



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.

A61K 31/4725 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

(45) 공고일자

2007년06월19일

(11) 등록번호

10-0728797

(24) 등록일자

2007년06월08일

(21) 출원번호	10-2006-7007122(분할)	(65) 공개번호	10-2006-0036494
(22) 출원일자	2006년04월13일	(43) 공개일자	2006년04월28일
심사청구일자	2006년04월13일		
번역문 제출일자	2006년04월13일		
(62) 원출원	특허10-2003-7003558	심사청구일자	2003년07월31일
	원출원일자 : 2003년03월11일	(87) 국제공개번호	WO 2002/22598
(86) 국제출원번호	PCT/US2001/042131	국제공개일자	2002년03월21일
국제출원일자	2001년09월11일		

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 성가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 에쿠아도르, 필리핀, 콜롬비아, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

EP 유럽특허 : 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키, 오스트리아,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우, 적도 기니,

(30) 우선권주장

60/232,159

2000년09월11일

미국(US)

(73) 특허권자

노바티스 백신즈 앤드 다이아그노스틱스 인코포레이티드

미합중국 캘리포니아 94608-2916 엠머리빌 호톤 스트리트 4560

(72) 발명자

렌하우 폴

미국 캘리포니아 94506 댄빌 스텟슨 드라이브 262

페치 사비나

미국 캘리포니아 94611 오클랜드 메리우드 드라이브 5834

매카쥬스키 팀
미국 캘리포니아 94553 마르티네즈 노워 코트 2514

샤퍼 신시아
미국 캘리포니아 94803 엘 소브란테 엘 그랜드 플레이스 4868

테일러 클라크
미국 캘리포니아 94706 알바니 아담스 스트리트 612

맥크레아 빌
미국 캘리포니아 94705 버클리 아미토 드라이브 1040

맥브라이드 크리스
미국 캘리포니아 94609 오클랜드 로우톤 애비뉴 4504

자잔 엘리사
미국 캘리포니아 94805 리치몬드 맥러프린 애비뉴 520

(74) 대리인
김정욱
박종혁
정삼영

(56) 선행기술조사문현
WO 98/13350 A1
WO 97/03069 A1

심사관 : 김경미

전체 청구항 수 : 총 2 항

(54) 티로신 키나제 억제제로서의 퀴놀리논 유도체

(57) 요약

화학식 I 및 II를 가지는 유기 화합물이 제공되며, 가변성은 여기 설명된 값들을 가진다. 약제는 유기 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하며, 이 유기 화합물 또는 유기 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 담체 및 물과 혼합함으로써 제조될 수 있다. 환자를 치료하는 방법은 필요한 환자에게 본 발명에 따르는 약제를 투여하는 것을 포함한다.

특허청구의 범위

청구항 1.

삭제

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 포함하는 맥관형 성 억제제.

청구항 6.

4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온을 포함하는 암 치료제.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 일반적으로 암을 포함한 맥관형성을 특징으로 하는 질환을 치료하는데 관한 것이다. 더 구체적으로, 여기 설명된 발명은 혈관내피 성장인자 수용체 티로신 키나제의 활성을 특징으로 하는 질환을 치료하는데 관한 것이다. 본 발명은 혈관내피 성장인자 수용체 티로신 키나제의 소분자 억제제, 그러한 억제제를 함유하는 약제, 그러한 약제로 환자를 치료하는 방법, 및 그러한 약제 및 억제제의 제조 방법을 제공한다.

모세관은 사람 신체의 거의 모든 조직까지 뻗어 있으며, 조직에 산소와 영양물을 공급할뿐 아니라 노폐물을 제거한다. 전형적인 조건하에서 모세관 안쪽의 내피세포는 분열하지 않으며, 따라서 모세관은 정상적으로는 성인 사람에서 수나 크기가 증가하지 않는다. 그러나, 조직이 손상되었을 때나 생리주기의 어떤 부분 동안과 같은 어떤 정상 조건하에서 모세관은 빠르게 증식하기 시작한다. 이미 존재하고 있는 혈관으로부터 새로운 모세관을 형성하는 이 과정은 맥관형성 또는 혈관신생으로서 알려져 있다. Folkman, J. Scientific American 275, 150-154 (1996) 참조. 상처치유 중의 맥관형성이 성인 일생 동안의 병리생리학적 혈관신생의 예이다. 상처치유 동안 추가의 모세관은 산소와 영양물의 공급을 제공하고 과립화 조직을 촉진하며 노폐물 제거를 돋는다. 치유 과정의 종료 후, 모세관은 정상적으로는 퇴화한다. Lymboussaki, A. "Vascular Endothelial Growth Factors and their Receptors in Embryos, Adults and in Tumors" Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, (1999).

또한, 맥관형성은 암세포의 성장에서 중요한 역할을 한다. 암세포의 온상이 일단 어떤 크기, 대략 1 내지 2mm의 직경에 도달하면 확산은 암세포에 충분한 산소 및 영양물을 공급하는데 충분치 못할 것이므로, 종양이 더 크게 자라기 위해서는 암세포가 혈액 공급을 발달시켜야 한다는 것이 알려져 있다. 따라서, 맥관형성의 억제는 암세포의 성장을 중지시킬 것으로 예상된다.

수용체 티로신 키나제(RTK)는 발달상의 세포 성장 및 분화, 성인 조직의 재형성 및 재생을 조절하는 트랜스멤브레인 폴리펩티드이다. Mustonen, T. et al. J. Cell Biology 129, 895-898 (1995); van der Geer, P. et al. Ann Rev. Cell Biol. 10, 251-337 (1994). 성장인자 또는 사이토카인으로 알려진 폴리펩티드 리간드가 RTK를 활성화한다고 알려져 있다. RTK의 신호화는 리간드 결합 및 수용체의 외부 도메인에서 입체구조의 이동을 수반하며, 그 결과 그것의 이량체화를 가져온다. Lymboussaki, A. "Vascular Endothelial Growth Factors and their Receptors in Embryos, Adults and in Tumors" Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, (1999); Ullrich, A. et al. Cell 61, 203-212 (1990). 리간드와 RTK의 결합은 특이적 티로신 잔기에서의 수용체 트랜스-인산화 및 이후의 세포질 기질 Id.의 인산화를 위한 촉매 도메인의 활성화를 가져온다.

RTK의 두 아파는 혈관내피에 특이적이다. 이것은 혈관내피 성장인자(VEGF) 아파 및 Tie 수용체 아파를 포함한다. 클래스 III RTK는 VEGFR-1, VEGFR-2, 및 VEGFR-3을 포함한다. Shibuya, M. et al. Oncogene 5, 519-525 (1990); Terman, B. et al. Oncogene 6, 1677-1683 (1991); Aprelikova, O. et al. Cancer Res. 52, 746-748 (1992).

VEGF 아파의 구성원은 혈관 투과성 및 내피세포 증식을 유발할 수 있다고 설명되었으며, 더 나아가서 맥관형성 및 혈관신생의 주요 유발인자로서 확인되었다. Ferrara, N. et al. Endocrinol. Rev. 18, 4-25(1997). VEGF는 VEGFR-1 및 VEGFR-2를 포함하는 RTK와 특이적 결합한다고 알려져 있다. DeVries, C. et al. Science 255, 989-991 (1992); Quinn, T. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 7533-7537 (1993). VEGF는 내피세포의 이동 및 증식을 자극하고, 시험관내 및 생체내에서 모두 맥관형성을 유발한다. Connolly, D. et al. J. Biol. Chem. 264, 20017-20024 (1989); Connolly, D. et al. J. Clin. Invest. 84, 1470-1478(1989); Ferrara, N. et al. Endocrinol. Rew. 18, 4-25 (1997); Leung, D. et al. Science 246, 1306-1309 (1989); Plouet, J. et al. EMBO J 8, 3801-3806 (1989).

맥관형성이 암의 성장에 결정적이며 VEGF 및 VEGF-RTK에 의해 제어된다고 알려졌기 때문에, VEGF-RTK의 길항제인 치료제를 개발하여, 맥관형성을 억제 또는 저지하고, 잘하면 종양 증식을 방해 또는 중단하기 위한 실질적인 노력이 시작되었다.

광범위한 화학적 화합물 및 조성물이 더 많은 VEGF-RTK 중 하나에 대해 활성을 가진다고 보고되었다. 예들은 WO 98/13350에 설명된 것들과 같은 퀴놀린 유도체, 아미노니코틴아미드 유도체(예를 들어, WO 01/55114 참조), 안티센스 화합물(예를 들어 WO 01/52904 참조), 펩티드의 태체(예를 들어, WO 01/52875 참조), 퀴나졸린 유도체(예를 들어, U. S. 특허 No. 6,258,951 참조), 단일클론 항체(예를 들어, EP 1 086 705 A1 참조), 다양한 5,10,15,20-테트라아릴-포르피린 및 5,10,15-트리아릴-코롤(예를 들어, WO 00/27379 참조), 헤테로고리 알칸술폰산 및 알칸카르복실산 유도체(예를 들어, DE 19841985 참조), 옥신돌릴퀴나졸린 유도체(예를 들어, WO 99/10349 참조), 1,4-디아자안트라신 유도체(예를 들어, U. S. 특허 No. 5,763,441 참조), 및 신놀린 유도체(예를 들어, WO 97/34876 참조), 및 다양한 인다졸 화합물(예를 들어, WO 01/02369 및 WO 01/53268 참조)을 포함한다.

최근 WO 01/29025, WO 01/62251, 및 WO 01/62252에 다양한 인돌릴 치환 화합물이 개시되었고, WO 01/28993에 다양한 벤즈이미다졸릴 화합물이 개시되었다. 보고된 바에 의하면 이들 화합물은 수용체-형 및 비-수용체 티로신 키나제 모두의 신호변환을 억제, 조정, 및/또는 조절할 수 있다고 한다. 개시된 화합물 중 일부는 인돌릴 또는 벤즈이미다졸릴기에 결합된 퀴놀론 단편을 함유한다.

4-히드록시 퀴놀론 및 4-히드록시 퀴놀린 유도체의 합성이 많은 참고문헌에 개시된다. 예를 들어, Ukrainets 등은 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린의 합성을 개시했다. Ukrainets, I. et al. Tet. Lett. 42, 7747-7748 (1995); Ukrainets, I. et al. Khimiya Geterotsiklichesikh Soedinii, 2, 239-241 (1992). 또한, Ukrainets은 1H-2-옥소-3-(2-벤즈이미다졸릴)-4-히드록시퀴놀린과 같은 다른 4-히드록시 퀴놀론 및 티오 유사체의 합성, 항경련 및 항티로이드 활성을 개시했다. Ukrainets, I. et al. Khimiya Geterotsiklichesikh Soedinii, 1, 105-108(1993); Ukrainets, I. et al. Khimiya Geterotsiklichesikh Soedinii, 8, 1105-1108 (1993); Ukrainets, I. et al., Chem. Heterocyclic Comp. 33, 600-604, (1997).

다양한 퀴놀린 유도체의 합성이 WO 97/48694에 개시된다. 이들 화합물은 핵 호르몬 수용체와 결합할 수 있으며, 골모세포 증식 및 골성장을 자극하는데 유용하다고 개시된다. 또한, 이 화합물들은 핵 호르몬 수용체 과에 관련된 질환의 치료 또는 예방에 유용하다고 개시된다.

퀴놀론의 벤젠 고리가 황기로 치환된 다양한 퀴놀린 유도체가 WO 92/18483에 개시된다. 이들 화합물은 약제에 유용하다고 개시되며, 의약으로서 개시된다.

퀴놀론 및 쿠마린 유도체는 의학 및 약제와 무관한 여러 용도에서 사용된다고 개시되었다. 광중합성 조성물에서의 사용이나 발광성을 위한 퀴놀론 유도체의 제조를 설명하는 참고문헌은 Okamoto 등이 제출한 U. S. 특허 No. 5,801,212; JP 8-29973; JP 7-43896; JP 6-9952; JP 63-258903; EP 797376; 및 DE 23 63 459를 포함한다.

VEGF-RTK-길항제 치료법을 제공할 수 있는 여러 가지 화학물질이 설명되었지만, 모세관 증식을 억제하고, 종양 성장을 억제하고, 및/또는 혈관내피 성장인자 수용체 티로신 키나제를 억제하는 화합물 및 그러한 화합물을 함유하는 약제에 대한 필요는 계속 존재한다. 또한, 필요한 환자에게 그러한 화합물 및 약제를 투여하기 위한 방법에 대한 필요도 존재한다.

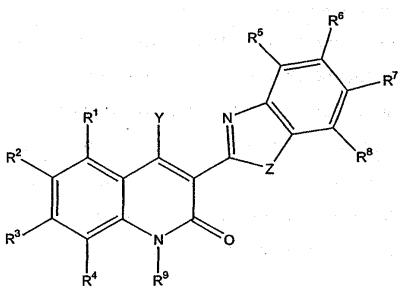
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 화합물, 이 화합물을 포함하는 약제, 약제를 제조하는 방법, 및 약제 및 화합물로 환자를 치료하는 방법을 제공한다.

발명의 구성

본 발명은 화학식 I를 가지는 제 1 군의 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명은 이 화합물의 토토머, 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 및 토토머의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다. 화학식 I는 다음의 구조를 가진다.

(화학식 I)



제 1 군의 화합물에서는, 상기 식에서

Y는 $-OR^{10}$ 기, $-C(=O)-R^{11}$ 기, $-NR^{12}R^{13}$ 기, 치환 또는 비치환 알카닐기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 포화 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기로부터 선택되고;

Z는 O, S, 또는 NR^{14} 기로부터 선택되고;

R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{15}$ 기, $-NR^{16}R^{17}$ 기, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 또는 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알카닐기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 디헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헤테로시클릴)(알킬)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헤테로시클릴)(아릴)아미노알킬기, 또는 $-C(=O)R^{18}$ 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^5 , R^6 , R^7 , 및 R^8 은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{19}$ 기, $-NR^{20}R^{21}$ 기, $-SH$, $-SR^{22}$ 기, $-S(=O)R^{23}$ 기, $-S(=O)_2R^{24}$ 기, $-CN$, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 또는 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알카닐기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, $-C(=O)R^{25}$ 기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(알킬)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R⁹ 및 R¹⁴는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, -OH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, 또는 -C(=O)-아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁰은 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)O-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂기, -C(=O)N(아릴)₂기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂기, -N(알킬)(아릴)기, -N(아릴)₂기, -NH(헤테로시클릴)기, -N(헤테로시클릴)₂기, -N(알킬)(헤테로시클릴)기, -N(아릴)(헤테로시클릴), -C(=O)NH(헤�테로시클릴)기, -C(=O)N(헤�테로시클릴)₂기, -C(=O)N(알킬)(헤�테로시클릴)기, -C(=O)N(아릴)(헤�테로시클릴)기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기로부터 선택되고;

R¹¹은 H, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂기, -N(아릴)₂기, -N(알킬)(아릴)기, -NH(헤테로시클릴)기, -N(헤�테로시클릴)₂기, -N(알킬)(헤�테로시클릴)기, -N(아릴)(헤�테로시클릴)기, -O-알킬기, O-아릴기, 헤�테로시클릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 아릴기로부터 선택되고;

R¹²는 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택되고;

R¹³은 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, -OH, 알콕시기, 아릴옥시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)O-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂기, -C(=O)N(아릴)₂기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -C(=O)N(아릴)(알킬)기, -C(=O)-헤테로시클릴기, -C(=O)-O-헤�ete로시클릴기, -C(=O)NH(헤�ete로시클릴)기, -C(=O)-N(헤�ete로시클릴)₂기, -C(=O)N(아릴)(헤�ete로시클릴)기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴옥시알킬기, 또는 -C(=O)-N(알킬)(헤�ete로시클릴)기로부터 선택되고;

R¹⁵ 및 R¹⁹는 동일 또는 상이할 수 있으며, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴알킬기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂기, -C(=O)N(아릴)₂기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -NH(헤�ete로시클릴)기, -N(헤�ete로시클릴)₂기, -N(알킬)(헤�ete로시클릴)기, -N(아릴)(헤�ete로시클릴)기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴아미노알킬, 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(알킬)아미노알킬, 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(아릴)아미노알킬, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁶ 및 R²⁰은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁷ 및 R²¹은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂기, -C(=O)N(아릴)₂기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)O-아릴기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미

노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, $-C(=O)-N$ -(헵테로시클릴)기, $-C(=O)-O-N$ -(헵테로시클릴)기, $-C(=O)NH$ (헵테로시클릴)기, $-C(=O)-N$ -(헵테로시클릴)₂기, $-C(=O)N$ (아릴)(헵테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디헵테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헵테로시클릴)(알킬)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헵테로시클릴)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴옥시알킬기, 또는 $-C(=O)-N$ (알킬)(헵테로시클릴)기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{18} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, $-NH_2$, $-NH$ (알킬)기, $-NH$ (아릴)기, $-N$ (알킬)₂기, $-N$ (아릴)₂기, $-N$ (알킬)(아릴)기, $-NH$ (헵테로시클릴)기, $-N$ (헵테로시클릴)(알킬)기, $-N$ (헵테로시클릴)(아릴)기, $-N$ (헵테로시클릴)₂기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, $-OH$, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, 헵테로시클릴옥시기, $-NHOH$, $-N$ (알킬)OH 기, $-N$ (아릴)OH 기, $-N$ (알킬)O-알킬기, $-N$ (아릴)O-알킬기, $-N$ (알킬)O-아릴기, 또는 $-N$ (아릴)O-아릴기로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

R^{22} 는 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헵테로시클릴기로부터 선택된다.

본 발명은 화학식 I를 가지는 화합물을 포함하는 제 2 군의 화합물, 이 화합물의 토토머, 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 및 토토머의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

제 2 군의 화합물에서,

Y는 $-OR^{10}$ 기, $-C(=O)-R^{11}$ 기, $-NR^{12}R^{13}$ 기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 포화 헵테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기로부터 선택되고;

Z는 O, S, 또는 NR^{14} 기로부터 선택되고;

R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{15}$ 기, $-NR^{16}R^{17}$ 기, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 및 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴알킬기, 또는 $-C(=O)R^{18}$ 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^5 , R^6 , R^7 , 및 R^8 은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{19}$ 기, $-NR^{20}R^{21}$ 기, $-SH$, $-SR^{22}$ 기, $-S(=O)R^{23}$ 기, $-S(=O)_2R^{24}$ 기, $-CN$, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 및 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴알킬기, $-C(=O)R^{25}$ 기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헵테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R^9 는 $-OH$, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, $-NH_2$, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 알킬기, 또는 $-C(=O)-$ 아릴기로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R¹⁰은 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)O-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂기, -C(=O)N(아릴)₂기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂기, -N(알킬)(아릴)기, -N(아릴)₂기, -C(=O)NH(헤테로시클릴)기, -C(=O)N(헤�테로시클릴)₂기, -C(=O)N(알킬)(헤테로시클릴)기, -C(=O)N(아릴)(헤테로시클릴)기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기로부터 선택되고;

R¹¹은 H, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂기, -N(알킬)(아릴)기, -NH(헤테로시클릴)기, -N(헤�테로시클릴)₂기, -N(알킬)(헤테로시클릴)기, -O-알킬기, O-아릴기, 치환 또는 비치환 알킬기, 또는 치환 또는 비치환 아릴기로부터 선택되고;

R¹²는 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택되고;

R¹³은 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, -OH, 알콕시기, 아릴옥시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)O-아릴기, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂기, -C(=O)N(아릴)₂기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, -C(=O)-헤테로시클릴기, -C(=O)-O-헤테로시클릴기, -C(=O)NH(헤�테로시클릴)기, -C(=O)N(헤�테로시클릴)₂기, -C(=O)N(아릴)(헤�테로시클릴)기, -C(=O)-N(알킬)(헤�테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 선택되고;

R¹⁴는 H, -OH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, 치환 또는 비치환 알킬기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, 또는 -C(=O)-아릴기로부터 선택되고;

R¹⁵ 및 R¹⁹는 동일 또는 상이할 수 있으며, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂기, -C(=O)N(아릴)₂기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬, 치환 또는 비치환 디헤테로시클릴아미노알킬, 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(알킬)아미노알킬, 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(아릴)아미노알킬, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁶ 및 R²⁰은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁷ 및 R²¹은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂기, -C(=O)N(아릴)₂기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)O-아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, -C(=O)-헤�ete로시클릴기, -C(=O)-O-헤�ete로시클릴기, -C(=O)NH(헤�ete로시클릴)기, -C(=O)-N(헤�ete로시클릴)

릴)₂ 기, -C(=O)N(아릴)(헵테로시클릴)기, -C(=O)-N(알킬)(헵테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헵테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁸, R²³, R²⁴, 및 R²⁵는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂ 기, -N(아릴)₂ 기, -N(알킬)(아릴)기, -NH(헵테로시클릴)기, -N(헵테로시클릴)(알킬)기, -N(헵테로시클릴)(아릴)기, -N(헵테로시클릴)₂ 기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, -OH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, -NHOH, -N(알킬)OH 기, -N(아릴)OH 기, -N(알킬)O-알킬기, -N(아릴)O-알킬기, -N(알킬)O-아릴기, 또는 -N(아릴)O-아릴기로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

R²²는 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헵테로시클릴기로부터 선택된다.

본 발명은 화학식 I를 가지는 화합물을 포함하는 제 3 군의 화합물, 이 화합물의 토토며, 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 및 토토며의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

제 3 군의 화합물에서,

Y는 -OH, SH, 알킬티오기, 아릴티오기, -OR¹⁰ 기, -C(=O)-R¹¹ 기, -NR¹²R¹³ 기, -CN, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 아랄킬기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 또는 치환 또는 비치환아릴옥시알킬기로부터 선택되고;

Z는 O, S, 또는 NR¹⁴ 기로부터 선택되고;

R¹, R², R³, 및 R⁴는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO₂, -OH, -OR¹⁵ 기, -NR¹⁶R¹⁷ 기, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 또는 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, 또는 -C(=O)R¹⁸ 기로부터 독립적으로 선택되고;

R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, -NO₂, -OH, -OR¹⁹ 기, -NR²⁰R²¹ 기, -SH, -SR²² 기, -S(=O)R²³ 기, -S(=O)₂R²⁴ 기, -CN, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 또는 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, -C(=O)R²⁵ 기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R⁹ 및 R¹⁴는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, -OH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, 또는 -C(=O)-아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁰은 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)O-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂ 기, -C(=O)N(아릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂ 기, -N(알킬)(아릴)기, -N(아릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(헤테로시클릴)기, 또는 -C(=O)N(아릴)(헤테로시클릴)기로부터 선택되고;

R¹¹은 H, -OH, 알콕시기, 아릴옥시기, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂ 기, -N(아릴)₂ 기, -N(알킬)(아릴)기, 치환 또는 비치환 알킬기, -NH(헤테로시클릴)기, -N(헤�테로시클릴)₂ 기, -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 또는 치환 또는 비치환 아릴기로부터 선택되고;

R¹²는 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택되고;

R¹³은 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, -OH, 알콕시기, 아릴옥시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)O-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂ 기, -C(=O)N(아릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -C(=O)-헤테로시클릴기, -C(=O)-O-헤�ete로시클릴기, -C(=O)NH(헤�ete로시클릴)기, -C(=O)N(헤�ete로시클릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(헤�ete로시클릴)기, -C(=O)N(아릴)(헤�ete로시클릴)기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴옥시알킬기로부터 선택되고;

R¹⁵ 및 R¹⁹는 동일 또는 상이할 수 있으며, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴알킬기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂ 기, -C(=O)N(아릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴아미노알킬, 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(알킬)아미노알킬, 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(아릴)아미노알킬, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁶ 및 R²⁰은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁷ 및 R²¹은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂ 기, -C(=O)N(아릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)O-아릴기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, -C(=O)-헤�ete로시클릴기, -C(=O)-O-헤�ete로시클릴기, -C(=O)NH(헤�ete로시클릴)기, -C(=O)-N(헤�ete로시클릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(헤�ete로시클릴)기, -C(=O)-N(아릴)(헤�ete로시클릴)기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{18} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 동일 또는 상이 할 수 있으며, H , $-NH_2$, $-NH(\text{알킬})$ 기, $-NH(\text{아릴})$ 기, $-N(\text{알킬})_2$ 기, $-N(\text{아릴})_2$ 기, $-N(\text{알킬})(\text{아릴})$ 기, $-NH(\text{헵테로시클릴})$ 기, $-N(\text{헵테로시클릴})(\text{알킬})$ 기, $-N(\text{헵테로시클릴})(\text{아릴})$ 기, $-N(\text{헵테로시클릴})_2$ 기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, $-OH$, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴기, $-NHOH$, $-N(\text{알킬})OH$ 기, $-N(\text{아릴})OH$ 기, $-N(\text{알킬})O-\text{알킬}$ 기, $-N(\text{아릴})O-\text{알킬}$ 기, $-N(\text{알킬})O-\text{아릴}$ 기, 또는 $-N(\text{아릴})O-\text{아릴}$ 기로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

R^{22} 는 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헵테로시클릴기로부터 선택된다.

제 3 군의 화합물에서, R^5 , R^6 , R^7 , 또는 R^8 중 적어도 하나는 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 포화 헵테로시클릴기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시알킬기; $-OR^{19}$ 기(여기서, R^{19} 는 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-\text{아릴}$ 기, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(\text{알킬})$ 기, $-C(=O)NH(\text{아릴})$ 기, $-C(=O)N(\text{알킬})_2$ 기, $-C(=O)N(\text{아릴})_2$ 기, $-C(=O)N(\text{알킬})(\text{아릴})$ 기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴(알킬)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 및 비치환 헤테로시클릴옥시알킬기로부터 선택된다); $-NR^{20}R^{21}$ 기(여기서, R^{20} 은 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기로부터 선택된다); $-NR^{20}R^{21}$ 기(여기서, R^{21} 은 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-\text{아릴}$ 기, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(\text{알킬})$ 기, $-C(=O)NH(\text{아릴})$ 기, $-C(=O)N(\text{알킬})_2$ 기, $-C(=O)N(\text{아릴})_2$ 기, $-C(=O)N(\text{알킬})(\text{아릴})$ 기, $-C(=O)O-\text{알킬}$ 기, $-C(=O)O-\text{아릴}$ 기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴(알킬)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시알킬기로부터 선택된다); 또는 $-C(=O)R^{25}$ 기(여기서, R^{25} 는 H , $-NH_2$, $-NH(\text{알킬})$ 기, $-NH(\text{아릴})$ 기, $-N(\text{알킬})_2$ 기, $-N(\text{아릴})_2$ 기, $-N(\text{알킬})(\text{아릴})$ 기, $-NH(\text{헵테로시클릴})$ 기, $-N(\text{헵테로시클릴})(\text{알킬})$ 기, $-N(\text{헵테로시클릴})(\text{아릴})$ 기, $-N(\text{헵테로시클릴})_2$ 기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기로부터 선택된다)로부터 선택된다.

