

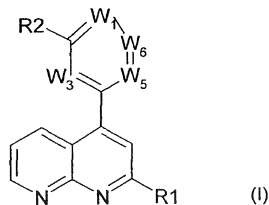
	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0124469 (43) 공개일자 2012년11월13일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 471/04 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) (21) 출원번호 10-2012-7022601 (22) 출원일자(국제) 2010년12월17일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2012년08월29일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/007743 (87) 국제공개번호 WO 2011/095196 국제공개일자 2011년08월11일 (30) 우선권주장 10001251.7 2010년02월05일 유럽특허청(EPO)(EP)		(71) 출원인 메르크 파텐트 게엠베하 독일 64293 다름슈타트 프랑크푸르터 스트라세 250 (72) 발명자 윤크직 알프레트 독일 64295 다름슈타트 세프 알레 57 도르슈 디에터 독일 64372 오버-람슈타트 퀴니히스베르거 슈트라세 17아 (뒷면에 계속) (74) 대리인 특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **헥사아릴- [1,8] 나프티리딘 유도체**

(57) 요약

신규의 하기식 (I) 의 헥사아릴-[1,8]나프티리딘 유도체는 ATP 소모 단백질의 저해제이고, 특히 종양의 치료에 활용될 수 있다:



[식 중, R1, R2, W1, W3, W5 및 W6 은 청구항 제 1 항에 따른 의미를 가짐].

(72) 발명자

휠체만 쿤터

독일 64342 제하임-유겐하임 구텐베르크슈트라쎄
6베

아멘트 크리스티아네

독일 64367 뮐탈/트라우타임 린텐베르크백 12

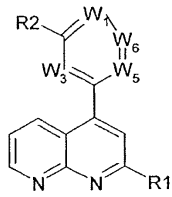
첸케 프랑크

독일 64291 다름슈타트 슐첸가쎄 7

특허청구의 범위

청구항 1

하기식 (I) 의 화합물 및/또는 그 생리학적으로 허용가능한 염:



(I)

[식 중,

W_1, W_3 은 서로 독립적으로 N, NO 또는 CR_3 을 나타내고;

W_5, W_6 은 서로 독립적으로 N, NO 또는 CR_4 를 나타내고;

단, W_1, W_3, W_5 또는 W_6 중 하나 이상은 N 을 나타내고;

R_1 은 5-8 개의 C 원자를 갖는 모노시클릭 카르보아릴, Het^1 또는 2-7 개의 C 원자 및 1-4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로아릴을 나타내며,

이들 각각은 Y, Hal, CN, OY 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있고;

R_2 는 Ar, Het^1 또는 Het^2 를 나타내며, 이들 각각은 R_5 에 의해 치환될 수 있고;

R_3, R_4 는 서로 독립적으로 H, NYY, $-NY-COY$, A, OY 또는 $COOA$ 를 나타내고;

R_2, R_3 은 함께 또한 Alk 를 나타내는데, 단 R_2 및 하나 이하의 R_2 -인접 R_3 은 함께 존재하고;

R_5 는 Hal, A, $-(CY)_n-OY$, $-(CY)_n-NYY$, $(CY)_n-Het^3$, SY, NO_2 , CN, $COOY$, $-CO-NYY$, $-NY-COA$, $-NY-SO_2A$, $-SO_2-NYY$, $S(O)_nA$, $-CO-Het^3$, $-O(CY)_n-NYY$, $-O(CY)_n-Het^3$, $-NH-COOA$, $-NH-CO-NYY$, $-NH-COO-(CY)_n-NYY$, $-NH-COO-(CY)_n-Het^3$, $-NH-CO-NH-(CY)_n-NYY$, $-NH-CO-NH(CY)_n-Het^3$, $-OCO-NH-(CY)_n-NYY$, $-OCO-NH-(CY)_n-Het^3$, CHO, COA, =S, =NY, =O, Alk-OH, $-CO-NY-(CY)_n-NYY$, $-CO-NY-Het^3$ 또는 $-SO_2-Het^3$ 을 나타내고;

Y 는 H 또는 A 를 나타내고;

A 는 1-10 개의 C 원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며,

이때 1-7 개의 H 원자는 서로 독립적으로 Hal 에 의해 대체될 수 있고/있거나 1 또는 2 개의 인접 CH_2 기는 서로 독립적으로 O, S, SO, SO_2 , $-CY=CY-$ 기 및/또는 $-C\equiv C-$ 기에 의해 대체될 수 있고;

Alk 는 2-5 개의 C 원자를 갖는 미분지형 알킬렌, 알케닐 또는 알키닐을 나타내며,

이때 1-2 개의 H 원자는 서로 독립적으로 R_5 에 의해 대체될 수 있고/있거나 1-4 개의 C 원자는 서로 독립적으로 N, O 및/또는 S 에 의해 대체될 수 있고;

Ar 은 6-10 개의 C 원자를 갖는 포화, 불포화 또는 방향족 모노- 또는 바이시클릭 카르보사이클을 나타내고;

Het^1 은 2-19 개의 C 원자 및 1-5 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 포화 또는 불포화 모노, 바이- 또는 트리시클릭 헤테로사이클을 나타내고;

Het^2 는 2-19 개의 C 원자 및 1-5 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노, 바이- 또는 트리시클릭 헤테로아릴을 나타내고;

Het³ 은 2-19 개의 C 원자 및 1-5 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 포화, 불포화 또는 방향족 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 헤테로사이클을 나타내며,

이는 Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, SY, NO₂, CN, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO₂A, -SO₂-NYY, S(O)_mA, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, CHO, COA, =S, =NY, =O 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있고;

Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고;

m 은 0, 1 또는 2 를 나타내고;

n 은 0, 1, 2, 3 또는 4 를 나타냄].

청구항 2

제 1 항에 있어서,

W₁, W₃ 이 서로 독립적으로 N 또는 CR₃, 바람직하게는 CR₃ 을 나타내고,

W₅ 가 N 또는 CR₄, 바람직하게는 CH 를 나타내고,

W₆ 이 N 또는 CR₄, 바람직하게는 N 을 나타내는 화합물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R₁ 이 페닐, 또는 3-5 개의 C-원자 및 1-3 개의 N 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로아릴을 나타내며, 이들 각각이 A, Hal, CN 및 OA 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있는 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R₅ 가 Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, (CYY)_n-Het³, -NY-COA, -CO-NY-(CYY)_n-NYY, -O(CYY)_n-Het³, =O, -SO₂-NYY, -O(CYY)_n-CO-NYY, -O(CYY)_n-NYY, -(CYY)_n-NYY 또는 COA 를 나타내는 화합물.

청구항 5

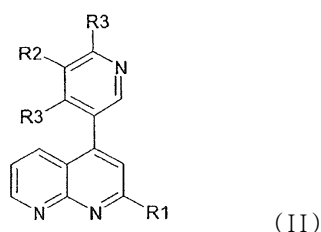
제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, Alk 가 3-4 개의 C 원자를 갖는 미분지형 알케닐을 나타내며, 상기가 R₅ 에 의해 모노치환될 수 있고/있거나 1-2 개의 C 원자가 서로 독립적으로 N, O 및/또는 S 에 의해 대체될 수 있는 화합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, Het³ 이 2-7 개의 C 원자 및 1-4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 포화 모노시클릭 헤테로사이클을 나타내며, 상기가 Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있는 화합물.

청구항 7

하기식 (II) 의 화합물 및/또는 그 생리학적으로 허용가능한 염:



[식 중,

R1 은 페닐, 또는 3-5 개의 C-원자 및 1-3 개의 N 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로아릴을 나타내며, 이들 각각은 A, Hal, CN 및 OA 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R2 는 페닐, 2-5 개의 C 원자 및 1-3 개의 N 및/또는 O 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 7-9 개의 C 원자 및 1-2 개의 N 및/또는 O 원자를 갖는 불포화 바이시클릭 헤테로사이클을 나타내며, 이들 각각은 Hal, A, $-(\text{CYY})_n\text{-OY}$, $-(\text{CYY})_n\text{-NYY}$, $(\text{CYY})_n\text{-Het}^3$, $-\text{NY-COA}$, $-\text{CO-NY}-(\text{CYY})_n\text{-NYY}$, $-\text{O}(\text{CYY})_n\text{-Het}^3$, $=\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{-NYY}$, $-\text{O}(\text{CYY})_n\text{-CO-NYY}$, $-\text{O}(\text{CYY})_n\text{-NYY}$, $-(\text{CYY})_n\text{-NYY}$, COA 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고;

R3 은 서로 독립적으로 H, NHY 또는 $-\text{NH-COY}$ 를 나타내고;

R2, R3 은 함께 또한 3-4 개의 C 원자를 갖는 미분지형 알케닐을 나타내며, 이는 R5 에 의해 모노치환될 수 있고/있거나 1-2 개의 C 원자는 서로 독립적으로 N, O 및/또는 S 에 의해 대체될 수 있는데, 단 R2 및 하나 이하의 R2-인접 R3 은 함께 존재하고;

R5 는 Hal, A, $-(\text{CYY})_n\text{-OY}$, $-(\text{CYY})_n\text{-NYY}$, $(\text{CYY})_n\text{-Het}^3$, $-\text{NY-COA}$, $-\text{CO-NY}-(\text{CYY})_n\text{-NYY}$, $-\text{O}(\text{CYY})_n\text{-Het}^3$, $=\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{-NYY}$, $-\text{O}(\text{CYY})_n\text{-CO-NYY}$, $-\text{O}(\text{CYY})_n\text{-NYY}$, $-(\text{CYY})_n\text{-NYY}$ 또는 COA 를 나타내고;

Y 는 H 또는 A 를 나타내고;

A 는 1-4 개의 C 원자를 나타내며, 이때 1-5 개의 원자가 F 및/또는 Cl 에 의해 대체될 수 있고;

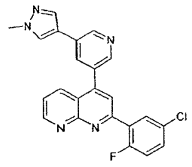
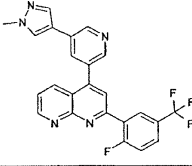
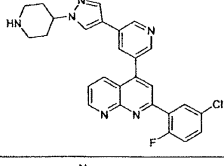
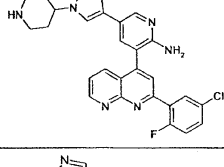
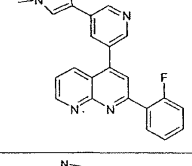
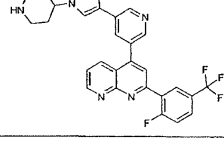
Het^3 은 3-6 개의 C 원자 및 1-2 개의 N 및/또는 O 원자를 갖는 포화 모노시클릭 헤테로사이클을 나타내며, 이는 Hal, A, $-(\text{CYY})_n\text{-OY}$, $-(\text{CYY})_n\text{-NYY}$ 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고;

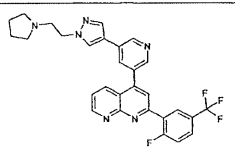
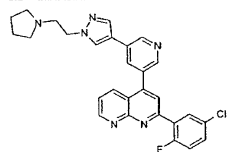
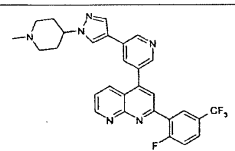
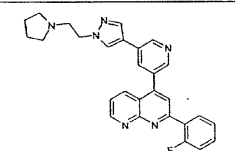
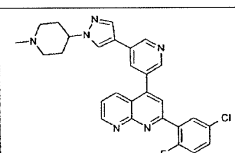
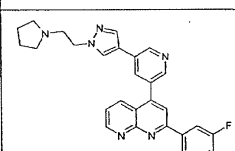
Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고;

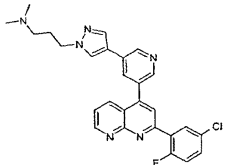
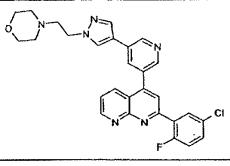
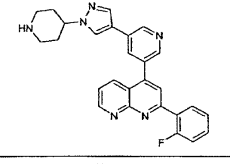
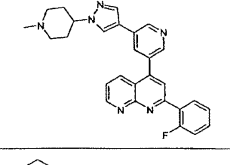
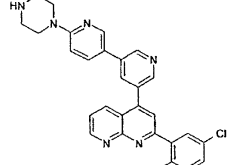
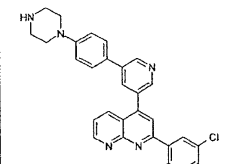
n 은 0, 1, 2, 3 또는 4 를 나타냄].

