큰 영향을 수반하지 않는다. 일부 이러한 구체예에서, 4-아미노 치환 퀴놀린은 벤즈이미다졸릴 화합물은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이다.

묶린 골수종 셀라인 M-NFS-60의 M-CSF 매개된 증식의 억제는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 의한 CSF-1R의 시험관 내 키나제 활성의 억제와 상호 관련되었다. 특히 활성화 FGFR3와 함께 r(4;14) 다발성 골수종 셀라인에 대한 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 효능있는 활성을 관찰하였다. 더욱이, 이 화합물 및 그것의 염 및 호변체는

골용해성 골손실 및 손상으로부터 다발성 골수종에 걸린 환자를 보호하는데 사용될 수도 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명은 골수 셀라인의 M-CSF 매개 증식을 억제하고 CSF-1R 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물, 그것의 호변체, 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물의 염, 호변체의 염, 그것의 조합, 또는 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물을 포함하는 약학적 제형, 그것의 호변체, 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물의 염, 호변체의 염, 또는 그것의 조합을 골수 셀라인을 갖는 피험체에 투여하는 것을 포함하며, 여기서 골수 셀라인의 M-CSF 매개 증식 및/또는 CSF-1R 활성이 억제된다. 일부 구체예에서, 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이다. 본 발명은 골수 셀라인의 M-CSF 매개 증식 및/또는 CSF-1R 활성을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서, 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물, 그것의 호변체, 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물의 염, 호변체의 염, 또는 그것의 조합의 사용을 더 제공한다. 일부 이러한 구체예에서, 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이다. 또한, 본 발명은 다발성 골수종에 걸린 피험체의 골용해성 골손실 또는 손상을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물, 그것의 호변체, 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물의 염, 호변체의 염, 그것의 조합, 또는 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물을 포함하는 약학적 제형, 그것의 호변체, 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물의 염, 호변체의 염, 또는 그것의 조합을 다발성 골수종에 걸린 피험체에 투여하는 것을 포함하며, 이때 골용해성 골손실 또는 손상의 감소가 투여 후 피험체에서 관찰된다. 일부 구체예에서, 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이다. 일부 구체예에서, 피험체는 설치류 또는 영장류와 같은 포유동물이다. 일부 이러한 구체예에서, 피험체는 마우스인 반면, 다른 구체예에서 피험체는 사람이다. 본 발명은 다발성 골수종에 걸린 환자의 골용해성 골손실 또는 손상을 감소시키기 위한 약제의 제조에 있어서, 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물, 그것의 호변체, 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물의 염, 호변체의 염, 또는 그것의 조합의 사용을 더 제공한다. 일부 이러한 구체예에서, 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이다.

FGF3의 억제 및 다발성 골수종의 치료

다발성 골수종(MM) 환자의 서브셋(20%)에서 독특하게 발생하는 t(4;14) 전위는 수용체 티로신 키나제 (RTK), 섬유아세포 성장 인자 수용체 3 (FGFR3)의 이소성 발현을 결과로 한다. MM 세포에서 활성화 FGFR3의 억제는 아포토시스를 유도하여, 이들 나쁜 예후 환자의 치료를 위해 t(4;14) MM에서 치료적 표적으로서 FGFR3을 유효하게 하고 FGFR3 억제제의 임상적 발전을 촉진한다. 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 같은 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물은 FGFR3의 억제제로서 작용한다. 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 시험관내 키나제 어세이에서 5nM의 IC50을 갖는 FGFR3을 강력하게 억제하며 선택적으로 B9 세포 및 야생형(WT) 또는 활성화 돌연변이 FGFR을 발현하는 사람 골수종 셀라인의 성장을 억제하였다. 반응하는 셀라인에서, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 세포 증식 억제 및 세포독성 결과를 야기하였다. 중요하게는, 인터루킨-6 (IL-6), 인슐린 성장 인자 1(IGF-1)의 첨가 또는 스트로마 상 공동-배양은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 대한 저항성을 수여하지 않았다. (4; 14) 환자로부터 초기 골수종 세포에서, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 세포 독성 반응과 관련된 다운스트림 ERK1/2 인산화를 억제하였다. 최종적으로, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 같은 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물의 치료적 효험이 FGFR3 MM의 이종이식 마우스 모델에서 입증되었다. 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 같은 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물은 FGFR3-형질전환된 조혈 셀라인 및 WT 또는 돌연변이 FGFR3을 발현시키는 사람 다발성 골수종 셀라인의 효력있는 억제제이다. 또한, 이들 화합물은 마우스 모델의 FGFR3-매개된 MM에서 효력있는 억제제이며 t(4;14) 환자로부터 1차 골수종 세포에 대하여 세포독성이다. 이와 함께, 이들 데이터는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 같은 4-아미노 치환 퀴놀린 벤즈이미다졸릴 화합물은 FGFR3 발현과 관련된 MM을 치료함에 있어서 매우 효능있다.

방법

화합물 및 생물학적 시약

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 20 mM의 원액 농도로 DMSO에 용해시켰다. 동물 실험을 위해, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸

-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 5 mM 시트르산염 완충액에서 제조하였다. 산성 FGF(aFGF) 및 헤파린을 각각 R & D Systems (Minneapolis, MN) 및 Sigma (Ontario, Canada)로부터 구매하였다. FGFR3 항체(C15, H100 및 B9)를 Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA)로부터 획득하였으며, 4G10을 Upstate Biotechnology (Lake Placid, NY)로부터 획득하였다.

시험관 내 키나제 어세이

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 의한 RTK의 억제에 대한 IC₅₀ 값은 시간 결정된 형광성(TRF) 또는 방사성 포맷에서 결정하였으며, 이것은 인산염의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 의한 억제가 각각의 효소에 의한 기질의 전이를 측정하는 것이다. 간단히 말해, 각각의 RTK 도메인은 재조합 단백질로서 발현 또는 구매하고 2-3 시간 효소의 Km 내에 기질 및 ATP 농도의 존재하에 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 연속적 희석액과 함께 배양하였다. IC₅₀ 값을 비선형 회귀를 사용하여 계산하고 적어도 2개의 실험의 평균을 나타낸다.

FGFR3 발현 벡터 및 B9 세포 형질감염체

WT FGFR3(B9-WT), FGFR3-K650E (B9-K650E) 및 빈 레트로바이러스(B9-MINV)를 발현시키는 B9 세포를 앞서 설명하였다. Plowright, E. E. et al., Blood, 2000; 95: 992-998. F384L, Y373C, 또는 J807C(gift of Marta Chesi, Weill Medical College of Cornell, New York, NY)을 함유하는 전체-길이 FGFR3 cDNA를 녹색 형광성 단백질(GFP) 카세트를 함유하는 MSCV-기재 레트로바이러스 벡터로 클로닝하였다. G384D 돌연변이를 담는 구조물은 아미노산 290 및 413 사이의 PmII-BGIII 단편을 이미 설명한 바와 같이 KMS18로부터 획득한 동일한 단편으로 대체함으로써 FGFR3-WT로부터 생성하였다. Ronchetti, D. et al., 발암 유전자, 2001; 20: 3553-3562. 구조된 레트로바이러스 벡터를 GP-E 이소성 패키징 세포로 형질감염시켰다. 결과의 레트로바이러스는 FGFR3을 IL-6 의존성 무린 골수종 셀라인, B9로 도입하는데 사용하였다. 제한적 세포 희석을 단일 세포 클론을 생성하기 위해 더 수행하였다. 각각의 구조(B9-F384L, B9-Y373C, B9-G384D 및 B9-J807C)에 대한 높은 발현 클론을 저온보존하였다.

셀라인 및 조직 배양

모든 사람 MM 셀라인 및 B9 세포를 5% FCS, 100 µg/ml 페니실린 및 100 µg/ml 스트렙토마이신(Gibco, Invitrogen Canada, Ontario)으로 보충된 이스코브 조절된 둘베코 배지(IMDM) 및 1% IL-6 조건화 배지(오직 B9 세포)에서 유지시켰다. BM 스트로마 세포(BMSCs)를 MM 환자로부터 획득한 BM 표본으로부터 얻었다. Ficoll-Hipaque 밀도 침강에 의해 분리된 단핵 세포를 상기 설명한 바와 같이, 장기간 배양을 확립하는데 사용하였다. Hideshima, T. et al., Blood, 2000; 96: 2943-2950. 생존가능 어세이 BMSC의 목적을 위해 96 웰 플레이트 상에서 평판배양한 후 20 Gly를 이용하여 방사성 조사하였다.

생존가능 어세이

세포 생존가능성을 3-(4, 5-디메틸티아졸)-2, 5-디페닐 테트라졸리움(MTT) 염색 흡광도에 의해 평가하였다. 세포를 5% FCS를 갖는 IMDM에서 각 웰 당 5,000 (B9 세포) 또는 20,000 (MM 셀라인)의 밀도로 96-웰 플레이트에 시드(seed)하였다. 세포를 30 ng/ml aFGF 및 100 µg/ml 헤파린 또는 나타낸 1% IL-6 및 증가 농도의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 배양하였다. 각각의 농도의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 위해, 10µL 분취량의 약물 또는 배양 배지에 희석된 DMSO를 첨가하였다. 약물 조합 연구를 위해, 세포를 0.5µM 텍사메타손, 100 nM 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 또는 둘다 동시에 배양하였다. BMSC에 부착하는 MM 세포의 성장에 있어서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 영향을 평가하기 위해, 10,000 KMS11 세포를 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재 또는 부재하에, BMSC-코팅된 96-웰 플레이트 상에서 배양하였다. 플레이트를 37°C, 5% CO₂에서 48 내지 96 시간 동안 배양하였다. MTT 어세이를 제조자의 설명

(Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany)에 따라서 수행하였다. 대식세포-콜로니 자극 인자(M-CSF) 매개 성장의 평가를 위해, 각 웰 당 5000 M-NFS-60 세포를 10 ng/ml M-CSF를 함유하고 과립구대식세포-콜로니 자극 인자(GM-CSF)를 함유하지 않는 배지에서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀

린-2(1H)-온의 일련의 희석액과 함께 배양하였다. 72시간 후, 세포 생존가능성을 Cell Titer-Glo Assay (Promega, Madison, WI)를 사용하여 결정하였다. EC50 값을 비선형 회귀를 사용하여 결정하였다. 각각의 실험 조건을 3배로 수행하였다.

세포내 포스포-단백질 염색

흐름 세포측정기에 의한 ERK 1/2 인산화의 결정을 앞서 설명하였다. Chow, S. et al., Cytometry, 2001; 46: 72-78; 및 Irish, J. M. et al., Cell, 2004; 118 : 217-228. 간단히 말해서, 세포를 밤새 혈청 기근시킨 다음 37°C에서 10분 동안 30 ng/ml aFGF 및 10 µg/ml 헤파린으로 자극시켰다. 세포를 즉시 배양 배지로 직접 10% 포름알데히드를 첨가함으로써 고정시켜서 2%의 최종 농도를 획득하였다. 세포를 37°C에서 10분 동안 고정하여 배양한 후 추가적 2분 동안 얼음 위에서 배양하였다. 세포를 빙-냉 메탄올(90%의 최종 농도)을 첨가함으로써 삼투가능케 하고 30분 동안 얼음위에서 배양하였다. 세포를 15분 동안 항-ERK1/2(Cell Signaling Technology, Beverly, MA)로 염색하고 나타낸 FITC-결합된 염소 항-래빗 및 항-CD138-PE (PharMinogen, San Diego, CA)로 표지하였다. 악성 세포를 고수준의 CD138을 발현하는 세포로서 확인하였다. 흐름 세포 측정기(BD Biosciences, San Jose, CA) 상에서 수행하였으며 Cellquest 소프트웨어(Becton Dickinson)를 사용하여 분석하였다.

아포토시스 분석

아포토시스의 연구를 위해, 세포를 DMSO, 100 nM 또는 500 nM 4-아미노- 5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온으로 보충된 2×10^5 /ml 배지의 초기 농도에서 시드하였고 최대 6일 동안 배양하였다. 배지 및 약물을 3일 마다 다시 채웠고, 세포 밀도를 2×10^5 /ml로 조절하였다. 아포토시스를 아넥신 V 염색 (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN)에 의해 결정하였고 흐름 세포 측정기에 의해 분석하였다.

초기 환자 샘플

연구를 위해 확인된 환자를 정위치 하이브리드화의 형광성(FISH)에 의해 t(4'14) 전위를 지니도록 결정하였다. FGFR3의 발현을 앞서 설명한 바와 같이 흐름 세포측정기에 의해 확증하였다. Chesi, M. et al., Blood, 2001; 97: 729-736. 간략하게, 적혈구를 용해시키고 BM 단핵 세포를 래빗 항-FGFR3(H100) 또는 래빗 사전면역 혈청과 함께 30분 동안 얼음 위에서 배양하였다. 세포를 FITC-결합된 염소 항래빗 IgG 및 마우스 항-CD138-PE로 염색하여 MM 세포를 확인하였다. 후속하여 세포를 흐름 세포측정기에 의해 분석하였다.

모든 t(4;14) 양성 샘플을 FGFR3 또는 Ras 돌연변이의 존재에 대하여 더 분석하였다. 4쌍의 프라이머를 설계하여 활성화 돌연변이에 대한 핫 스팟으로 알려진, 세포의 FGFR3-함유 코돈(EC) 도메인, 막투과 (TM) 도메인 티로신 키나제 (TK) 도메인 및 정지 코돈(SC)의 지역을 증폭하였다. 2쌍의 프라이머를 설계하여 N-ras 및 K-ras의 코돈 12, 13, 및 61의 지역을 증폭하였다. Chesi, M. et al., Blood, 2001; 97: 729-736. 첫번째 PCR 반응을 CD138 정제도나 골수종 세포로부터 추출한 게놈 DNA 상에서 수행하였으며 앰플리콘을 DHPLC 분석을 위해 사용하였다. PCR 생성물의 서열 분석에 의해 결과를 확증하였다.

세포사 분석을 위해, 단핵 세포를 Ficoll-Hipaque 구배 침강에 의해 분리시키고 20% FCS 및 30 ng/ml aFGF 및 10 µg/ml 헤파린으로 보충된 IMDM에서 5×10^5 세포/ml의 세포 밀도로 평판배양하였다. 세포를 DMSO 또는 500 nM 4-아미노- 5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재하에 최대 12일 동안 배양하였다. 배지, aFGF/헤파린 및 약물을 3일 마다 다시 채웠다. 3, 7 및 12일 후, 세포를 앞서 설명한 바와 같이 항-CD38-PE, 항-CD45-CyChrome (PharMinogen) 및 FITC- 결합된 아넥신 V로 3중 염색하였다. LeBlanc, R. et al., Cancer Res., 2002; 62: 4996-5000. 대조군은 염색되지 않은 세포, 동형 대조군 염색된 세포, 및 단일-염색된 세포를 포함하였다. 악성 세포 혈장 세포는 고 수준의 CD38 또는 존재치 않거나 낮은 수준의 CD45(CD38⁺⁺/CD45⁻)를 발현하는 세포로서 정의하였다. 샘플을 Cellquest 소프트웨어를 사용하여 FACScan 분석에 의해 분석하였다. BM 흡인물을 IRB-승인된 협정의 동의에 의해 획득하였다.

이종이식 마우스 모델

이종이식 마우스 모델을 앞서 설명한 바와 같이 제조하였다. Mohammadi, M. et al., I Embo. J., 1998; 17: 5896-5904. 간단히 말해, 프레데릭 암 연구 및 개발 센터(Frederick, MD)로부터 획득한 6 내지 8주된 암컷 BNX 마우스를 150 µl의 마

트리젤 기저막 매트릭스(Becton Dickinson, Bedford, MA)와 함께, 150 μ l의 IMDM에서 3×10^7 KMS11 세포를 갖는 우측 옆구리에 피하로 접종하였다. 처리는 종양이 약 200 mm³의 부피에 이를 때 개시하였으며, 이 때 마우스를 무작위화 시켜서 10, 30 또는 60mg/kg 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 또는 5 mM 시트르산염 완충액을 수용하였다. 투여를 매일 급식에 의해 수행하였으며 21일 동안 계속하였다. 8 내지 10 마우스가 각 치료 그룹에 포함되었다. 캘리퍼 측정을 주 2회 수행하여 다음 식을 하여 종양 부피를 평가하였다: $4\pi/3 \times (\text{폭}/2)^2 \times (\text{길이}/2)$. 변화 분석의 한 방법은 비히클 및 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 치료된 그룹 사이의 차이를 비교하는데 사용하였다.

면역 침강 및 면역 블롯팅

면역 침강 및 면역 블롯팅을 앞서 설명한 바와 같이 수행하였다. LeBlanc, R. et al., Cancer Res., 2002; 62: 4996-5000. 간단히 말해서, 희생된 마우스로부터의 종양을 즉시 얼음 위에서 균질화하고 세정 완충액에서 용해하였다. 정화된 세포 추출물(1 mg/샘플)을 C15 FGFR3 항체와 함께 6시간 동안 배양한 후, 단백질 A/G 아가로스 (Santa Cruz)를 추가의 2시간 동안 첨가하였다. 면역 블롯팅을 항-포스포티로신 항체, 4G10와 함께 수행하여 인산화 FGFR3을 평가하거나, 또는 항-FGFR3(B9)와 함께 수행하여 총 FGFR3을 측정하였다.

조직병리학 및 면역조직화학 분석

조직 샘플을 10% 포르말린에 고정시키고 파라핀에 파묻었으며, 5 μ m 조직 단면을 절단하고 헤마토자일린 및 에로신으로 염색하였다. 면역조직화학(IHC) 연구를 TechMate500™ BioTek 자동화 면역염색기(Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, AZ)를 사용하여 파라핀 조직 부분의 직접적 면역염색 시약 염색 및 FGFR3(C15), Ki-67 (Zymed, San Francisco, CA)을 인지하는 항체, 및 앞서 설명한 바와 같이 절단된 카스파제 3(Signaling Cell Technology)에 의해 수행하였다.

FGFR3 및 다발성 골수종 연구의 결과

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 선택적 키나제 억제

의인성 기질 인산화를 억제하는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 능력을 광범위한 키나제에 대하여 테스트하였다. 수용체 티로신 키나제의 활성의 50% 감소(IC₅₀)를 결과로 하는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 표 7에서 보고하였다. 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 시험관 내 키나제 어세이에 의해 평가되는 바와 같이 0.001-0.21 mM의 IC₅₀ 값으로 FLT3, c-Kit, CSF-R1 및 PDGFR α / β 를 포함하는 클래스 III RTK의 멤버들을 포함한다. 또한, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 0.008-0.013 mM의 IC₅₀ 값으로 클래스 IV (FGFR1 및 3) 및 클래스 V (VEGFR1-4) RTK를 효력있게 억제하였다. InsR, EGFR, c-MET, EphA2, TIE2, IGFR1 및 HER2 에 대한 유사한 키나제 어세이를 수행할 때, 현저한 억제가 단지 >10-배 더 높은 농도에서 관찰되었다. 이들 연구는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 선택적이지만 FGFR에 대한 높은 효능을 갖는 클래스 III, IV 및 V RTK의 복합-표적된 억제제이다.