본 발명은 화학식 I를 가지는 제 4 군의 화합물, 이 화합물의 토토며, 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 및 토토며의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

제 4 군의 화합물에서,

Y는 $-OH$, SH , 알킬티오기, 아릴티오기, $-OR^{10}$ 기, $-C(=O)-R^{11}$ 기, $-NR^{12}R^{13}$ 기, $-CN$, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 아랄킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴(알킬)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시알킬기로부터 선택되고;

Z는 O, S, 또는 NR^{14} 기로부터 선택되고;

R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO₂, -OH, -OR¹⁵ 기, -NR¹⁶R¹⁷ 기, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 또는 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 또는 -C(=O)R¹⁸ 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^5 , R^6 , R^7 , 및 R^8 은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, -NO₂, -OH, -OR¹⁹ 기, -NR²⁰R²¹ 기, -SH, -SR²² 기, -S(=O)R²³ 기, -S(=O)₂R²⁴ 기, -CN, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 또는 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, -C(=O)R²⁵ 기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R^9 및 R^{14} 는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, -OH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, 또는 -C(=O)-아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{10} 은 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)O-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂ 기, -C(=O)N(아릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂ 기, -N(알킬)(아릴)기, -N(아릴)₂ 기, -C(=O)NH(헤테로시클릴)기, -C(=O)N(헤테로시클릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(헤테로시클릴)기, 또는 -C(=O)N(아릴)(헤테로시클릴)기로부터 선택되고;

R^{11} 은 H, -OH, 알콕시기, 아릴옥시기, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂ 기, -N(아릴)₂ 기, -N(알킬)(아릴)기, 치환 또는 비치환 알킬기, -NH(헤테로시클릴)기, -N(헤테로시클릴)₂ 기, -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 또는 치환 또는 비치환 아릴기로부터 선택되고;

R^{12} 는 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택되고;

R^{13} 은 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, -OH, 알콕시기, 아릴옥시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂ 기, -C(=O)N(아릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -C(=O)N(아릴)(아릴)기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -C(=O)N(아릴)(아릴)기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -C(=O)N(아릴)(아릴)기, -C(=O)N(알킬)(헤테로시클릴)기, -C(=O)N(헤테로시클릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(헤테로시클릴)기, -C(=O)N(아릴)(헤테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 선택되고;

R^{15} 및 R^{19} 는 동일 또는 상이할 수 있으며, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알

킬)기, $-C(=O)NH$ (아릴)기, $-C(=O)N(알킬)_2$ 기, $-C(=O)N(아릴)_2$ 기, $-C(=O)N(알킬)(아릴)$ 기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴아미노알킬, 치환 또는 비치환 디헤테로시클릴아미노알킬, 치환 또는 비치환 (헤테로시클릴)(알킬)아미노알킬, 치환 또는 비치환 (헤�테로시클릴)(아릴)아미노알킬, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{16} 및 R^{20} 은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{17} 및 R^{21} 은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-알킬$ 기, $-C(=O)-아릴$ 기, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (알킬)기, $-C(=O)NH$ (아릴)기, $-C(=O)N(알킬)_2$ 기, $-C(=O)N(아릴)_2$ 기, $-C(=O)N(알킬)(아릴)$ 기, $-C(=O)O-$ 알킬기, $-C(=O)O-$ 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, $-C(=O)-$ 헤테로시클릴기, $-C(=O)-O-$ 헤테로시클릴기, $-C(=O)NH$ (헤테로시클릴)기, $-C(=O)-N$ (헤테로시클릴) $_2$ 기, $-C(=O)-N(알킬)(헤테로시클릴)$ 기, $-C(=O)-N(아릴)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{18} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, $-NH_2$, $-NH$ (알킬)기, $-NH$ (아릴)기, $-N(알킬)_2$ 기, $-N(아릴)_2$ 기, $-N(알킬)(아릴)$ 기, $-NH$ (헤테로시클릴)기, $-N$ (헤테로시클릴)(알킬)기, $-N$ (헤테로시클릴)(아릴)기, $-N$ (헤테로시클릴) $_2$ 기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, $-OH$, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, $-NHOH$, $-N(알킬)OH$ 기, $-N(아릴)OH$ 기, $-N(알킬)O-$ 알킬기, $-N(아릴)O-$ 알킬기, $-N(알킬)O-$ 아릴기, 또는 $-N(아릴)O-$ 아릴기로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

R^{22} 는 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택된다.

제 4 군의 화합물에서, R^1 , R^2 , R^3 , 또는 R^4 중 적어도 하나는 $-OR^{15}$ 기이고, R^{15} 는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(알킬)아미노알킬기, 또는 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(아릴)아미노알킬기로부터 선택된다.

상술된 제 1, 제 2, 또는 제 3 군 중 어느 것에서 바람직한 화합물은 Z가 $-NR^{14}$ 인 화합물이다. 또한, 제 4 군의 바람직한 화합물은 Z가 $-NR^{10}$ 인 화합물이다.

제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 군의 화합물에 따르는 바람직한 화합물은 Y가 $-OR^{10}$ 기, $-NR^{12}R^{13}$ 기, 또는 치환 또는 비치환 알카닐기인 화합물이다.

제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 군의 다른 바람직한 화합물은 R^1 이 H, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알콕시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택된 화합물이다.

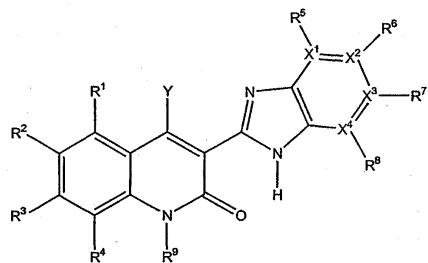
더 이상으로, R^2 가 H, F, Cl, $-NO_2$, 치환 및 비치환 헤�테로시클릴알콕시기, 및 치환 및 비치환 헤�테로시클릴기로 구성되는 군으로부터 선택된 제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 군의 화합물이 제공된다.

더 이상으로, R⁶ 또는 R⁷이 알킬기인 제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 군의 화합물이 제공된다. 더 이상으로, 4가지 군의 바람직한 화합물은 R⁶ 또는 R⁷이 -OR¹⁹ 기이고, R¹⁹가 알킬기, 아릴기, 헤테로시클릴기, 또는 헤�테로시클릴알킬기인 화합물이다.

제 4 군의 화합물의 바람직한 화합물은 R¹이 -OR¹⁵ 기이고, R¹⁵가 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 디헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴(알킬)아미노알킬기, 또는 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(아릴)아미노알킬기로부터 선택된 화합물이다.

더 이상으로, 본 발명은 화학식 II를 가지는 화합물을 제공한다. 본 발명은 이 화합물의 토토머, 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 및 토토머의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다. 화학식 II는 다음의 구조를 가진다.

(화학식 II)



상기 식에서,

Y는 H, -OH, -OR¹⁰ 기, -SH, -SR¹¹ 기, -NR¹²R¹³ 기, -CN, -C(=O)-R¹⁴ 기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 아랄킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴(알킬)아미노알킬기, 또는 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(아릴)아미노알킬기로부터 선택되고;

X¹, X², X³, 및 X⁴는 C 또는 N으로부터 선택되며, X¹, X², X³, 및 X⁴ 중 적어도 하나는 N이고;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, -NO₂, -CN, -OH, -OR¹⁵ 기, -NR¹⁶R¹⁷ 기, -C(=O)R¹⁸ 기, -SH, -SR¹⁹ 기, -S(=O)R²⁰ 기, S(=O)₂R²¹ 기, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 또는 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴(알킬)아미노알킬기, 또는 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(아릴)아미노알킬기로부터 선택되어; X¹이 N이라면 R⁵는 존재하지 않거나 H이고; X²가 N이라면 R⁶은 존재하지 않거나 H이고; X³이 N이라면 R⁷은 존재하지 않거나 H이고; X⁴가 N이라면 R⁸은 존재하지 않거나 H이고;

R^9 는 H, -OH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, 또는 -C(=O)-아릴기로부터 선택되고;

R^{10} 은 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂기, -C(=O)N(아릴)₂기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂기, -N(아릴)₂기, -C(=O)NH(헤테로시클릴)기, -C(=O)N(헤�테로시클릴)₂기, -C(=O)N(알킬)(헤�테로시클릴)기, 또는 -C(=O)N(아릴)(헤�테로시클릴)기로부터 선택되고;

R^{11} 및 R^{19} 는 동일 또는 상이할 수 있으며, 치환 또는 비치환 알킬기, 또는 치환 또는 비치환 아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{12} 는 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택되고;

R^{13} 은 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, -OH, 알콕시기, 아릴옥시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂기, -C(=O)N(아릴)₂기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -C(=O)N(아릴)(알킬)기, 또는 -C(=O)N(아릴)(헤테로시클릴)기로부터 선택되고;

R^{14} 는 H, -OH, 알콕시기, 아릴옥시기, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂기, -N(아릴)₂기, -N(알킬)(아릴)기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, -NH(헤테로시클릴)기, -N(헤�테로시클릴)₂기, -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 또는 -N(아릴)(헤�테로시클릴)기로부터 선택되고;

R^{12} 및 R^{13} 은 함께 결합하여 5 내지 7원 포화 또는 불포화, 치환 또는 비치환 N-함유 고리를 형성할 수 있고;

R^{15} 는 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂기, -C(=O)N(아릴)₂기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헤테로시클릴)(알킬)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헤�테로시클릴)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 헤드록시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 선택되고;

R^{16} 은 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택되고;

R^{17} 은 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂기, -C(=O)N(아릴)₂기, -C

$(=O)N$ (알킬)(아릴)기, $-C(=O)O$ -알킬기, $-C(=O)O$ -아릴기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (아릴)(알킬)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-C(=O)$ -헤테로시클릴기, $-C(=O)-O$ -헤테로시클릴기, $-C(=O)NH$ (헤테로시클릴)기, $-C(=O)-N$ (헤테로시클릴)₂ 기, $-C(=O)-N$ (알킬)(헤테로시클릴)기, $-C(=O)-N$ (아릴)(헤�테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기, $-OH$, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, 또는 $-NH_2$ 기로부터 선택되고;

R^{16} 및 R^{17} 은 함께 결합하여 5 내지 7원 포화 또는 불포화, 치환 또는 비치환 N-함유 고리를 형성할 수 있고; 그리고

R^{18} , R^{20} , 및 R^{21} 은 동일 또는 상이할 수 있으며, H , $-NH_2$, $-NH$ (알킬)기, $-NH$ (아릴)기, $-N$ (알킬)₂ 기, $-N$ (아릴)₂ 기, $-N$ (알킬)(아릴)기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, $-OH$, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, $-NHOH$, $-N$ (알킬)OH 기, $-N$ (아릴)OH 기, $-N$ (알킬)O-알킬기, $-N$ (아릴)O-알킬기, $-N$ (알킬)O-아릴기, 또는 $-N$ (아릴)O-아릴기로부터 독립적으로 선택된다.

또한, 화학식 II의 바람직한 화합물은 Y가 H , $-OH$, $-OR^{10}$ 기, 또는 $-NR^{12}R^{13}$ 기로부터 선택된 화합물이다.

화학식 II를 가지는 또 다른 바람직한 화합물은 X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 중 적어도 2개가 C이며 해당 치환기 R^5 , R^6 , R^7 , 및 R^8 은 수소이고, X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 중 적어도 하나는 N이고, 화합물의 나머지 부분은 상술된 화합물 중 어느 것과 일치하는 화합물이다.

화학식 II의 또 다른 더 바람직한 화합물은 R^6 또는 R^7 이 알킬기이고, 화합물의 나머지 부분은 상술된 화합물 중 어느 것과 일치하는 화합물이다.

화학식 II의 또 다른 화합물은 R^6 또는 R^7 이 $-OR^{15}$ 기이며, R^{15} 는 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤�테로시클릴알킬기이고, 분자의 나머지 부분은 상술된 화합물 중 어느 것과 일치하는 화합물이다.

화학식 II를 가지는 또 더 이상의 화합물은 R^1 이 H , 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알콕시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택된 화합물이다.

화학식 II를 가지는 또 다른 화합물은 R^2 가 H , F , Cl , $-NO_2$, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알콕시기로부터 선택된 화합물이다.

상술된 화합물 중 어느 것을 약학적으로 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 본 발명에 따르는 약제가 제공된다.

본 발명에 따르는 약제의 유효량을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 혈관내피 성장인자 수용체 티로신 키나제의 억제제를 필요로 하는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

본 발명의 더 이상의 목적, 특징 및 장점이 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 수용체 티로신 키나제의 길항제로서, 더 구체적으로는 bFGF 및/또는 VEGF-RTK 기능의 억제제로서 작용하는 신규 화합물을 제공한다. 여기서 제공된 화합물은 VEGF-RTK의 억제제를 필요로 하는 환자를 치료하는데 유용한 약제로 조제될 수 있으며, 특히 특정한 구체예에서는 모세관 증식을 줄이고 암을 치료하는 조성물 및 방법을 제공한다.

다음의 약자 및 정의가 본 명세서 전체에서 사용된다.

"VEGF"는 혈관내피 성장인자를 나타내는 약자이다.

"RTK"는 수용체 티로신 키나제를 나타내는 약자이다.

"VEGF-RTK"는 혈관내피 성장인자 수용체 티로신 키나제를 나타내는 약자이다.

"Flt-1"은 혈관내피 성장인자 수용체-1 또는 "VEGFR1"이라고도 알려진 fms-형 티로신 키나제-1을 나타내는 약자이다.

"KDR"은 혈관내피 성장인자 수용체-2 또는 "VEGFR2"라고도 알려진 키나제-삽입 도메인-함유 수용체를 나타내는 약자이다.

"bFGF"은 염기성 섬유모세포 성장인자를 나타내는 약자이다.

"bFGFR"은 염기성 섬유모세포 성장인자 수용체를 나타내는 약자이다.

일반적으로, 수소 또는 H와 같은 어떤 요소에 대한 참조는 이 요소의 모든 동위원소를 포함한다는 의미이다. 예를 들어, R기가 수소 또는 H를 포함한다고 정의된다면 그것은 또한 중수소 또는 삼중수소를 포함한다.

문구 "비치환 알킬"은 헤테로 원자를 함유하지 않는 알킬기로 간주한다. 따라서, 이 문구는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 등과 같은 직쇄 알킬기를 포함한다. 또한, 이 문구는 직쇄 알킬기의 분기쇄 이성질체를 포함하며, 제한은 없지만 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)$ (CH_2CH_3), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)$ (CH_2CH_3), 및 다른 것들을 예시의 방식으로 포함한다. 또한, 이 문구는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸과 같은 고리 알킬기를 포함하며, 그러한 고리는 상기 정의된 직쇄 및 분기쇄 알킬기로 치환된다. 또한, 이 문구는 제한은 없지만 아다만틸, 노르보르닐, 및 비시클로[2.2.2]옥틸과 같은 다고리 알킬기를 포함하며, 그러한 고리는 상기 정의된 직쇄 및 분기쇄 알킬로 치환된다. 따라서, 문구 "비치환 알킬기"는 일차 알킬기, 이차 알킬기, 및 삼차 알키기를 포함한다. 비치환 알킬기는 모 화합물의 하나 이상의 탄소 원자(들), 산소 원자(들), 질소 원자(들) 및/또는 황 원자(들)에 결합될 수 있다. 바람직한 비치환 알킬기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 직쇄 및 분기쇄 알킬기 및 고리 알킬기를 포함한다. 더 바람직한 그러한 비치환 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 더욱 더 바람직한 그러한 기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 가진다. 가장 바람직한 비치환 알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 가지는 직쇄 및 분기쇄 알킬기를 포함하며, 메틸, 에틸, 프로필, 및 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 를 포함한다.

문구 "치환 알킬"은 탄소(들) 또는 수소(들)과의 하나 이상의 결합이 비-수소 또는 비-탄소 원자, 예를 들어 제한은 없지만 F, Cl, Br, 및 I와 같은 할로겐화물의 할로겐 원자; 히드록실기, 알콕시기, 아릴옥시기, 및 에스테르기와 같은 기들의 산소 원자; 티올기, 알킬 및 아릴 술피드기, 술폰기, 술포닐기, 및 술폭시드기와 같은 기들의 황 원자; 아민, 아미드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, N-옥시드, 이미드, 및 엔아민과 같은 기들의 질소 원자; 트리알킬실릴기, 디알킬아릴실릴기, 알킬디아릴실릴기, 및 트리아릴실릴기와 같은 기들의 규소 원자; 및 다양한 다른 기들의 다른 헤테로 원자와의 결합으로 대체된 상기 정의된 비치환 알킬기로 간주한다. 또한, 치환 알킬기는 탄소(들) 또는 수소(들) 원자와의 하나 이상의 결합이 카르보닐, 카르복실, 및 에스테르기의 산소; 이민, 옥심, 히드라존, 및 니트릴과 같은 기들의 질소와 같은 헤테로 원자와의 결합으로 대체된 기들을 포함한다. 바람직한 치환 알킬기는 그 중에서도 탄소 또는 수소 원자와의 하나 이상의 결합이 불소 원자와의 하나 이상의 결합으로 대체된 알킬기들을 포함한다. 치환 알킬기의 한 예는 트리플루오로메틸기 및 트리플루오로메틸기를 함유하는 다른 알킬기이다. 다른 알킬기는 탄소 또는 수소 원자와의 하나 이상의 결합이 산소 원자와의 결합으로 대체되어서, 치환 알킬기가 히드록실, 알콕시, 아릴옥시기, 또는 헤테로시클릴옥시기를 함유하게 된 것들을 포함한다. 또 다른 알킬기는 아민, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, (알킬)(아릴)아민, 디아릴아민, 헤테로시클릴아민, (알킬)(헤테로시클릴)아민, (아릴)(헤테로시클릴)아민, 또는 디헤테로시클릴아민기를 가지는 알킬기를 포함한다.

문구 "비치환 아릴"은 헤테로 원자를 함유하지 않는 아릴기로 간주한다. 따라서, 이 문구는 제한은 없지만 페닐, 비페닐, 안트라세닐, 나프테닐과 같은 기들을 예시의 방식으로 포함한다. 문구 "비치환 아릴"은 나프탈렌과 같은 축합 고리를 함유하는 기들을 포함하지만, 여기서는 톨릴과 같은 아릴기는 아래 설명된 치환 아릴기로 생각하기 때문에, 이 문구는 고리 구성

원 중 하나에 결합된 알킬 또는 할로기와 같은 다른 기들을 가지는 아릴기는 포함하지 않는다. 바람직한 비치환 아릴기는 페닐이다. 그러나, 비치환 아릴기는 모 화합물의 하나 이상의 탄소 원자(들), 산소 원자(들), 질소 원자(들), 및/또는 황 원자(들)에 결합될 수 있다.

문구 "치환 아릴기"는 치환 알킬기와 비치환 알킬기의 관계와 마찬가지로 비치환 아릴기에 관하여 동일한 의미를 가진다. 그러나, 치환 아릴기는 또한 방향족 탄소 중 하나가 상술된 비-탄소 또는 비-수소 원자 중 하나에 결합된 아릴기들을 포함하고, 또한 아릴기의 하나 이상의 방향족 탄소가 여기 정의된 치환 및/또는 비치환 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기에 결합된 아릴기들을 포함한다. 이것은 아릴기의 2개 탄소 원자가 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기의 2개 원자와 결합되어 융합 고리 시스템(예를 들어, 디히드로나프틸 또는 테트라히드로나프틸)을 규정하는 결합 배치를 포함한다. 따라서, 문구 "치환 아릴"은 제한은 없지만 톨릴, 및 그 중에서도 히드록시페닐을 포함한다.

문구 "비치환 알케닐"은 상기 정의된 비치환 알킬기에 관하여 설명된 것들과 같은 직쇄 및 분기쇄 및 고리기로 간주하며, 단 적어도 하나의 이중 결합이 2개 탄소 원자 사이에 존재한다. 예들은 제한은 없지만 비닐, $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 시클로헥사디에닐, 부타디에틸, 펜타디에틸, 및 그 중에서도 헥사디에닐을 포함한다.

문구 "치환 알케닐"은 치환 알킬기와 비치환 알킬기의 관계와 마찬가지로 비치환 알케닐에 관하여 동일한 의미를 가진다. 치환 알케닐기는 비-탄소 또는 비-수소 원자가 다른 탄소와의 탄소 이중 결합에 결합된 알케닐기들, 및 비-탄소 또는 비-수소 원자 중 하나가 다른 탄소와의 이중 결합에 연루되지 않은 탄소에 결합된 것들을 포함한다.

문구 "비치환 알킬"은 상기 정의된 비치환 알킬기에 관하여 설명된 것들과 같은 직쇄 및 분기쇄기로 간주하며, 단 적어도 하나의 삼중 결합이 2개 탄소 원자 사이에 존재한다. 예들은 제한은 없지만 $-C\equiv C(H)$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-C(H_2)C\equiv C(H)$, $-C(H)_2C\equiv C(CH_3)$, 및 그 중에서도 $-C(H)_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ 를 포함한다.

문구 "치환 알키닐"은 치환 알킬기와 비치환 알킬기의 관계와 마찬가지로 비치환 알키닐기에 관하여 동일한 의미를 가진다. 치환 알키닐기는 비-탄소 또는 비-수소 원자가 다른 탄소와 삼중 결합된 탄소에 결합된 알키닐기들, 및 비-탄소 또는 비-수소 원자가 다른 탄소와의 삼중 결합에 연루되지 않은 탄소에 결합된 것들을 포함한다.

문구 "비치환 아랄킬"은 비치환 알킬기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 아릴기와의 결합으로 대체된 상기 정의된 비치환 알킬기로 간주한다. 예를 들어, 메틸($-CH_3$)은 비치환 알킬기이다. 메틸의 탄소가 벤젠의 탄소에 결합된 것과 같이, 만일 메틸기의 수소 원자가 페닐기와의 결합으로 대체된다면, 이 화합물은 비치환 아랄킬기(즉, 벤질기)가 된다. 따라서, 이 문구는 제한은 없지만 벤질, 디페닐메틸, 및 그 중에서도 1-페닐에틸($-CH(C_6H_5)(CH_3)$)과 같은 기들을 포함한다.

문구 "치환 아랄킬"은 치환 아릴기와 비치환 아릴기의 관계와 마찬가지로 비치환 아랄킬기에 관하여 동일한 의미를 가진다. 그러나, 치환 아랄킬기는 또한 이 기의 알킬 부분의 탄소 또는 수소 결합이 비-탄소 또는 비-수소 원자와의 결합으로 대체된 기들을 포함한다. 치환 아랄킬기의 예들을 제한은 없지만 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{C}_6\text{H}_5)$, 및 그 중에서도 $-\text{CH}_2(2\text{-메틸페닐})$ 을 포함하다.

하는 불포화 축합 헤테로고리기, 예를 들어 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤즈옥사지닐(예를 들어, 2H-1,4-벤즈옥사지닐 등); 1 내지 3개 황 원자 및 1 내지 3개 질소 원자를 함유하는 불포화 3 내지 8원 고리, 예를 들어 제한은 없지만 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴(예를 들어, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴 등); 1 내지 2개 황 원자 및 1 내지 3개 질소 원자를 함유하는 포화 3 내지 8원 고리, 예를 들어 제한은 없지만 티아졸로디닐; 1 내지 2개 황 원자를 함유하는 포화 및 불포화 3 내지 8원 고리, 예를 들어 제한은 없지만 티에닐, 디히드로디티이닐, 디히드로디티오닐, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오피란; 1 내지 2개 황 원자 및 1 내지 3개 질소 원자를 함유하는 불포화 축합 헤�테로환 고리, 예를 들어 제한은 없지만 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조티아지닐(예를 들어, 2H-1,4-벤조티아지닐 등), 디히드로벤조티아지닐(예를 들어, 2H-3,4-디히드로벤조티아지닐 등); 산소 원자를 함유하는 불포화 3 내지 8원 고리, 예를 들어 제한은 없지만 푸릴; 1 내지 2개 산소 원자를 함유하는 불포화 축합 헤�테로환 고리, 예를 들어 벤조디옥소릴(예를 들어, 1,3-벤조디옥소일 등); 산소 원자 및 1 내지 2개 황 원자를 함유하는 불포화 3 내지 8원 고리, 예를 들어 제한은 없지만 디히드로옥사티이닐; 1 내지 2개 산소 원자 및 1 내지 2개 황 원자를 함유하는 포화 3 내지 8원 고리, 예를 들어 1,4-옥사티안; 1 내지 2개 황 원자를 함유하는 불포화 축합 고리, 예를 들어 벤조티에닐, 벤조디티이닐; 및 산소 원자 및 1 내지 2개 산소 원자를 함유하는 불포화 축합 헤�테로환 고리, 예를 들어 벤즈옥사티이닐을 포함한다. 또한, 헤테로시클릴기는 고리에 있는 하나 이상의 S 원자가 하나 또는 2개의 산소 원자와 이중 결합된 상술된 것들을 포함한다(슬록시드 및 슬폰). 예를 들어, 헤테로시클릴기는 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오피란 옥시드, 및 테트라히드로티오피란 1,1-디옥시드를 포함한다. 바람직한 헤�테로시클릴기는 5 또는 6 고리 구성원을 함유한다. 더 바람직한 헤�테로시클릴기는 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 아미다졸, 피라졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라졸, 티오모르풀린, 티오모르폴린의 S 원자가 하나 이상의 O 원자에 결합된 티오모르풀린, 피롤, 호모피페라진, 옥사졸리딘-2-온, 피롤리딘-2-온, 옥사졸, 퀴누클리딘, 티아졸, 이속사졸, 푸란, 및 테트라히드로푸란을 포함한다.

문구 "치환 헤테로시클릴"은 고리 구성원 중 하나가 치환 알킬기 및 치환 아릴기에 관하여 상술된 것과 같은 비-수소 원자에 결합된 상기 정의된 비치환 헤�테로시클릴기로 간주한다. 예들은 제한은 없지만 2-메틸벤즈이미다졸릴, 5-메틸벤즈이미다졸릴, 5-클로로벤즈티아졸릴, 1-메틸피페라지닐, 및 그 중에서도 2-클로로피리딜을 포함한다.

문구 "비치환 헤�테로시클릴알킬"은 비치환 알킬기의 수소 또는 탄소 결합이 상기 정의된 헤�테로시클릴기와의 결합으로 대체된 상기 정의된 비치환 알킬기로 간주한다. 예를 들어, 메틸(-CH₃)은 비치환 알킬기이다. 메틸의 탄소가 피리딘의 탄소 2(피리딘의 N에 결합된 탄소 중 하나) 또는 피리딘의 탄소 3 또는 4에 결합된 것과 같이, 만일 메틸기의 수소 원자가 헤테로시클릴기와의 결합으로 대체된다면, 이 화합물은 비치환 헤�테로시클릴알킬기가 된다.

문구 "치환 헤�테로시클릴알킬"은 치환 아랄킬기와 비치환 아랄킬기의 관계와 마찬가지로 비치환 헤�테로시클릴알킬기에 관하여 동일한 의미를 가진다. 그러나, 치환 헤�테로시클릴알킬기는 또한 비-수소 원자가 헤�테로시클릴알킬기의 헤테로시클릴기와 있는 헤테로 원자, 예를 들어 제한은 없지만 피페리디닐알킬기의 피페리딘 고리에 있는 질소 원자에 결합된 기들을 포함한다.

문구 "비치환 알킬아미노알킬"은 탄소 또는 수소 결합이 상기 정의된 수소 원자 및 비치환 알킬기에 결합된 질소 원자와의 결합으로 대체된 상기 정의된 비치환 알킬기로 간주한다. 예를 들어, 메틸(-CH₃)은 비치환 알킬기이다. 만일 메틸기의 수소 원자가 수소 원자 및 에틸기에 결합된 질소 원자와의 결합으로 대체된다면, 결과의 화합물은 비치환 알킬아미노알킬기인 -CH₂-N(H)(CH₂CH₃)가 된다.

문구 "치환 알킬아미노알킬"은 상기 정의된 비치환 알킬아미노알킬기로 간주하며, 단 이 경우 알킬기 중 하나 또는 둘다에 있는 탄소 또는 수소 원자와의 하나 이상의 결합이 치환 알킬기에 관하여 상술된 비-탄소 또는 비-수소 원자와의 결합으로 대체되는데, 단 모든 알킬아미노알킬기에 질소 원자와의 결합이 있다는 것 만으로는 모든 알킬아미노알킬기가 치환되었다고 할 수 없다. 그러나, 치환 알킬아미노알킬기는 이 기의 질소 원자에 결합된 수소가 비-탄소 및 비-수소 원자로 대체된 기들을 포함한다.

문구 "비치환 디알킬아미노알킬"은 탄소 결합 또는 수소 결합이 상기 정의된 2개의 다른 유사한 또는 상이한 비치환 알킬기에 결합된 질소 원자와의 결합으로 대체된 상기 정의된 비치환 알킬기로 간주한다.

문구 "치환 디알킬아미노알킬"은 알킬기 중 하나 이상에 있는 탄소 또는 수소 원자와의 하나 이상의 결합이 치환 알킬기에 관하여 설명된 비-탄소 및 비-수소 원자와의 결합으로 대체된 상기 정의된 비치환 디알킬아미노알킬기로 간주한다. 모든 디알킬아미노알킬기에 질소 원자와의 결합이 있다는 것 만으로는 모든 디알킬아미노알킬기가 치환되었다고 할 수 없다.

문구 "비치환 헤테로시클릴옥시알킬"은 탄소 결합 또는 수소 결합이 상기 정의된 비치환 헤�테로시클릴기에 결합된 산소 원자와의 결합으로 대체된 상기 정의된 비치환 알킬기로 간주한다.

문구 "치환 헤�테로시클릴옥시알킬"은 헤�테로시클릴옥시알킬기의 알킬기의 탄소 또는 수소기와의 결합이 치환 알킬기에 관하여 상술된 비-탄소 및 비-수소 원자에 결합되거나, 또는 헤�테로시클릴옥시알킬기의 헤�테로시클릴기가 상기 정의된 치환 헤�테로시클릴기인 상기 정의된 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로 간주한다.

문구 "비치환 아릴아미노알킬"은 탄소 결합 또는 수소 결합이 상기 정의된 적어도 하나의 비치환 아릴기에 결합된 질소 원자와의 결합으로 대체된 상기 정의된 비치환 알킬기로 간주한다.

문구 "치환 아릴아미노알킬"은 상기 정의된 비치환 아릴아미노알킬기로 간주하며, 단 아릴아미노알킬기의 알킬기가 상기 정의된 치환 알킬기이거나, 또는 아릴아미노알킬기의 아릴기가 치환 아릴기인데, 단 모든 아릴아미노알킬기에 질소 원자와의 결합이 있다는 것 만으로는 모든 아릴아미노알킬기가 치환되었다고 할 수 없다. 그러나, 치환 아릴아미노알킬기는 이 기의 질소 원자에 결합된 수소가 비-탄소 및 비-수소 원자로 대체된 기들을 포함한다.

