



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0050745
(43) 공개일자 2011년05월16일

(51) Int. Cl.

C07D 209/20 (2006.01) C07D 209/08 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7009133(분할)

(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년10월02일

심사청구일자 2011년04월21일

(62) 원출원 특허 10-2005-7005813

원출원일자(국제출원일자) 2003년10월02일

심사청구일자 2008년09월24일

(85) 번역문제출일자 2011년04월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/031721

(87) 국제공개번호 WO 2004/030635

국제공개일자 2004년04월15일

(30) 우선권주장

60/415,981 2002년10월03일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

탈자진 인코포레이티드

미국 캘리포니아주 92121 샌디에고 주디셜 드라이브 9380

(72) 발명자

래시들로 올프강

미국 캘리포니아주 92037 라 줄라 프로스펙트 스트리트 307

두카스 잔

미국 캘리포니아주 92024 엔시니타스 트리튼 서클 299

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김성기, 강승욱

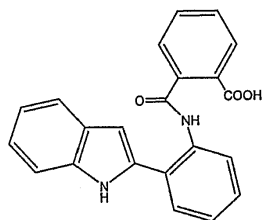
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 혈관항상성 유지제 및 그의 사용 방법

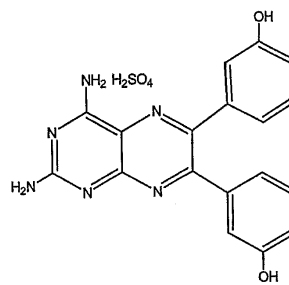
(57) 요약

혈관항상성 저하(compromised vasculostasis) 관련 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 본 발명의 방법 및 조성물은 예를 들면, 졸중, 심근 경색증, 암, 허혈/재관류 손상, 자가 면역 질환(류마티스 관절염), 안 질환(망막병증 또는 황산 변성 또는 기타 유리체 망막 질환), 염증 질환, 혈관 누출 증후군, 부종, 이식 거부, 성인성/급성 호흡 곤란 증후군(ARDS) 등을 포함하는 다양한 질환의 치료에 유용하다.

대표도 - 도1a



N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)프탈람산



6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민,
설페이트 염

(72) 발명자

로이스톤 아이버

미국 캘리포니아주 92037 라졸라 엘 카미노 델 터트로 1515

노로나 글렌

미국 캘리포니아주 92057 오션사이드 바로크 테라스 4860

후드 잔 디

미국 캘리포니아주 92130 샌 디에고 베레다 솔 델 디오스 10831

드네프로브스카야 엘레나

미국 캘리포니아주 92117 샌 디에고 휘파노 애버뉴 250번 4070

공 시안창

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 게네세 애버뉴 아파트먼트 524 9505

스플리트거버 우테

미국 캘리포니아주 91941 라 메사 라 크루즈 드라이브 4800

자오 닝닝

미국 캘리포니아주 92127 샌 디에고 아디시아 커트 17835

(30) 우선권주장

60/440,234 2003년01월14일 미국(US)

60/443,752 2003년01월29일 미국(US)

60/463,818 2003년04월17일 미국(US)

60/466,983 2003년04월30일 미국(US)

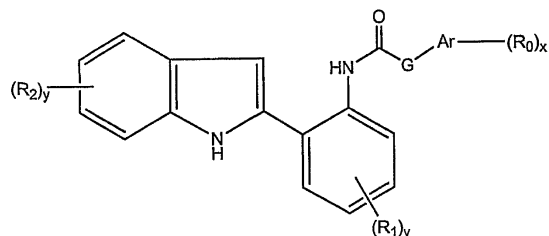
60/479,295 2003년06월17일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물:

화학식 I



상기 화학식에서,

각 R_0 는 독립적으로 $-H$, $-COOH$, $-OR'$, $-SO_3H$ (여기서, R' 는 $-H$ 또는 저급 알킬임)이거나, 또는 $x=2$ 일 경우, 각 R_0 는 함께 1,3-디옥솔릴환을 형성하거나, 또는

각 R_0 는 독립적으로 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐, 치환된 아릴알키닐, 할로젠, 아미노, 아미도, 니트로 또는 티오알킬이고,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐 또는 치환된 아릴알키닐이고,

G 는 NH , O , S 또는 $(CR''_2)_p$ (여기서, R'' 는 $-H$, 저급 알킬, 또는 아세트아미도이고, p 는 $0\sim 3$ 임)이고,

Ar 은 아릴 또는 헤테로아릴이고,

x 및 y 는 각각 독립적으로 $1\sim 4$ 이다.

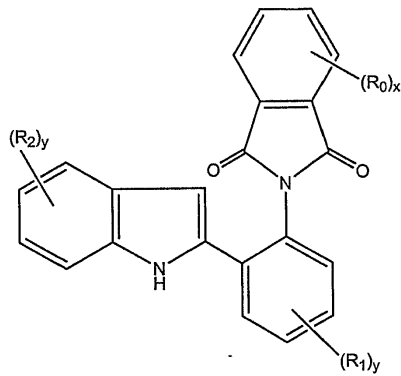
청구항 2

제1항에 있어서, R_0 는 $-COOH$ 이고, x 는 1이며, R_1 및 R_2 는 각각 수소인 것인 화합물.

청구항 3

하기 화학식 II의 화합물:

화학식 II



상기 화학식에서,

각 R_0 는 $-COOH$, $-OH$, $-SO_3H$ 또는 $-H$ 이고,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐 또는 치환된 아릴알키닐이며,

x 및 y 는 각각 독립적으로 1~4이다.

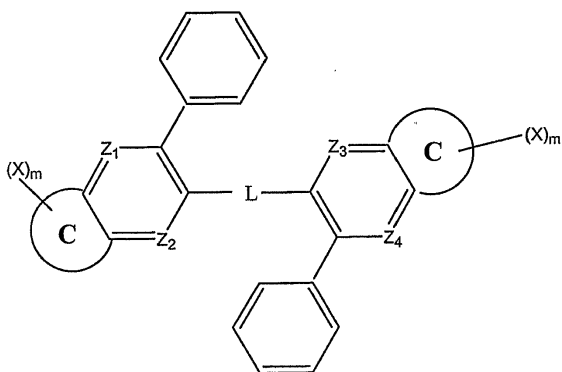
청구항 4

제3항에 있어서, R_0 는 $-COOH$ 이고, x 는 1이며, R_1 및 R_2 는 각각 수소인 것인 화합물.

청구항 5

하기 화학식 IV의 화합물:

화학식 IV



상기 화학식에서,

L 은 아틸렌, 치환된 아틸렌, 옥시아틸렌 또는 치환된 옥시아틸렌 결합 부분이고,

C 는 5- 또는 6-원 방향족환 또는 헤테로방향족환이며,

각 X 는 독립적으로 H , OR , NR_2 또는 SR (여기서, R 은 H 또는 저급 알킬임)이고,

Z_1 - Z_4 는 각각 독립적으로 CH 또는 N 이고,

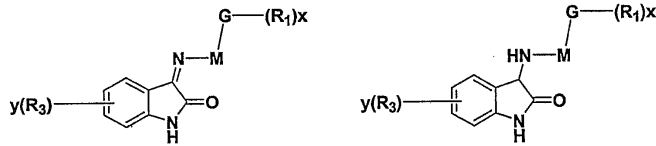
m 은 1~4이다.

청구항 6

하기 화학식 Va 또는 Vb의 화합물:

화학식 Va

화학식 Vb



상기 화학식에서,

각 R_1 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐 또는 치환된 아릴알키닐 이고,

R_3 은 -H, $-SO_3H$ 또는 $-SO_2NMe_2$ 이며,

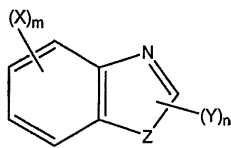
M은 NH, CO, SO_2 , $(CH_2)_p$ (여기서, p은 0~2임)이고,

G는 아릴 또는 헤테로아릴이며,

x 및 y는 각각 독립적으로 0~4이다.

청구항 7

하기 화학식을 갖는 화합물의 유효량을 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는, 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료 방법:



상기 화학식에서,

Z는 N, O 또는 S이고;

각 X는 독립적으로 H, OR, NR_2 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이며,

각 Y는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐, 치환된 아릴알키닐, 아로일, 치환된 아로일, 아실 또는 치환된 아실이고, 단, 하나 이상의 Y는 수소가 아니거나, 또는

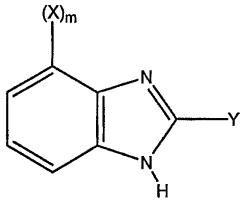
n이 2일 경우, 각 Y는 함께 하나 이상의 방향족환을 포함하는 융합 방향족환계를 형성하고,

m은 1~4이고,

n은 1 또는 2이다.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 것인 방법:



상기 화학식에서,

각 X는 독립적으로 H, OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,

Y는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이며,

m은 1~4이다.

청구항 9

제7항에 있어서, 질환은 심근 경색증, 졸증, 울혈심부전증, 허혈 또는 재관류 손상, 암, 관절염 또는 기타 관절 병증, 망막병증 또는 유리체 망막 질환, 황반 변성, 자가 면역 질환, 혈관 누출 증후군, 염증 질환, 부종, 이식 거부, 화상, 또는 급성 또는 성인성 호흡 곤란 증후군(ARDS)인 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 질환은 혈관 누출 증후군(VLS)인 것인 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 질환은 암인 것인 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 질환은 유리체 망막 질환인 것인 방법.

청구항 13

제9항에 있어서, 질환은 ARDS인 것인 방법.

청구항 14

제9항에 있어서, 질환은 자가 면역 질환인 것인 방법.

청구항 15

제9항에 있어서, 질환은 화상인 것인 방법.

청구항 16

제9항에 있어서, 질환은 졸증인 것인 방법.

청구항 17

제9항에 있어서, 질환은 심근 경색증인 것인 방법.

청구항 18

제9항에 있어서, 질환은 허혈 또는 재관류 손상인 것인 방법.

청구항 19

제9항에 있어서, 질환은 관절염인 것인 방법.

청구항 20

제9항에 있어서, 질환은 부종인 것인 방법.

청구항 21

제9항에 있어서, 질환은 이식 거부인 것인 방법.

청구항 22

제9항에 있어서, 질환은 염증 질환인 것인 방법.

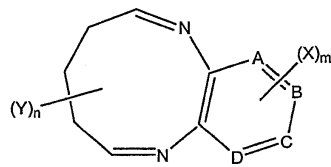
청구항 23

제9항에 있어서, 질환은 울혈심부전증인 것인 방법.

청구항 24

하기 화학식 VII을 갖는 화합물의 유효량을 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하여 질환을 치료하는, 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료 방법:

화학식 VII



상기 화학식에서,

A, B, C 및 D는 각각 독립적으로 C, N, O 또는 S이고,

각 X는 독립적으로 H, OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,

각 Y는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐, 치환된 아릴알키닐, 아로일, 치환된 아로일, 아실 또는 치환된 아실이고, 단, 하나 이상의 Y는 수소가 아니며,

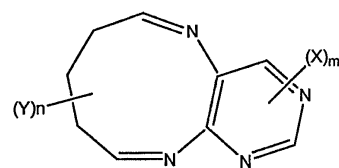
m 및 n은 각각 독립적으로 1~4이다.

청구항 25

제24항에 있어서, 질환은 심근 경색증, 졸중, 울혈심부전증, 허혈 또는 재관류 손상, 암, 관절염 또는 기타 관절병증, 망막병증 또는 유리체 망막 질환, 황반 변성, 자가 면역 질환, 혈관 누출 증후군, 염증 질환, 부종, 이식 거부, 화상, 또는 급성 또는 성인성 호흡 곤란 증후군(ARDS)인 것인 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 것인 방법:



상기 화학식에서,

각 X는 독립적으로 OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,

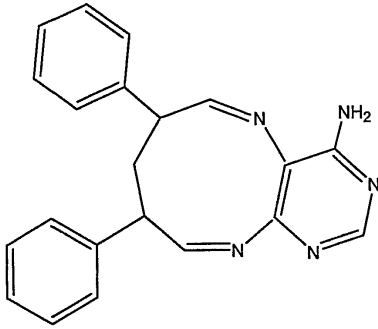
각 Y는 독립적으로 아릴 또는 치환된 아릴이며,

m은 1 또는 2이고,

n은 1~4이다.

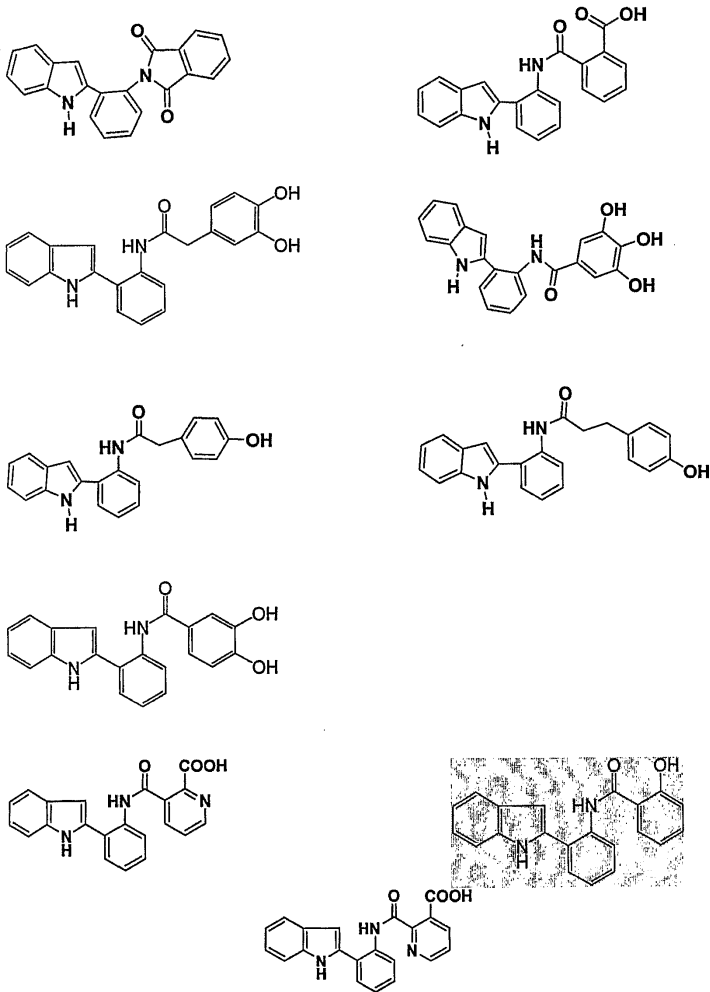
청구항 27

제24항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖는 것인 방법:

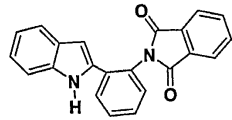


청구항 28

제1항에 있어서, 하기 화학식중 어느 하나를 갖는 것인 화합물 또는 그의 약학적 허용염:

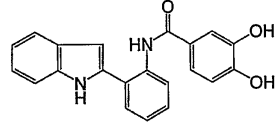


청구항 29



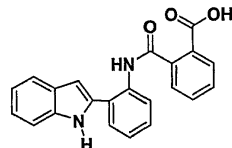
제1항에 있어서, 화학식 I을 갖는 것인 화합물 또는 그의 약학적 허용염.

청구항 30



제1항에 있어서, 화학식 II을 갖는 것인 화합물 또는 그의 약학적 허용염.

청구항 31



제1항에 있어서, 화학식 IIIa을 갖는 것인 화합물 또는 그의 약학적 허용염.

청구항 32

약학적 허용 담체내에 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 33

약학적 허용 담체내에 화학식 II의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 34

약학적 허용 담체내에 화학식 IIIa의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 35

약학적 허용 담체내에 화학식 IV의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 36

약학적 허용 담체내에 화학식 Va 또는 Vb의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 37

약학적 허용 담체내에 화학식 VIII의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 38

유효량의 IL-2와 N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-프탈람산, 또는 이들의 임의의 조합물을 조합하여 혈관 누출의 억제 또는 감소를 필요로 하는 개체에 투여하여 개체내 혈관 누출을 감소시키는 것을 포함하는, 개체내 혈관 누출의 억제 또는 감소 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 혈관 기능과 관련된 질환의 치료에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 관련된 화합물 및 그러한 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 혈관계는 정상 생리 기능을 유지하는 데 중요한 역할을 하는 항상성의 주요 매개체이다. 예를 들면, 혈관 내피의 장벽 기능은 유체, 전해질 및 단백질의 진입을 조절하는 역할을 하고, 혈관 색조는 조직 관류의 조절에 기여

하며, 혈관 내피의 저유사분열지수는 조직 성장의 조절에 기여한다. "혈관항상성(vasculostasis)"이라는 용어는 이러한 항상성 혈관 기능의 유지를 의미하고, 제제로서의 "혈관항상성 유지제(vasculostatic agent)"는 혈관항상성의 손실 방지 또는 복원 또는 유지에 의해 혈관항상성이 저하된 상태를 해결하기 위한 제제이다.

[0003] 혈관항상성 저하(compromised vasculostasis)는 심각한 병적 예후를 가진다. 예를 들면, 혈관 투과성이 수습 가능한 정도 이상으로 증가하는 경우, 생성된 부종은 조직 및 기관 기능에 부정적 영향을 주어 결국 생명을 위협할 수 있다. 과잉의 혈관 투과성이 특히 부정적 효과를 가져오는 예는 폐 부종, 뇌 부종 및 심장 부종을 포함한다(Ritchie AC: *Boyd's Textbook of Pathology*. London Lea 및 Febiger, 1990). 그러나, 일반적으로 임의의 조직 또는 기관내 부종은 정상 기능의 일부 손실을 가져와서, 이환 또는 심지어 사망의 위협을 가져온다. 유사하게, 내피 과다 증식은 조직(예, 증식성 망막병증에서의 망막)을 손상시키거나 또는 바람직하지 않은 조직 성장(예, 종양 성장)을 가속시킬 수 있다.

[0004] 다수의 병적 상황 및 질병 상황은 혈관항상성의 다발성 조절 이상에 의해 나타난다. 신생 혈관은 일반적으로 잘 형성되거나 성숙한 혈관과 동일한 수준의 혈관 장벽을 보이지 않으므로, 혈관형성은 예를 들면, 혈관 증식 증대 및 투과성 증대 모두를 포함한다. 이러한 고투과성 혈관구조의 예는 암, 혈관증식성 질환, 망막 질환 및 류마티스 관절염에서 찾을 수 있다. 혈관형성 및 고투과성간의 연관은 부분적으로는 내피 증식 및 혈관 투과성을 모두 유도하는 혈관 내피 성장인자(VEGF)와 같은 인자의 이중작용으로부터 초래될 수 있다. 이러한 연관은 정상 혈관 장벽 기능을 확립하는 세포내 및/또는 세포외 구조 또는 기전이 아직 완전히 형성되지 않은 맥관유래 혈관의 미성숙성을 반영할 수도 있다. 이는 혈관형성 및 혈관 투과성이 통상적인 세포 기전예의 상호의존에 의해 연관된 경우, 예를 들면 부세포 투과성 및 세포 이동(모두 혈관형성 과정의 요소임) 모두를 강화시키는 역할을 할 수 있는 세포 연결 디어셈블리의 경우일 수도 있다. 이후의 다수의 질병의 포괄적 치료는 혈관항상성 조절 이상의 하나 이상의 요소(예를 들면, 세포내 연속적 신호 전달에 따른 작용의 수준에 따라) 작용하는 혈관항상성 유지제를 포함할 수 있다. 하나의 이러한 예는 혈관형성 및 혈관 투과성 모두에 영향을 주는 단일 치료제일 수 있다.

[0005] 혈관항상성에 영향을 주는 하나의 방법은 환경 신호(예, 저산소증) 또는 혈관작용제에 반응하는 내피 세포에 영향을 주는 것이다. 예를 들면, 혈관 내피는 세포형단 투과성(소포망을 통한 내피 세포를 가로지른 체액 및 단백질의 이동) 및 부세포 투과성(내피간 세포 연결 사이에서의 체액 및 단백질의 이동) 모두를 조정함으로써 체액 평형을 조절한다. 가장 보편적으로는 부종은 내피간 세포 장벽의 손상으로부터 유발되고, 모세혈관 및 모세관혈 후 세정맥 수준에서 부세포 투과성을 증가시키는 것으로 여겨진다. 기계적으로, 부세포 혈관 누출은 밀착 연결의 용해를 통한 세포간 연결 통합성의 파괴로부터 유발되며, 정상 세포-세포 병치를 유지하는 세포골격 지지 요소의 변화와 결부된다. 일부 혈관확장 인자는 히스타민, 브라디키닌, 트로빈, 산화질소, 아이코사노이드(예, 트롬복산 및 류코트리엔), 혈소판 활성화인자(PAF), 종양 괴사 인자(TNF), 인터류킨(IL-1 및 IL-6), 간세포 성장인자(HGF) 및 혈관 내피 성장인자(VEGF)를 비롯한 이들 세포 요소의 용해를 일으킬 수 있다. 예로서 VEGF를 사용하면, 혈관 누출을 일으키는 경우의 서열은 일반적으로 다음과 같다고 여겨진다: (예, 혈전 형성으로 인한) 혈류 감소가 조직 저산소증을 일으키고, 그 결과 VEGF가 증가되어 혈관 누출을 유도한다. VEGF 효과는 내피 세포 수준에서 존재하는데, 즉 내피 세포상에 발현된 특이적인 VEGF 수용체에 결합한 VEGF는 세포간 연쇄반응을 일으켜 결국 정상 세포간 장벽 기능이 손실된다. 따라서, 이들 세포간 반응에 영향을 줌으로써, 혈관항상성 유지제는 저산소증 또는 혈관확장 인자(예, VEGF)와 같은 환경 신호의 부정적인 영향을 저지하여 혈관항상성을 복원하는 데 작용할 수 있다.

[0006] 내피 장벽 기능의 손실을 일으키는 연속반응은 복잡하여 완전히 이해되지 않는다. 자료가 이 과정의 하나 이상의 구체예로서의 키나아제의 역할을 뒷받침한다. 예를 들면, VEGF-매개 부종은 Src족 키나아제, 단백질 키나아제 C 및 Akt 키나아제에 의한 세포간 신호전달을 동반하는 것으로 밝혀졌다. 키나아제는 베타-카테닌 및 혈관 내피(VE)-카드헤린과 같은 연결 단백질의 인산화를 매개하고, 세포골격 앵커로부터 부착 연결의 용해 및 카드헤린-카테닌 복합체의 용해를 이끄는 것으로 여겨진다. 또한, 미오신 경쇄 키나아제(MLCK) 및 미오신 경쇄(MLC)와 같은 세포간 수축 기계를 조절하는 단백질도 활성화되어 세포 수축을 일으키고, 따라서 세포간 연결의 개구가 생성된다.

[0007] 혈관항상성의 유지 또는 복원은 염증, 알레르기병, 암, 뇌졸중, 심근 경색증, 폐 및 심장 기능부족, 신부전 및 망막병증과 같은 상태의 전체 환자의 결과에 유리해야 한다. 또한, 부종 형성은 다수의 치료 기술(예, 면역요법, 암 화학요법 및 방사선 치료)의 인지되었으나 불필요한 결과이므로, 혈관 투과성을 억제하는 혈관항상성 유지제는 이러한 요법의 부정적인 부작용을 감소시킬 수 있는 공동 요법 접근에 이용될 수 있다. 또한, 다수의 경우에서 부종 형성은 병에 걸린 세포에 대해 치료제의 불균형 전달을 일으키고, 따라서 혈관 투과성을 억

제하는 혈관항상성 유지제는 이러한 치료의 전달 및 효능을 증가시키기 위한 공동-치료 접근에 이용될 수 있다. 결국, 부종은 세포 저산소증의 일반적인 결과이므로, 혈관 누출의 억제가 세포 저산소증 치료에 대한 잠재적 접근이 된다고 결론지을 수 있다. 예를 들면, 병상(예, 혈전 형성) 또는 의학 시술(예, 심장마비, 조직 이식 및 혈관성형술) 또는 신체 외상에 의한 혈류의 간섭을 혈관 투과성을 감소시키는 혈관항상성 유지제를 이용하여 급성으로 그리고 예비적으로 치료할 수 있다.

[0008] **발명의 개요**

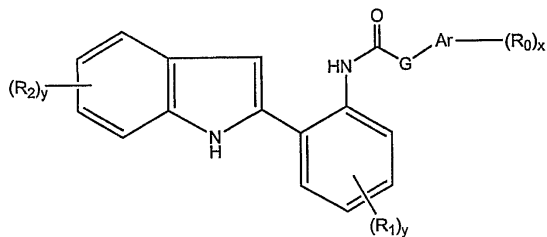
[0009] 본 발명은 특정 화합물이 유효한 혈관항상성 유지제(vasculostatic agent)라는 발견에 기초한다. 본 발명의 화합물은 예를 들면, 심근 경색증(MI), 졸중, 허혈 또는 재관류 관련 조직 손상 및 암과 같은 증상의 치료에 유효하다. 따라서, 조성물 및 방법이 망막병 및 암과 관련된 과다 혈과 투과성과 혈관 누출로 인해 생기는 부종 및 혈관형성을 예로 들 수 있는, 혈관항상성 저하(compromised vasculostasis) 관련 질환을 치료하는 데 제공된다. 본 명세서에 개시된 일부 화합물은 유효한 키나아제 억제제로서, 이는 티로신, 세린 또는 트레오닌 키나아제 억제제(예, Src-족 억제제)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0010] 이러한 혈관항상성 유지제는 단독으로, 또는 기타 제제와 조합하여 혈관 투과성 또는 누출 또는 혈관형성의 방지에 유효하다. 하나의 구체예에서, 본 발명은 약학적 허용 담체내에 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물을 제공한다.

[0011] 하나의 구체예에서, 본 발명은 유효량의 혈관항상성 유지제인 화합물을 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다. 구체예에서, 방법은 하나 이상의 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물 또는 이들의 임의의 조합물의 용도를 포함한다. 하나의 구체예에서, 화합물은 도 1에 기재된 것이다.

[0012] 하나의 구체예에서, 하기 화학식 I을 갖는 화합물이 제공된다:

[0013] [화학식 I]



[0014]

[0015] 상기 화학식에서,

[0016] 각 R₀는 독립적으로 -H, -COOH, -OR', -SO₃H(여기서, R'는 -H 또는 저급 알킬임)이거나, 또는 x=2일 경우, 각 R₀는 함께 1,3-디옥솔릴환을 형성하거나, 또는

[0017] 각 R₀는 독립적으로 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐, 치환된 아릴알키닐, 할로젠, 아미노, 아미도, 니트로 또는 티오알킬이고,

[0018] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐 또는 치환된 아릴알키닐이고,

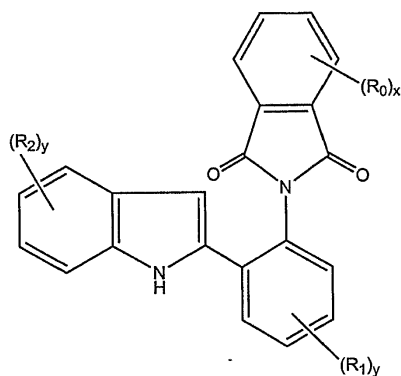
[0019] G는 NH, O, S 또는 (CR''₂)_p(여기서, R''는 -H, 저급 알킬, 또는 아세트아미도이고, p는 0~3임)이고,

[0020] Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[0021] x 및 y는 각각 독립적으로 1~4이다.

[0022] 하나의 구체예에서, 하기 화학식 II를 갖는 화합물이 제공된다:

[0023] [화학식 II]

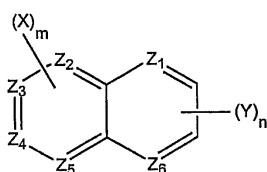


[0024]

[0025] 상기 화학식에서, R_0 , R_1 , R_2 , x 및 y 는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0026] 또 다른 구체예에서, 하기 화학식 III을 갖는 화합물 및 이의 호변체가 제공된다:

[0027] [화학식 III]



[0028]

[0029] 상기 화학식에서,

[0030] Z_1 - Z_6 은 각각 독립적으로 C, $-C=O$, N 또는 NR^a (여기서, R^a 는 $-H$, 알킬 또는 치환된 알킬이고, 상기 치환체는 할로젠, 히드록시, 옥소 또는 아미노임)이고,

[0031] 각 X는 독립적으로 할로젠, $-OR^b$, $-NR_2^b$ 또는 $-SR^b$ (여기서, R^b 는 $-H$, 저급 알킬, $-(CH_2)_2NH(CH_2CH_3)$, $-(CH_2)_3$ 몰폴린-1-일, $-(CH_2)_3(N$ -메틸피페라진인-1-일), 아릴, 헤테로아릴, $-(NH-NH-R^c)$, $-(N=N-NH-R^c)$ (여기서, R^c 는 H 또는 저급 알킬임)임)이고,

[0032] 각 Y는 독립적으로 $-OR^d$, $-NR_2^d$, $-SR^d$ 또는 $-OP(=O)(OH)_2$ (여기서, R^d 는 H, 저급 알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(CH_2)_2NH(CH_2CH_3)$, $-(CH_2)_3$ 몰폴린-1-일 또는 $-(CH_2)_3(N$ -메틸피페라진인-1-일)이거나; 또는

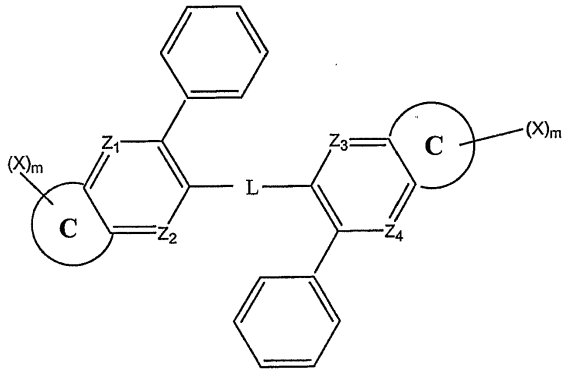
[0033] 각 Y는 독립적으로 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴 또는 할로젠[여기서, 상기 치환체는 할로젠, $-OR^e$, $-NR_2^e$, $-SR^e$, $-P(=O)(OH)_2$ (여기서, R^e 는 $-H$, 저급 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴임)로부터 선택됨]이거나; 또는 각 Y는 독립적으로 CH_2 글리시닐, CH_2NH 에톡시, CH_2NHCH_2 알킬, CH_2NHCH_2t -Bu, CH_2NHCH_2 아릴, CH_2NHCH_2 치환된 아릴, CH_2NHCH_2 헤테로아릴, CH_2NHCH_2 치환된 헤테로아릴이거나; 또는 n 이 2일 경우, 각 Y는 함께 융합 방향환계 또는 헤테로방향환계를 형성하고,

[0034] m 및 n 은 각각 독립적으로 1~4이며,

[0035] Z_1 , Z_3 , Z_5 및 Z_6 이 각각 N일 경우, X는 NH_2 이고, $m=n=2$ 이며, Y는 페닐 또는 4-히드록시페닐이 아니다.

[0036] 또 다른 구체예에서, 하기 화학식 IV를 갖는 화합물이 제공된다:

[0037] [화학식 IV]



[0038]

[0039] 상기 화학식에서,

[0040] L은 아틸렌, 치환된 아틸렌, 옥시아틸렌, 티오알킬렌, 치환 티오알킬렌 또는 치환 옥시아틸렌 결합 부분이고,

[0041] C는 5- 또는 6-원 방향족환 또는 헤테로방향족환이며,

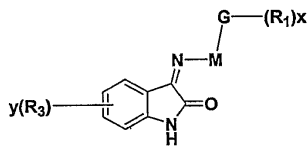
[0042] 각 X는 독립적으로 H, OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,

[0043] Z₁-Z₄는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,

[0044] m은 1~4이다.

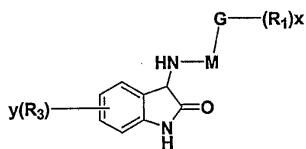
[0045] 또 다른 구체예에서, 하기 화학식 Va 또는 Vb를 갖는 화합물이 제공된다:

[0046] [화학식 Va]



[0047]

[0048] [화학식 Vb]



[0049]

[0050] 상기 화학식에서,

[0051] 각 R₁, x 및 y는 상기에서 정의한 바와 같고,

[0052] R₃은 -H, -SO₃H 또는 -SO₂NMe₂이며,

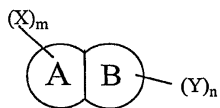
[0053] M은 NH, CO, SO₂, (CH₂)_p(여기서, p은 0~2임)이고,

[0054] G는 아틸 또는 헤테로아틸이며,

[0055] x 및 y는 각각 독립적으로 0~4이다.

[0056] 또 다른 구체예에서, 하기 화학식 VI을 갖는 화합물의 유효량을 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하여 질환을 치료하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공된다:

[0057] [화학식 VI]



[0058]

[0059] 상기 화학식에서,

[0060] A 및 B는 각각 독립적으로 5- 또는 6-원 방향족환(여기서, A 및 B중 하나 이상은 복소환내에 하나 이상의 이중 원자를 갖는 방향족 복소환임)이고,

[0061] 각 X는 독립적으로 -H, OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,

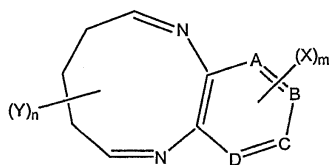
[0062] 각 Y는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐, 치환된 아릴알키닐 또는 옥소이며, 단, 하나 이상의 Y는 수소가 아니거나, 또는

[0063] n이 2일 경우, 각 Y는 함께 하나 이상의 방향족환을 포함하는 융합 방향족환계를 형성하고,

[0064] m 및 n은 각각 독립적으로 1~4이다.

[0065] 또 다른 구체예에서, 본 발명 방법은 하기 화학식 VII을 갖는 화합물의 유효량을 치료가 필요한 개체에 투여하여 질환을 치료하는 것을 포함한다:

[0066] [화학식 VII]



[0067]

[0068] 상기 화학식에서,

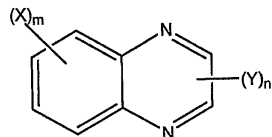
[0069] A, B, C 및 D는 각각 독립적으로 C, N, O 또는 S이고,

[0070] 각 X는 독립적으로 OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,

[0071] 각 Y는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐, 치환된 아릴알키닐이고, 단, 하나 이상의 Y는 수소가 아니며,

[0072] m 및 n은 각각 독립적으로 1~4이다.

[0073] 다른 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식을 갖는 화합물의 유효량을 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하여 질환을 치료하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다:



[0074]

[0075] 상기 화학식에서,

[0076] 각 X는 독립적으로 H, OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,

[0077] 각 Y는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐, 치환된 아릴알키닐, 아

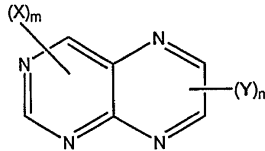
로일, 치환된 아로일, 아실 또는 치환된 아실이며, 단, 하나 이상의 Y는 수소가 아니거나, 또는

[0078] n이 2일 경우, 각 Y는 함께 하나 이상의 방향족환을 포함하는 융합 방향족환계를 형성하고,

[0079] m은 1~4이고,

[0080] n은 1 또는 2이다.

[0081] 다른 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식을 갖는 화합물의 유효량을 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 치료 방법:



[0082]

상기 화학식에서,

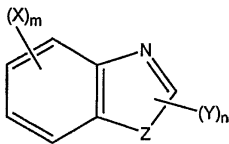
[0084] 각 X는 독립적으로 H, OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,

[0085] 각 Y는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐, 치환된 아릴알키닐, 아로일, 치환된 아로일이며, 단, 하나 이상의 Y는 수소가 아니거나, 또는

[0086] n이 2일 경우, 각 Y는 함께 하나 이상의 방향족환을 포함하는 융합 방향족환계를 형성하고,

[0087] m 및 n은 각각 독립적으로 1 또는 2이다.

[0088] 다른 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식을 갖는 화합물의 유효량을 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 치료 방법:



[0089]

상기 화학식에서,

[0091] Z는 N, O 또는 S이고;

[0092] 각 X는 독립적으로 H, OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이며,

[0093] 각 Y는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐, 치환된 아릴알키닐, 아로일, 치환된 아로일, 아실 또는 치환된 아실이고, 단, 하나 이상의 Y는 수소가 아니거나, 또는

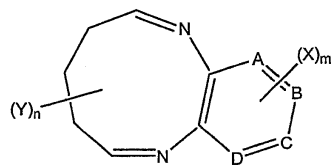
[0094] n이 2일 경우, 각 Y는 함께 하나 이상의 방향족환을 포함하는 융합 방향족환계를 형성하고,

[0095] m은 1~4이고,

[0096] n은 1 또는 2이다.

[0097] 다른 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 VII을 갖는 화합물의 유효량을 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하여 질환을 치료하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다:

[0098] 화학식 VII



[0099]

[0100] 상기 화학식에서,

[0101] A, B, C 및 D는 각각 독립적으로 C, N, O 또는,

[0102] 각 X는 독립적으로 H, OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,

[0103] 각 Y는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐, 치환된 아릴알키닐, 아로일, 치환된 아로일이고, 단, 하나 이상의 Y는 수소가 아니며,

[0104] m 및 n은 각각 독립적으로 1~4이다.

[0105] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화합물(여기서, 화합물은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물임)의 유효량을 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다. 질환은 심근 경색증, 졸중, 울혈심부전증, 허혈 또는 재관류 손상, 암, 관절염 또는 기타 관절병증, 망막병증 또는 유리체 망막 질환, 황반 변성, 자가 면역 질환, 혈관누출 증후군, 염증 질환, 부종, 이식 거부, 화상, 또는 급성 또는 성인성 호흡곤란증후군(ARDS)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0106] 또 다른 구체예에서, 포장재 및 상기 포장재내에 함유된 약학 조성물을 포함하는 제조 물품으로서, 상기 약학 조성물은 혈관항상성 저하 관련 질환을 치료할 수 있고, 상기 약학적 조성물은 상기에 기재된 화학식중 어느 하나를 갖는 하나 이상의 화합물을 포함하는 제조 물품이 제공된다.

[0107] 하나의 구체예에서, 본 발명은 약학적 허용 담체내에 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0108] 하나의 구체예에서, 본 발명은 포장재 및 상기 포장재내에 함유된 약학 조성물을 포함하는 제조 물품으로서, 상기 포장재는 상기 약학 조성물이 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료에 사용될 수 있음을 표시하는 라벨을 포함하고, 상기 약학 조성물은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하는 제조 물품을 제공한다.

[0109] 하나의 구체예에서, 본 발명은 포장재 및 상기 포장재내에 함유된 약학 조성물을 포함하는 제조 물품으로서, 상기 포장재는 상기 약학 조성물이 심근 경색증, 졸중, 울혈심부전증, 허혈 또는 재관류 손상, 암, 관절염 또는 기타 관절병증, 망막병증 또는 유리체 망막 질환, 황반 변성, 자가 면역 질환, 혈관누출 증후군, 염증 질환, 부종, 이식 거부, 화상, 또는 급성 또는 성인성 호흡곤란증후군(ARDS)으로부터 선택된 혈관투과 누출 또는 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료에 사용될 수 있음을 표시하는 라벨을 포함하고, 상기 약학 조성물은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하는 제조 물품을 제공한다.

[0110] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물 하나 이상, 또는 이들의 임의의 조합물, 또는 그의 약학적 허용염, 수화물, 용매화물, 결정형 및 개별 부분입체이성체의 치료 유효량을 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0111] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물 하나 이상, 또는 이들의 임의의 조합물, 또는 그의 약학적 허용염, 수화물, 용매화물, 결정형 및 개별 부분입체이성체의 치료 유효량을 항염증제, 화학요법제, 면역조절제, 치료 항체 또는 단백질 키나아제 억제제의 치료 유효량을 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0112] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물의 치료 유효량을 심근 경색증을 갖거나 또는 그러한 위험이 있는 개체에 투여하여 개체를 치료하는

것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

- [0113] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물의 치료 유효량을 혈관누출 증후군(VLS)을 갖거나 또는 그러한 위험이 있는 개체에 투여하여 개체를 치료하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0114] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물의 치료 유효량을 암을 갖거나 또는 그러한 위험이 있는 개체에 투여하여 개체를 치료하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0115] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물의 치료 유효량을 졸증을 갖거나 또는 그러한 위험이 있는 개체에 투여하여 개체를 치료하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0116] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물의 치료 유효량을 ARDS를 갖거나 또는 그러한 위험이 있는 개체에 투여하여 개체를 치료하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0117] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물의 치료 유효량을 화상을 갖거나 또는 그러한 위험이 있는 개체에 투여하여 개체를 치료하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0118] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물의 치료 유효량을 관절염을 갖거나 또는 그러한 위험이 있는 개체에 투여하여 개체를 치료하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0119] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물의 치료 유효량을 부종을 갖거나 또는 그러한 위험이 있는 개체에 투여하여 개체를 치료하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0120] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물의 치료 유효량을 혈관누출 증후군(VLS)을 갖거나 또는 그러한 위험이 있는 개체에 투여하여 개체를 치료하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0121] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물의 치료 유효량을 망막병증 또는 유리체 망막 질환을 갖거나 또는 그러한 위험이 있는 개체에 투여하여 개체를 치료하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0122] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물의 치료 유효량을 허혈 또는 재관류 관련 조직 상해 또는 손상을 갖거나 또는 그러한 위험이 있는 개체에 투여하여 개체를 치료하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0123] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물의 치료 유효량을 자가 면역 질환을 갖거나 또는 그러한 위험이 있는 개체에 투여하여 개체를 치료하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0124] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물의 치료 유효량을 이식 거부를 갖거나 또는 그러한 위험이 있는 개체에 투여하여 개체를 치료하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0125] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물의 치료 유효량을 염증 질환을 갖거나 또는 그러한 위험이 있는 개체에 투여하여 개체를 치료하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0126] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물의 조합, 또는 이들의 임의의 조합물, 또는 그의 약학적 허용염, 수화물, 용매화물, 결정형 및 개별 부분입체이성체 및 약학적 허용 담체를 조합하는 것을 포함하는 약학 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0127] 하나의 구체예에서, 본 발명은 약학적 허용 담체 내에 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의

화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0128] 하나의 구체예에서, 본 발명은 유효량의 IL-2와 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물을 조합하여 혈관 누출의 억제 또는 감소를 필요로 하는 개체에 투여하여 개체내 혈관 누출을 감소시키는, 개체내 혈관 누출의 억제 또는 감소 방법을 제공한다. 하나의 구체예에서, 화합물은 N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-프탈람산 또는 6,7-비스-(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민일 수 있다.

[0129] 하나의 구체예에서, 본 발명은 IL-2 및 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물 하나 이상을 IL-2 투여와 관련된 혈관 누출을 감소시키는 데 유효한 농도로 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0130] 하나의 구체예에서, 본 발명은 유효량의 치료 항체, 화학요법제 또는 면역독성제를 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물과 함께 암 또는 종양의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하여 개체내의 암 또는 종양을 치료하는 것을 포함하는, 개체의 암 또는 종양의 치료 방법을 제공한다.

[0131] 하나의 구체예에서, 본 발명은 치료제 및 하나 이상의 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물 또는 이들의 조합물을 개체의 암을 치료하는 데 유효한 농도로 포함하는 약학 조성물 제공한다. 암은 임의의 암일 수 있는데, 이는 소화관/위장관암, 결장암, 간암, 피부암, 유방암, 난소암, 전립선암, 림프종, 백혈병, 신장암, 폐암, 근육암, 골암, 방광암 또는 뇌암을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0132] 하나의 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I, II, III, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII의 화합물, 또는 이들의 임의의 조합물, 또는 그의 약학적 허용염, 수화물, 용매화물, 결정형 및 개별 부분입체이성체의 치료 유효량을 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는, T-세포 매개 질환의 치료 방법을 제공한다.

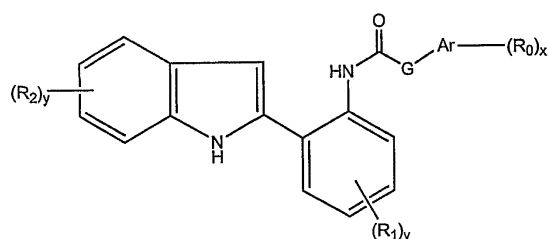
발명의 내용

[0133] 발명의 상세한 설명

[0134] 본 발명은 혈관항상성 유지제(vasculostatic agent)인 화합물 및 그 사용 방법을 제공한다. 본 발명 화합물은 다양한 질환의 치료에 유용한데, 이는 심근 경색증, 졸중, 암, 혈관누출 증후군(VLS), 안구 및 망막 질환, 골 질환, 흉막 유출, 부종 및 허혈을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. "혈관항상성(vasculostasis)"이라는 용어는 본 명세서에서 항상성 혈관 기능의 유지를 의미하고, 제제로서의 "혈관항상성 유지제(vasculostatic agent)"는 혈관항상성의 손실 방지 또는 복원 또는 유지에 의해 혈관항상성이 저하된 상태를 해결하기 위한 제제이다.

[0135] 하나의 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 I을 갖는 화합물을 제공한다:

[0136] 화학식 I



[0137]

[0138] 상기 화학식에서,

[0139] 각 R_0 는 독립적으로 -H, -COOH, -OR', -SO₃H(여기서, R'는 -H 또는 저급 알킬임)이거나, 또는 $x=2$ 일 경우, 각 R_0 는 함께 1,3-디옥솔릴환을 형성하거나, 또는

[0140] 각 R_0 는 독립적으로 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐, 치환된 아릴알키닐, 할로젠, 아미노, 아미도, 니트로 또는 티오알킬이고,

[0141] R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로

알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐 또는 치환된 아릴알키닐이고,

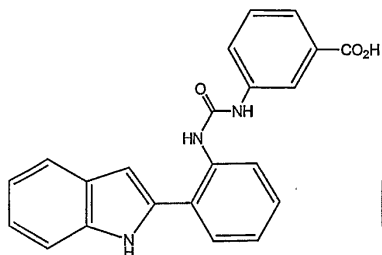
[0142] G는 NH, O, S 또는 $(CR''_2)_p$ (여기서, R''는 -H, 저급 알킬, 또는 아세트아미도이고, p는 0~3임)이고,

[0143] Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이고,

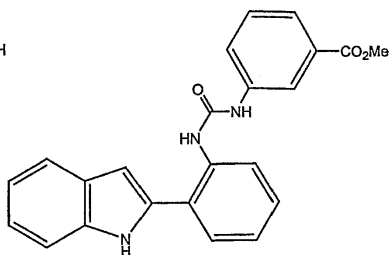
[0144] x 및 y는 각각 독립적으로 1~4이다.