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 WT 및 돌연변이 FGFR3 형질전환 세포의 성장을 억제한다

또한, MM 환자 (Y373C, G384D, K650E, J807C)에서 확인된 구조적으로 활성화도니 FGFR3 돌연변이를 억제하는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 능력을 테스트하였다. Chesi, M. et al., Blood, 2001; 97: 729-736; 및 Ely, S. A. et al., Cancer, 2000; 89: 445-452. 이들 cDNA의 안정한 발현은 B9 세포에 대한 IL-6 의존성 성장을 수용하여, 이들 돌연변이가 생물학적 활성을 보유하며 각종 클래스의 FGFR3 돌연변이에 효능있는 FGFR3 억제제를 테스트하기 위한 플랫폼을 제공함으로써 보여준다. FGFR3-매개 세포 성장에 있어서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 효과를 결정하기 위해, FGFR3-WT, FGFR3-F384L(비-형질전환 다형현상) 및 FGFR3-활성화 돌연변이를 발현하는 B9 세포가 48시간 노출 동안 억제제의 농도를 증가시키면서 성장한 후, 생존능력이 MTT 어세이에 의해 측정되었다(도 23). 예상되는 바와

같이, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 25 nM의 IC₅₀ 값으로 B9 세포를 발현하는 WT 및 F384L-FGFR3의 FGF-자극 성장을 효력있게 억제하였다. 또한, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 FGFR3의 각종 활성화 돌연변이의 각각을 발현하는 B9 세포의 증식을 억제하였다. 흥미롭게도, 각종 돌연변이의 각각에 대한 70-90 nM에 이르는 IC₅₀과 함께, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 대한 상이한 FGFR3 돌연변이의 민감성의 최소한 관찰된 차이점이 있었다. 유일한 벡터(B9-MINV)를 함유하는 IL-6 의존성 B9 세포를 비특이적 독성을 검출하는데 사용하였다. B9-MINV 세포를 최대 1μM 농도로 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 억제 활성화에 저항성이었다. 이들 데이터는 시험관 내 키나제 데이터가 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 의한 FGFR3의 억제를 실증함을 확증하며 비특이적 세포독성 효과가 유효량의 약물 농도 내에서 관찰되지 않음을 나타낸다. 또한, 이들 결과는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 MM에서 설명된 FGFR3의 각종 활성화 돌연변이에 대한 효력있는 활성을 가짐을 나타낸다.

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 FGFR3-발현 골수종 세포에 대하여 세포독성이다

MM의 치료제로서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 효능을 평가하기 위해, 사람 골수종 셀라인의 성장 및 생존에 있어서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 효과를 또한 조사하였다. FGFR3 양성 셀라인(KMS11, KMS18, OPM2, H929) 및 FGFR3 음성 셀라인, U266 및 8226을 증가 농도의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 배양하고 세포 생존능력을 모니터링하였다(표 8). 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 KMS11 (FGFR3-Y373C) 및 OPM2 (FGFR3-K650E), 각각 90 nM(KMS11 및 OPM2) 및 550 nM의 IC₅₀ 값을 갖는 KMS18 (FGFR3-G384D) 세포의 세포 증식을 억제하였다. FGFR3 음성 셀라인 및 H929 (FGFR3-WT), N-Ras (Chesi, M. et al., Blood, 2001; 97: 729-736)의 다운스트림 활성화 돌연변이를 지니는 셀라인은 저항성이어서, 세포 성장을 억제하기 위해 5배 더 높은 농도를 필요로 하였다. 세포 성장의 억제는 흐름 세포측정기에 의해 결정되는 바와 같이 다운스트림 ERK1/2 인산화의 사라짐과 관련하였다. 셀라인(KMS11, KMS18, OPM2) 모두에 민감한 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 유효한 투여량의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 효과적 투여량의 존재하에 ERK1/2 인산화의 손실을 실증하였다. 반대로, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 대하여 최소한의 세포 분열을 나타내는 H929 세포는 구조적 Ras 활성화의 결과로서 MAP 키나제 활성화의 높은 기저 수준을 실증하였으며 ERK1/2 인산화의 변화를 보이지 않았고, 이것은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 Ras의 업스트림 작용함을 나타낸다.

[표 8]

사람 골수종 셀라인에 대한 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 IC₅₀ 값(nM)

셀라인	T(4;14)	FGFR3 유전자형	IC ₅₀ (nM)
KMS11	+	Y373C	90
KMS18	+	G384D	550
OPM2	+	K650E	90
H929	+	WT	>2500
8226	-	N/D	>2500
U266	-	N/D	>2500

MM 셀라인 및 t(4;14) 전위의 존재(+) 또는 부재(-) 및 FGFR3 돌연변이가 열거됨.

WT는 야생형 유전자형을 나타내고 N/D는 결정되지 않았음을 의미함.

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 72시간 배양 후 DMSO 대조군과 비교하여 50% 생존능력(IC₅₀)을 억제하는(MTT 어세이 또는 Cell titer Gb)

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 농도를 결정하였음.

또한, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 FGFR3 발현 셀라인에 반응하여 아포토시스를 유도하였다. 96 시간 동안 500 nM 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 함께 KMS11, OPM2, 및 KMS18 세포의 처리는 DMSO 대조군과 비교하여 아넥신-V 결합 세포의 백분율의 현저한 증가를 결과로 하였다(도 24). 일부 골수종 셀라인에서 관찰된 아포토시스의

지연된 도입은 보다 선택적인 FGFR3 억제제, PD173074와 함께 앞서 보고된 것과 유사하다. Trudel, S. et al., Blood, 2004; 103: 3521-3528. FGFR3-음성 세포(U266 도시하지 않음)의 처리는 아넥신 V-결합에 영향을 미치지 않아서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 의해 유효하게 억제될 수 있는 클래스 III 및 V RTK가 발현되지 않으며 이들 골수종 세포의 생존에 필수적이지 않음을 시사하였다.

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 세포독성 가능성을 1차 사람 골수종 세포에 대하여 평가하였다. 새로이 단리된 BM 단핵 세포를 t(4;14) 양성 또는 음성으로서 FISH에 의해 이미 확인된 환자로부터 획득하였다. Chang, H. et al., Br. J. Haematol., 2004; 125: 64-68. FGFR3 발현의 존재 또는 부재는 흐름 세포측정기에 의해 확인하였다(도 25A). t(4;14) 양성 샘플 중에서, 모두가 CD138 양성 골수종 세포상의 FGFR3의 고수준 발현을 보인것은 아니다(표 8). 또한, 이들 샘플을 FGFR3 돌연변이 및 N 및 K-Ras의 다운스트림 돌연변이에 대하여 DHPLC에 의해 스크리닝하였다. 결과를 서열 분석에 의해 확증하였다. 돌연변이가 확인되지 않았다. 배양에서 1차 세포의 FGF 자극은 이들 세포에서 FGFR3의 생물학적 활성을 보이는 CD138 양성 골수종 세포의 ERK1/2 인산화의 강하조절을 결과로 하였다(도 25B). 500 nM에서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 모든 샘플에서 ERK1/2 인산화를 완전히 억제하였다. 또한, 단핵 세포를 500 nM 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 또는 DMSO 비히클과 함께 배양하고 아포토시스를 아넥신 V 염색에 의해 결정하였다. 4/5 t(4;14) 골수종 샘플은 비히클 대조군과 비교할 때 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 대한 세포독성 반응을 보인 반면, 다른 골수종 샘플 중 어느것도 영향받지 않았다(도 25C 및 12D 및 표9). 흥미롭게도, 낮은 수준 FGFR3 발현을 보인 t(4;14) 양성 샘플은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 저항성이었으며, 이것은 오직 고수준의 WT FGFR3 발현이 의존적일 수 있음을 의미한다. 이 가설에 대한 지지가 위장 종양에서 c-KIT (Rubin, B. P. et al., Cancer Res., 2001; 61: 8118-8121) 및 AML에서 FLT3 (Armstrong, S. A. et al., Cancer Cell, 2003; 3: 173-183)의 연구에 의해 제공되며, 여기서 WT 수용체, 및 수용체 돌연변이의 고수준 발현이 구조적 활성 및 억제제 민감성을 이끈다. 더욱이, 유방암에서 헤르셉틴(허셉틴)에 대한 민감성은 HER2/neu 발현의 수준과 상호관련한다. Vogel, C. L. et al., J. Clin. Oncol., 2002; 20: 719-726. 대안적으로, 이 환자로부터의 MM 세포는 FGFR3 신호에 의존적인 우회하는 추가적 경로의 활성을 가질 수도 있다.

[표 9]

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 (화합물)에 대한 민감성에 관한 초기 MM 세포 상 FGFR3의 발현의 개요

환자	FGFR3 (흐름 세포측정기)	FGFR3 유전자형	N & K- Ras 유전자형	% Annexin V DMSO	% Annexin V 화합물 (500 nM)	% 증가 Annexin V
1	N/D	WT	WT	9.0	21.8	20.9
2	+	WT	WT	10.4	8.6	-1.8
3	++	WT	WT	9.8	42.1	32.3
4	++	WT	WT	6.8	25.7	18.9
5	+++	WT	WT	10.1	24.5	14.4
6	-	N/D	N/D	8.8	10.2	1.4
7	-	N/D	N/D	15.3	16.0	0.7
8	-	N/D	N/D	20.9	20.7	-0.2
9	-	N/D	N/D	12.8	13.4	0.6
10	-	N/D	N/D	15.0	17.1	2.1

CD138 초기 MM 세포 상 FGFR3 발현을 흐름 세포 측정기에 의해 분석하였고 형광성을 하기와 같이 표현했다: +, 약함; ++ 중간; +++ 강함; -, 부재. CD138 선택된 세포를 FGFR3 및 N 및 K-Ras 돌연변이에 대하여 스트리닝하였다. WT는 야생형 상태를 나타내고 N/D는 결정되지 않았음을 나타낸다.

4-아미노-5- 플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 대한 MM 세포의 반응에 있어서 IL-6, IGF-1 및 스트로마의 효과

MM에서 종양 세포 증식, 생존 및 약물 저항성에서 IL-6 (Klein, B. et al., Blood, 1995; 85: 863-872; 및 Anderson, K. C. et al., Semin. Hematol., 1999; 36: 14-20) 및 보다 최근에, IGF-1 (Ogawa, M. et al., Cancer Res., 2000; 60: 4262-4269; 및 Mitsiades, C. S. et al., Cancer Cell, 2004; 5: 221-230)의 알려진 역할을 고려하여, 외인성 IL-6 및 IGF-1이 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 의해 생성된 성장 억제 효과를 극복할 수 있는지 여부를 결정하기 위해 실험으로 수행하였다. 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-

메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 이용한 억제제는 KMS11 세포를 50ng/ml IL-6 또는 50 ng/ml IGF-1의 존재하에 성장시킬 때 여전히 관찰되었으며 aFGF의 존재하에 배양된 세포의 것과 필적할 만하였다(도 26A). 이것들은 이들 세포에서 성장 인자 수용체의 분류 체계에 있어서 FGFR3 기능의 매우 중요한 역할을 연구한다.

BM 미세 서식 환경이 MM 세포에서 약물 저항성을 수여하는 것으로 나타났기 때문에(Dalton, W. S. et al., Semin Hematol., 2004; 41: 1- 5; 및 Hideshima, T. et al., Semin. Oncol., 2001; 28: 607-612), MM 세포 성장에 있어서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 효과를 BM 환경에서 조사하였다. BMSC에 있어서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 직접적 독성을 MMT 어세이를 사용하여 결정하였으며, DMSO 대조군(도 26B)과 비교하여 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 처리된 세포의 세포 생존능력의 현저한 차이가 관찰되지 않았다. 후속하여 KMS 세포를 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 존재 또는 부재하에 BMSC와 함께 또는 이를 포함하지 않고서 배양시켰다. BMSC는 BMSC 없이 성장시킨 세포에 대한 71.6% 성장 억제와 비교하여 500 nM 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온으로 처리되고 스트로마 상에서 배양된 세포에 대한 44.6% 성장 억제를 갖는 적당한 정도의 저항성을 수요하지 않았다. 그러나, 세포 성장은 스트로마의 존재에도 불구하고 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 의해 여전히 현저하게 억제되었다.

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 다발성 골수종에서 텍사메타손 세포독성을 증대시킨다

FGFR3 발현은 IL-6 철회 후 부모 B9 세포에서 관찰된 것 보다 증가된 STAT3 인산화 및 고수준의 Bcl-xl 발현을 결과로 하였다. Plowright, E. E. et al., Blood, 2000; 95: 992-998; 및 Pollett, J. B. et al., Blood, 2002; 100: 3819-3821. 이들 발견은 텍사메타손-유도성 아포토시스의 억제와 관련되었으며, 그 현상은 Bcl-xl 안티-센스 올리고뉴클레오타이드에 의해 역전되었다. 따라서, MM 세포를 발현하는 FGFR3의 처리는 텍사메타손에 대한 저항성을 극복할 수도 있다. 표 10에서 나타난 바와 같이, KMS11 세포는 텍사메타손에 비교적 저항성이며; 그러나, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온과 조합되는 경우, 상승적 억제 효과가 관찰되었다. 이들 데이터는 치료 전략으로서 텍사메타손과 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 조합의 유용성을 나타낸다.

[표 10]

KMS11 생존능력에 있어서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온(화합물)의 효과

처리(농도)	생존능력(대조군의 %) $\pm$ SD
DMSO	100%
텍사메타손 (0.5 μ M)	87% $\pm$ 4.74
화합물 (100 nM)	49% $\pm$ 4.64
텍사메타손 (0.5 μ M) 및 화합물 (100 nM)	10% $\pm$ 6.48

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 M-CSF 매개된 세포 성장을 억제한다

골용해성 뼈 손실은 MM의 주요한 합병증 중 하나이다. 뼈 흡수에 참여하는 주요한 파골세포 활성화 인자들은 IL-1 β , IL-6, RANK-L 및 M-CSF이다. Croucher, P. I. et al., Br. J. Haematol., 1998; 103: 902-910. BM에서 MM 세포, 골아세포 및 스트로마 세포는 RANK-L과 함께 파골세포 형성에 필수적인 M-CSF를 발현시킨다. Quinn, J. M. et al., Endocrinology, 1998; 139: 4424-4427. MCSF의 증가된 혈청 농도를 MM 환자에서 검출하였다. Janowska-Wieczorek, A. et al., Blood, 1991; 77:1796-1803. 시험관 내 키나제 어세이는 36 nM의 IC₅₀을 갖는 M-CSF에 대한 유일한 알려진 수용체인 CSF-1R에 대하여 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 효력있는 활성을 보여준다(표 7). 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 220 nM의 EC₅₀을 갖는 M-CSF 성장 구동된 마우스 골수아 셀라인, M-NFS-60

의 증식을 억제하였다(도 27). 그러므로, MM 세포 성장을 억제하는데 더하여, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 종양-관련 골용해를 효과있게 억제하는 이점을 가지는 것으로 보인다.

이종이식 마우스 모델에서 생체 내 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 평가

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 효험을 KMS11 세포가 BNX 마우스로 피하 주사되는 무인 모델 내에서 테스트하였다. Grad, J. M. et al., Blood, 2001; 805-813; 및 Lentzsch, S. et al., Leukemia, 2003; 17: 41-44. 유사한 형질세포종 이종이식 마우스 모델 MM에서 Bortezomib 및 IMiD의 임상전 연구에서 사용되었다. 각각의 36 BNX 마우스를 피하 주사에 의해 마트리젤과 함께 3 x 10⁷ KMS11 세포를 옆구리에 주사하였다. 정양이 약 200 mm³에 이를 때, 마우스를 무작위화하여(n=8-10) 21일 동안 매일 1회 경구 급식에 의해 투여도니 10 mg/kg, 30 mg/kg 및 60 mg/kg의 비히클 또는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 제공하였다. 비히클 대조군과 비교할 때, 현저한 (p < 0.001) 항-종양 효과가 10 mg/kg/일수의 최소 유효 투여량으로 모든 세개의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 투여 그룹에서 관찰되었다(도 28). 구체적으로, 48%, 78.5% 및 94% 성장 억제가 위약 처리된 마우스와 비교하여, 각각 10 mg/kg, 30 mg/kg 및 60 mg/kg 처리 팔에서 계산되었다. 투여의 마지막 날에, 가장 높은 처리 그룹 중 10 중 7 마우스가 1일의 약물 투여와 비교하여 >50% 감소를 갖는 부분적 경감을 달성 및 유지하였다. 현저한 독성의 마커로서 중량 손실이 치료 그룹중 어떤 것에서도 관찰되지 않았다.

관찰된 반응이 FGFR3 억제와 상호 관련되었음을 예증하기 위해, 마우스를 마지막 투여량의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 받은 4시간 후 희생시키고 종양을 FGFR3 인산화의 생체 내 억제의 분석을 위해 수확하였다. FGFR3을 종양 세포 용해물로부터 면역침강시키고 발현 수준 및 인산화를 면역박본법(immuniblot)으로 결정하였다. FGFR3의 생체 내 억제는 60 mg/kg 투여량에서 발생하는 완전한 FGFR3의 억제가 관찰되었다. FGFR3 인산화의 억제는 투여량 의존적이며 항암 반응과 상호 관련되었다.

대표적인 동물로부터 종양의 조직병리학적 조사는 위약 대조군과 비교하여 약물 처리된 마우스에서 종양 감소의 해석을 더 지지하였다. 약물 처리된 마우스로부터의 종양은 종양 피사의 넓은 지역을 보여줬다. 증식성 항원, Ki-67의 발현, 및 쪼개진 카스파제 3에 대한 면역조직 화학은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 세포 성장을 억제하고 아포토시스를 유도하였음을 실증하였다. 이들 발견은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 생체 내 세포분열 억제 및 세포 독성 반응 모두를 야기하여 종양을 발현시키는 FGFR3의 발현을 결과로 하였음을 암시한다.