문구 "비치환 헤�테로시클릴아미노알킬"은 탄소 또는 수소 결합이 상기 정의된 적어도 하나의 비치환 헤�테로시클릴기에 결합된 질소 원자와의 결합으로 대체된 상기 정의된 비치환 알킬기로 간주한다.

문구 "치환 헤�테로시클릴아미노알킬"은 헤�테로시클릴기가 상기 정의된 치환 헤�테로시클릴기이거나, 및/또는 알킬기가 상기 정의된 치환 알킬기인 상기 정의된 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기로 간주한다. 모든 헤�테로시클릴아미노알킬기에 질소 원자와의 결합이 있다는 것 만으로는 모든 헤�테로시클릴아미노알킬기가 치환되었다고 할 수 없다. 그러나, 치환 헤테로시클릴아미노알킬기는 이 기의 질소 원자에 결합된 수소가 비-탄소 및 비-수소 원자로 대체된 기들을 포함한다.

문구 "비치환 알킬아미노알콕시"는 탄소 또는 수소 결합이 모 화합물에 결합된 산소 원자와의 결합으로 대체되고, 치환 알킬기의 다른 탄소 또는 수소 결합이 상기 정의된 수소 원자 및 비치환 알킬기에 결합된 질소 원자에 결합된 상기 정의된 비치환 알킬기로 간주한다.

문구 "치환 알킬아미노알콕시"는 모 화합물에 결합된 산소 원자에 결합된 알킬기의 탄소 또는 수소 원자가 치환 알킬기에 관하여 상기 논의된 비-탄소 및 비-수소 원자와의 하나 이상의 결합으로 대체되거나, 및/또는 아미노기에 결합된 수소가 비-탄소 및 비-수소 원자에 결합된 경우, 및/또는 아민의 질소에 결합된 알킬기가 치환 알킬기에 관하여 상술된 비-탄소 및 비-수소 원자와 결합된 경우의 상기 정의된 비치환 알킬아미노알콕시기로 간주한다. 모든 알킬아미노알콕시기에 아민 및 알콕시 작용기가 존재한다는 것 만으로는 모든 그러한 기가 치환 알킬아미노알콕시기라고 할 수 없다.

문구 "비치환 디알킬아미노알콕시"는 탄소 또는 수소 결합이 모 화합물에 결합된 산소 원자와의 결합으로 대체되고, 비치환 알킬기의 다른 탄소 또는 수소 결합이 상기 정의된 2개의 다른 유사한 또는 상이한 비치환 알킬기에 결합된 질소 원자에 결합된 상기 정의된 비치환 알킬기로 간주한다.

문구 "치환 디알킬아미노알콕시"는 모 화합물에 결합된 산소 원자에 결합된 알킬기의 탄소 또는 수소 원자와의 결합이 치환 알킬기에 관하여 상기 논의된 비-탄소 및 비-수소 원자와의 하나 이상의 결합으로 대체되거나, 및/또는 아민의 질소에 결합된 알킬기 중 하나 이상이 치환 알킬기에 관하여 상술된 비-탄소 및 비-수소 원자에 결합된 경우의 상기 정의된 비치환 디알킬아미노알콕시기로 간주한다. 모든 디알킬아미노알콕시기에 아민 및 알콕시 작용기가 존재한다는 것 만으로는 모든 그러한 기가 치환 디알킬아미노알콕시기라고 할 수 없다.

문구 "비치환 헤테로시클릴옥시"는 수소 원자와의 결합이 상기 정의된 다른 비치환 헤�테로시클릴기의 고리 원자와의 결합으로 대체된 히드록실기(-OH)로 간주한다.

문구 "치환 헤�테로시클릴옥시"는 수소 원자와의 결합이 상기 정의된 다른 치환 헤�테로시클로기의 고리 원자와의 결합으로 대체된 히드록실기(-OH)로 간주한다.

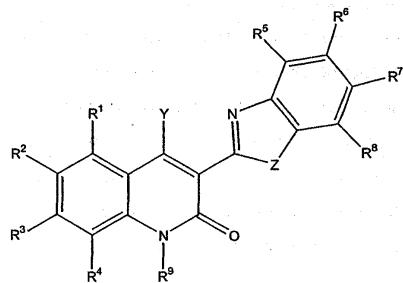
히드록실기, 아민기, 및 술프히드릴기에 관하여 용어 "보호된"은 Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999)에 서술된 것들과 같은, 당업자에게 공지된 보호기를 사용하여 바람직하지 않은 반응으로부터 보호된 이들 작용기의 형태로 간주하며, 이것은 이 책에 서술된 과정을 사용하여 첨가 또는 제거될 수 있다. 보호된 히드록실기의 예는 제한은 없지만, 히드록실기와 제한은 없지만 t-부틸디

메틸-클로로실란, 트리메틸클로로실란, 트리이소프로필클로로실란, 트리에틸클로로실란과 같은 시약의 반응에 의해 얻어진 것들과 같은 실릴 에테르; 제한은 없지만 메톡시메틸 에테르, 메틸티오메틸 에테르, 벤질옥시메틸 에테르, t-부톡시메틸 에테르, 알릴 에테르, 벤질 에테르와 같은 치환 메틸 및 에틸 에테르; 제한은 없지만 벤조일포르메이트, 포르메이트, 아세테이트, 트리클로로아세테이트, 및 트리플루오로아세테이트와 같은 에스테르를 포함한다. 보호된 아민기의 예는 제한은 없지만 포름아미드, 아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 및 벤즈아미드와 같은 아미드; 프탈이미드, 및 디티오숙신이미드와 같은 이미드; 및 다른 것들을 포함한다. 보호된 술프히드릴기의 예는 제한은 없지만 S-벤질 티오에테르, 및 S-4-피콜릴 티오에테르와 같은 티오에테르; 헤미티오, 디티오 및 아미노티오 아세탈과 같은 치환 S-메틸 유도체; 및 다른 것들을 포함한다.

"약학적으로 허용되는 염"은 무기염기, 유기염기, 무기산, 유기산, 또는 염기성 또는 산성 아미노산과의 염을 포함한다. 무기염기의 염으로서, 본 발명은 예를 들어 나트륨 또는 칼륨과 같은 알칼리 금속; 칼슘 및 마그네슘 또는 알루미늄과 같은 알칼리 토금속; 및 암모니아를 포함한다. 유기염기의 염으로서, 본 발명은 예를 들어 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 및 트리에탄올아민을 포함한다. 무기산의 염으로서, 본 발명은 예를 들어 염산, 봉수소산, 질산, 황산, 및 인산을 포함한다. 유기산의 염으로서, 본 발명은 예를 들어 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 숙신산, 말산, 메탄슬론산, 벤젠슬론산, 및 p-톨루엔슬론산을 포함한다. 염기성 아미노산의 염으로서, 본 발명은 예를 들어 알루기닌, 리신, 및 오르니틴을 포함한다. 산성 아미노산은 예를 들어 아스파르트산 및 글루탐산을 포함한다.

일반적으로, 본 발명은 화학식 I을 가지는 화합물을 포함하는 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명은 이 화합물의 토토며, 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 및 토토며의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다. 화학식 I은 다음의 구조를 가진다.

(화학식 I)



화학식 I을 가지는 바람직한 화합물은 4가지 군 중 하나의 범위 내에 있는 것들이다.

제 1 군의 화합물에서,

Y는 $-OR^{10}$ 기, $-C(=O)-R^{11}$ 기, $-NR^{12}R^{13}$ 기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 포화 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기로부터 선택되고;

Z는 O, S, 또는 NR^{14} 기로부터 선택되고;

R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{15}$ 기, $-NR^{16}R^{17}$ 기, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 또는 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 디헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헤테로시클릴)(알킬)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(아릴)아미노알킬기, 또는 $-C(=O)R^{18}$ 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^5 , R^6 , R^7 , 및 R^8 은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{19}$ 기, $-NR^{20}R^{21}$ 기, $-SH$, $-SR^{22}$ 기, $-S(=O)R^{23}$ 기, $-S(=O)_2R^{24}$ 기, $-CN$, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 또는 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-C(=O)R^{25}$ 기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헤테로시클릴)(알킬)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헤테로시클릴)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R^9 및 R^{14} 는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, $-OH$, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, $-NH_2$, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 알킬기, 또는 $-C(=O)-$ 아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{10} 은 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 알킬기, $-C(=O)-$ 아릴기, $-C(=O)O-$ 알킬기, $-C(=O)O-$ 아릴기, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (알킬)기, $-C(=O)NH$ (아릴)기, $-C(=O)N$ (알킬)₂ 기, $-C(=O)N$ (아릴)₂ 기, $-C(=O)N$ (알킬)(아릴)기, $-NH_2$, $-NH$ (알킬)기, $-NH$ (아릴)기, $-N$ (알킬)₂ 기, $-N$ (알킬)(아릴)기, $-N$ (아릴)₂ 기, $-NH$ (헤테로시클릴)기, $-N$ (헤�테로시클릴)₂ 기, $-N$ (알킬)(헤테로시클릴)기, $-N$ (아릴)(헤�테로시클릴), $-C(=O)NH$ (헤테로시클릴)기, $-C(=O)N$ (헤�테로시클릴)₂ 기, $-C(=O)N$ (알킬)(헤�테로시클릴)기, $-C(=O)N$ (아릴)(溷테로시클릴)기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기로부터 선택되고;

R^{11} 은 H, $-NH_2$, $-NH$ (알킬)기, $-NH$ (아릴)기, $-N$ (알킬)₂ 기, $-N$ (아릴)₂ 기, $-N$ (알킬)(아릴)기, $-NH$ (溷테로시클릴)기, $-N$ (溷테로시클릴)₂ 기, $-N$ (알킬)(溷테로시클릴)기, $-N$ (아릴)(溷테로시클릴)기, $-O-$ 알킬기, O-아릴기, 헤테로시클릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 아릴기로부터 선택되고;

R^{12} 는 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택되고;

R^{13} 은 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, $-OH$, 알콕시기, 아릴옥시기, $-NH_2$, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 알킬기, $-C(=O)-$ 아릴기, $-C(=O)O-$ 알킬기, $-C(=O)O-$ 아릴기, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (알킬)기, $-C(=O)NH$ (아릴)기, $-C(=O)N$ (알킬)₂ 기, $-C(=O)N$ (아릴)₂ 기, $-C(=O)N$ (알킬)(아릴)기, $-C(=O)-$ 溷테로시클릴기, $-C(=O)-$ 溷테로시클릴기, $-C(=O)NH$ (溷테로시클릴)기, $-C(=O)-N$ (溷테로시클릴)₂ 기, $-C(=O)N$ (아릴)(溷테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기, 또는 $-C(=O)-N$ (알킬)(溷테로시클릴)기로부터 선택되고;

R^{15} 및 R^{19} 는 동일 또는 상이할 수 있으며, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 알킬기, $-C(=O)-$ 아릴기, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (알킬)기, $-C(=O)NH$ (아릴)기, $-C(=O)N$ (알킬)₂ 기, $-C(=O)N$ (아릴)₂ 기, $-C(=O)N$ (알킬)(아릴)기, $-NH$ (溷테로시클릴)기, $-N$ (溷테로시클릴)₂ 기, $-N$ (알킬)(溷테로시클릴)기, $-N$ (아릴)(溷테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬, 치환 또는

비치환 디헵테로시클릴아미노알킬, 치환 또는 비치환 (헵테로시클릴)(알킬)아미노알킬, 치환 또는 비치환 (헵테로시클릴)(아릴)아미노알킬, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 헤드록시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁶ 및 R²⁰은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁷ 및 R²¹은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, -C(=O)-헵테로시클릴기, -C(=O)-O-헵테로시클릴기, -C(=O)-NH(헵테로시클릴)기, -C(=O)-N(헵테로시클릴)₂ 기, -C(=O)-N(아릴)₂ 기, -C(=O)-N(알킬)(아릴)기, -C(=O)-O-알킬기, -C(=O)-O-아릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, -C(=O)-헵테로시클릴기, -C(=O)-O-헵테로시클릴기, -C(=O)-NH(헵테로시클릴)기, -C(=O)-N(헵테로시클릴)₂ 기, -C(=O)-N(아릴)(헵테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디헵테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헵테로시클릴)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시알킬기, 또는 -C(=O)-N(알킬)(헵테로시클릴)기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁸, R²³, R²⁴, 및 R²⁵는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂ 기, -N(아릴)₂ 기, -N(알킬)(아릴)기, -NH(헵테로시클릴)기, -N(헵테로시클릴)(알킬)기, -N(헵테로시클릴)(아릴)기, -N(헵테로시클릴)₂ 기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, -OH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, 헤테로 시클릴옥시기, -NHOH, -N(알킬)OH 기, -N(아릴)OH 기, -N(알킬)O-알킬기, -N(아릴)O-알킬기, -N(알킬)O-아릴기, 또는 -N(아릴)O-아릴기로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

R²²는 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기로부터 선택된다.

본 발명의 다른 구체예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 아래 설명된 치환기를 가지는 제 2 군의 화합물을 포함한다.

Y는 -OR¹⁰ 기, -C(=O)-R¹¹ 기, -NR¹²R¹³ 기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 포화 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 헤드록시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기로부터 선택되고;

Z는 O, S, 또는 NR¹⁴ 기로부터 선택되고;

R¹, R², R³, 및 R⁴는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO₂, -OH, -OR¹⁵ 기, -NR¹⁶R¹⁷ 기, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 및 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, 또는 -C(=O)R¹⁸ 기로부터 독립적으로 선택되고;

R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, -NO₂, -OH, -OR¹⁹ 기, -NR²⁰R²¹ 기, -SH, -SR²² 기, -S(=O)R²³ 기, -S(=O)₂R²⁴ 기, -CN, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 및 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, -C(=O)R²⁵ 기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환

디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R^9 는 -OH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, $-NH_2$, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-alkyl$, 또는 $-C(=O)-aromatic$ 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^{10} 은 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-alkyl$, $-C(=O)-aromatic$, $O-alkyl$, $-C(=O)O-aromatic$, $-C(=O)NH(alcohol)$, $-C(=O)NH(aromatic)$, $-C(=O)N(alcohol)_2$, $-C(=O)N(aromatic)_2$, $-C(=O)N(alcohol)(aromatic)$, $-NH_2$, $-NH(alcohol)$, $-NH(aromatic)$, $-N(alcohol)_2$, $-N(alcohol)(aromatic)$, $-N(aromatic)_2$, $-C(=O)NH(heterocyclic)$, $-C(=O)N(heterocyclic)_2$, $-C(=O)N(alcohol)(heterocyclic)$, $-C(=O)N(aromatic)(heterocyclic)$, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기로부터 선택되고;

R^{11} 은 H, $-NH_2$, $-NH(alcohol)$, $-NH(aromatic)$, $-N(alcohol)_2$, $-N(aromatic)_2$, $-N(alcohol)(aromatic)$, $-NH(heterocyclic)$, $-N(heterocyclic)_2$, $-N(alcohol)(heterocyclic)$, $-O-alkyl$, $O-aromatic$, 치환 또는 비치환 알킬기, 또는 치환 또는 비치환 아릴기로부터 선택되고;

R^{12} 는 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택되고;

R^{13} 은 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, $-OH$, 알콕시기, 아릴옥시기, $-NH_2$, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-alkyl$, $-C(=O)-aromatic$, $O-alkyl$, $-C(=O)O-aromatic$, $-C(=O)NH(alcohol)$, $-C(=O)NH(aromatic)$, $-C(=O)N(alcohol)_2$, $-C(=O)N(aromatic)_2$, $-C(=O)N(alcohol)(aromatic)$, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, $-C(=O)-heterocyclic$, $-C(=O)-O-heterocyclic$, $-C(=O)NH(heterocyclic)$, $-C(=O)N(heterocyclic)_2$, $-C(=O)N(aromatic)(heterocyclic)$, $-C(=O)-N(alcohol)(heterocyclic)$, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 선택되고;

R^{14} 는 H, $-OH$, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, $-NH_2$, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, 치환 또는 비치환 알킬기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-alkyl$, 또는 $-C(=O)-aromatic$ 로부터 선택되고;

R^{15} 및 R^{19} 는 동일 또는 상이할 수 있으며, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-alkyl$, $-C(=O)-aromatic$, $-C(=O)NH(alcohol)$, $-C(=O)NH(aromatic)$, $-C(=O)N(alcohol)_2$, $-C(=O)N(aromatic)_2$, $-C(=O)N(alcohol)(aromatic)$, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬, 치환 또는 비치환 (헤테로시클릴)(알킬)아미노알킬, 치환 또는 비치환 (헤테로시클릴)(아릴)아미노알킬, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{16} 및 R^{20} 은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{17} 및 R^{21} 은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-C(=O)H$, $-C(=O)$ -알킬기, $-C(=O)$ -아릴기, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (알킬)기, $-C(=O)NH$ (아릴)기, $-C(=O)N$ (알킬)₂ 기, $-C(=O)N$ (아릴)₂ 기, $-C(=O)N$ (알킬)(아릴)기, $-C(=O)O$ -알킬기, $-C(=O)O$ -아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, $-C(=O)$ -헤테로시클릴기, $-C(=O)O$ -헤테로시클릴기, $-C(=O)NH$ (헤테로시클릴)기, $-C(=O)-N$ (헤테로시클릴)₂ 기, $-C(=O)N$ (아릴)(헤테로시클릴)기, $-C(=O)-N$ (알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{18} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, $-NH_2$, $-NH$ (알킬)기, $-NH$ (아릴)기, $-N$ (알킬)₂ 기, $-N$ (아릴)₂ 기, $-N$ (알킬)(아릴)기, $-NH$ (헤테로시클릴)기, $-N$ (헤테로시클릴)(알킬)기, $-N$ (헤테로시클릴)(아릴)기, $-N$ (헤테로시클릴)₂ 기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, $-OH$, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, $-NHOH$, $-N$ (알킬)OH 기, $-N$ (아릴)OH 기, $-N$ (알킬)O-알킬기, $-N$ (아릴)O-알킬기, $-N$ (알킬)O-아릴기, 또는 $-N$ (아릴)O-아릴기로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

R^{22} 는 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택된다.

다른 구체예에서, 본 발명은 다음으로부터 선택된 치환기를 가지는 상기 화학식 I을 가지는 제 3 군의 화합물을 제공한다.

Y는 $-OH$, SH, 알킬티오기, 아릴티오기, $-OR^{10}$ 기, $-C(=O)-R^{11}$ 기, $-NR^{12}R^{13}$ 기, $-CN$, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 아랄킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 또는 치환 또는 비치환아릴옥시알킬기로부터 선택되고;

Z는 O, S, 또는 NR^{14} 기로부터 선택되고;

R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{15}$ 기, $-NR^{16}R^{17}$ 기, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 또는 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 또는 $-C(=O)R^{18}$ 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^5 , R^6 , R^7 , 및 R^8 은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{19}$ 기, $-NR^{20}R^{21}$ 기, $-SH$, $-SR^{22}$ 기, $-S(=O)R^{23}$ 기, $-S(=O)_2R^{24}$ 기, $-CN$, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 또는 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, $-C(=O)R^{25}$ 기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R⁹ 및 R¹⁴는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, -OH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, 또는 -C(=O)-아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁰은 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)O-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂ 기, -C(=O)N(아릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂ 기, -N(알킬)(아릴)기, -N(아릴)₂ 기, -C(=O)NH(헤테로시클릴)기, -C(=O)N(헤�테로시클릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(헤�테로시클릴)기, 또는 -C(=O)N(아릴)(헤�테로시클릴)기로부터 선택되고;

R¹¹은 H, -OH, 알콕시기, 아릴옥시기, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂ 기, -N(아릴)₂ 기, -N(알킬)(아릴)기, 치환 또는 비치환 알킬기, -NH(헤테로시클릴)기, -N(헤�테로시클릴)₂ 기, -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 또는 치환 또는 비치환 아릴기로부터 선택되고;

R¹²는 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택되고;

R¹³은 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, -OH, 알콕시기, 아릴옥시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂ 기, -C(=O)N(아릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -C(=O)-헤테로시클릴기, -C(=O)-O-헤�ete로시클릴기, -C(=O)NH(헤�ete로시클릴)기, -C(=O)N(헤�ete로시클릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(헤�ete로시클릴)기, -C(=O)N(아릴)(헤�ete로시클릴)기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬, 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(알킬)아미노알킬, 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(아릴)아미노알킬, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴옥시알킬기로부터 선택되고;

R¹⁵ 및 R¹⁹는 동일 또는 상이할 수 있으며, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴알킬기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -C(=O)N(아릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁶ 및 R²⁰은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁷ 및 R²¹은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂ 기, -C(=O)N(아릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)O-아릴기, 치환 또는 비치환 헤�ete로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, -C(=O)-헤�ete로시클릴기, -C(=O)-O-헤�ete로시클릴기, -C(=O)NH(헤�ete로시클릴)기, -C(=O)-N(헤�ete로시클릴)

릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(헵테로시클릴)기, -C(=O)-N(아릴)(헵테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헵테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁸, R²³, R²⁴, 및 R²⁵는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂ 기, -N(아릴)₂ 기, -N(알킬)(아릴)기, -NH(헵테로시클릴)기, -N(헵테로시클릴)(알킬)기, -N(헵테로시클릴)(아릴)기, -N(헵테로시클릴)₂ 기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, -OH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴기, -NHOH, -N(알킬)OH 기, -N(아릴)OH 기, -N(알킬)O-알킬기, -N(아릴)O-알킬기, -N(알킬)O-아릴기, 또는 -N(아릴)O-아릴기로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

R²²는 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헵테로시클릴기로부터 선택된다.

제 3 군의 화합물에서, R⁵, R⁶, R⁷, 또는 R⁸ 중 적어도 하나는 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 포화 헵테로시클릴기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헵테로시클릴옥시알킬기; -OR¹⁹ 기(여기서, R¹⁹는 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴알킬기, -C(=O)H, -C(=O)-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂ 기, -C(=O)N(아릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴(알킬)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헵테로시클릴)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 및 비치환 헵테로시클릴옥시알킬기로부터 선택된다); -NR²⁰R²¹ 기(여기서, R²⁰은 치환 또는 비치환 헵테로시클릴기로부터 선택된다); -NR²⁰R²¹ 기(여기서, R²¹은 치환 또는 비치환 헵테로시클릴기, -C(=O)H, -C(=O)-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂ 기, -C(=O)N(아릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)O-아릴기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헵테로시클릴옥시알킬기로부터 선택된다); 또는 -C(=O)R²⁵ 기(여기서, R²⁵는 H, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂ 기, -N(아릴)₂ 기, -N(알킬)(아릴)기, -NH(헵테로시클릴)기, -N(헵테로시클릴)(알킬)기, -N(헵테로시클릴)(아릴)기, -N(헵테로시클릴)₂ 기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, 또는 치환 또는 비치환 헵테로시클릴기로부터 선택된다)로부터 선택된다.

다른 구체예에서, 본 발명은 아래 설명된 치환기가 제 4 군의 화합물을 규정하는 화학식 I의 화합물을 포함한다.

Y는 -OH, SH, 알킬티오기, 아릴티오기, -OR¹⁰ 기, -C(=O)-R¹¹ 기, -NR¹²R¹³ 기, -CN, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 아랄킬기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헵테로시클릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기로부터 선택되고;

Z는 O, S, 또는 NR¹⁴ 기로부터 선택되고;

R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, -CN, -NO₂, -OH, -OR¹⁵ 기, -NR¹⁶R¹⁷ 기, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 또는 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 또는 -C(=O)R¹⁸ 기로부터 독립적으로 선택되고;

R^5 , R^6 , R^7 , 및 R^8 은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, -NO₂, -OH, -OR¹⁹ 기, -NR²⁰R²¹ 기, -SH, -SR²² 기, -S(=O)R²³ 기, -S(=O)₂R²⁴ 기, -CN, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 또는 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, -C(=O)R²⁵ 기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R^9 및 R^{14} 는 동일 또는 상이할 수 있으며, H, -OH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, 또는 -C(=O)-아릴기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{10} 은 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)O-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂ 기, -C(=O)N(아릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂ 기, -N(알킬)(아릴)기, -N(아릴)₂ 기, -C(=O)NH(헤테로시클릴)기, -C(=O)N(헤테로시클릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(헤테로시클릴)기, 또는 -C(=O)N(아릴)(헤테로시클릴)기로부터 선택되고;

R^{11} 은 H, -OH, 알콕시기, 아릴옥시기, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂ 기, -N(아릴)₂ 기, -N(알킬)(아릴)기, 치환 또는 비치환 알킬기, -NH(헤테로시클릴)기, -N(헤테로시클릴)₂ 기, -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 또는 치환 또는 비치환 아릴기로부터 선택되고;

R^{12} 는 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택되고;

R^{13} 은 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, -OH, 알콕시기, 아릴옥시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬)기, -C(=O)NH(아릴)기, -C(=O)N(알킬)₂ 기, -C(=O)N(아릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(아릴)기, -C(=O)-헤테로시클릴기, -C(=O)-O-헤테로시클릴기, -C(=O)NH(헤테로시클릴)기, -C(=O)N(헤테로시클릴)₂ 기, -C(=O)N(알킬)(헤테로시클릴)기, -C(=O)N(아릴)(헤테로시클릴)기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 선택되고;

R^{15} 및 R^{19} 는 동일 또는 상이할 수 있으며, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알

킬)기, $-C(=O)NH$ (아릴)기, $-C(=O)N(알킬)_2$ 기, $-C(=O)N(아릴)_2$ 기, $-C(=O)N(알킬)(아릴)$ 기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴아미노알킬, 치환 또는 비치환 디헤테로시클릴아미노알킬, 치환 또는 비치환 (헤테로시클릴)(알킬)아미노알킬, 치환 또는 비치환 (헤�테로시클릴)(아릴)아미노알킬, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{16} 및 R^{20} 은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{17} 및 R^{21} 은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-알킬$ 기, $-C(=O)-아릴$ 기, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (알킬)기, $-C(=O)NH$ (아릴)기, $-C(=O)N(알킬)_2$ 기, $-C(=O)N(아릴)_2$ 기, $-C(=O)N(알킬)(아릴)$ 기, $-C(=O)O-$ 알킬기, $-C(=O)O-$ 아릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, $-C(=O)-$ 헤테로시클릴기, $-C(=O)-O-$ 헤테로시클릴기, $-C(=O)NH$ (헤테로시클릴)기, $-C(=O)-N(헤테로시클릴)_2$ 기, $-C(=O)N(알킬)(헤테로시클릴)$ 기, $-C(=O)-N(아릴)(헤테로시클릴)$ 기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택되고;

R^{18} , R^{23} , R^{24} , 및 R^{25} 은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, $-NH_2$, $-NH$ (알킬)기, $-NH$ (아릴)기, $-N(알킬)_2$ 기, $-N(아릴)_2$ 기, $-N(알킬)(아릴)$ 기, $-NH$ (헤테로시클릴)기, $-N(헤테로시클릴)(알킬)$ 기, $-N(헤테로시클릴)(아릴)$ 기, $-N(헤테로시클릴)_2$ 기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, $-OH$, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, $-NHOH$, $-N(알킬)OH$ 기, $-N(아릴)OH$ 기, $-N(알킬)O-$ 알킬기, $-N(아릴)O-$ 알킬기, $-N(알킬)O-$ 아릴기, 또는 $-N(아릴)O-$ 아릴기로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

R^{22} 는 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택된다.

제 4 군의 화합물에서, R^1 , R^2 , R^3 , 또는 R^4 중 적어도 하나는 $-OR^{15}$ 기이고, R^{15} 는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헤테로시클릴)(알킬)아미노알킬기, 또는 치환 또는 비치환 (헤테로시클릴)(아릴)아미노알킬기로부터 선택된다.

제 1, 제 2, 또는 제 3 군의 화합물에서, Z는 바람직하게 $-NR^{14}$ 기이며, 더 바람직하게는 R^{14} 가 H인 경우이다. 제 4 군의 바람직한 화합물은 Z가 $-NR^{10}$ 기인 화합물이며, 더 바람직하게는 R^{10} 이 H인 경우이다.

제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 군의 화합물에서 Y는 바람직하게 $-OR^{10}$ 기, $-NR^{12}N^{13}$ 기, 또는 치환 또는 비치환 알키닐기이거나, 또는 더 바람직하게는 $-NR^{12}N^{13}$ 기이다. 제 1 군의 더 바람직한 화합물에서, Y는 $NR^{12}R^{13}$ 기이고 R^{12} 는 H이다. 제 2 및 제 3 군의 더 바람직한 화합물에서, Y는 $NR^{12}R^{13}$ 기이며, R^{12} 및 R^{13} 중 하나 또는 둘다는 H이다.