[0145] 하나의 구체예에서, R₀는 -COOH이고, x는 1이며, 각 R₁ 및 R₂는 수소이다.

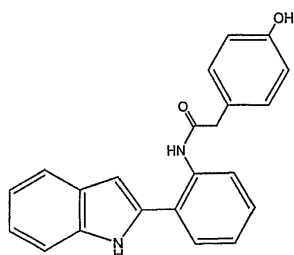
[0146] 화학식 I의 예시적 화합물은 다음을 포함한다:



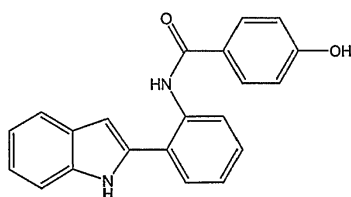
I-1



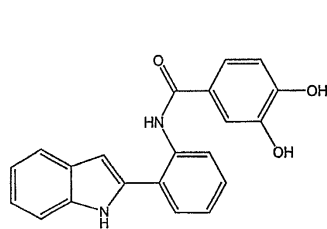
I-2



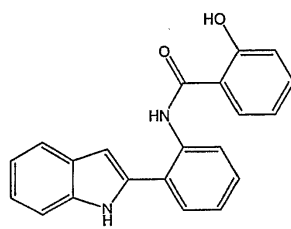
I-3



I-4

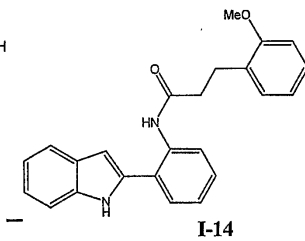
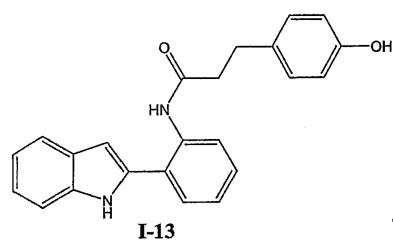
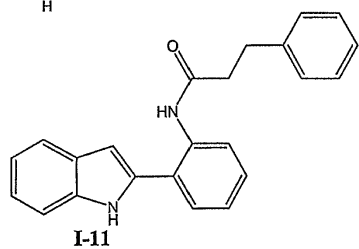
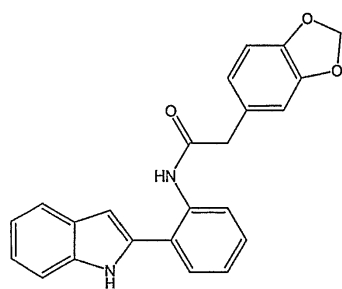
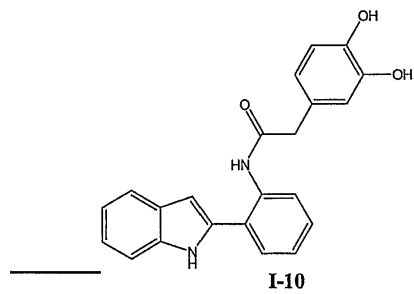
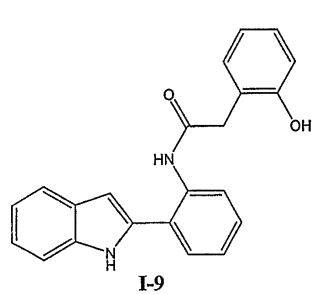
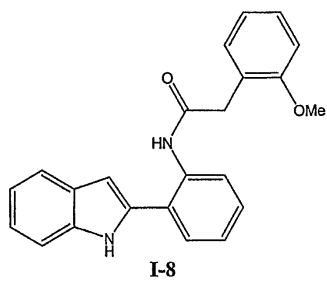
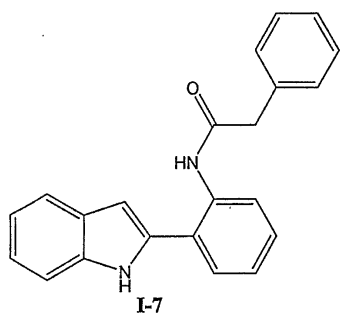


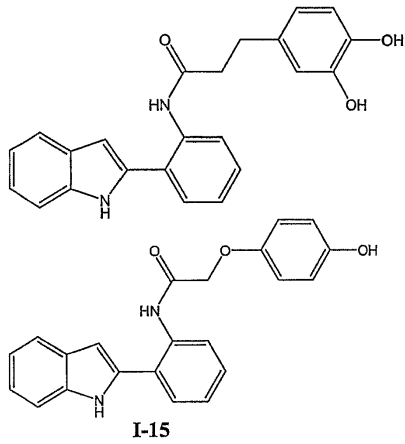
I-5



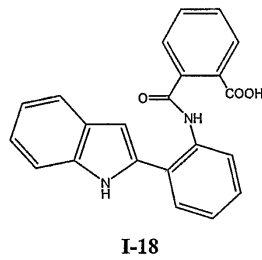
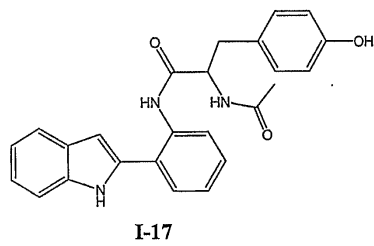
I-6

[0147]





I-16



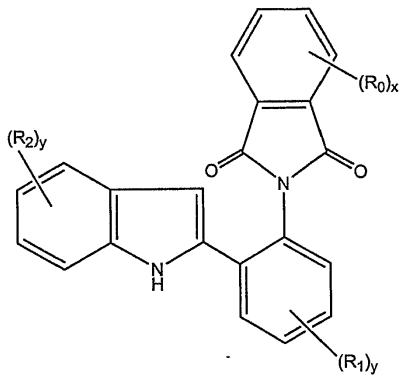
[0150]

[0151]

하나의 구체예에서, 하기 화학식 II의 화합물이 제공된다:

[0152]

화학식 II



[0153]

상기 화학식에서, R_0 , R_1 , R_2 , x 및 y 는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0154]

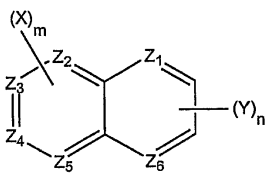
하나의 구체예에서, R_0 는 $-COOH$ 이고, x 는 1이며, R_1 및 R_2 는 각각 수소이다.

[0155]

또 다른 구체예에서, 하기 화학식 III의 화합물 및 이의 호변체가 제공된다:

[0156]

화학식 III

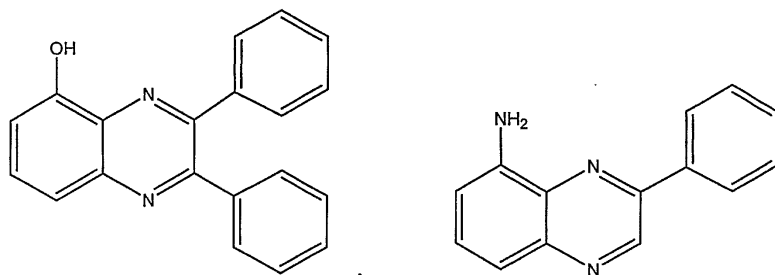


[0158]

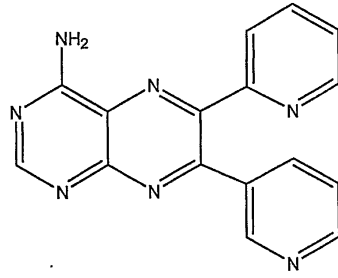
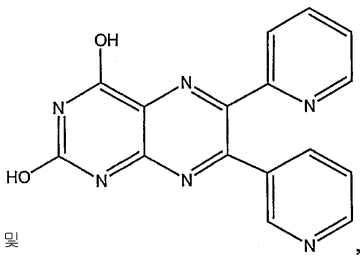
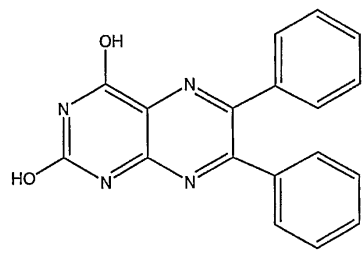
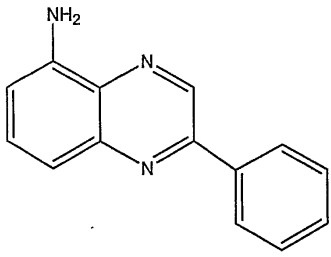
상기 화학식에서,

[0159]

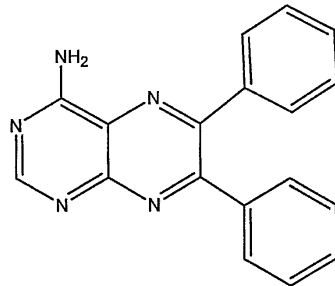
- [0160] Z_1 - Z_6 은 각각 독립적으로 C, $-C=O$, N 또는 NR^a (여기서, R^a 는 -H, 알킬 또는 치환된 알킬이고, 상기 치환체는 할로젠, 히드록시, 옥소 또는 아미노임)이고,
- [0161] 각 X는 독립적으로 할로젠, $-OR^b$, $-NR_2^b$ 또는 $-SR^b$ (여기서, R^b 는 -H, 저급 알킬, $-(CH_2)_2NH(CH_2CH_3)$, $-(CH_2)_3$ 몰폴린-1-일, $-(CH_2)_3$ (N-메틸피페라진인-1-일), 아릴, 헤테로아릴, $-(NH-NH-R^c)$, $-(N=N-NH-R^c)$ (여기서, R^c 는 H 또는 저급 알킬임)임)이고,
- [0162] 각 Y는 독립적으로 $-OR^d$, $-NR_2^d$, $-SR^d$ 또는 $-OP(=O)(OH)_2$ (여기서, R^d 는 H, 저급 알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(CH_2)_2NH(CH_2CH_3)$, $-(CH_2)_3$ 몰폴린-1-일 또는 $-(CH_2)_3$ (N-메틸피페라진인-1-일)임)이거나; 또는
- [0163] 각 Y는 독립적으로 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴 또는 할로젠[여기서, 상기 치환체는 할로젠, $-OR^e$, $-NR_2^e$, $-SR^e$, $-P(O)(OH)_2$ (여기서, R^e 는 -H, 저급 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴임)로부터 선택됨]이거나; 또는 각 Y는 독립적으로 CH_2 글리시닐, CH_2NH 에톡시, CH_2NHCH_2 알킬, CH_2NHCH_2t -Bu, CH_2NHCH_2 아릴, CH_2NHCH_2 치환된 아릴, CH_2NHCH_2 헤테로아릴, CH_2NHCH_2 치환된 헤테로아릴이거나; 또는 n이 2일 경우, 각 Y는 함께 융합 방향환계 또는 헤테로방향환계를 형성하고,
- [0164] m 및 n은 각각 독립적으로 1~4이며,
- [0165] Z_1 , Z_3 , Z_5 및 Z_6 이 각각 N일 경우, X는 NH_2 이고, m=n=2이며, Y는 페닐 또는 4-히드록시페닐이 아니다.
- [0166] 화학식 III의 예시적 화합물은 하기와 같은 프테리딘 및 퀴놀살린을 포함한다:



[0167]



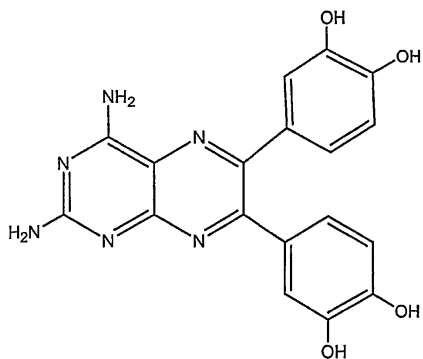
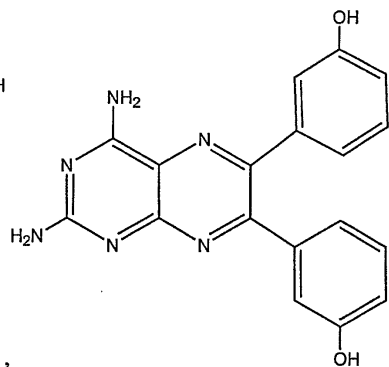
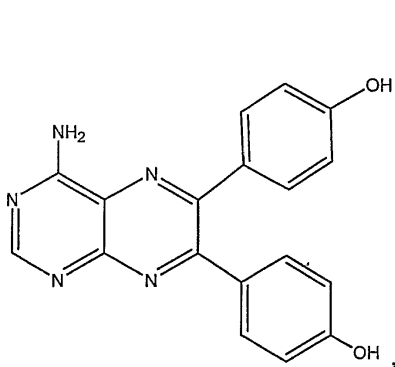
및



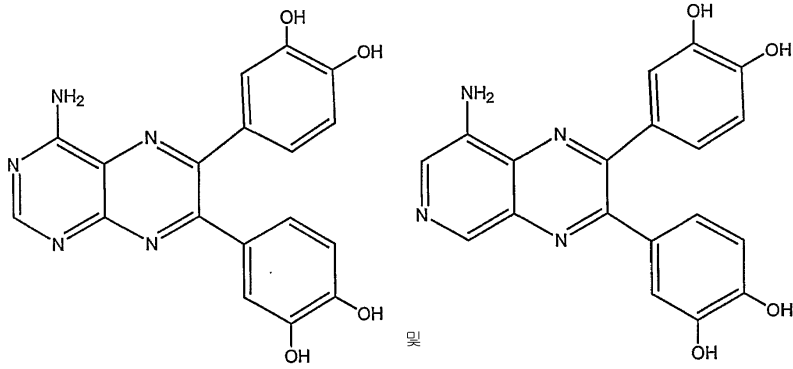
[0168]

[0169]

화학식 III의 특히 유효한 혈관항상성 유지제는 히드록시-치환된 아릴환을 갖는 화합물을 포함한다. 이 구체예의 다른 예시적 화합물을 하기에 기재한다:



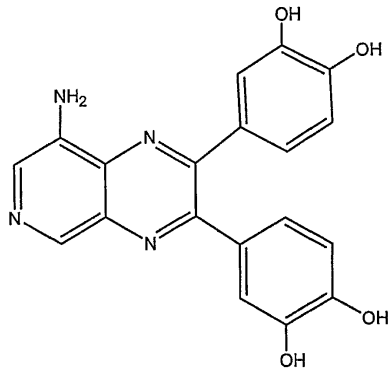
[0170]



[0171]

[0172]

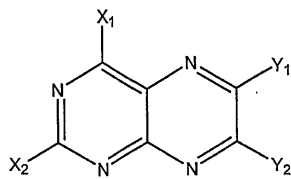
화학식 III의 추가의 예시적 화합물을 하기에 기재한다:



[0173]

[0174]

화학식 III의 추가의 예시적 화합물은 하기 화학식을 갖는 프테리딘을 포함한다:



[0175]

[0176]

상기 화학식에서, $X_1=X_2=-NHR$ (여기서, R은 -H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y_1 및 Y_2 는 하기 화학식 III-1~III-24를 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-1	C ₆ H ₅	H
III-2	H	C ₆ H ₅
III-3	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-4	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-5	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-6	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-7	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-8	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-9	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-10	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-11	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-12	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-13	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-14	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-15	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-16	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-17	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-18	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-19	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-20	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-21	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-22	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-23	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-24	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0177]

[0178] 다른 예시적 프테리딘은 화학식 X₁=X₂=OR(여기서, R은 -H, 아릴 또는 치환된 아릴임)을 갖고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식 III-25~III-48을 포함하나 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-25	C ₆ H ₅	H
III-26	H	C ₆ H ₅
III-27	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-28	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-29	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-30	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-31	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-32	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-33	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-34	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-35	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-36	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-37	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-38	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-39	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-40	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-41	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-42	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-43	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-44	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-45	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-46	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-47	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-48	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0179]

[0180] 다른 예시적 프테리딘은 X₁=OR 및 X₂=NHR(여기서, R은 -H, 아릴 또는 치환된 아릴임)을 갖고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-49	C ₆ H ₅	H
III-50	H	C ₆ H ₅
III-51	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-52	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-53	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-54	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-55	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-56	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-57	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-58	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-59	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-60	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-61	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-62	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-63	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-64	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-65	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-66	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-67	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-68	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-69	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-70	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-71	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-72	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

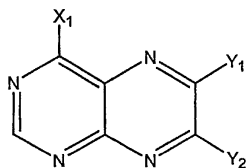
[0181]

[0182] 다른 예시적 프테리딘은 X₁=NHR 및 X₂=OR(여기서, R은 -H, 아릴 또는 치환된 아릴임)을 갖고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-73	C ₆ H ₅	H
III-74	H	C ₆ H ₅
III-75	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-76	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-77	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-78	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-79	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-80	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-81	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-82	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-83	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-84	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-85	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-86	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-87	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-88	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-89	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-90	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-91	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-92	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-93	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-94	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-95	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-96	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0183]

[0184] 추가의 예시적 프테리딘은 하기 화학식을 가진다:



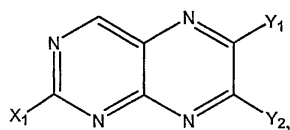
[0185]

[0186] 상기 화학식에서, $X_1 = \text{NHR}$ (여기서, R은 -H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y_1 및 Y_2 는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y_1	Y_2
III-97	C_6H_5	H
III-98	H	C_6H_5
III-99	C_6H_5	C_6H_5
III-100	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$	H
III-101	H	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$
III-102	3,4- $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$	H
III-103	H	3,4- $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$
III-104	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$	C_6H_5
III-105	C_6H_5	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$
III-106	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$	C_6H_5
III-107	C_6H_5	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$
III-108	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OPh}$	C_6H_5
III-109	C_6H_5	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OPh}$
III-110	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$	C_6H_5
III-111	C_6H_5	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$
III-112	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ (pyr)	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ (pyr)
III-113	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$
III-114	3- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$	3- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$
III-115	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$
III-116	3- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$	3- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$
III-117	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$
III-118	3- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$	3- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$
III-119	3,4- $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$	3,4- $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$
III-120	Y_1 및 Y_2 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0187]

[0188] 또 다른 예시적 프테리딘은 하기 화학식을 가진다:



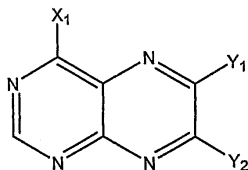
[0189]

[0190] 상기 화학식에서, $X_1 = \text{NHR}$ (여기서, R은 -H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y_1 및 Y_2 는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-121	C ₆ H ₅	H
III-122	H	C ₆ H ₅
III-123	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-124	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-125	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-126	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-127	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-128	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-129	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-130	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-131	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-132	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-133	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-134	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-135	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-136	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-137	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-138	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-139	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-140	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-141	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-142	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-143	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-144	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0191]

[0192] 추가의 예시적 프테리딘은 하기 화학식을 가진다:



[0193]

[0194] 상기 화학식에서, X₁=OR(여기서, R은 -H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

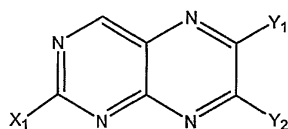
구조	Y ₁	Y ₂
III-145	C ₆ H ₅	H
III-146	H	C ₆ H ₅

[0195]

III-147	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-148	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-149	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-150	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-151	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-152	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-153	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-154	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-155	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-156	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-157	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-158	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-159	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-160	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-161	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-162	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-163	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-164	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-165	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-166	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-167	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-168	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0196]

[0197] 추가의 예시적 프테리딘은 하기 화학식을 가진다:



[0198]

[0199] 상기 화학식에서, X₁=OR(여기서, R은 -H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

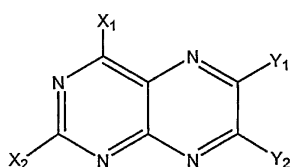
구조	Y ₁	Y ₂
III-169	C ₆ H ₅	H
III-170	H	C ₆ H ₅
III-171	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-172	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-173	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-174	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-175	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-176	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-177	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F

[0200]

III-178	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-179	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-180	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-181	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-182	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-183	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-184	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-185	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-186	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-187	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-188	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-189	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-190	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-191	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-192	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트톨리닐기를 형성한다	

[0201]

[0202] 다른 구체예에서, 예시적 프테리딘은 하기 화학식을 가진다:



[0203]

[0204] 상기 화학식에서, X₁=X₂=Cl 또는 NHR(여기서, R은 H, (CH₂)₂NHEt, (CH₂)₃몰폴린-1-일, (CH₂)₃(N-메틸피페라진인-1-일)임)이고; Y₁=CH₂글리시닐, CH₂NH에톡시, CH₂NHCH₂알킬, CH₂NHCH₂t-Bu, CH₂NHCH₂아릴, CH₂NHCH₂치환된 아릴, CH₂NHCH₂헤테로아릴, CH₂NHCH₂치환된 헤테로아릴(여기서, 치환체는 OH 및 OMe임)이고, Y₂는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조

Y₂

III-193
III-194
III-195
III-196
III-197
III-198
III-199
III-200

C₆H₅
H
4- C₆H₄OH
3- C₆H₄OH
2- C₆H₄OH
나프틸
이소나프틸
4-t부페닐

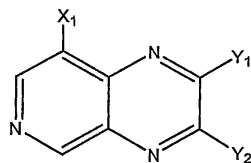
[0205]

III-201
III-202
III-203
III-204
III-205
III-206
III-207
III-208
III-209
III-210
III-211

비페닐
2,3-디-메틸페닐
플루오레닐
옥소페닐
티오인돌
C₅H₄N (pyr)
4- C₆H₄F
3- C₆H₄F
4- C₆H₄OMe
3- C₆H₄OMe
2- C₆H₄OMe.

[0206]

[0207] 화학식 III의 추가의 예시적 화합물은 하기 화학식을 포함한다:

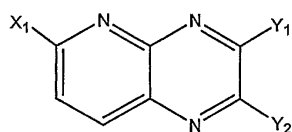


[0208]

[0209] 상기 화학식에서, $X_1 = \text{NHR}$ (여기서, R은 H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y_1 및 Y_2 는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-212	C ₆ H ₅	H
III-213	H	C ₆ H ₅
III-214	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-215	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-216	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-217	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-218	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-219	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-220	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-221	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-222	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-223	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-224	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-225	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-226	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-227	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-228	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
[0210]		
III-229	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-230	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-231	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-232	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-233	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-234	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-235	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	
[0211]		

[0212] 화학식 III의 또 다른 예시적 화합물은 하기 화학식을 포함한다:



[0213]

[0214] 상기 화학식에서, $X_1 = \text{OR}$ (여기서, R은 H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y_1 및 Y_2 는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

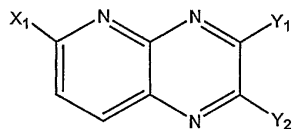
구조	Y ₁	Y ₂
III-236	C ₆ H ₅	H
III-237	H	C ₆ H ₅
III-238	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-239	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-240	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-241	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-242	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-243	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-244	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-245	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-246	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-247	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-248	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-249	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-250	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-251	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-252	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-253	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-254	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-255	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe

[0215]

III-256	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-257	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-258	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-259	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0216]

[0217] 화학식 III의 화합물은 하기 화학식을 또한 포함한다:



[0218]

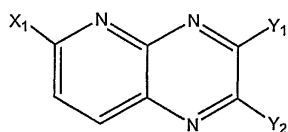
[0219] 상기 화학식에서, X₁=NHR(여기서, R은 H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-260	C ₆ H ₅	H
III-261	H	C ₆ H ₅
III-262	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-263	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-264	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-265	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-266	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-267	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-268	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-269	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-270	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-271	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-272	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-273	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-274	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-275	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-276	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-277	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-278	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-279	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-280	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-281	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-282	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-283	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0220]

[0221]

화학식 III의 또 다른 예시적 화합물은 다음을 포함한다:



[0222]

[0223]

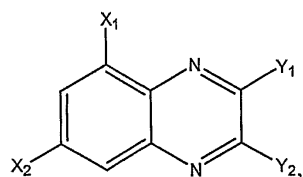
상기 화학식에서, X₁=OR(여기서, R은 H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-284	C ₆ H ₅	H
III-285	H	C ₆ H ₅
III-286	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-287	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-288	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-289	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-290	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-291	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-292	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-293	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-294	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-295	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-296	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-297	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-298	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-299	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-300	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-301	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-302	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-303	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-304	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-305	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-306	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-307	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0224]

[0225]

화학식 III의 추가의 예시적 화합물은 하기 화학식을 갖는 퀴놀살린을 포함한다:



[0226]

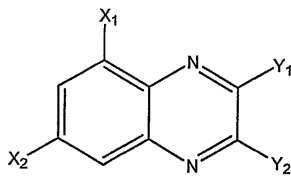
[0227]

상기 화학식에서, X₁=NHR(여기서, R은 H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-308	C ₆ H ₅	H
III-309	H	C ₆ H ₅
III-310	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-311	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-312	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-313	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-314	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-315	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-316	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-317	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-318	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-319	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-320	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-321	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-322	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-323	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-324	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-325	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-326	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-327	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-328	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-329	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-330	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-331	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0228]

[0229] 본 발명의 실시예에 사용하기에 적합한 추가의 퀴놀살린은 하기 화학식을 포함한다:



[0230]

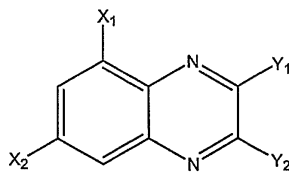
[0231] 상기 화학식에서, X₁=X₂=OR(여기서, R은 -H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-332	C ₆ H ₅	H
III-333	H	C ₆ H ₅
III-334	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-335	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-336	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-337	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-338	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-339	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-340	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-341	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-342	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-343	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-344	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-345	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-346	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-347	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-348	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-349	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-350	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-351	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-352	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-353	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-354	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-355	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0232]

[0233]

또 다른 예시적 퀴놀살린은 다음을 포함한다:



[0234]

[0235]

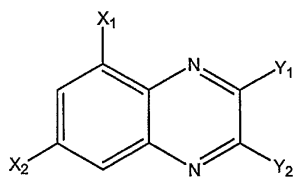
상기 화학식에서, X₁=OR, X₂=NHR(여기서, R은 H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-356	C ₆ H ₅	H
III-357	H	C ₆ H ₅
III-358	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-359	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-360	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-361	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-362	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-363	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-364	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-365	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-366	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-367	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-368	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-369	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-370	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-371	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-372	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-373	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-374	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-375	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-376	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-377	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-378	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-379	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0236]

[0237]

추가적 예시적 퀴놀살린은 하기 화학식을 가진다:



[0238]

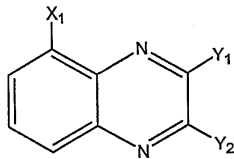
[0239]

상기 화학식에서, X₁=NHR, X₂=OR(여기서, R은 H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-380	C ₆ H ₅	H
III-381	H	C ₆ H ₅
III-382	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-383	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-384	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-385	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-386	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-387	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-388	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-389	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-390	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-391	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-392	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-393	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-394	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-395	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-396	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-397	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-398	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-399	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-400	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-401	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-402	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-403	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0240]

[0241] 또 다른 예시적 퀴놀살린은 하기 화학식을 가진다:



[0242]

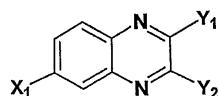
[0243] 상기 화학식에서, X₁=NHR(여기서, R은 H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-404	C ₆ H ₅	H
III-405	H	C ₆ H ₅
III-406	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-407	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-408	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-409	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-410	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-411	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-412	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-413	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-414	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-415	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-416	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-417	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-418	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-419	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-420	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-421	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-422	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-423	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-424	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-425	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-426	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-427	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0244]

[0245] 추가의 예시적 퀴녹살린은 하기 화학식을 가진다:

[0246]



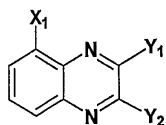
[0247]

상기 화학식에서, X₁=NHR(여기서, R은 H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-428	C ₆ H ₅	H
III-429	H	C ₆ H ₅
III-430	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-431	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-432	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-433	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-434	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-435	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-436	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-437	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-438	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-439	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-440	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-441	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-442	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-443	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-444	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-445	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-446	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-447	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-448	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-449	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-450	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-451	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0248]

[0249] 또 다른 예시적 퀴놀살린은 하기 화학식을 가진다:



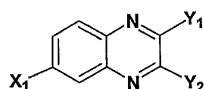
[0250]

[0251] 상기 화학식에서, X₁=OR(여기서, R은 H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-452	C ₆ H ₅	H
III-453	H	C ₆ H ₅
III-454	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-455	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-456	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-457	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-458	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-459	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-460	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-461	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-462	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-463	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-464	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-465	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-466	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-467	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-468	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-469	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-470	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-471	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-472	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-473	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-474	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-475	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0252]

[0253] 다른 예시적 퀴녹살린은 하기 화학식을 가진다:



[0254]

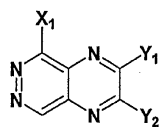
[0255] 상기 화학식에서, X₁=OR(여기서, R은 H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-476	C ₆ H ₅	H
III-477	H	C ₆ H ₅
III-478	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-479	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-480	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-481	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-482	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-483	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-484	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-485	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-486	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-487	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-488	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-489	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-490	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-491	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-492	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-493	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-494	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-495	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-496	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-497	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-498	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-499	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0256]

[0257]

화학식 III의 또 다른 예시적 화합물은 다음을 포함한다:



[0258]

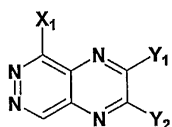
[0259]

상기 화학식에서, X₁=NHR(여기서, R은 H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-500	C ₆ H ₅	H
III-501	H	C ₆ H ₅
III-502	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-503	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-504	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-505	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-506	H	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-507	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-508	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-509	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-510	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-511	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-512	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-513	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-514	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-515	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-516	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-517	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-518	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-519	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-520	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-521	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-522	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-523	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0260]

[0261] 화학식 III의 추가의 화합물은 다음을 포함한다:



[0262]

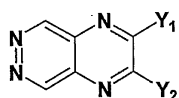
[0263] 상기 화학식에서, X₁=OR(여기서, R은 H, 아릴 또는 치환된 아릴임)이고, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-524	C ₆ H ₅	H
III-525	H	C ₆ H ₅
III-526	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-527	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-528	H	4- C ₆ H ₄ OH
III-529	3, 4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-530	H	3, 4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-531	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-532	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ F
III-533	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-534	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ Br
III-535	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-536	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OPh
III-537	4- C ₆ H ₄ OH	C ₆ H ₅
III-538	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-539	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-540	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-541	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-542	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-543	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-544	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-545	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-546	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-547	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0264]

[0265]

화학식 III의 또 다른 예시적 화합물은 다음을 포함한다:



[0266]

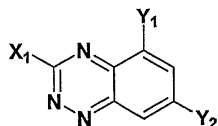
[0267]

상기 화학식에서, Y₁ 및 Y₂는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y ₁	Y ₂
III-547	C ₆ H ₅	H
III-548	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
III-549	4- C ₆ H ₄ OH	H
III-550	3, 4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	H
III-551	4- C ₆ H ₄ F	C ₆ H ₅
III-552	4- C ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅
III-553	4- C ₆ H ₄ OPh	C ₆ H ₅
III-554	C ₆ H ₅	4- C ₆ H ₄ OH
III-555	C ₅ H ₄ N (pyr)	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-556	4- C ₆ H ₄ F	4- C ₆ H ₄ F
III-557	3- C ₆ H ₄ F	3- C ₆ H ₄ F
III-558	4- C ₆ H ₄ OMe	4- C ₆ H ₄ OMe
III-559	3- C ₆ H ₄ OMe	3- C ₆ H ₄ OMe
III-560	4- C ₆ H ₄ OH	4- C ₆ H ₄ OH
III-561	3- C ₆ H ₄ OH	3- C ₆ H ₄ OH
III-562	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂	3,4- C ₆ H ₃ (OH) ₂
III-563	Y ₁ 및 Y ₂ 는 함께 페나트롤리닐기를 형성한다	

[0268]

[0269] 화학식 III의 추가의 예시적 화합물은 다음을 포함한다:



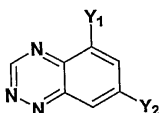
[0270]

[0271] 상기 화학식에서, $X_1 = \text{NHR}$ (여기서, R은 아릴, 치환된 아릴 또는 아로일임)이고, Y_1 은 NHR 또는 R(여기서, R은 H, 알킬 또는 분지쇄 알킬임)이고, Y_2 는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y_2
III-564	C_6H_5
III-565	H
III-566	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$
III-567	3- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$
III-568	2- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$
III-569	나프틸
III-570	이소나프틸
III-571	4-t 부페닐
III-572	비페닐
III-573	2,3-디메페닐
III-574	플루오레닐
III-575	옥소페닐
III-576	티오인돌
III-577	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ (pyr)
III-578	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$
III-579	3- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$
III-580	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$
III-581	3- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$
III-582	2- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$

[0272]

[0273] 화학식 III의 또 다른 예시적 화합물은 비대칭 트리아진을 포함한다:



[0274]

[0275] 상기 화학식에서, $Y_1 = \text{NHR}$ 또는 R(여기서, R은 H, 알킬 또는 분지쇄 알킬임)이고, Y_2 는 하기 화학식을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

구조	Y_2
III-583	C_6H_5
III-584	H
III-585	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$
III-586	3- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$
III-587	2- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$
III-588	나프틸
III-589	이소나프틸
III-590	4-t 부페닐

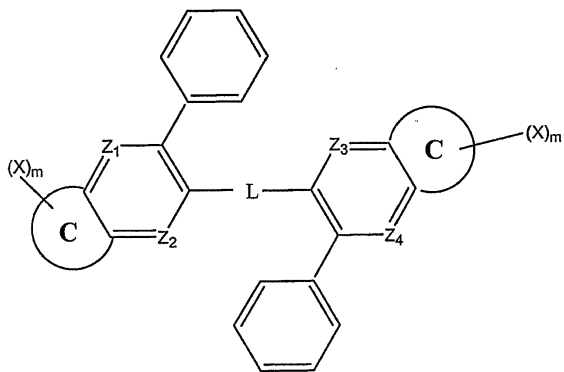
[0276]

III-591	비페닐
III-592	2,3-디메페닐
III-593	플루오레닐
III-594	옥소페닐
III-595	티오인들
III-596	C ₅ H ₄ N (pyr)
III-597	4- C ₆ H ₄ F
III-598	3- C ₆ H ₄ F
III-599	4- C ₆ H ₄ OMe
III-600	3- C ₆ H ₄ OMe
III-601	2- C ₆ H ₄ OMe

[0277]

[0278] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 하기 화학식 IV를 갖는 화합물이 제공된다:

[0279] 화학식 IV



[0280]

[0281] 상기 화학식에서,

[0282] L은 아틸렌, 치환된 아틸렌, 옥시아틸렌 또는 치환 옥시아틸렌 결합 부분이고,

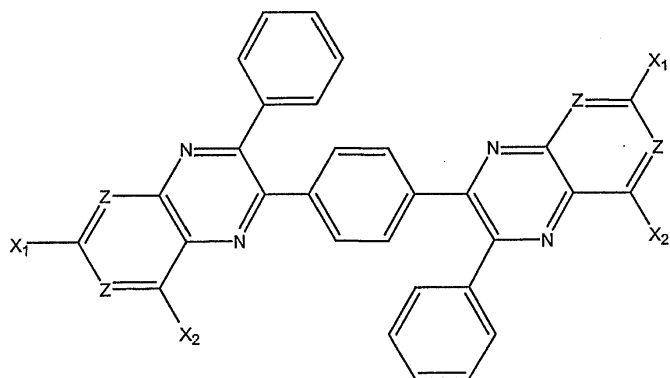
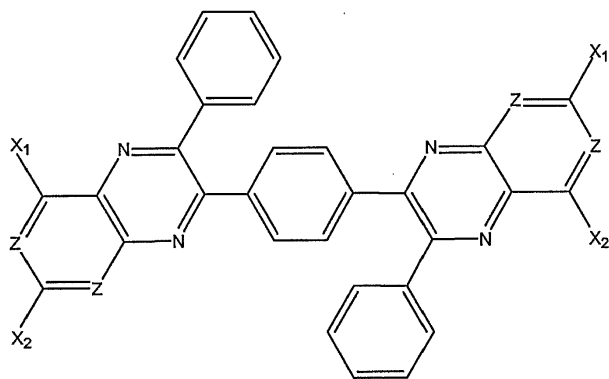
[0283] C는 5- 또는 6-원 방향족환 또는 헤테로방향족환이며,

[0284] 각 X는 독립적으로 OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,

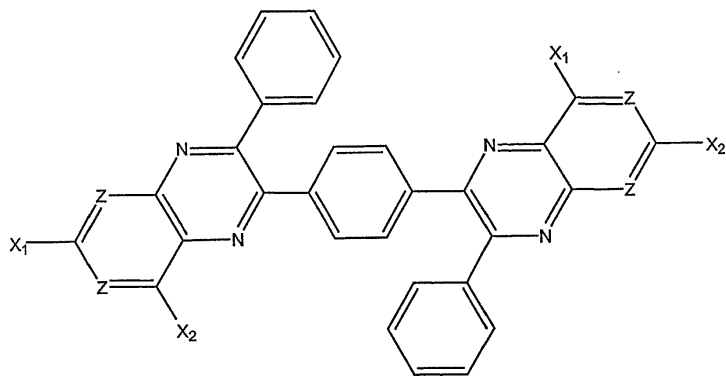
[0285] Z₁-Z₄는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,

[0286] m은 1~4이다.

[0287] 일부 구체예에서, 연결 부분 L은 아릴렌 부분이고, Z는 N이며, 하기 화학식에 의해 예시된다:



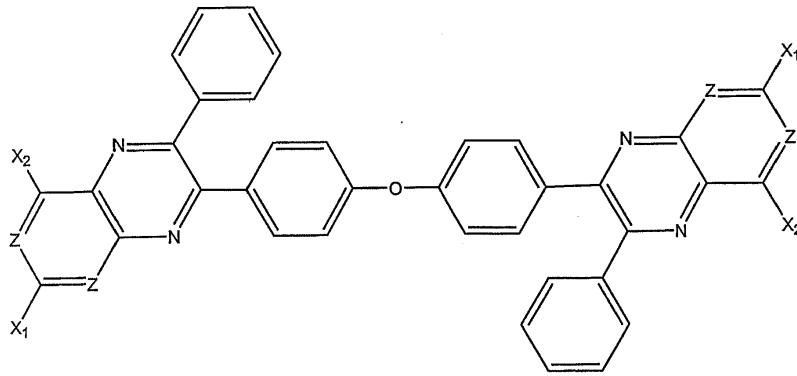
[0288]



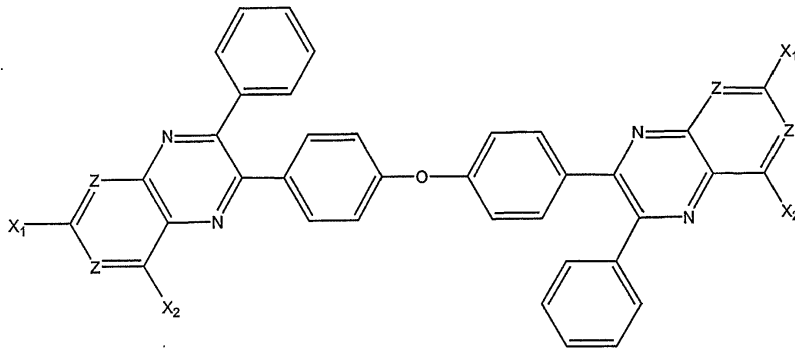
[0289]

[0290] 상기 화학식에서, Z=N 또는 CH이고, X₁=H 또는 OH이며, X₂=NH₂ 또는 OH이다.

[0291] 다른 구체예에서, 연결 부분 L은 옥시아릴렌 부분이며, 하기 화학식에 의해 예시된다:



[0292]

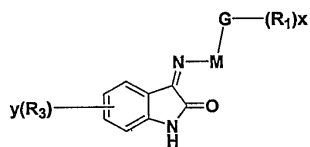


[0293]

[0294] 상기 화학식에서, Z=N 또는 CH이고, X₁=H 또는 OH이며, X₂=NH₂ 또는 OH이다.

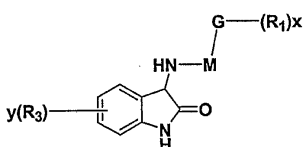
[0295] 또 다른 구체예에서, 하기 화학식 Va 또는 Vb를 갖는 화합물이 제공된다.

[0296] 화학식 Va



[0297]

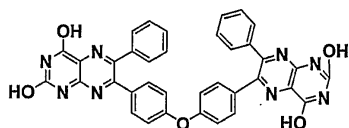
[0298] 화학식 Vb



[0299]

[0300] 상기 화학식에서,

- [0301] 각 R_1 , x 및 y 는 상기에서 정의한 바와 같고,
- [0302] R_3 은 $-H$, $-SO_3H$ 또는 $-SO_2NMe_2$ 이며,
- [0303] M 은 NH , CO , SO_2 , $(CH_2)_p$ (여기서, p 은 0~2임)이고,
- [0304] G 는 아릴 또는 헤테로아릴이며,
- [0305] x 및 y 는 각각 독립적으로 0~4이다.
- [0306] 추가의 구체예에서, 비스-프테리딘 화합물이 제공된다. 본 발명에 따른 예시적 비스-프테리딘 화합물은 하기 화합식을 가진다:



- [0307]
- [0308] 방향족환을 설명시 사용된 경우, 본 명세서에 사용된 바의 "복소환"이라는 용어는 하나 이상의 이종원자를 함유하는 방향족환을 의미한다. 본 명세서에 사용된 바의 "이종원자"라는 용어는 N, O, S 등을 지칭한다.
- [0309] 본 명세서에 사용된 바의 "알킬"이라는 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-헥실 등을 비롯한 C_1 - C_{12} 의 1가 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소군을 지칭한다.
- [0310] 본 명세서에 사용된 바의 "치환된 알킬"이라는 용어는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노, 아미도, $-C(O)H$, 아크릴, 옥시아크릴, 카르복실, 설포닐, 설포아미드, 설퍼릴 등으로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 더 포함하는 알킬기를 지칭한다.
- [0311] 본 명세서에 사용된 바의 "저급 알킬"은 C_1 - C_6 의 알킬기를 지칭한다.
- [0312] 본 명세서에 사용된 바의 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 가지고, 약 C_2 - C_{12} 범위의 직쇄 또는 분지쇄 히드رو카르빌기를 지칭하고, "치환된 알케닐"은 상기 기재한 바의 하나 이상의 치환체를 더 포함하는 알케닐기를 지칭한다.
- [0313] 본 명세서에 사용된 바의 "알킬닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 가지고, 약 C_2 - C_{12} 범위의 직쇄 또는 분지쇄 히드رو카르빌기를 지칭하고, "치환된 알킬닐"은 상기 기재한 바의 하나 이상의 치환체를 더 포함하는 알킬닐기를 지칭한다.
- [0314] 본 명세서에 사용된 바의 "아릴"은 C_6 - C_{14} 범위의 방향족기를 지칭하고, "치환된 아릴"은 상기 기재한 바의 하나 이상의 치환체를 더 포함하는 아릴기를 지칭한다.
- [0315] 본 명세서에 사용된 바의 "헤테로아릴"은 고리구조의 일부로서 하나 이상의 이종원자(예, N, O, S 등)를 함유하고, C_3 - C_{14} 범위의 방향족환을 지칭하고, "치환된 헤테로아릴"은 상기 기재한 바의 하나 이상의 치환체를 더 포함하는 헤테로아릴을 지칭한다.
- [0316] 본 명세서에 사용된 바의 "알콕시"는 $-O$ -알킬-부분을 지칭하고(여기서, 알킬은 상기 정의한 바와 같음), "치환된 알콕시"는 상기 기재한 바의 하나 이상의 치환체를 더 포함하는 알콕시기를 지칭한다.
- [0317] 본 명세서에 사용된 바의 "시클로알킬"은 약 C_3 - C_8 범위의 고리 함유 알킬기를 지칭하고, "치환된 시클로알킬"은 상기 기재한 바의 하나 이상의 치환체를 더 포함하는 시클로알킬기를 지칭한다.
- [0318] 방향족환과 관련하여 사용된 것이 아닌 경우, 본 명세서에 사용된 바의 "복소환"은 고리구조의 일부로서 하나 이상의 이종원자(예, N, O, S 등)를 함유하고, C_3 - C_{14} 범위인 시클릭(예, 고리 함유)기를 지칭하고, "치환된 복소환"은 상기 기재한 바의 하나 이상의 치환체를 더 포함하는 복소환기를 지칭한다.
- [0319] 본 명세서에 사용된 바의 "알킬아릴"은 알킬-치환된 아릴기를 지칭하고, "치환된 알킬아릴"은 상기 기재한 바의

하나 이상의 치환체를 더 포함하는 알킬아릴기를 지칭한다.

[0320] 본 명세서에 사용된 바의 "아릴알킬"은 아릴-치환된 알킬기를 지칭하고, "치환된 아릴알킬"은 상기 기재한 바의 하나 이상의 치환체를 더 포함하는 아릴알킬기를 지칭한다.

[0321] 본 명세서에 사용된 바의 "아릴알케닐"은 아릴-치환된 알케닐기를 지칭하고, "치환된 아릴알케닐"은 상기 기재한 바의 하나 이상의 치환체를 포함하는 아릴알케닐기를 지칭한다.