FGFR3 억제 및 다발성 골수종의 논의

실시예

MM에서 정기적으로 발생하는 세포유전학적 비정상성의 확인 및 전위 파트너의 특성화는 신규한 분자 표적을 확인하였으며 이 보편적으로 치명적인 질병에 대한 분자 표적 치료법에 효과있음을 나타낸다. Kuehl, W. M. et al., Nat Rev Cancer, 2002; 2: 175-187; 및 Chesi, M. et al., Nat. Genet., 1997; 16: 260-265. 거의 20%의 새로이 진단된 경우의 MM은 1hH-MMSET 하이브리드 전사의 존재에 의해 검출되는 바와 같이 t(4;14) 전위를 지니며(Santra, M. et al., Blood, 2003; 101: 2374-2376), 이것의 존재는 일반적으로 나쁜 예후와 관련되는 것으로 보고되었다. Fonseca, R. et al., Blood, 2003; 101: 4569-4575; Keats, J. J. et al., Blood, 2003; 101: 1520-1529; Moreau, P. et al., Blood, 2002; 100: 1579-1583.; 및 Chang, H. et al., Br. J. Haematol., 2004; 125: 64-68. FGFR3은 약 70%(Keats, J. J. et al., Blood, 2003; 101: 1520-1529; 및 Quinn, J. M. et al., Endocrinology, 1998; 139: 4424-4427)의 이들 경우에서 발현되며 10% (Intini, D. et al., Br. J. Haematol., 2001; 114: 362-364)의 환자는 질병 진행과 함께 FGFR3의 활성화 돌연변이를 획득할 것이다.

발암에 원인으로 연루된 유전적 결핍의 이해는 수많은 암의 치료를 위한 표적된 치료를 이끌었다. Druker, B. J. et al., N. Engl. J. Med., 2001; 344: 1031-1037; Demetri, G. D. et al., N. Engl. J. Med., 2002; 347: 472-480; Slamon, D. J. et al., N. Engl. J. Med. 2001; 344: 783-792; and Smith, B. D. et al., Blood, 2004; 103: 3669-3676. 가장 두드러지게, STI571에 의한 BCR-ABL 키나제 활성의 억제가 만성 골수 백혈병(CML)에서 주요 세포 유전학 경감을 생성하였다. Druker, B. J. et al., N. Engl. J. Med., 2001; 344: 1031-1037. 또한, STI571에 의한 위장 스트로마 종양에서 활성화 c-Kit의 억제는 이 화학저항성 종양에 대하여 효과적이었다. Demetri, G. D. et al., N. Engl. J. Med., 2002; 347: 472-

480. 또한, HER2/neu를 표적하는 단일클론 항체, 허셉틴은 향상된 화학치료 반응 및 연장된 유방암 환자의 생존을 결과로 하였다. Slamon, D. J. et al., N. Engl. J. Med. 2001; 344: 783-792. 또한, 급성 골수 백혈병(AML)에서 FLT-3을 표적하는 유사한 키나제 억제제 전략이 장래에 단계 II 임상적 시도를 결과로 함을 나타낸다. mith, B. D. et al., Blood, 2004; 103: 3669-3676. t(4;14) 골수종에서 FGFR3 억제제의 임상전 연구는 또한 표적된 치료에 대한 그럴듯한 후보자로서 이 RTK를 확인하였다. FGFR3, PD173074 및 SU5402의 2개의 길항제가 성장을 억제하였으며 돌연변이 FGFR3을 발현시키는 MM 세포의 아포토시스를 유도하였다. Trudel, S. et al., Blood, 2004; 103:3521-3528; Paterson, J. L. et al., Br.J.Haematol., 2004; 124: 595-603; and Grand, E. K. et al., Leukemia, 2004; 18: 962-966. 이들 연구와 함께 이들 환자에 대한 FGF# 억제제의 임상적 발전을 지지한다. 불행하게도, PD173074는 클리닉을 위한 후보자 화합물이 아니며, FGFR3을 억제하기 위해 필요한 SU5402의 IC50은 생체 내에서 달성되지 않을 것이다.

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 FGFR3 및 FLT3, c-Kit, c-Fms, PDGFR 및 VEGFR을 포함하는 클래스III, IV 및 V RTK의 효력있는 억제제이다. 이 연구에서, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 WT 및 돌연변이 FGFR3 17 티로신 키나제의 고도로 활성인 억제제인 것으로 실증되었다. 광범위한 스펙트럼의 RTK에 대한 이 억제제의 활성은 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 키나제 도메인에 대한 결합을 위한 엄격한 입체형태 요건을 덜 요구하며 많은 FGFR 돌연변이에 대한 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 보유된 활성과 일치함을 의미한다. 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 처리는 FGFR3을 지니는 MM 셀라인 및 초기 환자 샘플의 아포토시스 세포사를 선택적으로 유도하였다. MM의 치료를 위한 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 잠재적 임상적 적용을 이중이식 마우스 모델을 사용하여 더 확인하였으며, 여기서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 처리는 생체 내 FGFR3 활성을 억제하였고 종양 퇴행을 진행시켰으며 질병 진행을 현저히 감소시킨다.

데이타는 FGFR3가 MM 세포에서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 1차 표적임을 암시하지만, oPM2 세포는 그들이 더 선택적인 FGFR3 억제제 PD173074에 반응하지 않을 때 이 널리 활성인 RTK 억제제에 반응하였음을 주지하는 것이 중요하다. Trudel, S. et al., Blood, 2004; 103: 3521-3528; and Paterson, J. L. et al., Br. J. Haematol., 2004; 124: 595-603. 이 셀라인은 높은 기저 수준의 AKT 인산화(데이타 나타내지 않음) 및 쌍대립인자계 PTEN 결실을 특징으로 한다. 본 발명자들의 결과와 일치하여, Grand 등은 복합 표적 RTK 억제제, SU5402가 OPM2 세포의 독성 반응을 유도한 반면, PD173074는 아포토시스를 유도하지 못하였다. Grand, E. K. et al., Leukemia, 2004; 18: 962-966. 이들 발견은 또한 이미 정의한 바와 같이 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 골수종 세포 생존능력에 중요한 다른 표적을 표적으로 한다는 가능성을 높이며, 이 사실은 FGFR3가 질병 진행 중 때때로 부재하며, 따라서 다른 다운스트림 신호화 매개자에 의해 대체될 수도 있는 주어진 증명에 더 관련있다.

후자의 관점을 염두에 두고, t(4;14) 골수종에서 FGFR3의 임상적 적절성은 der(14) 염색체가 일부 골수종 환자에서 결실되어 있으며, 이것은 FGFR3가 없어도 되고 MMSET는 MM에서 t(4;14)의 실제로 원인이 되는 표적이다. Keats, J. J. et al., Blood, 2003; 101: 1520-1529; and Intini, D. et al., Br. J. Haematol., 2001; 114: 362-364. 더욱이, 모델 시스템의 연구는 WT FGFR3가 우세하게 형질전환하지 않아서, 형질전환을 보완하기 위한 발암 이벤트를 추가적 협력을 필요로 함을 나타낸다. Chesi, M. et al., Blood, 2001; 97: 729-736; and Li, Z. et al., Blood, 2001; 97: 2413-2419. 그러나, 상기 나타낸 데이타는 FGFR3를 무한정 발현시키는 초기 MM 세포가 추가적 유전 이벤트의 존재에도 불구하고 생존을 위한 이 경로에 여전히 의존적임을 나타낸다. 따라서, FGFR3는 TACC3 및 MMSET와 협력하여 작용하여 BM 미세 서식 환경에서 발현된 FGF 리간드에 의한 자극을 통하여 생존 신호를 제공한다. 이들 라인에 따라서, FLT3 돌연변이 및 고 수준 발현의 FLT3는 급성 림프모구 백혈병에서 설명되었으며, 여기서, MMSET와 유사한 유전자인 MLL이 또한 발현된다. Armstrong, S. A. et al., Cancer Cell, 2003; 3: 173-183. 이들 관찰은 티로신 키나제 및 트리토락스 유전자 사이의 가능한 상보성의 기작을 제안한다.

MM 셀라인에서 FGFR3 억제제의 연구는 구조적으로 활성인 수용체를 발현하는 유일한 셀라인이 FGFR3 억제에 반응하였음을 나타냈다. Trudel, S. et al., Blood, 2004; 103:3521-3528; and Paterson, J. L. et al., Br.J. Haematol., 2004; 124: 595-603. 이것은 독립적으로 BM 미세 서식 환경에서 성장하는 MM 셀라인을 사용하는 한계를 강조하며, 성장 및 생존에 대하여 스트로마에 의해 생성된 FGF에 더이상 의존적이지 않다. 그러므로, 초기 환자 재료를 사용하는 연구가 중요하다. 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 노출된 초기 MM 세포에 의해 예증된 세포 독성 효과는 이 약물이 WT 또는 돌연변이 FGFR3를 발현하는 환자에서 효과적인 치료법임을 나타낸다. 그럼에도 불구하고, 초기 MM 세포에서 관찰된 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온에 대한 단지 적당하고 지연된 세포독성 반응은 WT FGFR3의 억제가 그 자체

로 프로아폽토시스 신호를 유도하지 않지만, 강한 항-아폽토시스 신호의 철회를 결과로 할 것이다. 그러므로, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 가장 효과적인 사용은 KMS11 세포에서 예증된 바와 같이 텍사메타손과 같은 화학치료제와 조합될 수도 있다.

종양 성장을 지지하는 BM 미세 서식 환경의 중요성이 점차 분명해지고 있다. Mitsiades, C. S. et al., Cancer Cell, 2004; 5: 221-230; 및 Dalton, W. S. et al., Semin Hematol., 2004; 41: 1-5. 특히, IL-6 및 IGF-1과 같은 사이토킨 및 BMSC와의 직접적 상호작용이 약물 저항성을 수요하는 것으로 나타났다. 시험관 내 실험은 이들 국소분비(paracrine) 인자들이 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 항암 효과를 극복하지 못함을 예증한다. 또한, 그것의 표적 프로파일을 고려하건대, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 종양 성장을 지지하는데 관련된 BM 내 숙주-유도성 종양-관련 세포에 영향을 미칠 수도 있다. 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 생체 외 래트 대동 고리 어세이 뿐만 아니라 내피 세포 이동 및 피브린 겔 상에서 관 형성을 포함하는 몇가지 엔지오제네시스 어세이에서 유력한 항-엔지오제네시스 활성을 나타낸다. Wiesmann, M. et al., Proc AACR, 2003; 44: 934a. 따라서, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 처리된 마우스로부터의 종양은 대조군과 비교할 때 혈관이 더 적었다(데이타 나타내지 않음). 또한, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 MM에서 골 질환의 발병에 기여할 수도 있는 파골세포 활성화 인자인, M-CSF에 대한 수용체인, CSF-1R 활성을 억제함을 실증하였다. 이와 함께, 데이타는 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온이 BM 환경 및 BM 미세 서식 환경에서 직접 MM 세포를 강력하게 표적할 수 있음을 암시한다.

요약하면, 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온은 t(4;14) 골수종의 치료를 위한 FGFR3의 신규하고 유력한 소분자 억제제를 나타낸다. MM 셀라인 및 초기 환자 샘플에서 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 세포독성 효과, 및 BM 환경을 우호적으로 조절하는 잠재력을 암시하는 표적 프로파일은 이것이 이 나쁜 예후의 그룹에서, 특히 조합 치료법에서 효과적인 치료법이 될 것임을 예상하게 한다. 이 치료 전략의 궁극적인 성공은 현재 t(4;14) MM의 치료의 4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온의 효험을 평가하기 위한 진행중인 임상적 시도의 결과를 기다리고 있다.

암의 치료 및 약물동력학적 연구

4-아미노-5-플루오로-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온 (화합물 1)의 항증식성 활성을 수많은 암 셀라인 및 초기 비-악성 셀라인에 대하여 테스트하였다. 방법은 다음과 같았다: 세포를 96-웰 플레이트에 평반배양하였고; 셀라인을 부착하기 위한 3 내지 5 시간 겔화 시간 후에, 화합물의 희석액을 첨가하고, 3일 후 생존가능 세포를 MTS 용액(Promega)에 의해 결정하였다. 490 nm의 흡광도를 측정하고 EC₅₀ 값을 비선형 회귀를 사용하여 계산하였다. HMVEC 어세이를 위해, 화합물을 5 mg/mL 재조합 VEGF의 존재하에 3일 동안 세포와 함께 배양시켰다. SCF/c-KIT 어세이를 위해, TF-1 및 H526 세포를 각각 40 ng/mL 및 100 ng/mL 재조합 SCF의 존재하에 3일 동안 배양하였다. 증식을 MTS 용액을 첨가하고 490 nm의 흡광도를 측정함으로써 평가하였다. EC₅₀을 비선형 회귀를 사용하여 계산하였다. 결과를 표 11에 나타낸다.

암 셀라인 및 내피세포의 서브셋에서, 증식은 KM12L4a 셀라인을 제외하고 화합물 1(MV4; 11: 구조적으로 활성인 FLT3의 발현; HMVEC: VEGFR2 매개 증식; TF-1: c-KIT 매개 증식)에 의해 표적된 RTK 상 그들의 의존성과 일관되게, EC₅₀ ≤ 50 nM로 억제되었다. 이 셀라인이 일부 표적된 ETK를 발현시키더라도(예를 들어, RT-PCR에 의해 결정된 VEGFR 1/2 및 PDGFR), 실험은 이들 각각의 RTK의 억제가 화합물 1과 함께 관찰된 유력한 항증식성 효과를 완전히 설명해주지는 않음을 나타냈다. 이 발견은 복합 RTK의 억제 또는 아직 확인되지 않은 효과들이 이 셀라인에서 화합물에 의해 매개되는 항증식성 효과의 원인이 될 수도 있음을 제안한다.

주요한 셀라인은 2개의 초기 셀라인 HMEC(사람 정상 포유동물 상피 세포) 및 PreEC(정상 사람 전립선 상피 세포)를 포함하는 1 내지 10μM의 EC₅₀을 갖는 화합물 1과 함께 배양되는 경우 항증식성 반응을 나타냈다. 시험관 내 결과와 일관되게, KM12L4a 및 MV4;마우스 내 11 이종이식의 성장은 생체 내 화합물 1에 의해 강력하게 억제되었다.

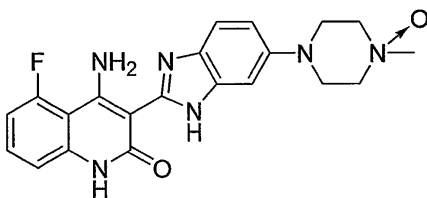
[표 11]

EC ₅₀ ≤ 50 nM	EC ₅₀ 0.4-1 μM	EC ₅₀ 1-10 μM	EC ₅₀ 10 μM
MV4; 11 (AML) KM12L4a (결장암) HMVEC (VEGF/VEGF R2 매개됨: 내피) TF-1 (SCF/ c-KIT 매개됨 ; AML)	RS4 (모두) 4T1 (마우스 유방암)	MDA-MB435(유방암) SKOV3(난소암) K562(CML) Ku812(CML) MOLT-4(모두) ARH77(다발성 골수종) HCT116(결장암) Du145(전립선암) PC3(전립선암) H209(폐암) H226(폐암) HT29(결장암) SW620(결장암) PrC(정상 전립선 상피) HMEC(정상 포유동물 상피)	U87 (뇌암)

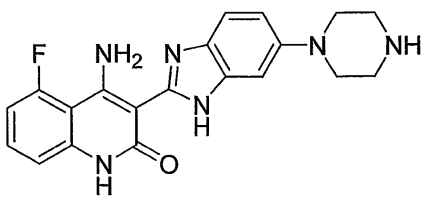
a 달리 나타내지 않는다면 모든 테스트된 셀라인은 사람 기원이었음.

대사산물의 확인

화합물 1의 2개의 대사산물을 확인하였으며 2주 독성한 연구로부터 풀 래트 혈장에서 부분적으로 특성화하였다. 1일 및 14일 투여된 동물 혈장을 30 또는 80 mg/kg, PO, 투여 그룹으로부터 UV 및 LC/MS에 의해 분석하였다. 두가지 확인된 대사산물은 피페라진 N-옥사이드 화합물 (화합물 2) 및 N-탈메틸화 화합물 (화합물 3)(이들 화합물의 합성 및 특성화를 위해 하기 과정 참조)이었다. 대사산물의 평가된 수준(UV 흡광도를 기초로 하며 기지의 화합물 1의 수준과 비교하여 사전 분석으로부터 동일한 샘플에서 정량화 하였음)이 표 12에 제공되어 있다. N-데스메틸 대사산물은 후 투약 풀 혈장의 모든 샘플에서 화합물 1보다 실질적으로 더 낮은 풍부함으로 존재하는 것으로 밝혀졌다. N-옥사이드 대사산물은 80 mg/kg 투여 그룹에서 14일에 24 시간 및 30 mg/kg 투여 그룹에서 1일에 1-2시간을 제외하고 화합물 1보다 낮은 풍부함으로 존재하는 것으로 관찰되었다(표 12). 대사 프로파일은 T_{1/2}여량이나 투여의 기간에 따라 변하지 않는다. 일반적으로 대사산물 수준은 투여량 상승과 함께 화합물 1 수준과 나란하게 증가한다.



화합물 2



화합물 3

투여 기간, 1일 대 14일, 두가지 투여 그룹은 단독으로(표 12) 또는 화합물 1 수준과 비교하여 대사산물의 혈장 수준의 증가를 결과로 가져오지 않는 것으로 보인다. 화합물 1 수준은 투여량의 기간과 함께 감소하며 이것은 또한 대사산물 수준의 증가에 의해 반영된다. 이것은 도입이 발생하는 경우, 이들 2개의 순환 단계 I 대사산물에 대하여 화합물 1의 증가된 대사산물로 반영되지 않음을 암시한다. 화합물 1을 함유한 14일, 24 시간 샘플 및 1일, 24 시간 샘플보다 더 낮은 수준의 대사산물은 30 또는 80 mg/kg의 1일 투약 요법으로 대사산물 또는 화합물의 축적이 이루어지지 않음을 나타낸다. N-옥사이드 대사산물은 80 mg/kg 투여 그룹에서 모든 분석된 시간 지점에서 그러나, 30 mg/kg 투여 그룹에서 1일 후 24 시간 지점을 제외하고는 N-데스메틸 대사산물보다 더 풍부하게 존재한다. N-데스메틸 대사산물 수준은 화합물 1의 것보다 더 서서히 떨어지는 것으로 보이며, 이것은 보다 긴 $T_{1/2}$ 를 암시하며 이 대사산물의 혈장 수준이 그것의 제거율에 의해 결정되는 듯 하며 반대로, 그것의 형성률은 N-옥사이드에 관한 듯하지 않음을 나타낸다.