제 1, 제 2, 및 제 3 군의 다른 바람직한 화합물은 Y가 $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NH$ (아릴)기, $-N(아릴)_2$ 기, $-NHNH_2$, $-NHN(CH_3)_2$, $-N(CH_3)NH(CH_3)$, $-NH(CH_2)mNH_2$ 기, $-NH(CH_2)mNH$ (알킬)기, $-NH(CH_2)mN(알킬)_2$ 기, $-N(알킬)(CH_2)mNH_2$ 기, $-N(알킬)(CH_2)mN(알킬)_2$ 기, $-NH(CH_2)_n$ (헤테로시클릴)기, $-N(알킬)[(CH_2)_n(헤테로시클릴)]$ 기, $-NH(CH_2)mOH$ 기, $-NH(CH_2)mOCH_3$ 기, $-NHCH_2CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-NH(2-$ 아미노시클로헥실), $-NH$ (시클로헥실), $-NHOCH_3$, $-NH(N-$ 모르폴리닐), $-NH$ (퀴누클리딜), 특히 $-NH$

(퀴누클리드-3-일), 또는 R^{12} 와 R^{13} 이 결합하여 치환 또는 비치환 포화 5 또는 6원 N-함유 고리를 형성한 기들로부터 선택된 것들을 포함하며, 여기서 m은 2, 3, 또는 4와 같은 2 내지 4 범위의 정수이고, n은 0, 1, 2, 또는 3과 같은 0 내지 3 범위의 정수이다.

또한, 제 1, 제 2, 및 제 3 군의 더 바람직한 화합물은 Y가 -NH(5-벤즈이미다졸릴), -NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, -NH(CH₂)₂OH, -NH(CH₂)(4-이미다졸릴), -NH(CH₂)(3-이미다졸릴), -NH(CH₂)(4-페리딜), -NH(CH₂)(2-페리딜), -NH(CH₂)(3-페리딜), -NH(CH₂)- (2-테트라히드로푸라닐), -NH(CH₂)(4-페리디닐), -NH(CH₂)(3-페리디닐), -NH(CH₂)₂[2-(N-메틸피롤리디닐)], -NH(CH₂)₂(2-페롤리디닐), -NH(CH₂)[2-(N-메틸피롤리디닐)], -NH(CH₂)(2-페롤리디닐), -NH(3-페리디닐), 또는 -NH(3-페롤리디닐)로부터 선택된 것들을 포함한다.

제 1 및 제 2 군의 바람직한 화합물은 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , 및 R^8 이 모두 H인 화합물을 포함한다. 제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 군의 다른 바람직한 화합물은 R^1 이 H, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 알킬-, 헤테로시클릴-, 또는 아릴-아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬- 또는 아릴-아미노알콕시기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알콕시기, 또는 치환 또는 비치환 디아릴아미노알콕시기로부터 선택된 것들을 포함한다. 제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 군의 또 다른 화합물은 R^1 이 F, Cl, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알콕시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 알킬-, 헤�테로시클릴-, 또는 아릴-아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬- 또는 아릴-아미노알콕시기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알콕시기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알콕시기, 또는 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알콕시기로부터 선택된 것들을 포함한다. 특정 예들은 -OCH₃, -OCH₂CH₂(N-모르폴리닐), -N-모르폴리닐, -N-시스-디알킬모르폴리닐, -N-(4-알킬)페페라지닐, -OCH₂CH₂N(알킬)₂ 기, -OCH₂CH₂NH(알킬)기, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NH(아릴)기, -OCH₂CH₂N(아릴)₂ 기, -OCH₂CH₂N(알킬)(아릴)기, 알콕시기, -O[4-(1-알킬)페페리디닐]기, -O[3-(1-알킬)페페리디닐]기, -O[3-퀴누클리디닐], -OCH₂(2-페리딜), -OCH₂(4-페리딜), -O(3-페롤리디닐), 또는 -O[3-(1-알킬)페롤리디닐]기를 포함한다.

제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 군의 또 다른 바람직한 화합물은 R^2 가 F, Cl, -NO₂, -OCH₃, N-모르폴리닐, -N-시스-디알킬모르폴리닐, -N-(4-알킬)페페라지닐, 또는 -OCH₂(2-페리딜)로부터 선택된 것들을 포함한다. 제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 군의 다른 바람직한 화합물은 R^2 가 H, F, Cl, -NO₂, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알콕시기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택된 것들을 포함한다. 제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 군의 또 다른 바람직한 화합물은 R^2 가 F, Cl, -NO₂, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알콕시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 알킬-, 헤�테로시클릴-, 및 아릴-아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬- 및 디아릴-아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬- 및 아릴-아미노알콕시기, 치환 또는 비치환 디알킬- 및 디아릴-아미노알콕시기, 또는 치환 또는 비치환 알킬아릴아미노알콕시기로부터 선택된 것들을 포함한다.

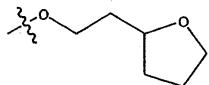
제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 군의 또 더 이상의 바람직한 화합물은 R^6 이 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 알킬기인 것들을 포함한다. 제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 군의 다른 바람직한 화합물에서, R^7 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 알킬기이다. 4 가지 군의 또 더 이상의 바람직한 화합물은 R^6 또는 R^7 이 -OR¹⁹ 기이고, R¹⁹가 알킬기, 아릴기, 헤�테로시클릴기, 또는 헤�테로시클릴알킬기인 것들이다.

제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 군의 또 다른 바람직한 화합물에서, R^6 또는 R^7 은 -OCH₂(CH₂)q(헤테로시클릴)기이고, q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이며, 더 바람직하게는 -OCH₂(CH₂)q(헤테로시클릴)기의 헤�테로시클릴기가 치환 또는 비치환 모르폴린, 치환 또는 비치환 피페라진, 치환 또는 비치환 피페리딘, 치환 또는 비치환 피롤리딘, 치환 또는 비치환 피롤, 치환 또는 비치환 이미다졸, 치환 또는 비치환 피라졸, 치환 또는 비치환 1,2,3-트리아졸, 치환 또는 비치환 1,2,4-트리아졸, 치환 또는 비치환 테트라졸, 치환 또는 비치환 티오모르폴린, 치환 또는 비치환 호모피페라진, 치환 또는 비치환 옥사졸리딘-2-온, 치환 또는 비치환 피롤리딘-2-온, 치환 또는 비치환 피리딘, 치환 또는 비치환 옥사졸, 치환 또는 비치환 이속사졸, 치환

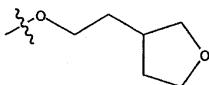
또는 비치환 티아졸, 치환 또는 비치환 이소티아졸, 치환 또는 비치환 푸란, 치환 또는 비치환 티오펜, 치환 또는 비치환 테트라히드로푸란, 치환 또는 비치환 테트라히드로티오펜, 치환 또는 비치환 벤즈이미다졸, 치환 또는 비치환 벤즈옥사졸, 또는 치환 또는 비치환 벤조티아졸로부터 선택된 해테로고리인 경우이다.

해테로시클릴기를 포함하는 기들에서, 해테로시클릴은 다양한 방식으로 부착될 수 있다. 예를 들어, $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q$ (해테로시클릴)기에서 해테로시클릴기는 다양한 고리 구성원을 통해 $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q$ (해테로시클릴)의 $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q$ 기의 메틸렌 탄소에 결합될 수 있다. 제한되지 않는 예시의 방식으로, 여기서 q 는 1이고 해테로시클릴기는 테트라히드로푸란이며, 이기는 하기 2개의 구조에 해당하는 식 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (테트라히드로푸라닐)로 표시될 수 있다:

(화학식 III)

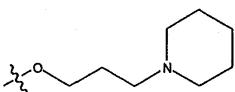


(화학식 IV)

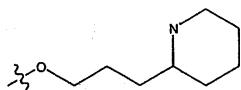


여기서, 화학식 III은 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(2\text{-테트라히드로푸라닐})$ 기로 간주될 수 있는 기를 표시하며, 화학식 IV는 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(3\text{-테트라히드로푸라닐})$ 로 간주될 수 있는 기를 표시한다. 해테로시클릴기가 제한은 없지만 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 또는 피롤리딘과 같은 N-함유 해테로고리일 때, 해테로시클릴은 고리 탄소 원자를 통해서나 또는 N-함유 해테로고리의 고리에 있는 질소 원자를 통해서 메틸렌 탄소에 결합될 수 있다. 이들 2가지 다 바람직하다. $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q$ (해테로시클릴)기에 대해 해테로시클릴기가 피페리딘이고 q 가 2인 경우, 하기 구조들이 가능하며 바람직하다:

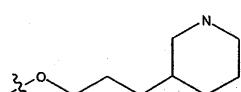
(화학식 V)



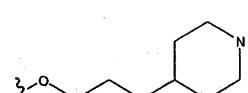
(화학식 VI)



(화학식 VII)

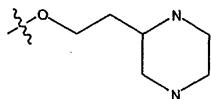


(화학식 VIII)

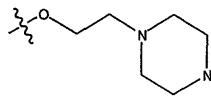


화학식 V는 $-O(CH_2)_3(N\text{-피페리디닐})$ 또는 $-O(CH_2)_3(1\text{-피페리디닐})$ 기의 예이다. 화학식 VI는 $-O(CH_2)_3(2\text{-피페리디닐})$ 기의 예이다. 화학식 VII는 $-O(CH_2)_3(3\text{-피페리디닐})$ 기의 예이다. 화학식 VIII는 $-O(CH_2)_3(4\text{-피페리디닐})$ 기의 예이다. $-OCH_2(CH_2)_q(\text{헤테로시클릴})$ 기에 대해 헤테로시클릴기가 피페라진이고 q가 1인 경우, 하기 구조들이 가능하며 바람직하다:

(화학식 IX)

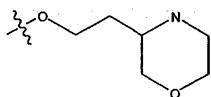


(화학식 X)

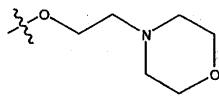


화학식 IX는 $-O(CH_2)_2(2\text{-피페라지닐})$ 기의 예이고, 화학식 X는 $-O(CH_2)_2(1\text{-피페라지닐})$ 또는 $-O(CH_2)_2(N\text{-피페라지닐})$ 기의 예이다. $-OCH_2(CH_2)_q(\text{헤테로시클릴})$ 기에 대해 헤�테로시클릴기가 모르풀린이고 q가 1인 경우, 하기 구조들이 가능하며 바람직하다:

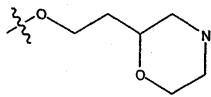
(화학식 XI)



(화학식 XII)



(화학식 XIII)



화학식 XI는 $-O(CH_2)_2(3\text{-모르폴리닐})$ 기의 예이고, 화학식 XII는 $-O(CH_2)_2(4\text{-모르폴리닐})$ 또는 $-O(CH_2)_2(N\text{-모르폴리닐})$ 기의 예이고, 화학식 XIII는 $-O(CH_2)_2(2\text{-모르폴리닐})$ 기의 예이다. 이 기가 피롤리딘이고 q가 1인 경우, 이용 가능한 구조들은 $-O(CH_2)_2(1\text{-피롤리디닐})$ 또는 $-O(CH_2)_2(N\text{-피롤리디닐})$, $-O(CH_2)_2(2\text{-피롤리디닐})$, 및 $-O(CH_2)_2(3\text{-피롤리디닐})$ 을 포함한다는 것이 관찰될 것이다.

제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 군의 또 다른 바람직한 화합물은 R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸ 중 적어도 하나가 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 더 구체적으로 적어도 하나의 O 또는 N 원자를 포함하는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 더욱 더 구체적으로 모르풀린, 피페라진, 피페리딘, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라졸, 피롤리딘, 피라졸, 피롤, 티오모르풀린, 티오모르풀린기의 S 원자가 하나 이상의 O 원자에 결합된 티오모르풀린, 호모피페라진, 벤즈이미다졸, 옥사졸린-2-온, 피롤리딘-2-온, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 이소티아졸, 티아졸, 티오펜, 푸란, 피란, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 또는 피리딘으로부터 선택된 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기인 것들을 포함한다.

제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 군의 다른 바람직한 화합물은 R¹⁹ 또는 R²¹ 중 적어도 하나가 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, (알킬)(아릴)아미노알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기로부터 선택된 것들을 포함하며, 이 기들은 -CH₂(CH₂)pNH₂ 기, -CH₂(CH₂)pNH(알킬)기, -CH₂(CH₂)pNH(아릴)기, -CH₂(CH₂)pN(알킬)₂ 기, -CH₂(CH₂)pN(아릴)₂ 기, -CH₂(CH₂)pN(알킬)(아릴)기, 또는 -CH₂(CH₂)p(헤테로시클릴)기를 포함하고, 여기서 p는 0 내지 4 범위의 정수이고, -CH₂(CH₂)p(헤테로시클릴)기의 헤테로시클릴기는 치환 또는 비치환 모르폴린, 치환 또는 비치환 피롤리딘, 치환 또는 비치환 피페라진, 치환 또는 비치환 피페리딘, 치환 또는 비치환 피롤, 치환 또는 비치환 이미다졸, 치환 또는 비치환 피라졸, 치환 또는 비치환 1,2,3-트리아졸, 치환 또는 비치환 1,2,4-트리아졸, 치환 또는 비치환 테트라졸, 치환 또는 비치환 티오모르폴린, 치환 또는 비치환 호모피페라진, 치환 또는 비치환 옥사졸리딘-2-온, 치환 또는 비치환 피롤리딘-2-온, 치환 또는 비치환 피리딘, 치환 또는 비치환 옥사졸, 치환 또는 비치환 이속사졸, 치환 또는 비치환 티아졸, 치환 또는 비치환 이소티아졸, 치환 또는 비치환 벤즈이미다졸, 치환 또는 비치환 벤즈옥사졸, 또는 치환 또는 비치환 벤조티아졸로부터 선택된 N-함유 헤테로고리이다.

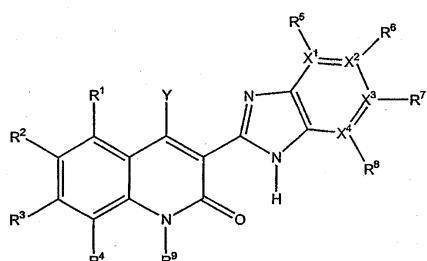
제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 군에 따르는 또 더 이상의 바람직한 화합물은 R²⁵가 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알킬기, -NH₂, -NH(알킬)기, -N(알킬)₂ 기, -NH(아릴)기, -N(아릴)₂ 기, -N(알킬)(아릴)기, -NH(헤테로시클릴)기, -N(헤�테로시클릴)(알킬)기, -N(헤테로시클릴)(아릴)기, -N(헤테로시클릴)₂ 기, 또는 N-함유 헤테로고리로부터 선택된 것들을 포함한다. 그러한 화합물에서, N-함유 헤�테로고리는 N-함유 헤�테로고리의 고리에 있는 질소 원자 또는 탄소 원자를 통해 -C(=O)-R²⁵ 기의 카르보닐 탄소에 결합된다. 제공되는 더 바람직한 그러한 화합물에서, R²⁵ 기의 N-함유 헤�테로고리는 치환 또는 비치환 모르폴린, 치환 또는 비치환 피롤리딘, 치환 또는 비치환 피페라진, 치환 또는 비치환 피페리딘, 치환 또는 비치환 피롤, 치환 또는 비치환 이미다졸, 치환 또는 비치환 피라졸, 치환 또는 비치환 1,2,3-트리아졸, 치환 또는 비치환 1,2,4-트리아졸, 치환 또는 비치환 테트라졸, 치환 또는 비치환 티오모르폴린, 치환 또는 비치환 호모피페라진, 치환 또는 비치환 옥사졸리딘-2-온, 치환 또는 비치환 피롤리딘-2-온, 치환 또는 비치환 피리딘, 치환 또는 비치환 옥사졸, 치환 또는 비치환 이속사졸, 치환 또는 비치환 티아졸, 치환 또는 비치환 이소티아졸, 치환 또는 비치환 벤즈이미다졸, 치환 또는 비치환 벤즈옥사졸, 또는 치환 또는 비치환 벤조티아졸로부터 선택된다.

또한, 제 1, 제 3, 및 제 4 군의 화합물에 따르는 바람직한 화합물은 R⁹가 H인 것들이다.

제 4 군의 화합물의 바람직한 화합물은 R¹이 -OR¹⁵ 기이고, R¹⁵가 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(알킬)아미노알킬기, 또는 치환 또는 비치환 (헤�ete로시클릴)(아릴)아미노알킬기로부터 선택된 것들을 포함한다.

VEGF-RTK의 다른 특히 바람직한 억제제는 화학식 II를 가지는 화합물, 이 화합물의 토토머, 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 및 토토머의 약학적으로 허용되는 염이다. 화학식 II는 다음의 구조를 가진다.

(화학식 II)



화학식 II를 가지는 화합물에서, Y는 H, -OH, -OR¹⁰ 기, -SH, -SR¹¹ 기, -NR¹²R¹³ 기, -CN, -C(=O)-R¹⁴ 기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 아랄킬기, 치환 또는 비치환 헤

테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시알킬기로부터 선택된다.

화학식 II의 바람직한 화합물에서, Y는 H, -OH, -OR⁹ 기, 또는 -NR¹¹R¹² 기로부터 선택된다. 더 바람직하게, Y는 -NR¹¹R¹² 기이다. 더욱 더 바람직하게, Y는 -NR¹¹R¹² 기이며 R¹¹ 및 R¹²는 둘다 수소이다. 화학식 II를 가지는 다른 바람직한 화합물에서, Y는 -N(CH₃)₂, -NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, -NH(아릴)기, -N(아릴)₂ 기, -NHNH₂, -NHN(CH₃)₂, -N(CH₃)NH(CH₃), -NH(CH₂)mNH₂ 기, -NH(CH₂)mNH(알킬)기, -NH(CH₂)mN(알킬)₂ 기, -N(알킬)(CH₂)mNH₂ 기, -N(알킬)(CH₂)mNH(알킬)기, -N(알킬)-(CH₂)mN(알킬)₂ 기, -NH(CH₂)n(헤테로시클릴)기, -N(알킬)[(CH₂)n(헤테로시클릴)]기, -NH(CH₂)mOH 기, -NH(CH₂)mOCH₃ 기, -NHCH₂CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -NH(2-아미노시클로헥실), -NH(시클로헥실), -NHOCH₃, -NH(N-모르폴리닐), -NH(퀴누클리딜), 특히 -NH(퀴누클리드-3-일), 및 R¹¹과 R¹²가 결합하여 치환 또는 비치환 포화 5 또는 6원 N-함유 고리를 형성한 기들로부터 선택되고, 여기서 m은 2, 3, 또는 4이고, n은 0, 1, 2, 또는 3이다. 이 종류의 더욱 더 바람직한 화합물은 Y가 -NH(5-벤즈이미다졸릴), -NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, -NH(CH₂)₂OH, -NH(CH₂)(4-이미다졸릴), -NH(CH₂)(3-이미다졸릴), -NH(CH₂)(4-페리딜), -NH(CH₂)(2-페리딜), -NH(CH₂)(3-페리딜), -NH(CH₂)(2-테트라히드로푸라닐), -NH(CH₂)(4-페페리디닐), -NH(CH₂)(3-페페리디닐), -NH(CH₂)₂[2-(N-메틸페롤리디닐)], -NH(CH₂)₂(2-페롤리디닐), -NH(CH₂)[2-(N-메틸페롤리디닐)], -NH(CH₂)(2-페롤리디닐), -NH(3-페페리디닐), 또는 -NH(3-페롤리디닐)로부터 선택된 것들이다.

화학식 II의 화합물에서, X¹, X², X³, 및 X⁴는 C 또는 N으로부터 선택되며, X¹, X², X³, 및 X⁴ 중 적어도 하나는 N이다. 화학식 II의 어떤 바람직한 화합물에서, X¹은 N이고 R⁵는 존재하지 않거나 H이며, X², X³, 및 X⁴는 모두 C이다. 화학식 II의 다른 바람직한 화합물에서, X²은 N이고 R⁶는 존재하지 않거나 H이며, X¹, X³, 및 X⁴는 모두 C이다. 화학식 II의 다른 바람직한 화합물에서, X³은 N이고 R⁷는 존재하지 않거나 H이며, X¹, X², 및 X⁴는 모두 C이다. 화학식 II의 또 다른 바람직한 화합물에서, X⁴은 N이고 R⁸는 존재하지 않거나 H이며, X¹, X², 및 X³은 모두 C이다.

화학식 II의 화합물에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, Cl, Br, F, I, -NO₂, -CN, -OH, -OR¹⁵ 기, -NR¹⁶R¹⁷ 기, -C(=O)R¹⁸ 기, -SH, -SR¹⁹ 기, -S(=O)R²⁰ 기, S(=O)₂R²¹ 기, 치환 또는 비치환 아미디닐기, 치환 또는 비치환 구아니디닐기, 치환 또는 비치환 일차, 이차, 또는 삼차 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 알케닐기, 치환 또는 비치환 알키닐기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시알킬기로부터 독립적으로 선택된다. 화학식 II의 화합물에서, X¹이 N이라면 R⁵는 존재하지 않거나 H이고; X²가 N이라면 R⁶은 존재하지 않거나 H이고; X³이 N이라면 R⁷은 존재하지 않거나 H이고; X⁴가 N이라면 R⁸은 존재하지 않거나 H이다.

화학식 II를 가지는 어떤 바람직한 화합물은 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 또는 R⁸ 중 적어도 하나가 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기인 경우이며, 더 특정한 구체예에서 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기는 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 테트라졸, 피롤리딘, 피라졸, 피롤, 티오모르폴린, 호모피페라진, 벤즈이미다졸, 옥사졸리딘-2-온, 피롤리딘-2-온, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 이소티아졸, 티아졸, 티오펜, 푸란, 피란, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 및 피리딘으로부터 선택된다.

화학식 II를 가지는 또 다른 바람직한 화합물은 R¹, R², R³, 및 R⁴가 H인 것들이다. 어떤 바람직한 구체예에서, R¹은 H, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알콕시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴옥시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 알킬-, 헤�테로시클릴-, 또는 아릴-아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노

알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬- 또는 아릴-아미노알콕시기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알콕시기, 또는 치환 또는 비치환 디아릴아미노알콕시기로부터 선택된다. 다른 바람직한 화합물에서, R¹은 F, Cl, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알콕시기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 알킬-, 헤�테로시클릴-, 또는 아릴-아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알콕시기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알콕시기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알콕시기, 또는 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알콕시기로부터 선택된다. 특정 예는 -OCH₃, -OCH₂CH₂(N-모르폴리닐), -N-모르폴리닐, -N-시스-디메틸모르폴리닐, -N-(4-알킬)페페라지닐, -OCH₂CH₂N(알킬)₂기, -OCH₂CH₂NH(알킬)기, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NH(아릴)기, -OCH₂CH₂N(아릴)₂기, 알콕시기, -OCH₂CH₂N(알킬)(아릴)기, -O(4-페페리디닐), -O[4-(1-알킬)페페리디닐]기, -O[3-(1-알킬)페페리디닐]기, -O[3-퀴누클리디닐], -OCH₂(2-페리딜), -OCH₂(4-페리딜), -O(3-페롤리디닐), -O[3-(1-알킬)페롤리디닐], 또는 이 문구에 기재되지 않은 다른 -O(헤테로시클릴)기를 포함한다.

화학식 II를 가지는 다른 화합물에서, R²는 F, Cl, -NO₂, -OCH₃, -N-모르폴리닐, -N-시스-디알킬모르폴리닐, -N-(4-알킬)페페라지닐, 또는 -OCH₂(2-페리딜)로부터 선택된다. 화학식 II를 가지는 또 다른 화합물에서, R²는 H, F, Cl, -NO₂, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알콕시기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기로부터 선택된다. 화학식 II를 가지는 또 다른 바람직한 화합물은 R²가 F, Cl, -NO₂, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알콕시기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 알킬-, 헤�테로시클릴-, 및 아릴-아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬- 및 디아릴-아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬- 및 아릴-아미노알콕시기, 치환 또는 비치환 디알킬- 및 디아릴-아미노알콕시기, 또는 치환 또는 비치환 알킬아릴아미노알콕시기로부터 선택된 것들을 포함한다.

화학식 II를 가지는 어떤 바람직한 화합물에서, X¹, X², X³, 및 X⁴ 중 적어도 2개는 C이며 해당 치환기 R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸은 수소이고, X¹, X², X³, 및 X⁴ 중 적어도 하나는 N이다. 화학식 II를 가지는 또 다른 바람직한 화합물에서, R⁵, R⁶, R⁷, 및 R⁸ 중 3개는 수소이고 X¹, X², X³, 및 X⁴ 중 하나는 N이다. 화학식 II의 또 다른 더 바람직한 화합물에서, R⁶, R⁷, 또는 R⁶ 및 R⁷ 둘다는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 것들과 같은 알킬기이다. 화학식 II의 또 다른 바람직한 화합물에서, R⁶ 또는 R⁷은 -OR¹⁴ 기이고, R¹⁴는 알킬, 아릴, 헤�테로시클릴, 또는 헤�테로시클릴알킬기이다. 화학식 II의 또 더 이상의 화합물에서, R⁶ 또는 R⁷은 -OCH₂(CH₂)q(헤테로시클릴)기이고 q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. R⁶ 또는 R⁷이 -OCH₂(CH₂)q(헤테로시클릴)기인 더 바람직한 화합물에서, -OCH₂(CH₂)n(헤테로시클릴)기의 헤�테로시클릴기는 치환 또는 비치환 모르폴린, 치환 또는 비치환 피페라진, 치환 또는 비치환 피페리딘, 치환 또는 비치환 피롤리딘, 치환 또는 비치환 피롤, 치환 또는 비치환 이미다졸, 치환 또는 비치환 피라졸, 치환 또는 비치환 1,2,3-트리아졸, 치환 또는 비치환 1,2,4-트리아졸, 치환 또는 비치환 테트라졸, 치환 또는 비치환 티오모르폴린, 티오모르폴린의 S 원자가 하나 이상의 O 원자에 결합된 치환 또는 비치환 티오모르폴린, 치환 또는 비치환 호모피페라진, 치환 또는 비치환 옥사졸리딘-2-온, 치환 또는 비치환 피롤리딘-2-온, 치환 또는 비치환 피리딘, 치환 또는 비치환 옥사졸, 치환 또는 비치환 이속사졸, 치환 또는 비치환 티아졸, 치환 또는 비치환 이소티아졸, 치환 또는 비치환 푸란, 치환 또는 비치환 티오펜, 치환 또는 비치환 테트라히드로푸란, 치환 또는 비치환 테트라히드로티오펜, 치환 또는 비치환 벤즈이미다졸, 치환 또는 비치환 벤즈옥사졸, 또는 치환 또는 비치환 벤조티아졸로부터 선택된 헤�테로고리이다.

화학식 II의 화합물에서, R⁹는 H, -OH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, -NH₂, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, 또는 -C(=O)-아릴기로부터 선택된다. 화학식 II의 특히 바람직한 화합물의 일군은 R⁹가 수소인 것들이다.

화학식 II의 화합물에서, R¹⁰은 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴알킬기, -C(=O)H, -C(=O)-알킬기, -C(=O)-아릴기, -C(=O)O-알킬기, -C(=O)O-아릴기,

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(\text{알킬})\text{기}$, $-C(=O)NH(\text{아릴})\text{기}$, $-C(=O)N(\text{알킬})_2\text{ 기}$, $-C(=O)N(\text{아릴})_2\text{ 기}$, $-C(=O)N(\text{알킬})(\text{아릴})\text{기}$, $-NH_2$, $-NH(\text{알킬})\text{기}$, $-NH(\text{아릴})\text{기}$, $-N(\text{알킬})_2\text{ 기}$, $-N(\text{아릴})_2\text{ 기}$, $-C(=O)NH(\text{헤테로시클릴})\text{기}$, $-C(=O)N(\text{헤테로시클릴})_2\text{ 기}$, $-C(=O)N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})\text{기}$, 또는 $-C(=O)N(\text{아릴})(\text{헤테로시클릴})\text{기}$ 로부터 선택된다.

화학식 II의 화합물에서, R^{11} 및 R^{19} 는 동일 또는 상이할 수 있으며 치환 또는 비치환 알킬기, 또는 치환 또는 비치환 아릴기로부터 독립적으로 선택되며, R^{12} 는 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기로부터 선택된다.

화학식 II의 화합물에서, R^{13} 은 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, $-OH$, 알콕시기, 아릴옥시기, $-NH_2$, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노기, 치환 또는 비치환 아릴아미노기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-\text{알킬}\text{기}$, $-C(=O)-\text{아릴}\text{기}$, $-C(=O)O-\text{알킬}\text{기}$, $-C(=O)O-\text{아릴}\text{기}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(\text{알킬})\text{기}$, $-C(=O)NH(\text{아릴})\text{기}$, $-C(=O)N(\text{알킬})_2\text{ 기}$, $-C(=O)N(\text{아릴})_2\text{ 기}$, $-C(=O)N(\text{알킬})(\text{아릴})\text{기}$, $-C(=O)-\text{헤테로시클릴}\text{기}$, $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴}\text{기}$, $-C(=O)NH(\text{헤테로시클릴})\text{기}$, $-C(=O)N(\text{헤테로시클릴})_2\text{ 기}$, $-C(=O)N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})\text{기}$, $-C(=O)-N(\text{아릴})(\text{헤테로시클릴})\text{기}$, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시알킬기로부터 선택된다. R^{12} 와 R^{13} 은 함께 결합하여 5 내지 7원 포화 또는 불포화, 치환 또는 비치환 N-함유 고리를 형성할 수 있다.