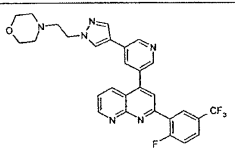
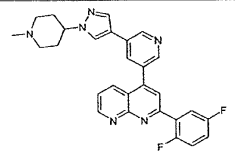
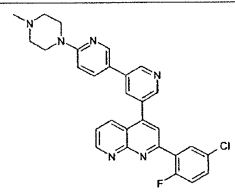
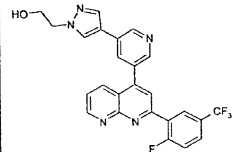
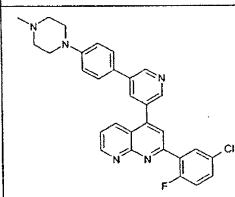
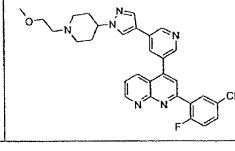
청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 군으로부터 선택되는 화합물:

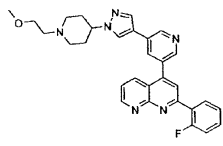
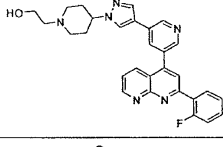
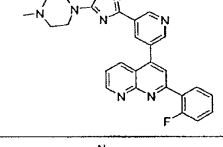
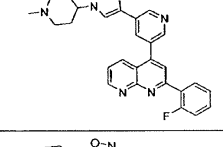
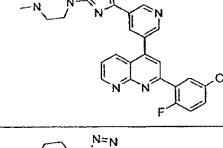
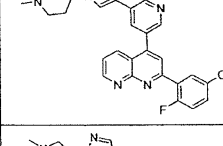
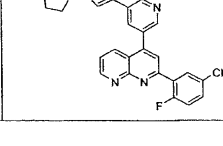
7	
8	
11	
13	
15	
18	

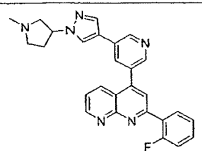
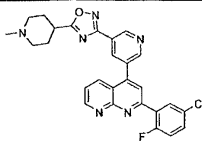
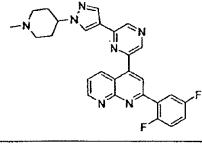
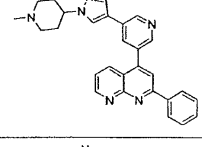
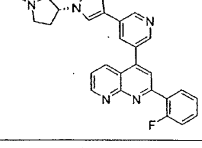
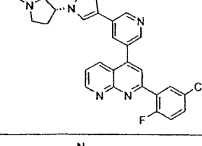
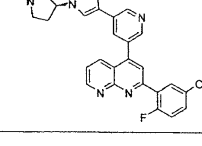
19	
21	
23	
24	
25	
26	

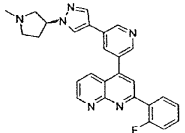
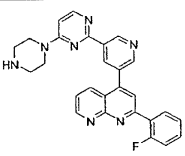
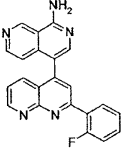
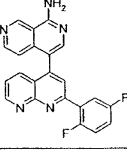
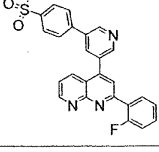
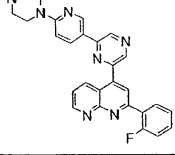
27	
28	
29	
30	
32	
33	

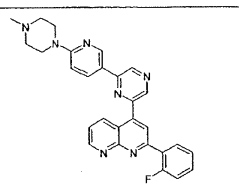
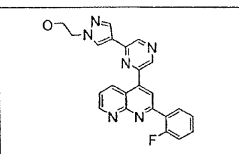
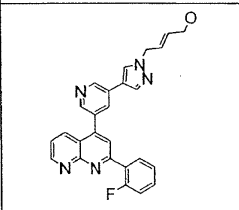
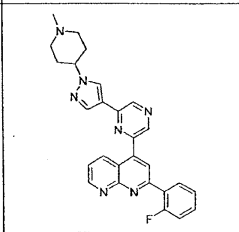
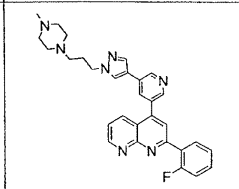
34	
35	
36	
37	
38	
44	

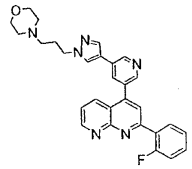
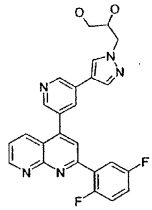
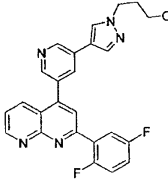
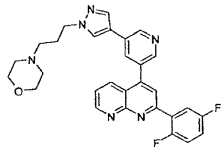
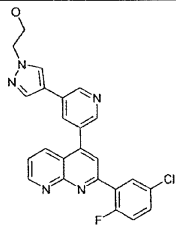
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

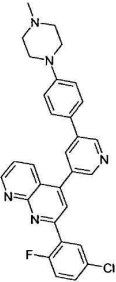
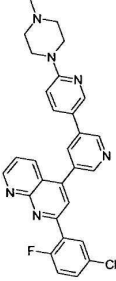
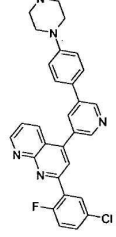
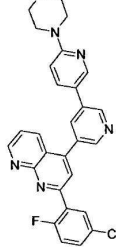
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	

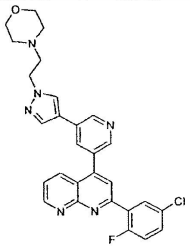
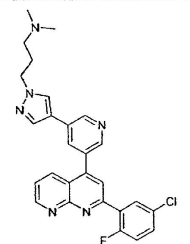
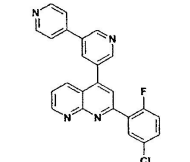
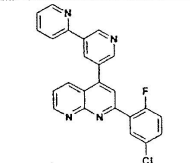
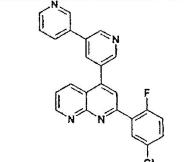
59	
61	
62	
63	
64	
65	
68	

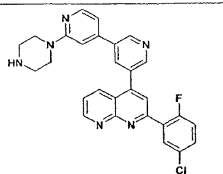
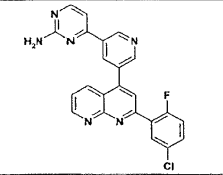
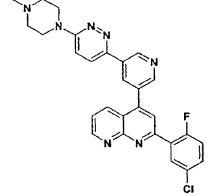
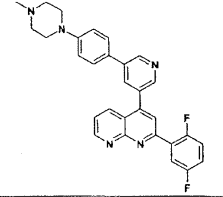
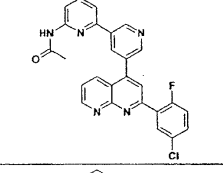
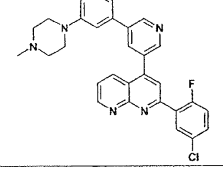
69	
71	
72	
73	
78	
81	

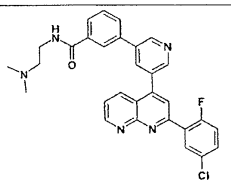
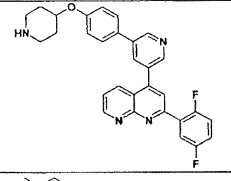
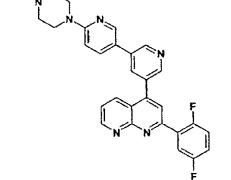
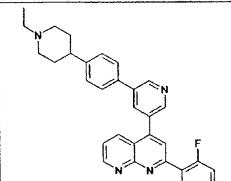
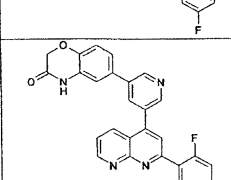
82	
83	
84	
85	
86	

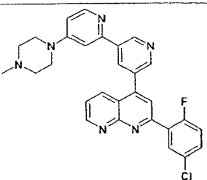
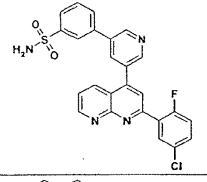
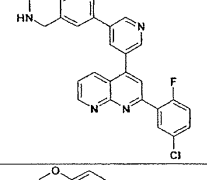
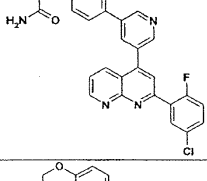
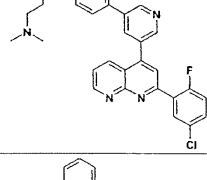
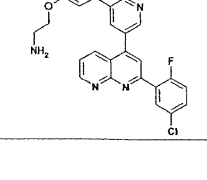
87	
88	
89	
90	
91	

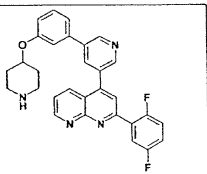
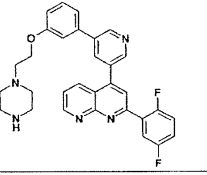
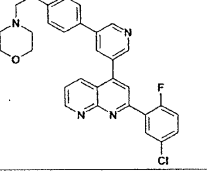
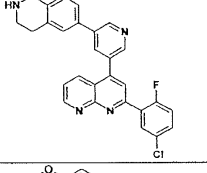
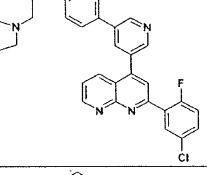
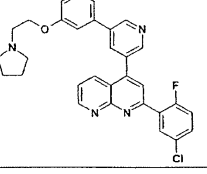
92	
93	
94	
95	

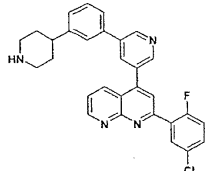
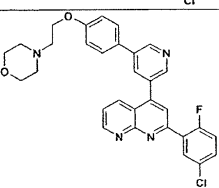
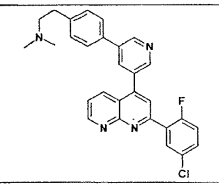
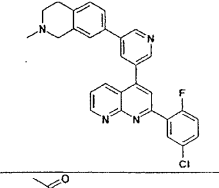
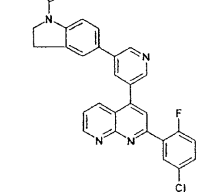
96	
97	
102	
103	
104	

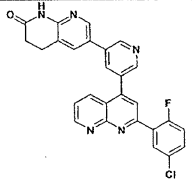
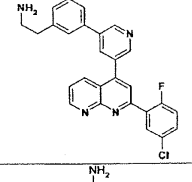
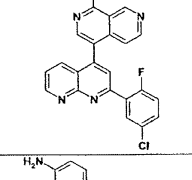
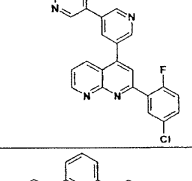
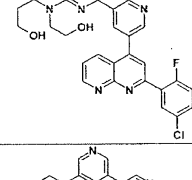
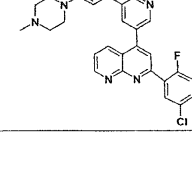
105	
109	
113	
114	
115	
116	

118	
120	
121	
123	
131	

132	
135	
136	
138	
139	
143	

144	
148	
153	
155	
156	
158	

159	
161	
162	
163	
164	

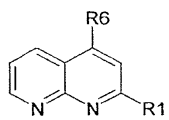
165	
166	
167	
169	
170	
171	

172	
173	
174	
175	
176	
177	

청구항 9

하기 단계를 포함하는, 식 (I) 의 화합물의 제조 방법:

(a) 하기식 (III) 의 화합물



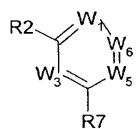
(III)

[식 중,

R6 은 Hal, OH 또는 B(OH)₂ 를 나타내고,

R1 및 Hal 은 제 1 항에 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

을 하기식 (IV) 의 화합물



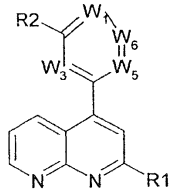
(IV)

[식 중,

R7 은 Hal, OH, 보론산 또는 보론산의 에스테르를 나타내고,

R2, W₁, W₃, W₅, W₆ 및 Hal 은 제 1 항에 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

과 반응시켜 하기식 (I) 의 화합물



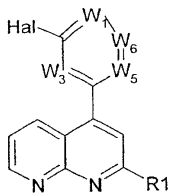
(I)

[식 중, R1, R2, W₁, W₃, W₅ 및 W₆ 은 제 1 항에 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

을 수득함,

또는

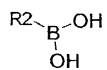
(b) 하기식 (V) 의 화합물



(V)

[식 중, R1, Hal, W₁, W₃, W₅ 및 W₆ 은 제 1 항에 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

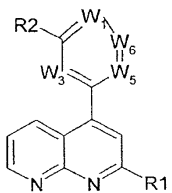
을 하기식 (VI) 의 화합물



(VI)

[식 중, R2 는 제 1 항에 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

또는 그 에스테르와 반응시켜 하기식 (I) 의 화합물



(I)

[식 중, R1, R2, W₁, W₃, W₅ 및 W₆ 은 제 1 항에 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

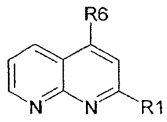
을 수득함,

및 임의로는

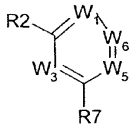
(c) 식 (I) 의 화합물의 염기 또는 산을 그 염으로 전환시킴.