[표 12]

래트 혈장에서 화합물 1 수준 및 평가된 화합물 1 대사산물 수준

투여량 (mg/kg)	일수	샘플 시간(hr)	Des-CH ₃ (ng/ml) ¹	N-옥사이드 (ng/ml) ¹	화합물 1 (ng/ml) ²
30	1	0	0	0	0
30	1	1-2	14	1090	635
30	1	4-8	48	310	943
30	1	24	22	25	54
30	14	0	6	1.3	20
30	14	1-2	6	135	467
30	14	4-8	12	220	442
30	14	24	4	0.4	8
100	1	0	0	0	0
100	1	1-2	35	424	1212
100	1	4-8	84	779	2075
100	1	24	83	137	500
100	14	0	15	67	162
100	14	1-2	17	122	628
100	14	4-8	19	533	1099
100	14	24	10	102	33

1: 대사산물 수준은 화합물 1 UV 지역과 비교하여 대사산물 UV 흡광도 지역을 기초로 하고 사전 보고된 화합물 1 수준을 사용하여 평가하였다.
2: 화합물 1 수준은 본원에서 분석된 동일한 혈장 샘플로부터 각각의 연구에서 미리 정량화하였다.

화합물 1-3의 IC₅₀

수많은 단백질 티로신 키나제의 키나제 활성을 화합물 1-3에 대하여 상기 제시한 과정을 사용하여 측정하여 표 13에 나타낸 IC₅₀ 값을 제공하였다.

[표 13]

화합물	IC ₅₀ (μM)					
	VEGFR flt	VEGFR flk1	bFGFR	PDGFR	Flt3	c-kit
화합물 1	0.010	0.013	0.008	0.027	0.0001	0.0015
화합물 2	0.004	0.009	0.005	0.010	0.0004	0.0002
화합물 3	0.019	0.012	0.019	0.037	0.0001	0.0002

KM12L4a 사람 결장 종양 모델에서 경구 투약

이 달일 제제 연구는 KM12L4a 사람 결장 종양 모델에서 화합물 1의 매일 경구 투약을 평가하였다.

7-8 주된(Charles River) 암컷 Nu/Nu 마우스를 오른쪽 옆구리에 피하로 2×10^6 KM12L4a 세포를 이식하였다. 처리는 평균 종양 부피가 125 mm^3 에 달한 7일 후 시작하였다. 이것을 1일 연구로 설계하였다. 화합물 1을 10 mM H_3PO_4 의 용액으로 제조하고 경구 급식에 의해 투여하였다.

7개의 치료 그룹이 연구에 포함되었다($n=10/\text{그룹}$): 비히클(물) 경구, 1일 1회; 및 6 그룹의 화합물 1 투여량: 3, 10, 30, 100, 200, 300 mg/kg 경구, 1일 1회.

혈장 샘플을 다양한 일수에 각각의 투여 그룹의 위성 동물로부터 취하여 종양-부담 마우스($N=2/\text{시간 지점}/\text{투여 그룹}$)에서 화합물의 약물동역학을 특성화하였다. 화합물 1의 조직 및 종양 농도를 22일에 투여 후 8 및 24 시간에 100 및 200 mg/kg 투여 그룹의 동물로부터 수집된 샘플에서 결정하였다.

혈장 화합물 1 농도를 1 내지 8000 ng/mL의 측정 범위 및 1 ng/mL의 최저 정량(LLOQ)을 갖는 비-확인 LC/MS/MS 어세이에 의해 결정하였다(Charles River Laboratories, Worcester, MA). 또한, 조직 및 종양 화합물 1 농도를 20 내지 43740 ng/g 및 20 ng/g의 LLOQ를 갖는 비-확인 LC/MS/MS 어세이를 사용하여 결정하였다.

합성 약물동역학 파라미터(C_{max} 및 AUC)를 각각의 샘플링 날짜에 각 투여 그룹의 평균 혈장 화합물 농도-시간 데이터로부터 표준 비구획된 분석을 사용하여 획득하였다(WinNonlin Professional, 버전 4). 보고된 AUC 값은 3 농도-시간 데이터 포인트를 사용하여 결정하였다. 사전투여 농도값을 투여 직전에 관찰된 값으로 보고하였다.

종양 성장의 중대한 투약-의존성 억제를 치료의 4-7일까지 모든 투여량에서 관찰하였다(표 14 참조). 계산된 ED_{50} 은 17 mg/kg이었다. 초기 크기의 >50%의 종양 퇴행이 20 및 300 mg/kg에서 화합물 1로 투여된 대부분의 마우스에서 관찰되었으나, 이들 투여량은 전체 연구 기간 동안 허용되지 않았다. 12-16일까지, 300 mg/kg으로 처리된 마우스는 20-30% 체중을 손실하였으며 안락사시켰다. 200 mg/kg으로 처리된 것에서, 10 중 1을 22% 중량 손실과 함께 14일에 안락사시켰으며, 나머지 마우스를 >25% 중량 손실과 함께 21-24일에 안락사시켰다. 마우스를 100 mg/kg으로 37일 동안 투여하였으며 초기 중량의 98%에서 유지시켰고; 종양을 이 투여량에서 안정하게 유지시켰다(도 29). 비히클 그룹을 9일에 분해시키고, 종양 성장 억제(TGI)를 계산하였다(표 14).

[표 14]

화합물 1의 투여 반응 활성

매일 투여량 화합물 1 ($n=9-10/\text{gp}$)	종양 부피 9일 평균 $\pm$ SD (mm^3)	처리군 대조군	% 종양 성장 억제	p 값 대 비히클
비히클	1333 ± 283	-	-	-
3 mg/kg	1168 ± 202	0.88	12	0.1519
10 mg/kg	861 ± 321	0.65	35	0.0037
30 mg/kg	553 ± 213	0.42	58	≤ 0.00001
100 mg/kg	263 ± 108	0.20	80	≤ 0.00001
200 mg/kg	98 ± 40	0.07	93	≤ 0.00001
300 mg/kg	74 ± 30	0.06	94	≤ 0.00001

투여의 둘째 날에, 화합물 1의 혈장 농도는 모든 투여 그룹에서 투여(표 15)와 비례하여 증가하였다. 적어도 2주 동안 복합 투여한 후, 혈장 농도는 2일의 것들과 필적하여서, 마우스에서 매일 1회 투여에서 축적이 없음을 암시하였다. 이와 유사하게, 3, 8, 및 15일에 수집된 화합물의 혈장 농도는 각각의 투여 그룹에서 유사하여, 꾸준한 상태가 2일 후에 달성되었음을 암시하였다. 따라서, 이들 데이터는 화합물 1이 종양-부담 마우스에서 투여량- 및 시간-의존성 약물동역학에 따름을 암시한다.

35-60%의 종양 성장 억제가 각각 10 및 30 mg/kg의 투여량에서 관찰되었다. C_{max} 및 AUC 값에 의해 평가되는 바와 같이 화합물 1의 대응하는 혈장 노출은 163-742 ng/mL 및 1420-5540 ng*hr/mL의 범위에 달했다. 대응하는 혈장 사전투여 농도값은 2-135 ng/mL에 달했다.

[표 15]

마우스 부담 SC KM1214a 종양에 화합물 1의 매일 1회 경구 투여 후
복합 화합물 1 약물동력학 파라미터 및 혈장 도-시간 데이터

투여량 (mg/kg/일수)	일수	복합 약물동력학 파라미터		평균 혈장 농도 (ng/mL)			
		C _{max} (ng/mL)	AUC (ng*hr/mL) ¹	(hr)			
				0*	2	8	24*
3	2	48	420		48.0	12.7	11.1
	8	--	--	1.55			
10	2	163	1420		163	67.3	2.72
	8	--	--	2.37			
	15	--	--	3.95			
	17	--	--		136	65.8	
30	2	742	5540		742	228	8.42
	8	--	--	7.37			
	15	--	--	23.7			
	17	--	--		416	123	
100	2	1560	18500		1560	1050	97.8
	8	--	--	135			
	15	--	--	54.7			
	22	1550	21200		1550	1330	47.7
200	2	2500	47200		2370	2500	1270
	8	--	--	454			
	15	--	--	434			
	22	1940	31600		1940	1400	1050
300	2	3450	61300		3450	2900	1950
	8	--	--	911			
	15	--	--	1220			
	18	2980	58400		2440	2250	2980

¹ AUC 3 농축-시간 데이터 쌍으로부터 계산됨
 -- 결정되지 않음
 * 사전투여 농도

22일에 화합물 1의 조직 농도는 각각의 2개의 샘플링 시간(투여후 8 및 24 시간)에서 100 및 200 mg/kg 투여 그룹의 혈장 내 농도 보다 더 높았다(표 16). 화합물 1의 뇌 및 심장 농도는 혈장 내 농도보다 13- 내지 34-배 높은 반면, 간, 폐, 및 신장 농도는 이들 2개의 투여 그룹에서 투여후 8 또는 24 시간에 혈장 내 농도보다 40- 내지 126-배 높았다. 일반적으로, 8시에 조직에 대한 혈장 농도의 비는 24 시간의 것과 필적하였다. 더욱이, 24시에 조직 농도는 8시의 것과 비교하여 일관되게 낮았다. 이와 함께, 이것들은 화합물 1의 조직 농도가 혈장 내 것과 나란하게 하락하는 듯한 것을 암시하였다. 따라서, 화합물 1은 혈장에 비하여 조직(뇌 포함)으로 널리 분포되는 것으로 보이지만 복합 경구 투여 후 조직에 축적되지는 않는다.

[표 16]

KM12L4a 종양-부담 마우스에 100 또는 200 mg/kg/일수 화합물 1의 매일 1회 경구 투여 후 22일에 평균 조직, 종양 및 혈장 농도

투여량 (mg/kg)	시간 (hr)	조직 농도(ng/g)						혈장 농도 (ng/mL)
		뇌	심장	신장	간	폐	종양	
100	8	16900	24700	83700	107000	87500	48500	1330
	24	675	1630	3900	5080	3170	16900	47.7
200	8	24200	40400	143000	176000	277000	107000	1400
	24	9160	18700	82800	109000	41600	87900	1050

N=2/시간지점/투여 그룹, 24시간에 200 mg/kg을 제외하며, N=1임

22일에 종양 화합물 1 농도는 각각 2개의 샘플링 시간(투여후 8 및 24 시간)에 100 및 200 mg/kg 투여량에서 혈장 내 농도보다 37- 내지 354- 더 높았다. 그러나, 24 시간에 종양 농도는 이들 2개의 투여 그룹에서 투여후 8시의 농도 보다 단지 17 내지 65% 낮았으며, 다른 정상 조직(뇌, 심장, 간, 폐, 및 신장과 같은 것)으로부터의 제거율과 비교하여 종양으로부터 다소 더 낮은 제거율을 암시하였다. 따라서, 화합물 1은 혈장에 비하여 종양에 대해 광범위하게 분포되지만 혈장 또는 정상 조직에 비하여 종양 내 우위적 보유력을 나타낼 수도 있다.

요약하면, 화합물 1의 효험 및 허용가능성은 치료의 4 내지 7일 후 현저한 억제로서 투여량 관련하였다. 종양 퇴행은 300 및 200 mg/kg에서 관찰되었으며; 이들 투여량은 각각 약 14 및 21일 동안 매일 허용되었다. 중량 손실은 독성과 관련한 임상적 신호였다. 100 mg/kg의 투여량이 대조군과 비교하여 80%의 종양 성장 제로서, 불리한 임상적 신호를 갖지 않고 37일 동안 허용되었다. 30 mg/kg이 60%까지 성장을 억제하였다. 화합물 1은 종양-부담 마우스 내 투여량- 및 시간-의존성 약물동역학을 증명하였다. 35-60% 종양 성장 억제와 관련한 혈장 화합물 1 Cmax, AUC, 및 Cmin 값은 각각 163-742 ng/mL, 1420-5540 ng*hr/mL, 및 2-135 ng/mL이었다. 화합물 1은 조직으로 널리 분포되었으나, 복합 경구 투여 후 조직에 축적되지 않는 것으로 보였다. 경구 투여 후 다른 조직에 비하여 종양의 화합물 1의 보유력이 우세한 경향이 있다.

PC3 사람 전립선 종양 모델 내 간헐적 경구 투약

이 단일 제제 연구는 PC3 사람 전립선 종양 모델 내 화합물 1의 간헐적 경구 투약을 평가하였다.

SCID 마우스에 피하로 PC3 사람 전립선 세포를 이식하였다. 처리는 종양이 150 mm³에 달했을 때 시작하였다. 이것을 연구 1일로 설계하였다. 화합물 1을 물 중 용약으로서 제형하고 경구 급식에 의해 투여하였다.

5개의 처리 그룹은 본 연구에서, (n = 10/그룹): 비히클(물) 경구, 1일 1회; 및 100 mg/kg의 화합물 1 투여량의 4개의 그룹 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회.

표 17에서 나타낸 바와 같이, 현저하고 유사한 종양 억제 결과가 모든 처리 그룹에서 관찰되었다. 연구는 11일에 매일 투여 그룹에 대하여 조사하였다. 연구는 나머지 그룹에 대하여 연구 25일에 종결되었으며 평균 종양 부피가 측정되었고 비히클과 비교하였다. 독성%의 임상적 표시로서 중량 손실을 각 그룹에 대하여 측정하였다.

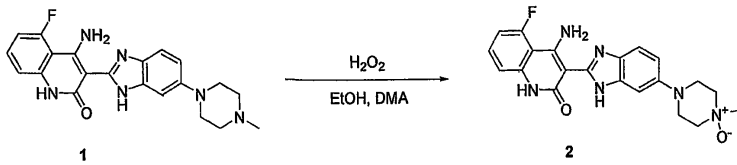
[표 17]

그룹	n	총 투여 화합물 1	평균 종양 부피 일수 25	% TGI 대 비히클	평균 % Wt. 손실(범위)
비히클	10		2011		13 (1-24%)
100mpk 1-11	8	11	790	60%	12 (3-35%)
100 mpk	10	13	507	75%	4 (0-13%)
100mpk	10	9	645	68%	4 (0-11%)
100mpk	9	7	686	66%	10 (5-17%)

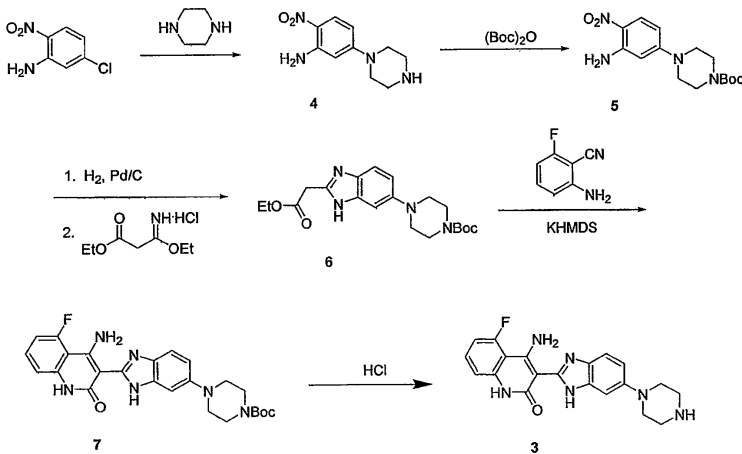
4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸-4-옥시도피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온(화합물 2) 및 4-아미노-5-플루오로-3-(5-피페라진-1-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온(화합물 3)의 합성

화합물 1의 확인된 대사산물의 구조를 확증하기 위해, 대사산물을 독립적으로 합성하였다.

화합물 1의 N-옥사이드 대사산물인 화합물 2를 하기 반응도에서 나타낸 바와 같이 합성하였다. 화합물 1을 에탄올, 디메틸아세트아미드 및 과산화수소의 혼합물에 가열하였다. 반응의 완성시에, 화합물 2를 여과에 의해 분리하고 에탄올로 세척하였다. 필요한 경우, 화합물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 더 정제하였다.



화합물 1의 N-데스메틸 대사산물인 화합물 3을 하기 반응도에 나타난 바와 같이 합성하였다. 5-클로로-2-니트로아닐린을 피페라진으로 처리하여 4를 수득하고 이것을 후속하여 부틸옥시카르보닐 (Boc) 기로 보호하여 5를 수득하였다. 니트로기의 환원 후 3-에톡시-3-이미노프로피온산 에틸 에스테르로의 응축은 6을 제공하였다. 염기로서 칼륨 헥사메틸디실라이드를 사용하여 6-플루오로안트라닐로니트릴과 함께 6의 응축은 7을 수득하였다. 미정제물 7을 수성 HCl로 처리하여 정제 후 황색/갈색 고체로서 원하는 대사산물을 수득하였다.



모델 평가

이 연구를 FGF 보충된 마트리젤 모델에서 화합물 1의 항엔지오제네시스 그랑한 화합물 1을 평가하였다.

11-12주 된 암컷 BDF1 마우스(Charles River, Wilmington, MA)는 2 μ g FGF-2로 보충된 0.5 mL 마트리젤(BD Biosciences, Bedford, MA)로 피하 이식하였다. FGF-2 보충된 혈관 형성(혈관신생 또는 엔지오제네시스)을 동물로부터 그들을 제거한 후 마트리젤 플러그 내 헤모글로빈 수준을 측정함으로써 정량화하였다.

테스트 품목의 경구 투여는 마트리젤 이식 1일 전에 시작하였고 8 투여 동안 1일 1회 계속하였다. 화합물 1을 10 mM H₃PO₄ 중 용액으로서 제형하였다. 12 처리 그룹이 포함되었다: 비히클 (10 mM H₃PO₄) 경구, 1일 1회 x 8 일(2 대조군 그룹; 비보충된 마트리젤(기저라인 헤모글로빈 수준) 또는 FGF-보충된 마트리젤(양성 대조군)로 이식된 마우스; 3, 10, 30, 100, 200, 300 mg/kg 경구, 1일 1회 x 8 일에 투여된 화합물 1. 각 그룹당 4인 200 및 300 mg/kg에서 투여된 마우스를 제외하고, 각 그룹 당 8 마우스가 존재하였다.

비히클로 처리된 마우스와 비교하여 화합물-처리된 마우스에서 헤모글로빈 수준의 억제%는 화합물의 항엔지오제네시스 효능을 나타낸다. 결과를 각 마트리젤 플러그에 대한 총 헤모글로빈(mg/dL)으로서 표현하였다. EC₅₀은 약 50% 까지 엔지오제네시스를 효과적으로 억제하는 투여량으로서 정의된다. 헤모글로빈 농도는 마우스로부터 제거된 균질화 마트리젤 플러그 및 트라브킨 시약(Sigma Diagnostics, St.Louis MO)을 포함하는 흡광도 분광기를 사용하여, 순간 냉동에서 결정하였다.