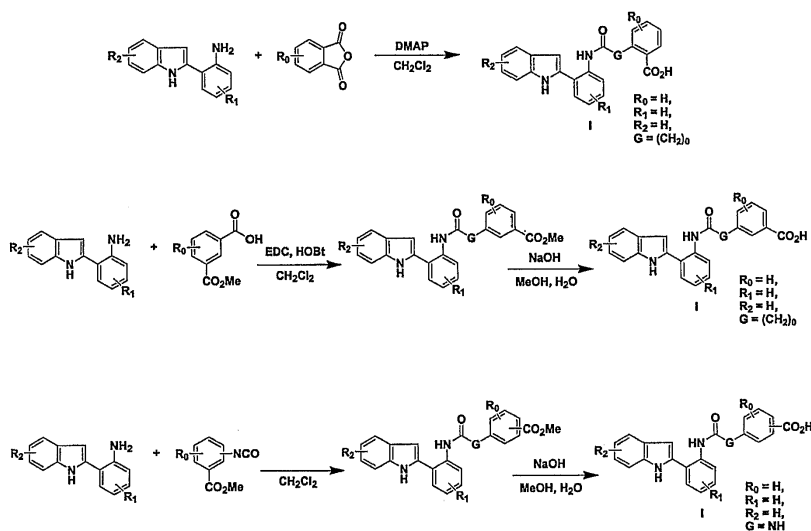
[0322] 본 명세서에 사용된 바의 "아릴알키닐"은 아릴-치환된 알키닐기를 지칭하고, "치환된 아릴알키닐"은 상기 기재한 바의 하나 이상의 치환체를 더 포함하는 아릴알키닐기를 지칭한다.

[0323] 본 명세서에 사용된 바의 C₆-C₁₄ 범위의 2가 방향족기 및 "치환된 아릴렌"은 상기 기재한 바의 하나 이상의 치환체를 포함하는 아릴렌기를 지칭한다.

[0324] 본 명세서에서 사용된 바의 "옥시아릴렌"은 O-아릴렌 부분을 지칭하고(여기서, 아릴렌은 상기 정의한 바와 같음), "치환 옥시아릴렌"은 상기 기재한 바의 하나 이상의 치환체를 더 포함하는 옥시아릴렌기를 지칭한다.

[0325] 본 발명의 화합물은 당업자에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 반응식 A는 화학식 I의 본 발명의 화합물에 대한 3개의 예시적 합성을 도시한다.

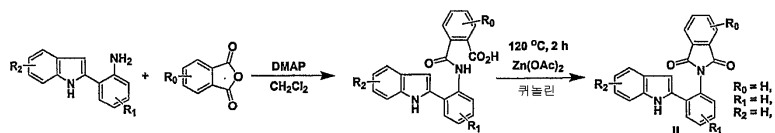
[0326] [반응식 A]



[0327]

[0328] 반응식 B는 화학식 II의 본 발명의 화합물에 대한 예시적 합성을 도시한다.

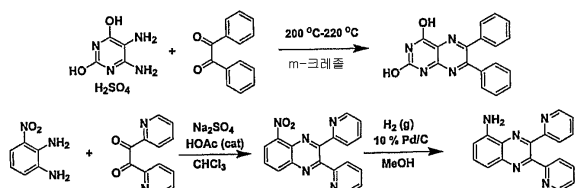
[0329] [반응식 B]



[0330]

[0331] 반응식 C는 화학식 III의 본 발명의 화합물에 대한 몇 개의 예시적 합성중 2개를 도시한다.

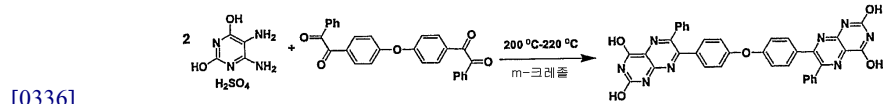
[0332] [반응식 C]



[0333]

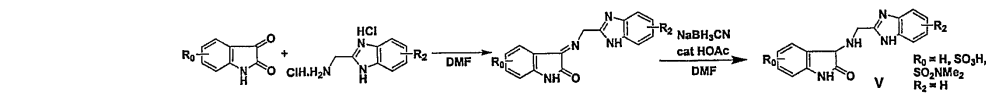
[0334] 반응식 D는 화학식 IV의 본 발명의 화합물에 대한 3개의 예시적 합성을 도시한다.

[0335] [반응식 D]



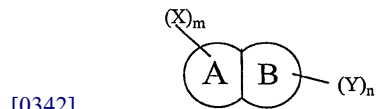
[0337] 반응식 E는 화학식 Va 또는 Vb의 화합물에 대한 예시적 합성을 도시한다.

[0338] [반응식 E]



[0340] 또 다른 구체예에서, 하기 화학식 VI을 갖는 화합물의 유효량을 질환의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하여 질환을 치료하는 것을 포함하는, 질환의 치료 방법이 제공된다:

[0341] 화학식 VI



[0343] 상기 화학식에서,

[0344] A 및 B는 각각 독립적으로 5- 또는 6-원 방향족환이고(여기서, A 및 B중 하나 이상은 복소환내에 하나 이상의 이중원자를 갖는 방향족 복소환임),

[0345] 각 X는 독립적으로 OR, NR₀ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,

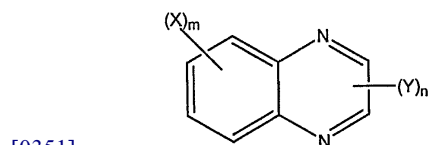
[0346] 각 Y는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐, 치환된 아릴알키닐, 아로일, 치환된 아로일이며, 단, 하나 이상의 Y는 수소가 아니거나, 또는

[0347] n이 2일 경우, 각 Y는 함께 하나 이상의 방향족환을 포함하는 융합 방향족환계를 형성하고,

[0348] m 및 n은 각각 독립적으로 1~4이다.

[0349] 고리 A 및 B는 함께 본 발명을 실시하는 데 사용하기에 적합한 다양한 융합 방향족 복소환기를 형성할 수 있다. 예를 들면, 고리 A 및 B는 함께 퀴놀살린, 프테리딘, 벤족사진, 벤족사졸, 벤즈이미다졸, 1,2-벤조디아졸, 인돌, 이소인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴노졸린, 시놀린, 퓨린, 벤조티아졸, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 크로멘 등과 같은 방향족 복소환을 형성한다. 하나의 구체예에서, 고리 A 및 B는 함께 퀴놀살린을 형성한다. 다른 구체예에서, 고리 A 및 B는 함께 프테리딘을 형성한다. 또 다른 구체예에서, 고리 A 및 B는 함께 벤즈이미다졸을 형성한다.

[0350] 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 퀴놀살린은 하기 화학식을 가진다:



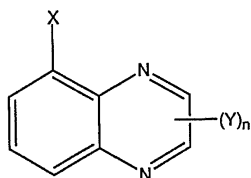
[0352] 상기 화학식에서,

[0353] 각 X는 독립적으로 H, OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,

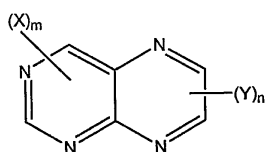
[0354] 각 Y는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환

된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐, 치환된 아릴알키닐이고, 단, 하나 이상의 Y는 수소가 아니거나, 또는

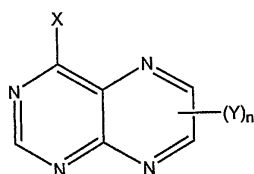
- [0355] n이 2일 경우, 각 Y는 함께 하나 이상의 방향족환을 포함하는 융합 방향족환계를 형성하고,
 [0356] m은 1~4이고,
 [0357] n은 1 또는 2이다.
 [0358] 하나의 구체예에서, 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 퀴녹살린은 하기 화학식을 가진다:



- [0359] 상기 화학식에서,
 [0360] X는 OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,
 [0361] Y는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이며,
 [0362] n은 1 또는 2이다.
 [0364] 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 프테리딘은 하기 화학식을 가진다:

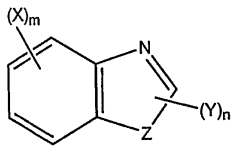


- [0365] 상기 화학식에서,
 [0366] 각 X는 독립적으로 H, OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,
 [0367] 각 Y는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐, 치환된 아릴알키닐, 아로일, 치환된 아로일이며, 단, 하나 이상의 Y는 수소가 아니거나, 또는
 [0369] n이 2일 경우, 각 Y는 함께 하나 이상의 방향족환을 포함하는 융합 방향족환계를 형성하고,
 [0370] m 및 n은 각각 독립적으로 1 또는 2.이다.
 [0371] 하나의 구체예에서, 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 프테리딘은 하기 화학식을 가진다:



- [0372] 상기 화학식에서,
 [0373] X는 OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,
 [0374] Y는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이며,
 [0375] n은 1 또는 2이다.

[0377] 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 벤즈이미다졸, 옥사졸 또는 티아졸은 하기 화학식을 가진다:



[0378]

[0379] 상기 화학식에서,

[0380] Z는 N, O 또는 S이고,

[0381] 각 X는 독립적으로 H, OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이며,

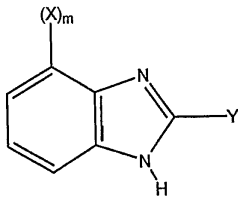
[0382] 각 Y는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐, 치환된 아릴알키닐, 아로일, 치환된 아로일이며, 단, 하나 이상의 Y는 수소가 아니거나, 또는

[0383] n이 2일 경우, 각 Y는 함께 하나 이상의 방향족환을 포함하는 융합 방향족환계를 형성하고,

[0384] m은 1~4이며,

[0385] n은 1 또는 2이다.

[0386] 하나의 구체예에서, 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 벤즈이미다졸은 하기 화학식을 가진다:



[0387]

[0388] 상기 화학식에서,

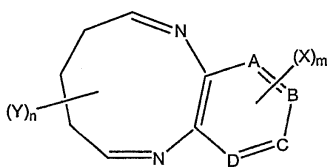
[0389] 각 X는 독립적으로 H, OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,

[0390] Y는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이며,

[0391] m은 1~4이다.

[0392] 다른 구체예에서, 하기 화학식 VII을 갖는 화합물의 유효량을 혈관 투과성 및/또는 혈관형성 및/또는 혈관항상성 저하(compromised vasculostasis)의 기타 구체예 관련 질환의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하여 질환을 치료하는 것을 포함하는, 혈관 투과성 및/또는 혈관형성 및/또는 혈관항상성 저하의 기타 구체예 관련 질환의 치료 방법이 제공된다:

[0393] 화학식 VII



[0394]

[0395] 상기 화학식에서,

[0396] A, B, C 및 D는 각각 독립적으로 C, N, O 또는 S이고,

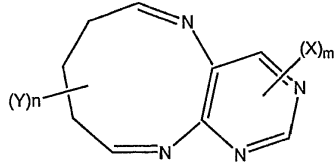
[0397] 각 X는 독립적으로 H, OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,

[0398] 각 Y는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치

환된 시클로알킬, 복소환, 치환된 복소환, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 알킬아릴, 치환된 알킬아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴알케닐, 치환된 아릴알케닐, 아릴알키닐, 치환된 아릴알키닐, 아로일, 치환된 아로일이고, 단, 하나 이상의 Y는 수소가 아니며,

m 및 n은 각각 독립적으로 1~4이다.

이 구체예의 하나의 양태에서, 화합물은 하기 화학식을 가진다:



상기 화학식에서,

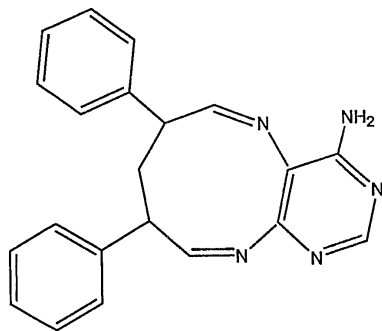
각 X는 독립적으로 H, OR, NR₂ 또는 SR(여기서, R은 H 또는 저급 알킬임)이고,

각 Y는 독립적으로 아릴 또는 치환된 아릴이며,

m은 1 또는 2이고,

n은 1~4이다.

이 구체예의 다른 양태에서, 화합물은 하기 화학식을 가진다:



하나의 구체예에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 인터류테킨-2(IL-2) 및 화합물(이들 중 일부는 IL-2 요법 중 투여되는 유효한 키나아제 억제제임)을 포함하는 조합 요법이 IL-2의 부작용을 완화 또는 감소시킨다는 발견에 기 존한다. 특정 이론에 구속되기를 바라는 것은 아니지만, 이러한 효과는 질병 또는 질환이 치료되도록 IL-2의 이로 운 효과를 보존 또는 강화하면서 발생하는 것으로 여겨진다. IL-2가 예시적 예로서 본 출원에 개시되는 동 안, 본 발명은 티로신, 세린 또는 트레오닌 키나아제 억제제(예, Src-족 억제제) 및 면역제어 분자와 같은 혈관 항상성 유지제를 포함하나, 이에 한정되지 않는 본 발명의 화합물을 포함하는 조합 요법을 포함하는 것으로 이 해되어야 한다. 특히, 이러한 면역제어 분자는 혈관 누출을 일으키는 것들을 포함한다. 시토키인 및 특히 IL-2는 이러한 면역조절 분자의 예이다.

IL-2와 조합된 이러한 억제제는 통상적으로 IL-2 투여와 관련된 혈관 누출을 방지하는 데 유효하다. 따라서, 조 성물 및 방법은 VLS 관련 질환의 치료를 위해 제공된다. 하나의 구체예에서, 본 발명은 약학적 허용 담체내에 본 명세서에 개시된 치료 유효량의 IL-2 및 혈관항상성 유지제를 함유하는 조성물을 제공한다.

화합물의 일부는 Src족 티로신 키나아제와 같은 키나아제 억제제이므로, IL-2 투여 관련 질환 뿐 아니라, 이상 키나아제 활성으로부터 생기는 광범위한 질환의 치료에 유용하다. 키나아제-관련 질환은 이상 키나아제 활성으 로부터 생기고/생기거나 키나아제족내에 하나 이상의 효소의 억제에 의해 완화되는 질환이다. 예를 들면, Lck 억제제는 T 세포 활성을 억제하기 때문에, 수많은 이러한 질환의 치료(예, 자가 면역 질환의 치료)에 가치가 있 다. 유사하게, Src 억제가 종양 세포 침입, 전이 및 생존에 영향을 주기 때문에, Src족 억제제는 다양한 암 치 료에 가치가 있다.

본 발명의 화합물 및 방법은 단독으로 또는 본 명세서에 개시된 기타 제제(예, 화학요법제 또는 단백질 치료

제)와 조합하여 투여될 경우, 다양한 혈관항상성 저하 관련 질환의 치료에 유용한데, 이 혈관항상성 저하 관련 질환은 예를 들면 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 졸중, 심장혈관 질병, 심근 경색증, 울혈심부전증, 심근병증, 심근염, 허혈 심장병, 심장 동맥병, 심장성 쇼크, 혈관성 쇼크, 폐 고혈압, 폐 부종(심장성 폐 부종 포함), 암, 흉막 유출, 류마티스 관절염, 당뇨병성 망막병증, 색소망막염 및 망막병증(당뇨병성 망막병증 및 미숙아 망막병증 포함), 염증 질환, 재발협착증, 부종(화학요법과 같은 의학 시술에 의해 유도된 암 및 부종과 같은 병상 관련 부종 포함), 천식, 급성 또는 성인성 호흡곤란증후군(ARDS), 낭창, 혈관 누출, 이식[예, 기관 이식, 급성 이식 또는 이종이식 또는 동종이식(예, 화상 치료에 이용되는 경우)], 거부; 기관 이식, 이식 내성 유도증 발생하는 허혈 또는 재관류 손상과 같은 허혈 또는 재관류 손상으로부터의 단백질; 혈관성형에 따르는 허혈 또는 재관류 손상; 관절염(예, 류마티스 관절염, 건선 관절염 또는 골관절염); 다발 경화증; 염증창자병[궤양결장염 및 크론병; 낭창(진신성 홍반성 낭창 포함)]; 이식 대 숙주 병; T-세포 매개 과민병[접촉 과민, 지연형 과민 및 글루텐-민감성 창자병증(복강병) 포함]; 1형 당뇨병; 건선; 접촉 피부염(옷나무에 의한 것 포함); 하시모토 갑상선염; 쇼그렌증후군; 자가면역 갑상샘과다증[예, 그라브병; 애디슨병(부신의 자가 면역 질환)]; 자가면역 다분비선병(자가면역 다분비선증후군으로 알려짐); 자가면역 탈모; 악성 빈혈; 백반증; 자가면역 뇌하수체 기능저하증; 길랭-바레 증후군; 기타 자가 면역 질환; 암[Src족 키나아제와 같은 키나아제가 활성화 또는 과발현되는 것(예, 결장 암종 및 가슴샘종) 및 키나아제 활성이 종양 성장 및 생존을 촉진하는 암 포함]; 사구체신염, 혈청병; 우티카리아(urticaria); 호흡성 알레르기(천식, 건초열, 알레르기성 비염) 또는 피부 알레르기와 같은 알레르기병; 균상 식육종; 급성 염증 반응(예, 급성 또는 성인성 호흡곤란증후군 및 허혈/재관류 손상); 피부근육염; 원형탈모증; 만성 광선 피부염; 습진; 베체트병; 농포증 팔모플란테리스(palmoplantaris); 화농피부증 갱그레넘(gangrenum); 세자리증후군; 아토피 피부염; 건선 경화증; 반상경피증; 말초 사지 허혈 및 허혈성 사지병; 골 질환(예, 골다공증, 골연화증, 부갑상샘항진증, 파젯병 및 신장골형성장애); 혈관 누출 증후군(IL-2와 같은 화학요법 또는 면역조절제에 의해 유도된 혈관 누출 증후군 포함); 척수 및 뇌 손상 또는 외상; 녹내장; 망막 질환(황반 변성 포함); 유리체 망막 질환; 채장염; 바스쿨라타이드(혈관염, 가와사키병, 혈전혈관염성 폐색, 베게너육아종증 및 베체트병 포함); 피부경화증; 자간전증; 지중해빈혈증; 카포시 육종; 폰킵펠 린도우병; 등.

[0413] 본 명세서에 사용된 바의 "암 치료"는 예를 들면, 요법이 환자의 평균 수명 기간을 연장시키고, 주어진 시점에서 환자의 생존 확률을 증가시키며, 질병 진행의 평균 시간을 연장시키고, 종양 부하를 감소 또는 안정화시키거나 환자의 삶의 질을 개선하는 것과 같이 암 환자에게 치료적 이점을 제공하는 것을 지칭하는 것이다. 특정 이론에 구속되기를 원하는 것은 아니나, 본 발명의 일부 화합물은 세포증식성이므로, 종양 세포상에 직접적으로 활성을 가진다.

[0414] 본 명세서에 사용된 바의 "키나아제"는 예를 들면, 세린 및 트레오닌 키나아제가 포스페이트기가 세린 및 트레오닌 잔기에 첨가되는 것을 촉매화하는 것과 같이, 포스페이트기가 단백질 잔기에 첨가되는 것을 촉매화하는 임의의 효소를 지칭한다.

[0415] 본 명세서에 사용된 바의 "Src 키나아제" 또는 "Src 키나아제족" 또는 "Src족"이라는 용어는 예를 들면, 광발현 c-Src, Fyn, Yes 및 Lyn 키나아제 및 조절-제한 키나아제인 Hck, Fgr, Lck 및 Blk를 비롯하여 Src 키나아제의 포유류속에 속하는 관련 상동체 또는 유사체를 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바의 Src 키나아제 신호전달 경로" 또는 "Src 연속증폭"이라는 용어는 모두 Src 신호전달 연속증폭의 상류 및 하류 요소이다.

[0416] Hck 및 Fgr와 같은 Lck 이외의 Src족 티로신 키나아제는 단핵세포 및 큰포식세포의 Fc 감마 수용체 반응뿐 아니라, 호중구의 Fc 감마 수용체 유도성 호흡터짐에서 중요하다. 본 발명의 조성물 및 방법은 호중구의 Fc 감마 수용체 유도성 호흡터짐을 억제하는 데에 유용할 수 있고, TNF 알파의 Fc 감마 의존성 생산을 억제하는 데에도 유용할 수 있다. Fc 감마 수용체 의존성 호중구, 단핵세포 및 큰포식세포 반응의 억제능은 본 발명의 방법에 사용된 화합물의 추가적 함염증 활성을 가져올 수 있다. 이러한 활성은 예를 들면, 관절염 또는 염증창자병과 같은 염증 질환의 치료에 특히 가치가 있을 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법은 또한 Fc 감마 수용체 반응을 유발하고 신장 손상을 일으킬 수 있는 신장내 면역 복합체의 분해에 의해 유도된 자가면역 사구체신염 및 기타의 사구체신염의 경우의 치료에 또한 유용할 수 있다.

[0417] 또한, Lyn 및 Src와 같은 임의의 Src족 티로신 키나아제는 천식, 알레르기 비염, 및 기타 알레르기병에서 중요한 역할을 하는 비만세포 및 호염세포의 Fc 엡실론 수용체 유도의 탈과립에 중요하다. Fc 엡실론 수용체는 IgE-항원 복합체에 의해 자극된다. 본 발명의 방법에 사용된 화합물은 Fc 엡실론 유도성 탈과립 반응을 억제할 수 있다. Fc 엡실론 수용체 의존성 비만세포 및 호염세포 반응의 억제능은 T세포상의 효과 이상으로 본 발명의 화

합물의 추가 항염증 활성을 가져올 수 있다.

- [0418] 본 발명은 또한 포장재 및 상기 포장재내에 함유된 약학 조성물을 포함하는 제조 물품으로서, 상기 포장재는 상기 화학적 조성물이 질환의 치료에 사용될 수 있음을 표시하는 라벨을 포함하고, 상기 화학적 조성물은 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 포장 물품을 제공한다. 따라서, 하나의 구체예에서, 본 발명은 화합물이 혈관 누출을 역효과로서 갖는 표시 또는 치료와 관련된 혈관 누출의 감소에 유효한 농도로 존재하는, 치료 및 본 발명의 화합물(예, 도 1에 도시된 바와 같음)을 모두 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 예를 들면, IL-2, 면역독소, 항체 또는 화학요법과 관련된 본 발명의 화합물의 투여를 들 수 있다. 이러한 경우, IL-2, 면역독소, 항체 또는 화학요법 농도는 예를 들면 표준 치료 요법에 따라 당업자에 의해 측정되거나, 생체내 동물 분석에 의해 측정될 수 있다.
- [0419] 본 발명은 IL-2, 면역독소, 항체 또는 화학요법 및 하나 이상의 혈관 투과성의 억제에 유효한 양의 본 발명의 화합물, 및 화학적 허용 부형제 또는 희석제를 포함하는 화학적 조성물을 또한 제공한다. 본 발명의 조성물은 하기의 기타 치료제를 함유할 수 있고, 예를 들면, 화학적 제제화 분야에 공지된 기술에 따라 소정의 투여 형태에 적합한 형의 약학적 첨가제(예, 부형제, 결합제, 보존제, 안정제, 향미료 등) 뿐 아니라 종래의 고상 또는 액상 부형제 또는 희석제를 이용하여 제제화될 수 있다.
- [0420] 본 발명의 화합물은 천연 형태 또는 염 형태로서 치료적 조성물로 제제화될 수 있다. 화학적 허용 비독성 염은 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘 또는 수산화제이철과 같은 무기 염 및, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 2-에틸아미노-에탄올, 히스티딘, 프로카인 등과 같은 유기 염으로부터 유도될 수 있는 염기 부가 염(유리 카르복실기 또는 기타 음이온기를 이용하여 형성됨)을 포함한다. 이러한 염은 또한 임의의 유리 양이온기와 산 부가 염으로서 형성될 수 있고, 일반적으로 예를 들면, 염산, 황산 또는 인산과 같은 무기산 또는, 아세트산, 구연산, p-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등과 같은 유기산을 사용하여 형성될 수도 있다. 본 발명의 염은 아미노기를 염산, 브롬산, 요오드산, 황산, 인산 등과 같은 무기산과 양성자 부가반응시켜 형성된 아민 염을 포함한다. 본 발명의 염은 아미노기를 p-톨루엔설폰산, 아세트 산 등과 같은 적절한 유기산과 양성자 부가반응시켜 형성된 아민 염도 포함한다. 본 발명을 실시하는 데 사용되는 추가의 부형제는 예를 들면, 미국 약전 Vol. XXII 및 국가 처방 Vol. XVII(미국 약전 협약 주식회사, 미국 메릴랜드주 록크빌 소재)(관련 내용이 본 명세서에 참고로 인용됨)에서 발견되는 당업자에게 유용한 것들이다. 또한, 본 발명의 화합물의 다형태도 본 발명에 포함된다.
- [0421] 본 발명의 약학 조성물은 예를 들면, 경구 투여(예, 정제, 캡슐, 과립 또는 분말 형태); 허밀 투여; 협측 투여; 비경구 투여[피하 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 경막내 투여 또는 주입 기술(예, 무균 주사형 수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액)]; 흡입 분무와 같은 비강 투여; 크림 또는 연고 형태와 같은 국소 투여; 또는 좌약 형태와 같은 직장 투여; 비독성 약학적 허용 부형제 또는 희석제를 함유하는 투여량 단위 제제와 같은 임의의 적당한 방법으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 예를 들면, 즉시 방출 또는 연장 방출에 적당한 형태로 투여될 수 있다. 즉시 방출 또는 연장 방출은 본 발명의 화합물을 포함하는 적당한 약학 조성물을 사용하여, 특히 연장 방출의 경우 피하 이식 또는 삼투 펌프와 같은 장치를 이용하여 달성할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 리포솜 투여될 수 있다.
- [0422] 인간과 같은 영장류 이외에, 다양한 기타의 포유동물도 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있다. 예를 들면, 포유 동물(젓소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 기니픽, 래트 또는 기타의 소과 동물, 양과 동물, 말과 동물, 개과 동물, 고양이과 동물, 설치류 또는 무린 종을 포함하나 이에 한정되지 않음)이 치료될 수 있다. 그러나, 본 발명의 방법은 조류 종(예, 닭)과 같은 기타의 종에서도 실시될 수 있다.
- [0423] "치료 유효량"이라는 용어는 연구자, 의사, 또는 기타 임상학자(예, 혈관항상성의 회복 또는 유지, 혈관항상성의 저하 또는 손상의 방지; 종양 부하의 감소; 이환율 및/또는 사망률의 감소)에 의해 연구되는 세포, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도할 수 있는 화합물 또는 약학 조성물의 양을 의미한다.
- [0424] "약학적 허용"이라는 것은 담체, 희석제 또는 부형제가 제제의 기타 성분과 생체적합성이 있어야 하고, 그의 수용자에게 해롭지 않아야 함을 의미한다.
- [0425] 화합물 "~의 투여" 또는 화합물을 "투여하는 것"이라는 용어는 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물을 치료를 필요로 하는 개체에 제공하는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0426] 단독 또는 IL-2, 면역독소, 항체 또는 화학요법과 조합하여 이 구체예의 화합물을 투여하기 위한 약학 조성물은 통상적으로 투여 단위 형태로 나타나거나, 약학 분야에 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 모든 방법은

활성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 부형제와 관련시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 화학적 조성물은 활성 성분을 액상 담체 또는 미분된 고상 담체 또는 양쪽 모두와 균일하게 또는 친밀하게 관련시킨 다음, 필요에 따라 생성물을 소정의 제제로 형상화함으로써 제조된다. 화학적 조성물에서, 활성 대상 화합물은 질병의 과정 또는 상태에 대한 소정의 효과를 생성하기에 충분한 양으로 포함된다. 활성 성분을 함유하는 화학적 조성물은 경구용으로 적당한 형태, 예를 들면 정제, 알약, 마름모꼴 정제 또는 유현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경화 또는 연화 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르일 수 있다.

[0427] 경구용을 목적으로 한 조성물은 약학 조성물 제조용으로 당업자에게 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 약학적으로 품위있고 상쾌한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미료, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 비독성 약학적 허용 부형제와의 혼합물에 활성 성분을 포함할 수 있다. 이러한 부형제는 예를 들면, 불활성 희석제(예, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토오스, 인산칼슘 또는 인산 나트륨); 과립화제 및 붕괴제(예, 옥수수 전분 또는 알긴산); 결합제(예, 전분, 젤라틴 또는 아카시아) 및 윤활제(예, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 탈크)일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 또는 위장관내에서 붕괴 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하기 위한 공지된 기술로 코팅될 수 있다. 예를 들면, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 연장 물질이 사용될 수 있다. 이들은 또한 코팅되어 제어 방출용 삼투 치료 정제를 형성할 수 있다.

[0428] 경구용 제제는 또한 활성 성분을 비활성 고상 부형제(예, 탄산칼슘, 인산칼슘, 카올린)와 혼합한 경화 젤라틴 캡슐 또는, 활성 물질을 물 또는 오일성 매질(예, 낙화생유, 액상 파라핀 또는 올리브유)과 혼합한 연성 젤라틴 캡슐로서 나타낼 수도 있다.

[0429] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적당한 부형제와의 혼합물내에 활성 물질을 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 현탁제(예, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시-프로필메틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 폴리비닐-피롤리돈, 검트라가캔트 및 검 아카시아)이고; 분산제 또는 습윤제는 자연발생 인지질(예, 레시틴) 또는 알킬렌 옥시드와 지방산(예, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트)과의 축합 생성물 또는 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜(예, 헵타데카에틸렌옥시세탄올)과의 축합 생성물, 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르(예, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트), 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르(예, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트)와의 축합 생성물일 수 있다. 용해제로서 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜도 유용하다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제(예 에틸, 또는 n-프로필, p-히드록시벤조에이트), 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향신료 및 하나 이상의 감미제(자당 또는 사카린)을 포함할 수 있다.

[0430] 유현탁액은 채소유(예, 땅콩유, 올리브유, 참기름 또는 코코넛유), 또는 광유(예, 액상 파라핀)중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제제화될 수 있다. 유현탁액은 증점제(예, 밀랍, 경화 파라핀 또는 세틸 알콜)를 포함할 수 있다. 상기한 바와 같은 감미제 및 향신료도 품위있는 경구 제제를 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 아스코르빈산과 같은 항산화제를 첨가하여 보존될 수 있다.

[0431] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적당한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 또는 하나 이상의 보존제의 혼합물내의 활성 성분을 제공한다. 적당한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제로는 이미 상기한 것들을 예로 들 수 있다. 예를 들면 감미제, 향미료 및 착색제와 같은 추가의 부형제도 존재할 수 있다.

[0432] 시럽 및 엘릭시르는 예를 들면 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 자당과 같은 감미제와 함께 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 또한 점화제, 보존제 및 감미제 및 착색제를 포함할 수 있다.

[0433] 약학 조성물은 무균 주사 수성 또는 유지성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 상기한 적당한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 공지 기술에 따라 제제화될 수 있다. 무균 주사 제제는 비경구-허용가능 희석제 또는 용매 또는 공용매 또는 착제 또는 분산제 또는 부형제 또는 이들의 조합[예, 1,3-부탄 디올, 폴리에틸렌, 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 에탄올 또는 기타 알콜, 포비돈 트윈스, 나트륨 도데실 설페이트, 나트륨 테옥시콜레이트, 디메틸아세트아미드, 폴리솔베이트, 폴록사머, 시클로텍스트린, 지질, 유기염과 같은 부형제(예, 염화나트륨)], 완충제(예, 구연산나트륨, 인산나트륨) 및 당(예, 자당 및 포도당)]중 무균 주사 용액 또는 현탁액일 수 있다. 그중 사용될 수 있는 허용가능한 부형제 및 용매는 물, 포도당액, 링거액 및 등장 염화나트륨 용액이다. 또한, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 무균, 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산 오일과 같은 지방산도 주입 제제에 사용가능함이 밝혀졌다.

- [0434] 처리 조건에 따라, 이들 약학 조성물은 제제화되거나 전신 또는 국소 투여될 수 있다. 제제 및 투여 기술은 문헌["*Remington's Pharmaceutical Sciences*" (맥 퍼블리싱 코오폰레이션, 미국 펜실베이니아주 이스턴 소재)] 최근판에서 찾을 수 있다. 적당한 경로는 예를 들면 경구 또는 점막 투여뿐 아니라; 근육내 투여, 피하 투여, 골수내 투여, 경막내 투여, 뇌실내 투여, 정맥내 투여, 복강내 투여 또는 비강내 투여를 비롯한 비경구 전달을 포함할 수 있다. 주사를 위해, 본 발명의 약학 조성물은 수용액, 바람직하게는 행크스 용액, 링거 용액과 같은 생리적 양립가능 완충액, 또는 생리적 완충 식염수중에서 제제화될 수 있다. 조직 또는 세포 투여를 위해, 침투될 특정 장벽에 적합한 침투물이 제제에 사용된다. 이러한 침투물은 일반적으로 당업계에 공지이다. 비경구 투여용 약학 조성물은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 또한, 활성 화합물의 현탁액은 적당히 오일성인 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적당한 친지질성 용매 또는 부형제는 지방유(예, 참기름), 또는 합성 지방유 에스테르(에틸 올레이트 또는 트리 글리세리드) 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질(예, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트린)을 포함할 수 있다. 임의로, 현탁액은 적당한 안정화제 또는 화합물의 용해도를 증가시켜 제제가 고농도 용액이 되게 하는 제제를 포함할 수도 있다.
- [0435] 본 발명의 화합물은 약물의 직장 투여용 좌약의 형태로 투여될 수도 있다. 이들 조성물은 약물 및, 보통 온도에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이므로 직장에서 융합되어 약물을 방출할 수 있는 적당한 비자극 부형제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.
- [0436] 국소용으로, 본 발명의 화합물을 포함하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액 등이 사용된다(이 용도의 목적을 위해, 국소용은 양치질 약 및 가글을 포함할 수 있다).
- [0437] 하나의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 항염증제, 항히스타민, 화학요법제, 면역조절제, 치료 항체 또는 단백질 키나아제 억제제(예, 티로신 키나아제 억제제)와 조합하여 이러한 치료가 필요한 개체에 투여된다. 한정하기를 원하는 것은 아니나, 화학요법제는 항대사물질(예, 메토타렉세이트), DNA 가교결합제(예, 시스플라틴/카보플라틴); 알킬화제(칸부실); 국소이성화효소 I 억제제(예, 닥티노미신); 미세관 억제제(예, 택솔(파클리탁솔) 등)을 포함할 수 있다. 기타 화학요법제는 예를 들면, 빈카 알칼로이드, 미토마이신형 항생제, 블레오마이신형 항생제, 항폴린산제, 콜히친, 데메콜린, 에토포시드, 택산, 안트라시클린 항생제, 독소루비신, 다우노루비신, 카미노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 4-데메톡시-다우노마이신, 11-데옥시다우노루비신, 13-데옥시다우노루비신, 아드리아마이신-14-벤조에이트, 아드리아마이신-14-옥타노에이트, 아드리아마이신-14-나프탈렌아세테이트, 암사크린, 카르무스틴, 시클로포스포아미드, 시카라빈, 에토포시드, 로바스타틴, 멜팔란, 토페테칸, 옥살플라틴, 클로람부실, 메토타렉세이트, 로무스틴, 티오구아닌, 아스파라기나아제, 빈블라스틴, 빈데신, 타목시펜 또는 메클로레트아민을 포함한다. 한정하기를 원하는 것은 아니나, 치료 항체는 HER2 단백질과 관련된 항체(예, 트라스투주맵); 성장인자 또는 성장인자 수용체와 관련된 항체(예, 혈관 내피 성장인자를 표적으로 하는 베바시주맵) 및 표피 성장인자를 표적으로 하는 OSI-774; 인테그린 수용체를 표적으로 하는 항체(예, 비탁신(MEDI-522로도 공지됨)) 등을 포함한다. 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기에 적당한 항암제의 종류는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 1) 미세관 억제제(예, 빈크리스틴, 빈블라스틴 및 빈데신 등), 미세관 안정화제(예, 파클리탁셀[택솔] 및 도세탁셀, 텍소테레 등), 및 에피도도필로톡신(예, 에토포시드[VP-16], 및 테니포시드[VM-26] 등)과 같은 국소이성화효소 억제제를 비롯한 염색질 기능억제제, 및 국소이성화효소 I을 표적으로 하는 제제(예, 캠포테신 및 이시리노테칸[CPT-11] 등)를 비롯한 알칼로이드; 2) 질소 머스터드(예, 메클로레트아민, 클로르람부실, 시클로포스포아미드, 이포스포아미드 및 부설판[밀러판] 등), 니트로소우레아(예, 카르무스틴, 로무스틴 및 세무스틴 등), 및 기타 알킬화제(예, 다카르바진, 히드록시메틸멜라민, 티오테파 및 미토사이신 등)를 비롯한 공유 DNA-결합제[알킬화제], 3) 핵산 억제제(예, 닥티노마이신[액티노마이신 D] 등), 안트라시클린(예, 다우노루비신[다우노마이신 및 세루비딘], 독소루비신[안드리아마이신] 및 이다루비신[이다마이신] 등), 안트라세네디온(예, [미톡산트론]과 같은 안트라시클린 유사체 등), 블레오마이신(블레낙산) 등 및 플리카마이신(미트라마이신) 등을 비롯한 비공유 DNA-결합제(항종양 항생제; 4) 항폴린산제(예, 메토타렉세이트, 폴렉스 및 맥세이트 등), 퓨린 항대사물질(예, 6-메르캅토피리딘[6-MP, 퓨린톨], 6-티오구아닌[6-TG], 아자티오프린, 아시클로비르, 겐시클로비르, 클로로데옥시아데노신, 2-클로로데옥시아데노신[CdA] 및 2'-데옥시코포르마이신[펜토스타틴] 등), 피리미딘 길항제(예, 플루오로피리미딘[예, 5-플루오로우라실(아드루실), 5-플루오로데옥시우리딘(FdUrd)(플록스우리딘)] 등, 및 사이토신 아라비노사이드(예, 사이토사르[아라-C] 및 플루다라빈 등)를 비롯한 항대사물질; 5) L-아스파라기나아제 및 히드록시우레아 등을 비롯한 효소; 6) 항에스트로겐(예, 타목시펜 등)과 같은 글루코코르티코이드, 비스테로이드 항안드로겐(예, 플루타마이드 등) 및 아로마타아제 억제제(예, 아나스트로졸[아리미덱스] 등)를 비롯한 호르몬; 7) 백금 화합물(예, 시스플라틴 및 카

르보플라틴 등); 항암 약물, 독신 및/또는 방사핵 등과 결합된 단클론 항체; 9) 생물학적 반응 개질제(예, 인터페론[예, IFN-알파 등] 및 인터류킨[예, IL-2 등] 등; 10) 입양 면역요법; 11) 조절 성장인자; 12) 종양 세포 분화를 유도하는 제제(예, 올-트랜스-레티노산 등); 13) 유전자 요법 기술; 14) 안티센스 요법 기술; 15) 종양 백신; 16) 종양 전이와 관련된 요법(예, 바티미스타트 등); 및 17) 혈관형성 억제제.

[0438] 본 발명의 약학 조성물 및 방법은 상기한 병상의치료에 일반적으로 적용되는 본 명세서에 기재된 바와 같은 기타의 치료적 활성 화합물을 더 포함할 수 있다. 기타 치료제의 예로는 다음을 들 수 있다: 시클로스포린(예, 시클로스포린 A), CTLA4-Ig, 항체, 예를 들면, ICAM-3, 안티-IL-2 수용체(안티-Tac), 안티-CD45RB, 안티-CD2, 안티-CD3(OKT-3), 안티-CD4, 안티-CD80, 안티-CD86, CD40과 gp39 사이의 상호작용을 차단하는 제제, 예를 들면, CD40 및/또는 gp39(즉, CD154)에 특정한 항체, CD40 및 gp39(CD40Ig 및 CD8gp39)로부터 구성된 융합 단백질, 억제제, 예를 들면, NF-카파 B 관능기의 핵 전위 억제제, 예를 들면, 데옥시시퍼구알린(DSG), 콜레스테롤 생체 합성 억제제, 예를 들면 HMG CoA 환원효소 억제제(로바스타틴 및 심바스타틴), 비스테로이드 항염증 약물(NSAIDs), 예를 들면 이부프로펜 및 시클로옥시제나아제 억제제, 예를 들면 로페콕시브, 스테로이드, 예를 들면 아스프레드니손 또는 텍사메타손, 금 화합물, 항증식제, 예를 들면 메토틱렉세이트, FK506(타크롤리무스, 프로그라프), 미코페놀레이트 모프에틸, 세포독성 약물, 예를 들면 아자티오프린 및 시클로포스프라미드, TNF- α 억제제, 예를 들면 테니답, 안티-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 및 라파마이신(시롤리무스 또는 라파분) 또는 그의 유도체.

[0439] 본 발명의 화합물과 조합하여 투여될 수 있는 기타 제제는 시토카인과 같은 단백질 치료제, 면역조절제 및 항체를 포함한다. 본 명세서에 사용된 "시토카인"이라는 용어는 케모틴, 인터류킨, 림포킨, 모노킨, 결장 자극인자, 및 수용체 관련 단백질, 및 그의 기능성 단편을 포함한다. 본 명세서에 사용된 "기능성 단편"은 정의된 기능 분석을 통해 확인된 생물학적 기능 또는 활성을 가지는 폴리펩티드 또는 펩티드이다.

[0440] 시토카인은 세포 또는 세포 기전에서 특정 생물학적, 형태학적 또는 표현적 변화와 관련된 내피 단핵세포 활성 폴리펩티드 II(EMAP-II), 과립백혈구-큰포식세포-CSF(GM-CSF), 과립백혈구-CSF(G-CSF), 큰포식세포-CSF(M-CSF), IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, 및 IL-13, 인터페론 등을 포함한다.

[0441] 본 발명에서 사용된 바의 항체라는 용어는 다클론 또는 단클론 항체의 무손상 분자뿐 아니라 에피토픽(epitopic) 결정인자에 결합할 수 있는 Fab 및 F(ab')₂, Fv 및 SCA 단편과 같은 그의 단편도 포함하는 것을 의도한다.

[0442] 기타 치료제가 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 경우, 이들은 예를 들면 문헌[Physician Desk Reference(PDR)]에 기재된 대로 또는 당업자에 의해 결정된 다른 방법에서의 양으로 사용될 수 있다.

[0443] 혈관항상성 저하와 관련된 증상의 치료 또는 예방에서, 적절한 투여 농도는 일반적으로 1 일 약 0.01~500 mg/kg 환자 체중이고, 단일 또는 다중 투여로 투여될 수 있다. 바람직하게는 투여 농도는 1 일 약 0.01~약 250 mg/kg이고; 더욱 바람직하게는 1 일 약 0.5~약 100 mg/kg이다. 적당한 투여 농도는 1 일 약 0.01~250 mg/kg, 1 일 약 0.05~100 mg/kg, 또는 1 일 약 0.1~50 mg/kg 또는 1 일 1.0 mg/kg이다. 이 범위내에서, 투여량은 예를 들면, 1 일 0.05~0.5, 0.5~5 또는 5~50 mg/kg이 될 수 있다. 실시예 부분은 예시적 화합물중 하나가 0.1 mg/kg/일에서 바람직한 반면, 다른 경우 약 1.0 mg/kg/일에서 유효함을 보여준다. 경구 투여를 위해, 조성물은 치료를 받을 환자에 투여량의 증상을 조절하기 위해 1.0~1000 mg의 활성 성분, 특히 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0, 및 1000.0 mg의 활성 성분을 포함하는 정제의 형태로 제공되는 것이 바람직하다. 화합물은 1 일 1~4 회 처방으로, 바람직하게는 1 일 1 회 또는 2 회 처방으로 투여될 수 있다. 무투여 기간을 가진 후 다른 투여 처방을 할 수 있다. 바람직하게는, 화합물의 투여는 IL-2 투여 계획과 깊은 관련이 있다. 예를 들면, 투여는 IL-2 투여 전, 그와 동시에 또는 그 후에 할 수 있다.

[0444] 그러나 임의의 특별 환자에 대해 특정 투여 농도 및 투여 빈도가 달라질 수 있고, 이는 사용된 특정 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 길이, 나이, 체중, 일반 건강상태, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배설 속도, 약물 조합, 특정 증상의 심각성 및 숙주 경험 요법을 비롯한 다양한 인자에 따라 달라짐을 이해해야 할 것이다.

[0445] 본 명세서에 개시된 다른 구체예는 혈관항상성 유지제 단독이거나 또는 유효량의 치료 항체(또는 그의 치료 단편), 화학요법 또는 면역독성제와의 조합인 화합물이 예를 들면 종양 치료용 유효 치료 처방이라는 발견에 근거한다. 독소루비신, 도세택셀, 또는 택솔이 화학요법제의 예시적 예로서 본 출원에 개시되지만, 본 발명은 혈관

항상성 유지제, 예를 들면, 티로신, 세린 또는 트레오닌 키나아제 억제제, 예를 들면, Src족 억제제, 및 임의의 화학요법제 또는 치료 항체를 포함하나 이에 한정되지 않는 본 발명의 화합물을 포함하는 조합 요법을 포함한다는 것을 이해해야 할 것이다.

[0446] 화학요법제 또는 치료 항체와 조합된 이러한 혈관항상성 유지제는 혈관 투과성 및/또는 혈관 누출 및/또는 혈관 형성의 차단에 유효하다. 하나의 구체예에서, 본 발명은 약학적 허용 담체내에 치료 유효량의 화학요법제 및 혈관항상성 유지제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0447] 하나의 구체예에서, 본 발명은 유효량의 화학요법제 및 혈관항상성 유지제인 화합물의 조합을 종양 부하의 감소를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체내 종양 부하의 감소 방법을 제공한다. 하나의 예시적 예에서, 방법은 하나 이상의 화학식 I, II, IIIa, IV, Va, Vb, VI 또는 VII에 기재된 본 발명의 화합물 또는 이들의 임의의 조합물을 화학요법제와 함께 사용하는 것을 포함한다. 하나의 구체예에서, 화합물을 도 1에 기재한다. 이는 개체내 종양 부하가 수술 절제, 화학요법, 방사선 치료 또는 당업자에게 공지된 기타의 방법을 통해 본 발명의 화합물을 이용하여 치료전에 감소될 수 있음을 이해해야 할 것이다.

[0448] 본 발명에 따른 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄화수소를 포함할 수 있고, 따라서, 라세미체 및 라세미 화합물, 단일 거울상이성체, 부분입체이성체 혼합물 및 개별 부분입체이성체로서 발생한다. "입체이성체"라는 용어는 분자내 상이한 기가 공간에 배향된 방식에서만 서로 상이한 화합물을 지칭한다. 입체이성체는 서로 동일한 분자량, 화학 조성 및 구성을 가지지만, 상이하게 무리지어 원자를 가진다. 즉, 임의의 동일한 화학적 성분이 공간에서 상이한 배향으로 존재하고, 따라서, 순수할 경우, 편광면을 회전시킬 능력을 가진다. 그러나, 몇몇 순수한 이성체는 광 회전이 너무 약해서 현재의 기구를 이용해서 검출할 수 없다. 이들 화합물의 모든 이러한 이성체 형태는 본 발명에 포함된다.