화학식 II의 화합물에서, R^{14} 는 H, $-OH$, 알콕시기, 아릴옥시기, $-NH_2$, $-NH(\text{알킬})\text{기}$, $-NH(\text{아릴})\text{기}$, $-N(\text{알킬})_2\text{ 기}$, $-N(\text{아릴})_2\text{ 기}$, $-N(\text{알킬})(\text{아릴})\text{기}$, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, $-NH(\text{헤테로시클릴})\text{기}$, $-N(\text{헤테로시클릴})_2\text{ 기}$, $-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})\text{기}$, 또는 $-N(\text{아릴})(\text{헤테로시클릴})\text{기}$ 로부터 선택된다.

화학식 II의 화합물에서, R^{15} 는 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, 치환 또는 비치환 알킬알킬기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-\text{알킬}\text{기}$, $-C(=O)-\text{아릴}\text{기}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(\text{알킬})\text{기}$, $-C(=O)NH(\text{아릴})\text{기}$, $-C(=O)N(\text{알킬})_2\text{ 기}$, $-C(=O)N(\text{아릴})_2\text{ 기}$, $-C(=O)N(\text{알킬})(\text{아릴})\text{기}$, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디히테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헤테로시클릴)(알킬)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (헤테로시클릴)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시알킬기로부터 선택된다.

화학식 II의 화합물에서, R^{16} 은 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 또는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기로부터 선택되며, R^{17} 은 H, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, $-C(=O)H$, $-C(=O)-\text{알킬}\text{기}$, $-C(=O)-\text{아릴}\text{기}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(\text{알킬})\text{기}$, $-C(=O)NH(\text{아릴})\text{기}$, $-C(=O)N(\text{알킬})_2\text{ 기}$, $-C(=O)N(\text{아릴})_2\text{ 기}$, $-C(=O)N(\text{알킬})(\text{아릴})\text{기}$, $-C(=O)O-\text{알킬}\text{기}$, $-C(=O)O-\text{아릴}\text{기}$, 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬기, $-C(=O)-\text{헤테로시클릴}\text{기}$, $-C(=O)-O-\text{헤테로시클릴}\text{기}$, $-C(=O)NH(\text{헤테로시클릴})\text{기}$, $-C(=O)-N(\text{헤테로시클릴})_2\text{ 기}$, $-C(=O)-N(\text{알킬})(\text{헤테로시클릴})\text{기}$, $-C(=O)-N(\text{아릴})(\text{헤테로시클릴})\text{기}$, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 히드록시알킬기, 치환 또는 비치환 알콕시알킬기, 치환 또는 비치환 아릴옥시알킬기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴옥시알킬기, $-OH$, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, 또는 $-NH_2$ 기로부터 선택된다. R^{16} 과 R^{17} 은 함께 결합하여 5 내지 7원 포화 또는 불포화, 치환 또는 비치환 N-함유 고리를 형성할 수 있다.

마지막으로, 화학식 II의 화합물에서, R¹⁸, R²⁰, 및 R²¹은 동일 또는 상이할 수 있으며, H, -NH₂, -NH(알킬)기, -NH(아릴)기, -N(알킬)₂기, -N(아릴)₂기, -N(알킬)(아릴)기, 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, -OH, 치환 또는 비치환 알콕시기, 치환 또는 비치환 아릴옥시기, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴기, -NHOH, -N(알킬)OH 기, -N(아릴)OH 기, -N(알킬)O-알킬기, -N(아릴)O-알킬기, -N(알킬)O-아릴기, 또는 -N(아릴)O-아릴기로부터 독립적으로 선택된다.

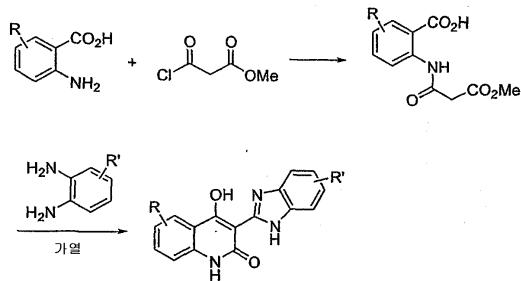
화학식 II를 가지는 화합물은 R¹⁸이 치환 또는 비치환 알킬기, 치환 또는 비치환 아릴기, -NH₂, -NH(알킬)기, -N(알킬)₂기, -NH(아릴)기, -N(아릴)₂기, -N(알킬)(아릴)기, -NH(헤테로시클릴)기, -N(헤테로시클릴)(알킬)기, -N(헤�테로시클릴)(아릴)기, -N(헤테로시클릴)₂기, 또는 N-함유 헤테로고리로부터 선택된 것들을 포함하며, N-함유 헤테로고리는 N-함유 헤�테로고리의 고리에 있는 질소 원자 또는 탄소 원자를 통해 -C(=O)-R¹⁸ 기의 카르보닐 탄소에 결합된다. R¹⁸이 N-함유 헤�테로고리인 또 더 바람직한 화합물에서, R¹⁸기의 N-함유 헤�테로고리는 치환 또는 비치환 모르폴린, 치환 또는 비치환 피롤리딘, 치환 또는 비치환 피페라진, 치환 또는 비치환 피페리딘, 치환 또는 비치환 피롤, 치환 또는 비치환 이미다졸, 치환 또는 비치환 피라졸, 치환 또는 비치환 1,2,3-트리아졸, 치환 또는 비치환 1,2,4-트리아졸, 치환 또는 비치환 테트라졸, 치환 또는 비치환 티오모르폴린, 치환 또는 비치환 호모피페라진, 치환 또는 비치환 옥사졸리딘-2-온, 치환 또는 비치환 피롤리딘-2-온, 치환 또는 비치환 피리딘, 치환 또는 비치환 옥사졸, 치환 또는 비치환 이속사졸, 치환 또는 비치환 티아졸, 치환 또는 비치환 이소티아졸, 치환 또는 비치환 벤즈이미다졸, 치환 또는 비치환 벤즈옥사졸, 또는 치환 또는 비치환 벤조티아졸로부터 선택된다.

R¹⁵ 또는 R¹⁷이 치환 또는 비치환 아미노알킬기, 치환 또는 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디알킬아미노알킬기, 치환 또는 비치환 디아릴아미노알킬기, 치환 또는 비치환(알킬)(아릴)아미노알킬기, 또는 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴아미노알킬기로부터 선택된 화학식 II를 가지는 다른 바람직한 화합물이 제공되며, 이 기들은 -CH₂(CH₂)pNH₂ 기, -CH₂(CH₂)pNH(알킬)기, -CH₂(CH₂)pNH(아릴)기, -CH₂(CH₂)pN(알킬)₂기, -CH₂(CH₂)pN(아릴)₂기, -CH₂(CH₂)pN(알킬)(아릴)기, 또는 -CH₂(CH₂)p(헤테로시클릴)기를 포함하고, 여기서 p는 0 내지 4 범위의 정수이고, -CH₂(CH₂)p(헤�테로시클릴)기의 헤�테로시클릴기는 치환 또는 비치환 모르폴린, 치환 또는 비치환 피롤리딘, 치환 또는 비치환 피페라진, 치환 또는 비치환 피페리딘, 치환 또는 비치환 피롤, 치환 또는 비치환 이미다졸, 치환 또는 비치환 피라졸, 치환 또는 비치환 1,2,3-트리아졸, 치환 또는 비치환 1,2,4-트리아졸, 치환 또는 비치환 테트라졸, 치환 또는 비치환 티오모르폴린, 치환 또는 비치환 호모피페라진, 치환 또는 비치환 옥사졸리딘-2-온, 치환 또는 비치환 피롤리딘-2-온, 치환 또는 비치환 피리딘, 치환 또는 비치환 옥사졸, 치환 또는 비치환 이속사졸, 치환 또는 비치환 티아졸, 치환 또는 비치환 이소티아졸, 치환 또는 비치환 벤즈이미다졸, 치환 또는 비치환 벤즈옥사졸, 또는 치환 또는 비치환 벤조티아졸로부터 선택된 N-함유 헤�테로고리이다.

화학식 I의 화합물은 다음의 실시예에 나타낸 간단한 출발 분자로부터 쉽게 합성된다. 화학식 I의 화합물은 일반적으로 다른 선택적 기들에 더하여 니트릴 또는 카르복실산기로 치환된 벤젠을 사용하여 제조될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 반응식 1 내지 4에 나타내고 실시예에 예시된 간단한 출발 분자로부터 합성될 수 있다. 반응식 1에 나타낸 대로, 화학식 I의 화합물은 일반적으로 아민과 카르복실산기로 치환된 방향족 화합물을 사용하여 제조될 수 있다.

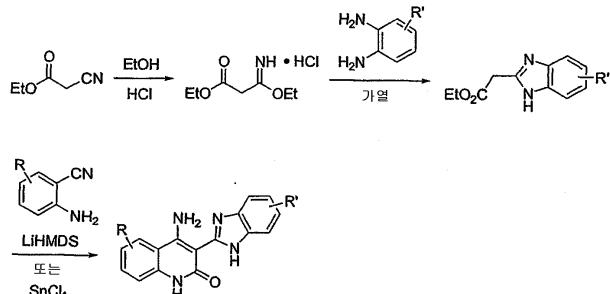
반응식 1



반응식 I에 나타낸 대로, 치환 또는 비치환 2-아미노벤조산과 같은 치환된 방향족 화합물이 메틸 2-(클로로카르보닐)아세테이트와 같은 할로겐화 아실과 반응되어 아미드를 생성할 수 있으며, 이 아미드가 치환 또는 비치환 1,2-디아미노벤젠과 반응될 것이다. 결과의 생성물이 화학식 I의 4-히드록시-치환 화합물이다. 당업자는 반응식 1에 서술된 과정을 변형하여 다양한 화합물을 생성할 수 있다는 것을 인정할 것이다.

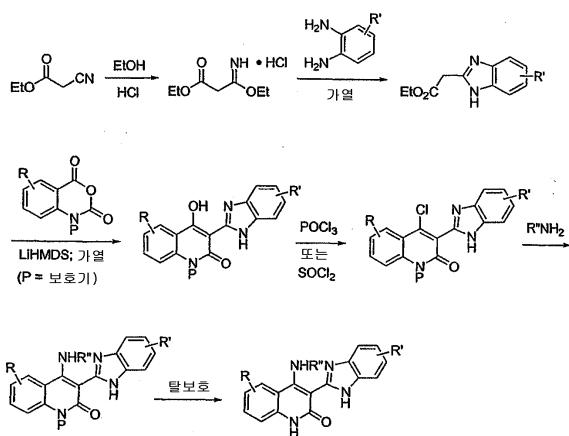
화학식 I의 4-아미노 치환 화합물을 제조하는 방법이 반응식 2에 보여진다. 반응식 2에 나타낸 대로, 아민과 니트릴기로 치환된 방향족 화합물을 사용하여 화학식 I의 4-아미노 치환 화합물을 합성할 수 있다. 에틸 2-시아노아세테이트와 같은 화합물이 에탄올과 반응되어 에틸 3-에톡시-3-아미노프로파노에이트 염산염을 생성한다. 치환 또는 비치환 1,2-페닐렌 디아민과의 후속 반응은 치환 또는 비치환 에틸 2-벤즈이미다졸-2-일아세테이트를 제공한다. 치환 또는 비치환 에틸 2-벤즈이미다졸-2-일아세테이트와 치환 또는 비치환 2-아미노벤조니트릴과 같은 아민과 니트릴기를 가지는 방향족 화합물을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드와 같은 염기 또는 사염화주석과 같은 산과 함께 반응시키면 화학식 I의 치환 또는 비치환 4-아미노 치환 화합물을 제공한다.

반응식 2

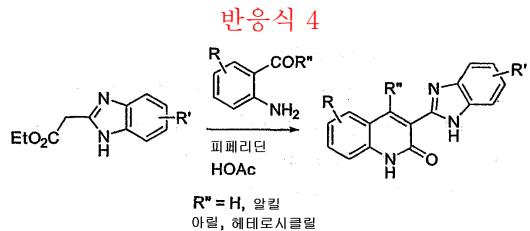


반응식 3은 화학식 I의 4-디알킬아미노 및 4-알킬아미노 화합물의 합성을 허용하는 일반적 합성 경로를 예시한다. 반응식 3의 조사는 화학식 I의 4-히드록시 치환 화합물이 포스포러스 옥시클로라이드 또는 염화티오닐과의 반응에 의해 4-클로로 유도체로 전환될 수 있다는 것을 나타낸다. 다음에, 4-클로로 유도체가 알킬아민 또는 디알킬아민과 반응되어 상용하는 4-알킬아미노 또는 4-디알킬아미노 유도체를 생성할 수 있다. 탈보호는 화학식 I의 최종 4-알킬아미노 또는 4-디알킬아미노를 제공한다. 이 방식으로 4-클로로 유도체와 반응될 수 있는 다른 기들은 제한은 없지만 ROH, RSH, 및 CuCN을 포함한다.

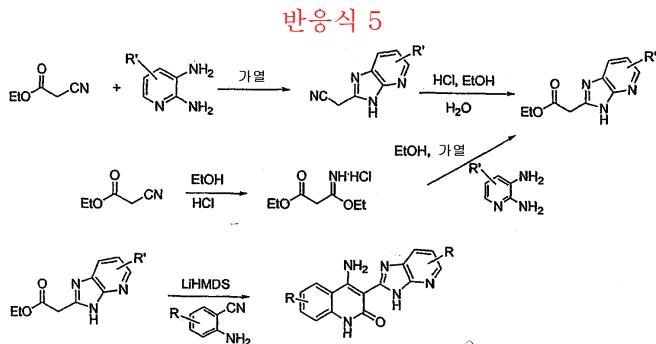
반응식 3



반응식 4에 나타낸 대로, 4-위치에 H, 알킬기, 아릴기, 또는 헤테로시클릴기를 가지는 화학식 I의 화합물의 합성은 반응식 2 및 반응식 3에 나타낸 대로 제조된 치환 또는 비치환 2-벤즈이미다졸-2-일아세테이트를 사용하여 달성될 수 있다.



헤테로방향족 디아민이 화학식 II의 합성의 전구물질로 사용될 수 있다. Y가 NH₂인 화학식 II의 화합물의 합성이 반응식 5에 묘사된다.



에틸 시아노아세테이트와 같은 화합물이 치환 또는 비치환 1,2-디아미노페리딘과 같은 2개의 오르토 아미노기를 함유하는 치환 또는 비치환 헤테로고리과 축합되어 치환 또는 비치환 2-아미다졸로[5,4-b]페리딘-2-일에탄니트릴을 얻을 수 있으며, 이것이 이어서 산성 매질 중에서 가수분해되어 치환 또는 비치환 에틸 2-아미다졸로[5,4-b]페리딘-2-일아세테이트를 제공한다. 다른 경로로서, 치환 또는 비치환 에틸 2-아미다졸로[5,4-b]페리딘-2-일아세테이트가 3-에톡시-3-이미노프로파노에이트의 염산염과 같은 화합물 및 치환 또는 비치환 1,2-디아미노페리딘으로부터 얻어질 수 있다. 치환 또는 비치환 에틸 2-아미다졸로[5,4-b]페리딘-2-일아세테이트와 치환 또는 비치환 2-아미노벤조니트릴과 같은 아민과 니트릴기를 가지는 방향족 화합물을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드와 같은 염기와 함께 반응시키면 화학식 II의 치환 또는 비치환 화합물을 제공한다.

또한, 본 발명은 VEGF-RTK의 활성에 관련된 여러 가지 장애, 더 구체적으로 암에 관련된 맥관형성을 치료 또는 개선하기 위한, 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염 또는 토토머를 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 결합제, 희석제 등과 혼합함으로써 제조될 수 있는 조성물을 제공한다. 더 이상으로, 치료적 유효 용량은 장애의 증상의 개선을 가져오기에 충분한 본 발명의 하나 이상의 화합물의 양으로 간주한다. 본 발명의 약학적 조성물은 본 분야에 잘 공지된 방법, 예를 들어 그 중에서도 종래의 과립화, 혼합, 용해, 캡슐화, 동결건조, 에멀젼화 또는 가루화 과정에 의해 제조될 수 있다. 조성물은 예를 들어 과립, 가루, 정제, 캡슐, 시럽, 좌약, 주사액, 에멀젼, 엘리시르, 혼탁액 또는 용액의 형태일 수 있다. 본 조성물은, 예를 들어 경구 투여, 점막통과 투여, 직장 투여, 또는 피하 투여 뿐만 아니라, 경막내, 정맥내, 근육내, 복강내, 비강내, 안내 또는 심실내 주사에 의한 다양한 투여 경로용으로 조제될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물 또는 화합물들은 전신적 방식보다는 오히려 지속 방출 제제인 주사액과 같은 국부적 방식으로 투여될 수 있다. 다음의 투약 형태는 예시의 방식으로 주어지며, 본 발명을 제한하지 않는다.

경구, 구강, 및 혀밀 투여에 대해서, 가루, 혼탁액, 과립, 정제, 알약, 캡슐, 젤캡, 및 캐플릿이 고장 투약 형태로서 허용된다. 이것들은 예를 들어 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염 또는 토토머와, 녹말 또는 다른 첨가제와 같은 적어도 하나의 첨가제 또는 부형제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 첨가제 또는 부형제는 수크로스, 라토스, 셀룰로스 당, 만니톨, 말티톨, 텍스트란, 소르비톨, 녹말, 아가, 알기네이트, 키틴, 키토산, 팩틴, 트래거캔스 검, 아라비아 검, 젤라틴, 콜라겐, 카세인, 알부민, 합성 또는 반합성 중합체 또는 글리세리드, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈이다. 선택적으로, 경구 투약 형태는 투여에 도움이 되는 다른 성분, 예를 들어 불활성 희석제, 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 또는 파라벤 또는 소르브산과 같은 보존제, 또는 아스코르브산, 토코페롤 또는 시스테인과 같은 항산화제, 봉해제, 결합제, 중점제, 완충액, 감미료, 향미제 또는 방향제를 함유할 수 있다. 추가로, 염료 또는 안료가 확인용으로 첨가될 수 있다. 정제 및 알약은 본 분야에 공지된 적합한 코팅 재료로 더 처리될 수 있다.

경구 투여용의 액상 투약 형태는 약학적으로 허용되는 에멀젼, 시럽, 엘리시르, 혼탁액, 슬러리 및 용액의 형태일 수 있으며, 이것들은 물과 같은 불활성 화석제를 함유할 수 있다. 약제는 제한은 없지만 기름, 물, 알콜, 및 이것들의 조합과 같은 멸균액을 사용하여 액상 혼탁액 또는 용액으로서 제조될 수 있다. 약학적으로 적합한 계면활성제, 혼탁제, 유화제가 경구 또는 비경구 투여를 위해 첨가될 수 있다.

상기 주지된 바와 같이, 혼탁액은 기름을 포함할 수 있다. 이러한 기름은 제한은 없지만 땅콩기름, 참기름, 면실유, 옥수수 기름 및 올리브유를 포함한다. 또한, 혼탁액 제제는 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 지방산 글리세리드 및 아세틸화 지방산 글리세리드와 같은 지방산의 에스테르를 함유할 수 있다. 혼탁액 제제는 제한은 없지만 에탄올, 이소프로필 알콜, 헥사데실 알콜, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜과 같은 알콜을 포함할 수 있다. 또한, 제한은 없지만 폴리(에틸렌글리콜)과 같은 에테르, 미네랄오일 및 바셀린과 같은 석유 탄화수소; 및 물이 혼탁액 제제에 사용될 수 있다.

비강 투여에 대해서, 약제는 적합한 용매 및 선택적으로 다른 화합물, 예를 들어 제한은 없지만 안정제, 항균제, 항산화제, pH 조정제, 계면활성제, 생체이용율 조정제 및 이것들의 조합을 함유하는 스프레이 또는 에어로졸일 수 있다. 에어로졸 제제용의 분사제는 압축공기, 질소, 이산화탄소, 또는 탄화수소 기재 저비등점 용매를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 화합물들은 분무기 등으로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 편리하게 전달된다.

주사가능한 투약 형태는 일반적으로 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 제조될 수 있는 수성 혼탁액 또는 유성 혼탁액을 포함한다. 주사가능한 형태는 용액상 또는 혼탁액의 형태일 수 있으며, 이것은 용매 또는 화석제와 함께 제조된다. 허용되는 용매 또는 비히클은 멸균수, 립거액, 또는 등장 살린 수용액을 포함한다. 또는 달리, 멸균 기름이 용매 또는 혼탁제로서 사용될 수 있다. 바람직하게, 기름 또는 지방산은 비휘발성이며, 천연 또는 합성 기름, 지방산, 모노-, 디- 또는 트리-글리세리드를 포함한다.

주사액에 대해서, 약제는 상술된 적합한 용매를 사용하여 복원하기에 적합한 가루일 수 있다. 이것들의 예는 제한은 없지만 냉동건조, 회전식 건조 또는 스프레이 건조 가루, 비정질 가루, 과립, 침전물, 또는 미립자를 포함한다. 주사액에 대해서, 제제는 선택적으로 안정제, pH 조정제, 계면활성제, 생체이용율 조정제 및 이것들의 조합을 함유할 수 있다. 본 화합물은 둉어리식 주사 또는 연속 주입과 같은 주사에 의한 비경구 투여용으로 조제될 수 있다. 주사액을 위한 단위 투약 형태는 앰풀 또는 다-용량 용기일 수 있다.

직장 투여에 대해서, 약제는 창자, S자 결장 및/또는 직장에서 화합물의 방출을 위한 좌약, 연고, 관장제, 정제 또는 크림의 형태일 수 있다. 직장 좌약은 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 화합물의 약학적으로 허용되는 염 또는 토토머를, 정상 저장 온도에서는 고상으로 존재하고 직장에서와 같이 신체 내부의 약물을 방출시키는데 적합한 온도들에서는 액상으로 존재하는 코코아버터 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 허용되는 비히클과 혼합함으로써 제조된다. 또한, 기름이 연질 젤라틴 종류의 제제 및 좌약의 제조에 사용될 수 있다. 물, 살린, 수성 텍스트로스 및 관련 당용액, 및 글리세롤이 혼탁액 제제의 제조에 사용될 수 있으며, 이 제제는 또한 펙틴, 카르보머, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스 또는 카르복시메틸 셀룰로스와 같은 혼탁제 뿐만 아니라, 완충액 및 보존제를 함유할 수 있다.

상술된 대표적인 투약 형태 외에도, 약학적으로 허용되는 부형제 및 담체가 일반적으로 당업자에게 공지되어 있으며, 따라서 본 발명에 포함된다. 그러한 부형제 및 담체는 예를 들어 "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991)에 설명되며, 이 책은 본원에 참고자료로 수록된다.

본 발명의 제제는 아래 설명된 짧은-작용, 빠른-방출, 오랜-작용, 및 지속-방출로서 설계될 수 있다. 따라서, 약제는 또한 제어 방출 또는 느린 방출용으로 조제될 수 있다.

또한, 본 조성물은 예를 들어 미셀 또는 리포솜, 또는 어떤 다른 캡슐화 형태를 포함할 수 있으며, 연장 방출 형태로 투여되어 연장된 저장 및/또는 전달 효과를 제공할 수 있다. 그러므로, 약제는 펠릿 또는 원통으로 압축되어 주사액 저장소 또는 스텐트와 같은 이식물로서 근육내적으로 또는 피하적으로 이식될 수 있다. 이러한 이식물은 실리콘 및 생체적합성 중합체와 같은 공지된 불활성 재료를 사용할 수 있다.

특이적 투약이 질환 상태, 피험자의 나이, 체중, 일반적 건강 상태, 성별, 및 식이요법, 용량 간격, 투여 경로, 배설 속도, 및 약물들의 조합에 따라서 적합하게 될 수 있다. 유효량을 함유하는 상기 투약 형태 중 어느 것도 통상적인 실험의 범위 내에 있으며, 그러므로 본 발명의 범위 내에 있다.

치료적 유효 용량은 투여 경로 및 투약 형태에 따라 변할 수 있다. 본 발명의 바람직한 화합물 또는 화합물들은 높은 치료 지수를 나타내는 제제이다. 치료 지수는 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량비이며, LD₅₀과 ED₅₀ 간의 비로서 표현될 수 있다. LD₅₀은 집단의 50%에 대해 치사적인 용량이며, ED₅₀은 집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량이다. LD₅₀ 및 ED₅₀은 동물 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약학 과정에 의해 결정된다.

본 발명의 내용 내에서 "치료"는 장애 또는 질환에 관련된 증상의 완화, 이들 증상의 더 이상의 진행 또는 악화의 정지, 또는 질환 또는 장애의 방지 또는 예방을 의미한다. 예를 들어, VEGF-RTK의 억제제를 필요로 하는 환자를 치료한다는 내용 내에서, 성공적인 치료는 모세관 공급 종양 또는 병든 조직의 증식 감소, 암성 성장 또는 종양, 모세관 증식, 또는 병든 조직에 관련된 증상의 완화, 모세관 증식의 정지, 또는 암과 같은 질환의 진행 또는 암성 세포의 성장 정지를 포함할 수 있다. 또한, 치료는 다른 치료제와 조합하여 본 발명의 약제를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 약제가 수술 과정 및/또는 방사선 치료 전, 동안, 또는 후에 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 안티센스 및 유전자 치료법에 사용되는 것들을 포함하는 다른 항암약물과 함께 투여될 수 있다.

혈관내피 성장인자 수용체 티로신 키나제의 억제제를 필요로 하는 환자를 치료하는 방법은 본 발명에 따르는 약제의 유효량을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

환자에서 종양 성장을 억제하는 방법은 종양을 가진 환자에게 본 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

환자에서 모세관의 증식을 억제하는 방법은 필요한 환자에 따라서 본 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

약제를 제조하는 방법은 상술된 화합물 중 어느 것을 약학적으로 허용되는 담체 및 물 또는 수용액과 혼합하는 것을 포함한다.

이와 같이 일반적으로 설명된 본 발명은 다음의 실시예를 참조하여 더욱 쉽게 이해될 것이며, 이 실시예들은 예시의 방식으로 제공되고 본 발명을 제한하지 않는다.

(실시예)

다음의 약자가 실시예에 사용된다:

ATP: 아데노신 트리포스페이트

BSA: 소혈청 알부민

DMA: N,N-디메틸아세트아미드

DMF: N,N-디메틸포름아미드

dppf: 1,1'(디페닐포스피노)페로센

DTT: DL-디티오트레이톨

EDTA: 에틸렌 디아민 테트라아세트산

EtOAc: 아세트산에틸

EtOH: 에탄올

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

IC₅₀ 값: 측정된 활성의 50% 감소를 일으키는 억제제의 농도

LiHMDS: 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드

MeOH: 메탄올

NMP: N-메틸피롤리돈

THF: 테트라하이드로푸란

화합물들은 CmemInovation Software, Inc.로부터의 Nomenclator(v. 3.0 & v. 5.0) 및 ACD/Name v. 4.53을 사용하여 명명한다.

벤즈이미다졸 아세테이트를 합성하는데 사용된 다양한 아릴 디아민 출발 물질은 상업적 공급원으로부터 입수하거나, 당업자에게 공지된 방법으로 제조하거나, 또는 다음의 일반적 방법 1-15에 의해 제조했다.

방법 1



2,4-디플루오로니트로벤젠(1.0당량)을 아세톤과 드라이아이스로 채워진 드라이아이스 응축기가 구비된 마른 둥근바닥 플라스크에 두었다. 암모니아를 플라스크로 응축시키고 결과의 용액을 7시간 동안 환류하면서 교반했다. 1시간 내에 횃색 침전물이 형성되었다. 7시간 후 응축기를 제거하고 액체 암모니아를 수시간에 걸쳐 증발시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피(85:15 헥산:아세트산에틸, Rf=0.32에서 생성물, Rf=0.51에서 오염물질)로 정제했다; GC/MS m/z 156.1 (M⁺), Rt 11.16분.

결과의 5-플루오로-2-니트로페닐아민(1.0당량)과 아민(1.1당량) 예를 들어 N-메틸 피페라진을 NMP에 용해시키고 트리에틸아민(2.0당량)을 가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 100°C에서 가열했다. 다음에, 용액을 실온으로 냉각시키고 물로 희석했다. 결과의 침전물을 여과하고 진공하에서 건조시켜 2-니트로-디아미노 생성물을 얻었다. 또는 달리, 1-2일 동안 130°C에서 가열하는 것을 제외하고는 동일한 조건하에서 상업적으로 이용가능한 5-클로로-2-니트로페닐아민으로부터 동일한 생성물을 얻을 수 있다. 어떤 실시예에서, 5-플루오로-2-니트로페닐아민 또는 5-클로로-2-니트로페닐아민에 대한 치환이 순수한 아민(5당량) 중에서 각각 100°C 또는 130°C에서 수행될 수 있다. 생성물은 동일한 방식으로 분리된다. LC/MS m/z 237.1 (MH⁺), Rt 1.304분.