화합물 1의 혈장 농도를 평가하기 위해, 혈액을 8 연속 투여 후(8일) 2 및 24 시간에 수집하였다. 200 및 300 mg/kg 투여 그룹에서, 혈액을 단지 2 시간 지점에 수집하였다. 1의 혈장 농도를 1 내지 8000 ng/mL의 측정 범위 및 1 ng/mL의 최저 정량(LLOQ)을 갖는 비-확인 LC/MS/MS 어세이에 의해 결정하였다(Charles River Laboratories, Worcester, MA).

8일에, 마트리겔 플러그 내 헤모글로빈 수준 및 화합물 1의 혈장 농도를 측정하였다. 동물을 관찰하고 체중을 연구 내내 측정하였다.

화합물 1은 비히클 처리된 동물로부터의 플러그와 비교하여 평가된 각 투여량에서 마트리겔 플러그 내 헤모글로빈 농도의 현저한 억제를 결과로 하였다(도 18). 계산된 ED₅₀은 2.6 mg/kg이었다. 3 및 10 mg/kg 투여량은 54% 및 57% 억제를 각각 결과로 한 반면, 30, 100, 200 및 300 mg/kg 투여량은 헤모글로빈을 비보충 마트리겔의 수준으로 감소시켜서, FGF-보충된 대조군과 대한 70-92% 억제를 결과로 하였다. 8일에 투여 2시간 후 화합물 1의 혈장 농도는 3 mg/kg에서 44 ng/mL 내지 300 mg/kg에서 3920 ng/mL에 이르는 농도로 투여량 비례적 증가를 보였다(표 19). 모든 투여량이 잘 허용되었으며 중량 손실이 관찰되지 않았다.

[표 18]

화합물 1의 경구 투여 후 마트리겔에서 마트리겔 플러그 억제의 Hb 농도의 헤모글로빈 농도 및 투여량 의존성 감소

처리	n	평균 Hb $\pm$ SD mg/dL	% Hb 억제 대 마트리겔 + FGF 의 비히클 처리	p 값 t-테스트 대 비히클 처리 마트리겔 FGF
마트리겔 단독	8	26 $\pm$ 15		
마트리겔 FGF + 비히클	8	69 $\pm$ 34		
300mg/kg 1	4	6 $\pm$ 0.8	91 %	0.005
200mg/kg 1	4	8 $\pm$ 0.3	89 %	0.004
100mg/kg 1	8	14 $\pm$ 7	80 %	<0.0005
30mg/kg 1	8	20 $\pm$ 8	71 %	<0.0005
10mg/kg 1	8	29 $\pm$ 16	58 %	0.010
3mg/kg 1	8	32 $\pm$ 14	54 %	0.012

[표 19]

8 연속 투여 후 측정된 화합물 1의 혈장 농도

화합물 1 투여량(mg/kg/일수)	평균 혈장 농도 @ 2 hr# (ng/mL)	평균 혈장 농도 @ 24 hr# (ng/mL)
3	44	0 ^a
10	123	0 ^a
30	339	1.4
100	954	24
200	1910	NS
300	3920	NS

a 낮은 정량화의 한계 이하의 혈장 농도($\leq$ 1ng/mL)
NS = 샘플이 수집되지 않았음
투여 후 2 시간 및 24시간에 수집된 샘플

1의 혈장 농도(투여후 2 시간)는 투여량에 비례하여 증가하였다. 마트리겔 플러그의 헤모글로빈 함량의 투여량 및 혈장 농도 의존성 감소가 관찰되었다. 44 ng/mL의 혈장 농도(투여후 2시간, 8일)는 이 모델에서 항엔지오제네시스 활성과 관련된 것으로 보인다.

요약하면, 화합물 1의 헤모글로빈 억제는 처리 8일 후 현저한 억제와 함께, 투여량-의존적이다. 통계적으로 현저한 헤모글로빈 억제가 화합물 1의 모든 투여량에서 관찰되었다. 모든 투여량은 어떤 중량 손실도 잘 허용하지 않았으며 또는 역 임상적 신호가 관찰되었다. 44 ng/mL의 화합물 1 혈장 농도(투여후 2시간)는 이 모델에서 항엔지오제네시스 활성과 관련하였다.

원숭이 복합 경구 투여 실험

5 mg/kg BID 복합 경구 투여 연구로부터 원숭이 혈장 내 화합물 1의 대사산물 프로파일은 1일 및 14일 샘플에서 결정하였다. 하나의 대사산물을 확인하고 LC/UV 및 탈메틸화의 결과인 LD/MS/MS에 의해 특성화하였다(화합물 3). 부모(P) 화합물 1은 18.3 분의 크로마토그래피 보유시간과 함께 $m/z = 393.3$ 에서 $M+H^+$ 이온을 생산하였다. 탈메틸화 대사산물 ($P-CH_3$)은 $m/z = 379.3(M+H^+)$ 및 18.1분의 크로마토그래피 보유시간으로 확인되었다. 대사산물 및 화합물 1 사이의 14달톤의 질량 차이는 탈메틸화 화합물 1과 일치한다. 대사산물의 질량 및 크로마토그래피 보유력은 독립적으로 합성된 화합물 3과 동일하였다. 화합물 1의 피페라진 N-옥사이드에 대응하는 대사산물(N-옥사이드 화합물 2)은 이 투여 수준에서 혈장 내에서 검출되지 않았다. 흡광도 크로마토그램 356 nm에서 17.7 및 18.5분에서 UV 신호를 생성하는 성분은 메트릭스 성분이며 화합물 1과 비교하여 UV 스펙트럼을 기초로 하며 빈 혈장의 존재로 인하여 대사산물이 아닌것으로 결정되었다(투여 1일 시간 0).

탈메틸화 대사산물의 어림잡은 수준이 표 20에서 제공된다. 대사산물의 어림잡은 수준(화합물 1 당량으로)은 이 분석에서 획득한 화합물 1의 것에 대한 대사산물의 UV 흡광도 피크 높이 비율을 기초로 하며 이전의 정량적 분석 연구에서 동일한 샘플에서 결정된 화합물 1의 기지의 수준에 대한 흡광도 비율을 계산에 넣음으로써 추정하였다. 부모 화합물은 모든 풀 시간 지점에서 대사산물보다 더 풍부한 것으로 밝혀졌다. 화합물 1의 수준은 필수적으로 검출불가능한 N-데스메틸 대사산물과 나란하게 14일에 실질적으로 더 낮은 것으로 밝혀졌다. 결합된 단계 II 형 대사산물(글루쿠로니드 또는 설페이트)을 포함하는 다른 어떤 대사산물도 1 또는 14일의 투여량 투여의 이들 혈장 샘플에서 검출되지 않았다.

[표 10]

화합물 1(5 mg/kg, BID)의 복합 경구 투여를 갖는 래트 혈장(N=2)에서 화합물 1 수준 및 평가된 화합물 1 물질대사 수준.

투여량 (mg/kg/일수) ^a	일수	풀 샘플 시간 (hr)	(P-CH ₃) (ng/ml) ^b	화합물 1 (ng/ml) ^c
10	1	0	0	0
10	1	1, 2	8.5	28
10	1	4, 8	31	62
10	1	12, 13, 14, 16, 20, 24	10	21
10	14	0	ND	2
10	14	1, 2	ND	4.2
10	14	4, 8	ND	2.2
10	14	12, 13, 14, 16, 20, 24	ND	3.2

a. 래트를 12시간 간격(T=0 및 T=12 시간)으로 5/mg/kg 화합물 1 BID로 투여하였다.
b. 물질대사 수준은 이 연구에서 획득한 대사산물/화합물 1 UV 반응 비율을 기초로 평가하였으며 각각의 정량적 연구에서 이미 결정된 기지의 화합물 1 수준에 의해 계산하였다.
c. 이 표에서 나타난 화합물 1 수준을 각각의 연구로부터 사전 정량화된 수준의 값을 평균하였다.
ND: 검출되지 않음

약역학적 종점 분석

화합물 1로 처리 후 마우스로부터 수집된 혈장 및 종양을 포함한 연구를 수행하여 잠재적 약역학적 종점을 평가하였다. 화합물 1 처리 후 KM12L4a 종양 내 표적 조절의 분석은 VEGFR1, VEGFR2, PDGFR β , 및 FGFR1의 인산화가 시간- 및 투여량-의존성 방식으로 억제되었음을 나타냈다. 예를 들어, HMVEC 세포는 약 0.1 μ M의 IC₅₀으로 VEGF 매개 VEGFR2 인산화의 억제를 보였다. 또한, 화합물 1으로 내피 세포의 처리는 MAPK를 억제하였고 Akt 인산화는 VEGF에 의해 매개되었다.

더욱이, ERK(MAPK) 활성화의 시간- 및 투여량- 의존성 억제, 수용체 티로신 키나제의 다운스트림 표적은 KM12L4A 세포에서 0.1 내지 0.5 μ M에 이르는 IC₅₀으로 관찰되었다(KM12L4A 세포는 그들 표면상에서 PDGFR β 및 VEGFR1/2를 발현함). KM12L4A 세포를 무혈청 DMEM에서 화합물 1과 함께 3시간 동안 배양시켰다. 수확 후, 용해물을 SDS-Page에 의해 분리시키고 포스포-ERK 1/2 및 ERK 1/2 항체와 함께 조사하였다. 검출을 위해, ECL 시약(Amersham)을 사용하였다. 수용체 인산화 및 ERK 활성화에 있어서 화합물 1의 억제 효과는 처리 후 24시간 동안 유지되었다. MV4-11 세포 내 ERK 1/2의 인산화는 투여량-의존성 방식으로 0.01 내지 0.1 μ M의 IC₅₀에서 1에 의해 억제되었다.

현저한 활성이 HCT116 사람 결장 종양 모델의 생체 내에서 관찰되었다. HCT116 종양에서, 화합물 1은 투여량- 및 시간-의존성 방식으로 ERK(MAPK)의 인산화를 억제하였으며 종양의 조직학 분석의 현저한 변화가 관찰되었다.

임상전 모델에서 이들 PK/PD 평가는 화합물 1이 표적 수용체 및 다운스트림 신호화 분자, ERK(MAPK)의 투여량- 및 시간-의존성 억제를 보이는 것을 나타낸다. 이들 연구는 잠재적 바이오마커의 동정을 도와서 임상적 실험에서 화합물 1의 생물학적 활성의 모니터링을 지지할 것이다.

조직 분포

수컷 및 암컷 스프라그 다울리(Sprague Dawley) 래트에 대하여 ^{14}C -표지된 화합물 1의 단일 경구(PO) 투여량(5 mg/kg)의 투여 후 조직 내 방사성의 분포는 전신 방사능 사진촬영(WBA)에 의해 결정되었다. WBA를 위해 혈액 및 몸통을 투여후 24시간에 걸쳐서 구체화된 시간 지점에서 수집하였다. 혈장을 액체 섬광계측기(LSC)에 의해 방사성의 농도에 대하여 분석하였다.

^{14}C -1의 경구 투여 후, ^{14}C -1으로부터 유도된 방사능이 투여후 1시간까지 모든 조직을 통해 널리 분포하였으며, 투여후 4시간까지 대부분의 조직에서 Cmax에 도달하였다. 암컷 및 수컷의 조직 내 방사성의 총 분포가 유사하였다. ^{14}C -1-유도된 방사성이 혈장에서 보다 조직으로부터 더욱 서서히 제거되었다. 수컷 및 암컷에서, 24시간에 걸쳐서 위장관을 제외하고, ^{14}C -1의 가장 높은 조직 농도가 하더리안(Harderian) 샘, 부신, 신장 수질, 안와 내 누선, 및 안와 외 누선에서 검출되었다.

각각의 하기 화합물이 합성되었으며 본원에서 설명된 과정을 사용하여 분석하였다:

3-{5-[2-(에틸아닐리노) 에톡시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-4-히드록시-2(1H)-퀴놀리논; 3-[5-(4-아미노페녹시)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-히드록시-2(1H)-퀴놀리논; 3-{6-[2-(디메틸아미노)에틸](메틸)아미노}-1H-벤즈이미다졸-2-일}-4-히드록시-2(1H)-퀴놀리논; 4-히드록시-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 3-[5-(3-아미노-1-피롤리디닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-히드록시-2(1H)-퀴놀리논; 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)-퀴놀리논; 3-{5-[3-(디메틸아미노)-1-피롤리디닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-2(1H)-퀴놀리논; 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)-퀴놀리논; 4-아미노-3-[6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-3-[6-(3-아미노-1-피롤리디닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 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-피롤리디닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-2(1H)-퀴놀리논; 2-(4-아미노-2-옥소-1, 2-디히드로-3-퀴놀린일)-1H-벤즈이미다졸-6-카르복시이미다미드; 4-아미노-3-[5-(4-모르폴리닐카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-3-[5-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-3-[5-(디메틸아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-3-[5-(1-피페리디닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-3-[5-(2-티에닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-3-{5-[3-(1-피롤리디닐)프로폭시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-3-{5-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-3-[5-(3, 5-디메틸-1-피페라진일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-3-[5-(2, 6-디메틸-4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-3-[5-(4-메틸-1-피페라진일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[히드록시(옥시도)아미노]-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[2-(4-모르폴리닐) 에톡시]-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(4-메틸-1-피페라진일)-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[(1-메틸-3-피페리디닐) 옥시]-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-6-클로로-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-6-클로로-3-5-[3-(디메틸아미노)-1-피롤리디닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-6-[히드록시(옥시도)아미노]-3-{5-[2-(4-모르폴리닐) 에톡시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-5-[2-(4-모르폴리닐)에톡시]-3-{5-[2-(4-모르폴리닐)에톡시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(2-피리디닐메톡시)-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-6-플루오로-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노)-1-피롤리디닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-6-플루오로-2(1H)-퀴놀리논; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(테트라히드

로-2-푸란일메틸)아미노]-2(1H)-퀴놀리논; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(메틸아미노)-2(1H)-퀴놀리논; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(에틸아미노)-2(1H)-퀴놀리논; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-{{2-(1-메틸-2-피롤리디닐)에틸}아미노}-2(1H)-퀴놀리논; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(4-피페리디닐메틸)아미노]-2(1H)-퀴놀리논; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(4-플루오로아닐리노)-2(1H)-퀴놀리논; 4-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2(1H)-퀴놀리논; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(1H-벤즈이미다졸-6-일아미노)-2(1H)-퀴놀리논; 4-아닐리노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2(1H)-퀴놀리논; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(메톡시아미노)-2(1H)-퀴놀리논; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(1H-이미다졸-5-일메틸)아미노]-2(1H)-퀴놀리논; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(4-모르폴리닐아미노)-2(1H)-퀴놀리논; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-히드라지노-2(1H)-퀴놀리논; 4-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2(1H)-퀴놀리논; 4-(1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2(1H)-퀴놀리논; 4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-[6-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 4-[(2-히드록시에틸)아미노]-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 4-(메톡시아미노)-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-(3-피페리디닐아미노)-2(1H)-퀴놀리논; 3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(3-피페리디닐메틸)아미노]-2(1H)-퀴놀리논; 4-{{2-(디메틸아미노)에틸}아미노}-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(테트라히드로-2-푸란일메틸)아미노]-2(1H)-퀴놀리논; 4-{{2-(메틸아미노)에틸}아미노}-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-(3-피롤리디닐아미노)-2(1H)-퀴놀리논; 4-[(2-아미노-4-메틸펜틸)아미노]-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 4-[(2-아미노-3-메틸부틸)아미노]-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 3-(5,6-디메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(3-피페리디닐아미노)-2(1H)-퀴놀리논; 4-[(2-아미노시클로헥실)아미노]-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 4-[(2-아미노시클로헥실)아미노]-3-[5-(4-모르폴리닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-2(1H)-퀴놀리논; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시벤조[g]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(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]3-3(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일알미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]퀴놀린-2(1H)온; 3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-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}아세트이트; 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-카르복시산; 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-벤즈이미다

줄-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-일프로필)옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일} 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[(3-모르폴린-4-일프로필) 옥시]-1H-벤즈이미다졸-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-벤즈이미다졸-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-아미노-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-메틸 피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-5-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H- 벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노) 피롤리딘-1-일]-6-플루오로-1H-벤즈이 미다졸-2-일} 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-5-클로로-3-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸- 2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-6-클로로-3-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다 졸-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-(6-티오모르폴린-4-일-1H- 벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-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-피리딘-2-일피페라진-1-일)- 1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2- 일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-이미다조[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-메틸피페라진-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)퀴놀린 -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'-비피롤리딘-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 틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드; 2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-메틸-N-(1-메틸피롤리 딤-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드; 4-아미노-3-{5-[(5-메틸-2, 5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일)카 르보닐]-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}피페리 딤-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-아미 노-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-디히 드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트; 4-아미노-5-플루오로-3-[5-(피페 리딘-3-일아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모퀴놀

린-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-설포아미드; 4-아미노-6-이오도-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-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-6-이오도퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-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-클로로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-카르보니트릴; 4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6, 7-비스(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디클로로퀴놀린-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-4-카르복사미드; 4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(3-히드록시프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로[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]아미노}-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-모르폴린-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-일에틸)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; 에틸1-[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; 에틸1-[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-카르보나이트릴; 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-일)-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-이오도퀴놀린-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-(메틸설펜일)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-모르폴린-4-일프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.]옥트-3-일아미노]-6-클로로-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-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-4-[(2-(디메틸아미노)에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 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; 6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 4-{[(1R, 2R)-2-아미노시클로헥실]아미노}-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(2S)-2-아미노-3-메틸부틸]아미노}-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(4-아미노메틸)페닐]메틸]아미노}-6-클로로-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-[(피롤리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(1R)-1-(아미노메틸)프로필]아미노}-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]아미노}-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-4-[(3-(4-메틸피페라진-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-[(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(1H)-온; 6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-피페리딘-1-일메틸)아미노]퀴놀린-1(H)-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- yl-1H-벤즈이미다졸-2-일) 퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-피롤리딘-1-일메틸) 아미노] 퀴놀린-2(1H)-온; 6- 클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피롤리딘-3- 일아미노)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-4-[(2-(메틸아미노)에틸)아미노]-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-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(2-피페리딘-2-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-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-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(피페리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(2S)-피롤리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온; 6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(2R)-피롤리딘-2-일메틸]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-일아미노]-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-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온.