청구항 10

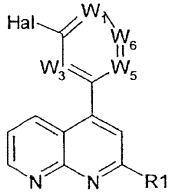
하기식 (III), (IV), (V) 또는 (VIII) 의 중간체 화합물 및/또는 그 생리학적으로 허용가능한 염:



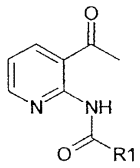
(III)



(IV)



(V)



(VIII)

[식 중,

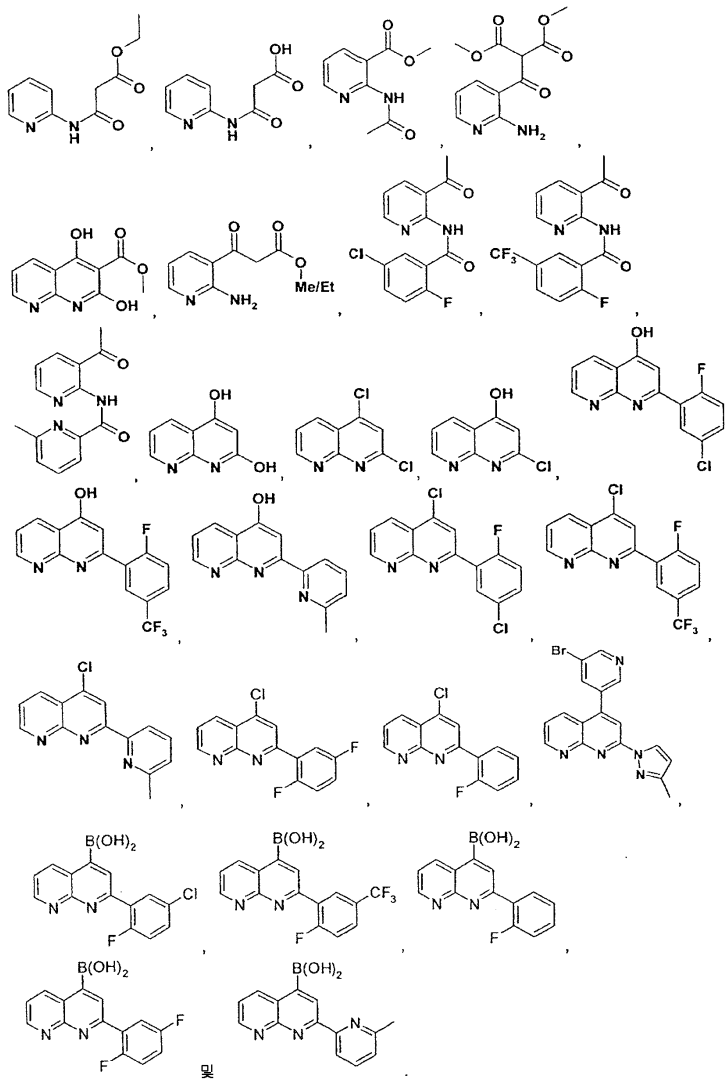
R6 은 Hal, OH 또는 B(OH)₂ 를 나타내고;

R7 은 Hal, OH, 보론산 또는 보론산의 에스테르를 나타내고;

R1, R2, W₁, W₃, W₅, W₆ 및 Hal 은 제 1 항에 정의된 바와 같은 의미를 가짐].

청구항 11

하기 군으로부터 선택되는 중간체 화합물:



청구항 12

ATP 소모 단백질, 바람직하게는 TGF-베타 수용체 키나아제, RON, TAK1 및/또는 CHK2 를 저해하기 위한, 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및/또는 그 생리학적으로 허용가능한 염의 용도로서, 상기 화합물의 IC₅₀ 이 1 μ M 미만, 바람직하게는 0.1 μ M 미만에 달하는 것인 용도.

청구항 13

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물 및/또는 그 생리학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제.

청구항 14

활성 성분으로서 유효량의 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물 및/또는 그 생리학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 용인되는 보조제와 함께, 임의로는 (1) 에스트로겐 수용체 조절제, (2) 안드로겐 수용체 조절제, (3) 레티노이드 수용체 조절제, (4) 세포독성제, (5) 항증식제, (6) 프레닐-단백질 전이효소 저해제, (7) HMG-CoA 환원효소 저해제, (8) HIV 단백질분해효소 저해제, (9) 역전사효소 저해제 및 (10) 추가의 혈관신생 저해제의 군으로부터 선택되는 적어도 또 다른 활성 성분과 조합하여 포함하는 약학적 조성물.

청구항 15

암, 종양 성장, 전이 성장, 섬유증, 재협착, HIV 감염, 퇴행신경성 장애, 죽상동맥경화증, 염증 및 상처 치유, 혈관신생, 심혈관계, 골, CNS 및/또는 PNS 의 장애의 군으로부터 선택되는 질환의 예방적 또는 치료적 치료 및/또는 모니터링에 사용되는, 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및/또는 그 생리학적 으로 허용가능한 염.

명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은 화합물 및 키나아제와 같은 ATP 소모 단백질에 의한 신호 변환의 저해, 조절 및/또는 조정이 역할을 수행하는 화합물의 용도, 특히 TGF-베타 수용체 키나아제의 저해제에 관한 것이다. 본 발명의 목적은 또한 이들 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 키나아제-유도된 질환의 치료를 위한 화합물의 용도이다.
- [0002] ATP 를 결합하고, 형태를 변화시키고 기질을 인산화하고 신호전달 캐스케이드를 개시하는데 그 에너지를 활용하는 단백질이 키나아제, 포스파타아제, 샤프론 (chaperone) 또는 이성화효소와 같은 수많은 부류로부터 공지되어 있다. 특별한 도구 및 기법으로, ATP-결합 단백질을 농축시킬 수 있다.
- [0003] 단백질 키나아제의 거대 패밀리로부터, 티로신 키나아제 및 세린 트레오닌 키나아제의 하위패밀리로 나뉜 부분 리스트는 cAb1, Akt, ALK, ALK1 및 그 패밀리 구성원, 예컨대 ALK1 및 ALK5, Ax1, Aurora A 및 B, Btk, Dyrk2, EGFR, Erk, 에프린 수용체, 예컨대 EphA2, FAK, FGF 수용체, 예컨대 FGFR3, 인슐린 수용체 IR 및 인슐린, 예컨대 성장 인자 수용체 IGF1R, IKK2, Jak2, JNK3, cKit, LimK, VEGF 수용체 1, 2 및 3, Mek1, Met, P70s6K, PDGFR, PDK1, PI3K, Plk1, PKD1, bRaf, RSK1, Src 및 그 패밀리 구성원, TAK1, Trk A, B, C, Zap70 을 포함한다. 상이한 키나아제들은 수개의 동의어로 기재될 수 있으며, 이는 당업자에 익히 공지되어 있고 대안 명칭, 분류, 유전자 주석, 서열 및 유전자 구조를 포함한 유전자 및 단백질 리포트를 찾아볼 수 있는 Kinweb 과 같은 데이터 베이스 및 pdb 3D 구조 정보에 대한 링크들에 접근가능하다. 유사하게, 단백질체학 서버는 수많은 정보 및 분석, 및 키나아제를 포함하는 단백질 및 유전자를 위한 예측 도구들에 대한 접근을 허용할 것이다.
- [0004] 암의 홀마크 (hallmark) 의 메커니즘적인 부분으로서, Ser/Thr 키나아제 및 수용체 티로신 키나아제 (RTK) 는 세포 신호전달에 필수적인 인산화 효소이다. 세포 사이클, 생존, 증식 및 세포사는 조직이 성장하고 재생하고 항상적이거나 또는 퇴행하도록 하기 위해 세포 신호전달에 의해 조절된 세포 과정이다. 따라서, 일부 키나아제는 포유류 치료를 위한 정교한 표적이다.
- [0005] 인간 키노메 (kinome) 의 일부인 키나아제의 상이한 패밀리 중에서, 또한 VEGF 수용체 2 로 칭하는 수용체 티로신 키나아제 KDR 은, VEGF 로 외부 세포를 묶는 경우 내피 세포 생존 및 증식을 자극할 수 있다. 이후, 리간드 결합은 세포간 인산화 사례, 신호전달 캐스케이드 및 궁극적으로는 증식을 유도할 수 있다. 상기 KDR 신호전달의 저해는 다양한 요법들에 의해 시도되고 있다.
- [0006] 내피 세포의 기능에 중요한 기타 키나아제 및 리간드는 TIE2 키나아제 및 안지오프이에틴, PDGF 수용체 및 PDGF 뿐만 아니라 PIGF, 에프린 수용체 키나아제 및 에프린, 특히 EphB4 및 에프린-B2 이다. 또한, 리간드 TGF β 및 그 수용체 TGF β R, 즉 Alk1/Alk5 는 혈관 완전성의 유지에 중요한 역할을 수행한다. TGF β 유형 II 수용체에 결합함으로써, TGF β 는 내피 세포에서의 2 개의 별개의 유형 I 수용체, 즉 EC-제한된 ALK1 및 EC 거동에 대한 역효과로 광범위하게 발현되는 ALK5 를 활성화시킬 수 있다. ALK1 은 Smad1/5 전사 인자를 통해 EC 증식 및 이동을 자극하고, ALK5 는 Smad2/3 전사 인자를 통해 이들 기능들을 저해한다. EC 증식 및 시이트 형성을 촉진하는 Alk5 키나아제 저해제를 위한 하나의 예는 SB-431542 이다. 리간드 결합 저해는 또한 혈관신생에서 TGF β 수용체 신호전달을 조정하는 추가적인 접근법일 수 있다. 상기는 2 개의 펩티드를 사용해 나타나 있고, 또한 가용성 TGF β 수용체 T β R-Fc 에 대해 논의되어 있다. 항-TGF β 항체, 심지어는 TGF β 트랩을 사용하는 것이 TGF β 신호전달을 저해하는 또 다른 전략일 것이다.
- [0007] TGF β 단백질은 편재하여 발현되고 불활성 형태로 분비되는, 분자량이 ~25 kDa 인 보존된 이량체 단백질의 패밀리를 포함한다. 국소적 단백질 가수분해는 적절한 자극에 반응하여 활성 TGF β 리간드를 유도한다. TGF β 신호전달은 암, 심혈관, 골, CNS, PNS, 염증 및 퇴행신경성 장애를 포함하는, 수많은 병태 및 질환에 연루되어 있다.