[0449] 각각의 이성체성 탄소는 R 또는 S 배열로 존재할 수 있다. 본 출원에서 예시된 특정 화합물은 특정 배열로 도시되었지만, 임의의 주어진 그의 키랄 중심 또는 혼합물내에 반대 입체화학을 또한 상상해볼 수 있다. 키랄 중심이 본 발명의 유도체에서 발견되는 경우, 본 발명은 모든 가능한 입체이성체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. "임의의 순수 화합물" 또는 "임의의 순수 이성체"는 화합물의 배열에 관계없이 키랄 화합물의 단일 입체이성체를 지칭한다.

[0450] 본 발명의 방법에 채용된 몇가지 예시적 화합물은 키나아제의 억제제이고, 따라서 이상 키나아제 활성으로부터 생기는 광범위한 질환의 치료에 유용하다. 키나아제의 예로는 이상 티로신 키나아제 활성으로부터 생기고/생기거나 Src족내의 하나 이상의 효소의 억제에 의해 완화되는 Src족 티로신 키나아제 및 이들 관련 질환을 들 수 있다. 예를 들면, Src 억제제는 Src 억제가 종양 세포 이동 및 생존을 차단할 때, 암의 치료에 가치가 있다. 본 발명의 다수의 화합물은 또한 광범위한 키나아제 억제제이고, Src족 티로신 키나아제 또는 비Src족 키나아제뿐 아니라, 기타 키나아제를 억제한다.

[0451] 본 발명의 화합물 단독으로 또는 본 발명의 조합 요법으로서 치료가능한 암은 하나 이상의 특정 형태의 암, 예를 들면, 소화관/위장관암, 간암, 피부암, 유방암, 난소암, 전립선암, 림프종, 백혈병, 신장암, 폐암, 근육암, 골암, 방광암 또는 뇌암을 비롯한 암종 또는 육종을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0452] 본 발명은 또한 포장재 및 상기 포장재내에 함유된 약학 조성물을 포함하는 제조 물품으로서, 상기 포장재는 상기 화학적 조성물이 질환의 치료에 사용될 수 있음을 표시하는 라벨을 포함하고, 상기 화학적 조성물은 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 포장 물품을 제공한다. 따라서, 하나의 구체예에서, 본 발명은 화합물이 종양 부하의 감소에 유효한 농도로 존재하는, 화학요법제, 면역독소 또는 치료 항체 및 본 발명의 화합물(예, 도 1에 도시된 바와 같음)을 모두 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 하나의 구체예에서, 본 발명은 예를 들면, 화합물이 혈관 투과성의 감소에 유효한 양으로 존재하는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 농도는 예를 들면 표준 치료 요법에 따라 당업자에 의해 측정되거나, 생체내 동물 분석에 의해 측정될 수 있다.

[0453] 본 발명의 제조 물품의 성분으로 채용된 약학 조성물은 고체, 용액, 에멀전, 분산액, 미포, 리포솜 등의 형태로 사용될 수 있는데, 여기서 생성된 조성물은 소화관 또는 비경구 용도에 적당한 유기 또는 무기 담체 또는 부형제와의 혼합물중 하나 이상의 활성 성분으로서 상기한 화합물을 포함한다. 본 발명의 제조 물품의 성분으로 사용하기 위해 채용된 화합물은 예를 들면 정제, 환약, 캡슐, 좌약, 용액, 에멀전, 현탁액 및 사용에 적당한 임의의 기타 형태용 상용 비독성의 약학적 허용 담체와 조합될 수 있다. 사용가능한 담체로는 고상, 반고상 또는 액상 형태의 포도당, 유당, 검 아카시아, 젤라틴, 만니톨, 전분 페이스트, 마그네슘트리실리케이트, 탈크, 옥수수 전분, 케라틴, 콜로이드 실리카, 감자 전분, 우레아, 매질 장쇄 트리글리세리드, 텍스트린 및 제제의 제조에 사

용하기에 적합한 기타 담체를 들 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제 및 착색제 및 향료를 사용할 수 있다.

[0454] 본 발명은 단독으로 또는 화학요법제, 면역독소, 면역조절제 또는 치료 항체 및 약학적 허용 부형제 또는 희석제와 조합하여 하나 이상의 본 발명의 화합물을 종양 또는 암의 치료에 유효한 양으로 포함하는 약학 조성물을 또한 제공한다. 유사하게, 본 발명은 혈관항상성 관련 질환을 치료할 수 있는 하나 이상의 본 발명의 화합물을 유효량으로 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 본 명세서에 개시한 기타 치료제를 포함할 수 있고, 예를 들면 약학 제제 분야에 공지된 기술에 따라 종래의 고상 또는 액상 부형제 또는 희석제뿐 아니라, 소정의 투여 방식에 적당한 형태의 약학적 첨가제(예, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 향료 등)를 채용함으로써 제제화될 수 있다.

[0455] 화합물 "~의 투여" 또는 화합물을 "투여하는 것"이라는 용어는 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물을 치료로 필요로 하는 개체에 제공하는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들면, 혈관항상성 유지제의 투여는 본 발명의 화합물 또는 기타 제제의 투여 전, 투여와 동시에 또는 투여 후에 할 수 있다. 본 명세서에 제공된 실시예에서, 본 발명의 화합물은 통상적으로 화학요법제와 동시에 공동-투여된다.

[0456] 한정하기를 원하는 것은 아니지만, 화학요법제는 항대사물질(예, 메토평렉세이트), DNA 가교결합제(예, 시스플라틴/카보플라틴); 알킬화제(켄부실); 국소이성화효소 I 억제제(예, 닥티노미신); 미세관 억제제[예, 텍슬(파클리탁솔)] 등을 포함한다. 기타 화학요법제는 예를 들면, 빈카 알칼로이드, 미토마이신형 항생제, 블레오마이신형 항생제, 항폴린산제, 암사크린, 카르무스틴, 시클로포스포아미드, 사이타라빈, 에토평시드, 포바스타틴, 펠팔란, 토페테칸, 옥살라플라틴, 클로르암부실, 메토평렉세이트, 로무스틴, 티오구아닌, 아스파라기나아제, 빈블라스틴, 빈데신, 타목시펜, 메클로레트아민, 콜히친, 데메콜린, 에토평시드, 텍산, 안트라시클린 항생제, 독소루비신, 다우노루비신, 카미노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 4-데메톡시-다우노마이신, 11-데옥시다우노루비신, 13-데옥시다우노루비신, 아드리아마이신-14-벤조에이트, 아드리아마이신-14-옥타노에이트 또는 아드리아마이신-14-나프탈렌아세테이트를 포함한다.

[0457] 본 발명의 방법에 채용된 화합물, 그의 프로드럭 또는 대사산물은 혈관 투과성 및/또는 혈관 누출 및/또는 혈관 형성의 억제제와 같은 혈관항상성 유지제이다. 또한, 본 발명의 방법에 채용된 몇가지 예시적 화합물은 키나아제의 억제제이고, 따라서 이상 키나아제 활성으로부터 생기는 광범위한 질환의 치료에 유용하다. 키나아제-관련 질환은 이상 키나아제 활성으로부터 생기고/생기거나 하나 이상의 키나아제의 억제에 의해 완화되는 질환이다.

[0458] 그러나 임의의 특별 환자에 대해 특정 투여 농도 및 투여 빈도가 달라질 수 있고, 이는 사용된 특정 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 길이, 나이, 체중, 일반 건강상태, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배설 속도, 약물 조합, 특정 증상의 심각성 및 숙주 경험 요법을 비롯한 다양한 인자에 따라 달라짐을 이해해야 할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0459] 도 1은 본 발명의 예시적 화합물을 도시한다.

도 2는 폐 전이 치료용 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민, 설페이트 염 및 독소루비신을 도시한다. Balb/C 마우스내 폐 전이를 입증하기 위하여 동계 루이스 폐 암종 세포를 정맥내 주사하였다. 세포 주사 후 10 일후, 독소루비신(3 mg/kg) 및/또는 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민, 설페이트 염(도시한 바와 같이 다양한 투여량으로)을 3 주기로 매 3 일 단위로 복강내 주사하였다. 동물들을 20 일째에 죽여서 폐를 수집하고, 중량을 측정하였다. 총 종양 부하는 (종양을 가진 폐의 중량-정상 대조군 폐의 평균 중량)이다. N=5/군, p < 0.02.

도 3은 전이 결장암(CT-26 샘암종)의 생체내 모델에서 독소루비신과 관련하여 투여된 화합물의 효과를 도시한다. Balb/C 마우스내 폐 전이를 입증하기 위하여 동계 CT-26 결장 암종 세포를 정맥내 주사하였다. 세포를 주사한 후 10 일후, 3 주기로 매 3 일 단위로 나타내었다. 동물들을 20 일째에 죽여서 폐를 수집하고, 중량을 측정하였다. 총 종양 부하는 (종양을 가진 폐의 중량-정상 대조군 폐의 평균 중량)이다. N=5/군, p < 0.02. 이들 그래프에서, 화합물 A는 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민 설페이트 염이고, 화합물 B는 6,7-디페닐-프테리딘-2,4-디아민이다.

도 4는 본 명세서에 개시된 텍소테레와의 공동-약물 요법에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 도시한다. 도 3에 대해 개시한 바와 같이 Balb/C 마우스내 폐 전이를 입증하기 위해 동계 CT-26 결장 암종 세포를 사용하였다. 도

1로부터의 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민, 설페이트 염(화합물 A) 및 6,7-디페닐-프테리딘-2,4-디아민(화합물 B)을 도 4에 도시한다.

도 5는 도 4에 도시한 실험과 6,7-디페닐-프테리딘-2,4-디아민(화합물 B) 및 독소루비신으로부터의 대표적인 폐견본의 사진을 도시한다.

도 6은 도 4에 대해 개시된 전이 결장암(CT-26 샘암종)의 생체내 모델에서 도세택셀과 관련하여 투여된 화합물의 효과를 도시한다. 도 1로부터의 2,3-비스(3,4-디히드록시페닐)-피리도[2,3-b]피라진-6-일아민 디하이드로클로라이드 염(화합물 C)을 화합물 C와 같이 도 6에 도시한다. $N=5/\text{군}$, $p<0.02$.

도 7 및 8은 IL-2 유도성 VLS 저해능에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 도시한다. 그래프는 본 출원에 개시된 화합물 및 VLS에 대한 이들의 효과의 대표예를 나타낸다. 그래프에서, 화합물 D는 N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-프탈람산이고, 화합물 E는 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민이다.

도 9는 IL-2 유도성 항종양 작용에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 도시한다. 그래프는 본 출원에 개시된 화합물 및 전이 흑색종 종양 부하에서 IL-2 매개 감소에 대한 이들의 효과의 대표예를 나타낸다. 그래프에서, 화합물 D는 N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-프탈람산이고, 화합물 E는 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민이다. IL-2의 농도는 괄호안에 킬로단위로 나타낸 데 반해, 본 발명 화합물의 농도는 괄호 안에 mg/kg로 나타낸다.

도 10 및 11은 IL-2 유도성 T-세포증식 저해능에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 도시한다. 그래프는 본 출원에 개시된 화합물 및 T-세포증식에 대한 이들의 효과의 대표예를 나타낸다. 그래프에서, 화합물 D는 N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-프탈람산이고, 화합물 E는 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민이다.

도 12는 급성 호흡곤란증후군(ARDS) 관련 부종의 저해능에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 도시한다. NIH 스위스 마우스에 1.5 mg/kg의 올레산(이 실시예에서는 식염수에 처방됨) 및/또는 본 발명의 화합물을 복강내 주사하였다. 주사 4시간 후, 동물을 죽여서 폐를 수집하고, 블롯팅한 후 중량(습윤 중량)을 측정하였다. 그 다음 폐를 80°C에서 24 시간 동안 건조시키고, 중량(건조 중량)을 측정하였다. $N=4/\text{군}$, 4-[4-아미노-6-(3,4-디히드록시페닐)프테리딘-7-일]벤젠-1,2-디올(화합물 F-0.5 mg/kg 범위, 이 실시예에서 50% PEG400: 50% 물에 처방됨)이 통상적으로 ARDS-관련 부종을 >100%로 감소시킨데 반해, 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민, 설페이트 염(화합물 E-0.5 mg/kg 범위, 이 실시예에서 50% PEG400: 50% 물에 처방됨)은 통상적으로 ARDS-관련 부종을 >50%로 감소시켰다.

도 13 및 14는 생체내 혈관형성의 저해능에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 도시한다. 그래프는 생체내에서 혈관형성을 성공적으로 저해한 본 출원에 개시된 화합물의 대표예를 나타낸다. 160 ng의 개시된 성장 인자와 함께 주사된 종양 세포의 기질을 Balb/C 마우스에 피하 주사하였다. 개시된 본 발명의 화합물을 5 일 동안 개시된 농도로 매일 주사하였다. 5 일후, 동물을 죽여서 형광표지된, 내피 특정 FITC-렉틴의 결합에 근거하여 정량분석하였다. 그래프에서, 화합물 A는 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민 설페이트 염이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0460] [실시예]

[0461] 하기에 기재한 실시예는 본 발명의 구체예의 대표 실시예를 포함한다. 실시예는 본 발명의 범위를 한정하려는 것이 아니고, 예시적 목적의 역할을 한다. 또한, 본 발명의 다양한 구체예가 하기 명세서에 의해 요약될 수 있다. 그러나, 이 명세서는 본 발명의 범위를 한정하려는 것이 아니고, 본 발명의 다양한 구체예를 강조하려는 것이다. 당업자는 본 발명의 추가의 실시양태 및 구체예가 가능함을 이해할 수 있을 것이다.

[0462] 실시예 1

[0463] 혈관항상성 유지제의 합성

[0464] 실험

[0465] 일반 분석법

[0466] 모든 용매는 추가의 정제 없이 사용한다. 반응은 일반적으로 특정하지 않는 한, 불활성 기체 분위기 없이 실시한다. 모든 ^1H NMR은 500 MHz Bruker NMR상에서 측정한다. 화학변위는 테트라메틸실란으로부터 델타(δ) 단위, ppm 하장으로 보고한다. 결합상수는 헤르쯔(Hz)로 보고한다. 확인 및 순도 분석에 물 LC/MS계를 사용한다. 이

계는 2795 분리 모듈, 996 photodiodode 배열 검출기 및 ZQ2000 질량분광계를 포함한다. Zorbax SB 칼럼(150×4.6 mm 3.5 μ, 아길런트 테크놀로지사 제품)을 LC에 사용한다. 컬럼 온도는 40℃이다. 물(0.05% TFA(A)) 및 아세트니트릴(0.05% TFA(B))의 이동상으로 구배용리를 이용하여 화합물을 분리한다. 흐름속도는 1 ml/분이다. 분리에 사용된 구배 프로그램은 0~15 분이다: 5-60% B; 15-15.5 분: 60-100% B; 5.5-17 분: 100% B.

[0467] 분석된 표본의 소수성에 근거하여 하기 구배 프로그램을 사용하였다: (1) 4-히드록시-N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-벤즈아미드; 3,4-디히드록시-N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-벤즈아미드; N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-2-페닐-아세트아미드; 2-(3,4-디히드록시-페닐)-N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-아세트아미드; N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-3-페닐-프로피온아미드; 3-(4-히드록시-페닐)-N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-프로피온아미드; N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-3-(2-메톡시-페닐)-프로피온아미드; 3-(3,4-디히드록시-페닐)-N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-프로피온아미드에 대해 0-15 분: 30-70% B; 15-15.5 분: 70-90% B; 15.5-17 분: 90% B; (2) 화합물 N-(2-(2,3-디히드로-1H-인돌-2-일)-페닐)-2-히드록시-벤즈아미드에 대해 0-15 분: 30-50% B; 15-15.5 분: 50-90% B; 15.5-17 분: 90% B. (3) 화합물 4-(4-아미노-6-(3,4-디히드록시페닐)프테리딘-7-일)벤젠-1,2-디올에 대해 0-15 분: 20~40% B; 15-15.5 분: 40-90% B; 15.5-17 분: 90% B. (4) 화합물 2-(4-히드록시-페닐)-N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-아세트아미드에 대해 0-15 분: 5-60% B; 15-15.5 분: 60-90% B; 15.5-17 분: 90% B. (5) 화합물 N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-2-(2-메톡시-페닐)-아세트아미드 및 2-벤조(1,3)디옥솔-5-일-N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-아세트아미드에 대해 0-15 분: 40-100% B; 15-17 분: 100% B.

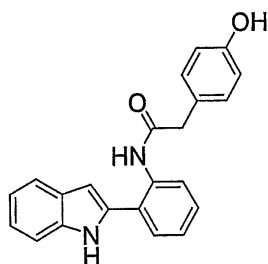
[0468] 질량 분광계는 전자분무 탐색자를 구비하고 있다. 공급원(source) 온도는 120℃이다. 100~800 범위의 질량 스캔을 가진 양성 모드를 이용하여 모든 화합물을 확인한다.

[0469] 인돌의 일반 절차

[0470] 2-(2-아미노페닐)인돌 및 출발 물질 산(2 당량)을 아세트니트릴에 용해시켰다. 이 용액에 2 당량의 분말 상태의 EDC(디메틸아미노프로필 에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드)를 첨가하였다. 혼합물을 실온(23℃) 또는 약간 높은 온도(50℃)에서 3~16 시간 동안 교반하였다.

[0471] 용매를 제거하고, 잔류물을 메탄올:에틸아세테이트(5-10%)에 용해시켰다. 용액을 1 M HCl 및 포화 중탄산나트륨 용액으로 추출하였다. 수상을 EtOAc로 각각 재추출하였다. 조합된 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카, 통상적으로 이동상으로서 EtOAc-헥산을 이용함) 및/또는 메탄올 및 아세트니트릴을 포함하는 상이한 용매로부터의 결정화에 의하여 정제하였다.

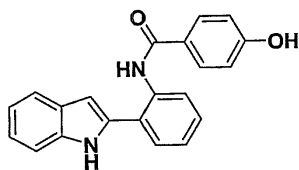
[0472] 2-(4-히드록시-페닐)-N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-아세트아미드



[0473]

[0474] 1 g(4.8 mmol)의 2-(2-아미노페닐)인돌을 200 ml의 아세트니트릴에 용해시켰다. 1.46 g(9.6 mmol, 2 당량)의 4-히드록시페닐아세트산을 50 ml의 아세트니트릴에 용해하고, 용액에 첨가하였다. 혼합물에 1.84 g(9.6 mmol, 2 당량)의 EDC(디메틸아미노프로필 에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 23℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 100 ml의 에틸아세테이트:메탄올(10:1)에 용해시켰다. 이를 100 ml의 수성 1 m HCl 및 100 ml의 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 2 회 추출하였다. 수성상을 EtOAc로 각각 재추출하였다. 조합된 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 에틸아세테이트/헥산 구배(10%-50%)를 이용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여, 1.23 g의 아미드를 분홍색 분말로, 75%의 총수율로 얻었다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 100% 질량 분광 분석법 $[M+H]^+$ =343.9 1H NMR (MeOH-d₄): 3.60 s (2H), 6.10 s (1H), 6.70 d, 8 Hz (2H), 7.03 t, 8 Hz (1H), 7.09-7.13 m (3H), 7.25 t, 7 Hz (1H), 7.34 m (2H), 7.49 d, 8 Hz (1H), 7.53 d, 8 Hz (1H), 7.95 d, 8 Hz (1H).

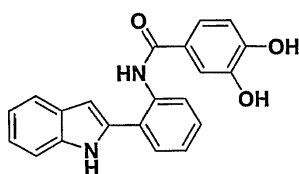
[0475] 4-히드록시-N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-벤즈아미드



[0476]

[0477] 절차 1에 따라서 2-(2-아미노페닐)인돌 및 4-히드록시벤조산으로부터 35%의 총수율로 제조하였다. 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피하고, 아세트니트릴로부터 결정화하였다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 95.6% 질량 분광 ($M+H^+$)=329.8 1H NMR (MeOH- d_4): 6.65 s (1H), 6.83 m (2H), 7.01 t, 7 Hz (1H), 7.12 td, 7.1 Hz (1H), 7.34 td, 7.1 Hz (1H), 7.39-7.43 m (2H), 7.51 d, 7 Hz (1H), 7.66 dd, 8.1 Hz (1H), 7.76 m (2H), 7.91 dd, 8.1 Hz (1H).

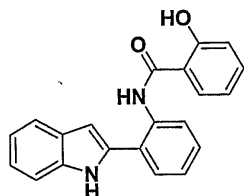
[0478] 3,4-디히드록시-N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-벤즈아미드



[0479]

[0480] 절차 1을 따라서 2-(2-아미노페닐)인돌 및 3,4-디히드록시벤조산으로부터 수율 54%로 제조하였다. 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피하였다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 100%, 질량 분광 ($M+H^+$)=345.83, 1H NMR (MeOH- d_4): 6.645 s (1H), 6.80 d, 8 Hz (1H), 7.02 t, 8 Hz (1H), 7.12 td, 8.1 Hz (1H), 7.23 dd, 8.1 Hz (1H), 7.33-7.36 m (2H), 7.39-7.42 m (2H), 7.52 d, 7 Hz (1H), 7.65 dd, 8.1 Hz (1H), 7.94 d, 8 Hz (1H).

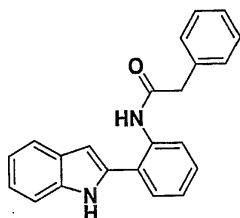
[0481] 2-히드록시-N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-벤즈아미드



[0482]

[0483] 절차 1을 따라서 2-(2-아미노페닐)인돌 및 살리실산으로부터 수율 46%로 제조하였다. 화합물을 에틸아세테이트/헥산 구배를 이용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하였다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 %, 질량 분광 ($M+H^+$)=329, 1H NMR (MeOH- d_4): 6.66 s (1H), 6.86 dd,

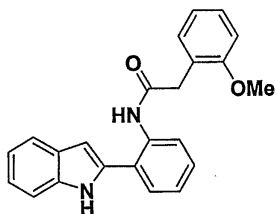
[0484] N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-2-페닐-아세트아미드



[0485]

[0486] 절차 1에 따라서 2-(2-아미노페닐)인돌 및 페닐아세트산으로부터 수율 62%로 제조하였다. 생성물을 메탄올로부터 결정화하였다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 100%, 질량 분광 분석법 [$M+H^+$]=327, 1H NMR (MeOH- d_4): 3.69 s (2H), 6.21 s (1H), 7.03 t, 7 Hz (1H), 7.12 t, 8 Hz (1H), 7.21-7.28 m (6H), 7.33-7.36 m (2H), 7.46 d, 8 Hz (1H), 7.54 dd, 7.1 Hz (1H), 7.89 d, 8 Hz (1H).

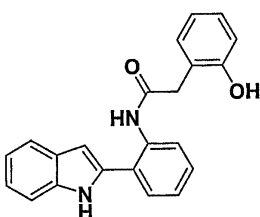
[0487] N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-2-(2-메톡시-페닐)-아세트아미드



[0488]

[0489] 절차 1에 따라서 2-(2-아미노페닐)인돌 및 2-메톡시페닐아세트산으로부터 수율 53%로 제조하였다. 생성물을 아세트니트릴로부터 결정화하였다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 100%, 질량 분광 분석법 $[M+H]^+$ =357, 1H NMR (MeOH-d₄): 3.45 s (3H, OMe), 3.67 s (2H), 6.17 s (1H), 6.75 d, 8 Hz (1H), 6.83 t, 8 Hz (1H), 7.06 t, 8 Hz (1H), 7.14 t, 8 Hz (1H), 7.17-7.21 m (3H), 7.23-7.36 m (2H), 7.49 t, 8 Hz (2H), 8.13 d, 8 Hz (1H).

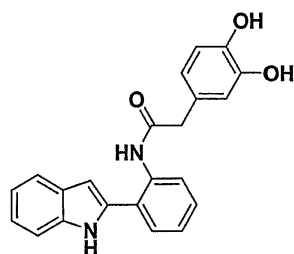
[0490] 2-(2-히드록시-페닐)-N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-아세트아미드



[0491]

[0492] N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-2-(2-메톡시-페닐)-아세트아미드로부터 생성물을 제조하였다. -78℃ ~ 실온(23℃)에서 1.8 당량의 BBr₃(디클로로메탄중 1 m 용액)을 이용하여 메틸에테르의 분해를 수행하고 이어서 가수분해시켰다(수율 32%). HPLC(ELSD)에 의한 순도 96%, 질량 분광 분석법 $[M+H]^+$ =343, 1H N(MeOH-d₄): 3.69 s (2H), 6.25 s (1H), 6.71-6.74 m (2H), 7.01-7.07 m (2H), 7.10-7.13 m (2H), 7.22 t, 7 Hz (1H), 7.31-7.36 m (2H), 7.48 d, 8 Hz (1H), 7.52 dd, 8,1 Hz (1H), 8.08 d, 8 Hz (1H).

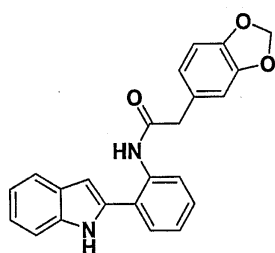
[0493] 2-(3,4-디히드록시-페닐)-N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-아세트아미드



[0494]

[0495] 2-(2-아미노페닐)인돌 및 3,4-디히드록시페닐아세트산으로부터 17% 수율로 제조하였다. 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피하였다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 100%, 질량 분광 분석법 $[M+H]^+$ =359, 1H NMR (MeOH-d₄): 3.56 s (2H), 6.10 s (1H), 6.59 dd, 8,2 Hz (1H), 6.66 d, 8 Hz (1H), 6.78 d, 2 Hz (1H), 7.03 t, 8 Hz (1H), 7.11 t, 8 Hz (1H), 7.25 t, 8 Hz (1H), 7.31-7.35 m (2H), 7.51 d, 7 Hz (1H), 7.55 dd, 8,1 Hz (1H), 7.99 d, 8 Hz (1H).

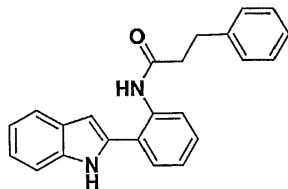
[0496] 2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-아세트아미드



[0497]

[0498] 2-(2-아미노페닐)인돌 및 3,4-(메틸렌디옥시)페닐아세트산으로부터 55% 수율로 제조하였다. 생성물을 아세토니트릴로부터 결정화에 의해 정제하였다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 100%, 질량 분광 분석법 $[M+H]^+$ =371, 1H NMR(MeOH-d4): 3.61 s (2H), 5.82 s (2H), 6.20 s (1H), 6.66 d, 8 Hz (1H), 6.74 dd, 8,1 Hz (1H), 6.76 d, 1 Hz (1H), 7.03 t, 8 Hz (1H), 7.12 t, 8 Hz (1H), 7.25 t, 8 Hz (1H), 7.33-7.36 m (2H), 7.48 d, 8 Hz (1H), 7.52 d, 8 Hz (1H), 7.99 d, 8 Hz (1H).

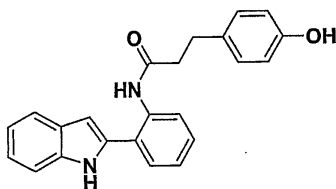
[0499] N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-3-페닐-프로피온아미드



[0500]

[0501] 절차 1을 따라서 2-(2-아미노페닐)인돌 및 히드로신나민산으로부터 54% 수율로 제조하였다. 생성물을 메탄올로부터 결정화하였다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 99%, 질량 분광 분석법 $[M+H]^+$ =341, 1H NMR (DMSO-d6): 2.65 t, 7.5 Hz (2H), 2.91 t, 7.5 Hz (2H), 6.50 s (1H), 7.00 t, 7 Hz (1H), 7.10 t, 7 Hz (1H), 7.19-7.34 m (7H), 7.39 d, 8 Hz (1H), 7.51 d, 8 Hz (1H), 7.60-7.62 m (2H), 9.39 s (1H), 11.32 s (1H).

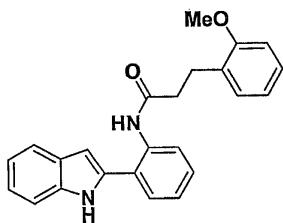
[0502] 3-(4-히드록시-페닐)-N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-프로피온아미드



[0503]

[0504] 절차 1을 따라서 2-(2-아미노페닐)인돌 및 3-(4-히드록시페닐)프로피온산으로부터 55% 수율로 제조하였다. 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피하고, 아세토니트릴로부터 결정화하였다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 100%, 질량 분광 분석법 $[M+H]^+$ =357, 1H NMR (MeOH-d4): 2.61 t, 7.4 Hz (1H), 2.89 t, 7.4 Hz (1H), 6.37 s (1H), 6.72 d, 8 Hz (2H), 7.00-7.06 m (3H), 7.11 t, 7 Hz (1H), 7.27-7.35 m (2H), 7.38 d, 8 Hz (1H), 7.54 d, 7 Hz (1H), 7.58 dd, 7,1 Hz (1H), 7.67 d, 8 Hz (1H).

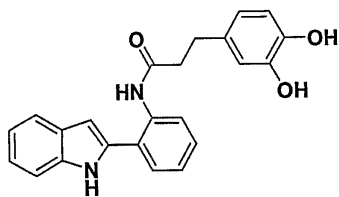
[0505] N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-3-(2-메톡시-페닐)-프로피온아미드



[0506]

[0507] 절차 1을 따라서 2-(2-아미노페닐)인돌 및 3-(2-메톡시페닐)프로피온산으로부터 제조하였다. 생성물을 아세토니트릴로부터 결정화하였다. LC/MS(TIC, DAD)에 의한 순도 96%, 질량 분광 분석법 $[M+H]^+$ =371, 1H NMR (MeOH-d4): 2.62 t, 7.5 Hz (2H), 2.97 t, 7.5 Hz (2H), 3.74 s (3H, OMe), 6.40 s (1H), 6.81 t, 7 Hz (1H), 6.88 d, 8 Hz (1H), 7.03 t, 8 Hz (1H), 7.10-7.14 m (2H), 7.17 t, 8 Hz (1H), 7.27 t, 7 Hz (1H), 7.33 td, 7.5, 1 Hz (1H), 7.40 d, 8 Hz (1H), 7.54 d, 8 Hz (1H), 7.57 dd, 7,1 Hz (1H), 7.76 d, 8 Hz (1H).

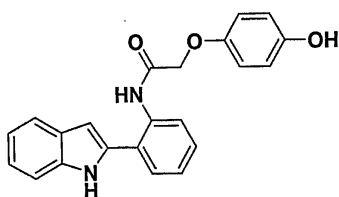
[0508] 3-(3,4-디히드록시-페닐)-N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-프로피온아미드



[0509]

[0510] 절차 1을 따라서 2-(2-아미노페닐)인돌 및 3,4-디히드록시히드로신나민산으로부터 19% 순도로 제조하였다. 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피하고, 아세토니트릴로부터 결정화하였다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 100%, 질량 분광 분석법 $[M+H]^+=373$, 1H NMR (MeOH- d_4): 2.60 t, 7.4 Hz (2H), 2.85 t, 7.4 Hz (2H), 6.38 s (1H), 6.55 dd, 8.2 Hz (1H), 6.69 m (2H), 7.02 t, 8 Hz (1H), 7.11 t, 8 Hz (1H), 7.27-7.35 m (2H), 7.38 d, 8 Hz (1H), 7.56 d, 8 Hz (1H), 7.58 dd, 7.1 Hz (1H), 7.70 d, 8 Hz (1H).

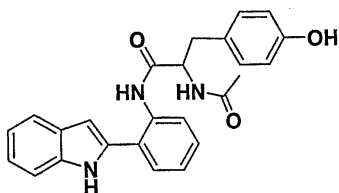
[0511] 2-(4-히드록시-페녹시)-N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-아세트아미드



[0512]

[0513] 절차 1을 따라서 2-(2-아미노페닐)인돌 및 (4-히드록시페녹시)아세트산으로부터 30% 수율로 제조하였다. 생성물을 메탄올로부터 결정화하였다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 89%, 질량 분광 분석법 $[M+H]^+=359$, 1H NMR (MeOH- d_4): 4.52 s (2H), 6.55 d, 9 Hz (2H), 6.58 s (1H), 6.61 d, 9 Hz (2H), 7.09 t, 8 Hz (1H), 7.18 t, 8 Hz (1H), 7.26 t, 8 Hz (1H), 7.37-7.43 m (2H), 7.56 t, 8 Hz (2H), 8.38 d, 8 Hz (1H).

[0514] 2-아세틸아미노-3-(4-히드록시-페닐)-N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-프로피온아미드

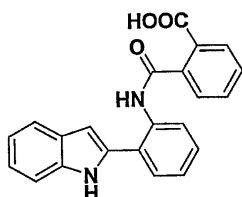


[0515]

[0516] 절차 1을 따라서 2-(2-아미노페닐)인돌 및 N-아세틸-1-티로신으로부터 69%의 수율로 제조하였다. 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피하였다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 99%, 질량 분광 분석법 $[M+H]^+=414$, 1H NMR (MeOH- d_4): 1.79 s (3H, COMe), 2.83 dd, 14.9 Hz (1H), 3.14 dd, 14.6 Hz (1H), 4.58 dd, 9.6 Hz (1H), 6.51 s (1H), 6.70 d, 8 Hz (2H), 7.02 t, 7.5 Hz (1H), 7.07 d, 8 Hz (2H), 7.12 td, 8.1 Hz (1H), 7.27 td, 8.1 Hz (1H), 7.33 td, 8.1 Hz (1H), 7.44 d, 8 Hz (1H), 7.56 d, 8 Hz (1H), 7.59 dd, 8.1 Hz (1H), 7.83 d, 8 Hz (1H).

[0517] 절차 2:

[0518] N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-프탈람산



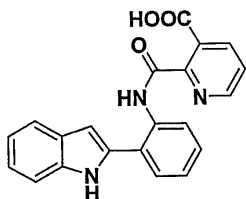
[0519]

[0520] 958 mg(4.6 mmol)의 2-(2-아미노페닐)인돌 및 675 mg(5.52 mmol, 1.2 당량)의 DMAP(디메틸아미노 피리딘)을 35 ml의 무수 디클로로메탄에 용해시켰다. 혼합물을 10 분간 교반하였다. 3 ml의 무수 디클로로메탄중 954 mg(6.44

mmol, 1.4 당량)의 프탈산 무수물을 첨가하고, 혼합물을 23℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 20 ml의 디클로로메탄을 첨가하였다. 이를 50 ml의 수성 1 M HCl로 추출하였다. 수성상을 30 ml의 디클로로메탄으로 재추출하였다. 조합된 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 이동상으로서 에틸아세테이트/헥산 구배(10%-90%)를 이용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하였다. 용매를 제거하고, 생성물을 에틸아세테이트:헥산(70:30)으로부터 재결정화하여 654 mg의 아이보리색 결정을 40% 총수율로 얻었다.

[0521] LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 95%, 질량 분광 분석법 $[M+H]^+$ =357, 1H NMR (MeOH-d₄): 6.75 s (1H), 6.99 t, 8 Hz (1H), 7.09 t, 7 Hz (1H), 7.35-7.43 m (3H), 7.52-7.57 m (3 H), 7.63 t, 8 Hz (1H), 7.71 d, 8 Hz (1H), 7.84 d, 8 Hz (1H), 8.06 d, 7 Hz (1H).

[0522] 2-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐카르보모일]-니코틴산

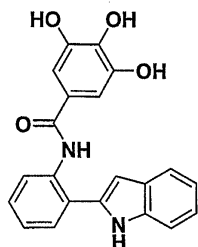


[0523]

[0524] 104 mg(0.5 mmol)의 2-(2-아미노페닐)인돌 및 74 mg(0.6 mmol, 1.2 당량)의 DMAP(디메틸아미노 피리딘)를 5 ml의 무수 디클로로메탄에 용해시켰다. 혼합물을 10 분간 교반하였다. 104 mg(0.7 mmol, 1.4 당량)의 2,3-피리딘 디카복실산 무수물을 첨가하고, 혼합물을 23℃에서 3 시간 동안 교반하였다.

[0525] 혼합물에 20 ml의 디클로로메탄을 첨가하였다. 20 ml의 포화 NaCl 용액으로 추출하였다. 수성상을 20 ml의 디클로로메탄으로 재추출하였다. 조합된 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피하고, 아세토니트릴로부터 재결정화하였다. HPLC(UV, 230 nm)에 의한 순도 100%, 질량 분광 분석법 $[M+H]^+$ =358, 1H NMR (MeOH-d₄): 6.80 s (1H), 7.04 t, 7 Hz (1H), 7.14 t, 8 Hz (1H), 7.31 t, 7 Hz (1H), 7.42 t (2H), 7.57 d, 8 Hz (1H), 7.61 dd, 8.5 Hz (1H), 7.67 dd, 8.1 Hz (1H), 8.13 dd, 8.1 Hz (1H), 8.30 d, 8 Hz (1H), 8.61 dd, 5, 1 Hz (1H).

[0526] 3,4,5-트리히드록시-N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-벤즈아미드

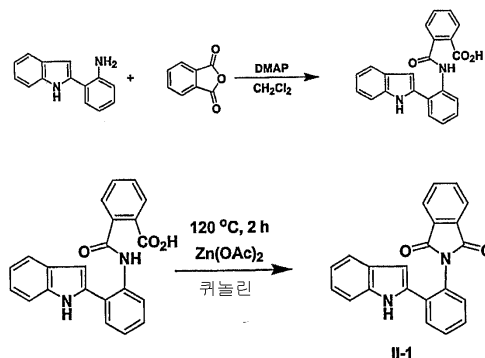


[0527]

[0528] 교반막대 및 격막이 구비된 25 ml짜리 1목 회수 플라스크에 갈산(176 mg; 1.03 mmol; 1.00 당량)을 넣었다. 5 ml의 디클로로메탄을 첨가하자, 투명, 무색 용액이 형성되었다. 고체 EDC(197 mg; 1.03 mmol; 1.00 당량) 및 2-(2-아미노페닐)인돌(194 mg; 0.932 mmol; 0.904 당량)을 차례로 고체 상태로 첨가하였다. 반응은 10 ml의 NaHCO₃(포화 수성)으로의 추출에 의해 24 시간 후에 종결되었다. 유기층을 건조(무수 황산나트륨)시키고, 여과한 후 회전 증발에 의해 농축하여 황색 오일성 페이스트를 얻었다. 미정제물을 DCM-MeOH(19:1)를 이용하여 정제하여 얻은 황색 고체를 얻었다(230 mg; 68%).

[0529] 화학식 II의 화합물의 대표적 합성

[0530] 화합물 II-1



[0531]

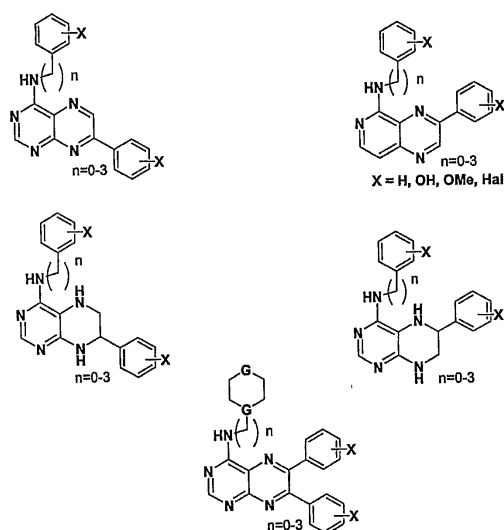
[0532] 자석 교반막대 및 격막이 구비된 100 ml짜리 1목 둥근 바닥 플라스크에 2-(2-아미노페닐)인돌(210 mg; 1.01 mmol)을 넣었다. 인돌을 약 7 ml의 디클로로메탄에 용해시켜 매우 옅은 황색 용액을 얻었다. 생성된 황색 용액을 완전히 용해시키면서 DMAP(143 mg; 1.17 mmol; 1.16 당량) 및 프탈산 무수물(179 mg; 1.21 mmol; 1.20 당량)을 각각 차례로 첨가하였다. 용액을 실온에서 교반하고, TLC를 뒤이어 실시했더니 반응은 2-(2-아미노페닐)인돌이 사라졌음을 지시하면서 약 30 분내에 완전히 전환되었다. 반응 혼합물을 125 ml짜리 분리 깔때기에 붓고, 15 ml의 HCl(수성, 약 1 M)로 추출하였다. 수성층을 5 ml의 CH₂Cl₂로 2회 세척하고, 조합된 유기층을 건조(무수 Na₂SO₄)시키고, 여과한 후, 회전 증발에 의해 농축하여 N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]프탈람산의 옅은 황색 발포성 고체(0.377 g)를 얻었다. MS(M+H⁺: 이론치 357; 측정치 357).

[0533]

교반 날개 및 테프론 스톱퍼가 구비된 5 ml짜리 반응 약병에 N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)프탈람산(140 mg; 0.393 mmol) 및 0.500 ml의 퀴놀린을 넣었다. 암갈색의 이 용액에 아연 아세테이트 디하이드레이트(98.0 mg; 0.464 mmol; 1.16 당량)를 첨가하고, 생성된 용액을 120°C에서 약 2 시간 동안 가열하였다. 1 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하자, 선명한 황갈색 고체가 생성되었다. 고체를 10 ml의 1 M HCl로 4회 세척한 다음, 10 ml의 에틸아세테이트-헥산(1:1)으로 세척한 후, 10 ml의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 고체를 오산화인 상에서 진공 건조기내에서 건조시켜 80.1 mg(71%)의 옅은 황갈색 고체를 얻었다. MS (M+H⁺: 이론치 339; 측정치 339).

[0534]

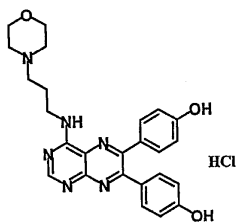
프테리딘 및 치환 프테리딘 합성



[0535]

[0536] 실험 절차

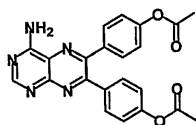
[0537] 6,7-(4,4'-디히드록시페닐)-프테리딘-4-일-3-몰폴린-4-일-프로필)-아민 하이드로클로라이드 염



[0538]

[0539] 1.19 g(3.59 mmol)의 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민을 10 ml의 N-(3-아미노프로필)몰폴린에 용해시키고, 0.697 g(7.18 mmol, 2.0 당량)의 설판산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 160℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 그 다음 이것을 실온까지 냉각시킨 후, 20 ml의 메탄올로 희석하고, 1 L의 디에틸 에테르에 적하하였다. 생성된 오일을 제조 HPLC에 의해 정제하고, 분획을 수집하고, 용매를 진공하에서 제거하여 적색 오일성 잔류물을 얻었는데, 이를 20 ml의 메탄올에 용해시켰다. 5 g의 앰버라이트 염소-교환수지를 메탄올 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 놓아둔 다음, 이를 여과하고, 수지를 메탄올로 세척하였다. 메탄올 세척분을 조합하고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 2 ml의 메탄올에 재용해시키고, 45 ml의 디에틸 에테르에 적하하였다. 형성된 얼은 황색 침전물을 원심분리하고, 40 ml의 디에틸 에테르로 2회 세척한 후, 진공하에서 건조하여 281.0 mg(총 26.2%)의 생성물을 황색 고체로 얻었다. 질량 분광 분석법 [ES+]=459.2. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 100%. ¹H NMR (MeOH-d₄) 2.28-2.31 (2H, m), 3.14-3.17 (2H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 3.51-3.53 (2H, m), 3.80-3.84 (2H, m), 3.97-4.00 (2H, m), 4.04-4.06 (2H, m), 6.77-6.82 (4H, dd), 7.49-7.54 (4H, dd), 8.84 (1H, s).

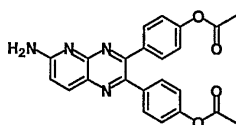
[0540] 아세트산 4-{7-(4-아세트옥시-페닐)-4-아미노-프테리딘-6-일}-페닐 에스테르



[0541]

[0542] 662.6 mg(2.0 mmol)의 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민을 20 ml의 트리플루오로아세트산에 용해시켰다. 1.0 ml(14.06 mmol, 7.0 당량)의 아세트일 클로라이드를 주사기를 통해 혼합물에 첨가하였다. 80℃로 가열하자, 반응 혼합물의 거품 및 HCl 가스의 발생이 관찰되었다. 반응 혼합물을 80℃에서 40 분간 가열하였는데, 이 시점에서 LC/MS는 출발 물질이 디아세테이트로 완전히 전환되었음을 지시하였다. 용매를 진공하에서 제거하여 선명한 황색 오일을 얻었는데, 이를 고체화되도록 놓아 두었다. 40 ml의 디에틸 에테르를 첨가하고, 고체를 주격으로 분쇄하고, 원심분리한 후, 45 ml의 디에틸 에테르로 2회 세척하고, 진공하에서 건조시켜 1.034 g(97.7%)의 생성물을 얻은 황색 고체로 얻었다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 97.5%. 질량 분광 분석법 [ES+]=416.5. ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.280 (3H, s), 2.284 (3H, s), 7.16-7.21 (4H, dd), 7.56-7.62 (4H, dd), 8.80(1H, s), 9.46(1H, br.s), 9.52(1H, br.s).