일부 구체예에서, 본 발명은 다음을 제공한다: 세린/트레오닌 키나제 또는 티로신 키나제를 억제하는 방법으로서, 티로신 키나제는 Fyn, Lck, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FLT-3, 또는 Tie-2로부터 선택되는 방법; 세린/트레오닌 키나제 또는 티로신 키나제에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법으로서, 티로신 키나제는 Fyn, Lck, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FLT-3, 또는 Tie-2로부터 선택되는 방법; 및 세린/트레오닌 키나제 또는 티로신 키나제에 의해 매개되는 생물학적 상태를 억제, 또는 치료하기 위한 약제의 제조에서의 사용으로서, 티로신 키나제는 Fyn, Lck, c-Kit, c-ABL, p60src, FGFR3, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FLT-3, 또는 Tie-2로부터 선택되는 사용. 이러한 구체예에서, 화합물은 상기 열거된 화합물 중 하나, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 화합물의 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 호변체의 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염의 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체, 또는 화합물의 혼합물, 거울상 이성질체, 호변체, 또는 염으로부터 선택된다. 일부 이러한 구체예에서, 본 발명은 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 제공한다. 또한, 본 발명은 이들 화합물을 이용하여 본원에서 설명된 세린/트레오닌 키나제 중 어떤 것을 억제하는 방법 및 이들 화합물을 이용하여 세린/트레오닌 키나제 중 어떤 것에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

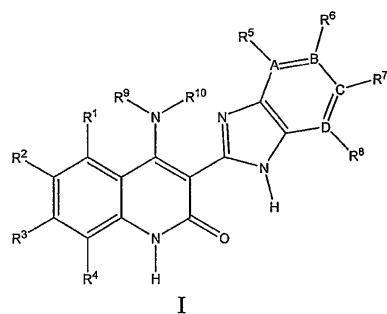
본원에서 인용된 모든 문서 또는 참고문헌들은 본원에서 충분히 제시한 바와 마찬가지로 전체가 모든 목적에 대하여 참고로 인용된다.

본 발명은 설명을 위해 본원에서 제시한 구체예에 한하지 않지만, 하기 청구항의 범주 내로서 그들의 이러한 모든 형태를 포함한다는 것이 이해된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 시험체에 투여하는 것을 포함하는 시험체에서 섬유아세포 성장 인자 수용체 3을 억제하거나 시험체에 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에 의해 매개되는 생물학적 상태를 치료하는 방법으로서, 구조식 I은 하기 구조를 가지며 섬유아세포 성장 인자 수용체 3은 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것이 혼합물의 투여 후 시험체에서 억제되는 것을 특징으로 하는 방법.



[식중

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 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 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 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S-헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 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)(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)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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)(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-헤테로시클릴 기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R² 및 R³는 -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, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-O-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-헤테로시클릴 기, -S(=O)₂-NH₂, 치환 및 비치환 -S(=O)₂-N(H)(알킬) 기, 치환 및 비치환 -S(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -S(=O)-헤테로시클릴 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 아릴옥시 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)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-아릴, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-아릴, 치환 및 비치환 -C(=O)-아랄킬, 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, C(=O)-O-아릴 기-C(=O)-O-아랄킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴 기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로부터 독립적으로 선택되며;

R⁴는 -H 및 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R⁵ 및 R⁸은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알콕시 기로부터 독립적으로 선택되며; 또는 R⁵는 A가 질소라면 부재할 수도 있으며; 또는 R⁸은 D가 질소라면 부재할 수도 있으며;

R⁶ 및 R⁷은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아릴알킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -SH, 치환 및 비치환 -S-알킬 기, 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)₂ 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 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)(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)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(알킬)-C(=O)-헤테로시클릴알킬, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-알킬 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 -N(H)-S(=O)₂-헤테로시클릴알킬 기, 치환 및 비치환 -C(=O)-알킬 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)(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-헤테로시클릴 기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-O-헤테로시클릴알킬 기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R⁶는 B가 질소라면 부재하고; 또는 R⁷은 C가 질소라면 부재하고;

R⁹은 -H, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알킬 기, 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 치환 및 비치환 알케닐 기, 치환 및 비치환 아릴 기, 치환 및 비치환 아랄킬 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴알킬 기, -OH, 치환 및 비치환 알콕시 기, 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시 기, -NH₂, 및 치환 및 비치환 헤테로시클릴아미노알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R¹⁰은 H임].

청구항 2.

제 1 항에 있어서, A, B, C, 및 D는 모두 탄소인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3.

제 2 항에 있어서, R^9 은 H인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.

제 3 항에 있어서, R^1 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬 기, 치환 또는 비치환 시클로알킬 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬 기, 치환 또는 비치환 알콕시 기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시 기, 또는 치환 또는 비치환헤테로시클릴알콕시 기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.

제 3 항에 있어서, R^1 은 F인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.

제 3 항에 있어서, R^2 는 -H, -Cl, -F, -Br, -I, -NO₂, -CN, 1 내지 8 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알킬, 치환 또는 비치환 페닐 기, 치환 또는 비치환 티오펜 기, 치환 또는 비치환 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐 기, 치환 또는 비치환 피리디닐 기, 치환 또는 비치환 직선 또는 분지형 사슬 알콕시 기, 치환 또는 비치환 피리디닐알콕시 기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노 기, 또는 -CO₂H로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7.

제 3 항에 있어서, R^2 는 H인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8.

제 3 항에 있어서, R^3 는 -H, -F, -Cl, -Br, 메톡시, 또는 디메틸아미노 기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9.

제 3 항에 있어서, R^3 는 H인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10.

제 3 항에 있어서, R^4 는 H인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11.

제 3 항에 있어서, R^5 는 H이고 R^8 은 H인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12.

제 3 항에 있어서, R^6 또는 R^7 중 적어도 하나는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13.

제 12 항에 있어서, R^6 또는 R^7 중 적어도 하나는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 기이고 헤테로시클릴 기는 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 티오모르폴린, 호모피페라진, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로푸란, 또는 테트라히드로피란으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14.

제 12 항에 있어서, R^6 또는 R^7 중 적어도 하나는 치환 또는 비치환 모르폴린 기, 또는 치환 또는 비치환 피페라진 기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15.

제 12 항에 있어서, R^6 또는 R^7 중 하나는 N-알킬 치환 피페라진인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16.

제 12 항에 있어서, R^6 또는 R^7 중 하나는 N-메틸 피페라진인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17.

제 3 항에 있어서, R^6 또는 R^7 중 하나는 N-알킬 치환 피페라진이고 나머지의 R^6 또는 R^7 은 H이며, 또한 R^5 및 R^8 은 모두 H인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18.

제 1 항에 있어서, 생물학적 상태는 다발성 골수종이며 피험체는 t(4;14) 염색체 전위를 갖는 다발성 골수종 환자인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19.

제 1 항에 있어서, 생물학적 상태는 다발성 골수종이고, 피험체는 다발성 골수종 환자이며, 다발성 골수종은 섬유아세포 성장 인자 수용체 3을 발현하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20.

제 1 항에 있어서, 피험체는 다발성 골수종 세포를 갖는 다발성 골수종 환자이고, 또한 아폽토시스 세포사가 피험체에 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물의 투여 후 다발성 골수종 세포에서 유도되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21.

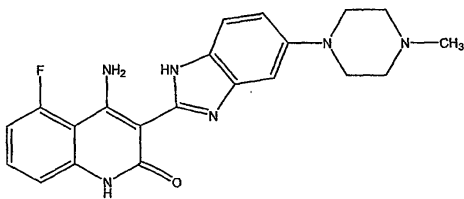
제 1 항에 있어서, 피험체는 다발성 골수종 환자이며, 또한, 골용해성 뼈손실은 피험체에 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 투여한 후 피험체에서 유도되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22.

제 1 항에 있어서, 구조식 I의 화합물 또는 그것의 호변체의 락테이트 염을 피험체에 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23.

제 1 항에 있어서, 구조식 I의 화합물은 하기 식을 갖는 것을 특징으로 하는 방법

**청구항 24.**

제 23 항에 있어서, 생물학적 상태는 다발성 골수종이며 피험체는 t(4;14) 염색체 전위를 갖는 다발성 골수종 환자인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25.

제 23 항에 있어서, 생물학적 상태는 다발성 골수종이며, 환자는 다발성 골수종 환자이고, 다발성 골수종은 섬유아세포 성장 인자 수용체 3을 발현하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26.

제 23 항에 있어서, 피험체는 다발성 골수종 세포를 갖는 다발성 골수종 환자이며, 또한, 아폽토시스 세포사가 구조식 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 피험체에 투여한 후 다발성 골수종 세포에서 유도되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27.

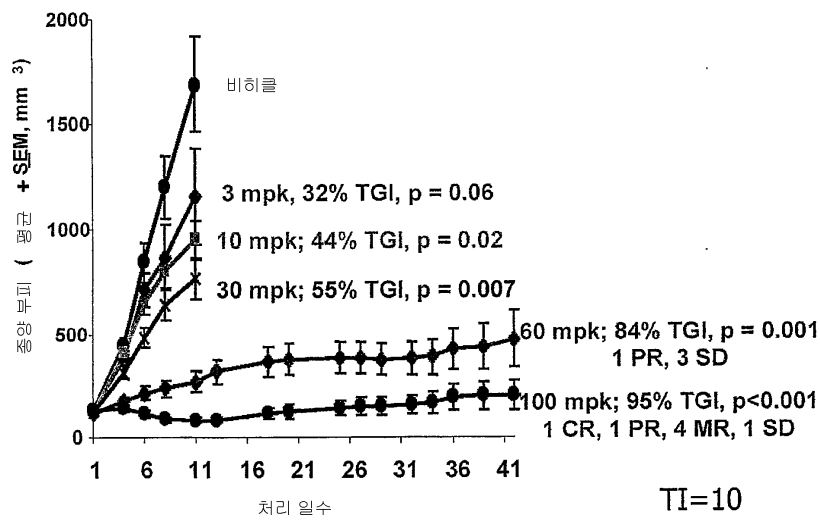
제 23 항에 있어서, 피험체는 다발성 골수종 환자이며, 또한 골용해성 뼈 손실이 구조식 I의 화합물, 화합물의 호변체, 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 호변체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그것의 혼합물을 피험체에 투여한 후 피험체에서 유도되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28.

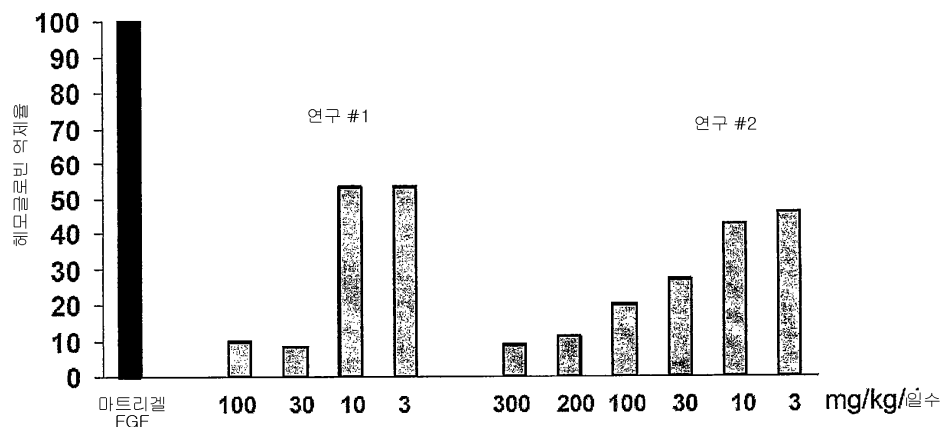
제 24 항에 있어서, 구조식 I의 화합물 또는 그것의 호변체의 락테이트 염을 피험체에 투여시키는 것을 특징으로 하는 방법.