- [0008] 상피 세포에서, TGF β 는 세포 증식을 저해한다. 정상 상피 세포의 암종 세포로의 전이는 TGF β 에 대한 성장-저해 반응의 하향-조절을 동반하며, 세포가 TGF β 신호전달의 오토크린 종양 억제 활성을 회피하게 할 수 있게 한다. 암종 세포에 의한 TGF β 의 생성 증가는 암 세포의 침입 및 전이 거동의 원인이 된다. TGF β 는, 세포의 침입 및 이동을 가능하게 하는 상피에서 간엽으로의 전이 (EMT) 를 유도할 수 있다. 또한, TGF β 생성의 증가는 스트로마 및 면역 세포에 암 진전에 유리한 미세환경을 제공하는 영향력을 행사한다. TGF β 단백질은 T β R-I/II 수용체 키나아제 및 그 Smad 기질을 통해 신호를 전달하나, 또한 Smad, 예컨대 ERK MAP 키나아제, PI3 키나아제, Rho-유사 GTP 가수분해효소, 단백질 포스포타아제 2A 및 Par6 과는 독립적으로 신호를 전달할 수 있다. 활성화 유형 I T β R 키나아제는 세포의 생존을 향상시키고, 병리학적 세포 진전을 가속화할 수 있다.
- [0009] TGF β 수용체 유형 I 및 II (T β R I, T β R II) 는 세포의 리간드 (TGF β) 결합 수용체를 나타내는 단일-통과 트랜스막-스패닝 (spanning) 세포간 세린/트레오닌 키나아제이다. 내부-세포 신호전달은 자기-인산화, 트랜스-인산화 및 기질 인산화를 통해 진행되어 표적 유전자 발현의 조절을 유도한다. T β R 단백질의 클로닝 및 계능 조직화가 익히 공지되어 있다. T β R 서열은 어세션 (accession) 번호 P36897 인 TGF β R1_인간으로서, 및 어세션 번호 P37173 인 TGF β R2_인간으로서 www.uniprot.org 에 게시되어 있다. 단백질 수준에서, 유형 I T β R 은 수용체 키나아제 도메인을 선행하는 Gly 및 Ser 이 풍부한 영역 (GS 도메인) 을 포함하는 것으로 기재되어 있다. T β R II 는 자기/인산화 상태에서 유형 I 수용체에 결합하고 GS 도메인에서 이를 인산화하는 구성적 활성 키나아제이다.
- [0010] T β R 수용체, 즉 2 개의 T β R I 및 2 개의 T β R II 단위의 리간드 TGF β -결합된 (활성화된) 사량체 착물은 기질로서의 그 C-말단 SSXS 모티프에서 Smad (Smad 2 및 Smad 3) 를 인산화할 수 있으며, 이는 결국 Smad4 에 의해 결합되어 세포 핵으로 이동되는데, 여기서 TGF β 반응성 유전자를 조정한다. 유형 I 및 유형 II T β R 중에서 등가 동이 및 이가 동이 착물 형성을 조절하는 상이한 도메인이 공지되어 있다. T β R I 의 GS 도메인에서의 돌연변이는 구성적으로 활성일 수 있다. 키나아제 불활성 돌연변이가 유형 I 에서는 K232R 및 유형 II T β R 에서는 K277R 로 발견되었다. 유형 I 및 유형 II T β R 유전자에 대한 유전자에서의 불활성 또는 감쇠 돌연변이가 다양한 암에서 발견된다. 또한, T β R 의 신호전달은 인산화 및 탈인산화 메커니즘, 유비퀴틴화 및 수모화에 의해, 및 엔도시토시스에 의해, 및 유형 I 의, 그러나 유형 II 는 아닌 수용체 TACE, aka ADAM-17 의 TACE-매개된 외부도메인 shedding (사이토카인, GF 수용체 및 부착 단백질의 shedding을 매개하고 암에서 고도로 발현됨) 에 의해 조절된다.
- [0011] T β R I 및 FKBP12 의 X-선 공-결정 구조가 기재되어 있고, 키나아제 활성화 과정이 논의되어 있다. 한편, 여러 결정 구조는 PDB 데이터 베이스에서 확인될 수 있다: 1B6C, 1IAS, 1PY5, 1RW8, 1VJY, 2PJY 및 모델 1TBI. T β R II 에 대해서, 단지 세포의 리간드 결합 도메인에 대한 X-선 연구만이 대중에 알려져 있으며: KTZ, 1M9Z 및 1PLO (NMR), 그러나 키나아제 도메인에 대해서는 어떠한 것도 알려져 있지 않다.
- [0012] TGF β 신호 변환은 T β R 유형 I 수용체 키나아제를 위한 유일한 기질인 Smad 를 포함한다. 인간 계능은 발달을 통틀어서 및 성체 조직에서 편재하여 발현되는, 3 개의 하위패밀리 (R-, Co-, I-Smad) 로부터 8 개의 Smad 를 인코딩한다. Smad 는 유형 I TGF β 수용체 키나아제에 의해 인산화될 뿐만 아니라 올리고머화, 유비퀴틴화 및 분해, 및 핵질 셔틀링 (shuttling) 에 의해 조절된다.
- [0013] VEGF 방출은 ALK1 및 ALK5 에 의해 조절되는 반면, TGF β 는 VEGF 의 발현을 향상시키고 BMP-9 는 VEGF 의 발현을 억제하는 것으로 알려져 있다.
- [0014] 끝을 자른 ALK4 아이소형을 사용한 연구는, 액티브 신호전달의 우성 네거티브 저해에 의해 뇌하수체 종양의 성장 및 발증에서 상기 유형 I 키나아제의 연루를 시사한다. 배아 발달, 중배엽 유도의 조절, 원조 형성, 낭배 형성, 1 차 축 형성 및 좌우 축 결정에서 ALK4 의 역할의 시공간 창 (spatiotemporal window) 연구는 여전히 성체에서의 ALK4 의 역할을 명확히 하고 있지 않다. 거대 규모 인간 지원자 스크린에서, 우성-네거티브 ALK2 대립유전자가 부적절한 방실 격막 발증과 같은 선천성 심장 질환과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다.
- [0015] ALK1 은 T β R-II 및 엔도글린/CD105/T β R-III 을 결합하고, SMAD-1 및 -5 를 인산화한다. 엔도글린의 역할, 특히 2 개의 변이체, 즉 L- 및 S-엔도글린에 의한 TGF β 신호전달의 차등적 조절이 제시된 바 있다. ALK1 은 혈관 리모델링에서 기능하고, 염증 조직, 상처 및 종양에서 내피의 활성화 상태의 균형을 맞추는 것으로 ALK5 와 함께 발견된다. ALK1 은 폐, 태반 및 기타 고도의 혈관화 조직에서 발현되고, EC 에서 선택적으로 발견된다. 또한, ALK1 은 뉴런에서 검출되었다.
- [0016] 유형 II T β R 의 발현 손실은 인간 유방 암종에서 높은 종양 등급과 상관관계가 있는데, 이는 유방암 진전의

원인임을 시사한다. 종양 성장은, 돌연변이 또는 기타 유전자 변형에 의한 RTK 신호전달의 섭동으로 인한 조절되지 않은, 즉 자발적인 세포 성장을 특징으로 할 수 있다. 신호 변환에 관여하는 32000 개의 인간 코딩 (coding) 유전자 중에서, 520 개 초과와 단백질 키나아제 및 130 개의 단백질 포스파타아제는 단백질 인산화에 대한 긴밀하고 가역적인 조절을 발휘한다. 티로신에서 및 세린/트레오닌 인산화에서 선택성이 발견된다. 인간 게놈 중에 90 개 초과와 공지된 PTK 유전자가 존재하는데, 그 중 50 개 초과가 20 개의 하위패밀리에 분포된 트랜스막 RPTK 를 인코딩하고, 32 개가 10 개의 하위패밀리에서의 세포질 비-수용체 PTK 를 인코딩한다. 예를 들어, Trk A 는 갑상선 암종 및 신경아세포종에서 중요한 역할을 갖고, EphB2 및 B4 는 암종에서 과-발현되고, Ax1 및 Lck 는 백혈병에서 과-발현된다.

[0017] 암의 치료를 위한 TGF β 저해제가 검토되었다. 항-혈관신생, 혈관 형성, 안정화, 유지 및 퇴행을 통해 추가의 징후 및 병리, 간접 표적화 암, 상처 치유 및 염증이 존재한다.

[0018] 이미-존재하는 혈관으로부터 새로운 혈관이 발달하는 것인 혈관신생은 배형성, 기관형성 및 상처 치유에서의 혈관 발달에서 중요하다. 이들 생리학적 과정 이외에, 혈관신생은 유방암, 결장암, 신경교종, 림프종 등으로 예시되는, 유방, 자궁경, 자궁체 (자궁내막), 난소, 폐, 기관지, 간, 신장, 피부, 구강 및 인두, 전립선, 췌장, 방광, 혈구, 결장, 직장, 골, 뇌, 중추 및 말초 신경계의 종양과 같은 질환, 및 류머티스성 관절염 및 건선과 같은 염증 질환, 또는 황반변성 및 당뇨병망막증과 같은 안구 질환을 초래하는, 종양 성장, 전이 및 염증에서 중요하다. 혈관 형성의 분자 메커니즘 및 종양형성에서의 혈관신생 스위치가 최근에 논의되었다. 혈관 패턴링 (patterning) 은 Eph 수용체 티로신 키나아제 및 에프린 리간드, 예를 들어 Eph B4 및 Eph B1 을 통한 에프린-B2 신호전달에 의해 조절된다. EphB4 는 출생후 혈관신생시 혈관 형태발생을 조절한다. 혈관신생 또는 맥관형성에 의해 형성되는, 초기 맥관 구조의 성숙은 벽세포 (주피세포, 민무늬근 세포), 세포의 매트릭스의 발생, 및 혈관 기능의 조절 및 구조적 지지를 위한 혈관 벽의 분화를 요구한다. 이들 과정의 조절, 및 내피 세포 및 그 벽세포 사이의 상호작용은 VEGF / VEGFR1, VEGFR2, 에프린 B2/EphB4, PDGFR/PDGFR β , 안지오프로테틴/TIE2, TGF β /TGF β R-ALK1/ALK5 와 같은 수개의 리간드 키나아제 쌍과 연관된다. 혈관 어셈블리, 모세혈관 형성, 발아, 안정화 및 불안정화, 심지어는 퇴행은 이들 키나아제 및 리간드의 기능적 균형에 의해 조절된다. 림프관형성은 VEGF 수용체 3, 및 그 리간드 VEGF C 및 D 뿐만 아니라 TIE2 및 그 리간드 안지오프로테틴 1, 2 를 통해 조절된다. VEGFR3 및/또는 TIE2 신호전달의 저해 및 이로 인한 림프관 형성의 저해는 종양 세포의 전이를 중단시키는 의미일 수 있다. 병리학적 혈관화에 관한 정보의 전신은, 혈관신생의 저해가 암 및 기타 장애의 치료를 위한 유망한 전략임을 추정하도록 유도한다.

[0019] 혈관신생 과정을 위한 TGF β 수용체의 중요성은, 모두가 혈관 결손으로 인해 배아 치사성 표현형을 나타내는, Alk1, 엔도글린, Alk5 및 T β RII KO 마우스에 의해 나타난다. 또한, EC 에서, TGF β 리간드는 2 가지 경로, 즉 Alk1 의 Smad 1/5/8 인산화 다운스트림 (downstream) 및 Alk5 의 Smad2/3 인산화 다운스트림을 자극할 수 있다. 둘 모두의 경로는 서로 교차된다. L45 루프 (loop) 돌연변이를 갖는 Alk5 녹-인 (knock-in) 마우스는 결함이 있는 Smad 활성화를 나타낸다. TGF β /Alk5 신호전달은 EC 에서의 ALK1 에 길항적이다.

[0020] TGF β 는 TGF α 와는 관련이 없는, 5 개 이상의 아이소형 (TGF β 1-5) 으로 존재하며, TGF β 1 이 우세한 형태이다. TGF β 는 증식, 분화, 이동, 세포 생존, 혈관신생 및 면역감시를 포함하는, 세포 및 생리학적 과정의 어디에나 있고 필수적인 조절제이다.

[0021] 암 세포는 종양-특이적 항원을 발현하기 때문에, 통상 면역계에 의해 인식될 것이고 파괴될 것이다. 종양 형성시, 암 세포는 다중 메커니즘에 의해 상기 면역감시를 피하는 능력을 획득한다. 주요 메커니즘은 TGF β , 즉 강력한 면역억제 사이토카인의 분비에 의한 암 세포 매개된 면역억제이다. TGF β 는 종양 억제제에서 종양 촉진제 및 전구 전이 인자로 바뀔 가능성을 갖는다. TGF β 기능은 유형 I 및 유형 II 수용체라 칭하는 트랜스막 세린-트레오닌 키나아제 수용체의 2 개의 군으로 이루어진 사랑체 수용체 착물에 의해 전달되며, 이는 2 개의 군, 즉 TGF β /액티빈 및 BMP/GDF 브랜치 (branch) 로 나누어지는 TGF β 수퍼패밀리 구성원의 리간드들의 참여에 따라 활성화된다. TGF β 1, 2 및 3 은 리간드의 TGF β /액티빈 브랜치에 속한다. 이들 결합 사례는, 상이한 세포 유형에서 상이하게 조절되는 다운스트림 반응을 명시한다.

[0022] 상처 회복시 피부에서 간엽-상피 상호작용에서의 섬유아세포의 중요성은 피부 섬유아세포에서의 TGF β RII 의 유도성 출생후 결손에서 설명하였다. 상처 회복시, 리간드 TGF β 및 그 수용체 유형 RI 및 RII 의 발현은 시기적절하게 및 공간적으로 조절된다. CD34+ 급성 골수성 백혈병 세포주, EC, 활성화 혈소판 및 T-세포에 의해 발현되는, GPI 연결된 세포 표면 항원인 CD109 는 인간 케라틴세포에서 T β R 시스템의 부분이다. 모발 여포의 블록한 부분 중의 여포 줄기 세포 (FSC) 는 모발 사이클 및 상처 치유시 다중 계통을 발생시킬

수 있다. TGF β 신호전달의 통상적 매개체인 Smad4 는 FSC 유지의 일부이다. 마우스 피부에서의 Smad4 KO 연구는 모발 여포 결손 및 편평상피 세포 암종 형성을 나타냈다. TGF β 의 강력한 억제제는 모발 여포에서 퇴행기 진전을 지연시켰다. 퇴행기 단계시 케라틴세포 세포자멸사에서 TGF β 의 익히 알려진 역할은, 또한 공-국소화 T β RI 및 T β RII 를 포함하는 성장기-특이적 모발 여포 성분을 포함할 수 있다.

[0023] 수개의 기관, 예컨대 피부, 신장, 심장 및 간의 섬유증에서의 TGF β 의 비정상 활성이 공지되어 있어, 섬유증 질환에 T β R 저해제를 사용하는 것은 합리적이다. 피부 및 내부 기관의 섬유증을 유도하는 연결 조직의 복합 장애인 전신성 경화증 (경피증) 은 TGF β / 수용체 RI 의존적임을 나타냈다. 폐동맥 고혈압 (PAH) 은, 말초 동맥 근육근 세포의 비정상 증식이 활성화 TGF β 수용체에 의해 유도되기 때문에 ALK5 저해제를 사용해 잠재적으로 치료가능한 병태이다. 래트에서의 치료는 SB525334 를 사용해 성공적이었다. 래트에서의 유익함이 IN-1233 을 사용해 또한 나타났다. 신장 섬유증은 당뇨병을 유도할 수 있다.

[0024] T β R 키나아제 저해제 유도체의 유익한 부작용, 및 TGF β 신호전달 및 C 형 간염바이러스 (HCV) 복제 사이의 연결이 공지되어 있다. TGF β 신호전달은 전이 유방암에서 이머징 (emerging) 줄기 세포 표적으로 논의된다. TGF β 1, 2, 3 및 그 수용체는 뉴론, 성상세포 및 소교세포에서 발현된다. TGF β 신호전달 조절제로의 병리학적 결과의 개선이 예측될 수 있다. 죽상동맥경화증, 심근허혈 및 심장 리모델링과 같은 심혈관 질환에서 TGF β 수퍼패밀리에 심혈관 연구의 주제가 집중되고 있다.