[0543] 아세트산 4-[2-(4-아세트옥시-페닐)-6-아미노-피리도[2,3-b]피라진-3-일]-페닐 에스테르

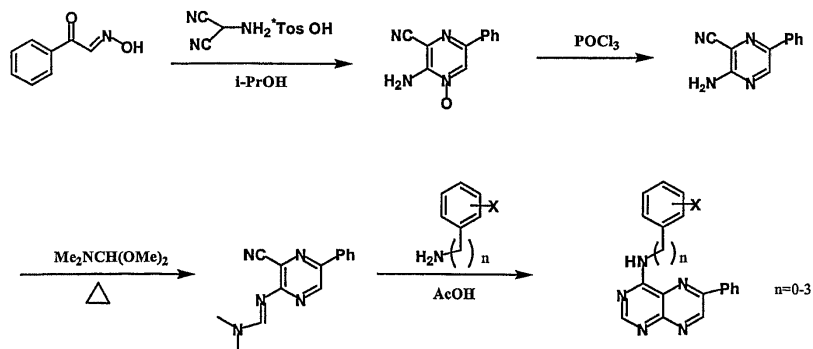


[0544]

[0545] 201.0 mg(0.5 mmol)의 2,3-비스(4-히드록시페닐)-피리도[2,3-b]피라진-6-일아민을 10 ml의 트리플루오로아세트산에 용해시켰다. 0.355 ml(5.0 mmol, 10.0 당량)의 아세트일 클로라이드를 주사기를 통해 혼합물에 첨가하였다. 80℃로 가열하자, 반응 혼합물의 거품 및 HCl 가스의 발생이 관찰되었다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열하였는데, 이 시점에서 LC/MS는 출발 물질이 디아세테이트로 완전히 전환되었음을 지시하였다. 용매를 진공하에서 제거하여 갈색 고체를 얻었다. 이 고체를 3.0 ml의 메탄올에 용해시키고, 이 용액을 40 ml의 디에틸 에테르에 첨가하였다. 약 1시간 동안 그대로 놓아 두니, 갈색 침전이 형성되었다. 이를 원심분리하고, 45 ml의 디에틸 에테르로 2회 세척하고, 진공하에서 건조시켜 191.9 mg(79.0%)의 생성물을 얻은 갈색 고체로 얻었다.

LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 98%. 질량 분광 분석법 [ES+]=415.5. ^1H NMR (MeOH-d₄) 2.28 (6H, s), 7.10-7.12 (4H, d), 7.24-7.26(1H, d), 7.48-7.50 (2H, d), 7.54-7.56 (2H, d), 8.24-8.26(1H, d).

[0546] 4-치환 6-페닐-프테리딘-4-일-아민의 합성

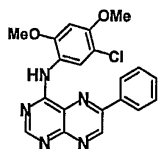


[0547]

[0548] 일반 절차

[0549] 0.55 mmol의 아민을 4 ml의 아세트산에 현탁시켰다. 혼합물을 환류기로 가져와서 0.5 mmol의 N'-(3-시아노-5-페닐-피라진-2-일)-N,N'-디메틸-포르아미딘을 용액에 첨가하였다. 반응을 2~5 시간 동안 환류시켰다. 반응의 진행을 LC/MS로 모니터하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 대기 온도로 냉각시키고, 아세트산을 진공하에서 제거하였다. 5 ml의 메탄올을 생성된 잔류물에 첨가하고, 주걱을 가지고 미세 현탁액으로 분쇄하였다. 현탁액을 45 ml의 디에틸 에테르에 첨가하였다. 고체를 원심분리하고, 45 ml의 디에틸 에테르로 2회 세척하고, 진공하에서 건조시켜 생성물을 고체로 얻었다.

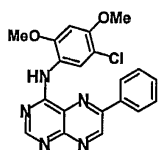
[0550] (3,4-디메톡시-페닐)-(6-페닐-프테리딘-4-일)-아민



[0551]

[0552] 수율 95.7%. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 100%. 질량 분광 분석법 [ES+]=360.9. ^1H NMR (DMSO-d₆) 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 7.02-7.03(1H, d), 7.56-7.63(5H, m), 8.58-8.60 (2H, m), 8.71 (1H, s), 9.80 (1H, s), 10.27 (1H, s).

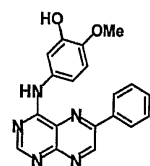
[0553] (3-클로로-4,6-디메톡시-페닐)-(6-페닐-프테리딘-4-일)-아민



[0554]

[0555] LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 96%. 질량 분광 분석법 [ES+]=394.9. ^1H NMR (DMSO-d₆) 3.92 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.96 (1H, s), 7.59-7.65 (3H, m), 8.29 (1H, s), 8.42-8.43 (2H, d), 8.74 (1H, s), 9.80 (1H, s), 9.89 (1H, s).

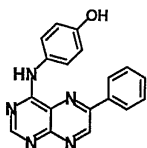
[0556] (3-히드록시-4-메톡시-페닐)-(6-페닐-프테리딘-4-일)-아민



[0557]

[0558] 수율 79.5%. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 100%. 질량 분광 분석법 [ES+]=346.9. ^1H NMR (DMSO-d₆) 3.79 (3H, s), 6.97-6.98 (1H, d), 7.29-7.31 (1H, dd), 7.46-7.47 (1H, d), 7.58-7.62 (3H, m), 8.58-8.60 (2H, m), 8.69 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.78 (1H, s), 10.2 (1H, s).

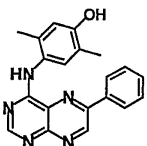
[0559] (4-히드록시-페닐)-(6-페닐-프테리딘-4-일)-아민



[0560]

[0561] 수율 86.0%. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 98%. 질량 분광 분석법 [ES+]=316.8. ^1H NMR (DMSO-d₆) 6.82-6.84 (2H, d), 7.57-7.62 (3H, m), 7.65-7.67 (2H, d), 8.58 (2H, m), 8.63 (1H, s), 9.45 (1H, s), 9.78 (1H, s), 10.26 (1H, s).

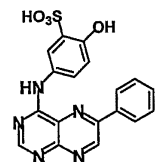
[0562] (2,5-디메틸-4-히드록시-페닐)-(6-페닐-프테리딘-4-일)-아민



[0563]

[0564] 수율 76.8%. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 100%. 질량 분광 분석법 [ES+]=344.9. ^1H NMR (DMSO-d₆) 2.12 (6H, s), 6.73 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.55-7.60 (3H, m), 8.54 (1H, s), 8.57-8.58 (2H, m), 9.29 (1H, s), 9.78 (1H, s), 10.16 (1H, s).

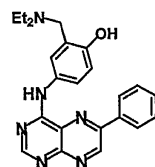
[0565] 2-히드록시-5-(6-페닐-프테리딘-4-일아미노)-벤젠설폰산



[0566]

[0567] 수율 70.1%. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 83%. 질량 분광 분석법 [ES+]=396.8. ^1H NMR (DMSO-d₆) 7.17-7.19 (1H, dd), 7.58-7.63 (3H, m), 7.80-7.82 (1H, dd), 7.993-7.999 (1H, d), 8.61-8.63 (2H, m), 8.73 (1H, s), 9.80 (1H, s), 10.51-10.53 (3H, m).

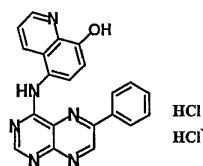
[0568] 2-디에틸아미노메틸-4-(6-페닐-프테리딘-4-일아미노)-페놀



[0569]

[0570] 수율 94.3%. ELSD에 의한 순도 98.8%. 질량 분광 분석법 [ES+]=402.0. ^1H NMR (DMSO-d₆) 1.28-1.31 (6H, t), 3.11-3.16 (4H, m), 4.25-4.26 (2H, d), 7.07-7.09 (1H, d), 7.58-7.63 (3H, m), 7.75-7.77 (1H, dd), 7.89-7.90 (1H, d), 8.57-8.59 (2H, m), 8.67 (1H, s), 9.81 (1H, s), 10.39 (1H, s), 10.5 (1H, s)

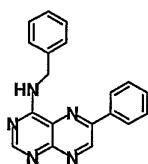
[0571] 5-(6-페닐-프테리딘-4-일아미노)-퀴놀린-8-올 하이드로클로라이드 염



[0572]

[0573] 수율 79.9%. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 85%. 질량 분광 분석법 [ES+]=367.7. ^1H NMR (DMSO-d₆) 7.39-7.40(1H, m), 7.61-7.72 (3H, m), 7.73-7.77 (2H, m), 8.60-8.67 (4H, m), 9.01-9.02(1H, m), 9.92(1H, s), 11.58(1H, br.s.)

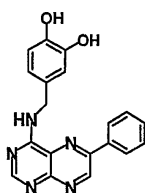
[0574] 벤질-(6-페닐-프테리딘-4-일)-아민



[0575]

[0576] 수율 50.5%. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 95.2%. 질량 분광 분석법 [ES+]=314.2. ^1H NMR (MeOH-d₄) 4.87 (2H, s), 7.24-7.26(1H, m), 7.30-7.33 (2H, m), 7.43-7.44 (2H, m), 7.51-7.54 (3H, m), 8.30-8.32 (2H, m), 8.58(1H, s), 9.56(1H, s).

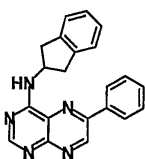
[0577] 4-[(6-페닐-프테리딘-4-일아미노)-메틸]-벤젠-1,2-디올



[0578]

[0579] 수율 39.8%. LC/MS(230)에 의한 순도 100%. 질량 분광 분석법 [ES+]=346.2. ^1H NMR(DMSO-d₆) 5.56 (2H, s), 6.68-6.70(1H, d), 6.75-6.77(1H, dd), 6.875-6.879(1H, d), 7.62-7.64 (3H, m), 8.53-8.55 (2H, m), 8.97(1H, s), 9.12(1H, s), 9.24(1H, s), 9.89(1H, s), 10.48(1H, s), 10.54(1H, s).

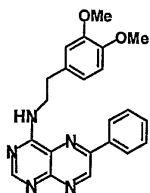
[0580] 인단-2-일-(6-페닐-프테리딘-4-일)-아민



[0581]

[0582] 수율 53.9%. LC/MS에 의한 순도 96.6%. 질량 분광 분석법 [ES+]=340.2. ^1H NMR (DMSO-d₆) 3.21-3.26 (2H, dd), 3.35-3.40 (2H, dd), 5.13-5.18 (1H, m), 7.17-7.19 (2H, m), 7.25-7.27 (2H, m), 7.55-7.59 (3H, m), 8.47-8.49 (2H, m), 8.65 (1H, s), 8.94-8.96 (1H, d), 9.72 (1H, s).

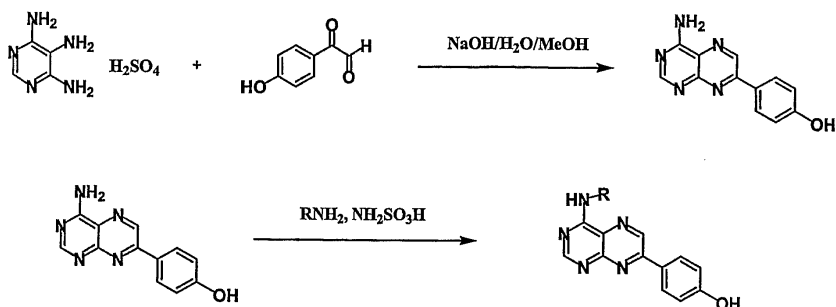
[0583] {2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸}-(6-페닐-프테리딘-4-일)-아민



[0584]

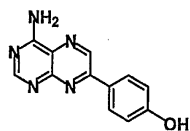
[0585] 수율 66.5%. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 95.5%. 질량 분광 분석법 [ES+]=388.2. ¹H NMR (MeOH-d₄) 2.98-3.01 (2H, t), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.90~3.93 (2H, t), 6.85-6.88 (2H, m), 6.93-6.93 (1H, m), 7.55-7.57 (3H, m), 8.27-8.29 (2H, m), 8.58 (1H, s), 9.56 (1H, s)

[0586] 4-치환 7-페닐-프테리딘-4-일-아민의 합성



[0587]

[0588] 4-(4-아미노-프테리딘-7-일)-페놀



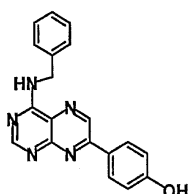
[0589]

[0590] 1 N의 수성 NaOH를 20 ml의 수중 1.33 g(5.95 mmol)의 4,5,6-트리아미노피리미딘 설페이트의 현탁액에 pH가 8 이 될 때까지 첨가하였다. 이 용액에 20 ml의 메탄올중 1.0 g(5.95 mmol)의 4-히드록시페닐글리옥살의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 대기 온도에서 18시간 동안 교반되도록 놓아 두었다. 황색 침전의 형성이 관찰되었다. 이를 수집하여 20 ml의 물, 20 ml의 메탄올, 45 ml의 디에틸 에테르로 3회 세척하고, 진공하에서 건조하여 1.513 g의 생성물을 얻은 황색 고체로 얻었다. 수율 100%. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 97.5%. 질량 분광 분석법 [ES+]=. ¹H NMR (DMSO-d₆) 6.95-6.98 (2H, d), 8.31(1H, br.s.), 8.19(1H, br.s.), 8.21-8.24 (2H, d), 8.51(1H, s), 9.34(1H, s).

[0591] 일반 절차

[0592] 239.2 mg(1.0 mmol)의 4-(4-아미노-프테리딘-7-일)-페놀을 3 ml의 아민에 현탁시키고, 194.2 mg(2.0 mmol)의 설파산을 이 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 160~180℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 그 다음 이를 대기 온도로 냉각시키고, 5~10 ml의 메탄올에 용해시켰다. 메탄올 용액을 45 ml의 디에틸 에테르에 적하하고, 혼합물을 와류하고, 원심분리하였다. 용매를 조심스레 따라내고, 잔류물을 제조 HPLC에 의해 정제하였다.

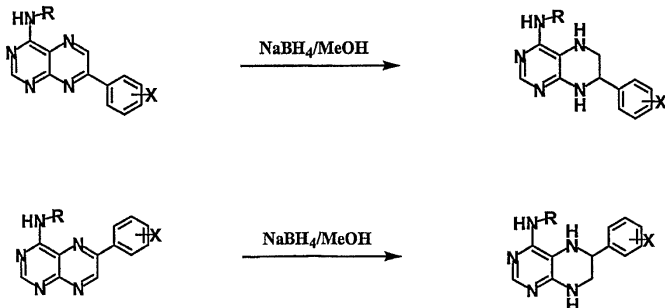
[0593] 4-(4-벤질아미노-프테리딘-7-일)-페놀



[0594]

[0595] 수율 79%. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 98.5%. 질량 분광 분석법 [ES+]=330.2. ¹H NMR(DMSO-d₆) 4.77-4.78 (2H, d), 6.97-6.98 (2H, d), 7.24-7.26(1H, m), 7.30-7.33 (2H, m), 7.43-7.44 (2H, m), 8.23-8.24 (2H, d), 8.58(1H, s), 9.37(1H, s).

[0596] 치환 (6-페닐-5,6,7,8-테트라히드로-프테리딘-4-일)-아민 및 (7-페닐-5,6,7,8-테트라히드로-프테리딘-4-일)-아민

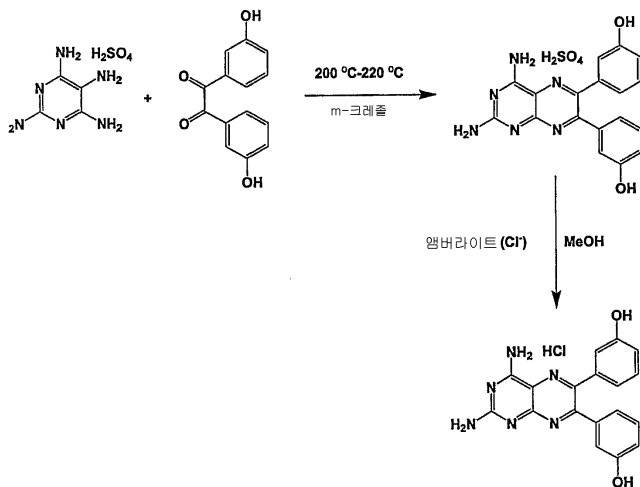


[0597]

[0598] 일반 절차

[0599] 실온에서 15 ml의 건조 메탄올중 프테리딘(5.0 mmol)의 교반된 용액에 수소화붕소나트륨(5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분간 교반한 다음, 아세트산으로 중화시켰다. 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 물, 냉 메탄올, 디에틸 에테르로 세척한 후, 진공하에서 건조시켰다. 생성된 고체를 가역상 제조 HPLC에 의해 정제하였다.

[0600] 6,7-이치환 프테리딘; 방법 A.



[0601]

[0602] 방법 B

[0603] 산을 중화시키기에 정확한 당량을 이용하거나 pH를 중성~약염기성(약 7~9)으로 조정함으로써 고체 또는 용액을 이용하여, 피리딘 또는 피리미딘을 탄산나트륨, 중탄산나트륨 또는 수산화나트륨과의 프리베이스로 제조하였다. 벤질 또는 글리옥살을 첨가하고, 용액을 1~5 시간 동안 가열하였다. 형성된 프리 베이스가 용액으로부터 침전되고, 이를 물, 메탄올 및 에테르로 연속으로 세척하였다. 고체를 진공 건조기 건조시켰다.

[0604] 23.5 mg의 피리미딘 및 22.5 mg의 피리딜을 이용하여 방법 A에 의해 이 반응을 수행하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 가열하였다. 생성물을 5 ml의 1:1 EtOAc-에테르에 침전시키고, 여과한 후 50 ml의 에테르로 세척하였다. MH 이론치 및 측정치 400.

[0605] 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민

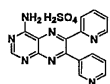
[0606] 교반 날개 및 테프론 뚜껑이 구비된 5 ml짜리 반응 약병에 3,3'-디히드록시벤질(미도리 가가쿠 주식회사 제품; 121 mg; 0.500 mmol) 및, 약 50℃에서 가열하면 흐린 황색 용액을 나타내는 0.700 ml의 m-크레졸(아크로스사 제

품)을 넣었다. 투명 용액을 실온에서 반응 용액중에 불용성인 2,4,5,6-테트라아미노피리미딘 설페이트(알드리치사 제품; 119 mg; 0.500 mmol; 1.00 당량)으로 처리하고, 용액을 약 200℃에서 가열하여 약 30~45분내에 거의 완전 균질한 암녹색 용액을 얻었다. 200~220℃ 사이에서 추가로 1.5 시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 40 ml의 무수 디에틸 에테르에 부어 침전시켜서 녹황색 침전을 생성시켰다. 고체를 원심분리하고, 상청을 가만히 따라낸 후, 고체 침전을 40 ml의 디에틸 에테르로 5회 세척하고, 진공 건조기내에서 건조시켜 0.275 g(124%)¹의 황녹색 고체를 얻었다. 단 하나의 분명한 주불순물은 반응 용매인 m-크레졸이다. MS(M+H⁺: 이론치 347; 측정치 347).

[0607] 정제된 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민이 필요한 경우, 미정제 3-[2,4-디아미노-6-(3-히드록시페닐)프테리딘-7-일]페놀을 메탄올에 용해시킬 수 있고, 프리 베이스를 확실히 만들기 위해 pH를 6~8로 만들어 산을 중화시키기 위해 2.0~2.2 당량의 중탄산나트륨(또는 과잉의 중탄산나트륨)의 수용액을 첨가할 수 있다. 프리베이스가 수초내에 메탄올-물 혼합물로부터 침전된다. 침전이 생성되지 않는 경우, 과잉의 메탄올을 넣으면 침전이 확실히 생성된다. 황색 고체가 분리될 수 있는데, 이를 아세토니트릴-물 또는 이소프로판올-물 혼합물로 세척한 후, 메탄올-에테르로 세척한 다음, 에테르로 3회 세척한다. 생성물을 건조시키고, 프리 베이스인 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민로서 저장하였다.

[0608] 정제된 설페이트가 필요한 경우, 농축 수성 황산(1.0 당량)을 메탄올중 화합물의 슬러리에 첨가함으로써 프리 베이스를 메탄올중에서 양성자 첨가 반응시킨다. 에테르를 메탄올에 첨가함으로써 균질한 양성화 생성물을 침전시킨다.

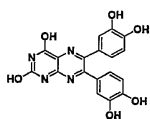
[0609] 6-피리딘-2-일-7-피리딘-3-일프테리딘-4-아민 설페이트 염



[0610]

[0611] 교반 날개 및 테프론 뚜껑이 구비된 5 ml짜리 반응 약병에 피리딜(22.5 mg) 및 약 50℃에서 가열하면 흐린 황색 용액을 나타내는 0.500 ml의 m-크레졸(아크로스사 제품)을 넣었다. 투명 용액을 실온에서 반응 용액중에 불용성인 2,4,5-트리아미노피리미딘 설페이트(알드리치사 제품; 23.5 mg)으로 처리하고, 용액을 약 200℃에서 가열하여 약 30~45분내에 거의 완전 균질한 거무스름한 용액을 얻었다. 200~220℃ 사이에서 추가로 0.5 시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 40 ml의 무수 디에틸 에테르에 부어 침전시켜서 흐린 황색 침전을 생성시켰다. 고체를 원심분리하고, 상청을 가만히 따라낸 후, 고체 침전을 40 ml의 디에틸 에테르로 4회 세척하고, 진공 건조기내에서 건조시켜 황색 고체를 얻었다. MS(M+H⁺: 이론치 302; 측정치 302).

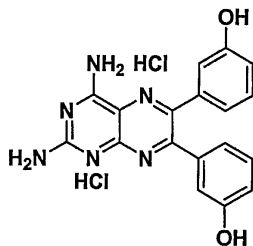
[0612] 6,7-비스(3,4-디히드록시페닐)프테리딘-2,4-디올



[0613]

[0614] 교반 날개 및 테프론 뚜껑이 구비된 5 ml짜리 반응 약병에 3,3',4,4'-테트라히드록시벤질(137 mg; 0.500 mmol) 및 약 50℃에서 가열하면 황갈색 슬러리를 나타내는 1.00 ml의 m-크레졸 (아크로스사 제품)을 넣었다. 현탁액을 실온에서 반응 용액중에 불용성인 설페이트 5,6-디아미노-2,4-디히드록시피리미딘 설페이트(120 mg; 0.500 mmol; 1.00 당량)로 처리하고, 용액을 약 200℃에서 가열하여 균일한 거무스름한 용액을 얻었다. 200~220℃ 사이에서 추가로 2 시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 40 ml의 무수 디에틸 에테르에 부어 침전시켜서 흐린 황색 침전을 생성시켰다. 고체를 원심분리하고, 상청을 가만히 따라낸 후, 고체 침전을 40 ml의 디에틸 에테르로 4회 세척하고, 진공 건조기내에서 건조시켜 황색 고체를 얻었다. MS(M+H⁺: 이론치381; 측정치 381).

[0615] 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민 디하이드로클로라이드 염

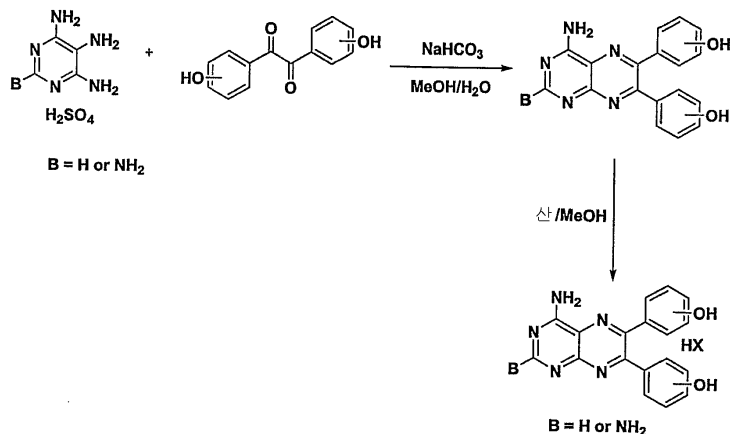


[0616]

[0617] 교반막대 및 격막이 구비된 125 ml짜리 호박-바닥 플라스크에 미정제 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민(135 mg; 0.304 mmol) 및 5 ml의 메탄올을 넣었다. 생성된 암갈색 용액에 앰버라이트(Cl⁻) 수지 (GFS 케미컬사 제품; 5.20 g)을 첨가하였다. 불균질 혼합물을 용액을 걸보기 시각 조사(apparent visual lightening)하면서 약 16 시간 동안 약하게 교반하였다. 용액을 여과하여 8 ml의 메탄올로 5회 세정된 수지 비드를 제거한다. 얻은 갈색 용액을 회전 증발기 상에서 농축하여 133 mg의 암갈색 오일을 얻었다. 오일을 약 2 ml의 메탄올에 재용해하고, 이를 40 ml의 디에틸 에테르에 첨가하여 유모성의 황색 침전을 얻었는데, 이를 원심 분리하고, 상청을 가만히 따라내어 분리하였다. 고체를 40 ml의 디에틸 에테르로 4회 세척하고, 진공 건조기내에서 건조시켜 녹황색 생성물을 얻었다(94.0 mg; 0.246 mmol; 2단계에 대해 81%). LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 98%. 질량 분광 분석법 [ES+]=347.7. ¹H NMR (DMSO-d₆) 6.78-6.87 (4H, m), 6.92-6.95 (2H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.82(1H, br.s), 8.68(1H, br.s), 9.15(1H, s), 9.25(1H, s), 9.58(1H, s), 9.72(1H, s). C, N 분석: C₁₈H₁₆C₁₂N₆O₂(이론치: C, 51.56; N, 20.04; 측정치: C, 51.64; N, 19.93).

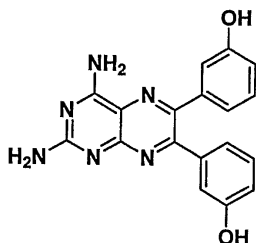
[0618]

방법 B



[0619]

[0620] 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민

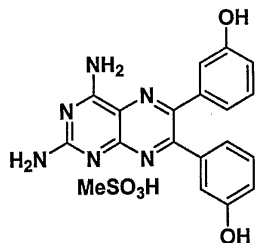


[0621]

[0622] 4.76 g(20.0 mmol)의 2,4,5,6-테트라아미노피리미딘 설페이트를 100 ml의 수중 3.36 g(40.0 mmol)의 중탄산나트륨의 용액에 격렬하게 교반하면서 소분율로 첨가하였다. CO₂ 기체가 활발하게 생성되는 것이 관찰되었다. 생성된 현탁액을 80℃로 가열하고, 4.84 g(20.0 mmol)의 3,3'-디히드록시벤zil을 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류시키니, 이 시점에서 얻은 황색 침전이 다량 형성되었다.

[0623] 침전을 여과하고, 물, 메탄올 및 디에틸 에테르로 차례로 세척하고, 진공하에서 건조시켜 6.46 g(수율 93.3%)의 옅은 황색 고체를 얻었다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 98.10%. 질량 분광 분석법 [ES⁺]=347.7. ¹H NMR (DMSO-d₆) 6.64 (2H, br.s.), 6.69-6.82 (4H, m), 6.86-6.89 (2H, m), 7.06-7.11 (2H, m), 7.57 (1H, br.s), 7.65 (1H, br.s), 9.38 (1H, s), 9.49 (1H, s).

[0624] 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민 메탄설포네이트 염

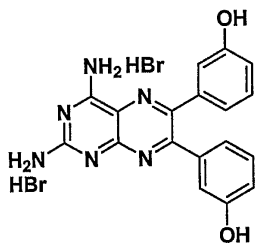


[0625]

[0626] 2.66 g(7.68 mmol)의 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민을 20 ml의 메탄올중 1.55 g(16.13 mmol)의 메탄설포닉산의 용액에 교반하면서 첨가하였다. 곧바로 프테리딘이 용해되어 암녹색 용액을 얻었다. 반응 혼합물을 30 분간 교반한 다음, 400 ml의 디에틸 에테르를 격렬히 교반하면서 적하하였다. 형성된 황색 침전을 수집하고, 에테르로 반복 세척한 후, 건조시켜 3.36 g(수율 99.1%)의 생성물을 옅은 황색 분말로 얻었다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 95.5%. 질량 분광 분석법 [ES⁺]=347. ¹H NMR (MeOH-d₄) 2.71 (3H, s), 6.80-6.85 (2H, m), 6.90-6.92 (2H, m), 6.95 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.12-7.16 (2H, m).

[0627] 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민 디히드로브로마이드 염

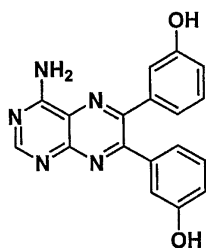
[0628] -78℃에서 메탄올 및 아세틸 브로마이드(10~12 당량)를 이용하여 메탄올의 용액을 함유하는 HBr을 제조하고, 생성된 용액의 농도가 0.4 M 이하가 되도록 이 용액에 프리 베이스를 첨가함으로써 염을 제조한다. 옅은 황색 용액을 약 30~60 분간 교반하고, 회전 증발기에 의해 황색 고체로 농축한 다음, 에테르 또는 에테르-헥산으로 세척하고, 진공 건조기내에서 건조시킨다.



[0629]

[0630] LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 98.8%. 질량 분광 분석법 [ES⁺]=347. ¹H NMR (MeOH-d₄) 6.81-6.86 (2H, m), 6.92-6.95 (2H, m), 6.96-7.01 (2H, m), 7.13-7.18 (2H, m). 원소 분석; 이론치: C, 42.54; H, 3.17; N, 16.54; 측정치: C, 43.11; H, 3.47; N, 16.47

[0631] 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민

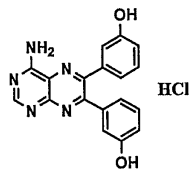


[0632]

[0633] 2.23 g(10.0 mmol)의 4,5,6-트리아미노피리미딘 설페이트를 50 ml의 수중 1.68 g(20.0 mmol)의 중탄산나트륨의 용액에 격렬하게 교반하면서 소분율로 첨가하였다. CO₂ 기체가 활발하게 생성되는 것이 관찰되었다. 생성된 현탁액을 80℃로 가열하고, 2.42 g(10 mmol)의 3,3'-디히드록시벤질을 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 환류시키니, 이 시간 동안 출발 물질이 완전 용해되고, 생성물이 옅은 황색 고체로 침전되었다.

[0634] 침전을 수집하고, 물, 메탄올 및 디에틸 에테르로 차례로 세척하고, 진공하에서 건조시켜 3.14 g(수율 94.8%)의 생성물을 얻은 황색 고체로 얻었다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 100%. 질량 분광 분석법 [ES+]=332.8. ¹H NMR (DMSO-d₆) 6.77-6.83 (3H, m), 6.91-6.92 (1H, d), 6.90-6.99 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 8.17 (1H, br.s), 8.25 (1H, br.s.), 8.56 (1H, s), 9.55 (2H, br.s).

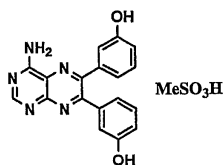
[0635] 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민 하이드로클로라이드 염



[0636]

[0637] 4.4 g(13.27 mmol)의 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민을 35 ml의 메탄올에 현탁시켰다. 5 ml의 메탄올중 2.61 g의 수성 HCl(26.55 mmol, 12.1 N)의 용액을 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물은 교반한지 5분 이내에 균질해졌다. 이를 30 분간 교반되도록 놓아둔 다음, 400 ml의 디에틸 에테르를 격렬하게 교반하면서 적하하였다. 생성된 침전을 수집하고, 에테르로 반복 세척한 후, 진공하에서 건조하여 4.62 g(수율 94.7%)의 생성물을 얻은 황색 고체로 수득하였다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 98.3%. 질량 분광 분석법 [ES+]=332.8. ¹H NMR (MeOH) 6.88-6.90 (2H, m), 6.99-7.02 (2H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 8.79(1H, s).

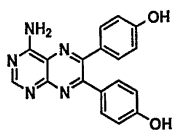
[0638] 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민 메탄설포네이트 염



[0639]

[0640] 10 ml의 메탄올중 1.308 g(13.63 mmol)의 메탄설포닉산을 10 ml의 메탄올중 2.15 g(6.48 mmol)의 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물은 균질해지고 색이 오렌지-적색이 되었다. 이를 30 분간 교반하고, 격렬하게 교반하면서 400 ml의 디에틸 에테르에 적하하였다. 형성된 황색 침전을 수집하고, 디에틸 에테르로 세척한 후, 진공하에서 건조시켜 2.69 g(수율 97.11%)의 생성물을 얻은 황색 분말로 얻었다. 질량 분광 분석법 [ES+]=332.8. ¹H NMR(MeOH-d₄) 2.70 (3H, s), 6.86-6.90 (2H, m), 6.99-7.01 (2H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 8.80(1H, s).

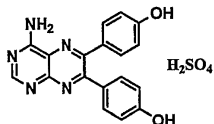
[0641] 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민



[0642]

[0643] 1.5 mmol의 설페이트 염(6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민 설페이트 염과 m-크레졸의 1:1 착체)을 10 ml의 MeOH/H₂O의 1:1 용액에 용해시켰다. 2.0 당량의 고체 NaHCO₃를 이 용액에 첨가하였다. CO₂가 활발하게 발생하는 것이 관찰되고, 얻은 황색 침전이 교반한지 10~15 분 이내에 형성되기 시작하였다. 혼합물을 밤새 교반되도록 놓아두니, 황색 침전이 다량으로 형성되었다. 20 ml의 물을 첨가하고, 형성된 침전을 여과하고, 물로 2회 세척하여 Na₂SO₄를 제거한 후, 냉메탄올로 세척하고, Et₂O로 반복 세척한 다음, 진공하에서 건조시켜 생성물을 2단계(m-크레졸내 반응 및 프리 베이스 합성)중 반응에 걸쳐 수율 81.3%로 얻었다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 95.5%. 질량 분광 분석법 [ES+]=332.8. ¹H NMR (DMSO-d₆) 6.72-6.76 (4H, dd), 7.35-7.42 (4H, dd), 8.06(1H, br.s), 8.14(1H, br.s), 8.50(1H, s), 9.77(1H, br.s), 9.87(1H, br.s)

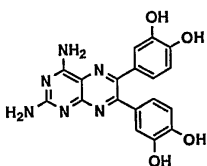
[0644] 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민 설페이트 염



[0645]

[0646] 1.97 g의 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민을 50 ml의 MeOH중 0.585 g의 농축 황산의 용액에 첨가하였다. 균질한 혼합물을 대기 온도에서 2 시간 동안 교반되도록 놓아둔 다음, 이를 400 ml의 디에틸 에테르에 적하하였다. 형성된 오렌지색 침전을 수집하고, 에테르로 반복 세척한 후, 진공하에서 건조하여 2.36 g(수율 92.5%)의 생성물을 얻은 오렌지색 보풀같은 분말로 얻었다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 100%. 질량 분광 분석법 [ES+]=332.8. ^1H NMR (MeOH- d_4) 6.77-6.80 (4H, m), 7.48-7.53 (4H, m), 8.73(1H,s). ^1H NMR (DMSO- d_6) 6.76-6.81 (4H, dd), 7.41-7.47 (4H, dd), 8.84(1H, s), 9.85(1H, s), 10.01(1H, s), 9.94(1H, br.s), 10.15(1H, br.s).

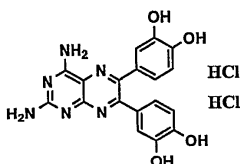
[0647] 6,7-비스(3,4-디히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민



[0648]

[0649] 105.0 mg(0.253 mmol)의 6,7-비스(3,4-디히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민 디하이드로클로라이드 염을 3 ml의 물에 용해하고, 42.53 mg의 고체 NaHCO_3 을 이 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분간 교반하였다. 황색 침전의 슬러리가 형성되었고, 이를 원심분리하고 용매를 가마히 따라내었다. 암황색 잔류물을 3 ml의 MeOH에 용해하고, 40 ml의 디에틸 에테르에 적하하였다. 형성된 황색 침전을 수집하여, 에테르로 세척하고, 진공하에서 건조시켜 92.5 mg(수율 96.5%)의 생성물을 황색의 솜털같은 분말로 얻었다, LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 97%. 질량 분광 분석법 $[\text{M}+\text{H}]^+=379.3$. ^1H NMR (MeOH- d_4) 6.68-6.73 (2H, dd), 6.79-6.81(1H, dd), 6.84-6.86(1H, dd), 6.93(1H, d), 7.03(1H, d).

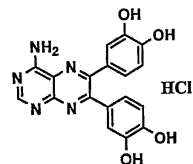
[0650] 6,7-비스(3,4-디히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민 디하이드로클로라이드 염



[0651]

[0652] 질량 분광 분석법 [ES+]=379.8. ^1H NMR (MeOH- d_4) 6.70(1H, d), 6.75(1H, d), 6.88(1H, dd), 6.93(1H, dd), 6.95(1H, d), 7.08(1H, d).

[0653] 6,7-비스(3,4-디히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민 하이드로클로라이드 염 또는 4-[4-아미노-6-(3,4-디히드록시페닐)프테리딘-7-일]벤젠-1,2-디올 하이드로클로라이드 염



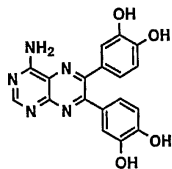
[0654]

[0655] 교반 날개 및 테프론 뚜껑이 구비된 5 ml짜리 반응 약병에 3,3',4,4'-테트라히드록시벤질(미도리 가가쿠 주식회사 제품; 548 mg; 2.00 mmol), 4,5,6-트리아미노피리미딘 설페이트 및 3.00 ml의 m-크레졸을 넣었다. 분균질 혼합물을 가열하니, 처음에 약 150℃에서 용해하는 동안은 오렌지색으로 변하더니, 그 다음 200~220℃에서 약 2시간 동안 가열하니 암적색으로 변했다. 투명 용액을 30 분간 더 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 40 ml의

무수 디에틸 에테르에 부어서 침전시켜 암적오렌지색 침전이 생성되었다. 고체를 원심분리하고, 40 ml의 디에틸 에테르로 5회 세척한 후, 진공 건조기내에서 건조하여 1.20 g(128%)¹의 오렌지적색 고체를 얻었다. 단 하나의 분명한 주불순물은 반응 용매인 m-크레졸이다.

[0656] 질량 분광 분석법 [ES+]=364.8. ¹H NMR (MeOH-d₄) 6.73(1H, d), 6.78(1H, d), 7.00-7.02 (2H, dd), 7.07(1H, d), 7.16(1H, d). 8.71(1H, s).

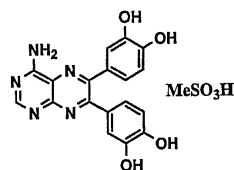
[0657] 6,7-비스(3,4-디히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민 또는 4-[4-아미노-6-(3,4-디히드록시페닐)프테리딘-7-일]벤젠-1,2-디올



[0658]

[0659] 질량 분광 분석법 [ES+]=364.8. ¹H NMR (MeOH-d₄) 6.70-6.75 (2H, dd), 6.91-6.95 (2H, dd), 7.03(1H, d), 7.12(1H, d), 8.49(1H, s). ¹H NMR (DMSO-d₆) 6.63-6.68 (2H, dd), 6.74-6.76(1H, dd), 6.85-6.87(1H, dd), 7.00(1H, d), 7.06(1H, d), 7.93 (2H, br. s), 8.47(1H, s).

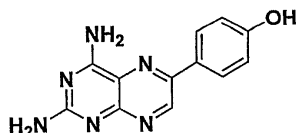
[0660] 6,7-비스(3,4-디히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민 메탄설포네이트 염 또는 4-[4-아미노-6-(3,4-디히드록시페닐)프테리딘-7-일]벤젠-1,2-디올 메탄설포네이트 염



[0661]

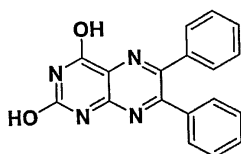
[0662] LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 98.07%. 질량 분광 분석법 [ES+]=364.8. ¹H NMR (MeOH-d₄) 2.69 (3H, s), 6.73-6.79 (2H, dd), 7.00-7.04 (2H, dd), 7.08(1H, d), 7.17(1H, d), 8.81(1H, s).

[0663] 4-(2,4-디아미노프테리딘-6-일)페놀



[0664]

[0665] 교반막대, 환류 응축기 및 가열망태가 구비된 50 ml짜리 회수 플라스크에 각각 1 mmol의 히드록실아민 하이드로 클로라이드 및 4-히드록시페닐글리옥살을 넣었다. 물질을 메탄올(5 ml)에 용해시켰다. 이 황색 용액에 2,4,5,6-테트라아미노피리미딘 설페이트 및 20 ml의 물을 첨가하였다. 불균질한 용액을 2 시간 동안 환류로 가열하였다. 황색 침전이 형성되었다. 용액을 냉각시키고, 반응 혼합물을 pH 약 8의 약염기성 NaOH(4 M, 수성)로 만들었다. 침전된 프리 베이스를 분리하고, 물 (2×40 ml), 메탄올(1×40 ml) 및 에테르(1×40 ml)로 차례로 세척하고, 진공 건조기 내에서 건조하였다.



[0666]

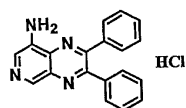
[0667] 교반 날개 및 테프론 뚜껑이 구비된 5 ml짜리 반응 약병에 벤질(420 mg; 2.00 mmol) 및 약 50℃에서 가열하면 흐린 황색 용액을 나타내는 2.00 ml의 m-크레졸(아크로스사 제품)을 넣었다. 투명 용액을 실온에서 반응 용액중에 불용성인 5,6-디아미노-2,4-디히드록시피리미딘 설페이트(알드리치사 제품; 482 mg; 2.00 mmol; 1.00 당량)

로 처리하고, 용액을 약 200℃에서 가열하여 약 30~45분내에 거의 완전 균질한 거무스름한 용액을 얻었다. 200~220℃ 사이에서 추가로 1.5 시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 40 ml의 무수 디에틸 에테르에 부어 침전시켜서 녹황색 침전을 생성시켰다. 고체를 원심분리하고, 상청을 가만히 따라낸 후, 고체 침전을 40 ml의 디에틸 에테르로 4회 세척하고, 진공 건조기내에서 건조시켜 960 mg(99%)의 황색 고체를 얻었다. MS(M+H⁺: 이론치 317; 측정치 317).

[0668] 4-(2,4-디아미노-프테리딘-6-일)-페놀

[0669] (M+H)⁺ 이론치 및 측정치 255; LC(UV-PDA 230 nm) 98% 순도; ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 9.89 (br s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.15 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.70 (br.s, 1 H), 7.65 (br.s, 1 H) 6.88 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.57 (br s, 2 H)

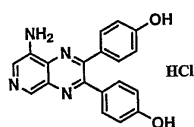
[0670] 2,3-디페닐-피리도[3,4-b]피라진-8-일아민 하이드로클로라이드 염



[0671]

[0672] 60.0 mg(0.37 mmol)의 3,4,5-트리아미노피리미딘 하이드로클로라이드 및 86.3 mg(0.41 mmol)의 벤질을 190℃에서 1.0 ml의 m-크레졸중에 1 시간 동안 가열하였다. 그 다음 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 35 ml의 디에틸 에테르와 혼합하였다. 형성된 갈색 침전을 수집하고, 에테르로 반복 세척한 후, 진공하에서 건조하여 51.1 mg(수율 45.8%)의 생성물을 갈색 분말로 얻었다. 질량 분광 분석법 [M+H⁺]=299.2. ¹H NMR (MeOH-d₄) 7.38-7.41 (3H, m), 7.45-7.49 (3H, m), 7.58-7.60 (2H, m), 7.66-7.68 (2H, m), 8.05(1H, s), 8.85(1H, s).

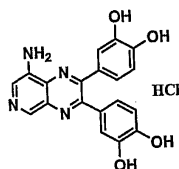
[0673] 2,3-비스(4-히드록시페닐)-피리도[3,4-b]피라진-8-일아민 하이드로클로라이드 염



[0674]

[0675] 60.0 mg(0.37 mmol)의 3,4,5-트리아미노피리미딘 하이드로클로라이드 및 99.6 mg(0.41 mmol)의 4,4'-디히드록시벤질을 190℃에서 1.0 ml의 m-크레졸중에 1시간 동안 가열하였다. 그 다음 혼합물을 실온으로 냉각하고, 35 ml의 디에틸 에테르와 혼합하였다. 형성된 갈색 침전을 수집하고, 에테르로 반복 세척한 후, 진공하에서 건조시켜 91.3 mg(수율 66.6%)의 생성물을 암녹색 분말로 얻었다. 질량 분광 분석법 [M+H⁺]=331.4. ¹H NMR(MeOH-d₄) 6.78-6.81 (4H, d), 7.49-7.51 (2H, d), 7.60-7.62 (2H, d), 7.95(1H, s), 8.71(1H, s).

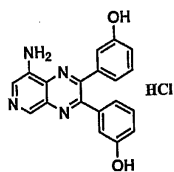
[0676] 2,3-비스(3,4-디히드록시페닐)-피리도[3,4-b]피라진-8-일아민 하이드로클로라이드 염



[0677]

[0678] 60 mg(0.37 mmol)의 3,4,5-트리아미노피리딘 하이드로클로라이드 및 112.6 mg(0.41 mmol)의 3,3',4,4'-테트라히드록시벤질을 1 ml의 m-크레졸에 용해시켰다. 반응 혼합물을 190℃에서 1 시간 동안 가열하였는데, 이 시점에서 반응물은 균질해지고 색은 암갈색이 되었다. 반응은 실온으로 냉각하고, 35 ml의 디에틸 에테르와 혼합하였다. 형성된 갈색 침전을 와류시키고 수집한 후, 디에틸 에테르로 반복 세척하고, 진공하에서 건조시켜 111.0 mg(수율 82%)의 생성물을 얻었다. 질량 분광 분석법 [M+H⁺]=363.2. ¹H NMR (MeOH-d₄) 6.76-6.78 (2H, d), 6.98-7.00(1H, dd), 7.11(1H, dd), 7.13(1H, d), 7.21(1H, dd), 7.94(1H, s), 8.68(1H, s).

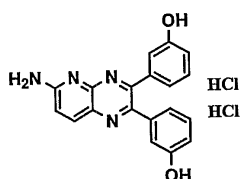
[0679] 2,3-비스(3-히드록시페닐)-피리도[3,4-b]피라진-8-일아민 하이드로클로라이드 염



[0680]

[0681] 60.0 mg(0.37 mmol)의 3,4,5-트리아미노피리미딘 하이드로클로라이드 및 99.6 mg(0.41 mmol)의 3,3'-히드록시벤질을 190℃에서 1.0 ml의 m-크레졸중에 1시간 동안 가열하였다. 그 다음 혼합물을 실온으로 냉각하고, 35 ml의 디에틸 에테르로 세척하였다. 형성된 갈색 침전을 수집하고, 에테르로 반복 세척한 후, 진공하에서 건조시켜 93.9 mg(수율 68.5%)의 생성물을 녹갈색 분말로 얻었다. 질량 분광 분석법 $[M+H]^+$ =331.4. 1H NMR (MeOH-d₄) 6.88-6.91 (2H, m), 6.99-7.01(1H, m), 7.07-7.10 (2H, m), 7.13-7.14(1H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 8.03(1H, s), 8.82(1H, s).