도면

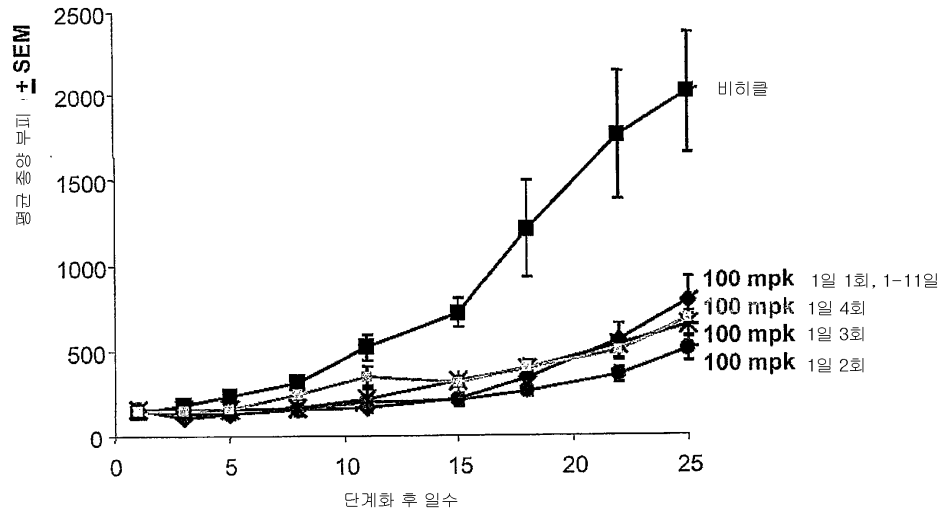
도면1



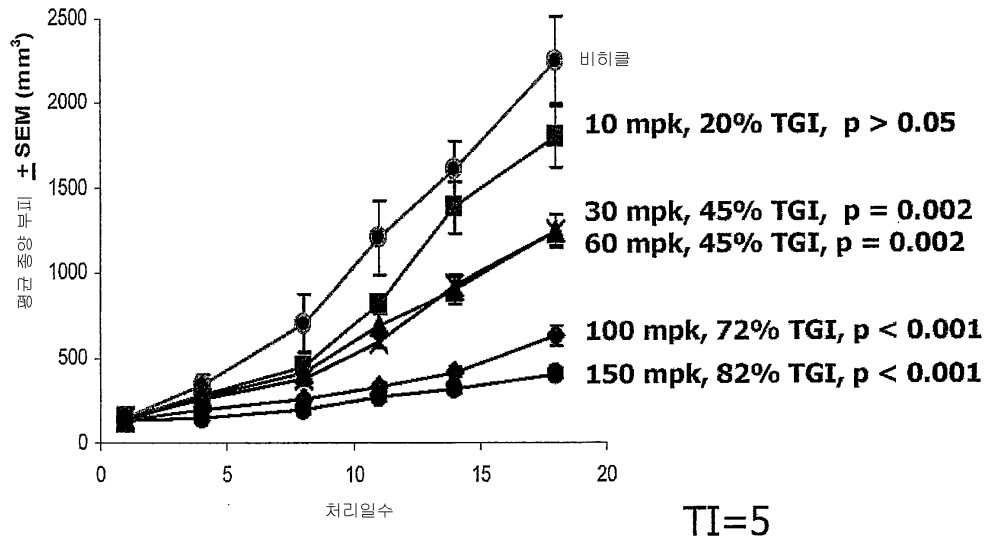
도면2



도면3

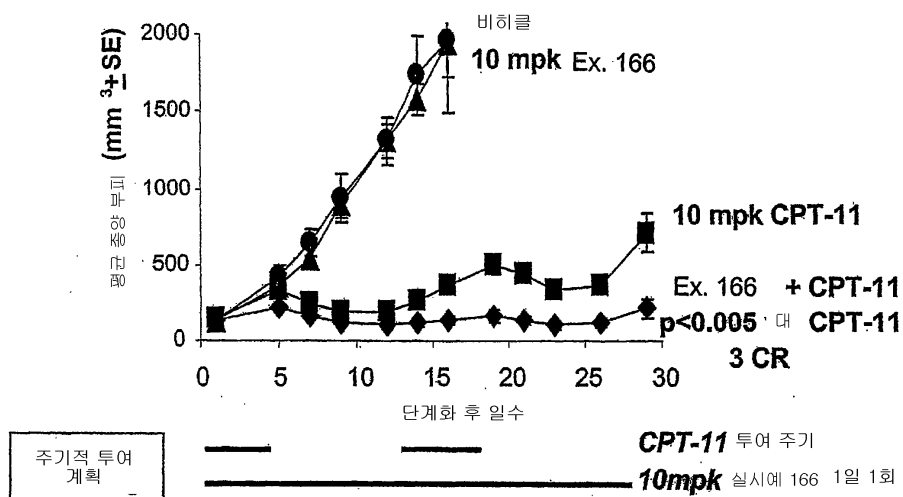


도면4

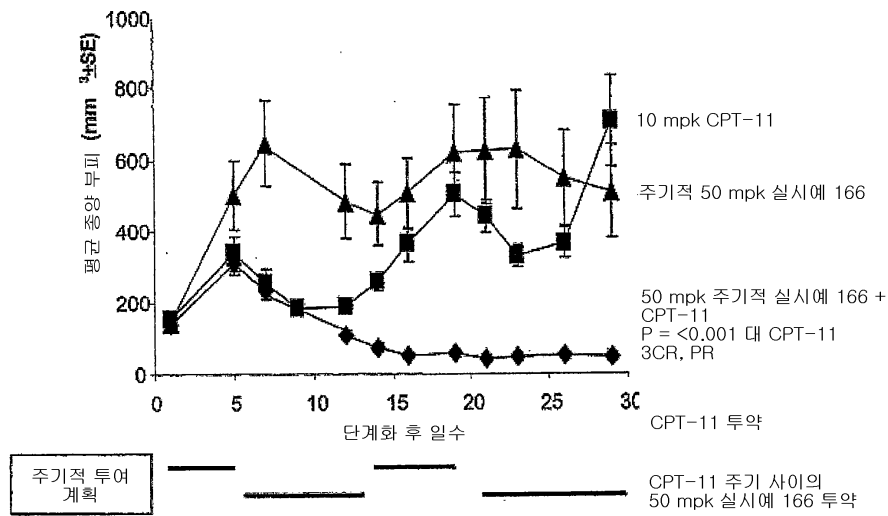


TI=5

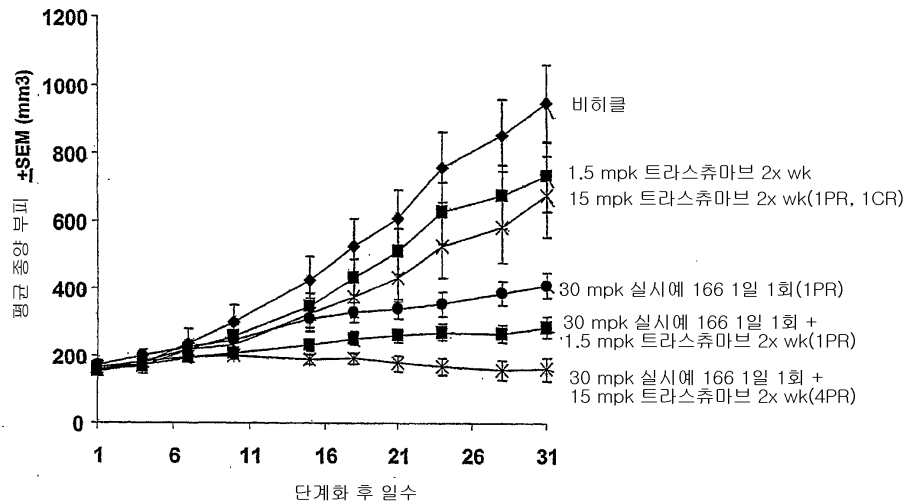
도면5



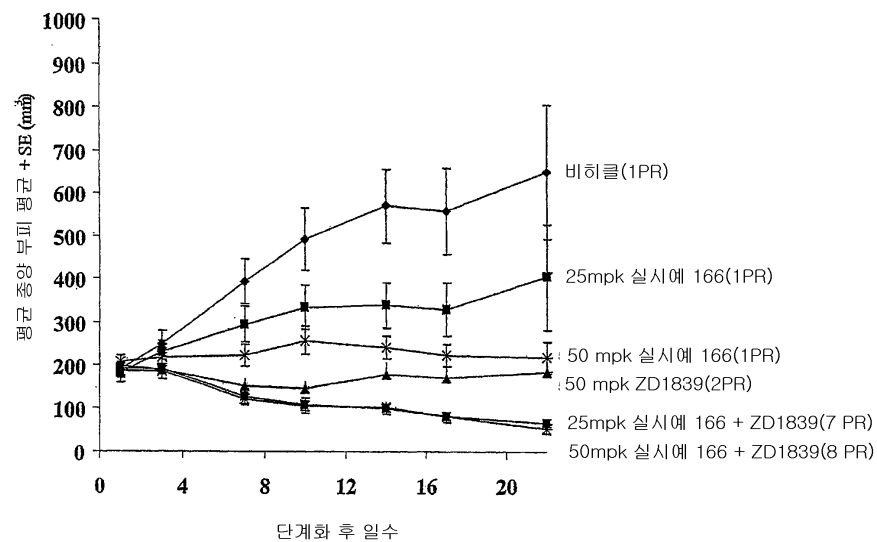
도면6



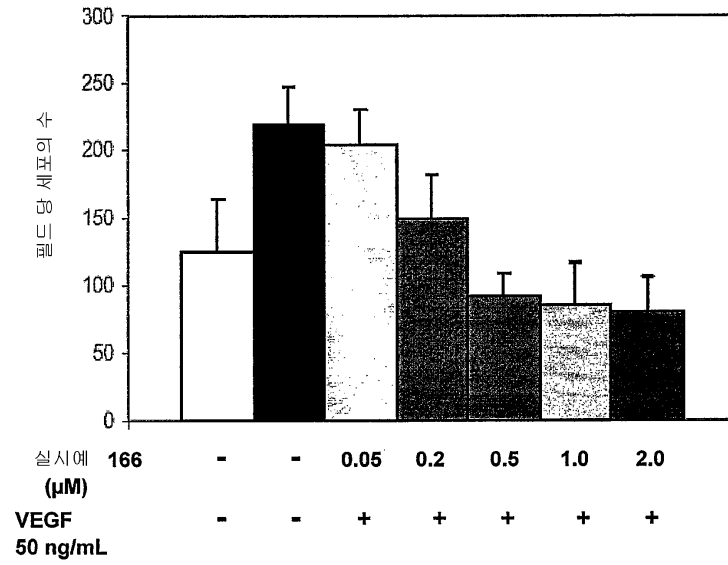
도면7



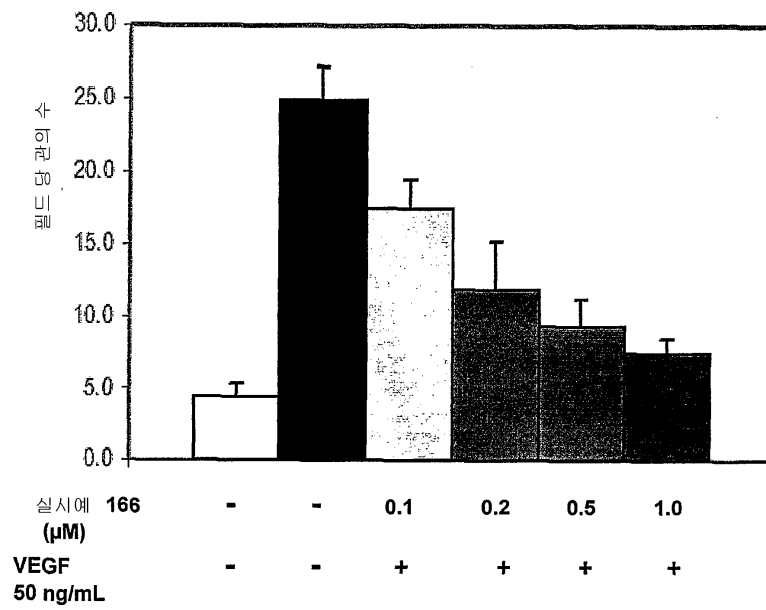
도면8



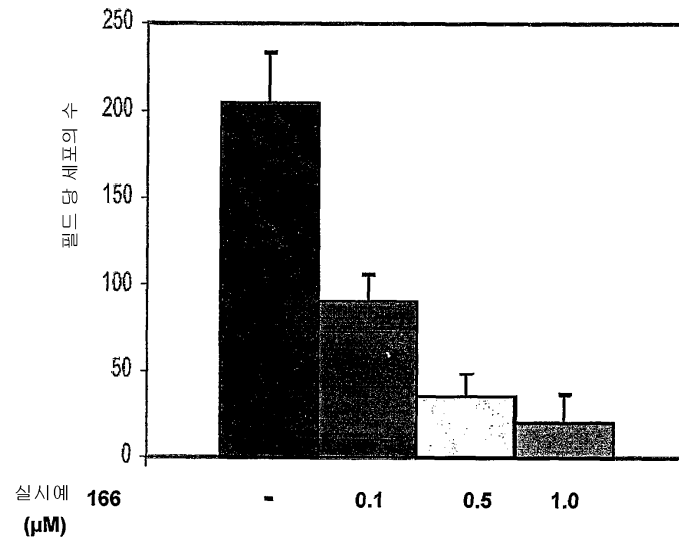
도면9A



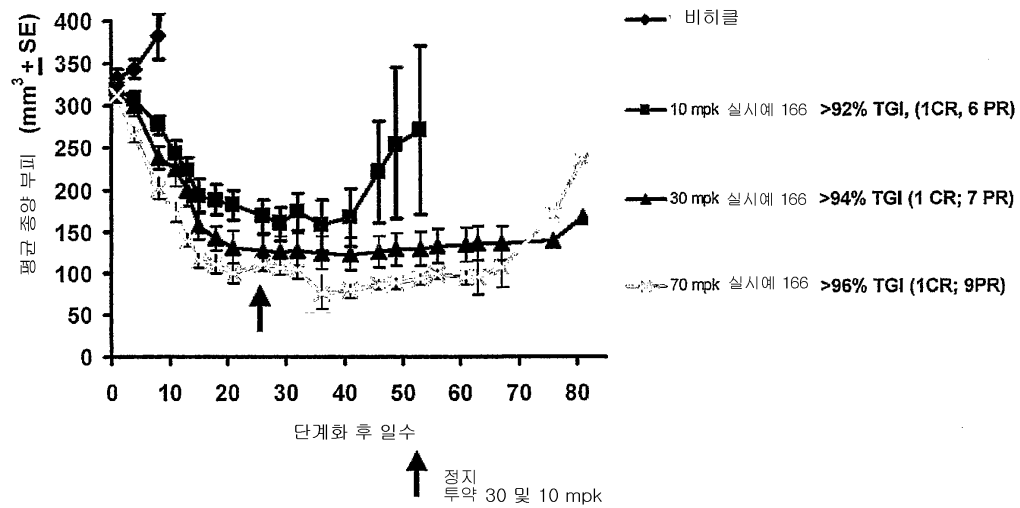
도면9B



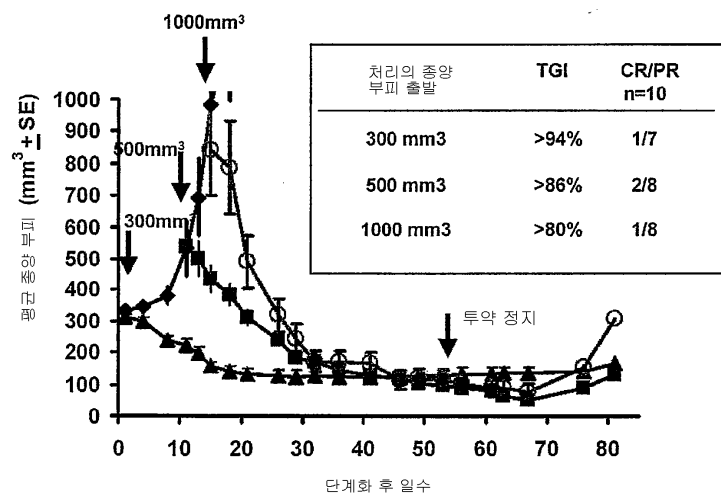
도면10



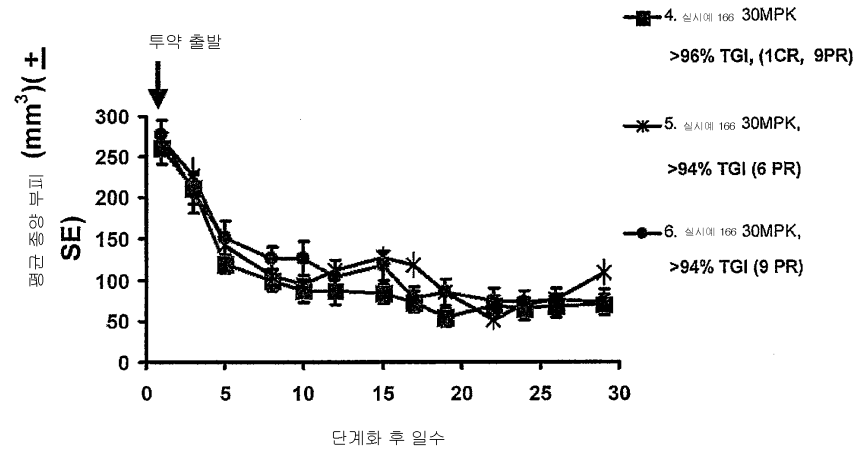
도면11



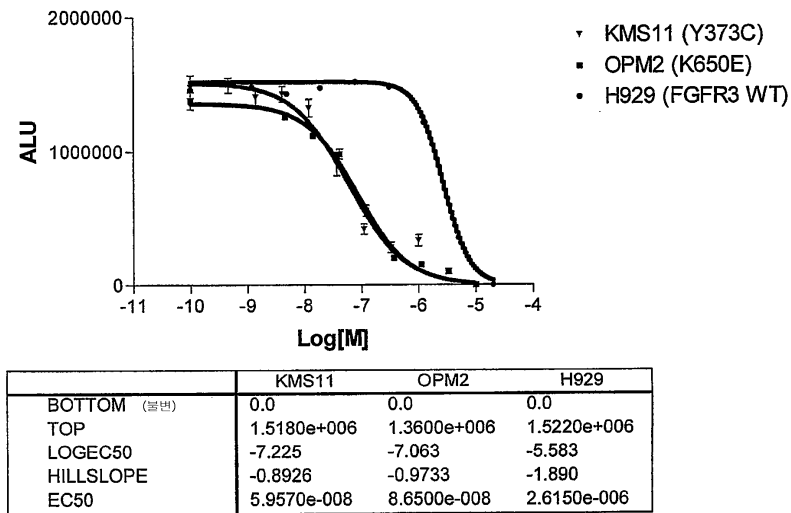
도면12



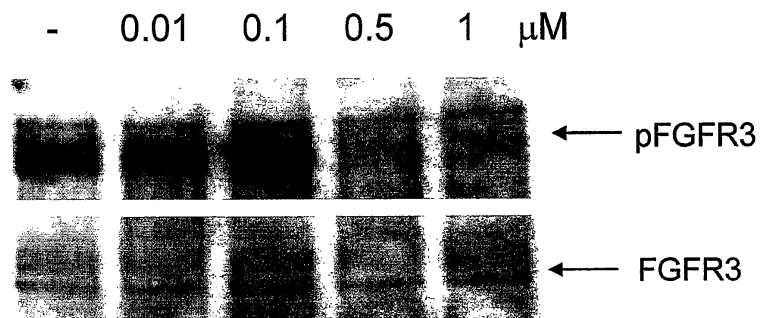
도면13



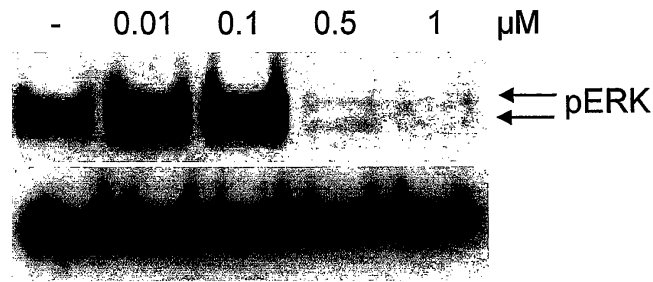
도면14



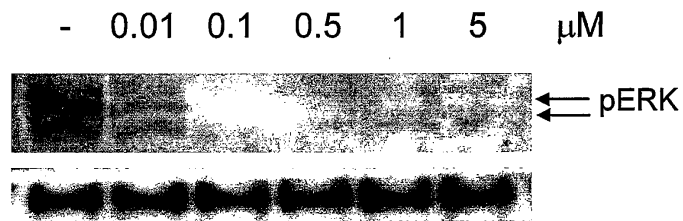
도면15



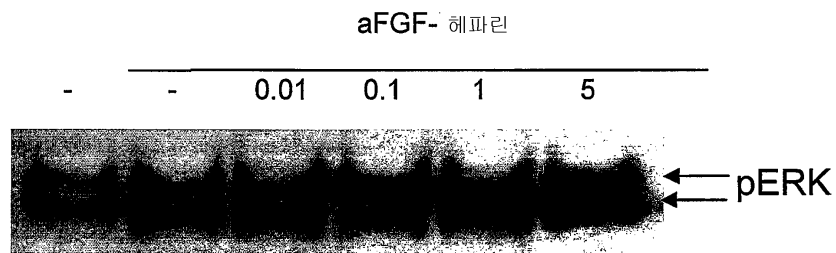
도면16A