[0025] TGF β 의 생화학에 대한 추가적인 세부사항이 WO 2009/004753 에 개시되어 있으며, 본원에 의해 본 발명의 개시물에 참조로서 그 전문이 포함되어 있다.

[0026] 또한, RON 키나아제는 종양 생물학에서 중요한 표적이다 (Wagh et al. (2008) Adv Cancer Res. 100: 1-33). Met-관련 수용체 티로신 키나아제 RON 은 종양 성장 및 전이에 포함된다. RON 수용체는 세포 표면 수용체 티로신 키나아제의 Met 패밀리의 구성원이고, 주로 상피 세포 및 대식 세포에서 발현된다. RON 의 생물학적 반응은 그 리간드, 간세포 성장 인자-유사 단백질/대식 세포 자극-단백질 (HGFL) 의 결합에 의해 중재된다. HGFL 은 주로 간세포로부터 불활성 전구체로서 합성되고, 분비되고, 세포 표면에서 활성화된다. HGFL 의 RON 에 결합은 RON 을 활성화시키고, 세포 성장, 운동 및 침입을 유도하는 다양한 세포내 신호전달 캐스케이드의 유도를 이끈다. 최근의 연구는 유방, 결장, 간, 췌장 및 방광을 포함하는 각종 인간 암에서의 RON 과발현을 문서화하였다. 게다가, 임상 연구는 또한 RON 과발현이 전이 뿐만 아니라 더 악화된 환자 결과 모두와 관련이 있음을 나타냈다. 유전자 도입 마우스에서 RON 의 강제적 과발현은 폐 및 유선 모두에서의 종양형성을 유도하고, 전이성 전과와 관련이 있다. RON 과발현은 수많은 인간 암의 홀마크인 것으로 보이는 반면, RON 이 종양형성 및 전이를 유도하는 메커니즘은 여전히 불명확하다. 수개의 전략이 현재 잠재적 치료 표적으로서 RON 을 저해하는데 임하고 있고; 현 전략은 RON 차단 단백질, 짧은 간섭 RNA (siRNA), 모노클로날 항체 및 저분자 저해제의 사용을 포함한다. 통틀어, 이들 데이터는, RON 이 종양형성의 중요한 인자이고, 상기 단백질의 저해가 단독으로 또는 현 치료법과 조합하여 암 환자의 치료에 유익한 것으로 입증될 수 있음을 시사한다.

[0027] 또한, TAK1 또는 CHK2 는 면역성 및 세포 손상 반응 경로에서 중요한 표적이다 (TGF-베타 활성화된 키나아제-1, 및 발달 및 면역에서의 TAK1 의 다양한 역할로의 새로운 통찰을 기재하고 있는 [Delaney & Mlodzik (2006) Cell Cycle 5(24): 2852-5]). 수많은 현재의 출판물은 과립에서 마우스까지의 범위의 모델 시스템에서 TAK1 의 역할을 조사해왔다. 분명히 정의된 선형 분자 경로에 들어맞기보다는, TAK1 은 염증 분자 및 발증 신호를 포함하는 다양한 업스트림 신호에 반응하는 신호전달 넥서스에서 작용하는 것처럼 보인다. 이후, TAK1 은 선천적 면역 반응에서 JNK, NF κ B 및 TCF베타-카테닌 신호전달을 통한 분화 및 패턴닝의 범위의 수많은 다운스트림 과정에 영향을 미친다. 기능에 있어서의 이들 차이는 단지 세포 유형의 문제는 아니다. 예를 들어, 특정 세포의 NF κ B 신호전달은 활성화 신호의 본질에 따라 TAK1 을 요구할 수 있거나, 또는 요구하지 않을 수도 있다. 흥미롭게도, TAK1 의 다중-처리 기능성은 척추동물 및 무척추동물 중간에 보존된다. 다중 실험 시스템에서의 TAK1 의 연구는 상기 키나아제에 대한 더 많은 역할을 밝히고, 또한 기타 신호전달 분자가 다양한 신호전달 역할을 이행하는 메커니즘을 설명할 것이다.

[0028] 나아가, 체크포인트 키나아제인 Chk1 및 Chk2 는 DNA 손상의 존재하에 세포-사이클 진전을 제한하는 세포 DNA 손상 반응 경로의 주요 조절 키나아제로서 기능하는 Ser/Thr 단백질 키나아제이다. 암의 치료를 위한 체크포인트 키나아제 저해제의 개발은 2005 년 후반부 이래로 임상 시험에 들어간 3 개의 체크포인트 키나아제 저해제에 의해 명증된 바와 같이, 과거 10 년에 걸쳐 약물 발견의 주요 목적이었다. 대단히 많은 수의 화학적으로 다양한 Chk1 및 Chk2 키나아제 저해제가 최근 특허 문헌에 나타나 있다. 체크포인트 키나아제 저해제의 통상적 구조적 모티프가 동정되었다. 현재, 임상 개발에서 3 개의 체크포인트 키나아제 저해제

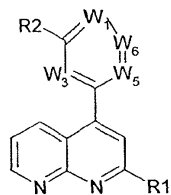
가 존재하며, 체크포인트 키나아제 저해를 위한 새로운 스캐폴드를 동정하기 위해 약학 산업에 의한 노력이 지속되고 있다 (Janetka & Ashwell (2009) Expert Opin Ther Pat. 2009 19(2): 165-97).

[0029] 수개의 TGF-베타 수용체 키나아제 저해제 (T β R 저해제) 및 화합물 시리즈가 비-임상적 연구로부터 대중에게 기재되어 있고, 수개의 저해제가 공유된 코드에 의해 공지되어 있다. 특히, 수개의 새로운 화학 독립체가 특허 문헌으로부터 공지되어 있는데, 이는 TGF β 수용체 키나아제의 저해제인 것으로 청구된다. WO 2009/133070 은 이미다조피리딘을 기재하고, WO 2009/124653 은 티에노피리미딘을 교시하고, WO 2009/087225 는 피롤로피리딘/피리미딘에 관한 것이고, WO 2009/049743 은 티에노피리딘에 관한 것이다. 어떠한 참조 문헌에서도 하기 기재된 바와 같은 식 (I) 의 화합물의 합성 및 용도에 관한 것은 없다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 본 발명의 목적은 중요한 특성을 갖는, 특히 약제 제조용으로 사용될 수 있는 신규 화합물을 발견해내는 것이다.

[0031] 놀랍게도, 본 발명에 따른 화합물 및 그 염은 내성이 좋으면서 매우 중요한 약리학적 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 특히, 상기는 TGF- β 수용체 I 키나아제-저해 특성을 나타낸다. 본 발명은 하기식 (I) 의 화합물 및/또는 그 생리학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



(I)

[0032]

[0033] [식 중,

[0034] W₁, W₃ 은 서로 독립적으로 N, NO 또는 CR₃ 을 나타내고;

[0035] W₅, W₆ 은 서로 독립적으로 N, NO 또는 CR₄ 를 나타내고;

[0036] 단, W₁, W₃, W₅ 또는 W₆ 중 하나 이상은 N 을 나타내고;

[0037] R₁ 은 5-8 개의 C 원자를 갖는 모노시클릭 카르보아릴, Het¹ 또는 2-7 개의 C 원자 및 1-4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로아릴을 나타내며,

[0038] 이들 각각은 Y, Hal, CN, OY 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있고;

[0039] R₂ 는 Ar, Het¹ 또는 Het² 를 나타내며,

[0040] 이들 각각은 R₅ 에 의해 치환될 수 있고;

[0041] R₃, R₄ 는 서로 독립적으로 H, NYY, -NY-COY, A, OY 또는 COOA 를 나타내고;

[0042] R₂, R₃ 은 함께 또한 Alk 를 나타내는데, 단 R₂ 및 하나 이하의 R₂-인접 R₃ 은 함께 존재하고;

[0043] R₅ 는 Hal, A, -(CY)_n-OY, -(CY)_n-NYY, (CY)_n-Het³, SY, NO₂, CN, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO₂A, -SO₂-NYY, S(O)_mA, -CO-Het³, -O(CY)_n-NYY, -O(CY)_n-Het³, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, -NH-COO-(CY)_n-NYY, -NH-COO-(CY)_n-Het³, -NH-CO-NH-(CY)_n-NYY, -NH-CO-NH(CY)_n-Het³, -OCO-NH-(CY)_n-NYY, -OCO-NH-(CY)_n-Het³, CHO, COA, =S, =NY, =O, Alk-OH, -CO-NY-(CY)_n-NYY, -CO-NY-Het³ 또는 -SO₂-Het³ 을 나타내고;

[0044] Y 는 H 또는 A 를 나타내고;

[0045] A 는 1-10 개의 C 원자를 갖는 미분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며,

[0046] 이때 1-7 개의 H 원자는 서로 독립적으로 Hal 에 의해 대체될 수 있고/있거나 1 또는 2 개의 인접 CH₂ 기는

서로 독립적으로 O, S, SO, SO₂, -CY=CY- 기 및/또는 -C≡C- 기에 의해 대체될 수 있고;

- [0047] Alk 는 2-5 개의 C 원자를 갖는 미분지형 알킬렌, 알케닐 또는 알키닐을 나타내며,
- [0048] 이때 1-2 개의 H 원자는 서로 독립적으로 R₅ 에 의해 대체될 수 있고/있거나 1-4 개의 C 원자는 서로 독립적으로 N, O 및/또는 S 에 의해 대체될 수 있고;
- [0049] Ar 은 6-10 개의 C 원자를 갖는 포화, 불포화 또는 방향족 모노- 또는 바이시클릭 카르보사이클을 나타내고;
- [0050] Het¹ 은 2-19 개의 C 원자 및 1-5 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 포화 또는 불포화 모노, 바이- 또는 트리시클릭 헤테로사이클을 나타내고;
- [0051] Het² 는 2-19 개의 C 원자 및 1-5 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노, 바이- 또는 트리시클릭 헤테로아릴을 나타내고;
- [0052] Het³ 은 2-19 개의 C 원자 및 1-5 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 포화, 불포화 또는 방향족 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 헤테로사이클을 나타내며,
- [0053] 이는 Hal, A, -(CY)_n-OY, -(CY)_n-NYY, SY, NO₂, CN, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO₂A, -SO₂-NYY, S(O)_mA, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, CHO, COA, =S, =NY, =O 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있고;
- [0054] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고;
- [0055] m 은 0, 1 또는 2 를 나타내고;
- [0056] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4 를 나타냄].
- [0057] 본 발명의 의미에 있어서, 화합물은 그 약학적으로 이용가능한 유도체, 용매화물, 프로드러그, 호변이성질체, 거울상이성질체, 라세미체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물을 포함하는 것으로 정의된다.
- [0058] 용어 "약학적으로 이용가능한 유도체" 는, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물의 염 및 또한 소위 프로드러그 화합물을 의미한다. 용어 화합물의 "용매화물" 은, 그 상호 인력으로 인해 형성한 화합물 상에의 불활성 용매 분자의 부가물 (adduction) 을 의미한다. 용매화물은, 예를 들어 모노- 또는 디수화물 또는 알콕시드이다. 용어 "프로드러그" 는, 예를 들어 알킬 또는 아실기, 당 또는 올리고펩티드로 개질되었고, 유기체 내에서 빠르게 절단되어 본 발명에 따른 유효 화합물이 형성되는 본 발명에 따른 화합물을 의미한다. 이것은 또한, 예를 들어 문헌 [Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)] 에 기재된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물의 생분해가능 중합체 유도체를 포함한다. 마찬가지로, 본 발명의 화합물이 임의의 목적하는 프로드러그, 예를 들어 에스테르, 카르보네이트, 카르바메이트, 우레아, 아마이드 또는 포스페이트의 형태로 존재할 수 있으며, 이 경우에 실제로 생물학적 활성 형태는 단지 물질대사를 통해 방출된다. 생체내 전환되어 생활성제를 제공할 수 있는 임의의 화합물 (즉, 본 발명의 화합물) 은 본 발명의 범위 및 취지 내에서의 프로드러그이다. 각종 형태의 프로드러그가 당업계에 익히 공지되어 있고, 기재되어 있다 (예를 들어, Wermuth CG et al., Chapter 31: 671-696, The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press 1996; Bundgaard H, Design of Prodrugs, Elsevier 1985; Bundgaard H, Chapter 5: 131-191, A Textbook of Drug Design and Development, Harwood Academic Publishers 1991). 상기 참조는 본원에 참조로 포함되어 있다. 추가로, 화학 물질이 체내에서 적절한 경우 마찬가지로 일부 상황에서, 심지어는 더 현저한 형태에서 목적하는 생물학적 효과를 유도할 수 있는 대사산물로 전환되는 것이 공지되어 있다. 본 발명의 화합물 중 어느 것로부터의 물질대사에 의해 생체내 전환되는 임의의 생물학적 활성 화합물은 본 발명의 범위 및 취지 내에서의 대사산물이다.
- [0059] 본 발명의 화합물은 "순수한" E 또는 Z 이성질체로서의 그 이중 결합 이성질체의 형태로, 또는 이들 이중 결합 이성질체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 가능하다면, 본 발명의 화합물은 호변이성질체, 예컨대 케토-에놀 호변이성질체의 형태일 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체는 혼합물로, 또는 순수한 또는 실질적으로 순수한 형태로 간주된다. 본 발명의 화합물은 임의의 탄소 원자에서 비대칭 중심을 가질 수 있다. 그 결과, 상기는 그 라세미체의 형태로, 순수한 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 형태로, 또는 이들 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 상기 혼합물은 입체이성질체의 임의의 목적하는 혼합비를 가질 수 있다. 따라서, 예를 들어 하나 이상의

키랄 중심을 갖고, 라세미체로서 또는 부분입체이성질체 혼합물로서 생성되는 본 발명의 화합물은 그 자체가 그 광학적으로 순수한 이성질체, 즉 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 공지된 방법에 의해 분별될 수 있다. 본 발명의 화합물의 분리에는 키랄 또는 비키랄 상에서의 컬럼 분리에 의해, 또는 임의적으로 광학적 활성 용매로부터의 재결정화에 의해, 또는 광학적 활성 산 또는 염기를 사용하여, 또는 광학적 활성 시약, 예를 들어 광학적 활성 알코올을 사용해 유도체화한 후 라디칼을 제거함으로써 발생될 수 있다.