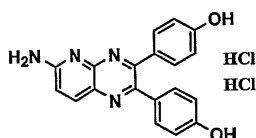
[0682] 2,3-비스(3-히드록시페닐)-피리도[2,3-b]피라진-6-일아민 디하이드로클로라이드 염



[0683]

[0684] 197.0 mg(1.0 mmol)의 2,3,6-트리아미노피리미딘 디하이드로클로라이드 및 242.4 mg(1.0 mmol)의 3,3'-디히드록시벤질을 3.0 ml의 디옥산-물의 1:1 혼합물에 용해시켰다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류시킨 후, 용매를 진공하에서 제거하였다. 생성된 녹색 고체를 3 ml의 MeOH에 용해시키고, 이 용액을 40 ml의 디에틸 에테르에 격렬하게 교반시키면서 첨가하였다. 형성된 침전을 수집하고, 디에틸 에테르로 세척한 후, 진공하에서 건조시켜 342.9 mg(수율 85.0%)의 생성물을 옅은 갈색 분말로 얻었다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 99.0%. 질량 분광 분석법 $[ES+]$ =331.8. 1H NMR (MeOH-d₄) 6.83-6.85 (2H, m), 6.88-6.90 (1H, m), 6.95-6.97 (2H, m), 7.02-7.03 (1H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.36-7.38 (1H, d), 8.43-8.46 (1H, d).

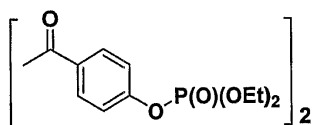
[0685] 2,3-비스(4-히드록시페닐)-피리도[2,3-b]피라진-6-일아민 디하이드로클로라이드 염



[0686]

[0687] 1.97 g(10.0 mmol)의 2,3,6-트리아미노피리미딘 디하이드로클로라이드 및 2.42 g(10.0 mmol)의 4,4'-디히드록시벤질을 3.0 ml의 디옥산-물의 1:1 혼합물에 용해시켰다. 반응 혼합물을 6시간 동안 환류시킨 후, 용매를 증류시켰다. 생성된 암갈색 고체를 20 ml의 MeOH에 현탁시키고, 이 현탁액을 400 ml의 디에틸 에테르에 격렬하게 교반하면서 첨가하였다. 형성된 암갈색 침전을 수집하고, 디에틸 에테르로 세척한 후, 진공하에서 건조시켜 3.35 g(수율 83.1%)의 생성물을 숨털같은 갈색 분말로 얻었다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 92.6%. 질량 분광 분석법 $[ES+]$ =331.8. 1H NMR (MeOH-d₄) 6.72-5.77 (4H, m), 7.29-7.33 (3H, m), 7.40-7.42 (1H, m), 7.41 (1H, d), 8.35 (1H, d).

[0688] 4,4'-디히드록시벤질의 포스페이트 에스테르



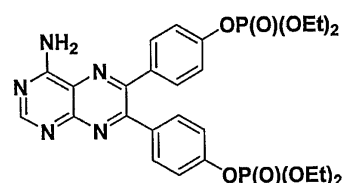
[0689]

[0690] 교반막대 및 격막이 구비된 50 ml짜리 1목 둥근 바닥 플라스크에 4,4'-디히드록시벤질(512 mg; 2.11 mmol; 1.00

당량) 및 아세트니트릴 (8 ml)을 넣었다. 이 부분 용해된 혼합물에 트리에틸아민(1.06 g; 14.9 mmol; 7.06 당량), 디메틸아미노피리딘(DMAP)(478 mg; 3.91 mmol; 1.85 당량) 및 디클로로메탄(DCM)을 공용매로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 회전 증발에 의해 농축시킨 후, 3 일 동안 실온에서 교반하여 황백색 슬러리를 얻었다. 이 오일성 슬러리를 중탄산나트륨(포화 수성) 및 디클로로메탄(DCM) 사이에 분배시켰다. 수성층을 5 ml DCM로 2회 재세척한 후, 조합된 유기층을 10 ml의 1 M HCl로 추출하였다. DCM층을 건조시키고(무수 MgSO_4), 여과한 후, 회전 증발기에 의해 농축하여 소정의 물질을 얻은 황색의 약간 점성 있는 오일로 얻었다. 화합물은 더 이상의 정제를 필요로 하지 않으나, DCM-EtOAc(1:1)를 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 쉽게 정제된다. 크로마토그래피로 정제된 물질은 황색 오일이다(911 mg; 89%).

[0691] ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ 8.01 (d, $J=8.6$ Hz, 4 H), 7.45 (d, $J=8.5$ Hz, 4 H), 4.21~4.18 (m, 8 H), 1.28 (app t, $J=5.0$ Hz, 12 H)

[0692] 피리미딘 및 4,4'-디히드록시벤질의 포스페이트 에스테르를 이용하여 프테리딘 합성의 방법 B에 의해 화합물을 제조하였다.



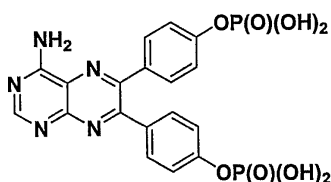
[0693]

[0694] 화합물을 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카의 마개를 통과시킴으로써 정제하였다. (M+H) $^+$: 이론치 604; 측정치 604. LC 순도 96% (230nm에서 DAD).

[0695] ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ 8.58 (s, 1 H), 8.30 (br s, 2 H), 7.58 (d, $J=6.8$ Hz), 7.54 (d, $J=6.8$ Hz, 2 H), 7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.20 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H), 4.17~4.14 (m, 8 H), 1.26 (app t, $J=6.9$ Hz, 12 H)

[0696] 탈보호된 포스페이트 에스테르

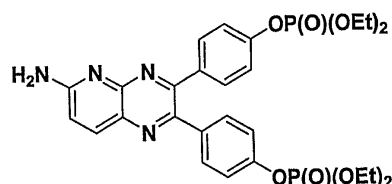
[0697] 상기 디에틸에스테르 화합물을 TMSBr을 이용하여 아세트니트릴중에서 탈보호시켰다. 물을 첨가하여 반응을 완결시킨 후, 회전 증발에 의해 농축하고, 고체를 건조시켰다.



[0698]

[0699] ^1H NMR (500 MHz; 메탄올- d_4): δ 8.39 (s, 1 H), 7.31 (d, $J=6.8$ Hz, 2 H), 7.26 (d, $J=6.7$ Hz, 2 H), 6.31 (app t, $J=6.8$ Hz, 4 H)

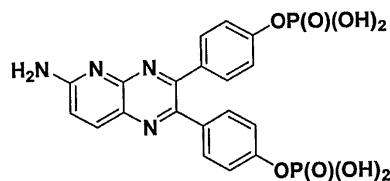
[0700] 피리도피라진의 포스페이트 에스테르



[0701]

[0702] ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ 8.05 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=8.7$ Hz, 2 H), 7.43 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.24 (br s, 2 H), 7.17 (app t, $J=7.7$ Hz, 4 H), 7.10 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 4.17~4.13 (m, 8 H), 1.26 (app t, $J=5.0$ Hz, 12 H)

[0703] 탈보호된 포스페이트 에스테르



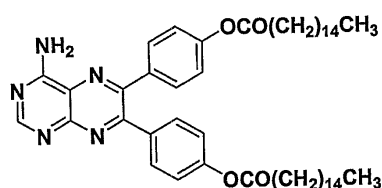
[0704]

[0705] 이 화합물은 상기한 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

[0706] ^1H NMR (500 MHz; 메탄올- d_4): δ 8.05 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=8.7$ Hz, 2 H), 7.43 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.24 (br s, 2 H), 7.17 (app t, $J=7.7$ Hz, 4 H), 7.10 (d, $J=9.0$, 2H).

[0707] 프테리딘의 장쇄 에스테르

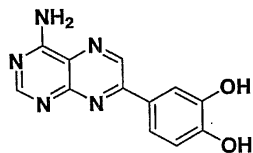
[0708] DCM중에 염기로서 DMAP와 함께 산 염화물을 이용하여 벤질을 개질하였다. 그 다음 개질된 벤질을 피리딘으로 응축시켜 하기 생성물을 얻었다.



[0709]

[0710] 4-(4-아미노-프테리딘-7-일)-벤젠-1,2-디올

[0711] 이 화합물은 pH 7에서 수중에서 적합한 글리옥살과 피리딘의 프리 베이스를 1:1 비로 3 시간 동안 교반함으로써 제조하였다. 침전된 프리 베이스를 여과하고, 물(2×40 ml), 메탄올(1×40 ml) 및 에테르(2×40 ml)로 연속 세척한 후, 진공 건조기내에서 건조시킴으로써 생성물을 분리하였다.

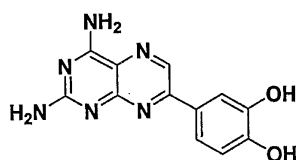


[0712]

[0713] ^1H NMR (500 MHz; $\text{DMSO}-\text{d}_6$): δ 9.72 (s, 1 H), 9.40 (br s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.17 (br s, 1 H), 8.12 (br s, 1 H), 7.80 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.71 Hz, (dd, $J=8.4$ Hz, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H).

[0714] 4-(2,4-디아미노-프테리딘-7-일)-벤젠-1,2-디올

[0715] 이 화합물은 pH 7에서 수중에서 적합한 글리옥살과 피리딘의 프리 베이스를 1:1 비로 3 시간 동안 교반함으로써 제조하였다. 침전된 프리 베이스를 여과하고, 물(2×40 ml), 메탄올(1×40 ml) 및 에테르(2×40 ml)로 연속 세척한 후, 진공 건조기내에서 건조시킴으로써 생성물을 분리하였다.



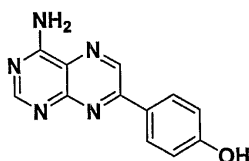
[0716]

[0717] ^1H NMR (500 MHz; $\text{DMSO}-\text{d}_6$): δ 8.71 (s, 1 H), 7.64 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.56-7.53 (br s, 2 H), 7.53 (dd, $J=8.3$ Hz, 2.1 Hz, 1 H), 6.84 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.52 (br s, 2 H)

[0718] 4-(4-아미노-프테리딘-7-일)-페놀

[0719] 이 화합물은 pH 7에서 수중에서 적합한 글리옥살과 피리딘의 프리 베이스를 1:1 비로 3 시간 동안 교반함으로써 제조하였다. 침전된 프리 베이스를 여과하고, 물(2×40 ml), 메탄올(1×40 ml) 및 에테르(2×40 ml)로 연속 세

적한 후, 진공 건조기내에서 건조시킴으로써 생성물을 분리하였다.

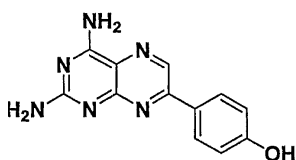


*

¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 10.2 (br s, 1 H), 9.34 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.23 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 8.19 (br s, 1 H), 8.13 (br s, 1 H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 2 H)

4-(2,4-디아미노-프테리딘-7-일)-페놀

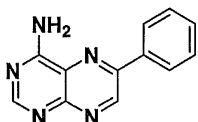
이 화합물은 pH 7에서 수중에서 적합한 글리옥살과 피리딘의 프리 베이스를 1:1 비로 3 시간 동안 교반함으로써 제조하였다. 침전된 프리 베이스를 여과하고, 물(2×40 ml), 메탄올(1×40 ml) 및 에테르(2×40 ml)로 연속 세척한 후, 진공 건조기내에서 건조시킴으로써 생성물을 분리하였다.



¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 10.0 (br s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.09 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.62 (br s, 1 H), 7.55 (br s, 1 H), 6.91 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 6.57 (br s, 2 H)

4-페닐-프테리딘-4-일-아민

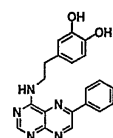
이 화합물은 아세트산중에서 암모늄 아세테이트와 적당한 피라진을 1 시간 동안 가열함으로써 제조하였다. 회전 증발에 의해 용액을 농축하고 에테르로 세척하여 생성물을 분리하였다.



¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 9.73 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.49 (dd, J=8.2 Hz, J=1.9 Hz, 2 H), 8.46 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1 H), 7.60-7.55 (m, 3 H)

실험 절차

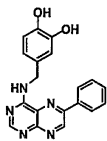
4-[2-(6-페닐-프테리딘-4-일아미노)-에틸]벤젠-1,2-디올



4 ml의 빙초산중 3-히드록시티라민 하이드로클로라이드(189.6 mg, 1.0 mmol)의 현탁액에 N'-(3-시아노-5-페닐-피라진-2-일)-N,N'-디메틸-포름아미딘(251.3 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응을 1.5 시간 동안 환류시켰다. 반응의 진행을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 대기 온도로 냉각시키고, 진공하에서 아세트산을 제거하였다. 5 ml의 메탄올을 생성된 잔류물에 첨가하고, 주걱을 이용하여 미세 현탁액으로 분쇄하였다. 10 ml의 아세트니트릴/물의 1:1 혼합물을 현탁액에 첨가하였다. 고체를 원심분리하고, 20 ml의 아세트니트릴/물의 1:1 혼합물로 2회, 10 ml의 메탄올, 40 ml의 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에서 건조시켜 생성물을 노랑색 고체로 얻었다. 수율 58.5%. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 96.9%. 질량 분광 분석법

[ES+]=360.5. ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.80~2.83 (m, 2H), 3.72~3.76 (m, 2H), 6.52~6.54 (dd, 1H), 6.65~6.67 (d, 1H), 6.68~6.69 (d, 1H), 7.56~7.61 (m, 3H), 8.45~8.47 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.68 (br.s, 1H), 8.80 (br.s, 1H), 8.91~8.94 (t, 1H), 9.72 (s, 1H). UV λ_{max} =239, 209, 279.

[0734] 4-[(페닐-프테리딘-4-일아미노)-메틸]-벤젠-1,2-디올



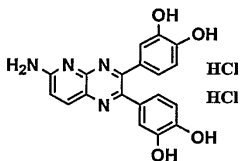
[0735]

[0736]

4 ml의 빙초산중 3,4-디히드록시벤질아민 하이드로브로마이드(220.1 mg, 1.0 mmol)의 현탁액에 N'-(3-시아노-5-페닐-피라진-2-일)-N,N'-디메틸-포름아미딘 (251.3 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응을 4 시간 동안 환류시켰다. 반응의 진행을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 대기 온도로 냉각시키고, 진공하에서 아세트산을 제거하였다. 5 ml의 메탄올을 생성된 잔류물에 첨가하고, 주걱을 이용하여 미세 현탁액으로 분쇄하였다. 현탁액을 45 ml의 디에틸 에테르에 첨가하였다. 고체를 원심분리하고, 45 ml의 디에틸 에테르로 2회 세척하고, 진공하에서 건조시켜 생성물을 황색 고체로 얻었다. 생성물을 제조 HPLC에 의해 정제하고, 주생성물을 수집한 후, 용매를 진공하에서 제거하였다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 99.6%. 질량 분광 분석법 [ES+]=346.5. ^1H NMR (DMSO- d_6) 5.56 (s, 2H), 6.68~6.70 (d, 1H), 6.75~6.77 (dd, 1H), 6.87~6.87 (d, 1H), 7.62~7.64 (m, 3H), 8.53~8.55 (m, 2H), 8.97 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 10.48 (br.s, 1H), 10.54 (br.s, 1H). UV λ_{max} =245, 278, 210.

[0737]

2,3-비스(3,4-디히드록시페닐)-피리도[2,3-b]피라진-6-일아민 디하이드로클로라이드 염



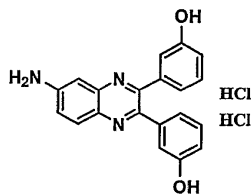
[0738]

[0739]

107.07 mg(1.0 mmol)의 2,3,6-트리아미노피리미딘 디하이드로클로라이드 및 274.23 mg(1.0 mmol)의 3,3',4,4'-테트라히드록시벤질을 4 ml의 디옥산-물의 1:1 혼합물에 용해시켰다. 반응을 8 시간 동안 환류시켰다. 그 다음 용매를 진공하에서 제거하였다. 암황색 잔류물을 2 ml의 메탄올에 용해시키고, 이 용액을 40 ml의 디에틸 에테르에 적하하였다. 형성된 암황색 침전을 수집하고, 에테르로 세척한 후, 진공하에서 건조시켜 370.0 mg(수율 85%)의 생성물을 얻었다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 100%. 질량 분광 분석법 [ES+]=363.8. ^1H NMR (MeOH- d_4) 6.70~6.75 (2H, dd), 6.81~6.92 (2H, dd), 6.96~7.07 (2H, dd), 7.27(1H, d), 8.34(1H, d).

[0740]

2,3-비스(3-히드록시페닐)퀴놀살린-6-일아민 디하이드로클로라이드 염

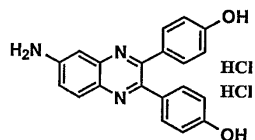


[0741]

[0742]

40.4 mg(0.206 mmol)의 1,2,4-벤젠트리아민 디하이드로클로라이드 및 50 mg(0.20 mmol)의 3,3'-디히드록시벤질을 2 ml의 디옥산-물의 1:1 혼합물에 용해시켰다. 반응을 3 시간 동안 환류시켰다. 그 다음 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 2 ml의 메탄올에 용해시키고, 이 용액을 40 ml의 디에틸 에테르에 적하하였다. 형성된 암적색 침전을 수집하고, 에테르로 세척한 후, 진공하에서 건조시켜 69.8 mg(수율 92.6%)의 생성물을 얻었다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 97.6%. 질량 분광 분석법 [ES+]=330.8. ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) 6.81~6.87 (2H, m), 6.96~6.98 (4H, m), 7.10(1H, m), 7.13~7.16(1H, t), 7.28~7.31(1H, t), 7.56~7.58(1H, m), 8.04~8.06(1H, d).

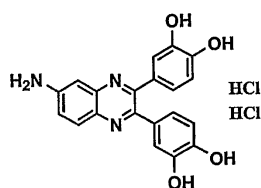
[0743] 2,3-비스(4-히드록시페닐)퀴놀살린-6-일아민 디하이드로클로라이드 염



[0744]

[0745] 98.04 mg(0.5 mmol)의 1,2,4-벤젠트리아민 디하이드로클로라이드 및 121.2 mg(0.5 mmol)의 4,4'-디히드록시벤질을 2 ml의 디옥산-물의 1:1 혼합물에 용해시켰다. 반응을 3 시간 동안 환류시켰다. 그 다음 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 2 ml의 메탄올에 용해시키고, 이 용액을 40 ml의 디에틸 에테르에 적하하였다. 형성된 암적색 침전을 수집하고, 에테르로 세척한 후, 진공하에서 건조시켜 168.3 mg(수율 83.7%)의 생성물을 얻었다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 98.7%. 질량 분광 분석법 [ES+]=330.8. ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) 6.76-6.77 (2H, d), 6.87-6.89 (2H, d), 7.05-7.06(1H, d), 7.29-7.31 (2H, d), 7.38-7.40 (2H, d), 7.50-7.52(1H, m), 7.99-8.01(1H, d).

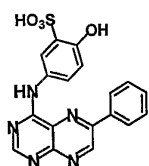
[0746] 2,3-비스(3,4-디히드록시페닐)퀴놀살린-6-일아민 디하이드로클로라이드 염



[0747]

[0748] 98.0 mg(0.5 mmol)의 1,2,4-벤젠트리아민 디하이드로클로라이드 및 137.1 mg(0.5 mmol)의 3,3',4,4'-테트라히드록시벤질을 3 ml의 MeOH에 용해시켰다. 반응을 6 시간 동안 환류시켰다. 그 다음 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 40 ml의 디에틸 에테르에 적하하였다. 형성된 암적색 침전을 수집하고, 에테르로 세척한 후, 진공하에서 건조시켜 184.0 mg(수율 84.7%)의 생성물을 얻었다. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 97.7%. 질량 분광 분석법 [ES+]=362.8. ^1H NMR (MeOH- d_4) 6.73-6.75(1H, d), 6.78-6.80(1H, m), 6.88-6.89(1H, m), 6.94-6.97 (3H, m), 7.03(1H, d), 7.49-7.51(1H, dd), 7.97-7.99(1H, d).

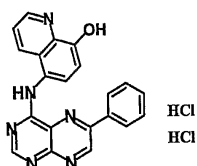
[0749] 2-히드록시-5-(6-페닐-프테리딘-4-일아미노)-벤젠설폰산



[0750]

[0751] 수율 70.1%. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 83%. 질량 분광 분석법 [ES+]=396.8. ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.17-7.19 (1H, dd), 7.58-7.63 (3H, m), 7.80-7.82 (1H, dd), 7.993-7.999 (1H, d), 8.61-8.63 (2H, m), 8.73 (1H, s), 9.80 (1H, s), 10.51-10.53 (3H, m).

[0752] 5-(6-페닐-프테리딘-4-일아미노)-퀴놀린-8-올 하이드로클로라이드 염

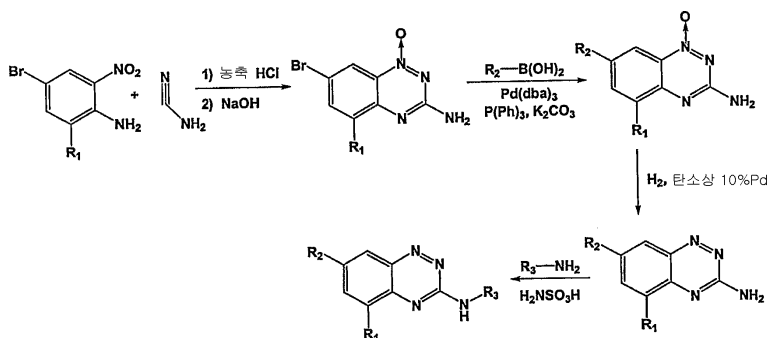


[0753]

[0754] 수율 79.9%. LC/MS(230 DAD)에 의한 순도 85%. 질량 분광 분석법 [ES+]=367.7. ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.39-7.40 (1H, m), 7.61-7.72 (3H, m), 7.73-7.77 (2H, m), 8.60-8.67 (4H, m), 9.01-9.02 (1H, m), 9.92 (1H, s), 11.58 (1H, br.s.)

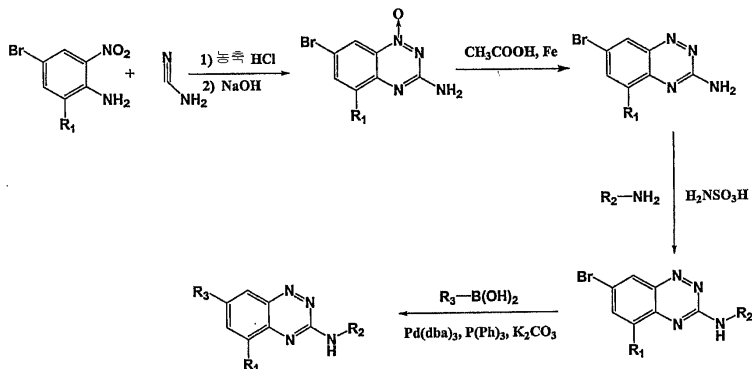
[0755] 일반 절차

[0756] *반응식 A



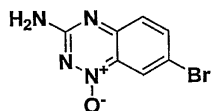
[0757]

[0758] 반응식 B



[0759]

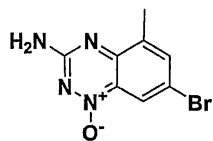
[0760] 7-브로모-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드



[0761]

[0762] 4-브로모-2-니트로-페닐아민(2.48g, 11.4 mmol)을 20 ml의 약병내에서 신아미드(1.51 g, 36 mmol)와 혼합하였다. 혼합물이 완전히 용해될 때까지 혼합물을 100℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 6.5 ml의 농축 HCl을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 40 분간 가열하고, 얼음물중에 냉각시켰다. 6.5 ml의 14 M NaOH를 상기 반응 혼합물에 조심스레 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각하였다. 여과후, 침전을 물, 메탄올 및 디에틸에테르로 수회 세척하여 출발 물질을 제거하였다. 0.739g의 생성물을 얻었다. 수율: 27%. ESI-MS: $[M+H]^+$, 241, 243; 1H NMR (DMSO-d6): δ 7.48 (d, $J=9.02$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J_1=9.02$ Hz, $J_2=2.14$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=2.14$ Hz, 1H).

[0763] 7-브로모-5-메틸-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드

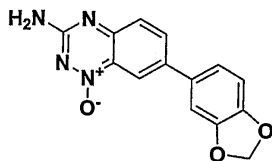


[0764]

[0765] 4-브로모-2-메틸-6-니트로-페닐아민(1g, 4.33 mmol)을 20 ml의 약병내에서 신아미드(0.5 g, 12 mmol) 및 5 g의 피리딘 HCl과 혼합하였다. 혼합물을 밤새 환류로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 10% NaOH를 조심스레 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각하였다. 여과후, 침전을 물, 아세톤 및 디에틸에테르로 수회 세척하여 출발 물질을 제거하였다. 0.4g의 생성물을 얻었다. 수율: 36%.

ESI-MS: $[M+H]^+$, 255, 257; 1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.45 (s, 3 H), 7.81 (d, $J=1.97$ Hz, 1 H), 8.26 (d, $J=1.97$ Hz, 1 H).

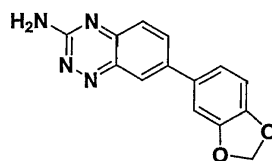
[0766] 7-벤조[1,3]디옥솔-5-일-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드



[0767]

[0768] 20 ml의 약병내에서 7-브로모-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드(50 mg, 0.21 mmol)의 용액에 6 ml의 N,N-디메틸아세트아미드를 용해시키고, 1 ml의 에탄올에 용해된 3,4-(메틸렌디옥시)페닐보론산(68.6 mg, 0.41 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(32.4 mg, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(9 mg, 0.034 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(9 mg, 9.83 μ mol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 $NaHCO_3$ 용액에 붓고, CH_2Cl_2 를 생성물의 추출에 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 20 mg의 7-벤조[1,3]디옥솔-5-일-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드를 분리하였다. 수율: 34.5%; ESI-MS: $[M+H]^+$, 283; 1H NMR (DMSO- d_6): δ 6.09 (s, 2 H), 7.04 (d, $J=8.12$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J_1=7.88$ Hz, $J_2=1.58$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 (d, $J=8.12$ Hz, 1 H), 8.10 (dd, $J_1=8.86$ Hz, $J_2=1.86$ Hz, 1 H), 8.25 (d, $J=1.86$ Hz, 1 H).

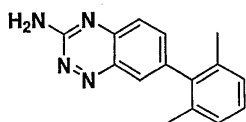
[0769] 7-벤조[1,3] 디옥솔-5-일-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민



[0770]

[0771] 10 mg의 7-벤조[1,3]디옥솔-5-일-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드를 20 ml의 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드 및 1 ml 에틸 알콜의 혼합물에 용해시켰다. 촉매량의 탄소상 10% 팔라듐을 혼합물에 첨가하였다. 수소 충전된 풍선을 약병의 상부에 놓았다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 및 탄소의 제거에 셀라이트를 사용하였다. 최종 생성물의 분리에 제조 HPLC를 사용하였다. 5 mg의 7-(2,6-디메틸-페닐)-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민을 얻었다. 수율: 53%; ESI-MS: $[M+H]^+$, 267; 1H NMR (DMSO- d_6): δ 6.09 (s, 2 H), 7.04 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J_1=7.91$ Hz, $J_2=1.76$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 8.12 (dd, $J_1=8.84$ Hz, $J_2=1.96$ Hz, 1 H), 8.39 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H).

[0772] 7-(2,6-디메틸-페닐)-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민

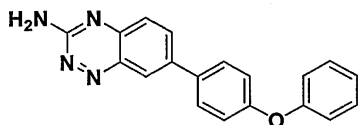


[0773]

[0774] 20 ml의 약병내에서 6 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 7-브로모-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드(100 mg, 0.42 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 2,6-디메틸페닐보론산(240 mg, 1.6 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(64 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(9 mg, 0.034 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(9 mg, 9.83 μ mol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 $NaHCO_3$ 용액에 붓고, 생성물의 추출에 CH_2Cl_2 를 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물의 격막이 구비된 20 ml의 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드 및 1 ml의 에틸 알콜에 용해시켰다. 촉매량의 탄소상 10% 팔라듐을 혼합물에 첨가하였다. 수소 충전된 풍선을 약병의 상부에 놓았다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 및 탄소의 제거에 셀라이트를 사용하였다. 최종 생성물의 분리에 제조 HPLC를 사용하였다. 60 mg의 7-(2,6-디메틸-페닐)-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민을 얻었다. 수율: 60%;

ESI-MS: $[M+H]^+$, 251; 1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.03 (s, 6 H), 7.23-7.16 (m, 3 H), 7.62-7.58 (m, 2 H), 7.95 (m, 1 H).

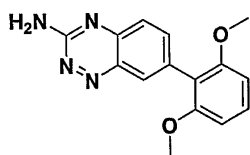
[0775] 7-(4-페녹시-페닐)-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민



[0776]

[0777] 20 ml의 약병내에서 6 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 7-브로모-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드 (100 mg, 0.42 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 4-페녹시페닐보론산(177 mg, 0.83 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(64 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(9 mg, 0.034 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(9 mg, 9.83 μ mol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 $NaHCO_3$ 용액에 붓고, 생성물의 추출에 CH_2Cl_2 를 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 격막이 구비된 20 ml 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드 및 1 ml의 에틸 알콜의 혼합물에 용해시켰다. 촉매량의 탄소상 10% 팔라듐을 혼합물에 첨가하였다. 수소 충전된 풍선을 약병의 상부에 놓았다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 및 탄소의 제거에 셀라이트를 사용하였다. 최종 생성물의 분리에 제조 HPLC를 사용하였다. 20 mg의 3-(3-아미노-벤조[1,2,4]트리아진-7-일)-벤조니트릴을 얻었다. 수율: 15.4%; ESI-MS: $[M+H]^+$, 315; 1H NMR. (DMSO- d_6): δ 7.09-7.13(m, 5 H), 7.44(m, 2 H), 7.62 (d, $J=8.89$ Hz, 2 H), 7.87 (m, 2 H), 8.15 (dd, $J_1=8.89$ Hz, $J_2=2.34$ Hz, 1 H), 8.43 (d, $J=2.34$ Hz, 1 H).

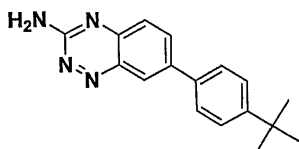
[0778] 7-6-디메톡시-페닐)-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민



[0779]

[0780] 20 ml의 약병내에서 6 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 7-브로모-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드 (100 mg, 0.42 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 2,6-디메톡시-페닐보론산(302 mg, 1.66 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(64 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(9 mg, 0.034 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(9 mg, 9.83 μ mol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 $NaHCO_3$ 용액에 붓고, 생성물의 추출에 CH_2Cl_2 를 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 격막이 구비된 20 ml 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드 및 1 ml의 에틸 알콜의 혼합물에 용해시켰다. 촉매량의 탄소상 10% 팔라듐을 혼합물에 첨가하였다. 수소 충전된 풍선을 약병의 상부에 놓았다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 및 탄소의 제거에 셀라이트를 사용하였다. 최종 생성물의 분리에 제조 HPLC를 사용하였다. 40 mg의 7-(2,6-디메톡시-페닐)-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민을 얻었다. 수율: 34.2%, ESI-MS: $[M+H]^+$, 283; 1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.71 (s, 6 H), 6.80 (d, $J=8.47$ Hz, 2 H), 7.36 (t, $J=8.39$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H), 7.66 (dd, $J_1=8.85$ Hz, $J_2=1.91$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=1.91$ Hz, 1 H).

[0781] 7-(4-t-Bu-페닐)-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민



[0782]

[0783] 20 ml의 약병내에서 6 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 7-브로모-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드 (100 mg, 0.42 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 4-t-Bu-페닐보론산(148 mg, 0.83 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(64 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(9 mg, 0.034 mmol) 및 트리스(디벤질리덴

아세톤)디팔라듐(0)(9 mg, 9.83 μmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 NaHCO_3 용액에 붓고, 생성물의 추출에 CH_2Cl_2 를 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 격막이 구비된 20 ml 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드 및 1 ml의 에틸 알콜의 혼합물에 용해시켰다. 촉매량의 탄소상 10% 팔라듐을 혼합물에 첨가하였다. 수소 충전된 풍선을 약병의 상부에 놓았다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 및 탄소의 제거에 셀라이트를 사용하였다. 최종 생성물의 분리에 제조 HPLC를 사용하였다. 20 mg의 7-(4-t-Bu-페닐)-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민을 얻었다. 수율: 18%, ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, 279; ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1.34 (s, 9 H), 7.53 (d, J=8.66 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=8.66 Hz, 2 H), 8.16 (dd, J_1 =8.84 Hz, J_2 =1.89 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=1.89 Hz, 1 H).

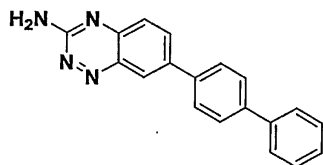
[0784] 7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민



[0785]

[0786] 20 ml의 약병내에서 6 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 7-브로모-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드 (100 mg, 0.42 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 2-트리플루오로메틸 페닐보론산(157 mg, 0.83 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(64 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(9 mg, 0.034 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(9 mg, 9.83 μmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 NaHCO_3 용액에 붓고, 생성물의 정제에 CH_2Cl_2 를 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 격막이 구비된 20 ml 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드 및 1 ml의 에틸 알콜의 혼합물에 용해시켰다. 촉매량의 탄소상 10% 팔라듐을 혼합물에 첨가하였다. 수소 충전된 풍선을 약병의 상부에 놓았다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 및 탄소의 제거에 셀라이트를 사용하였다. 최종 생성물의 분리에 제조 HPLC를 사용하였다. 20 mg의 7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민을 얻었다. 수율: 16.5%, ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, 291, ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 7.56 (d, J=7.56 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.66 Hz, 1 H), 7.68-7.80 (m, 3 H), 7.89 (d, J=7.56 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=1.46 Hz, 1 H).

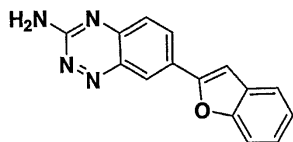
[0787] 7-비페닐-4-일-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민



[0788]

[0789] 20 ml의 약병내에서 6 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 7-브로모-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드 (100 mg, 0.42 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 4-비페닐보론산(164 mg, 0.83 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(64 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(9 mg, 0.034 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(9 mg, 9.83 μmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 NaHCO_3 용액에 붓고, 생성물의 추출에 CH_2Cl_2 를 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 격막이 구비된 20 ml 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드 및 1 ml의 에틸 알콜의 혼합물에 용해시켰다. 촉매량의 탄소상 10% 팔라듐을 혼합물에 첨가하였다. 수소 충전된 풍선을 약병의 상부에 놓았다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 및 탄소의 제거에 셀라이트를 사용하였다. 최종 생성물의 분리에 제조 HPLC를 사용하였다. 15 mg의 7-비페닐-4-일-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민을 얻었다. 수율: 12.1%, ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, 299; ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 7.41(m, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.55 (m, 2 H), 7.64 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.83 (m, 2 H), 7.96 (m, 2 H), 8.24 (dd, J_1 =8.84 Hz, J_2 =1.93 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=1.93 Hz, 1 H).

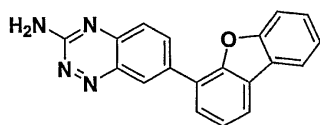
[0790] 7-벤조푸란-2-일-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민



[0791]

[0792] 20 ml의 약병내에서 6 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 7-브로모-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드 (100 mg, 0.42 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 2-벤조푸란보론산(134 mg, 0.83 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(64 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(9 mg, 0.034 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(9 mg, 9.83 umol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 NaHCO₃ 용액에 붓고, 생성물의 추출에 CH₂Cl₂를 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 격막이 구비된 20 ml 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드 및 1 ml의 에틸 알코올의 혼합물에 용해시켰다. 촉매량의 탄소상 10% 팔라듐을 혼합물에 첨가하였다. 수소 충전된 풍선을 약병의 상부에 놓았다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 및 탄소의 제거에 셀라이트를 사용하였다. 최종 생성물의 분리에 제조 HPLC를 사용하였다. 10 mg의 7-벤조푸란-2-일-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민을 얻었다. 수율: 9.3%, ESI-MS: [M+H]⁺, 263, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6.54 (s, 1 H), 7.29 (t, J=7.22 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=7.23 Hz, 1 H), 7.64-7.71(m, 3 H), 7.34 (dd, J₁=8.86 Hz, J₂=1.86 Hz, 1 H), 8.63 (d, J=1.86 Hz, 1 H).

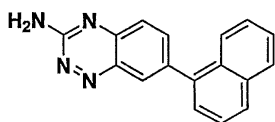
[0793] 7-디벤조푸란-4-일-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민



[0794]

[0795] 20 ml의 약병내에서 6 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 7-브로모-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드 (100 mg, 0.42 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 4-디벤조푸란보론산(176 mg, 0.83 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(64 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(9 mg, 0.034 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(9 mg, 9.83 umol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 NaHCO₃ 용액에 붓고, 생성물의 추출에 CH₂Cl₂를 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 격막이 구비된 20 ml 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드 및 1 ml의 에틸 알코올의 혼합물에 용해시켰다. 촉매량의 탄소상 10% 팔라듐을 혼합물에 첨가하였다. 수소 충전된 풍선을 약병의 상부에 놓았다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 및 탄소의 제거에 셀라이트를 사용하였다. 최종 생성물의 분리에 제조 HPLC를 사용하였다. 5 mg의 7-디벤조푸란-4-일-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민을 얻었다. 수율: 3.9%, ESI-MS: [M+H]⁺, 263; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.46 (t, J=7.62 Hz, 1 H), 7.57 (t, J=7.92 Hz, 2 H), 7.72 (t, J=8.85 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 8.23 (m, 2 H), 8.38 (dd, J₁=8.84Hz, J₂=2.06 Hz, 1 H), 8.63 (d, J=2.06 Hz, 1 H).

[0796] 7-나프탈렌-1-일-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민

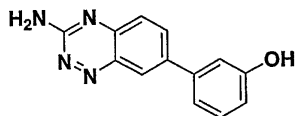


[0797]

[0798] 20 ml의 약병내에서 6 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 7-브로모-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드 (100 mg, 0.42 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 1-나프틸보론산(143 mg, 0.83 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(64 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(9 mg, 0.034 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(9 mg, 9.83 umol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 NaHCO₃ 용액에 붓고, 생성물의 추출 CH₂Cl₂를 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 격막이 구비된 20 ml 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드 및 1 ml의 에틸 알코올의 혼합물에 용해시켰다. 촉매량의 탄소상 10% 팔라듐을 혼합물에 첨가하였다. 수소 충전된 풍선을 약병의 상부에 놓았다. 혼합물을

실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 및 탄소의 제거에 셀라이트를 사용하였다. 최종 생성물의 분리에 제조 HPLC를 사용하였다. 10 mg의 7-나프탈렌-1-일-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민을 얻었다. 수율: 8.8%, ESI-MS: $[M+H]^+$, 273; 1H NMR (DMSO-d₆): δ 7.54-7.69 (m, 5 H), 7.84 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J₁=8.60 Hz, J₂=1.68 Hz, 1 H), 8.05 (m, 2 H), 8.26 (d, J=1.68 Hz, 1 H).

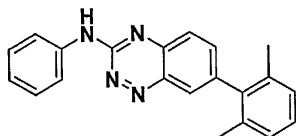
[0799] 3-(3-아미노-벤조[1,2,4]트리아진-7-일)-페놀



[0800]

[0801] 20 ml의 약병내에서 6 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 7-브로모-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드 (100 mg, 0.42 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 3-히드록시페닐보론산(114.5 mg, 0.83 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(64 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(9 mg, 0.034 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(9 mg, 9.83 μ mol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 NaHCO₃ 용액에 붓고, 생성물의 추출에 CH₂Cl₂를 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 격막이 구비된 20 ml 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드 및 1 ml의 에틸 알코올의 혼합물에 용해시켰다. 촉매량의 탄소상 10% 팔라듐을 혼합물에 첨가하였다. 수소 충전된 풍선을 약병의 상부에 놓았다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 팔라듐 및 탄소의 제거에 셀라이트를 사용하였다. 최종 생성물의 분리에 제조 HPLC를 사용하였다. 15 mg의 3-(3-아미노-벤조[1,2,4]트리아진-7-일)-페놀을 얻었다. 수율: 15%, ESI-MS: $[M+H]^+$, 239; 1H NMR (DMSO-d₆): δ 6.82 (dd, J₁=7.94 Hz, J₂=1.98 Hz, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.23 (d, J=7.80 Hz, 1 H), 7.31 (t, J=7.73 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.83 Hz, 1 H), 8.08 (dd, J₁=8.83 Hz, J₂=1.94 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=1.94 Hz, 1 H).

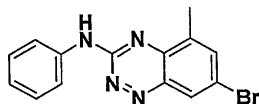
[0802] [7-(2,6-디메틸-페닐)-벤조[1,2,4]트리아진-3-일]-페닐-아민



[0803]

[0804] 7-(2,6-디메틸-페닐)-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민(24 mg, 0.096 mmol)을 아닐린에 용해하고, 설판산(18 mg, 0.19 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 최종 생성물을 제조 HPLC에 의해 분리하였다. 수율: 32%, ESI-MS: $[M+H]^+$, 327; 1H NMR (DMSO-d₆): δ 2.05 (s, 6 H), 7.09 (t, J=7.35 Hz, 1 H), 7.18-7.25 (m, 3 H), 7.40 (m, 2 H), 7.71 (dd, J₁=8.5 Hz, J₂=1.9 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 8.11 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

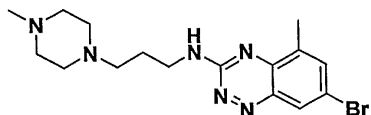
[0805] (7-브로모-5-메틸-벤조[1,2,4]트리아진-3-일)-페닐-아민



[0806]

[0807] 7-브로모-5-메틸-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드(266 mg, 1.04 mmol)를 20 ml의 약병내에서 5 ml의 아세트산에 용해하고, 물 몇 방울을 첨가한 후, 100 mg의 Fe 분말을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 30 분간 방치하였다. 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 5 ml의 아닐린에 용해하고, 설판산(202 mg, 2.08 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 140℃에서 밤새 가열하였다. 최종 생성물을 제조 HPLC에 의해 분리하였다. 수율: 18.3%, ESI-MS: $[M+H]^+$, 315, 317.

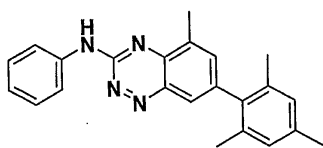
[0808] (7-브로모-5-메틸-벤조[1,2,4]트리아진-3-일)-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-아민



[0809]

[0810] 7-브로모-5-메틸-1벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드(200 mg, 0.78 mmol)를 20 ml의 약병내에서 5 ml의 아세트산에 용해하고, 물 몇 방울을 첨가한 후, 100 mg의 Fe 분말을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 30 분간 방치하였다. 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔류물을 5 ml의 3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필아민에 용해하고, 설판산(152 mg, 1.57 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 140℃에서 밤새 가열하였다. 최종 생성물을 제조 HPLC에 의해 분리하였다. 수율: 67.3%, ESI-MS: $[M+H]^+$, 379, 381. 1H NMR (DMSO-d₆): δ 1.05 (m, 2H), 1.97 (s, 2 H), 2.77-3.20 (b, 8 H), 3.5 (b, 8 H), 7.84 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 8.29(d, J=1.96 Hz, 1 H).

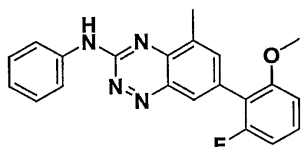
[0811] [5-메틸-7-(2,4,6-트리메틸-페닐)-벤조[1,2,4]트리아진-3-일]-페닐-아민



[0812]

[0813] 20 ml의 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 (7-브로모-5-메틸-벤조[1,2,4]트리아진-3-일)-페닐-아민(10 mg, 0.032 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 2,4,6-트리메틸페닐보론산(21 mg, 0.128 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(6.4 mg, 0.06 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(1 mg, 0.0038 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(1 mg, 1.09 umol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 미정제 생성물을 여과하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 3 mg의 [5-메틸-7-(2,4,6-트리메틸-페닐)-벤조[1,2,4]트리아진-3-일]-페닐-아민을 분리하였다. 수율: 26.8%; ESI-MS: $[M+H]^+$, 355; 1H NMR(CDCl₃): δ 2.06 (s, 6 H), 2.36 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 6.99 (s, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.57(m, 1 H), 7.89 (d, J=1.36 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=8.76 Hz, 2 H).

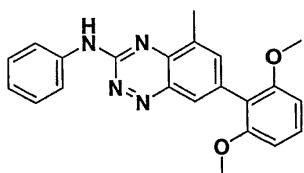
[0814] [7-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-5-메틸-벤조[1,2,4]트리아진-3-일]-페닐-아민



[0815]

[0816] 20 ml의 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 (7-브로모-5-메틸-벤조[1,2,4]트리아진-3-일)-페닐-아민(10 mg, 0.032 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 2-플루오로-6-메톡시-페닐보론산(22 mg, 0.128 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(6.4 mg, 0.06 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(1 mg, 0.0038 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(1 mg, 1.09 umol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 미정제 생성물을 여과하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 2 mg의 [7-(2-플루오로-6-메톡시-페닐)-5-메틸-벤조[1,2,4]트리아진-3-일]-페닐-아민을 분리하였다. 수율: 17.5%; ESI-MS: $[M+H]^+$, 361; 1H NMR(CDCl₃): δ 2.73 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 6.83-6.86 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.34 (m, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.92 (m, 2 H), 8.24 (s, 1 H).