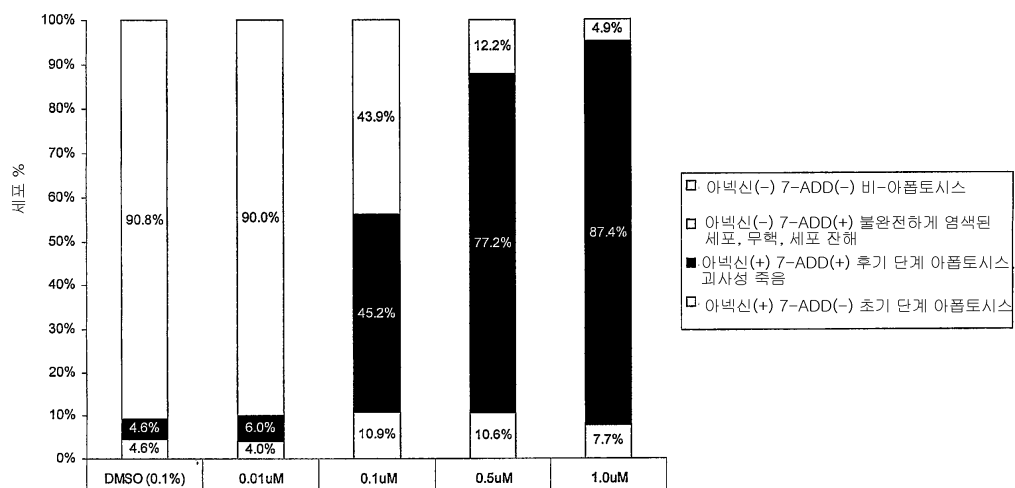
도면16B



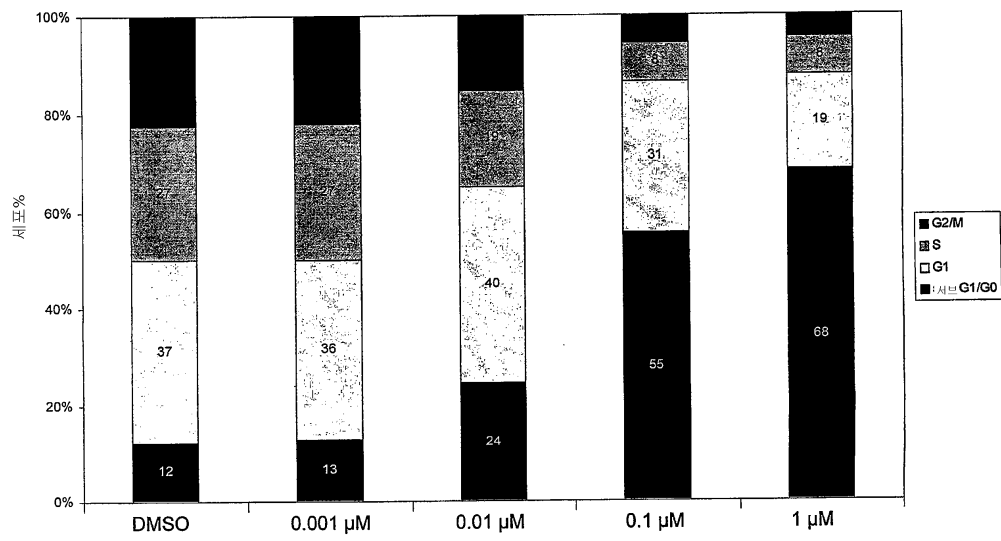
도면16C



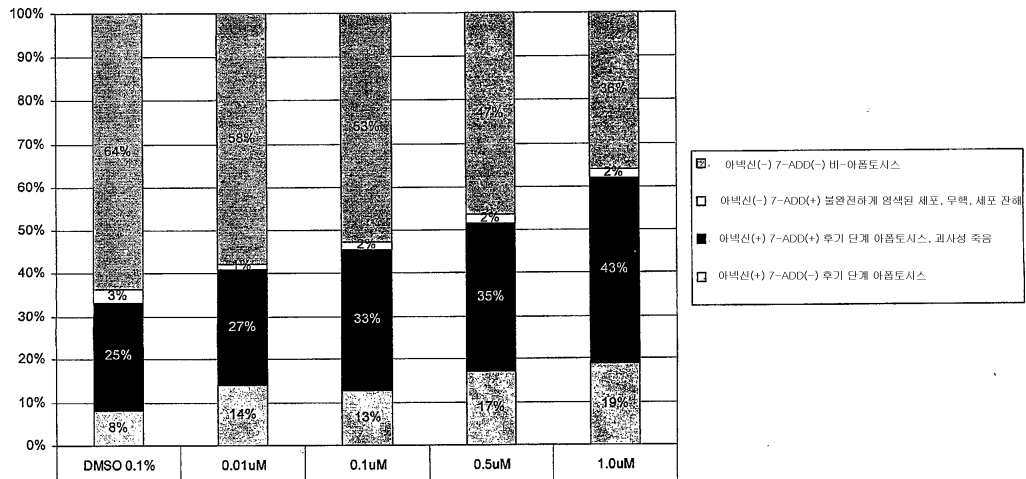
도면17



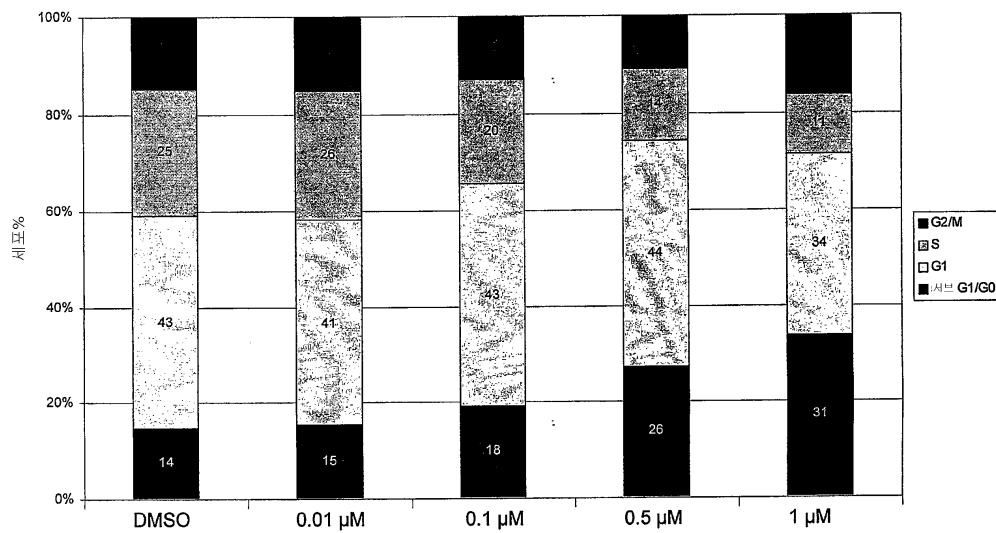
도면18



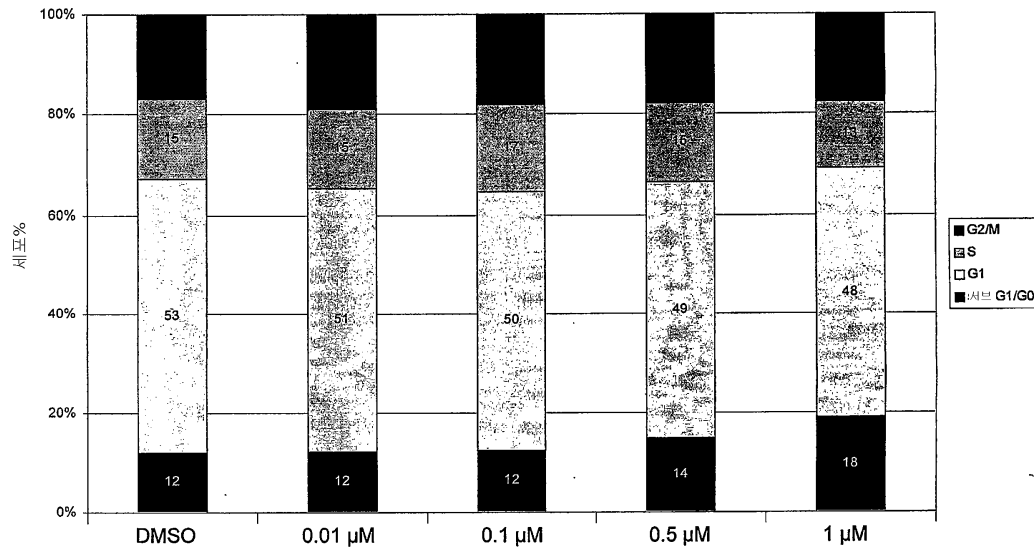
도면19



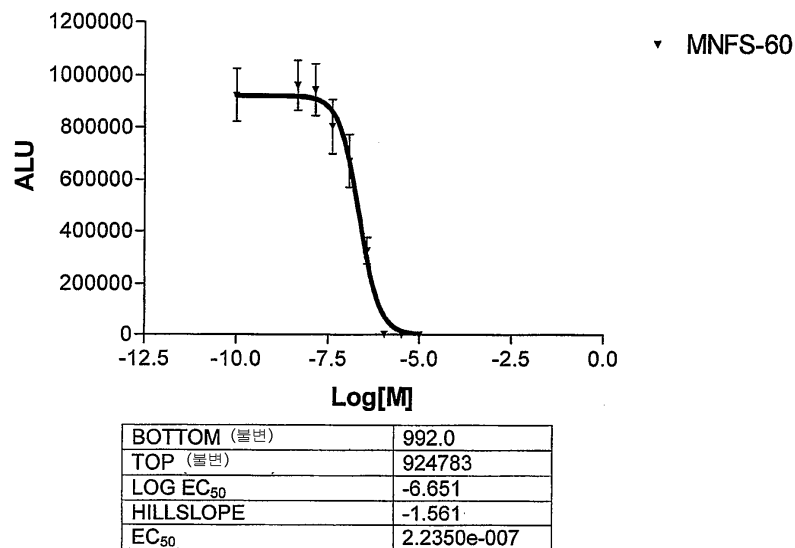
도면20



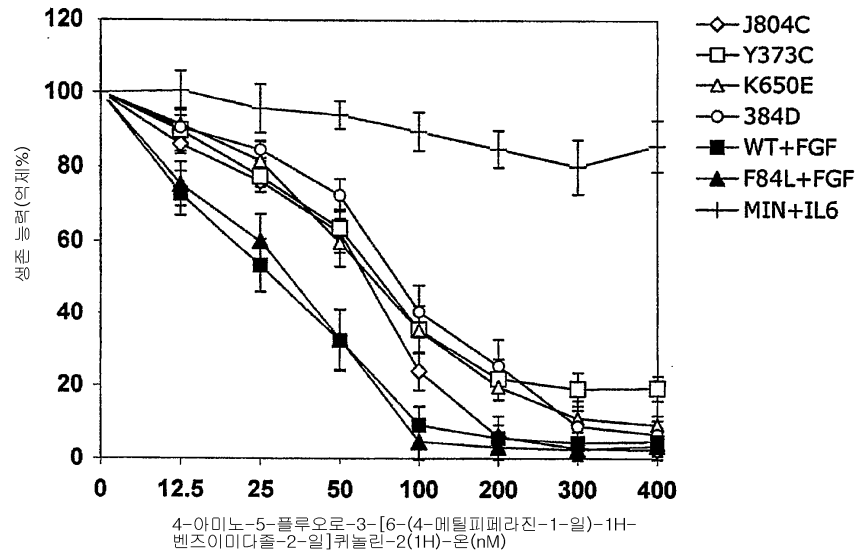
도면21



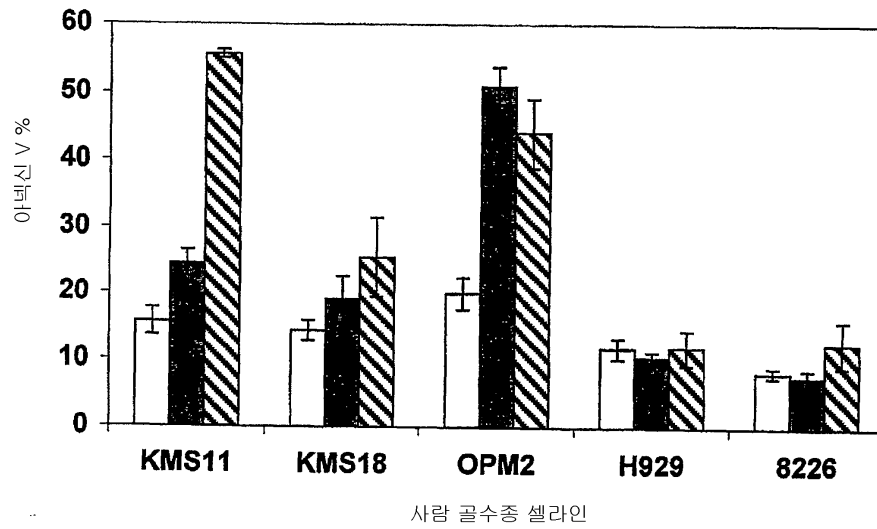
도면22



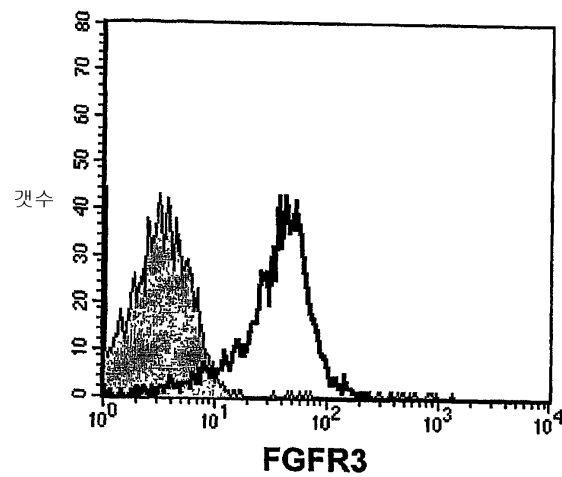
도면23



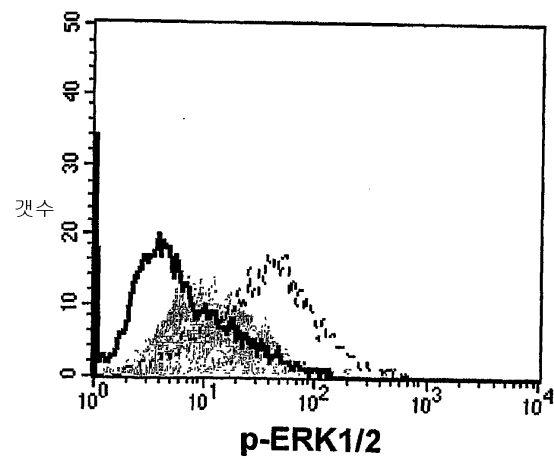
도면24



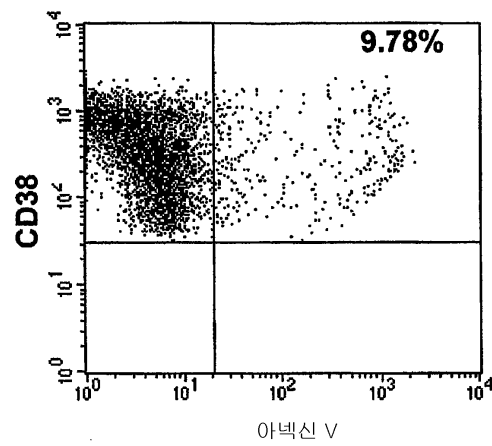
도면25A



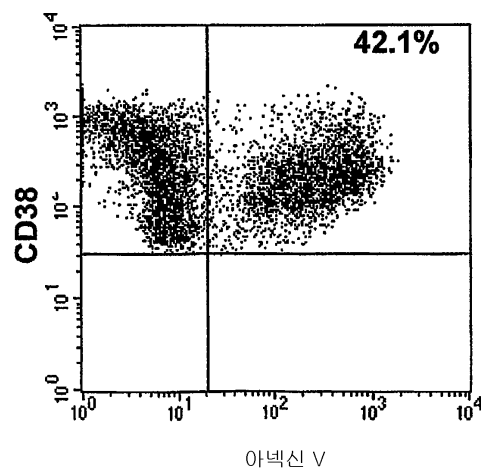
도면25B



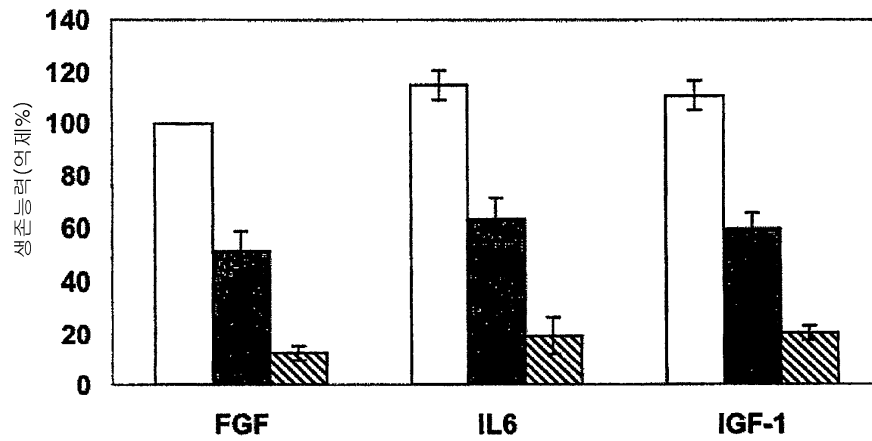
도면25C



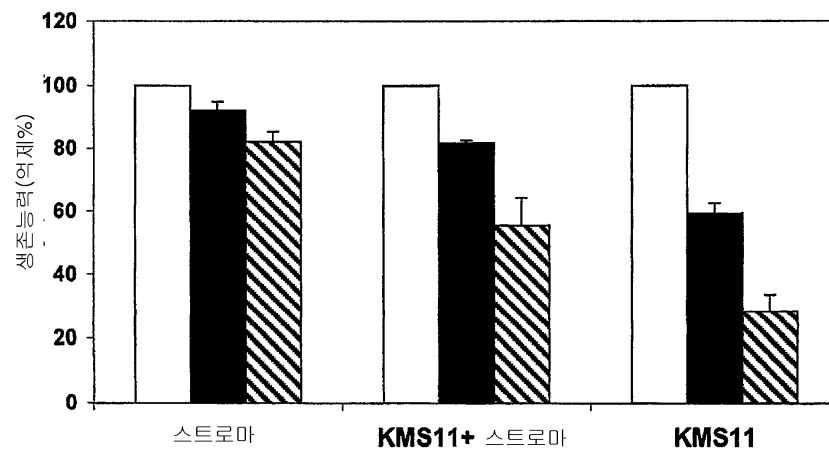
도면25D



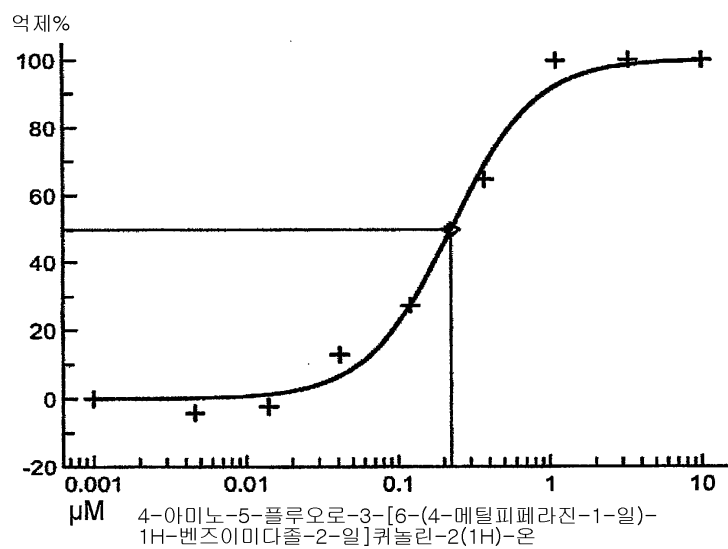
도면26A



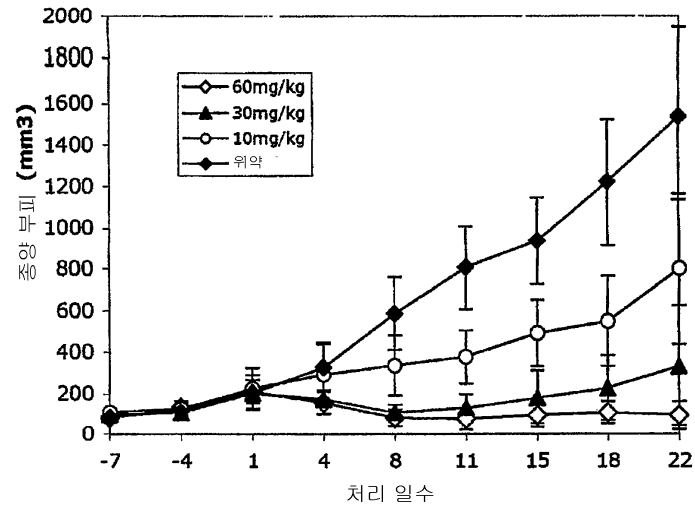
도면26B



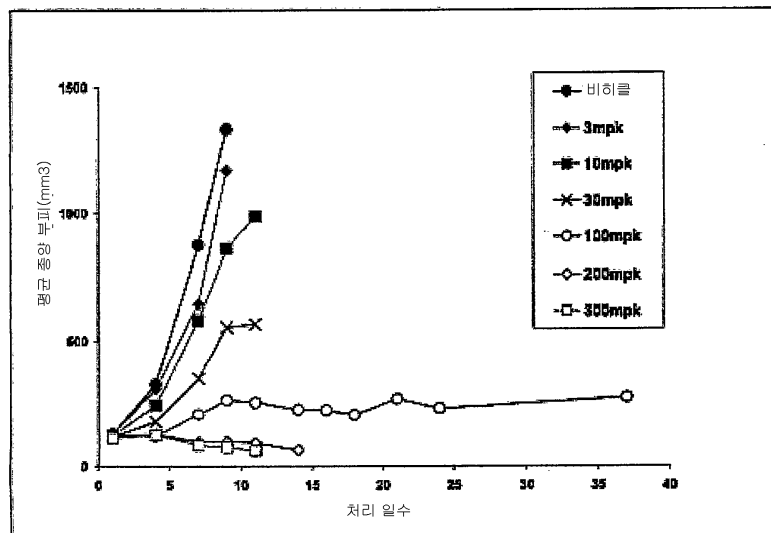
도면27



도면28



도면29



도면30