[0060] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물의 혼합물, 예를 들어 두 부분입체이성질체를, 예를 들어 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 또는 1:1000 의 비율로 하는 혼합물의 용도에 관한 것이다. 이것은 특히 바람직하게 입체이성질체 화합물의 혼합물이다.

[0061] 화합물, 특히 본 발명에 따른 화합물을 정의하는데 본원에 사용된 바와 같은 명명법은 일반적으로 화학적 화합물, 특히 유기 화합물을 위한 IUPAC-조직의 규칙을 기반으로 한다. 항상 본 발명의 상기 화합물의 설명을 위해 지시된 용어는, 상세한 설명 또는 청구범위에서 달리 지시되지 않는 한, 하기 의미를 갖는다:

[0062] 용어 "미치환" 은 상응하는 라디칼, 기 또는 잔기가 치환기를 갖지 않는 것을 의미한다. 용어 "치환" 은, 상응하는 라디칼, 기 또는 잔기가 하나 이상의 치환기를 갖는 것을 의미한다. 라디칼이 복수의 치환기를 갖고, 각종 치환기의 선택이 명시되는 경우, 치환기는 서로 독립적으로 선택되고, 동일할 필요는 없다. 라디칼이 복수의 특별히 지정된 치환기 (예를 들어, YY) 를 가질지라도, 상기 치환기의 발현은 서로 상이할 수 있다 (예를 들어, 메틸 및 에틸). 따라서, 본 발명의 임의의 라디칼의 다중 치환이 동일 또는 상이한 라디칼을 포함할 수 있는 것으로 여겨져야 한다. 따라서, 개별 라디칼이 화합물 내에서 수회 생성되는 경우, 라디칼은 서로 독립적으로 지시된 의미를 택한다 (예를 들어, 식 (II) 에서의 R3).

[0063] 용어 "알킬" 또는 "A" 는 비시클릭 (acyclic) 포화 또는 불포화 탄화수소 라디칼로서, 이는 분지쇄 또는 직쇄 일 수 있으며, 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 개의 탄소 원자, 즉 C₁-C₁₀-알카닐을 가질 수 있는 것으로 지칭한다. 적합한 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 1-, 2- 또는 3-메틸부틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, n-펜틸, 이소-펜틸, 네오-펜틸, tert-펜틸, 1-, 2-, 3- 또는 -메틸-펜틸, n-헥실, 2-헥실, 이소헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, n-도데실, n-테트라데실, n-헥사데실, n-옥타데실, n-이코사닐, n-도코사닐이다.

[0064] 본 발명의 바람직한 구현예에서, "A" 는 1-10 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며, 이때 1-7 개의 H 원자는 Hal 에 의해 대체될 수 있고/있거나 1 또는 2 개의 인접 CH₂ 기는 서로 독립적으로 O, S, SO, SO₂, -CY=CY- 기 및/또는 -C≡C- 기에 의해 대체될 수 있다. 더 바람직한 "A" 는 1-4 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며, 이때 1-5 개의 원자는 F 및/또는 Cl 에 의해 대체될 수 있다. C₁₋₄-알킬 라디칼은, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸 또는 브로모메틸, 특히 메틸, 에틸, 프로필 또는 트리플루오로메틸이다. 가장 바람직한 것은 C₁₋₃-알킬이다. "A" 의 각각의 지시는 서로 독립적으로 라디칼 R5, Y 및 Het³ 에서인 것으로 여겨져야 한다.

[0065] 본 발명의 목적을 위해, 용어 "시클로알킬" 또는 "cyc" 는 3 내지 20 개, 바람직하게는 3 내지 12 개, 더 바람직하게는 3 내지 9 개의 탄소 원자를 포함하는, 1 내지 3 개의 고리를 갖는 포화 및 부분 불포화 비-방향족 시클릭 탄화수소기/라디칼로 지칭한다. 시클로알킬 라디칼은 또한 마이- 또는 폴리시클릭 시스템의 일부일 수 있으며, 예를 들어 시클로알킬 라디칼은 임의의 가능한 및 목적하는 고리 구성원(들) 에 의해 본원에 정의된 바와 같은 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 라디칼에 융합된다. 일반식 (I) 의 화합물에 대한 결합은 시클로알킬 라디칼의 임의의 가능한 고리 구성원을 통해 실시될 수 있다. 적합한 시클로알킬 라디칼의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐 및 시클로옥타디에닐이다.

[0066] 본 발명의 바람직한 구현예에서, "Cyc" 는 3-7 개의 C 원자를 갖는 시클로알킬을 나타내며, 이때 1-4 개의 H 원자는 서로 독립적으로 A, Hal 및/또는 OY 에 의해 대체될 수 있다. C₅-C₇-시클로알킬이 더 바람직하며, 이때 하나의 H 원자는 A, Hal, OH 또는 OA 에 의해 대체될 수 있다. 매우 바람직한 C₅-C₇-시클로알킬 라디칼은 미치환되며, 즉 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸이다. 게다가, "A" 의 정의는 또한 시클로

알킬을 포함해야 하고, 필요한 부분만 약간 수정하여 "Cyc" 에 적용된다.

[0067] 용어 "Alk" 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬렌, 알케닐 또는 알키닐, 즉 C₁-C₆-알킬렌, C₂-C₆-알케닐 및 C₂-C₆-알키닐로 지칭한다. 알케닐은 하나 이상의 C-C 이중 결합을 갖고, 알키닐은 하나 이상의 C-C 삼중 결합을 갖는다. 알키닐은 추가로 하나 이상의 C-C 이중 결합을 가질 수 있다. 적합한 알킬렌 라디칼의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 이소프로필렌, 이소부틸렌, sec-부틸렌, 1-, 2- 또는 3-메틸부틸렌, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필렌, 1-에틸프로필렌, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸렌, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸-부틸렌, 1- 또는 2-에틸부틸렌, 1-에틸-1-메틸프로필렌, 1-에틸-2-메틸프로필렌, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필렌이다. 적합한 알케닐의 예는 알릴, 비닐, 프로페닐 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$; $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), 1-, 2- 또는 3-부테닐, 이소부테닐, 2-메틸-1- 또는 2-부테닐, 3-메틸-1-부테닐, 1,3-부타디에닐, 2-메틸-1,3-부타디에닐, 2,3-디메틸-1,3-부타디에닐, 1-, 2-, 3- 또는 4-펜테닐 및 헥세닐이다. 적합한 알키닐의 예는 에티닐, 프로피닐 ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$; $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), 1-, 2- 또는 3-부티닐, 펜티닐, 헥시닐 및 또는 펜트-3-엔-1-인-일, 특히 프로피닐이다.

[0068] 본 발명의 바람직한 구현예에서, "Alk" 는 2-5 개의 C 원자를 갖는 미분지형 알킬렌, 알케닐 또는 알키닐을 나타내며, 이때 1-2 개의 H 원자는 서로 독립적으로 R5 에 의해 대체될 수 있고/있거나 1-4 개의 C 원자는 서로 독립적으로 N, O 및/또는 S 에 의해 대체될 수 있다. 더 바람직한 "Alk" 는 3-4 개의 C 원자를 갖는 미분지형 알킬렌, 즉 프로필렌 또는 부틸렌을 나타내며, 이는 R5 에 의해 모노치환될 수 있고/있거나 1-2 개의 C 원자는 서로 독립적으로 N, O 및/또는 S 에 의해 대체될 수 있다. C₄-알킬렌 ($-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-$) 이 가장 바람직하다.

[0069] 본 발명의 목적을 위해, 용어 "아릴" 또는 "카르보아릴" 은 3 내지 14 개, 바람직하게는 4 내지 10 개, 더 바람직하게는 5 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 폴리시클릭 방향족 탄화수소 시스템으로서, 상기가 임의 치환될 수 있는 것으로 지칭한다. 용어 "아릴" 은 또한 방향족 사이클이 바이- 또는 폴리시클릭 포화, 부분 불포화 및/또는 방향족 시스템의 일부, 예컨대 방향족 사이클이 아릴 라디칼의 임의의 목적하는 및 가능한 고리 구성원을 통해 본원에 정의된 바와 같은 "아릴", "시클로알킬", "헤테로아릴" 또는 "헤테로시클릴" 기에 융합된 시스템을 포함한다. 일반식 (I) 의 화합물에 대한 결합은 아릴 라디칼의 임의의 가능한 고리 구성원을 통해 실시될 수 있다. 적합한 "아릴" 라디칼의 예는 페닐, 바이페닐, 나프틸, 1-나프틸, 2-나프틸 및 안트라세닐이나, 마찬가지로 인-다닐, 인데닐 또는 1,2,3,4-테트라히드로나프틸이다.

[0070] 본 발명의 바람직한 "카르보아릴" 은, R1 라디칼에 대해 정의된 경우 임의 치환된 페닐, 나프틸 및 바이페닐, 더 바람직하게는 5-8 개의 C 원자를 갖는 임의 치환된 모노시클릭 카르보아릴, 가장 바람직하게는 임의 치환된 페닐, 매우 바람직하게는 임의 치환된 페닐이다. 본 발명의 바람직한 카르보아릴은 Y, Hal, CN 및 OY 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있다.

[0071] 본 발명의 목적을 위해, 용어 "헤테로아릴" 은 1 개 이상, 적절한 경우 또한 2, 3, 4 또는 5 개의 헤테로원자, 바람직하게는 질소, 산소 및/또는 황을 포함하고, 상기 헤테로원자가 동일 또는 상이한, 3-20, 바람직하게는 3-9, 가장 바람직하게는 5-, 6- 또는 7-원 모노- 또는 폴리시클릭 방향족 탄화수소 라디칼로 지칭한다. 질소 원자의 수는 바람직하게는 0, 1, 2, 3 또는 4 이고, 산소 및 황 원자의 수는 독립적으로 0 또는 1 이다. 용어 "헤테로아릴" 은 또한 방향족 사이클이 바이- 또는 폴리시클릭 포화, 부분 불포화 및/또는 방향족 시스템의 일부, 예컨대 방향족 사이클이 헤테로아릴 라디칼의 임의의 목적하는 및 가능한 고리 구성원을 통해 본원에 정의된 바와 같은 "아릴", "시클로알킬", "헤테로아릴" 또는 "헤테로시클릴" 기에 융합된 시스템을 포함한다. 일반식 (I) 의 화합물에 대한 결합은 헤테로아릴 라디칼의 임의의 가능한 고리 구성원을 통해 실시될 수 있다. 적합한 "헤테로아릴" 의 예는 피롤릴, 티에닐, 푸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 트리아지닐, 테트라졸릴, 프탈라지닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 페나지닐, 페녹사지닐, 페노티아지닐 및 아크리디닐이다.

[0072] R1 라디칼의 영역에서 "헤테로아릴" 이 2-7 개의 C 원자 및 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로아릴을 나타내며, 상기가 Y, Hal, CN 및 OY 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있는 것이 바람직하다. 또한, R1 라디칼의 영역에서 "카르보아릴" 이 5-8 개의 C 원자를 갖는 모노시클릭 카르보아릴을 나타내며, 상기가 Y, Hal, CN 및 OY 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에

의해 모노치환될 수 있는 것이 바람직하다. 추가적으로, R1 이 Het¹ 을 나타내는 것이 바람직하다. 따라서, 상기 언급된 헤테로아릴, 카르보아릴 및 Het¹ 은 라디칼 R1 에 대해 바람직한 Markush 기를 나타내야 한다.