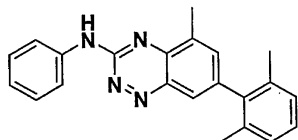
[0817] [7-(2,6-디메톡시-페닐)-5-메틸-벤조[1,2,4]트리아진-3-일]-페닐-아민



[0818]

[0819] 20 ml의 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 (7-브로모-5-메틸-벤조[1,2,4]트리아진-3-일)-페닐-아민(10 mg, 0.032 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 2,6-디메톡시-페닐보론산(23 mg, 0.126 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(6.4 mg, 0.06 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(1 mg, 0.0038 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(1 mg, 1.09 μ mol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 미정제 생성물을 여과하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 5 mg의 [7-(2,6-디메톡시-페닐)-5-메틸-벤조[1,2,4]트리아진-3-일]-페닐-아민을 분리하였다. 수율: 42.4%; ESI-MS: $[M+H]^+$, 373; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.72 (s, 3 H), 3.78 (s, 6 H), 6.70 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H), 7.13 (m, 1 H), 7.35 (t, $J=8.38$ Hz, 1 H), 7.44 (m, 2 H), 7.89 (m, 1 H), 7.92 (dd, $J_1=8.78$ Hz, $J_2=2.02$ Hz, 2 H), 8.18 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H).

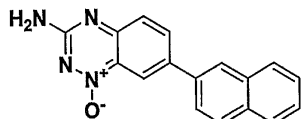
[0820] [7-(2,6-디메틸-페닐)-5-메틸-벤조[1,2,4]트리아진-3-일]-페닐-아민



[0821]

[0822] 20 ml의 약병내에서 3 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 (7-브로모-5-메틸-벤조[1,2,4]트리아진-3-일)-페닐-아민(60 mg, 0.19 mmol)의 용액에, 2 ml의 에탄올에 용해된 2,6-디메틸-페닐보론산(114 mg, 0.76 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(31 mg, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(4.5 mg, 0.0171 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(4.5 mg, 4.9 μ mol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 미정제 생성물을 여과하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 30 mg의 [7-(2,6-디메틸-페닐)-5-메틸-벤조[1,2,4]트리아진-3-일]-페닐-아민을 분리하였다. 수율: 46%; ESI-MS: $[M+H]^+$, 341; 1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 2.05 (s, 6 H), 2.67 (s, 3H), 7.07 (t, $J=7.33$ Hz, 1 H), 7.17-7.24 (m, 3 H), 7.41 (t, $J=7.56$ Hz, 2 H), 7.62 (d, $J=1.49$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=1.49$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J=7.72$ Hz, 1H).

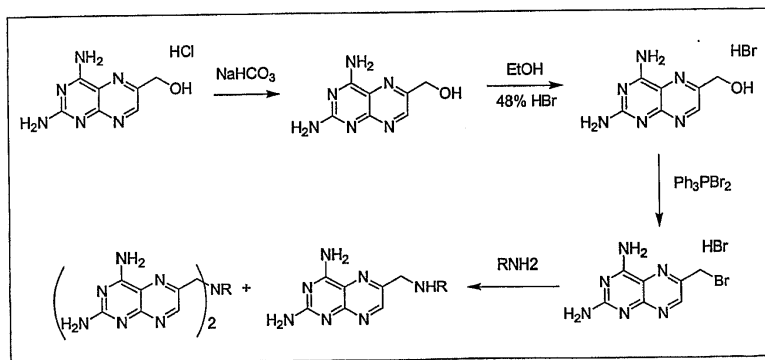
[0823] 7-나프탈렌-2-일-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드



[0824]

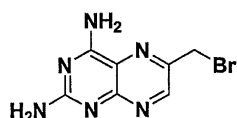
[0825] 20 ml의 약병내에서 6 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 7-브로모-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드(100 mg, 0.42 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 2-나프틸보론산(143 mg, 0.83 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(64 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(9 mg, 0.034 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(9 mg, 9.83 μ mol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 $NaHCO_3$ 용액에 붓고, 생성물의 추출에 CH_2Cl_2 를 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 최종 생성물의 분리에 제조 HPLC를 사용하였다. 20 mg의 7-나프탈렌-2-일-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민-1-옥시드를 얻었다. 수율: 16.7%; ESI-MS: $[M+H]^+$, 289; 1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 7.56 (m, 2 H), 7.68 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 7.95 (m, 2 H), 8.05 (d, $J=8.64$ Hz, 2 H), 8.33 (dd, $J_1=8.84$ Hz, $J_2=1.87$ Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.51 (d, $J=1.87$ Hz, 1 H).

[0826] 6-알킬 치환 프테리딘 합성의 일반 절차



[0827]

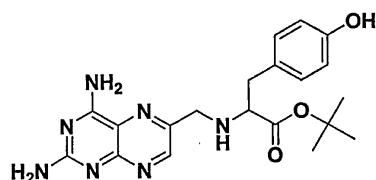
[0828] 6-브로모메틸-2,4-프테리딘디아민



[0829]

[0830] 2 ml의 무수 N,N-디메틸아세트아미드의 디브로모트리페닐포스핀(2.4337 g, 5.76 mmol)의 용액에, (2,4-디아미노-프테리딘-6-일)-메탄올 하이드로브로마이드(335.8 mg, 1.747 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 벤젠으로 처리하였다. 그 다음 여과된 고체를 벤젠 및 에테르로 연속적으로 처리하고, 잔류 고체를 증발시켰다. 잔류물을 실온에서 최소 48% HBr에 용해시키고, MeCN을 첨가하여 흑갈색의 고체 침전을 얻었다. 고체를 얼음물조내에 수집하고, MeCN 및 에테르로 세척하였다. 352 mg의 생성물을 얻었다. 수율 60%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 4.86021 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 9.22 (s, 2H); ESI-MS: 255, 257(M⁺+1)

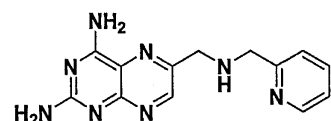
[0831] 2-[(2,4-디아미노-프테리딘-6-일메틸)-아미노]-3-(4-히드록시-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르



[0832]

[0833] 무수 N,N 디메틸아세트아미드중 6-브로모메틸-2,4-프테리딘디아민 하이드로브로마이드(31.2 mg, 0.116 mmol)의 용액에, 2-아미노-3-(4-히드록시-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르(30.22 mg, 0.127 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 포화 중탄산염 용액에 부었다. 생성된 침전을 수집하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 17.2 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 71%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.33577 (s, 9H), 2.94185-3.02295 (m, 2H), 3.6550 (b, 1H), 4.0878 (s, 2H), 6.70174-6.72384 (dd, J₁=8.545 Hz, J₂=2.59 Hz, 2H), 7.02394-7.04103 (d, J=8.545 Hz, 2H); 9.38501 (s, 1H); ESI-MS: 412(M⁺+1)

[0834] 6-[(피리딘-2-일메틸)-아미노]-메틸-2,4-프테리딘디아민

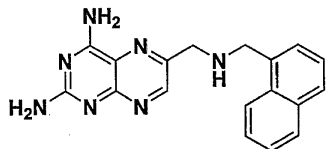


[0835]

[0836] 무수 N,N 디메틸아세트아미드중 6-브로모메틸-2,4-프테리딘디아민 하이드로브로마이드(51 mg, 0.2 mmol)의 용액에, 2-(아미노메틸)피리딘(22.48 ul, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 포화 중탄산염 용액에 부었다. 생성된 침전을 수집하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 32.3 mg의

생성물을 얻었다. 수율: 57%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.93801 (s, 2H), 4.05772 (s, 2H), 7.5758-7.6003 (m, 1H), 7.97993-8.00181 (m, 1H), 8.49332-8.50942 (d, $J=8.05$ Hz, 1H), 8.62592-8.64301 (d, $J=8.545$ Hz, 1H), 8.9938 (s, 1H); ESI-MS: 283(M^+ 1)

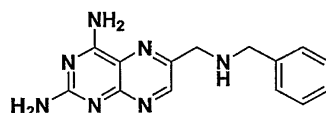
[0837] 6-[(나프탈렌-1-일-메틸)-아미노]-메틸-2,4-프테리딘디아민



[0838]

[0839] 무수 N,N 디메틸아세트아미드중 6-브로모메틸-2,4-프테리딘디아민 하이드로브로마이드(51 mg, 0.2 mmol)의 용액에, 1-아미노메틸-나프탈렌(31.67 μl , 0.22 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 포화 중탄산염 용액에 부었다. 생성된 침전을 수집하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 9 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 15%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 4.6479 (s, 2H), 4.7893 (s, 2H), 7.575-7.6244 (m, 3H), 7.74232-7.7570 (d, $J=6.91$ Hz, 1H), 7.9935-8.0276 (dd, $J_1=8.06$ Hz, $J_2=8.995$ Hz, 2H), 8.1670-8.1831 (d, $J=8.04$ Hz, 1H), 8.8430 (s, 1H); ESI-MS: m/z 332 (M^+ 1)

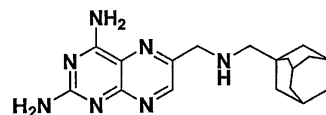
[0840] 6-(벤질아미노)-메틸-2,4-프테리딘디아민



[0841]

[0842] 무수 N,N 디메틸아세트아미드중 6-브로모메틸-2,4-프테리딘디아민 하이드로브로마이드(35.7 mg, 0.106 mmol) 용액에, 벤질아민(28.6 μl , 0.212 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 포화 중탄산염 용액에 부었다. 생성된 침전을 수집하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 17.7 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 62%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 4.30499 (s, 2H), 4.51599 (s, 2H); 7.42787-7.47298 (m, 3H), 7.50007-7.51927 (m, 2H), 8.87751 (s, 1H); ESI-MS: m/z 282(M^+ 1)

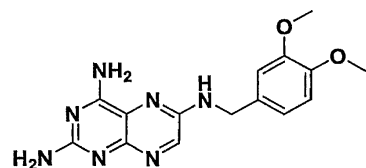
[0843] 6-[(아다만탄-1-일-메틸)-아미노]-메틸-2,4-프테리딘디아민



[0844]

[0845] 무수 N,N 디메틸아세트아미드중 6-브로모메틸-2,4-프테리딘디아민 하이드로브로마이드(41.6 mg, 0.124 mmol)의 용액에, 1-아미노메틸 아다만탄(35.43 μl , 0.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 포화 중탄산염 용액에 부었다. 생성된 침전을 수집하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 12.7 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 40%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1.56754-1.67101 (m, 13H), 1.96741 (s, 2H), 2.71139 (s, 2H), 4.49166 (s, 2H), 8.89918 (s, 1H); ESI-MS: m/z 340(M^+ 1)

[0846] 6-(3,4-디메톡시-벤질아미노)-2,4-프테리딘디아민

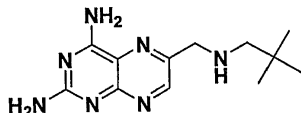


[0847]

[0848] 무수 N,N 디메틸아세트아미드중 6-브로모메틸-2,4-프테리딘디아민 하이드로브로마이드(59 mg, 0.176 mmol)의 용액에, 3,4-디메톡시-벤질아민(51.15 μl , 0.3512 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다.

미정제 생성물을 포화 중탄산염 용액에 부었다. 생성된 침전을 수집하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 20.3 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 34%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.67534 (s, 3H), 3.70494 (s, 3H), 4.05412 (b, 4H), 6.7852-6.80460 (d, $J=8.04$ Hz, 1H), 6.83624 (s, 1H), 6.83624-6.85393 (d, $J=8.195$ Hz, 1H); 8.96623 (s, 1H), 9.00584 (s, 2H), 9.5577 (s, 2H); ESI-MS: 342(M^+ 1)

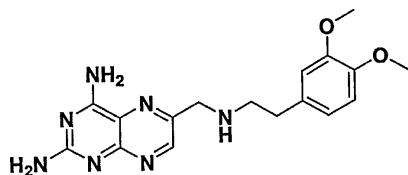
[0849] 6-[2,2-디메틸-프로필아미노)-메틸]-2,4-프테리딘디아민



[0850]

[0851] 무수 N,N 디메틸아세트아미드중 6-브로모메틸-2,4-프테리딘디아민 하이드로브로마이드(75.2 mg, 0.2237 mmol)의 용액에, 2,2-디메틸-프로필아민(136.48 μl , 1.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 침전을 수집하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 8.3 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 14.2%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 0.98591 (s, 9H), 2.82895 (s, 2H), 4.38765 (s, 2H), 8.77458 (s, 1H); ESI-MS: m/z 262(M^+ 1)

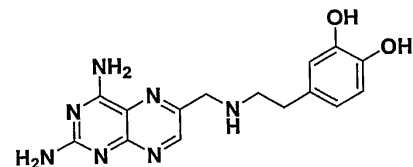
[0852] 6-([2-(3,4-디메톡시-페닐)에틸아미노)-메틸]-2,4-프테리딘디아민



[0853]

[0854] 무수 N,N 디메틸아세트아미드중 6-브로모메틸-2,4-프테리딘디아민 하이드로브로마이드(55 mg, 0.1638 mmol)의 용액에, 2-(3,4-디메톡시페닐)에틸아민 하이드로클로라이드(55 μl , 0.32 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 포화 중탄산염 용액에 부었다. 생성된 침전을 수집하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 3.8 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 19.6%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2.75943-2.79062 (t, $J=7.37$ Hz, 2H), 2.92110~2.95356 (t, $J=7.365$ Hz, 2H), 3.72197 (s, 3H), 3.75135 (s, 3H), 4.54559 (s, 2H), 6.74441-6.77765 (dd, $J_1=8.26$ Hz, $J_2=1.955$ Hz, 1H), 6.84994 (s, 1H), 6.88406-6.90401 (dd, $J_1=8.195$ Hz, $J_2=1.735$ Hz, 1H); 8.87126 (s, 1H); ESI-MS: m/z 356(M^+ 1)

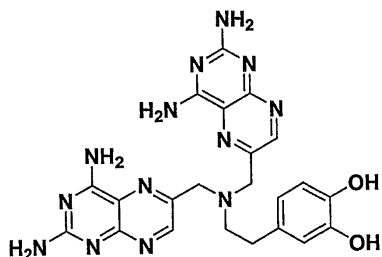
[0855] 6-([2-(3,4-디히드록시-페닐)에틸아미노)-메틸]-2,4-프테리딘디아민



[0856]

[0857] 무수 N,N 디메틸아세트아미드중 6-브로모메틸-2,4-프테리딘디아민 하이드로브로마이드(67.3 mg, 0.2003 mmol)의 용액에, 2-(3,4-디히드록시페닐)에틸아민(43.6 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 아르곤의 양압하에서, $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (32.63 μl)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 포화 중탄산염 용액에 부었다. 생성된 침전을 수집하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 14.8 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 22.6%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2.69242 (b, 4H), 4.03353 (s, 2H), 6.37542-6.39065 (d, $J=7.615$ Hz, 1H), 6.4851 (s, 1H), 6.56632-6.58226 (d, $J=7.97$ Hz, 1H), 8.80972 (s, 1H); ESI-MS: m/z 328(M^+ 1)

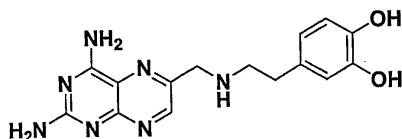
[0858] 4-{2-[디(2,4-디아미노프테리딘-6-일-메틸)-아미노]-에틸}-벤젠-1,2-디올



[0859]

[0860] 무수 N,N 디메틸아세트아미드중 6-브로모메틸-2,4-프테리딘디아민 하이드로브로마이드(67.3 mg, 0.2003 mmol)의 용액에, 2-(3,4-디히드록시페닐)에틸아민 하이드로클로라이드(43.6 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 아르곤의 양압하에서, iPr_2EtN (32.63 μ l)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 4 시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 포화 중탄산염 용액에 부었다. 생성된 침전을 수집하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 3.2 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 6.4%; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2.63154-2.63891 (m, 2H), 2.72839 (m, 2H), 4.03844 (s, 4H), 6.32227-6.33832 (d, J=8.025 Hz, 1H), 6.38857 (s, 1H), 6.51654-6.53241 (d, J=8.835 Hz, 1H), 8.67743 (s, 2H); ESI-MS: m/z 502(M^+ +1)

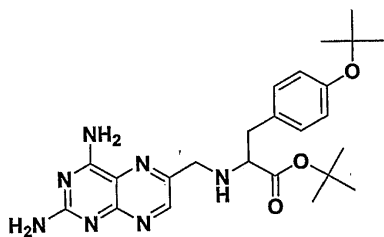
[0861] 6-{[2-(3,4-디히드록시)-벤질아미노]-메틸}-2,4-프테리딘디아민



[0862]

[0863] 무수 N,N 디메틸아세트아미드중 6-브로모메틸-2,4-프테리딘디아민 하이드로브로마이드(64 mg, 0.1905 mmol)의 용액에, 2-(3,4-디히드록시벤질)아민 하이드로클로라이드(36.795 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 아르곤의 양압하에서, iPr_2EtN (40.15 μ l)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 4 시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 포화 중탄산염 용액에 부었다. 생성된 침전을 수집하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 7.8 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 13.1%; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.91255 (s, 2H), 4.61898 (s, 2H), 6.6094-6.62572 (d, J=8.16 Hz, 1H), 6.64921-6.66517 (d, J=7.98 Hz, 1H), 6.79669-6.79963 (d, J=1.47 Hz, 1H), 8.88104 (s, 1H); ESI-MS: 314(M^+ +1)

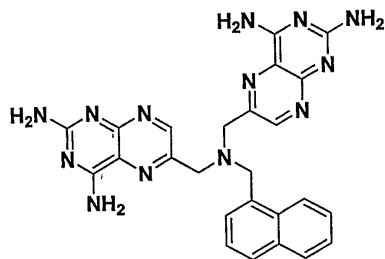
[0864] 3-(4-tert-부톡시-페닐)-2-[(2,4-디아미노-프테리딘-6-일메틸)-아미노]-프로피온산 tert-부틸 에스테르



[0865]

[0866] 무수 N,N 디메틸아세트아미드중 6-브로모메틸-2,4-프테리딘디아민 하이드로브로마이드(53.7 mg, 0.1598 mmol)의 용액에, 2-아미노-3-(4-tert-부톡시-페닐)-프로피온산 tert-부틸 에스테르 하이드로클로라이드(51.58 mg, 0.1758 mmol)을 첨가하였다. 아르곤의 양압하에서, iPr_2EtN (33.69 μ l)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 4 시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 포화 중탄산염 용액에 부었다. 생성된 침전을 수집하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 27.6 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 41%; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1.22491 (s, 9H), 1.26835 (s, 9H), 2.921-2.971 (m, 2H), 4.130 (b, 1H), 4.427 (s, 2H), 6.91485-6.93165 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.16037-7.17723 (d, J=8.43 Hz, 2H), 8.89353 (s, 1H); 9.13119 (s, 2H), 9.30829 (s, 2H); ESI-MS:m/z 468(M^+ +1)

[0867] 1-[[디-(2,4-디아미노프테리딘-6-일-메틸)]-아미노-메틸]-나프탈렌



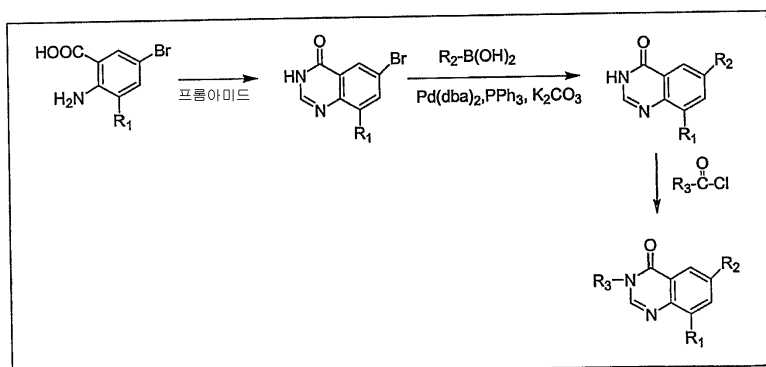
[0868]

[0869] 무수 N,N 디메틸아세트아미드중 6-브로모메틸-2,4-프테리딘디아민 하이드로브로마이드(51 mg, 0.2 mmol)의 용액에, 1-아미노메틸-나프탈렌(31.67 μ l, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 미정제 생성물을 포화 중탄산염 용액에 부었다. 생성된 침전을 수집하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 9 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 15%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 4.0970 (s, 4H), 4.2526 (s, 2H), 7.3530-7.3692 (dd, $J_1=7.25$ Hz, $J_2=7.25$ Hz, 2H), 7.439-7.5202 (m, 2H), 7.5414-7.5553 (d, $J=6.94$ Hz, 1H), 7.67408-7.69065 (d, $J=8.285$ Hz, 1H), 7.78789-7.7713 (d, $J=8.285$ Hz, 1H), 8.14819-8.1313 (d, $J=8.44$ Hz, 1H), 8.7144 (s, 2H), 8.93305 (s, 2H), 9.23424 (s, 2H); ESI-MS: m/z 506 (M^+ 1)

[0870] **퀴나졸린**

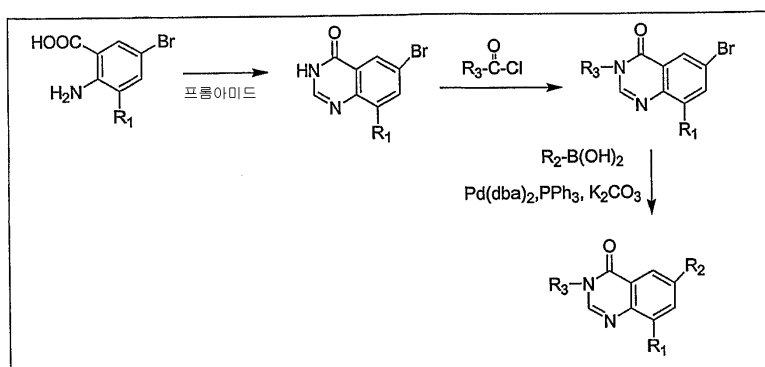
[0871] 3H-퀴나졸린-4-온 합성의 일반 절차

[0872] 방법 1:



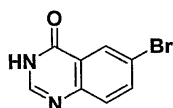
[0873]

[0874] 방법 2:



[0875]

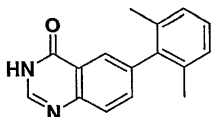
[0876] 6-브로모-3H-퀴나졸린-4-온



[0877]

[0878] 2-아미노-5-브로모-벤조산(10.817 g, 50 mmol)을 70 ml의 폼아미드에 현탁시켰다. 혼합물을 180℃에서 7 시간 동안 가열하였다. 냉각된 용액을 100 ml의 냉수로 희석시키고 여과하였다. 흑갈색 고체를 증류수로 세척하고, 더 이상의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 10.2g의 생성물을 얻었다. 수율: 90%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.61430-7.63179 (d, J=8.745 Hz, 1H), 7.94922-7.97149 (dd, J₁=8.75Hz, J₂=2.385 Hz, 1H), 8.142421 (s, 1H), 8.19136-8.19609 (d, J=2.365 Hz, 1H); ESI-MS:m/z 225,227 (M⁺1)

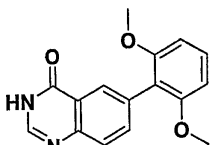
[0879] 6-(2,6-디메틸페닐)-3H-퀴나졸린-4-온



[0880]

[0881] 20 ml의 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 6-브로모-3H-퀴나졸린-4-온(43.1 mg, 0.1915 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 2,6-디메틸페닐보론산(114.9 mg, 0.76 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(26.7 mg, 0.193 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(5 mg, 0.019 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(3.5 mg, 3.8 μmol)을 밤새 환류시킨 혼합물에 첨가하였다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 중탄산염 용액에 붓고, 생성물을 추출하는 데 염화메틸렌을 사용하였다. 유기상의 용매를 진공 하에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 19.2 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 40%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.96741 (s, 6H), 7.114769-7.16307 (d, J=7.69 Hz, 2H), 7.19260-7.22248 (dd, J₁=8.62 Hz, J₂=6.31 Hz 1H), 7.60434-7.62503 (dd, J₁=8.335 Hz, J₂=1.97 Hz, 1H), 7.75179-7.76829 (d, J=8.25 Hz, 1H), 7.81882-7.82258 (d, J=1.88Hz, 1H), 8.17882 (s, 1H); ESI-MS: m/z 251(M⁺1)

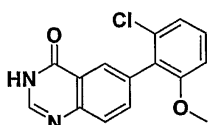
[0882] 6-(2,6-디메톡페닐)-3H-퀴나졸린-4-온



[0883]

[0884] 20 ml의 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 6-브로모-3H-퀴나졸린-4-온(43.1 mg, 0.1915 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 2,6-디메틸페닐보론산(139.4 mg, 0.76 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(26.7 mg, 0.193 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(5 mg, 0.019 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(3.5 mg, 3.8 μmol)을 밤새 환류시킨 혼합물에 첨가하였다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 중탄산염 용액에 붓고, 생성물을 추출하는 데 염화메틸렌을 사용하였다. 유기상의 용매를 진공 하에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 38.2 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 71%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 3.67800 (s, 6H), 6.77555-6.79250 (d, J=8.475 Hz, 1H), 7.33529-7.36895 (dd, J₁=8.415 Hz, J₂=8.415 Hz 1H), 7.65311 (s, 2H), 7.93672 (s, 1H), 8.13028 (s, 1H); ESI-MS: m/z 283(M⁺1)

[0885] 6-(2-클로로-6-메톡시페닐)-3H-퀴나졸린-4-온



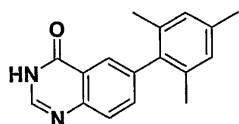
[0886]

[0887] 20 ml의 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 6-브로모-3H-퀴나졸린-4-온(38.9 mg, 0.1728 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 2-클로로-6-메톡시-페닐보론산(128.88 mg, 0.6914 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(26.28 mg, 0.19 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(4.5 mg, 0.017 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(3.2 mg, 3.5 μmol)을 밤새 환류시킨 혼합물에 첨가하였다. 미정제 생성물을 5 ml의 포화 중탄산염 용액에 붓고, 생성물을 추출하는 데 염화메틸렌을 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거 하였다. 생성된 잔류물을 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 3.4 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 24.3%; ¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆): δ 3.70812 (s, 3H), 7.13816-7.15637 (dd, J₁=7.945 Hz, J₂=0.32Hz, 1H), 7.18430-7.20184 (dd, J₁=7.85 Hz, J₂=0.92 Hz 1H), 7.40806-7.44074 (dd, J₁=8.205 Hz, J₂=8.135 Hz, 1H), 7.66531-7.68611 (dd, J₁=8.305 Hz, J₂=2.04Hz, 1H), 7.71531-7.73209 (d, J=8.39Hz, 1H), 7.92946-7.93334 (d, J=1.94 Hz, 1H), 8.16800 (s, 1H); ESI-MS: m/z 287(M⁺+1)

[0888]

6-(2,4,6-트리메틸페닐)-3H-퀴나졸린-4-온



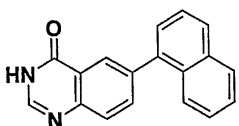
[0889]

[0890]

20 ml의 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 6-브로모-3H-퀴나졸린-4-온(43.1 mg, 0.1915 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 2,4,6-트리메틸페닐보론산(114.9 mg, 0.76 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(26.7 mg, 0.193 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(5 mg, 0.019 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(3.5 mg, 3.8 umol)을 밤새 환류시킨 혼합물에 첨가하였다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 중탄산염 용액에 붓고, 생성물을 추출하는 데 염화메틸렌을 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 19.2 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 40%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.96741 (s, 6H), 7.114769-7.16307 (d, J=7.69 Hz, 2H), 7.19260-7.22248 (dd, J₁=8.62 Hz, J₂=6.31 Hz 1H), 7.60434-7.62503 (dd, J₁=8.335 Hz, J₂=1.97 Hz, 1H), 7.75179-7.76829 (d, J=8.25 Hz, 1H), 7.81882-7.82258 (d, J=1.88Hz, 1H), 8.17882 (s, 1H); ESI-MS: m/z 265 (M⁺+1)

[0891]

6-(나프탈렌-1-일)-3H-퀴나졸린-4-온



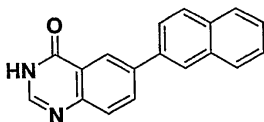
[0892]

[0893]

20 ml의 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 6-브로모-3H-퀴나졸린-4-온(45.2 mg, 0.2 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 나프탈렌-1-보론산(69.4 mg, 0.4 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(30.5 mg, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(5.27 mg, 0.02 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(3.6 mg, 4 umol)을 밤새 환류시킨 혼합물에 첨가하였다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 중탄산염 용액에 붓고, 생성물을 추출하는 데 염화메틸렌을 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 32.9 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 62%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.52083-7.54615 (m, 2H), 7.56877-7.58461 (dd, J=6.88 Hz, 1H), 7.61224-7.64281 (dd, J₁=8.255 Hz, J₂=8.285 Hz, 1H), 7.78775-7.804 (d, J=8.125 Hz, 1H), 7.82384-7.84054 (d, J=8.35Hz, 1H), 7.93472-7.95545 (dd, J₁=8.365 Hz, J₂=2 Hz, 1H), 8.00847-8.02533 (d, J=8.43Hz, 1H), 8.03829-8.05347 (d, J=7.59Hz, 1H), 8.15915-8.16300 (d, J=1.925Hz, 1H), 8.19218 (s, 1H); ESI-MS: m/z 273(M⁺+1)

[0894]

6-(나프탈렌-2-일)-3H-퀴나졸린-4-온



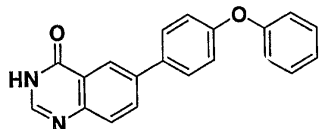
[0895]

[0896]

20 ml의 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 6-브로모-3H-퀴나졸린-4-온(47.1 mg, 0.2093 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 나프탈렌-1-보론산(73 mg, 0.4244 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(32.7 mg, 0.2366 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(5.5 mg, 0.021 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(3.8 mg, 4.1 umol)을 밤새 환류시킨 혼합물에 첨가하였다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 중탄산염 용액에 붓고, 생성물을 추출하는 데 염화메틸렌을 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다.

생성된 잔류물을 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 26.3 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 46%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.54020-7.58965 (m, 2H), 7.80614-7.82312 (d, J=8.49 Hz, 1H), 7.94743-7.96828 (dd, J₁=8.505 Hz, J₂=1.91 Hz, 1H), 7.96828-7.98243 (d, J=8.035Hz, 1H), 8.05455-8.07187 (d, J=8.63Hz, 1H), 8.16005 (s, 1H), 8.30107-8.3226 (dd, J₁=8.58 Hz, J₂=2.25 Hz, 1H), 8.37163-8.37447 (d, J=1.42Hz, 1H), 8.50638-8.51090 (d, J=2.26Hz, 1H); ESI-MS: m/z 273 (M⁺+1)

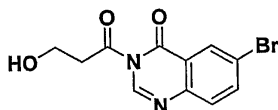
[0897] 6-(4-페녹시-페닐)-3H-퀴나졸린-4-온



[0898]

[0899] 20 ml의 약병내에서 2 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 6-브로모-3H-퀴나졸린-4-온(44.8 mg, 0.199 mmol)의 용액에, 1 ml의 에탄올에 용해된 나프탈렌-1-보론산(85.22 mg, 0.3981 mmol) 및 1 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(30.26 mg, 0.2198 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(5.2 mg, 0.020 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(3.64 mg, 4.0 μ mol)을 밤새 환류시킨 혼합물에 첨가하였다. 미정제 생성물을 50 ml의 포화 중탄산염 용액에 붓고, 생성물을 추출하는 데 염화메틸렌을 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 25.3 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 41%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.09215-7.12687 (dd, J₁=8.58 Hz, J₂=8.78 Hz, 4H), 7.17733-7.20876 (dd, J₁=6.48 Hz, J₂=7.375 Hz, 1H), 7.42050-7.45247(J₁=7.56Hz, J₂=6.45 Hz, 2H), 7.74247-7.75949 (d, J=8.51 Hz, 1H), 7.79084-7.80838 (dd, J₁=6.73 Hz, J₂=2.08 Hz, 2H), 8.1191-8.1408 (dd, J₁=8.395 Hz, J₂=2.355 Hz, 1H), 8.14531 (s, 1H), 8.31298-8.31761 (d, J=2.315 Hz, 1H); ESI-MS: m/z 315(M⁺+1)

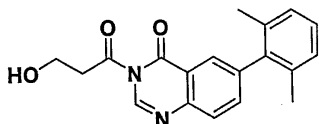
[0900] 6-브로모-3-(3-히드록시-프로피오닐)-3H-퀴나졸린-4-온



[0901]

[0902] 20 ml의 N,N-디메틸아세트아미드중 NaH(광유중 60%, 199 mg)의 현탁액에, 6-브로모-3H-퀴나졸린-4-온(0.9335 mg, 4.148 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40 분간 교반하여 투명 적색 용액이 생성되었다. 아크로일 클로라이드(471.8 μ l, 5.8072 mmol)를 첨가하였다. 용액을 70℃에서 8 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각한 후, 30 ml의 얼음물에 부었다. 염화메틸렌을 첨가하니, 생성물은 수상이었다. 물 용매를 진공하에서 증발시켰다. 생성된 잔류물을 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 1.1 g의 생성물을 얻었다. 수율: 74.7%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.73412-2.76135 (t, J=6.805 Hz, 2H), 4.14197-4.16922 (t, J=6.815 Hz, 2H), 7.62305-7.64046 (d, J=8.705 Hz, 1H), 7.96596-7.98797 (dd, J₁=8.635 Hz, J₂=2.38 Hz, 1H), 8.2287-8.2335 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.41991 (s, 1H); ESI-MS:m/z 297, 299(M⁺+1)

[0903] 6-(2,6-디메틸페닐)-3-(3-히드록시-프로피오닐)-3H-퀴나졸린-4-온

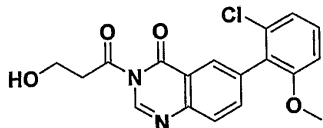


[0904]

[0905] 1 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 6-브로모-3-(3-히드록시-프로피오닐)-3H-퀴나졸린-4-온(9.8 mg, 0.033 mmol)의 용액에, 0.5 ml의 에탄올에 용해된 2,6-디메틸페닐 보론산(9.89 mg, 0.066 mmol) 및 0.5 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(5 mg, 0.036 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(0.87 mg, 3.3 μ mol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.6 mg, 0.6 μ mol)을 밤새 환류시킨 혼합물에 첨가하였다. 미정제 생성물을 5 ml의 포화 중탄산염 용액에 붓고, 생성물을 추출하는 데 염화메틸렌을 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 생

성된 잔류된 잔류물을 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 5.2 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 49%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.96247 (s, 6H), 2.76290~2.79002 (t, J=6.805 Hz, 2H), , 4.15954~4.18664 (t, J=6.785 Hz, 2H), 7.14682~7.7.1621 (d, J=7.64 Hz, 1H), 7.19338~7.21062 (dd, J₁=8.62 Hz, J₂=6.41 Hz, 1H), 7.60532~7.62604 (dd, J₁=8.365 Hz, J₂=2.03 Hz, 1H), 7.75204~7.76861 (d, J=8.285 Hz, 1H), 7.84928~7.85312 (d, J=1.92 Hz, 1H), 8.41195 (s, 1H); ESI-MS: m/z 323(M⁺+1)

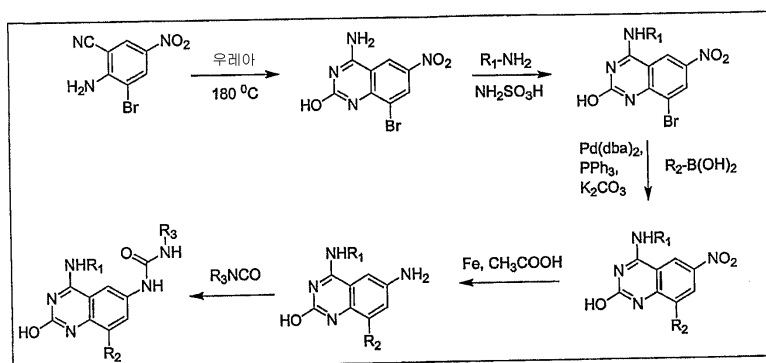
[0906] 6-(2-클로로-6-메톡시페닐)-3-(3-히드록시-프로피오닐)-3H-퀴나졸린-4-온



[0907]

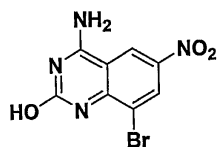
[0908] 20 ml의 약병내에서 1 ml의 N,N-디메틸아세트아미드에 용해된 6-브로모-3-(3-히드록시-프로피오닐)-3H-퀴나졸린-4-온(11.6 mg, 0.039 mmol)의 용액에, 0.5 ml의 에탄올에 용해된 2-클로로-6-메톡시-페닐보론산(14.55 mg, 0.078 mmol) 및 0.5 ml의 물에 용해된 탄산칼륨(5.92 mg, 0.043 mmol)을 첨가하였다. 트리페닐포스핀(1 mg, 3.8 μ mol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.7 mg, 0.78 μ mol)을 밤새 환류시킨 혼합물에 첨가하였다. 미정제 생성물을 5 ml의 포화 중탄산염 용액에 붓고, 생성물을 추출하는 데 염화메틸렌을 사용하였다. 유기상의 용매를 진공하에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 3.4 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 24.3%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.75538~2.78226 (t, J=6.835 Hz, 2H), 3.70334 (s, 3H), 4.15877~4.18594 (t, J=6.785 Hz, 2H), 7.13724~7.15535 (dd, J₁=8.68Hz, J₂=0.75 Hz, 1H), 7.18337~7.20169 (dd, J₁=8.375 Hz, J₂=0.885 Hz, 1H), 7.41001~7.44275 (dd, J₁=8.215Hz, J₂=8.185 Hz, 1H), 7.66453~7.68523 (dd, J₁=8.38Hz, J₂=2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H); ESI-MS: m/z 359(M⁺+1)

[0909] 2-히드록시-4-아미노퀴나졸린



[0910]

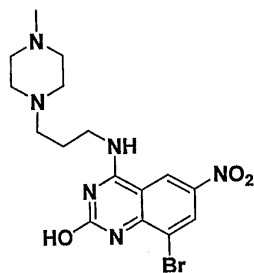
[0911] 4-아미노-8-브로모-6-니트로-퀴나졸린-2-온



[0912]

[0913] 2-아미노-3-브로모-5-니트로-벤조니트릴(1.9003 g, 7.85 mmol)을 180~185℃에서 3 시간 동안 우레아(1.8862g, 31.4 mmol)와 함께 가열하였다. 냉각된 혼합물을 분말화하고, 중탄산염 용액으로 처리하고, 여과한 후, 물로 세척하였다. 고체를 수집하고, 에탄올, 에테르로 세척한 후, 이를 더 이상의 정제 없이 다음 단계 반응에 사용하였다. 2.0g의 생성물을 얻었다. 수율 89%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.44455~8.45011 (d, J=2.78 Hz, 1H), 8.87071~8.87544 (d, J=2.365 Hz, 1H), 9.39866~9.40333 (d, J=2.335 Hz, 1H), 9.50740~9.51282 (d, J=2.71 Hz, 1H); ESI-MS: 285, 287 (M⁺+1)

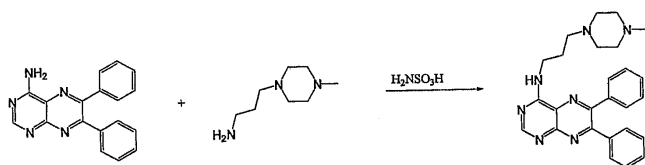
[0914] 8-브로모-4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필아미노]-6-니트로-퀴나졸린-2-올



[0915]

[0916] 4-아미노-8-브로모-6-니트로-퀴나졸린-2-올(24.1 mg, 0.0845 mmol), 설판산(16.4 mg, 0.169 mmol) 및 1-(3-아미노프로필)-4-메틸피페라진(1 ml)의 혼합물을 7 시간 동안 환류로 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 10 ml의 얼음물에 부었다. 생성된 침전을 수집하고, 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 19.2 mg의 생성물을 얻었다. 수율: 40%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1.91521-1.95482 (m, 2H), 2.78103 (s, 8H), 3.16555 (b, 4H), 8.68221-8.68666 (d, $J=2.225$ Hz, 1H), 9.10824-9.11291 (d, $J=2.335$ Hz, 1H); ESI-MS: 425, 427 ($M^+ + 1$)

[0917] (6,7-디페닐-프테리딘-4-일)-(3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필)-아민의 제조

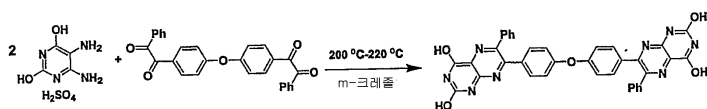


[0918]

[0919] 6,7-디페닐-프테리딘-4-일아민(200 mg, 0.669 mmol) 및 설판산(300 mg, 1.91 mmol)을 4 ml의 1-(3-아미노프로필)-4-메틸피페라진에 용해시켰다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 생성물의 분리에 제조 HPLC를 사용하였다. 50 mg의 (6,7-디페닐-프테리딘-4-일)-(3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필)-아민을 얻었다. 수율: 17%, ESI-MS: $[M+H]^+$, 441

[0920] 화학식 IV의 화합물의 대표 합성

[0921] 화합물 IV

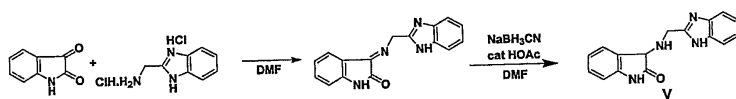


[0922]

[0923] 교반 날개 및 테프론 뚜껑이 구비된 3 ml짜리 반응 플라스크에 비스(벤질) 중(122 mg; 0.324 mmol) 및 5,6-디아미노-2,4-디히드록시 피리미딘 설페이트(156 mg; 0.649 mmol; 2.00 당량)를 넣었다. 약병을 약 210℃에서 2 시간 동안 가열한 다음, 내용물을 30 ml의 에테르에 붓고, 생성된 고체를 초음파 와류시킨 후 원심분리하였다. 생성된 고체를 20 ml의 에틸 아세테이트-에테르(1:1)로 2회 세척하고, 진공 건조기내에서 건조시키니, 120 mg(96%)의 오렌지색 고체인 비스(프테리딘)이 생성되었다. MS($M+H^+$: 이론치 647; 측정치 647).

[0924] 화학식 V의 화합물의 대표 합성

[0925] 화합물 V



[0926]

[0927] 교반막대 및 격막이 구비된 5 ml짜리 1목 둥근 바닥 플라스크에 2-아미노메틸벤즈이미다졸(119 mg; 0.500 mmol; 1.00 당량)을 넣었다. 이것은 가열해도 3 ml의 DMF에 용해되지 않는다. 이 슬러리에 이사틴(73.8 mg; 0.502 mmol; 1.00 당량)을 첨가하였다. 용액은 선명한 오렌지황색이다. 빙초산을 몇 방울 첨가하고, 반응을 15 분간 교반한 다음, 나트륨 시아노보로하이드라이드(62.0 mg; 0.980 mmol; 1.97 당량)를 첨가하였다. 용액은 30 분 이

내에 열은 담황색으로 변화하였다. 실온에서 2 일간 교반한 후, 혼합물에 50:50 포화 수성 중탄산나트륨-얼음을 부어서 반응을 종료시켰다. 형성된 백색 침전을 에틸아세테이트(2×20 ml)로 추출하였다. 조합된 유기층을 10 ml의 포화 중탄산나트륨으로 재추출하고, 건조(무수 Na_2SO_4)한 후, 여과하고 회전 증발에 의해 농축한 후 방치하여 고체화된 오렌지-황색 오일을 얻었다. 미정제물을 에틸아세테이트-헥산로부터 재결정화하여 98.9 mg의 오렌지색 거품을 얻었다. MS($\text{M}+\text{H}^+$: 이론치 279; 측정치 279)

[0928] 실시예 2

[0929] 혈관항상성 유지제를 이용한 항암 요법

[0930] 하기 실시예는 암 치료용으로서 단독 및 화학요법제와 조합된 본 발명의 혈관항상성 유지제의 용도를 보여준다. 도 2는 도 1에 도시된 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민, 설페이트 염, (화합물 A-이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨)과 독소루비신(이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨)을 이용한 공동약물 요법의 상승 결과를 도시한다. 도 2에 나타난 실험에서, Balb/C 마우스의 폐 전이를 입증하기 위해 동계 루이스 폐 암종 세포를 정맥 주사하였다. 세포를 주사한지 10 일후부터, 독소루비신(3 mg/kg) 및/또는 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민, 설페이트 염, (화합물 A-도시된 바와 같이 다양한 투여량)을 3 주기로 3 일마다 복강내 투여하였다. 20 일째에 동물을 죽이고, 폐를 수집하여 중량을 측정하였다. 총 종양 부하는 (종양을 가진 폐의 중량-정상 대조군 폐의 평균 중량)이다. $N=5/\text{군}$, $p<0.02$. 도 2에 도시된 바와 같이, 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민, 설페이트 염(화합물 A)은 동물의 종양 부하에, 통상적으로 단일 투여제에 비해 25% 또는 독소루비신과 조합시에는 90% 이상으로 종양 부하 감소에 큰 영향을 미친다.

[0931] 도 3은 결장 암종을 치료하기 위해 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민 설페이트 염(화합물 A-이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨), 및 6,7-디페닐-프테리딘-2,4-디아민(화합물 B-이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨)과 독소루비신을 이용한 결과를 도시한다. Balb/C 마우스의 폐 전이를 입증하기 위해 동계 CT-26 결장 암종 세포를 정맥내 주사하였다. 세포를 주사한지 10 일후부터, 지시된 시험 체제를 3 주기로 3 일마다 복강내 투여하였다. 20 일째에 동물을 죽이고, 폐를 수집하여 중량을 측정하였다. 총 종양 부하는 (종양을 가진 폐의 중량-정상 대조군 폐의 평균 중량)이다. $N=5/\text{군}$, $p<0.02$. 이 모델에서, 도 3에 도시된 바와 같이, 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민, 설페이트 염(화합물 A)은 통상적으로 단일 투여제에 비해 35% 또는 독소루비신과 조합시에는 60% 이상으로 종양 부하를 감소시켰다. 유사하게, 이 모델에서, 6,7-디페닐-프테리딘-2,4-디아민(화합물 B)은 통상적으로 단일 투여제에 비해 35% 또는 독소루비신과 조합시에는 65% 이상으로 종양 부하를 감소시켰다.