니트로아민(1.0당량)과 10% Pd/C(0.1당량)를 실온에서 무수 에탄올에 혼탁했다. 반응 플라스크를 비우고 이어서 H₂로 채웠다. 다음에, 결과의 혼합물을 수소 분위기에서 하룻밤 동안 교반했다. 결과의 용액을 셀라이트를 통해 여과하고 진공하에서 농축하여 미정제 생성물을 얻었고 이것을 더 이상 정제하지 않고 사용했다.

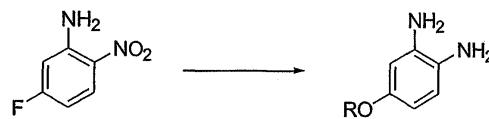
방법 2



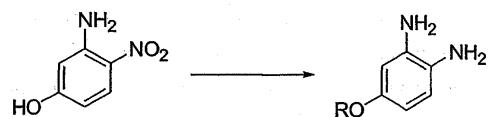
둥근바닥 플라스크를 2,3-디플루오로-6-니트로페닐아민(1당량)과 충분한 NMP로 채워서 점성 슬러리를 만들었다. 아민(5당량) 예를 들어 N-메틸 피페라진을 가하고 용액을 100°C에서 가열했다. 2시간 후 용액을 냉각시키고 물에 부었다. 연황색 고체가 형성되었고 이것을 여과하고 건조시켰다. 방법 1에서처럼 니트로아민을 환원시켜 미정제 생성물을 얻었고 이것을 더 이상 정제하지 않고 사용했다. LC/MS m/z 225.1 (MH⁺), Rt 0.335분.

방법 3

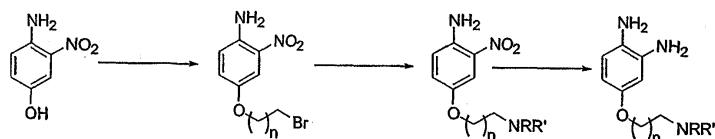
1,3-디플루오로-2-니트로벤젠의 0.1M DMF 용액에 Et₃N(2당량)을 가하고 이어서 아민(1당량) 예를 들어 모르폴린을 가했다. 혼합물을 18시간 동안 교반한 후 물로 희석하고 아세트산에틸로 추출했다. LC/MS m/z 227.2 (MH⁺), Rt 2.522분. 조합된 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 농축했다. 암모니아를 미정제 생성물을 함유하는 봄베로 응축시켰다. 봄 베를 밀봉하고 100°C(400psi 이상)로 가열했다. 72시간 후 봄베를 냉각시키고 암모니아를 증발시켜 적색 고체를 얻었다. 방법 1에서처럼 니트로아민을 환원시켜 미정제 생성물을 얻었고 이것을 더 정제하지 않고 사용했다. LC/MS m/z 194.1 (MH⁺), Rt 1.199분.

방법 4

NaH(1.3당량)를 함유하는 교반된 NMP 용액에 알콜(1.0당량) 예를 들어 2-메틸옥시에탄올을 가했다. 다음에, 결과의 혼합물을 30분간 교반했다. 다음에, NMP 중의 5-플루오로-2-니트로페닐아민의 슬러리를 서서히 가했다. 다음에, 혼합물을 100°C로 가열했다. 2시간 후 반응 혼합물을 냉각시키고 물을 가했다. 다음에, 혼합물을 여과하고 포착된 고체를 물로 세척하고 실리카겔 크로마토그래피(1:1 아세트산에틸:헥산)로 정제했다. LC/MS m/z 213.2 (MH⁺), Rt 2.24분. 방법 1에서처럼 니트로아민을 환원시켜 미정제 생성물을 얻었고 이것을 더 정제하지 않고 사용했다. LC/MS m/z 183.1 (MH⁺), Rt 0.984분.

방법 5

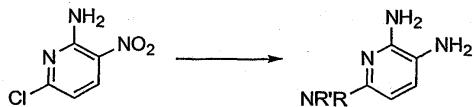
디이소프로필 아조디카르복실레이트(1.1당량)을 테트라하이드로푸란에 용해된 4-아미노-3-니트로페놀(1.0당량), 트리페닐포스핀(1.1당량), 및 알콜 예를 들어 N-(2-히드록시에틸)모르폴린(1.0당량)의 교반 용액에 0°C에서 적가했다. 혼합물을 실온으로 가온하고 18시간 동안 교반했다. 용매를 증발시키고 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(98:2 CH₂Cl₂:메탄올)로 정제하여 암적색-갈색 오일로서 4-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-니트로페닐아민을 얻었다. LC/MS m/z 268.0 (MH⁺), Rt 1.01분. 방법 1에서처럼 니트로아민을 환원시켜 미정제 생성물을 얻었고 이것을 더 정제하지 않고 사용했다. LC/MS m/z 238.3 (MH⁺), Rt 0.295분.

방법 6

4-아미노-3-니트로페놀(1당량), K₂CO₃(2당량), 및 2-부타논으로 채워진 플라스크에 알킬 디브로마이드 예를 들어 1,3-디브로모프로판(1.5당량)을 가했다. 다음에, 결과의 혼합물을 18시간 동안 80°C에서 가열했다. 냉각 후 혼합물을 여과하고 농축하고 물로 희석했다. 다음에, 용액을 CH₂Cl₂(3x)로 추출하고 조합된 유기층을 농축하여 고체를 얻었고 이것을 펜坦으로 세척했다. LCMS m/z 275.1 (MH⁺), Rt 2.74분.

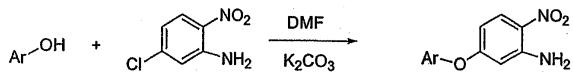
상기 제조된 브로마이드, 아민 예를 들어 피롤리돈(5당량), Cs_2CO_3 (2당량) 및 Bu_4NI (0.1당량)의 아세토니트릴 용액을 48시간 동안 70°C에서 가열했다. 반응 혼합물을 냉각시키고 여과하고 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2 에 용해시키고 물로 세척하고 농축하여 원하는 니트로아민, 2-니트로-4-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)페닐아민을 얻었다. LCMS m/z 266.2 (MH^+), Rt 1.51분. 방법 1에서처럼 니트로아민을 환원시켜 미정제 생성물을 얻었고 이것을 더 정제하지 않고 사용했다.

방법 7



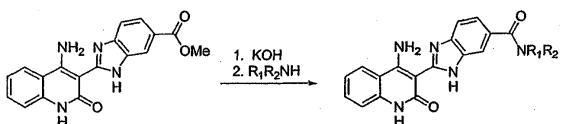
아세토니트릴 중의 6-클로로-3-니트로피리딘-2-아민(1당량)의 혼탁액에 아민 예를 들어 모르폴린(4당량)을 가했다. 결과의 반응 혼합물을 5시간 동안 70°C에서 교반했다. 용매를 감압하에서 증발시키고 잔류물을 에테르로 부수어 연황색 가루로서 원하는 화합물을 얻었다. LC/MS m/z 225.0 (MH^+), Rt 1.79분. 방법 1에서처럼 니트로아민을 환원시켜 미정제 생성물을 얻었고 이것을 더 정제하지 않고 사용했다.

방법 8



페놀(1당량)과 5-클로로-2-니트로 아닐린(1당량)을 DMF에 용해시키고 고체 K_2CO_3 (2당량)을 한번에 가했다. 반응 혼합물을 120°C에서 하룻밤 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 DMF의 대부분을 증류시켜 없애고 잔류물에 물을 가하여 침전물을 얻었다. 고체를 건조시키고 실리카겔 크로마토그래피(2-10% MeOH/ CH_2Cl_2)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. 방법 1에서처럼 니트로아민을 환원시켜 미정제 생성물을 얻었고 이것을 더 정제하지 않고 사용했다.

방법 9

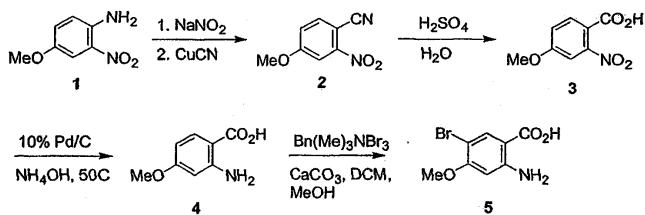


더욱이, 벤즈이미다졸 고리 상에 치환기의 도입은 합성 초기 단계에 필요하지만 이에 제한되지는 않으며, 퀴놀리논 고리의 형성 후에 일어날 수도 있다. 예를 들어, 상기 그림에 나타낸 미정제 메틸에스테르를 EtOH와 30% 수성 KOH의 1:1 혼합물에 용해시키고 70°C에서 하룻밤 동안 교반했다. 다음에, 반응 혼합물을 냉각시키고 1N HCl로 산성화하여 침전물을 얻었다. 고체를 여과하고 물로 세척하고 건조시켜 갈색 고체로서 2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-카르복실산 2-(4-아미노-2-옥소-3-히드로퀴놀린)벤즈이미다졸-6-카르복실산을 얻었다. LC/MS m/z 321.1 (MH^+), Rt 2.26분.

DMF 중의 2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-카르복실산(1당량), 아민(1당량), EDC(1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염, 1,2당량), HOAT(1-히드록시-7-아자벤조트리아졸, 1.2당량) 및 트리에틸아민(2.5당량)의 혼합물을 20시간 동안 23°C에서 교반했다. 반응 혼합물을 물과 아세트산에틸 사이에 분배했다. 조합된 유기층을 건조(Na_2SO_4)시키고 농축했다. 물을 가함으로써 형성된 침전물을 여과하고 건조시켜 원하는 생성물을 얻었다.

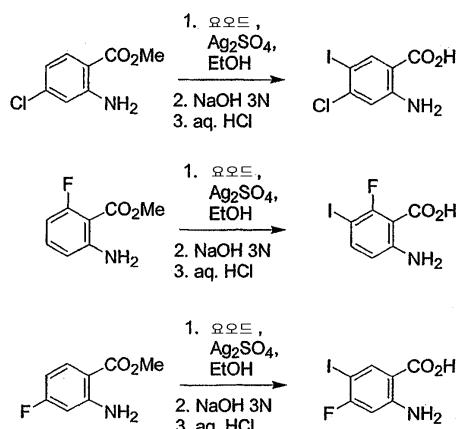
무수 이사틴산을 합성하는데 사용된 다양한 2-아미노 벤조산 출발 물질은 상업적 공급원으로부터 입수하거나, 당업자에게 공지된 방법으로 제조하거나, 또는 다음의 일반적 방법 10-11에 의해 제조될 수 있다. 일반적인 무수 이사틴산 합성법은 J. Med. Chenz. 1981, 24(6), 735 및 J. Heterocycl. Chem. 1975, 12(3), 565에 설명된다.

방법 10



화합물 1-3을 미국 특허 번호 제 4,287,341호에 알려진 것과 유사한 과정을 사용하여 만들었다. 화합물 3을 48시간에 걸쳐 50°C에서 NH₄OH 중의 10% Pd/C의 표준 수소화반응 조건을 사용하여 환원시켰다. 빙초산으로 중화하여 생성물을 침전시키고 여과하고 물과 에테르로 세척했다. 수율은 약 50%였다. 화합물 5는 미국 특허 번호 제 5,716,993호에 개시된 것과 유사한 방식으로 제조했다.

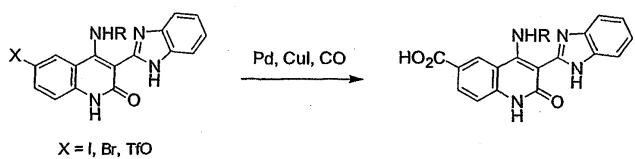
방법 11



화합물을 함유하는 알라닌의 요오드화: J. Med. Chem. 2001, 44, 6, 917-922에서와 유사한 과정에 의해 요오드화를 행했다. EtOH 중의 안트라닐 에스테르를 황산은(1당량)과 I₂(1당량)의 혼합물에 가했다. 전형적으로 반응은 실온에서 3시간 후에 행해졌다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 흡수시키고 수성 포화 NaHCO₃(3x), 물(3x), 간수(1x)로 세척하고 건조시키고(MgSO₄) 여과하여 농축했다. MeOH(60-100ml), 6N NaOH(25ml), 및 물(250ml)에 미정제 생성물(~5g)을 용해시켰다. 전형적으로 반응은 4시간 동안 70-80°C에서 가열한 후에 행해졌다. 반응 혼합물을 EtOAc(2x)로 추출하고 수성 HCl로 중화시키고 여과하여 고체를 수집했으며, 이 고체 생성물을 물로 세척했다. 생성물을 진공에서 건조시켰다.

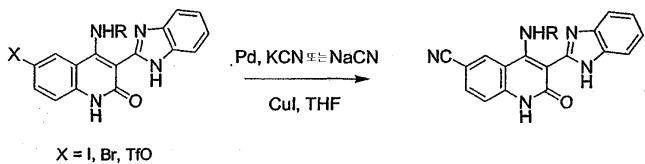
다양한 예들에서, 퀴놀리논 고리 상의 치환인 또한 일반적 방법 12-15에 나타낸 대로 커플링 후에 도입될 수 있다.

방법 12



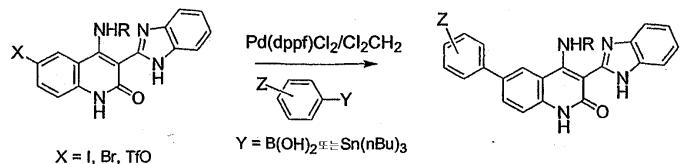
C-6 또는 C-7 할로겐화물의 산기로의 전환을 다음 참고문헌 - Koga, H.; et al., Tet. Let., 1995, 36, 1, 87-90 및 Fukuyama, T.; et al., J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 3125-3126의 과정을 사용하여 달성했다.

방법 13



C-6 또는 C-7 할로겐화물의 시아노기로의 전환을 다음 참고문헌 – Anderson, B. A.; et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 8224-8228의 과정을 사용하여 달성했다.

방법 14

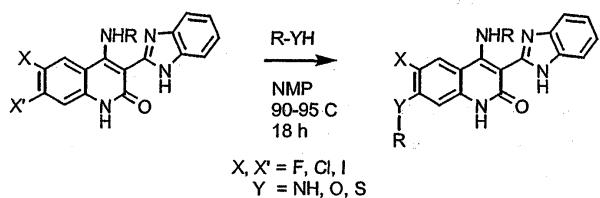


C-6 또는 C-7 할로겐화물의 아릴기로의 전환을 아래 설명된 것과 같은 표준 Suzuki 또는 Stille 과정을 사용하여 달성했다.

Suzuki 법: 1드람(4ml) 바이알에 연속하여 퀴놀론(1당량), 보론산(1.2-1.5당량), Pd(dppf)Cl₂, Cl₂CH₂(0.2당량), DMF(0.5-1ml) 및 TEA(4당량)을 가했다. 반응물을 아르곤으로 풀러싱하고 캡핑하여 12시간 동안 85°C에서 가열했다. 일단 완료되면 반응물을 실온으로 냉각하고 시린지 필터 디스크로 여과했다. 다음에, 투명한 용액을 TFA(2방울)로 중화하고 예비 HPLC 위에 직접 주사했다. 생성물을 건조상태로 동결건조했다.

Stille 법: 1드람(4ml) 바이알에 연속하여 퀴놀론(1당량), 주석 시약(1.8당량), Pd(dppf)Cl₂, Cl₂CH₂(0.2당량) 및 DMF(0.5-1ml)를 가했다. 반응물을 아르곤으로 풀러싱하고 캡핑하여 4시간 동안 60-85°C에서 가열했다. 일단 완료되면 반응물을 실온으로 냉각하고 시린지 필터 디스크로 여과했다. 다음에, 투명한 용액을 TFA(2방울)로 중화하고 예비 HPLC 위에 직접 주사했다. 생성물을 건조상태로 동결건조했다.

방법 15



디플루오로퀴놀론(12-15mg)과 같은 디할로퀴놀론을 1드람(2ml) 바이알에 두었다. NMP(건조된 것으로 5분간 아르곤으로 예비-퍼징)를 바이알(0.5ml)에 가했다. 다음에, 아민 시약(40-50mg)을 가했다. 만일 아민이 HCl 염이었다면 반응물을 TEA(~1.2-1.5당량)로 중화시켰다. 반응물을 아르곤으로 약 5초간 퍼징하고 즉시 캡핑했다. 전형적으로 반응물을 18시간 동안 90-95°C에서 가열 블럭 내에서 가열했다. 반응물에 HPLC 또는 LCMS가 이어졌다. HPLC용 샘플을 취한 후 바이알을 다시 아르곤으로 퍼징하고 캡핑했다. 어떤 커플링 파트너는 완료될 때까지 24 또는 48시간 걸렸다. 피롤과 같은 좀 더 친핵성인 아민은 완료되기 위해서 강염기의 첨가를 필요로 한다. 이들 경우에, 탄산세슘(사용된 아민을 기준으로 하여 2당량)을 반응물에 가했다. 일단 완료되면 반응물을 실온으로 냉각시키고 시린지 필터 디스크로 여과했다. 다음에, 투명한 용액을 TFA(2방울)로 중화하고 예비 HPLC 위에 직접 주사했다. 생성물을 건조상태로 동결건조했다.

실시예 1

에틸 2-벤즈이미다졸-2-일아세테이트

에탄올에 용해된 1,2-페닐렌디아민(1.0당량)과 에틸 3-에톡시-3-이미노프로파노에이트 염산염(1.3당량)의 용액을 90°C에서 하룻밤 동안 교반했다. 반응을 실온으로 냉각시키고 용매를 진공에서 제거했다. 물과 CH₂Cl₂를 잔류물에 가했다. 유기층을 분리하고 Na₂SO₄로 건조시키고 용매를 제거했다. 회수된 고체를 정제하지 않고 사용했다. LC/MS m/z 205.2 (MH⁺), Rt 1.44분.

5-(4-메틸피페라지닐)-2-니트로벤젠카르보니트릴

5-플루오로-2-니트로벤젠카르보니트릴(1.02당량)과 N-메틸피페라진(1.0당량)을 NMP에 용해시켰다. 트리에틸아민(2.1당량)을 가하고 결과의 용액을 1시간 동안 100°C에서 가열했다. 용액을 실온으로 냉각하고 H₂O에 부었다. 형성된 침전물을 여과하여 녹색 고체로서 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 247.3(MH⁺), Rt 1.46분.

2-아미노-5-(4-메틸피페라지닐)벤젠카르보니트릴

5-(4-메틸피페라지닐)-2-니트로벤젠카르보니트릴(1.0당량)을 EtOAc에 용해시켰다. 플라스크를 질소로 퍼징하고 10% Pd/C(0.1당량)을 가했다. 플라스크를 비우고 H₂로 3번 퍼징했다. 결과의 혼합물을 실온에서 3일간 교반했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 필터패드를 EtOAc로 세척했다. 용매를 진공에서 제거하여 황색 고체를 얻었고 이것을 실리카겔 크로마토그래피(5:1:95 MeOH:Et₃N:EtOAc)로 정제하여 황색 고체로서 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 217.3 (MH⁺), Rt 0.95분.

방법 A

4-아미노-3-벤즈이미다졸-2-일-6-(4-메틸피페라지닐)히드로퀴놀린-2-온

에틸 2-벤즈이미다졸-2-일아세테이트(1.1당량)과 2-아미노-5-(4-메틸피페라지닐)벤젠카르보니트릴(1.0당량)을 1,2-디클로로메탄에 용해시킨 후 SnCl₄(11당량)을 가했다. 혼합물을 하룻밤 동안 환류하면서 가열했다. 냉각하면서 혼합물을 진공에서 농축했다. NaOH(3M)를 고체에 가하고 혼합물을 0.5시간 동안 80°C에서 가열했다. 고체를 여과하고 H₂O, CH₂Cl₂, 및 아세톤으로 연속하여 세척했다. LC/MS는 생성물이 아세톤층과 고체에 존재함을 나타냈다. 이들 부분을 합쳐서 실리카겔 크로마토그래피(1% Et₃N을 갖는 CH₂Cl₂ 중의 5-10% MeOH)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 375.4 (MH⁺), Rt 1.65분.

실시예 2

6-아미노-2-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤젠카르보니트릴

4-(히드록시에틸)모르폴린(1.02당량)을 NMP 중에서 NaH(1.2당량)에 가했다. 10분 후 6-아미노-2-플루오로벤젠카르보니트릴(1.0당량)을 NMP 중에서 가했다. 결과의 혼합물을 1시간 동안 100°C에서 가열했다. 다음에, 혼합물을 냉각시키고 H₂O에 부었다. 수성층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기층을 간수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 갈색 고무질을 얻었다. 미정제 물질을 실리카겔 크로마토그래피(5:1:95 MeOH:Et₃N:EtOAc)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 248.3 (MH⁺), Rt 1.26분.

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

표제 화합물을 6-아미노-2-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤젠카르보니트릴을 사용하여 실시예 1의 방법 A에 설명된 대로 합성했다. LC/MS m/z 406.4(MH⁺), Rt 1.67분.

실시예 3

4-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-니트로페닐아민

디이소프로필 아조디카르복실레이트(1.1당량)를 THF에 용해된 4-아미노-3-니트로페놀(1.0당량), 트리페닐포스핀(1.1당량), 및 N-(2-히드록시에틸)모르폴린(1.0당량)의 교반 용액에 0°C에서 적가했다. 혼합물을 실온으로 가온하고 18시간 동안 교반하면서 두었다. 용매를 증발시키고 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(98:2 CH₂Cl₂:MeOH)로 정제하여 암적색-갈색 오일을 얻었다. LC/MS m/z 268.0 (MH⁺), Rt 1.01분.

4-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤젠-1,2-디아민

EtOH에 용해된 4-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-니트로페닐아민(1.0당량) 용액에 Pd/C(0.1당량)을 가했다. 반응 용기를 반복하여 질소로 퍼징한 후 18시간 동안 수소 분위기(1atm)에서 교반했다. 생성물을 셀라이트 마개를 통해 여과하고 이 마개를 EtOH로 세척했다. 이 디아민을 정제하지 않고 사용했다. LC/MS m/z 238.3 (MH⁺), Rt 0.295분.

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

표제 화합물을 4-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤젠-1,2-디아민을 사용하여 실시예 1에 설명된 대로 합성했다. 유기층을 농축하고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(10:1:2 CH₂Cl₂:MeOH:EtOAc)로 정제하여 암적색-갈색 오일을 얻었다. LC/MS m/z 334.4 (MH⁺) Rt 1.08분.

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

표제 화합물을 에틸 2-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트와 5-니트로안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 1의 방법 A에 설명된 대로 합성했다. 미정제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(1% Et₃N을 갖는 CH₂Cl₂ 중의 5-10% MeOH)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 451.2 (MH⁺), Rt 1.89분.

실시예 4

4-아미노-5-(2-모르폴린-4-일에톡시)-3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)-벤즈이미다졸-2-일]히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 에틸 2-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트와 6-아미노-2-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤젠카르보니트릴을 사용하여 실시예 1의 방법 A에 설명된 대로 합성했다. LC/MS m/z 535.4 (MH⁺), Rt 1.44분.

실시예 5

2-[(에톡시카르보닐)메틸]벤즈이미다졸-5-카르복실산

표제 화합물을 3,4-디아미노벤조산을 사용하여 실시예 1에 설명된 대로 합성했다. 미정제 물질을 실리카겔 크로마토그래피(5:95 MeOH:CH₂Cl₂)로 정제하여 흰색 내지는 회색빛 흰색 고체로서 원하는 생성물을 얻었다 LC/MS m/z 249.1 (MH⁺), Rt 1.35분.

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

2-[(에톡시카르보닐)메틸]벤즈이미다졸-5-카르복실산(1.0당량)을 THF에 용해시켰다. HBTU(1.1당량)와 디이소프로필에틸아민(2.0당량)을 가하고 이어서 디메틸아민(2.0M THF 용액, 1.1당량)을 가했다. 반응을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후 농축하고 결과의 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(5:95 MeOH:CH₂Cl₂)로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다. LC/MS m/z 276.2 (MH⁺), Rt 1.18분.

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

표제 화합물을 에틸 2-[5-(N,N-디메틸카르바모일)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트와 안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 1의 방법 A에 설명된 대로 합성했다. 결과의 고체를 여과하여 수집하고 물과 이어서 아세톤으로 세척하여 흰색 고체로서 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 348.3 (MH⁺), Rt 1.87분.

실시예 64-아미노-3-[5-(모르폴린-4-일카르보닐)벤즈이미다졸-2-일]히드로퀴놀린-2-온

2-[에톡시카르보닐]메틸]벤즈이미다졸-5-카르복실산(1.0당량)을 THF에 용해시켰다. HBTU(1.1당량)와 디이소프로필에틸아민(2.0당량)을 가하고 이어서 모르폴린(1.1당량)을 가했다. 반응을 실온에서 3일간 교반한 후 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(5-10% 메탄올/디클로로메탄)로 정제했다. 생성물-함유 부분을 농축하고 무수 1,2-디클로로에탄에 용해시켰다. 안트라닐로니트릴(1.0다량)을 가하고 이어서 SnCl_4 (5.0당량)을 가하고 반응을 90°C에서 하룻밤 동안 가열했다. 반응 혼합물을 농축하고 결과의 잔류물을 NaOH(2M)에 다시 용해시키고 4시간 동안 90°C에서 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후 결과의 고체를 수집하고 물과 이어서 아세톤으로 세척하여 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 390.2 (MH^+), Rt 1.95분.

실시예 74-브로모벤제-1,2-디아민

EtOH에 용해된 4-브로모-2-니트로아닐린(1.0당량)과 SnCl_2 (2.2당량)의 용액을 3시간 동안 환류하면서 가열했다. 그후 용액을 얼음 위에 붓고 2M NaOH로 pH를 pH 10으로 만들고 Et_2O 로 추출했다. 조합된 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고 농축했다. 결과의 갈색 오일을 실리카겔 크로마토그래피(0-50% EtOAc:헥산)로 정제하여 연황색 고체를 얻었다. LC/MS m/z 187.1 (MH^+), Rt 1.33분.

2-니트로-4-(2-티에닐)페닐아민

4-브로모-2-니트로알라닌(1.0당량)과 Na_2CO_3 (2.0당량)을 DMF/ H_2O (5:1)에 실온에서 용해시켰다. 질소를 5분간 반응 혼합물에 베블링하고 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0.1당량)을 가했다. 23°C에서 대략 10분간 교반한 후 DMF 중의 2-티오펜보론산(1.1당량)을 가하고 반응을 12시간 동안 90°C에서 가열했다. 그후 용액을 농축하고 EtOAc와 H_2O 사이에 분배했다. 층들을 분리하고 수성층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고 감압하에서 농축했다. 결과의 검은색 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(0-20% EtOAc:헥산)로 정제하여 오렌지색 고체를 얻었다. LC/MS m/z 221.1 (MH^+), Rt 2.67분.

에틸 2-[5-(2-티에닐)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트

2-니트로-4-(2-티에닐)페닐아민(1.0당량)과 10% Pd/C(0.1당량)을 실온에서 무수 EtOH에 혼탁했다. 반응 플라스크를 비운 후 H_2 로 채웠다. 결과의 혼합물을 3시간 동안 수소 분위기에서 교반했다. 다음에, 에틸 3-에톡시-3-아미노프로파노에이트 염산염(2.0당량)을 가하고 결과의 혼합물을 12시간 동안 환류하면서 가열했다. 그후 용액을 셀라이트 마개를 통해 여과하여 농축하고 2N HCl 50ml에 용해시키고 CH_2Cl_2 로 세척했다. 수성층을 진한 NH_4OH (수성)로 pH 12로 만들고 CH_2Cl_2 로 추출했다. 조합된 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고 농축하여 갈색 오일을 얻었고 이것을 실리카겔크로마토그래피(5:95 MeOH: CH_2Cl_2)로 정제하여 황색 고체를 얻었다. LC/MS m/z 287.1 (MH^+), Rt 1.98분.

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

표제 화합물을 에틸 2-[5-(2-티에닐)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트와 안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 1의 방법 A에 설명된 대로 합성했다. LC/MS m/z 359.2 (MH^+), Rt 2.68분.

실시예 85-플루오로-2-니트로페닐아민

2,4-디플루오로니트로벤젠(1.0당량)을 아세톤/드라이아이스로 채워진 드라이아이스 응축기가 구비된 마른 등근바닥 플라스크에 두었다. 암모니아를 플라스크로 응축시키고 결과의 용액을 7시간 동안 환류하면서 교반했다. 1시간 내에 황색

침전물이 형성되었다. 7시간 후 농축기를 제거하고 액체 암모니아를 수시간에 걸쳐 증발시켰다. 실리카겔 플래시 크로마토그래피(85:15 헥산:EtOAc, R_f=0.32에서 생성물, R_f=0.51에서 오염물질)로 미정제 생성물을 정제했다; GC/MS m/z 156.1 (M⁺), Rt 11.16분.