[0073]

본 발명의 더 바람직한 구현예에서, R1 라디칼은 페닐 또는 1-3 개의 N 원자를 포함하는 모노시클릭 4-8 원 헤테로아릴을 나타내며, 이들 각각은 A, Hal, CN 및 OA 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있다. 본원에서, 헤테로아릴 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐 또는 피라졸릴이 특히 바람직하며, 이들 각각은 상기 정의된 바와 같이 치환될 수 있다. 기타 치환에 대한 대상, R1 은 가장 바람직하게는 페닐 또는 피리딘-2-, 3-, 4- 또는 5-일을 나타내며, 이들 각각은 F, Cl, Br, CN, CH₃, CF₃, CN, OCH₃ 또는 OCF₃ 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있다. R1 이 페닐, 피리딘-2-일, 2-플루오로-페닐, 4-플루오로-페닐, 2-플루오로-5-플루오로-페닐, 2,4,5-트리플루오로-페닐, 2-플루오로-5-클로로-페닐, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐, 3-클로로-페닐, 3-트리플루오로메틸-페닐, 2-시아노-페닐 또는 6-메틸-피리딘-2-일인 것이 매우 바람직하다.

[0074]

"Het²" 의 영역에서 "헤테로아릴" 이 2-19 개의 C 원자 및 1-5 개의 N, S 및/또는 O 원자를 갖는 모노-, 디- 또는 트리시클릭 헤테로아릴을 나타내며, 상기가 R5 에 의해 치환될 수 있는 것이 바람직하다. 본 발명의 더 바람직한 구현예에서, Het² 는 2-5 개의 C 원자 및 1-3 개의 N 및/또는 O 원자를 갖는 미치환, 또는 모노-, 디- 또는 트리치환된 모노시클릭 헤테로아릴을 나타내며, 상기는 R5 에 의해 치환될 수 있다. Het² 는 가장 바람직하게는 미치환, 또는 모노- 또는 디치환된 피라졸릴, 푸라닐, 트리아졸릴 또는 피리디닐을 나타낸다.

[0075]

본 발명의 목적을 위해, 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴" 은 2 내지 19 개의 탄소 원자 및 동일 또는 상이한 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 헤테로원자, 특히 질소, 산소 및/또는 황을 포함하는, 3 내지 20 개의 고리 원자, 바람직하게는 3 내지 14 개의 고리 원자, 더 바람직하게는 3 내지 10 개의 고리 원자의 모노- 또는 폴리시클릭 시스템으로 지칭한다. 시클릭 시스템은 포화 또는 모노- 또는 폴리-불포화 또는 방향족일 수 있다. 2 개 이상의 고리로 이루어진 시클릭 시스템의 경우, 상기 고리는 융합, 또는 스피로, 또는 그렇지 않다면 연결될 수 있다. 상기 "헤테로시클릴" 라디칼은 임의의 고리 구성원을 통해 연결될 수 있다. 용어 "헤테로시클릴" 은 또한 헤테로사이클이 바이- 또는 폴리시클릭 포화, 부분 불포화 및/또는 방향족 시스템의 일부, 예컨대 헤테로사이클이 헤테로시클릴 라디칼의 임의의 목적하는 및 가능한 고리 구성원을 통해 본원에 정의된 바와 같은 "아릴", "시클로알킬", "헤테로아릴" 또는 "헤테로시클릴" 기에 융합된 시스템을 포함한다. 일반식 (I) 의 화합물에 대한 결합은 헤테로시클릴 라디칼의 임의의 가능한 고리 구성원을 통해 실시될 수 있다. 적합한 포화 및 불포화 "헤테로시클릴" 라디칼의 예는 피롤리디닐, 티아피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사피페라지닐, 옥사피페리디닐, 옥사디아졸릴, 테트라히드로푸릴, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 테트라히드로티오펜, 디히드로피라닐이다.

[0076]

본 발명의 양태에서, "Het¹" 은 2-19 개의 C 원자 및 1-5 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 포화 또는 불포화 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 헤테로사이클을 나타내며, 이는 R1 라디칼에 대해 정의된 경우 Y, Hal, CN 및 OY 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있거나, 또는 R2 라디칼에 대해 정의된 경우 R5 에 의해 치환될 수 있다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, Het¹ 은 2-7 개의 C 원자 및 1-4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 미치환, 또는 모노-, 디- 또는 트리치환된 포화 또는 불포화 모노시클릭 헤테로사이클을 나타내며, 이때 상기 치환은 상기와 같이 정의된다. 본 발명의 더 바람직한 구현예에서, Het¹ 은 2-6 개의 C 원자 및 1-3 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 미치환, 또는 모노-, 디- 또는 트리치환된 불포화 모노시클릭 헤테로사이클을 나타낸다. 본 발명의 또 다른 바람직한 구현예에서, Het¹ 은 7-9 개의 C 원자 및 1-2 개의 N 및/또는 O 원자를 갖는 미치환, 또는 모노- 또는 디치환된 불포화 바이시클릭 헤테로사이클을 나타내며, 이는 R5 에 의해 치환될 수 있다. "Het¹" 의 각각의 지시가 서로 독립적으로 라디칼 R1 및 R2 에서인 것으로 여겨져야 한다.

[0077]

"Het³" 의 영역에서 "헤테로사이클" 이 2-19 개의 C 원자 및 1-5 개의 N, S 및/또는 O 원자를 갖는 포화, 불

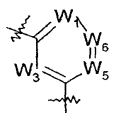
포화 또는 방향족 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 헤테로사이클을 나타내며, 상기가 Hal, A, $-(CY)_n-OY$, $-(CY)_n-NYY$, SY, NO₂, CN, COOY, $-CO-NYY$, $-NY-COA$, $-NY-SO_2A$, $-SO_2-NYY$, $S(O)_m A$, $-NH-COOA$, $-NH-CO-NYY$, CHO, COA, =S, =NY 및 =O 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있는 것이 바람직하다. Het³ 이 2-7 개의 C 원자 및 1-4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 포화 모노시클릭 헤테로사이클을 나타내며, 상기가 Hal, A, $-(CY)_n-OY$, $-(CY)_n-NYY$ 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있는 것이 더 바람직하다. 본 발명의 가장 바람직한 구현예에서, Het³ 은 3-6 개의 C 원자 및 1-2 개의 N 및/또는 O 원자를 갖는 포화 모노시클릭 헤테로사이클이며, 이는 Hal 또는 A 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있다. 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐이 매우 바람직하며, 이는 A 에 의해 모노치환될 수 있다.

[0078] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 카르보아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않은 "카르보사이클" 은 "Ar" 로서 정의되며, 이는 3-10 개의 C 원자를 갖는 포화, 불포화 또는 방향족 모노- 또는 바이시클릭 카르보사이클을 나타내며, 이는 R5 에 의해 치환될 수 있다. 적합한 "Ar" 라디칼의 예는 페닐, o-, m- 또는 p-톨릴, o-, m- 또는 p-에틸페닐, o-, m- 또는 p-프로필페닐, o-, m- 또는 p-이소프로필페닐, o-, m- 또는 p-tert.-부틸페닐, o-, m- 또는 p-히드록시페닐, o-, m- 또는 p-메톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시페닐, o-, m- 또는 p-플루오로페닐, o-, m- 또는 p-브로모페닐, o-, m- 또는 p-클로로페닐, o-, m- 또는 p-술폰아미도페닐, o-, m- 또는 p-(N-메틸-술폰아미도)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디메틸-술폰아미도)페닐, o-, m- 또는 p-(N-에틸-N-메틸-술폰아미도)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디에틸-술폰아미도)페닐, 특히 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디플루오로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디클로로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디브로모페닐, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- 또는 3,4,5-트리클로로페닐, 2,4,6-트리메톡시페닐, 2-히드록시-3,5-디클로로페닐, p-요오도페닐, 4-플루오로-3-클로로페닐, 2-플루오로-4-브로모페닐, 2,5-디플루오로-4-브로모페닐, 3-브로모-6-메톡시페닐, 3-클로로-6-메톡시페닐 또는 2,5-디메틸-4-클로로페닐이다.

[0079] 본 발명의 또 다른 바람직한 구현예에서, "Ar" 라디칼은 6-10 개의 C 원자를 갖는 포화, 불포화 또는 방향족 모노- 또는 바이시클릭 카르보사이클을 나타내며, 이는 R5 에 의한 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있다. 본 발명의 더 바람직한 구현예에서, Ar 은 5-8 개의 C 원자를 갖는 미치환, 또는 모노-, 디- 또는 트리치환된 모노시클릭 카르보아릴을 나타내며, 이는 R5 에 의해 치환될 수 있다. 본 발명의 가장 바람직한 구현예에서, Ar 은 페닐을 나타내며, 이는 R5 에 의해 모노치환될 수 있다. 페닐이 매우 바람직하다.

[0080] 본 발명의 목적을 위해, 용어 "할로젠", "할로젠 원자", "할로젠 치환기" 또는 "Hal" 은 하나 또는 적절한 경우 복수의 불소 (F, 플루오로), 브롬 (Br, 브로모), 염소 (Cl, 클로로) 또는 요오드 (I, 요오도) 원자로 지칭한다. 칭호 "디할로젠", "트리할로젠" 및 "테트라할로젠" 은 각각 2, 3 및 4 개의 치환기로서, 각 치환기가 독립적으로 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있는 것으로 지칭한다. "할로젠" 은 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬 원자를 의미한다. 할로젠이 알킬 (할로알킬) 또는 알콕시기 (예를 들어, CF₃ 및 CF₃O) 상에서 치환되는 경우, 불소 및 염소가 더 바람직하다.

[0081] 헤테로아릴 하위-구조



[0082]

[0083] 가 피리디닐, 피리미디닐, 트리아지닐 또는 피리다지닐을 나타내며, 이들 각각이 R2 에 더하여 R3 및/또는 R4 에 의해 치환될 수 있는 것이 본 발명의 바람직한 구현예이다. 또한, 각 질소 원자는 N-옥시드 유도체를 유도하는 산소 원자를 가질 수 있다. N-옥시드를 화학적으로 제조할 수 있거나, 또는 시험관내 또는 생체 내 대사산물일 수 있다. 당업자는 본 발명의 의미에 있어서 또한 활성일 수 있는 기타 N-헤테로아릴 고리를 알 수 있다. W₁, W₃, W₅ 및/또는 W₆ 이 N 을 나타내는 경우, R3 및/또는 R4 가 부재인 것은 말할 것도 없다. 명확성을 위해, W₁ 이 CR3 인 경우 R3 은 위치 1 의 치환기이고, W₃ 이 CR3 인 경우 R3 은 위치 3 의 치환기이고, W₅ 가 CR4 인 경우 R4 는 위치 5 의 치환기이고, W₆ 이 CR4 인 경우 R4 는 위치 6 의 치환기이다.

[0084] 본 발명의 의미에 있어서, W₁, W₃, W₅ 및 W₆ 의 지시는 당업자에 의해 각 N-헤테로아릴로 용이하게 지정될 수

있다. 본 발명의 특정 구현예에서, 예를 들어 W_1 및 W_3 은 서로 독립적으로 N 또는 CR3 이고/이거나 W_5 및 W_6 은 서로 독립적으로 N 또는 CR4 이다. W_1 , W_3 , W_5 및 W_6 중 2 개 이하가 CR3 및/또는 CR4 이며, 이때 CH 가 배제되어야 하는 것이 특히 바람직하다. 본 발명의 더 특정 구현예에서, W_1 및 W_3 은 CR3 이고, W_5 는 CH 이고/이거나 W_6 은 N 이며, 이는 가장 특히 R2 에 의해 치환된 피리딘-3-일에 상응한다.

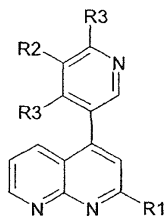
[0085] 본 발명에 따라 R2 라디칼이 Ar 또는 Het² 인 것이 바람직한 구현예이며, 이들 각각은 R5 에 의해 치환될 수 있다. 본 발명의 또 다른 바람직한 구현예에서, R2 라디칼은 하나의 인접 R3 과 함께 아넬레이트(annellated) 시클릭 고리계를 나타내며, 이는 미치환, 또는 R5 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있다. 상기 고리계는 특히 아넬레이트 지환식 또는 헤테로시클릭 고리계에 관한 것이며, 이는 더 특히는 5- 또는 6-원, 가장 특히는 아넬레이트 페닐 고리이며, 이들 각각은 상기 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0086] 본 발명에 따라 R3 및 R4 라디칼이 서로 독립적으로 H, NHY, -NH-COY, A 또는 OA, 더 바람직하게는 H, NHY 또는 -NH-COY 인 것이 바람직한 구현예이다.

[0087] R5 가 Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, (CYY)_n-Het³, -NY-COA, -CO-NY-(CYY)_n-NYY, -O(CYY)_n-Het³, =O, -SO₂-NYY, -O(CYY)_n-CO-NYY, -O(CYY)_n-NYY, -(CYY)_n-NYY 또는 COA, 더 바람직하게는 Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY 또는 (CYY)_n-Het³ 을 나타내는 것이 본 발명에 따른 바람직한 구현예이다.