[0932] 도 4는 본 명세서에 개시된 바와 같이, 본 발명의 화합물과 도세택셀(텍소테레(등록상표))-이 실시예에서 12.5% 크레마포어:12.5% 에탄올:75% 표준 식염수에 조제됨)과의 공동약물 요법의 효과를 도시한다. Balb/C 마우스의 폐 전이를 입증하기 위해 동계 CT-26 결장 암종 세포를 정맥 주사하였다. 세포를 주사한지 10 일후부터, 지시된 시험 체제를 3 주기로 3 일마다 복강내 투여하였다. 20 일째에 동물을 죽이고, 폐를 수집하여 중량을 측정하였다. 총 종양 부하는 (종양을 가진 폐의 중량-정상 대조군 폐의 평균 중량)이다. $N=5/\text{군}$, $p<0.02$. 도 1로부터의 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민, 설페이트 염(화합물 A-이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨) 및 6,7-디페닐-프테리딘-2,4-디아민(화합물 B-이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨)을 도 4에 도시한다. 이 모델에서, 도 4에 도시된 바와 같이, 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민, 설페이트 염(화합물 A)은 통상적으로 단일 투여제에 비해 25% 또는 도세택셀과 조합시에는 80% 이상으로 종양 부하를 감소시켰다. 유사하게, 이 모델에서, 6,7-디페닐-프테리딘-2,4-디아민(화합물 B)은 통상적으로 단일 투여제에 비해 20% 또는 독소루비신과 조합시에는 70% 이상으로 종양 부하를 감소시켰다.

[0933] 도 5는 도 3에 도시된 실험에서의 대표적 폐 견본과 6,7-디페닐-프테리딘-2,4-디아민(화합물 B-이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨) 및 독소루비신(이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨)의 사진을 도시한다. 부형제(대조군) 폐에서는 폐내 종양이 분명히 드러나고, (혈관항상성 유지제+독소루비신)으로 치료된 폐는 종양 부하에 있어서 극적인 감소를 나타낸다.

[0934] 도 6은 도 4에 대해 설명한 전이 결장 암(CT-26 샘암종)의 생체내 모델에서 도세택셀(텍소테레(등록상표))-이 실시예에서 12.5% 크레마포어:12.5% 에탄올:75% 표준 식염수에 조제됨)과 결합하여 투여된 화합물의 효과를 도시한다. 도 1로부터의 2,3-비스(3,4-디히드록시페닐)-피리도[2,3-b]피라진-6-일아민 디하이드로클로라이드 염(화합물 C-이 실시예에서 50% PEG400: 50% 물에 조제됨)을 화합물 C로서 도 6에 도시한다. $N=5/\text{군}$, $p<0.02$. 이 모델에서, 도 6에 도시된 바와 같이, 2,3-비스(3,4-디히드록시페닐)-피리도[2,3-b]피라진-6-일아민 디하이드로

클로라이드 염(화합물 C)은 통상적으로 단일 투여제에 비해 65% 또는 도세택셀과 조합시에는 85% 이상으로 종양 부하를 감소시켰다.

[0935] 유사하게, 2,3-비스(4-히드록시페닐)-피리도[2,3-b]피라진-6-일아민 디하이드로클로라이드 염은 단독으로 또는 본 명세서에 개시된 바와 같은 도세택셀 (텍소테레(등록상표)-이 실시예에서 12.5% 크레마포어:12.5% 에탄올:75% 표준 식염수에 조제됨)을 이용한 공동 약물 요법으로 종양 부하를 억제하였다. Balb/C 마우스의 폐 전이를 입증하기 위해 동계 CT-26 결장 암종 세포를 정맥 투여하였다. 세포를 주사한지 10 일후부터, 시험 체제를 3 주기로 3 일마다 복강내 투여하였다. 20 일째에 동물을 죽이고, 폐를 수집하여 중량을 측정하였다. 총 종양 부하는 (종양을 가진 폐의 중량-정상 대조군 폐의 평균 중량)이다. N=5/군, $p < 0.02$. 50% PEG400:50% 수중 2,3-비스(4-히드록시페닐)-피리도[2,3-b]피라진-6-일아민 디하이드로클로라이드 염은 통상적으로 단일 투여제에 비해 63% 또는 도세택셀과 조합시에는 78% 이상으로 종양 부하를 감소시켰다.

[0936] 실시예 3

[0937] *혈관 투과성의 억제

[0938] IL-2는 전이 흑색종 및 콩팥 세포 암종의 치료에 임상적으로 이용되고, IL-2에 대한 투여량-제한 독성은 혈관 누출 증후군(VLS)이다. 구별되는 화학형 시리즈의 두개의 대표적 예가 IL-2-유도성 VLS의 감소의 초기 연구를 위해 선택되었다(도 1의 화합물 참조). 생체내 혈관 투과성의 감소의 측정을 위해 화합물을 미리 심사하였는데, 20배 높은 투여량에서 단일 제제로서 주목할 만한 큰 독성을 없었다.

[0939] 도 7~8에 도시된 연구 결과는 본 발명의 대표적 화합물이 생체내에서 혈관 누출을 억제함을 입증한다. 처방 투여량 범위에서 T 세포 증식에 대한 효과는 없었고(도 10~11 참조), IL-2(흑색종 모델: 도 9 참조)의 항종양 활성에 대한 효과도 없었다. 하기 실험은 공동 약물 요법의 결과를 예시한다.

[0940] 4 일 동안 BalbC 마우스에 묶인 IL-2(이 실시예에서 5% 소혈청 알부민과 함께 식염수에 조제됨) 및/또는 본 발명의 화합물의 지시된 투여량을 9회 주사하였다. 그 다음 동물을 죽이고, 심장, 폐 및 비장을 수집한 후 블롯팅(blotting)하고, 중량(습윤 중량)을 측정하였다. 그 다음 기관을 80℃에서 24 시간 동안 건조시키고, 중량(건조 중량)을 측정하였다. N=5/군, $p < 0.02$. N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-프탈람산(화합물 D-1 mg/kg 범위, 이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨) 및 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민, 설페이트 염(화합물 E-0.1 mg/kg 범위, 이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨)은 통상적으로 심장내 VLS를 >100%까지 감소시켰다. 결과를 도 7에 도시한다.

[0941] 4 일 동안 BalbC 마우스에 묶인 IL-2 및/또는 본 발명의 화합물의 지시된 투여량을 9회 주사하였다. 그 다음 동물을 죽이고, 심장, 폐 및 비장을 수집한 후 블롯팅(blotting)하고, 중량(습윤 중량)을 측정하였다. 그 다음 기관을 80℃에서 24 시간 동안 건조시키고, 중량(건조 중량)을 측정하였다. N=5/군, $p < 0.02$. N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-프탈람산(화합물 D-1 mg/kg 범위, 이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨) 및 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민, 설페이트 염(화합물 E-0.1 mg/kg 범위, 이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨)은 통상적으로 비장내 VLS를 >100%까지 감소시켰다. 결과를 도 8에 도시한다.

[0942] C57 마우스의 폐 전이를 입증하기 위하여 동계 B16 흑색종 세포를 정맥 주사하였다. 세포를 주사한지 10 일후부터, 100,000 U의 IL-2 및/또는 지시된 본 발명의 화합물을 5 일 동안 매 8 시간마다 주사하였다. 동물을 18 일째에 죽여서, 폐를 수집하여, 이미지 분석 소프트웨어를 이용하여 점수를 매겼다. N=5/군, $p < 0.02$. N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-프탈람산(화합물 D-1 mg/kg 범위, 이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨) 및 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민, 설페이트 염(화합물 E-0.1 mg/kg 범위, 이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨)은 통상적으로 IL-2의 항종양 활성에 큰 영향을 주지 않았다. 본 발명 화합물의 농도를 팔호에 mg/kg로 나타내었고, IL-2 농도는 팔호에 킬로 단위로 나타내었다. 결과를 도 9에 도시한다.

[0943] XTT 분석을 이용하여 50 pg의 인간 재조합 IL-2(R & D 시스템) 및 지시된 화합물의 존재하에서 IL-2 의존성 인간 T 세포 라인, CTLL2를 96 시간에 걸쳐 IL-2 의존성 증식의 평가에 사용하였다. N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-프탈람산(화합물 D-1 mg/kg 범위, 이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨)은 통상적으로 IL-2 유도성 T-세포 증식에 큰 영향을 미치지 않았다. 결과를 도 10에 도시한다.

[0944] XTT 분석을 이용하여 50 pg의 인간 재조합 IL-2(R & D 시스템) 및 지시된 화합물의 존재하에서 IL-2 의존성 인간 T 세포 라인, CTLL2를 96 시간에 걸쳐 IL-2 의존성 증식의 평가에 사용하였다. 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프

테리딘-2,4-디아민, 설페이트 염(화합물 E-0.1 mg/kg 범위, 이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨)은 치료 범위(<1 μ M)내에서 통상적으로 IL-2 유도성 T-세포 증식에 큰 영향을 미치지 않았다. 결과를 도 11에 도시한다.

[0945] 따라서, 본 출원의 두개의 구별되는 화학형 시리즈의 대표적 예(도 1에 도시됨)는 예를 들면, N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-프탈람산(화합물 D-1 mg/kg 범위, 이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨) 및 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민, 설페이트 염(화합물 E-0.1 mg/kg 범위, 이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨)이 생체내에서 VLS를 80~100% 감소시키는 데에 유효함을 보여준다.

[0946] 예시 화합물 모두 1) 표준 및 높은 투여량의 IL-2에서의 VLS 억제; 2) IL-2 매개 항종양 활성과의 간섭 없음; 3) 치료 투여량 범위내의 IL-2 유도성 T 세포 증식의 억제 없음; 4) 어느 화합물도 주목할 만한 큰 독성이 도출되지 않음을 포함하여 주요 초기 시험에서 잘 수행되었다. 이들 결과는 본 발명의 화합물이 투여량-제한 VLS를 억제하기 위해 IL-2와 관련하여 사용되어 임상 용도 및 IL-2의 치료 투여량 범위를 증가시킬 수 있음을 보여준다.

[0947] 급성 호흡곤란증후군(ARDS)은 폐로의 체액 누출을 일으키면서 폐의 대부분 또는 전부를 급성으로 심각하게 손상시키는 것이다. ARDS 환자는 숨이 차는 것을 경험하고, 호흡 곤란으로 인해 종종 기계적 환기(소생술)를 필요로 한다. ARDS는 종종 하기 용어로 불리우기도 한다: 비심장 폐 부종; 증가된 투과성 폐 부종; 폐 강직; 호흡쇼크 폐; 성인성 호흡곤란증후군; 급성 호흡곤란증후군. 본 발명의 두개의 대표적 화합물이 ARDS 감소의 초기 연구를 위해 선택되었다.

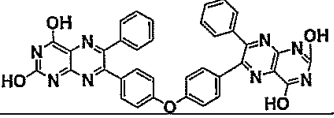
[0948] NIH 스위스 마우스에게 1.5 mg/kg의 올레산(이 실시예에서 식염수에 조제됨) 및/또는 본 발명의 화합물을 복강내 주사하였다. 주사 4 시간 후, 동물을 죽여서 폐를 수집하고, 블롯팅한 후 중량(습윤 중량)을 측정하였다. 그 다음 폐를 80°C에서 24 시간 동안 건조시키고, 중량(건조 중량)을 측정하였다. 4-[4-아미노-6-(3,4-디히드록시페닐)프테리딘-7-일]벤젠-1,2-디올(화합물 F-0.5 mg/kg 범위, 이 실시예에서 50% PEG400: 50% 물에 조제됨)이 ARDS-유도성 부종을 통상적으로 >100%까지 감소시킨 데 반해, N=4/군, 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민, 설페이트 염(화합물 E-0.5 mg/kg 범위, 이 실시예에서 50% PEG400:50% 물에 조제됨)은 ARDS-유도성 부종을 통상적으로 >50%까지 감소시켰다. 결과를 도 12에 도시한다.

[0949] 실시예 4

[0950] VEGF-유도성 부종의 억제

[0951] 마일즈 분석 데이터

[0952] VEGF-유도성 부종 억제능에 대한 화합물 심사에, 혈관 부종의 설치류 모델인 마일즈 분석을 이용하였다. 하기 표는 이들 연구로부터 나온 몇 개의 예를 나타내는데, 본 출원에 개시된 화합물은 부종 형성을 성공적으로 억제하였다.

처리	투여량 (mg/kg BW)	점수 (0~12 범위)
부형제		12
4-[(2,4-디아미노-프테리딘-6-일메틸)-아미노]-메틸- 벤젠-1,2-디올	5 mg/kg	4
4-(2,4-디아미노-프테리딘-6-일)-페놀(설페이트 염)	5 mg/kg	2
2-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-이소인돌-1,3-디온	1.5 mg/kg	3
	1.5 mg/kg	3
6,7-비스-(3-히드록시-페닐)-프테리딘-2,4-디올	1.5 mg/kg	3
3-(4-히드록시-페닐)-N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-프로피온 아미드	1.5 mg/kg	2
2-(4-히드록시-페닐)-N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-아세트아 미드	1.5 mg/kg	2
2-(3,4-디히드록시-페닐)-N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-아세 트아미드	0.5 mg/kg	7
N-[2-(2,3-디히드로-1H-인돌-2-일)-페닐]-2-히드록시-벤즈 아미드	0.5 mg/kg	5
3-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐카르바모일]-피리딘-2-카르복실산	0.5 mg/kg	5
2-히드록시-5-(6-페닐-프테리딘-4-일아미노)-벤젠설폰산	0.5 mg/kg	6
5-(6-페닐-프테리딘-4-일아미노)-퀴놀린-8-올 하이드로클로 라이드 염	0.5 mg/kg	5
3,4-디히드록시-N-[2-(1H-인돌-2-일)-페닐]-벤즈아미드	0.1 mg/kg	6
6-[(피리딘-2-일메틸)-아미노]-메틸)-프테리딘-2,4-디아민	0.1 mg/kg	4
6-[(나프탈렌-2-일메틸)-아미노]-메틸)-프테리딘-2,4-디아 민	0.1 mg/kg	4
2,3-(3,4-디히드록시페닐)-피리도[3,4-b]피라진-8-일아민	0.01 mg/kg	6

[0953]

처리	투여량 (mg/kg BW)	점수 (0~12 범위)
3-[2,4-디아미노-6-(3-히드록시페닐)프테리딘-7-일]페놀 디 하이드로클로라이드 염	1 mg/kg	4
3-[2,4-디아미노-6-(3-히드록시페닐)프테리딘-7-일]페놀 디 하이드로클로라이드 염	0.1 mg/kg	4
3-[2,4-디아미노-6-(3-히드록시페닐)프테리딘-7-일]페놀 디 하이드로클로라이드 염	0.01 mg/kg	3
4-[4-아미노-6-(3,4-디히드록시페닐)프테리딘-7- 일]벤젠-1,2-디올 클로라이드 염	1 mg/kg	5
4-[4-아미노-6-(3,4-디히드록시페닐)프테리딘-7- 일]벤젠-1,2-디올 클로라이드 염	0.1 mg/kg	3
4-[4-아미노-6-(3,4-디히드록시페닐)프테리딘-7- 일]벤젠-1,2-디올 클로라이드 염	0.01 mg/kg	6

[0954]

[0955]

양쪽 절삭된 측면을 따라 스프라그-돌리 래트에 부형제 단독으로 또는 시험 제제를 함께 정맥내 주사하고, 에반스 블루 염료를 정맥내 주사한 후, 식염수 및 VEGF(200 ng/주사 자리)를 피부내 주사하였다. 45 분후, 피부내 주사 자리의 사진을 찍은 다음, 4개의 점수 매기기 체계에 따라 진피로의 에반스 블루 염료의 혈관밖 유출(진피 청색화)에 대해 블라인드 관찰자가 점수를 매겼다(3=최대 청색화, 부형제-처리 동물의 반응의 $\geq 75\%$; 2=중간 청색화, 부형제-처리 동물의 $>25\%$ 그러나 $<75\%$ 1=최소 청색화, 부형제-처리 동물의 $\leq 25\%$; 0=동일 동물상의 식염수 주사 자리에 대해 동일한 청색화). (2마리의 각각의 동물로부터의)4개의 주사 자리에 대한 각각의 점수의 총계를 내고, 0~12 범위로 나타내는데, 점수가 낮을수록 항부종 활성이 높음을 지시한다; 모든 부형제-처리 군은 상기한 점수 매기기 체계에 기초하여 점수를 12로 매겼음을 주의.

[0956] VEGF가 아닌 작용제에 의해 유도된 부종에 영향을 주는 시험 제제의 능력도 시험하였다. 본 출원에 개시된 화합물은 예를 들면 하기에 나타낸 바와 같이 작용제로서 히스타민을 이용하여 유도된 부종 형성을 억제하였다.

처리	투여량 (mg/kg BW)	작용제로서 VEGF 사용시 점 수(0~12 범위)	작용제로서 히스 타민 사용시 점 수(0~12 범위)
부형제		12	12
6,7-(비스(4-히드록시페닐)- 프테리딘-4-일아민 설페이트 염	1.5 mg/kg	4	3
6,7-디페닐-프테리딘-4-올	1.5 mg/kg	3	4
3,4,5-트리히드록시-N-{2-(1H- 인돌-2-일)-페닐}-벤즈아미드	1.5 mg/kg	4	7
3,4,5-트리히드록시-N-(1H-인돌-2- 일)-벤즈아미드	1.5 mg/kg	5	7

[0957]

[0958] 작용제로서 VEGF 또는 히스타민을 사용하여 부종 방지능을 시험한 것을 제외하고는, 혈관 부종에 영향을 주는 시험 제제의 능력을 상기와 같이 시험하였다(각각 200 ng 및 10 µg/주사 자리).

[0959] 실시예 5

[0960] 심근 경색증의 감소

[0961] 심근 경색증 데이터

[0962] 시험 제제가 24 시간에서 경색 크기를 감소시키는지 측정하기 위해 근위 좌전하행 심장 동맥(LAD)을 60 분간 폐색한 후 재관류를 수행한 급성 심근 경색증의 설치류 모델을 사용하였다. 본 출원에 개시된 화합물의 몇몇 예들은 대조군에 비해 경색 크기를 크게 감소시켰다.

연구 번호	처리	투여량 (mg/kg BW)	경색(% AAR, 평균±SEM)	% 경색 감소
1	부형제		75.9±1.8	
	6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아 민 설페이트 염	1.5	60.6±1.8	20%
2	부형제		54.0±2.9	
	6,7-비스(3,4-디히드록시페닐)- 프테리딘-2,4,-디아민, 하이드로클로라이드 염	1.5	36.3±6.3	33%
3	부형제		54.0±2.9	
	3-[2,4-디아미노-6-(3-히드록시페닐)프테리 딘-7-일]페놀 디하이드로클로라이드 염	1.0	46.4±2.6	크지 않음
	3-[2,4-디아미노-6-(3-히드록시페닐)프테리 딘-7-일]페놀 디하이드로클로라이드 염	0.1	37.7±5.8	30%
4	부형제		61.9±3.1	
	4-[4-아미노-6-(3,4-디히드록시페닐)프테리 딘-7-일]벤젠-1,2-디올 클로라이드 염	1.0 mg/kg	40.1±2.0	35%
	4-[4-아미노-6-(3,4-디히드록시페닐)프테리 딘-7-일]벤젠-1,2-디올 클로라이드 염	0.1 mg/kg	37.1±2.6	40%
	6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아 민 하이드로클로라이드 염	1.0 mg/kg	39.1±7.5	37%
	6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아 민 하이드로클로라이드 염	0.1 mg/kg	39.1±4.2	37%
5	부형제		54.9±3.1	
	3-[2,4-디아미노-6-(3-히드록시페닐)프테리 딘-7-일]페놀 디브로마이드 염	0.5 mg/kg	31.6±6.2	42%
	6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-4-디아 민(PF1)	0.5 mg/kg	37.8±4.5	31%
	6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-4-디아 민(PF2)	0.5 mg/kg	35.4±1.8	35%
	6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-4-디아 민(PF5)	0.5 mg/kg	38.7±5.3	29%

[0963]

[0964] LAD의 60 분 폐색후 LAD 재관류에 의해 스프라그-돌리 래트(200~300 g 체중)에 심근 경색증을 발생시켰다. 재

관류 90 분후, 부형제 단독으로 또는 시험 제제를 정맥내 주사하였다. 처리 24 시간 후, 심장을 단축을 따라 절개하고, 트리페닐테트라졸륨 클로라이드를 사용하여 착색시켜 경색된 심근으로부터 생존가능한 범위를 그린 후, LAD를 재결찰하고 알칼리 블루 염료를 정맥내 주사함으로써 허혈 구역(위험 영역, AAR)의 범위를 그렸다. 그 다음 위험 영역의 퍼센트로서 경색 영역을 계산하기 위해 형태계측학 소프트웨어를 이용하여 사진 이미지를 분석하였다.

[0965] 연구 1: 군 크기 N=5-6; 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민 설페이트 염은 부형제 대조군과 상이하다 ($P<0.0005$).

[0966] 연구 2: 군 크기 N=5; 6,7-비스(3,4-디히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민 하이드로클로라이드 염은 부형제 대조군과 상이하다($P<0.035$).

[0967] 연구 3: 군 크기 N=3-5; 0.1 mg/kg에서 3-[2,4-디아미노-6-(3-히드록시페닐)프테리딘-7-일]페놀 디하이드로클로라이드 염은 부형제 대조군과 상이하다($P<0.03$).

[0968] 연구 4: 군 크기 N=4-5; 모든 4-[4-아미노-6-(3,4-디히드록시페닐)프테리딘-7-일]벤젠-1,2-디올 클로라이드 염 및 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민 하이드로클로라이드 염 처리 군은 부형제 대조군과 상이하다($P<0.02$).

[0969] 연구 5: 세개의 생성물 제제(PF1=20 mM pH 3의 구연산 완충액중 2.8% 히드록시프로필- β -시클로텍스트린, 1.84% PEG400 및 0.009% EDTA; PF2=20 mM pH 3의 구연산 완충액중 1.8% 히드록시프로필- β -시클로텍스트린 및 0.06% 폴리비닐피롤리돈; PF3=20 mM pH 3의 구연산 완충액중 0.8% 설펜부틸에테르- β -시클로텍스트린 및 0.03% 폴리비닐피롤리돈)의 하나로서 6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민을 전달한 반면, 3-[2,4-디아미노-6-(3-히드록시페닐)프테리딘-7-일]페놀 디브로마이드 염을 8% PEG400(부형제)에 전달하였다. 군 크기 N=5-6; 모든 처리군은 부형제 대조군이 상이하다($P<0.05$).

[0970] 3-[2,4-디아미노-6-(3-히드록시페닐)프테리딘-7-일]페놀 디하이드로클로라이드 염 투여(0.1 mg/kg에서)의 시간을 다양화한 것을 제외하고는, 하기 연구를 상기한 바와 같이 수행하였다. 하나의 군에서, 3-[2,4-디아미노-6-(3-히드록시페닐)프테리딘-7-일]페놀 디하이드로클로라이드 염을 폐색 60 분후 및 240 분후에 투여하였다.

처리	투여 시간 (폐색후 분)	경색(% AAR, 평균 $\pm$ SEM)	% 경색 감소
부형제	60	54.0 $\pm$ 2.9	
3-[2,4-디아미노-6-(3-히드록시페닐)프테리딘-7-일]페놀 디하이드로클로라이드 염	60	21.6 $\pm$ 5.7	60%
3-[2,4-디아미노-6-(3-히드록시페닐)프테리딘-7-일]페놀 디하이드로클로라이드 염	120	18.8 $\pm$ 5.6	65%
3-[2,4-디아미노-6-(3-히드록시페닐)프테리딘-7-일]페놀 디하이드로클로라이드 염	240	19.1 $\pm$ 4.0	65%
3-[2,4-디아미노-6-(3-히드록시페닐)프테리딘-7-일]페놀 디하이드로클로라이드 염	60 및 240	24.2 $\pm$ 4.9	55%

[0971]

[0972] 군 크기 N=4-5; 모든 3-[2,4-디아미노-6-(3-히드록시페닐)프테리딘-7-일]페놀 디하이드로클로라이드 염 처리군은 부형제 대조군이 상이하다($P<0.001$).

[0973] 출중 데이터

[0974] 시험 제제가 24 시간에서 경색을 감소시키는지를 측정하기 위해 중뇌 동맥이 영구 폐색된 뇌 출중의 설치류 모델을 이용하였다. 본 출원에 개시된 화합물의 몇몇 예는 대조군과 비교시 경색 크기를 크게 감소시키고, Src 키나아제 억제제와 같이 참고문헌에 개시된 두개의 시판중인 화합물(PP1 및 SU6656)보다 큰 정도로 감소시켰다.

연구 번호	처리	mm ³ 경색 영역 (평균±SEM)	% 경색 감소
1	부형제	42.4±6.25	---
	PPI	35.4±6.4	크지 않음
	SU6656	24.3±5.3	크지 않음
	6,7-디-피라딘-2-일-프테리딘-4-일아민	27.2±2.63	크지 않음
	6,7-디페닐-프테리딘-2,4-디올	20.2±4.19	52%
	N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-프탈람산	15.6±5.16	63%
2	부형제	39.0±5.0	---
	6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민, 설페이트 염	18.3±2.6	53%

[0975]

[0976]

소작 도구를 이용하여 중뇌 동맥을 영구 결찰하고, 60 분후 부형제 단독(수중 50% PEG400)으로 또는 시험 제제 (1 mg/kg BW에서)를 정맥내 주사하여 뇌졸중을 생성시켰다. 24 시간 후, 뇌를 절개하고, 트리페닐테트라졸륨 클로라이드를 사용하여 착색시켜 경색된 조직으로부터 생존가능한 범위를 그렸다. 그 다음 경색 영역을 계산하기 위해 형태계측학 소프트웨어를 이용하여 사진 이미지를 분석하였다.

[0977]

연구 1: 군 크기 N=5-6; 6,7-디페닐-프테리딘-2,4-디올 및 N-(2-(1H-인돌-2-일)-페닐)-프탈람산 군은 부형제 대조군이 상이하다(각각 P<0.05 및 P<0.01).

[0978]

연구 2: 군 크기 N=6-7; 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민, 설페이트 염 군은 부형제 대조군과 상이하다(P<0.006).

[0979]

실시예 6

[0980]

Src족 키나아제, c-Src 및 Yes의 억제

[0981]

화학물의 두개의 Src족 키나아제(c-Src 및 Yes)의 활성 억제능을 직접 시험하였다. 하기 표는 대부분의 경우 ≤ 10 μM의 농도에서 하나 또는 양쪽 키나아제를 억제한 몇몇 화합물의 데이터를 나타낸다.

화합물	Src 키나아제 (IC ₅₀ 값)	Yes 키나아제 (IC ₅₀ 값)
6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2-아민	27.6 μM	3.8 μM
6,7-비스(3,4-디히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민, 하이드로클로라이드 염	2.6 μM	1.1 μM
2,3-(3,4-디히드록시페닐)-피리도[3,4-b]피라진-8-일아민	1.6 μM	1.0 μM
4-[4-아미노-6-(3,4-디히드록시페닐)프테리딘-7- 일]벤젠-1,2-디올 클로라이드 염	1.3 μM	ND
6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디올	1.8 μM	0.9 μM
3,4-디히드록시-N-[2-(1H-인돌-2-일)페닐]-벤즈아미드	337 nM	303 nM
2,3-비스(3,4-디히드록시페닐)-피리도[2,3-b]피라진-6-일 아민 디하이드로클로라이드 염	1.3 μM	756 nM
6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민 하이드로클 로라이드 염	10.0 μM	6.3 μM
4-[4-아미노-6-(3,4-디히드록시페닐)프테리딘-7- 일]벤젠-1,2-디올 메탄설포네이트	0.8 μM	ND
3-(3-아미노-벤조[1,2,4]트리아진-7-일)-페놀	12.0 μM	6.8 μM
7-나프탈렌-1-일-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아민	0.9 μM	9.3 μM
6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민 하이드로브로마이드 염	8.8 μM	ND
7-(2-트리플루오로메틸-페닐)-벤조[1,2,4]트리아진-3-일아 민	9.2 μM	7.0 μM
[7-(2,6-디메틸-페닐)-벤조[1,2,4]트리아진-3-일]-페닐-아 민	925 nM	822 nM
[7-(2,6-디메틸-페닐)-5-메틸-벤조[1,2,4]트리아진-3-일]- 페닐-아민	294 μM	ND
4-[(페닐-프테리딘-4-일아미노)-메틸]-벤젠-1,2-디올	420 μM	ND
4-[2-(6-페닐-프테리딘-4-일아미노)-에틸]-벤젠-1,2-디올	317 μM	ND

[0982]

[0983]

제조합 인간 c-Src 또는 Yes(280 ng/웰, 판베라사 제품, 미국 위스콘신주 매디슨 소재), ATP (3 μM), 티로신

키나아제 기질(PTK2, 250 μ M, 프로메가 주식회사 제품, 미국 위스콘신주 매디슨 소재) 및 시험 제제(1 nM~100 μ M) 범위의 농도에서 조합함으로써 96-웰 플레이트내에서 키나아제 반응을 수행하고; 사용된 완충액은 Src 키나아제 반응 완충액(업스테이트 USA사 제품, 미국 뉴욕주 레이크 플라시드 소재)이었다. 실온에서 90 분간 반응시킨 후, 잔류 ATP를 키나아제 활성의 척도로서 루시페라아제계 분석(키나아제글로, 프로메가 주식회사 제품)을 이용하여 측정하였다. 그 다음 네개의 웰로부터의 데이터를 평균을 내고, 이를 시험 화합물(프리즘 소프트웨어 패키지, 그래프 패드 소프트웨어사 제품, 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)에 대한 IC₅₀을 측정하기 위해 사용하였다. ND: 측정되지 않음.

[0984] 실시예 7

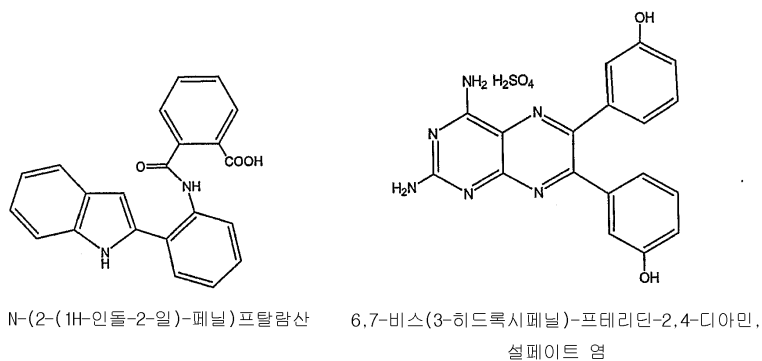
[0985] 본 발명의 화합물의 혈관형성에의 효과

[0986] 도 13 및 14에 대해 언급하자면, 혈관형성의 무린 모델이 화합물의 혈관형성 억제능을 심사하는 데 사용되었다. 그래프는 생체내에서 성공적으로 혈관형성을 억제한 본 출원의 화합물의 대표예를 나타낸다. 그래프에서, 화합물 A는 6,7-비스(4-히드록시페닐)-프테리딘-4-일아민 설페이트 염이다. 무흉선 WeHi(nu/nu) 마우스에 체온에서 피하 마개로 재빨리 고화되는 400 ng/ml의 bFGF 또는 VEGF(R & D 시스템)과 함께 융합된 400 μ l의 얼음 냉각 종양-유도성 세포의 매트릭스 기질인 마트리젤(백온-디킨슨)을 우선 주사하였다. 이어서 마우스에 4 일 동안 10 mg/kg의 지시된 화합물 처방으로 복강내 주사하였다. 4 일째에 0.5 mg의 FITC-결합 내피 특정 렉틴(반테리에아 심플리피카, 벡터 연구소) 제품을 정맥내 주사하였다. 렉틴 주사 20 분 후, 마우스를 안락사시킨 후, 마트리젤 마개를 빼내었고, 기계 분쇄로 PBS중에서 용해시키고, 각각의 마개의 형광 함량을 정량하였다. 5개 군으로부터의 값을 대조하여 나타난 값을 표준화하였다.

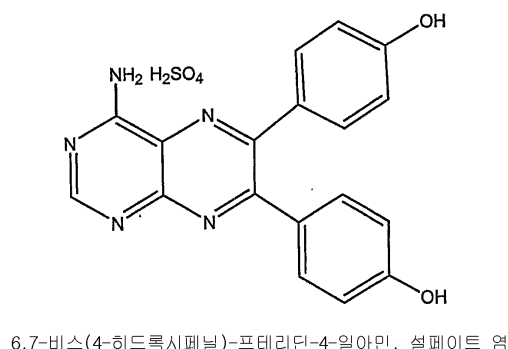
[0987] 본 발명을 현재 바람직한 구체예를 참조하여 설명하였으나, 본 발명의 정신을 벗어나지 않는 한 다양한 변형이 이루어질 수 있음을 이해해야 할 것이다. 따라서, 본 발명의 하기 청구 범위에 의해서만 한정된다.

도면

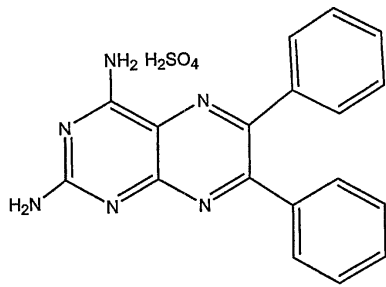
도면1a



도면1b

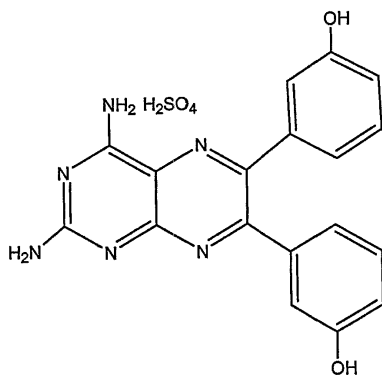


도면1c



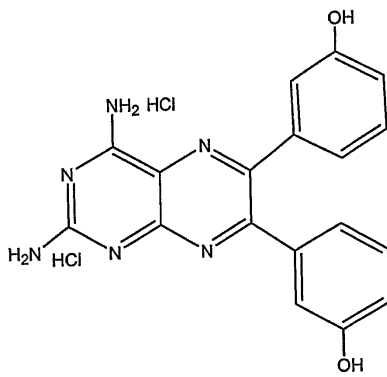
6,7-디페닐-프테리딘-2,4-디아민, 설페이트 염

도면1d



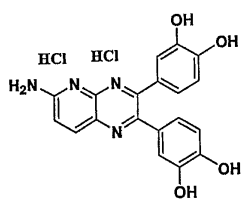
6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민,
설페이트 염

도면1e



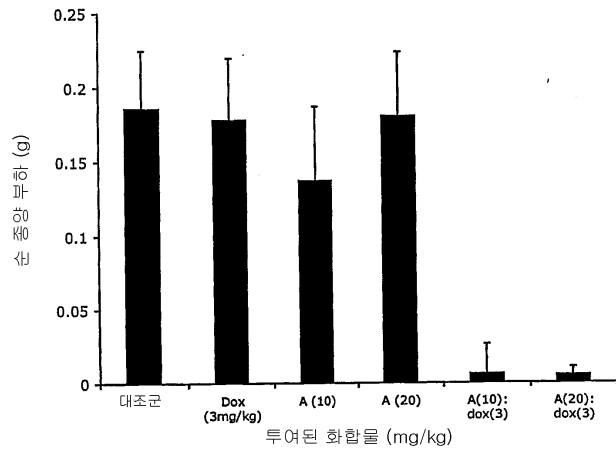
6,7-비스(3-히드록시페닐)-프테리딘-2,4-디아민,
디하이드로클로라이드 염

도면1f

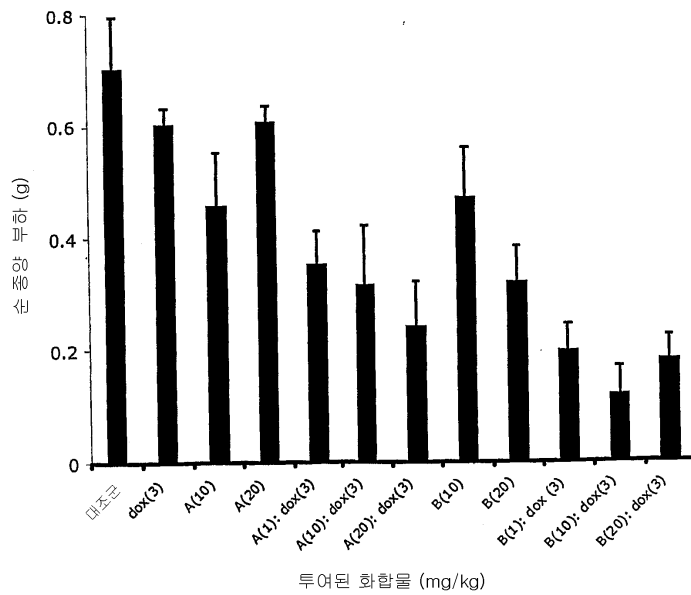


2,3-비스(3,4-디히드록시페닐)-피리도(2,3,b)-
피라진-6-일아민, 디하이드로클로라이드 염

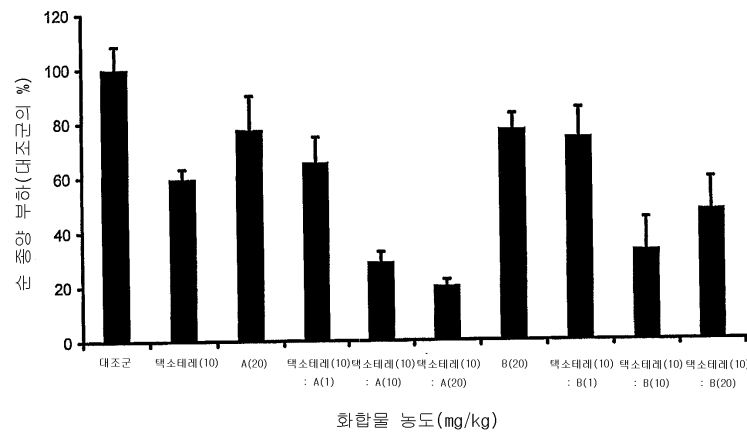
도면2



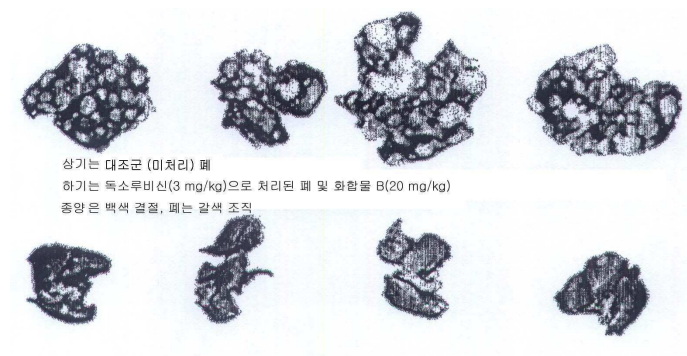
도면3



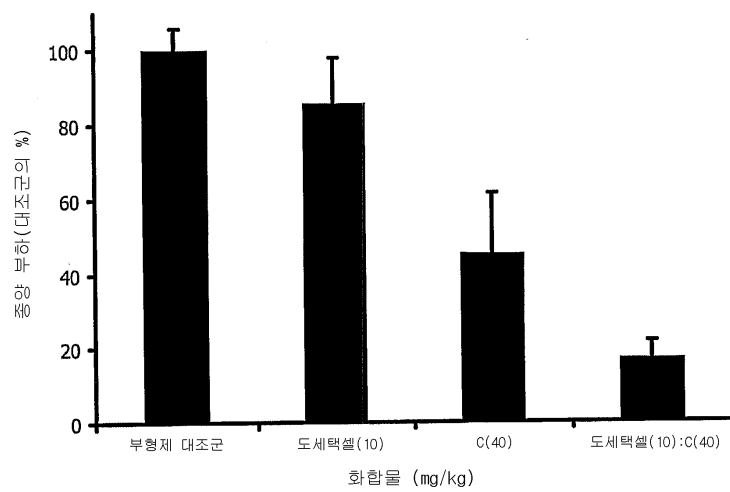
도면4



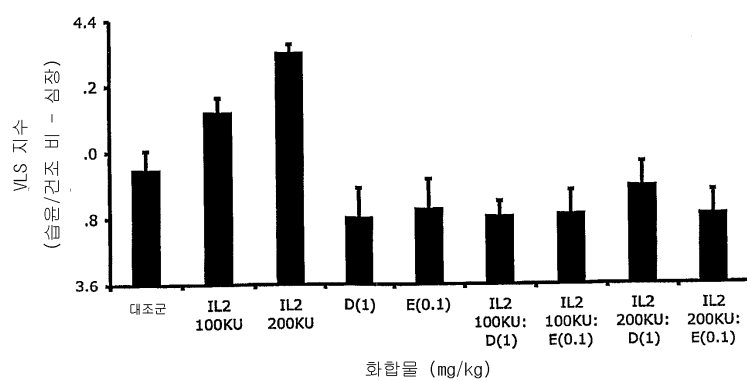
도면5



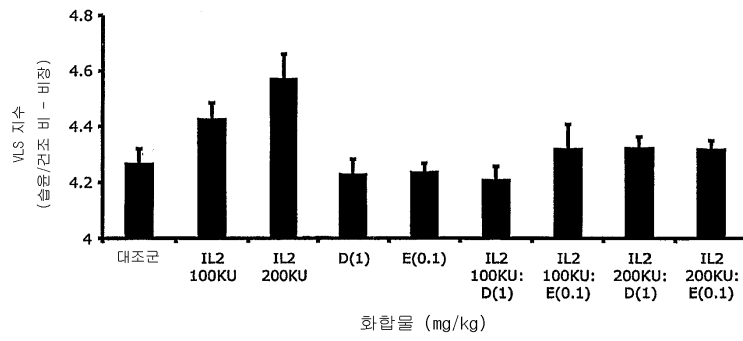
도면6



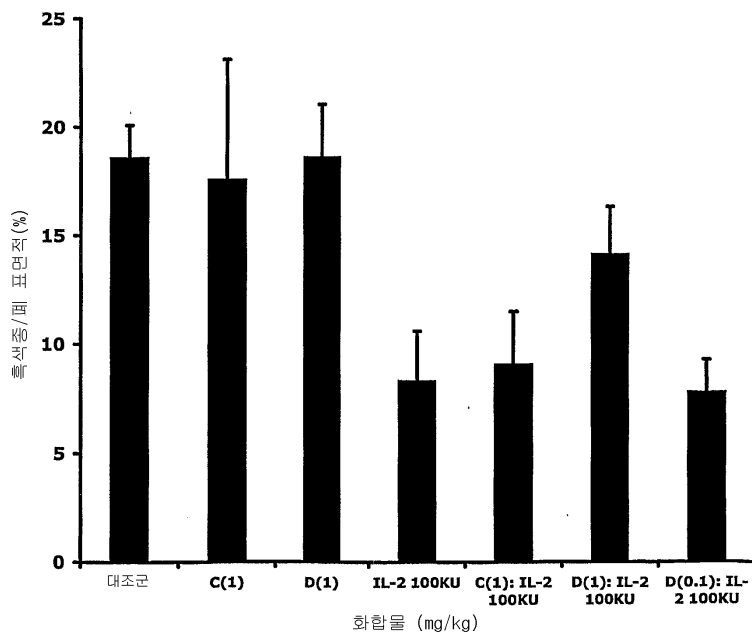
도면7



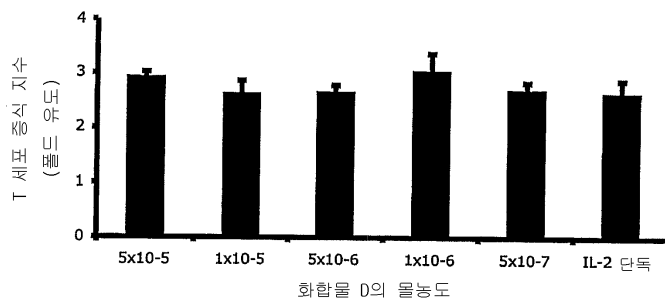
도면8



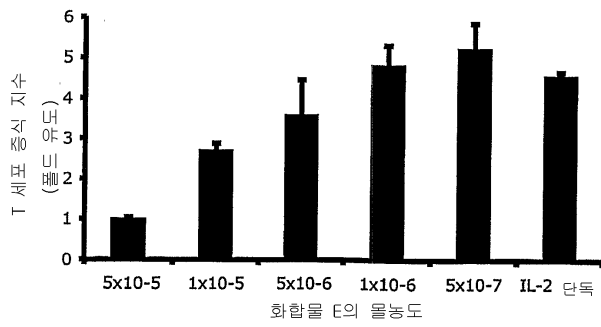
도면9



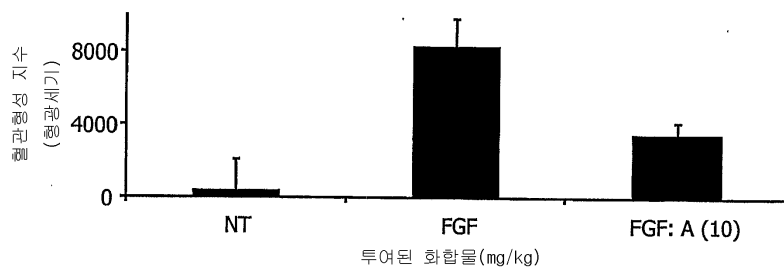
도면10



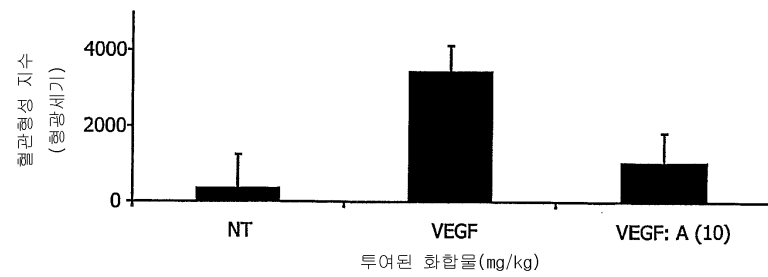
도면11



도면12



도면13



도면14