2-니트로-5-[1-(1,2,4-트리아졸릴)]페닐아민

NMP 중의 5-플루오로-2-니트로페닐아민(1.0당량), 1H-1,2,4-트리아졸(3.0당량) 및 NaH(3.0당량)를 1시간 동안 100°C에서 가열했다. 용액을 실온으로 냉각시키고 서서히 얼음을 위에 부었다. 결과의 침전물을 여과하고 진공에서 건조 시켜 원하는 생서울을 얻었다. 결과의 고체를 EtOH로부터 재결정하여 연황색 고체로서 순수한 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 206.2 (MH⁺), Rt 1.88분.

에틸 2-{5-[1-(1,2,4-트리아졸릴)]벤즈이미다졸-2-일}아세테이트

표제 화합물을 2-니트로-5-[1-(1,2,4-트리아졸릴)]페닐아민을 사용하여 실시예 7에 설명된 대로 합성했다. LC/MS m/z 272.1 (MH⁺), Rt 1.19분.

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

표제 화합물을 에틸 2-{5-[1-(1,2,4-트리아졸릴)]벤즈이미다졸-2-일}아세테이트와 안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 1의 방법 A에 설명된 대로 합성했다. 미정제 고체를 수집하고 실리카겔 크로마토그래피(92:7:1 CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N)로 정제했다. LC/MS m/z 344.3 (MH⁺), Rt 2.01분.

실시예 9

방법 B

N-(4-클로로-2-시아노페닐)-2-(5-모르폴린-4-일 벤즈이미다졸-2-일)아세트아미드

LiHMDS(2.5당량)을 -78°C에서 THF 중의 에틸 2-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트(1.0당량)에 가했다. 1시간 후 THF 중의 2-아미노-5-클로로벤젠카르보니트릴(0.82당량)을 가했다. 반응을 23°C로 가온하고 하룻밤 동안 교반했다. 결과의 혼합물을 NH₄Cl(포화 수용액)로 퀸칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기층을 H₂O와 간수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 갈색 고체를 얻었다. 미정제 물질을 실리카겔 크로마토그래피(5:1 EtOAc:헥산)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS mlz 396.1 (MH⁺), Rt 79분.

4-아미노-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일 벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

N-(4-클로로-2-시아노페닐)-2-(5-모르폴린-4-일 벤즈이미다졸-2-일)아세트아미드(1.0당량)을 70°C에서 NaOMe (NeOH 0.5M 용액, 18당량) 중에서 2시간 동안 가열했다. 결과의 혼합물을 냉각시키고 결과의 고체를 여과하고 물로 세척하여 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 396.4 (MH⁺), Rt 2.13분.

실시예 10

2-니트로-5-피페리딜페닐아민

표제 화합물을 피페리딘(3.0당량, 과량은 NaH 대신 염기로서 작용한다)을 사용하여 실시예 8에 설명된 대로 합성했다. 원하는 생성물을 황색 결정질 고체로서 얻었다. LC/MS m/z 222.2 (MH⁺), Rt 2.53분.

에틸 2-(5-피페리딜벤즈이미다졸-2-일)아세테이트

표제 화합물을 2-니트로-5-피페리딜페닐아민을 사용하여 실시예 7에 설명된 대로 합성했다. 원하는 생성물을 황색 오일로서 얻었다. LC/MS m/z 288.3 (MH⁺), Rt 1.31분.

4-아미노-3-(5-피페리딜벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 에틸 2-(5-페리딜벤즈이미다졸-2-일)아세테이트와 안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 9의 방법 B에 설명된 대로 합성했다. 비고리 아미드는 NaOMe 고리화 단계에서 미정제 상태로 사용되었다. 원하는 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(96.5:3.0:0.5 CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N, Rf 0.2)로 정제 후 얻었다. LC/MS m/z 360.4 (MH⁺), Rt 1.83분.

실시예 11

[1-(3-아미노-4-나트로페닐)파롤리딘-3-일]디메틸아민

표제 화합물을 3-(디메틸아미노)파롤리딘(3.0당량, 과량의 아민은 NaH 대신 염기로서 사용되었다)을 사용하여 실시예 8에 설명된 대로 합성했다. LC/MS m/z 251.3 (MH⁺), Rt 1.25분.

에틸 2-5-[3-(디메틸아미노)파롤리디닐]벤즈이미다졸-2-일}아세테이트

표제 화합물을 [1-(3-아미노-4-나트로페닐)파롤리딘-3-일]디메틸아민을 사용하여 실시예 7에 설명된 대로 합성했다. 원하는 생성물을 황색 오일로서 얻었다. LC/MS m/z 317.4 (MH⁺), Rt 1.36분.

2-{5-[3-(디메틸아미노)파롤리디닐]벤즈이미다졸-2-일}-N-(4-클로로-2-시아노페닐)아세트아미드

표제 화합물을 에틸 2-{5-[3-(디메틸아미노)파롤리디닐]벤즈이미다졸-2-일}아세테이트를 사용하여 실시예 9의 방법 B에 설명된 대로 합성했다. LC/MS m/z 423.4 (MH⁺), Rt 1.67분.

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

표제 화합물을 2-{5-[3-(디메틸아미노)파롤리디닐]벤즈이미다졸-2-일}-N-(4-클로로-2-시아노페닐)아세트아미드를 사용하여 실시예 9의 방법 B에 설명된 대로 합성했다. LC/MS m/z 423.4 (MH⁺), Rt 1.71분.

실시예 12

에틸 2-[5-(디메틸아미노)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트

표제 화합물을 (3-아미노-4-나트로페닐)디메틸아민을 사용하여 실시예 7에 설명된 대로 합성했다. 결과의 황갈색 막을 실리카겔 크로마토그래피(5:1:94 MeOH:Et₃N:CH₂Cl₂)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS 248.3 m/z (MH⁺), Rt 1.24분.

2-[5-(디메틸아미노)벤즈이미다졸-2-일]-N-(2-시아노페닐)아세트아미드

표제 화합물을 에틸 2-[5-(디메틸아미노)벤즈이미다졸-2-일]아세테이트와 안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 9의 방법 B에 설명된 대로 합성했다. LC/MS m/z 320.2 (MH⁺), Rt 1.68분.

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

표제 화합물을 2-[5-(디메틸아미노)벤즈이미다졸-2-일]-N-(2-시아노페닐)아세트아미드를 사용하여 실시예 9의 방법 B에 설명된 대로 합성했다. LC/MS m/z 320.2 (MH⁺), Rt 1.72분.

실시예 13

에틸 2-(5-시아노벤즈이미다졸-2-일)아세테이트

표제 화합물을 4-아미노-3-나트로벤조니트릴을 사용하여 실시예 7에 설명된 대로 합성했다. LC/MS m/z 230.2 (MH⁺), Rt 1.29분.

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

표제 화합물을 에틸 2-(5-시아노벤즈이미다졸-2-일)아세테이트와 안트라닐로니트릴(비고리 아미드는 관찰되지 않았고 그래서 NaOMe 단계는 필요하지 않았다)을 사용하여 실시예 9의 단계 B에 설명된 대로 합성했다. LC/MS m/z 302.3 (MH⁺), Rt 2.62분.

실시예 14

2-(4-아미노-2-옥소-3-히드로퀴놀릴)벤즈이미다졸-5-카르복사미딘

EtOH에 용해된 2-(4-아미노-2-옥소-3-히드로퀴놀릴)벤즈이미다졸-5-카르보니트릴(1.0당량)을 0°C로 냉각된 유리 봄 베에 두고 HCl(g)을 15분간 버블링했다. 다음에, 봄베를 밀봉하고 실온으로 만들어 하룻밤 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 유리 봄베에서 EtOH에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. NH₃(g)를 15분간 버블링하고 봄베를 밀봉하여 5시간 동안 80°C에서 가열했다. 용매를 진공에서 제거하고 미정제 생성물을 역상 HPLC로 정제했다. LC/MS m/z 319.2 (MH⁺), Rt 1.70분.

실시예 15

4-아미노-3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)-벤즈이미다졸-2-일]히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 안트라닐로니트릴을 사용하여 실시예 9의 방법 B에 설명된 대로 합성했다. 미정제 비고리 아미드를 NaOMe 고리화 단계에서 정제하지 않고 사용했다. 최종 미정제 생성물을 역상 HPLC(DMSO/5% TFA)로 정제했다. LC/MS m/z 406.4 (MH⁺), Rt 1.56분.

실시예 16

5-모르폴린-4-일-2-니트로페닐아민

표제 화합물을 모르풀린(3.0당량, 과량의 아민은 NaH 대신 염기로서 사용되었다)을 사용하여 실시예 8에 설명된 대로 합성하였다. LC/MS m/z 224.1 (MH⁺), Rt 1.89분.

에틸 2-(5-모르폴린-4-일-벤즈이미다졸-2-일)아세테이트

표제 화합물을 5-모르폴린-4-일-2-니트로페닐아민을 사용하여 실시예 7에 설명된 대로 합성했다. 미정제 황색 오일을 실리카겔 크로마토그래피(89.5:10:0.5 CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N)로 정제하여 황색 고체로서 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 290.3 (MH⁺), Rt 1.31분.

방법 C

4-히드록시-3-(5-모르폴린-4-일-벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

질소 분위기에서 -78°C에서 무수 THF에 용해된 에틸 2-(5-모르폴린-4-일-벤즈이미다졸-2-일)아세테이트(1.0당량)의 용액에 LiHMDS(1M THF 용액, 3.1당량)을 가하고 용액을 1시간 동안 교반했다. 다음에, 무수 THF에 용해된 1-벤질벤조[d]1,3-옥사자페르히드로인-2,4-디온(1.05당량)의 용액을 적가하고 결과의 용액을 1시간에 걸쳐 0°C로 가온했다. 결과의 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액으로 퀸칭하고 유기층을 분리했다. 수성층을 CH₂Cl₂(4배)로 추출했다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 진공에서 농축하고, 미정제 물질을 톨루엔에 용해시키고 16시간 동안 환류하면서 가열했다. 톨루엔을 진공에서 제거하고 미정제 물질을 더 정제하지 않고 사용했다. 생성물을 흰색 고체로서 얻었다. LC/MS m/z 453.1 (MH⁺), Rt 2.91분.

4-히드록시-3-(5-모르폴린-4-일-벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

미정제 4-히드록시-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온(1.0당량)을 트리플루오로메탄슬론산에 용해시키고 16시간 동안 40°C에서 가열했다. 결과의 용액을 물로 희석하고 6N NaOH(수성)로 중화시키면 황색 침전이 형성된다. 미정제 고체를 원심분리로 분리하고 역상 HPLC로 정제하여 연황색 고체로서 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 363.3 (MH⁺), Rt 1.77분.

실시예 17

N-[1-(3-아미노-4-나트로페닐)파롤리딘-3-일](tert-부톡시)카르복사미드

표제 화합물을 염기(NaH 대신)로서 디이소프로필에틸아민(2.0당량)과 함께 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)파롤리딘(1.01당량)을 사용하여 실시예 8에 설명된 대로 합성했다. 생성물을 오렌지색 결정질 고체로서 얻었다. LC/MS m/z 323.3 (MH⁺), Rt 2.53분.

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

표제 화합물을 N-[1-(3-아미노-4-나트로페닐)파롤리딘-3-일](tert-부톡시)카르복사미드를 사용하여 실시예 7에 설명된 대로 합성했다. 생성물을 황색 오일로서 얻었다. LC/MS m/z 323.3 (MH⁺), Rt 2.53분.

3-[5-(3-아미노파롤리디닐)벤즈이미다졸-2-일]-4-히드록시히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 에틸 2-(5-{3-[(tert-부톡시)카르보닐아미노]파롤리디닐}벤즈이미다졸-2-일)아세테이트를 사용하여 실시예 16의 방법 C에 설명된 과정에 따라서 합성했다. 생성물을 벤질기의 절단 후 황색 고체로서 얻었다(실시예 15의 과정 참조). LC/MS m/e 362.3 (MH⁺), Rt 1.55분.

실시예 18

(3-아미노-4-나트로페닐)[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아민

표제 화합물을 염기(NaH 대신)로서 디이소프로필에틸아민(2.0당량)과 함께 1,1,4-트리메틸에틸렌디아민(1.01당량)을 사용하여 실시예 8에 설명된 대로 합성했다. 생성물을 연황색 결정질 고체로서 얻었다. LC/MS m/z 239.3 (MH⁺), Rt 1.29분.

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

표제 화합물을 (3-아미노-4-나트로페닐)[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아민을 사용하여 실시예 7에 설명된 대로 합성했다. 원하는 생성물을 황색 오일로서 얻었다. LC/MS m/z 305.2 (MH⁺), Rt 1.17분.

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

표제 화합물을 에틸 2-(5-{[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노}벤즈이미다졸-2-일)아세테이트를 사용하여 실시예 16의 방법 C에 설명된 대로 합성했다. 생성물을 짙은 황색 고체로서 얻었다. LC/MS m/z 468.4 (MH⁺), Rt 2.26분.

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

3-(5-{[2-(디메틸아미노)에틸]메틸아미노}벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 16의 방법 C에 설명된 대로 표제 화합물을 합성했다. 미정제 물질을 역상 HPLC로 정제하여 황색 고체로서 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 378.4 (MH⁺), Rt 1.99분.

실시예 19

방법 D

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

마른 둥근바닥 플라스크 내의 4-히드록시-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온(1.0당량)과 POCl_3 의 용액을 2시간 동안 80°C에서 가열했다. 과량의 POCl_3 를 진공에서 제거하고 미정제 물질을 물로 퀸칭했다. 미정제 생성물을 여과하여 수집하고 실리카겔 크로마토그래피(1:9 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$)로 정제했다. 적색 고체로서 4-클로로-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 분리했다. LC/MS m/z 471.4 (MH^+), Rt 2.35분.

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

4-클로로-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온(1.0당량)과 EtOH의 용액을 실온에서 2-메톡시에틸아민(10당량)으로 처리했다. 결과의 용액을 16시간 동안 환류하면서 가열한 후 용매를 진공에서 제거했다. 미정제 고체를 물에서 초음파처리하고 여과하고, 헥산에서 초음파처리하고 다시 여과했다. 미정제 생성물을 더 정제하지 않고 사용했다. LC/MS m/z 510.4 (MH^+), Rt 2.20분.

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

4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 실시예 16에 설명된 과정을 사용하여 탈벤질화해서 표제 화합물을 생성했다. LC/MS m/z 420.2 (MH^+), Rt 1.57분. 부산물로 4-[(2-히드록시에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온이 생성되었다(아래 참조).

4-[(2-히드록시에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

실시예 16의 과정을 사용한 4-[(2-메톡시에틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화의 부산물로서 표제 화합물을 얻었고 역상 HPLC에 의해 황색 고체로서 분리했다. LC/MS m/z 406.2 (MH^+), Rt 1.39분.

실시예 20

4-(메톡시아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 O-메틸히드록실아민을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 생성물을 더 정제하지 않고 사용했다.

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

표제 화합물을 실시예 16에 설명된 과정을 사용한 4-(메톡시아미노)-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고체로서 얻었다. LC/MS m/z 392.2 (MH^+), Rt 1.82분.

실시예 21

tert-부틸-3-{[3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀릴]아미노}피페리딘카르복실레이트

표제 화합물을 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노피페리딘을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 생성물을 더 정제하지 않고 사용했다.

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

생성물을 실시예 16에 설명된 과정을 사용한 tert-부틸-3-{[3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀릴]아미노}피페리딘카르복실레이트의 탈벤질화 후 황색 고체로서 얻었다. t-부톡시카르보닐기는 이 반응 조건하에서 제거된다. LC/MS m/z 445.4 (MH^+), Rt 1.73분.

실시예 22

tert-부틸-3-(3-(5-모르폴린-4-일 벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀릴]아미노}메틸)피페리딘카르복실레이트

표제 화합물을 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노메틸피페리딘을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 생성물을 더 정제하지 않고 사용했다.

3-(5-모르폴린-4-일 벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3-피페리딜메틸)아미노]-히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 실시예 16에 설명된 과정을 사용한 tert-부틸-3-(3-(5-모르폴린-4-일 벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀릴]아미노}메틸)피페리딘카르복실레이트의 탈벤질화 후 황색 고체로서 얻었다. LC/MS m/z 459.6 (MH⁺), Rt 1.71분.

실시예 23

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

표제 화합물을 1,1-디메틸에틸렌디아민을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 생성물을 더 정제하지 않고 사용했다.

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

표제 화합물을 실시예 16에 설명된 과정을 사용한 4-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일 벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고체로서 얻었다. LC/MS m/z 433.4 (MH⁺), Rt 1.55분.

실시예 24

3-(5-모르폴린-4-일 벤즈이미다졸-2-일)-4-[(옥소란-2-일메틸)아미노]-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 2-아미노메틸테트라히드로푸란을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 생성물을 정제하지 않고 사용했다.

3-(5-모르폴린-4-일 벤즈이미다졸-2-일)-4-[(옥소란-2-일메틸)아미노]히드로퀴놀린-2-온

실시예 16에 설명된 과정을 사용한 3-(5-모르폴린-4-일 벤즈이미다졸-2-일)-4-[(옥소란-2-일메틸)아미노]-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. LC/MS m/z 446.5 (MH⁺), Rt 2.19분.

실시예 25

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

표제 화합물을 1-tert-부톡시카르보닐-1-메틸에틸렌디아민을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 생성물을 정제하지 않고 사용했다.

4-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일 벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

실시예 16에 설명된 과정을 사용한 4-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일 벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. t-부톡시카르보닐기는 이 반응 조건하에서 제거된다. LC/MS m/z 419.4 (MH⁺), Rt 1.50분.

실시예 26

tert-부틸-3-[3-(5-모르폴린-4-일 벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀릴]아미노}피롤리딘카르복실레이트

표제 화합물을 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노파롤리딘을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 생성물을 정제하지 않고 사용했다.

3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-4-(파롤리딘-3-일아미노)히드로퀴놀린-2-온

실시예 16에 설명된 과정을 사용한 tert-부틸-3-{[3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀릴]아미노}파롤리딘카르복실레이트의 탈벤질화 후 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. LC/MS m/z 431.4 (MH⁺), Rt 1.50분.

실시예 27

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

표제 화합물을 (2S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-메틸펜틸아민을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 생성물을 정제하지 않고 사용했다.

4-[((2S)-2-아미노-4-메틸페틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

실시예 16에 설명된 과정을 사용한 4-[((2S)-2-아미노-4-메틸펜틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. LC/MS m/z 461.4 (MH⁺), Rt 1.78분.

실시예 28

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

표제 화합물을 (2S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸부틸아민을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 생성물을 정제하지 않고 사용했다.

4-[((2S)-2-아미노-3-메틸부틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)히드로퀴놀린-2-온

실시예 16에 설명된 과정을 사용한 4-[((2S)-2-아미노-3-메틸부틸)아미노]-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. t-부톡시카르보닐기는 이 반응 조건 하에서 제거된다. LC/MS m/z 447.5 (MH⁺), Rt 2.96분.

실시예 29

4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 밀봉된 유리 튜브에서 암모니아를 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 생성물을 정제하지 않고 사용했다.

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

표제 화합물을 실시예 16에 설명된 과정을 사용한 4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일벤즈이미다졸-2-일)-1-벤질히드로퀴놀린-2-온의 탈벤질화 후 연황색 고체로서 얻었고 HPLC로 정제했다. LC/MS m/z 362.3 (MH⁺), Rt 1.61분.

실시예 30

3-벤즈이미다졸-2-일-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 에틸 2-벤즈이미다졸-2-일아세테이트를 사용하여 실시예 16의 방법 C에 설명된 대로 합성했다. 생성물을 흰색 고체로서 얻었고 더 정제하지 않고 사용했다. LC/MS m/z 368.4 (MH⁺), Rt 2.99분.

3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 3-벤즈이미다졸-2-일-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 미정제 생성물을 정제하지 않고 사용했다.

실시예 313-벤즈이미다졸-2-일-4-(메틸아미노)히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물을 메틸아민과 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 생성물은 실시예 16에 설명된 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 얻어졌다. LC/MS m/z 291.3 (MH⁺), Rt 1.64분.

실시예 323-벤즈이미다졸-2-일-4-(에틸아미노)히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물을 에틸아민과 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 표제 화합물은 실시예 16에 설명된 과정을 사용하여 탈벤질화 후 황색 고체로서 얻어졌다. LC/MS m/z 305.3 (MH⁺), Rt 2.01분.

실시예 333-벤즈이미다졸-2-일-4-[(옥소란-2-일메틸)아미노]히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물을 2-아미노메틸테트라히드로푸란과 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 표제 화합물은 실시예 16에 설명된 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 얻어졌다. LC/MS m/z 361.2 (MH⁺), Rt 1.74분.

실시예 343-벤즈이미다졸-2-일-4-[(4-피페리딜메틸)아미노]히드로퀴놀린-2-온

보호된 표제 화합물을 1-tert-부톡시카르보닐-4-아미노메틸피페리딘과 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 표제 화합물은 실시예 16에 설명된 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈보호 및 탈벤질화 후 얻어졌다. LC/MS m/z 374.3 (MH⁺), Rt 1.29분.

실시예 353-벤즈이미다졸-2-일-4-[(4-플루오로페닐)아미노]히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물을 4-플루오로아닐린과 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 표제 화합물은 실시예 16에 설명된 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 얻어졌다. LC/MS m/z 371.2 (MH⁺), Rt 1.92분.

실시예 363-벤즈이미다졸-2-일-4-(메톡시아미노)히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물을 O-메틸히드록실아민과 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 표제 화합물은 실시예 16에 설명된 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 얻어졌다. LC/MS m/z 307.3 (MH⁺), Rt 1.77분.

실시예 373-벤즈이미다졸-2-일-4-(벤즈이미다졸-6-일아미노)히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물을 5-아미노벤즈이미다졸과 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 표제 화합물은 실시예 16에 설명된 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 얻어졌다. LC/MS m/z 393.4 (MH⁺), Rt 1.41분.

실시예 383-벤즈이미다졸-2-일-4-(페닐아미노)히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물을 아닐린과 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 표제 화합물은 실시예 16에 설명된 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 얻어졌다. LC/MS m/z 353.4 (MH⁺), Rt 2.38분.

실시예 393-벤즈이미다졸-2-일-4-(퀴누클리딘-3-일아미노)히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물을 3-아미노퀴누클리딘과 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 표제 화합물은 실시예 16에 설명된 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 얻어졌다. LC/MS m/z 386.4 (MH⁺), Rt 1.82분.

실시예 403-벤즈이미다졸-2-일-4-[(이미다졸-5-일메틸)아미노]히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물을 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온과 4-아미노메틸-1H-이미다졸을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 표제 화합물은 실시예 16에 설명된 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 얻어졌다. LC/MS m/z 357.4 (MH⁺), Rt 1.34분.

실시예 413-벤즈이미다졸-2-일-4-(모르폴린-4-일아미노)히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물을 4-아미노모르폴린과 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 표제 화합물은 실시예 16에 설명된 과정을 사용하여 황색 고체로서 탈벤질화 후 얻어졌다. LC/MS m/z 362.4 (MH⁺), Rt 1.42분.

실시예 423-벤즈이미다졸-2-일-4-히드라지노히드로퀴놀린-2-온

벤질화된 표제 화합물을 히드라진과 3-(벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 표제 화합물은 실시예 16에 설명된 과정을 사용하여 탈벤질화 후 황색 고체로서 얻어졌다. LC/MS m/z 292.3 (MH⁺), Rt 1.19분.

실시예 433-벤즈이미다졸-2-일-2-옥소히드로퀴놀린-4-카르보니트릴

3-벤즈이미다졸-2-일-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온(1당량)을 DMA에 용해시키고 CuCN(10당량)을 한번에 가했다. 반응 혼합물을 90°C에서 하룻밤 동안 교반했다. 결과의 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물을 가하고 여과하여 오랜지색 침전물을 제거했다. 고체를 수화된 FeCl_3 용액으로 1시간 동안 70°C에서 처리했다. 혼탁액을 원심분리하고 용액을 제거했다. 6N HCl(2배), 포화 Na_2CO_3 (2배), 물(2배)로 잔류한 고체를 세척하고 동결건조했다. 결과의 가루를 트리플산 1ml에 용해시키고 60°C에서 하룻밤 동안 가열했다. 결과의 혼합물을 0°C로 냉각시키고 물을 서서히 가했다. 혼탁액에 포화 LiOH를 pH 8까지 적가한 후 고체를 여과하고 물(3배)로 세척했다. 역상 HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 287.1 (MH^+), Rt 1.89분.

실시예 44

에틸 2-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)아세테이트

표제 화합물을 4,5-디메틸벤젠-1,2-디아민을 사용하여 실시예 1에 설명된 대로 합성했다. 실리카겔 크로마토그래피 (96.5:3.0:0.5, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{Et}_3\text{N}$)로 미정제 황색 오일을 정제한 후 톨루엔으로부터 재결정하여 엷은 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. LC/MS m/z 233.1 (MH^+), Rt 1.73분.

3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 에틸 2-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)아세테이트를 사용하여 실시예 16의 방법 C에 설명된 대로 합성했다. 실리카겔 크로마토그래피(98.5:1.5, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$)로 미정제 물질을 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. LC/MS m/z 396.2 (MH^+), Rt 3.60분.

3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-클로로-1-벤질히드로퀴놀린-2-온

표제 화합물을 3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-히드록시-1-벤질히드로퀴놀린-2-온을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 표제 화합물은 오랜지색-황색 고체로서 얻어졌다. LC/MS m/z 414.2 (MH^+), Rt 2.47분.

tert-부틸 3-{[3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀릴]아미노}피페리딘카르복실레이트

표제 화합물을 1-tert-부톡시카르보닐-3-아미노피페리딘을 사용하여 실시예 19의 방법 D에 설명된 대로 합성했다. 실리카겔 크로마토그래피(99:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$)로 미정제 물질을 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. LC/MS m/z 578.5 (MH^+), Rt 3.05분.

3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-4-(3-피페리딜아미노)히드로퀴놀린-2-온

tert-부틸 3-{[3-(5,6-디메틸벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1-벤질-4-히드로퀴놀릴]아미노}피페리딘카르복실레이트를 실시예 16에 설명된 대로 탈벤질화했다. 미정제 물질을 역상 HPLC로 정제하여 담황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. LC/MS m/z 388.4 (MH^+), Rt 1.61분.

실시예 45

3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일아세토니트릴

에틸 시아노아세테이트(1.5당량)과 2,3-디아미노피리딘(1당량)을 30분간 185°C에서 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 검은색 고체를 에테르로 부수었다. 원하는 생성물을 암갈색 가루로서 얻었다. LC/MS m/z 159.1 (MH^+), Rt 0.44분.

에틸 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일아세테이트

3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일아세토니트릴을 EtOH에 혼탁하고 기체상 HCl을 3시간 동안 버블링했다. 혼탁액은 처음에 용해되는 것 같지만 거의 바로 침전물을 형성하기 시작했다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 차가운 포화 NaHCO_3

용액을 조심스럽게 가했다. 또한, 고체 NaHCO_3 를 가하여 pH 7.6으로 만들었다. 다음에, 수성상을 EtOAc 로 추출하고 유기 추출물을 건조시켰다(Na_2SO_4). 감압하에서 용매를 증발시킨 후 실리카겔 크로마토그래피(1% Et_3N 을 갖는 CH_2Cl_2 중의 10% MeOH)로 잔류물을 정제하여 담갈색 고체로서 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 206.1 (MH^+), Rt 0.97분.

4-아미노-3-(3H-이미다조[4,5-b]파리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온

LiHMDS (3.0당량)을 -78°C 에서 THF 중의 에틸 3H-이미다조[4,5-b]파리딘-2-일아세테이트(1.0당량)에 가했다. 20분 후 THF 중의 2-아미노벤젠카르보니트릴(1.1당량)의 용액을 가했다. 결과의 혼합물을 실온으로 가온하고 3시간 동안 교반한 후 하룻밤 동안 환류시켰다. 혼합물을 0°C 로 냉각시키고 NH_4Cl 포화 수용액으로 퀸칭했다. 형성된 침전물을 여과하고 에테르로 반복해서 세척하여 담갈색 고체로서 원하는 화합물을 얻었다. LC/MS m/z 278.2 (MH^+), 1.82분.

실시예 46

6-모르폴린-4-일-3-니트로파리딘-2-아민

모르폴린(4당량)을 CH_3CN 중의 6-클로로-3-니트로파리딘-2-아민(1당량)의 혼탁액에 가하고 반응 혼합물을 5시간 동안 70°C 에서 교반했다. 용매를 감압하에서 증발시키고 잔류물을 에테르로 부수어 연황색 가루로서 원하는 화합물을 얻었다. LC/MS m/z 225.0 (MH^+), Rt 1.79분.

에틸 (5-모르폴린-4-일-3H-이미다조[4,5-b]파리딘-2-일)아세테이트

EtOH 에 용해된 6-클로로-3-니트로파리딘-2-아민(1.0당량)의 용액에 Pd/C (0.1당량)을 가했다. 반응 용기를 수소로 반복하여 페징한 후 18시간 동안 수소 분위기(1atm)에서 교반했다. 에틸 3-에톡시-3-아미노프로파노에이트 염산염(2.0당량)을 한번에 가하고 반응 혼합물을 하룻밤 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 마개를 통해 여과하고 이 마개를 EtOH 로 세척했다. 감압하에서 용매를 증발시킨 후 실리카겔 크로마토그래피(1% Et_3N 을 갖는 CH_2Cl_2 중의 5% MeOH)로 잔류물을 정제하여 갈색 고체로서 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 291.3 (MH^+), Rt 1.71분.

4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일-3H-이미다조[4,5-b]파리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온

표제 화합물을 에틸 2-(5-모르폴린-4-일이미다졸로[5,4-b]파리딘-2-일)아세테이트와 2-아미노벤젠카르보니트릴을 사용하여 실시예 45의 방법 E에 설명된 대로 합성했고 변형된 워크업 과정을 행했다. 염화암모늄 포화 수용액으로 퀸칭한 후 2개의 상을 분리하고 수성상을 EtOAc 로 추출했다. 세워두면 유기 추출물에서 고체가 형성되어 침전된다. 암갈색 고체인 침전물을 여과하고 건조시킨다. 역상 크로마토그래피로 정제하여 불그스름한 고체로서 원하는 생성물을 얻는다. LC/MS m/z 363.2 (MH^+), Rt 2.20분.

실시예 47

4-아미노-5-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-3-(3H-이미다조[4,5-b]파리딘

LiHMDS (3.0당량)를 -78°C 에서 THF 중의 에틸 3H-이미다조[4,5-b]파리딘-2-일아세테이트(1.0당량)에 가했다. 20분 후 THF 중의 2-아미노-6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]벤조니트릴(1.1당량)의 용액에 가했다. 결과의 혼합물을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반한 후 60°C 로 하룻밤 동안 가열했다. 혼합물을 0°C 로 냉각시키고 NH_4Cl 포화 수용액으로 퀸칭했다. 수성상을 CH_2Cl_2 (5배)로 추출하고 유기 추출물을 수집하여 건조시키고(Na_2SO_4) 농축했다. 미정제 생성물을 HPLC로 정제했다. LC/MS m/z 391.2 (MH^+), Rt 2.35분.

실시예 48

에틸 {5-[3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]-3H-이미다조[4,5-b]파리딘-2-일}아세테이트

CH_2CN 에 6-클로로-3-니트로-2-아미노피리딘(1.0당량)과 3-(디메틸아미노)피롤리딘(1.1당량)을 용해시키고 디이소프로필에틸아민(2.0당량)을 가했다. 반응 혼합물을 70°C 에서 하룻밤 동안 가열했다. 용액을 실온으로 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에테르와 물로 부수고 진공에서 건조시켰다(LC/MS m/z 252.2 (MH^+), Rt 1.09분). 분리된 생성물(1.0당량)과 10% Pd/C(0.1당량)을 실온에서 무수 EtOH에 혼탁했다. 반응 플라스크를 비우고 이어서 H_2 로 채웠다. 결과의 혼합물을 하룻밤 동안 수소 분위기에서 교반했다. 다음에, 에틸 3-에톡시-3-아미노프로파노에이트 염산염(2.0당량)을 가하고 결과의 혼합물을 하룻밤 동안 환류하면서 가열했다. 다음에, 용액을 셀라이트를 통해 여과하고 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 에 혼탁하고 진한 NH_4OH 를 pH 11이 될 때까지 가했다. 이로써 NH_4Cl 이 형성되었고 이것을 여과했다. 2개의 상을 분리하고 유기상을 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 증발시키고 잔류물을 에테르로 부수어 연녹색 가루를 얻었다. LC/MS m/z 318.1 (MH^+), Rt 1.11분.

4-아미노-3-[5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일]퀴놀린-2(1H)-온

LiHMDS (3.5당량)을 -40°C 에서 THF 중의 에틸 {5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일}아세테이트(1.0당량)을 가했다. 10분 후에 THF 중의 2-아미노벤젠카르보니트릴(1.1당량)의 용액을 가했다. 결과의 혼합물을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반한 후 60°C 로 하룻밤 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 NH_4Cl (포화 수성)로 퀸칭했다. 수성상을 CH_2Cl_2 (5배)로 추출했다. 추출 중에 생성물이 유기 용액에서 부서져 나온다. 용매를 감압하에 증발시켜서 갈색 고체를 얻었고 이것을 MeOH와 아세톤으로 반복하여 부수어 황색의 초록빛을 띤 가루를 얻었다. LC/MS m/z 390.2 (MH^+), Rt 1.48분.

실시예 49

2-(4-에틸피페라지닐)-6-니트로벤젠카르보니트릴

2,6-디니트로벤젠카르보니트릴(1.0당량)과 에틸피페라진(3.6당량)을 DMF에 용해시켰다. 결과의 용액을 2시간 동안 90°C 에서 가열했다. 용액을 실온으로 냉각시키고 H_2O 에 부었다. 침전물이 형성되었고 이것을 여과하여 갈색 고체로서 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 260.1 (MH^+), Rt 1.69분.

6-아미노-2-(4-에틸피페라지닐)벤젠카르보니트릴

2-(4-에틸피페라지닐)-6-니트로벤젠카르보니트릴(1.0당량)을 EtOH와 EtOAc에 용해시켰다. 플라스크를 N_2 로 펴징하고 10% Pd/C(0.1당량)을 가했다. 플라스크를 비우고 H_2 로 3번 펴징했다. 결과의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 필터 패드를 EtOAc로 세척했다. 용매를 진공에서 제거하여 황색 고체로서 원하는 생성물을 얻었다. LC/MS m/z 231.2 (MH^+), Rt 1.42분.

4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-(4-에틸피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온

THF 중의 에틸 2-벤즈이미다졸-2-일아세테이트(1.0당량)과 6-아미노-2-(4-에틸피페라지닐)벤젠카르보니트릴(1.0당량)에 0°C 에서 t-BuLi(3.1당량)을 가했다. 결과의 혼합물을 NH_4Cl (포화 수성)로 퀸칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기층을 H_2O 와 간수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하고 진공에서 농축하여 갈색 고체를 얻었다. 미정제 물질을 CH_2Cl_2 와 MeOH로 부수어 황갈색 고체를 얻었다. LC/MS m/z 389.1 (MH^+), Rt 1.80분.

실시예 50-154

실시예 50-154를 합성하는데 사용된 2-아미노벤조니트릴 또는 무수 이사틴산 출발 물질을 당업자는 쉽게 알아볼 수 있다. 그것들은 상업적으로 이용가능하거나 또는 상기 나타낸 실시예들에 따라서 합성되었다(예를 들어, 실시예 1, 2, 및 49). 무수 6-클로로-1-(페닐메틸)-2H-3,1-벤즈옥사진-2,4(1H)-디온을 J. Med. Chem. 1981, 24(6), 735 및 J. Heterocycl. Chem. 1975, 12(3), 565에 설명된 일반적인 무수 이사틴산 합성법에 따라서 합성했다.

실시예 1에 나타낸 대로 아릴 디아민을 에틸 3-에톡시-3-아미노프로파노에이트 염산염과 반응시켜 벤즈이미다졸 아세테이트를 형성했다. 당업자는 합성에 사용된 필수 디아민을 또한 쉽게 알아볼 수 있으며 방법 1-9에 따라서 합성될 수 있다. 무수 이사틴산을 방법 C와 D를 사용하여 벤즈이미다졸 아세테이트와 커플링시켰다. 2-아미노벤조니트릴을 실시예 49의 커플링 방법인 방법 B 또는 아래 서술된 일반적인 과정을 사용하여 벤즈이미다졸과 커플링 시켰다.

방법 E

LiHMDS(3-4당량)을 THF 중의 벤즈이미다졸 아세테이트(1.0당량)에 가했다(-78°C 내지 0°C 범위의 일정한 온도에서). 다음에, 20분 후 THF 중의 2-아미노벤조니트릴(1.1당량)의 용액을 가했다. 결과의 혼합물을 실온으로 가온하고 1-3시간 동안 교반시킨 후 대략 40°C 내지 65°C에서 가열했다(1시간 내지 12시간). 혼합물을 0°C로 냉각시키고 NH₄Cl(포화 수성)로 퀸칭했다. 수성상을 CH₂Cl₂ 또는 EtOA로 추출하고 유기 추출물을 수집하여 건조시키고(Na₂SO₄) 여과했다. 용매를 감압하에서 증발시키고 실리카겔 크로마토그래피 또는 HPLC로 잔류물을 정제하여 4-아미노퀴놀린은 생성물을 얻었다.

(실시예 50-58)

실시예	이름	LC/MS m/z (MH ⁺)
50	4-아미노-3-{5-[(3S)-3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	389.4
51	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	420
52	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로퀴놀린-2(1H)-온	420
53	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(3R)-3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]퀴놀린-2(1H)-온	374.2
54	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[(3R)-3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]퀴놀린-2(1H)-온	408.1
55	4-아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온	403.2
56	4-아미노-3-(6-피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2(1H)-온	361.2
57	4-아미노-3-[6-(피리딘-4-일메틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	368.2
58	4-아미노-3-{5-[(3R,5S)-3,5-디메틸피페리진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	389.4

(실시예 59-77)

59	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	375.2
60	4-아미노-3-(6-메틸-5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	376
61	4-아미노-3-[5-[(1-메틸피페리딘-3-일)옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	390.1
62	4-아미노-3-{5-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	408.2
63	4-아미노-3-{5-[(1-메틸피롤리딘-3-일)옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	376.2
64	4-아미노-3-[5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	389.2
65	4-아미노-3-{5-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	389.2
66	4-아미노-6-클로로-3-{5-[(3R)-3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	423
67	에틸 {4-[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피페라진-1-일}아세테이트	447.2
68	4-아미노-3-{6-[메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	403.1
69	3-[6-(4-아세틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-아미노퀴놀린-2(1H)-온	403.3
70	4-아미노-3-[6-(1,4'-비피페리딘-1'-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	443.3
71	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-카르복실산	321.2
72	4-아미노-5-(메틸옥시)-3-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	405.3
73	4-아미노-3-{6-[4-(1-메틸에틸)피페라진-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	403.3
74	{4-[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-일]피페라진-1-일}아세트산	419.2
75	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	386.1
76	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	386.1
77	4-아미노-3-[5-(4-에틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	389.1

(설시 예 78-95)

78	4-아미노-3-{5-[(2S,5S)-2-[(디메틸아미노)메틸]-5-메틸모르폴린-4-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	433.3
79	4-아미노-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	409.2
80	4-아미노-6-클로로-3-{5-[(3S)-3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	423.1
81	4-아미노-5,6-디클로로-3-{5-[(3S)-3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	457.2
82	4-아미노-5,6-디클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	443.2
83	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[(파리딘-2-일메틸옥시]퀴놀린-2(1H)-온	384.2
84	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]퀴놀린-2(1H)-온	390.1
85	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온	362.2
86	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[(1-메틸피페리딘-3-일)옥시]퀴놀린-2(1H)-온	390.2
87	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[(파리딘-2-일메틸)옥시]퀴놀린-2(1H)-온	384.1
88	4-아미노-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[(파리딘-4-일메틸)옥시]퀴놀린-2(1H)-온	469.2
89	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	307.1
90	4-아미노-3-(5-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	321.1
91	4-아미노-3-{5-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	420.2
92	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온	362.2
93	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]퀴놀린-2(1H)-온	390.2
94	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	375.1
95	4-아미노-5,6-디클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	430

(실시예 96-113)

96	3-{5-[2-모르폴린-4-일에틸)옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	391.3
97	4-아미노-3-{5-[3-피롤리딘-1-일프로필)옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	404
98	4-아미노-3-{5-[3-모르폴린-4-일프로필)옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	420.4
99	4-아미노-6-플루오로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-퀴놀린-2(1H)-온	380
100	4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407
101	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	295
102	4-아미노-3-(6-플루오로-5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	380
103	4-아미노-3-{5-[(테트라하이드로푸란-2-메틸)옥시]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	377
104	4-아미노-6-플루오로-3-(6-플루오로-5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	398
105	4-아미노-3-[6-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	393
106	4-아미노-3-{5-[2-(메틸옥시)에틸]옥시}-1H-벤즈이미다졸-2-일퀴놀린-2(1H)-온	351
107	4-아미노-3-[4,6-디플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	411
108	4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	407.1
109	4-아미노-5-플루오로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	393.1
110	4-아미노-5-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	409.1
111	4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	407.1
112	4-아미노-5-클로로-3-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	423.1
113	4-아미노-6-클로로-3-{5-[3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일]-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	441

(실시 예 114-128)

114	4-아미노-5-[^(2R,6S) -2,6-디메틸모르폴린-4-일]-3-(3H-이미다조[4,5-b]파리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	391.2
115	4-아미노-3-(6-티오모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	378.4
116	4-아미노-3-[5-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	443.1
117	4-아미노-3-{6-[3-(디에틸아미노)파롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	417.1
118	4-아미노-3-[6-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	438.3
119	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]파리딘-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	376.3
120	4-아미노-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-이미다조[4,5-b]파리딘-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	410.2
121	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디하드로퀴놀린-3-일)-N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	431.3
122	4-아미노-3-{[4-(1-메틸에틸)피페라진-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	431.3
123	4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-6-니트로퀴놀린-2(1H)-온	420.2
124	4-아미노-3-[5-(1,4'-비피페리딘-1'-일카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	471.1
125	4-아미노-3-{5-[^{(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐}]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	403.3
126	4-아미노-3-[5-(1-옥시도티오모르폴린-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	394.5
127	3-{5-[^{(4-아세틸피페라진-1-일)카르보닐}]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-4-아미노퀴놀린-2(1H)-온	431.3
128	4-아미노-3-{5-{[(3R)-3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온	417.4

(실시 예 129-144)

129	4-아미노-3-(5-{[(3S)-3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	417.4
130	4-아미노-3-(5-{[4-(디메틸아미노)파페리딘-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	431.4
131	메틸 2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-6-카르복실레이트	353.2
132	4-아미노-3-[5-(1,3'-비피롤리딘-1'-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	415.5
133	4-아미노-3-[5-(피리딘-3-일옥시)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	370.2
134	4-아미노-5,6-비스(메틸옥시)-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	435.5
135	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	405.3
136	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-메틸-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	417.2
137	4-아미노-3-[5-[(5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	415.2
138	4-아미노-3-[5-[(4-시클로헥실피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	471.6
139	4-아미노-3-[5-[(2-피페리딘-1-일에틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	403.2
140	에틸 4-{[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아미노}파페리딘-1-카르복실레이트	447.3
141	4-아미노-3-[5-((5R)-5-[(메틸옥시)메틸]파롤리딘-3-일)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	405.2
142	4-아미노-3-[5-[(피리딘-2-일에틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	383.3
143	4-아미노-3-[5-(피페리딘-3-일아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	375.2
144	4-아미노-5-플루오로-3-[5-[(피리딘-2-일에틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	401.3

(설시 예 145-154)

145	에틸 4-{[2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아미노}피페리딘-1-카르복실레이트	465.5
146	4-아미노-5-플루오로-3-[5-(피페리딘-3-일아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	393.3
147	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모퀴놀린-2(1H)-온	357.1
148	4-아미노-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-브로모퀴놀린-2(1H)-온	357.1
149	4-아미노-3-(5-브로모-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	357.1
150	N,N-디메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드	333.1
151	4-아미노-3-(5-티엔-2-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	359.2
152	2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N,N-디메틸-1H-벤즈이미다졸-5-술폰아미드	384.1
153	4-아미노-6-요도-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	501.1
154	4-아미노-3-(5-{2-[(디메틸아미노)메틸]-모르폴린-4-일}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	419.2

실시예 155-270

다음 표에 나타낸 실시예 155에서 270을 방법 1-15와 같은 상술된 방법 및 반응식 및 다른 실시예에 서술되거나 또는 상업적으로 이용가능한 물질을 사용하여 당업자에게 명백하게 변형된 방법들을 사용하여 합성했다.

(실시예 155-168)

실시예	이름	LC/MS m/z (MH ⁺)
155	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-6-요도퀴놀린-2(1H)-온	547
156	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-니트로퀴놀린-2(1H)-온	431
157	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸퀴놀린-2(1H)-온	401
158	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온	422
159	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온	421
160	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모퀴놀린-2(1H)-온	465
161	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-카르보니트릴	411
162	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	404
163	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-비스(메틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	447
164	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디클로로퀴놀린-2(1H)-온	455
165	1-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복사미드	531
166	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(3-히드록시프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	478
167	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(디메틸아미노)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	448
168	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	404

(실시예 169-182)

169	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(4-니트로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	508
170	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-6-플루오로-7-(1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	491
171	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(1H-이미다졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	471
172	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[4-메틸옥시)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	493
173	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온	490
174	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6,7-디플루오로-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	423
175	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(3-니트로페닐)퀴놀린-2(1H)-온	508
176	1-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-7-일]피페리딘-3-카르복사미드	531
177	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-메틸퀴놀린-2(1H)-온	401
178	6-(3-아세틸페닐)-4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	506
179	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-클로로퀴놀린-2(1H)-온	421
180	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-플루오로-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-7-모르폴린-4-일퀴놀린-2(1H)-온	491
181	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(시클로프로필아미노)-6-플루오로퀴놀린-2(1H)-온	460
182	N-{3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-6-일]페닐}아세트아미드	521

(실시예 183-197)

183	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온	503
184	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-플루오로-7-(1H-이미다졸-1-일)-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	472
185	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-피리딘-2-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	525
186	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-피페리딘-1-일퀴놀린-2(1H)-온	488
187	6-클로로-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	298
188	애틸 1-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디하드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복실레이트	560
189	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(1-벤조티엔-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	519
190	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-피롤리딘-1-일퀴놀린-2(1H)-온	474
191	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-6-[2-(트리플루오로메틸)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	532
192	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)-6-[2-(메틸옥시)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	494
193	애틸 1-[4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디하드로퀴놀린-7-일]피페리딘-3-카르복실레이트	560
194	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-(4-애틸페닐)퀴놀린-2(1H)-온	491
195	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[(2-메틸프로필)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	476
196	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-메틸퀴놀린-2(1H)-온	401
197	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-(2,4-디클로로페닐)-3-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	532

(설시 예 198-213)

198	4-[3R]-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[3-트리플루오로메틸)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	531
199	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(디메틸아미노)퀴놀린-2(1H)-온	305
200	4-히드록시-3-(1H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	329
201	4-히드록시-3-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	279
202	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	525
203	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤즈아미드	524
204	N-{3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]페닐}아세트아미드	538
205	3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-5-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	525
206	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	525
207	N-{3-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]페닐}아세트아미드	538
208	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-6-(2-매틸페닐)퀴놀린-2(1H)-온	511
209	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-카르보니트릴	411
210	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-매틸퀴놀린-2(1H)-온	417
211	4-[4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]벤즈아미드	506
212	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-매틸옥시)퀴놀린-2(1H)-온	434
213	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-7-디메틸아미노)퀴놀린-(1H)-온	464

(실시 예 214-228)

214	4-[3R]-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(디메틸아미노)-6-요도퀴놀린-2(1H)-온	555
215	3-[4-[3R]-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(1H-아미다졸-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	573
216	4-[4-[3R]-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-2-옥소-7-피페리딘-1-일-1,2-디히드로퀴놀린-6-일]벤조산	590
217	4-[3R]-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-(메틸옥시)-6-[4-(메틸솔포닐)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	571
218	4-[3R]-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-8-메틸퀴놀린-2(1H)-온	401
219	4-[3S]-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온	422
220	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸-4-피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	374
221	4-[3S]-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[2-(메틸옥시)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	493
222	4-[3S]-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[3-메틸옥시)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	493
223	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-4-피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	396
224	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로-4-(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	382
225	3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-클로로-4-[3-모르폴린-4-일프로필]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	439
226	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	480
227	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[피페리딘-2-일메틸]아미노]퀴놀린-2(1H)-온	494
228	4-[3S]-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	506

(실시 예 229-243)

229	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	480
230	6-클로로-4-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	468
231	4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	506
232	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	494
233	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	494
234	4-{[(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노}-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	494
235	4-[(4-아미노시클로헥실)아미노]-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	494
236	4-{[(2S)-2-아미노-3-메틸부틸]아미노}-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	482
237	4-{[4-(아미노메틸)페닐]메틸}아미노)-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	516
238	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피롤리딘-2-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	480
239	4-{[(1R)-1-(아미노메틸)프로필]아미노}-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	468
240	4-{[(1S)-2-아미노-1-(페닐메틸)에틸]아미노}-6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	530
241	6-클로로-4-{[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]아미노}-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	537
242	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-{[1-(페닐메틸)피페리딘-4-일]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	570
243	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-{[3-모르폴린-4-일프로필]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	524

(실시예 244-257)

244	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-피페리딘-1-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	508
245	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피리딘-3-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	488
246	6-클로로-4-{ [3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노 }-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	505
247	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피리딘-4-일메틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	488
248	6-클로로-4-{ { [2-(메틸아미노)메틸]아미노 }-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	454
249	6-클로로-4-{ [(2-메틸-1-피페리딘-4-일-1H-벤즈이미다졸-5-일)메틸]아미노 }-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	624
250	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	494
251	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	466
252	4-{ [(1R,2R)-2-아미노시클로헥실]아미노 }-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	507
253	4-{ (4-아미노시클로헥실)아미노 }-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	507
254	4-{ [4-(아미노메틸)페닐]메틸 }아미노 }-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	529
255	6-클로로-4-{ [2-(메틸아미노)에틸]아미노 }-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	467
256	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-{ [3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]아미노 }퀴놀린-2(1H)-온	550
257	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-{ [1-(페닐메틸)피페리딘-4-일]아미노 }퀴놀린-2(1H)-온	583

(실시 예 258-270)

258	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	507
259	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-(피롤리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	479
260	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-(피페리딘-4-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	493
261	6-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-[(2-피페리딘-2-일아미노)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	508
262	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	506
263	7-클로로-3-(5-모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)-4-(피페리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온	480
264	6-클로로-3-[5-(5-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-[(피페리딘-2-일에틸)아미노]퀴놀린-2(1H)-온	507
265	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-{[(2S)-피롤리딘-2-일에틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	493
266	6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-4-{[(2R)-피롤리딘-2-일에틸]아미노}퀴놀린-2(1H)-온	493
267	6-클로로-4-{{[(2S)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸}아미노}-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	521
268	6-클로로-4-{{[(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메틸}아미노}-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온	521
269	4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[4-(메틸옥시)페닐]퀴놀린-2(1H)-온	493
270	6-(3-아미노페닐)-4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온	478

분석 과정수용체 티로신 카나제에 대한 시험관내 키나제 분석

다양한 단백질 티로신 키나제의 키나제 활성을 ATP 및 적합한 웨티드 또는 단백질 티로신-함유 기질을 제공하고, 포스페이트 부문의 티로신 잔기로의 이동을 분석함으로써 측정할 수 있다. flt-1(VEGFR1), KDR(VEGFR2), 및 bFGF 수용체의 세포질 도메인에 상응하는 재조합 단백질을 바콜로바이러스 발현 시스템(InVitrogen)을 사용하여 Sf9 곤충 세포에서 발현시키고 Glu 항체 상호작용(Glu-에피토프 태그된 구성물에 대해)을 통해서 또는 금속이온 크로마토그래피(His₆ 태그된 구성물에 대해)에 의해 정제했다. 각 분석에 대해서, 시험 화합물을 DMSO로 연속적으로 희석한 후 적합한 키나제 반응 완충액 및 ATP와 혼합했다. 키나제 단백질 및 적합한 바이오티닐화된 웨티드 기질을 첨가하여 최종 부피를 100ml로 만들고, 반응물을 실온에서 1-2시간 동안 인큐베이션하고 45mM EDTA, 50mM Hepes pH 7.5를 50μl 첨가하여 중단시켰다. 중단된 반응 혼합물(75μl)을 스트렙토아비딘 코팅된 마이크로타이터 플레이트(Boehringer Mannheim)로 옮겨서 1시간 동안 인큐베이션했다. Eu-표지된 항-포스포티로신 항체 PT66을 사용하고, DELFIA 분석 완충액을 항체 희석을 위해 1mM MgCl₂로 보충한 변형된 DELFIA 시간-분해 형광 시스템(Wallac)으로 인산화된 웨티드 생성물을 측정했다. 시간-분해 형광을 Wallac 1232 DELFIA 형광계로 판독했다. 50% 억제를 위한 각 화합물의 농도(IC₅₀)를 XL 피트 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 비-선형 회귀에 의해 분석했다.

Flt-1, KDR, 및 bFGFR 키나제를 50mM Hepes pH 7.0, 2mM MgCl₂, 10mM MnCl₂, 1mM NaF, 1mM DTT, 1mg/ml BSA, 2μM ATP, 및 0.42μM 바이오틴-GGGGQDGKDYIVLPI-NH₂ 중에서 분석했다. Flt-1, KDR, 및 bFGFR 키나제를 각각 0.1μg/mL, 0.05μg/mL, 또는 0.1μg/mL로 첨가했다.

다음의 화합물을 각각 합성하고 상술된 과정을 사용하여 분석했다:

틸]옥시}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[4,6-디플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-5-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-6-클로로-3-[5-[3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-5-[(2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린-4-일]-3-(3H-이미다조[4,5-b]파리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(6-티오모르폴린-4-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[6-[3-(디에틸아미노)파롤리딘-1-일]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-3H-이미다조[4,5-b]파리딘-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-6-클로로-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-이미다조[4,5-b]파리딘-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드; 4-아미노-3-(5-{[4-(1-메틸에틸)파페라진-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(1-옥시도티오모르폴린-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 3-{5-[(4-아세틸피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일}-4-아미노퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(5-{[(3R)-3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(5-{[(3S)-3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-(5-{[(4-디메틸아미노)파페리딘-1-일]카르보닐}-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(1,3'-비파롤리딘-1'-일)1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-[5-(1-옥시도티오모르폴린-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-5,6-비스(메틸옥시)-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드; 2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-메틸-N-(1-메틸파롤리딘-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드; 4-아미노-3-{5-[5-(5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[4-시클로헥실피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[(2-피페리딘-1-일에틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 에틸 4-{[2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-일]아미노)파페리딘-1-카르복실레이트; 4-아미노-3-[5-(5R)-5-[(메틸옥시)메틸]파롤리딘-3-일]아미노)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[(피리딘-2-일메틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-5-플루오로-3-{5-[(피리딘-2-일메틸)아미노]-1H-벤즈이미다졸-2-일}퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-1-아자비시클로[2.2.1]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-6-요도퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-니트로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-브로모-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; N,N-디메틸-2-(2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드; 4-아미노-3-(5-티엔-2-일-1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온; 2-(4-아미노-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N,N-디메틸-1H-벤즈이미다졸-5-술폰아미드; 4-아미노-6-요도-3-[5-(4-메틸피페라진-1-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-아미노-3-{5-[(2-((디메틸아미노)메틸)모르폴린-4-일)-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로-6-요도퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-니트로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-메틸퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6,7-디플루오로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-클로로퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-브로모퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-7-브로모-1H-벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-7-일]피페리딘-4-카르복사미드; 4-[(3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-플루오로-7-[3-히드록

벤즈이미다졸-2-일]퀴놀린-2(1H)-온; 4-[3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)-6-[4-(메틸옥시)페닐]퀴놀린-2(1H)-온; 및 6-(3-아미노페닐)-4-[3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노]-3-(1H-벤즈이미다졸-2-일)퀴놀린-2(1H)-온.

상기 화합물 각각은 VEGFR1, VEGFR2, 및 bFGF에 관하여 10 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 나타냈다.

본 발명에 따르는 유기 화합물은 토토며 현상을 나타낼 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 이 명세서 내의 화학 구조는 가능한 토토며 형태 중 단지 1개 만을 나타내기 때문에, 본 발명이 그려진 구조의 어떤 토토며 형태를 포함한다는 것이 이해되어야 한다.

발명의 효과

본 발명의 화합물은 암을 포함한 맥관형성을 특징으로 하는 질환을 치료하는데 효과적이다. 본 발명의 화합물은 혈관내피 성장인자 수용체 티로신 키나제의 활성을 특징으로 하는 질환의 치료에 효과적이다. 본 발명은 예시를 위해 서술된 구체예에 제한되지 않지만, 다음 청구항의 범위 내에 오는 모든 그러한 형태를 포함한다는 것이 이해된다.

서열목록

서열목록 전자파일 첨부