[0088] 따라서, 본 발명의 대상-물질은 식 (I) 의 화합물로서, 이때 상기 언급된 라디칼 중 하나 이상이 임의의 의미를 갖고, 특히 상기 기재된 바와 같이 임의의 바람직한 구현예를 실현하는 것에 관한 것이다. 식 (I), 그 하위-식 또는 이의 기타 라디칼의 임의의 구현예의 맥락에서 명백하게 명시되지 않는 라디칼은 본 발명의 문제를 해결하는데 하기 개시된 바와 같은 식 (I) 에 따른 임의의 각각의 지시를 나타내는 것으로 간주되어야 한다. 상기는, 상기 언급된 라디칼이 임의의 바람직한 구현예를 포함하나 이에 제한되지 않는, 발견된 맥락과는 상관없이, 각각 본 명세서의 상기 또는 하기 과정에 기재된 모든 지정된 의미를 택할 수 있음을 의미한다. 특히, 특정 라디칼의 임의의 구현예가 하나 이상의 기타 라디칼의 임의의 구현예와 조합될 수 있는 것으로 여겨져야 한다.

[0089] 본 발명의 더 바람직한 구현예에서, 식 (II) 의 헵타릴-[1,8]나프티리딘 유도체 및/또는 그 생리학적으로 허용가능한 염이 제공된다:



[0090]

[0091] [식 중,

[0092] R1 은 페닐, 또는 3-5 개의 C-원자 및 1-3 개의 N 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로아릴을 나타내며, 이들 각각은 A, Hal, CN 및 OA 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

[0093] R2 는 페닐, 2-5 개의 C 원자 및 1-3 개의 N 및/또는 O 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 7-9 개의 C 원자 및 1-2 개의 N 및/또는 O 원자를 갖는 불포화 바이시클릭 헤테로사이클을 나타내며, 이들 각각은 Hal, A, -(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, (CYY)_n-Het³, -NY-COA, -CO-NY-(CYY)_n-NYY, -O(CYY)_n-Het³, =O, -SO₂-NYY, -O(CYY)_n-CO-NYY, -O(CYY)_n-NYY, -(CYY)_n-NYY, COA 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고;

[0094] R3 은 서로 독립적으로 H, NHY 또는 -NH-COY 를 나타내고;

[0095] R2, R3 은 함께 또한 3-4 개의 C 원자를 갖는 미분지형 알케닐을 나타내며, 이는 R5 에 의해 모노치환될 수 있고/있거나 1-2 개의 C 원자는 서로 독립적으로 N, O 및/또는 S 에 의해 대체될 수 있는데, 단 R2 및 하나

이하의 R2-인접 R3 은 함께 존재하고;

[0096] R5 는 Hal, A, $-(\text{CYY})_n\text{-OY}$, $-(\text{CYY})_n\text{-NYY}$, $(\text{CYY})_n\text{-Het}^3$, $-\text{NY-COA}$, $-\text{CO-NY-(CYY)}_n\text{-NYY}$, $-\text{O(CYY)}_n\text{-Het}^3$, $=\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{-NYY}$, $-\text{O(CYY)}_n\text{-CO-NYY}$, $-\text{O(CYY)}_n\text{-NYY}$, $-(\text{CYY})_n\text{-NYY}$ 또는 COA 를 나타내고;

[0097] Y 는 H 또는 A 를 나타내고;

[0098] A 는 1-4 개의 C 원자를 나타내며, 이때 1-5 개의 원자는 F 및/또는 Cl 에 의해 대체될 수 있고;

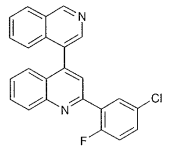
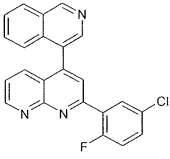
[0099] Het^3 은 3-6 개의 C 원자 및 1-2 개의 N 및/또는 O 원자를 갖는 포화 모노시클릭 헤테로사이클을 나타내며, 이는 Hal, A, $-(\text{CYY})_n\text{-OY}$, $-(\text{CYY})_n\text{-NYY}$ 의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고;

[0100] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고;

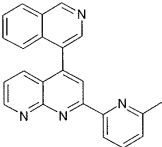
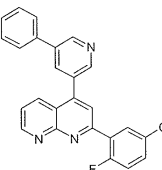
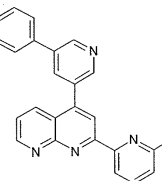
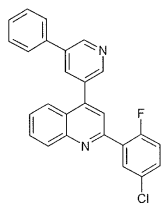
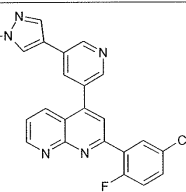
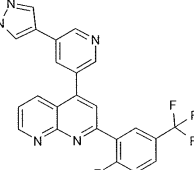
[0101] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4 를 나타냄].

[0102] 가장 바람직한 구현에는 표 1 에 약술된 바와 같은 식 (I) 및/또는 (II) 의 이들 화합물이다.

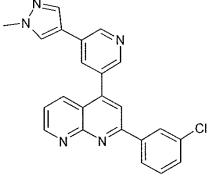
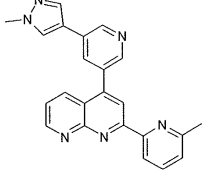
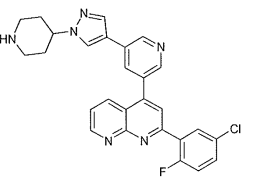
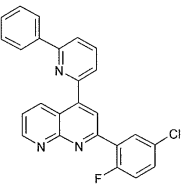
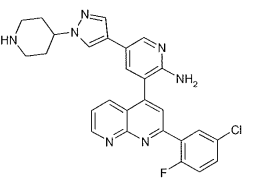
표 1: 식 (I), (II) 의 화합물

번호	구조	명칭; 질량	HPLC /MS R _t [분]	HPLC /MS [M+H]	TBR 활성 (실시에 36)	TBR 활성 (실시에 35A)
					0 + ++ +++	> 10 μM 1-10 μM 0.1-1 μM < 0.1 μM
1	 퀴놀린 대조군	2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-이소퀴놀린-4-일-퀴놀린 M 384.84	2.94	385	+	+
2		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-이소퀴놀린-4-일-[1,8]나프티리딘 M 385.83	2.22	386	++	+

[0103]

3		4-(2-메틸-4- 피리딘-2-일)- [1,8]나프티리딘 M 348.41	1.76	349	+	0
4		2-(5-클로로-2- 플루오로-페닐)- 4-(5-페닐- 피리딘-3-일)- [1,8]나프티리딘 M 411.87	2.53	412	++	++
5		2-(6-메틸- 피리딘-2-일)-4- (5-페닐-피리딘- 3-일)- [1,8]나프티리딘 M 374.45	2.18	375	++	+
6	 퀴놀린 대조군	2-(5-클로로-2- 플루오로-페닐)- 4-(5-페닐- 피리딘-3-일)- 퀴놀린 M 410.88	2.20	411	+	0
7		2-(5-클로로-2- 플루오로-페닐)- 4-[5-(1-메틸-1H- 피라졸-4-일)- 피리딘-3-일]- [1,8]나프티리딘	2.09	416	+++	++
8		2-(2-플루오로-5- 트리플루오로메 틸-페닐)-4-[5-(1- 메틸-1H-피라졸- 4-일)-피리딘-3- 일]- [1,8]나프티리딘	2.17	450	+++	++

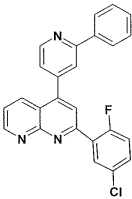
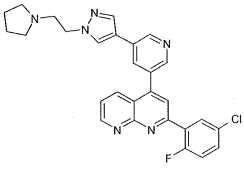
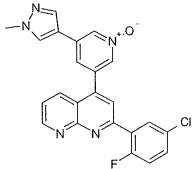
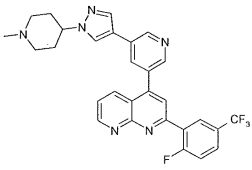
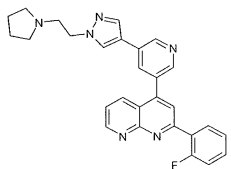
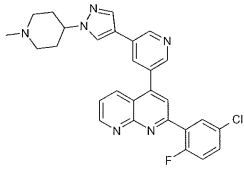
[0104]

9		2-(3-클로로-페닐)-4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘	2.08	398	++	+
10		4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-2-(6-메틸-피리딘-2-일)-[1,8]나프티리딘	1.68	379	++	+
11		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(1-피페리딘-4-일-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 디히드로클로라이드	1.65	485	+++	+++
12		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(6-페닐-피리딘-2-일)-[1,8]나프티리딘	2.73	412	0	0
13		3-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-5-(1-피페리딘-4-일-1H-피라졸-4-일)-피리딘-2-일아민 디히드로클로라이드	1.35	500	+++	+++

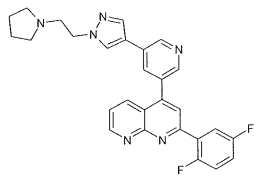
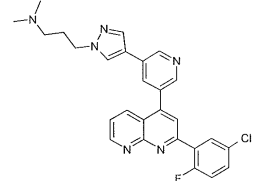
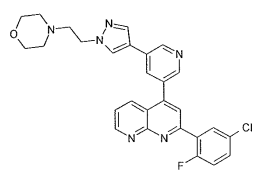
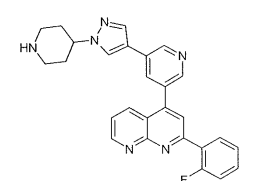
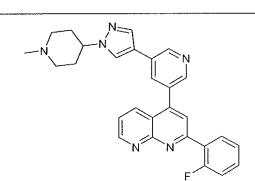
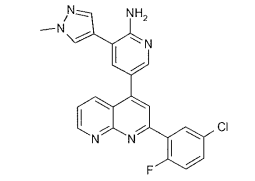
[0105]

14		4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-[1,8]나프티리딘	2.17	432	++	+
15		2-(2-플루오로-페닐)-4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘	1.90	382	+++	++
16		2-(4-플루오로-페닐)-4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘	1.93	382	++	+
17		4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-2-(2,4,5-트리플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘	2.04	418	++	+
18		2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-4-[5-(1-피페리딘-4-일-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 디히드로클로라이드	1.73	499	+++	+++
19		2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-4-[5-(1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘	1.74	533	+++	+++

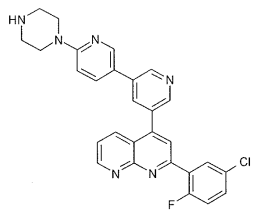
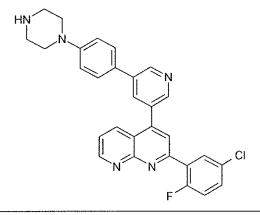
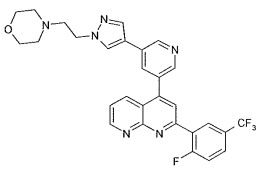
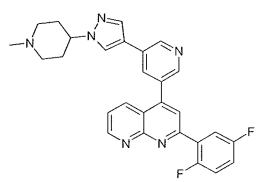
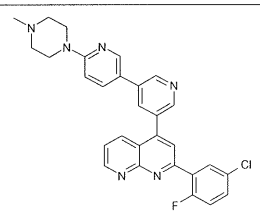
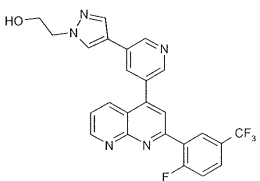
[0106]

20		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(2-페닐-피리딘-4-일)-[1,8]나프티리딘 M 411.87	2.55	412	0	0
21		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.67	499	+++	+++
22		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥사-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘	1.86	432	+	+
23		2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-4-{5-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.72	533	+++	+++
24		2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.51	465	+++	+++
25		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 포르메이트	1.61	499	+++	+++

[0107]

26		2-(2,5- 디플루오로- 페닐)-4-{5-[1-(2- 피롤리딘-1-일- 에틸)-1H- 피라졸-4-일]- 피리딘-3-일]- [1,8]나프티리딘	1.47	483	+++	+++
27		[3-(4-{5-[2-(5- 클로로-2- 플루오로-페닐)- [1,8]나프티리딘- 4-일]-피리딘-3- 일]-피라졸-1- 일]-프로필]- 디메틸-아민	1.64	487	+++	+++
28		2-(5-클로로-2- 플루오로-페닐)- 4-{5-[1-(2- 모르폴린-4-일- 에틸)-1H- 피라졸-4-일]- 피리딘-3-일]- [1,8]나프티리딘	1.66	515	+++	+++
29		2-(2-플루오로- 페닐)-4-{5-(1- 피페리딘-4-일- 1H-피라졸-4- 일)-피리딘-3- 일]- [1,8]나프티리딘 디히드로클로라 이드	1.52	451	+++	+++
30		2-(2-플루오로- 페닐)-4-{5-[1-(1- 메틸-피페리딘- 4-일)-1H- 피라졸-4-일]- 피리딘-3-일]- [1,8]나프티리딘	1.37	465	+++	+++
31		5-[2-(5-클로로- 2-플루오로- 페닐)- [1,8]나프티리딘- 4-일]-3-(1-메틸- 1H-피라졸-4- 일)-피리딘-2- 일아민	1.56	431	+	0

[0108]

32		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(6'-피페라진-1-일)-[3,3']바이피리딘-5-일)-[1,8]나프티리딘	1.66	497	+++	++
33		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(4-피페라진-1-일-페닐)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘	1.66	496	+++	+++
34		2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-4-{5-[1-(2-모르폴린-4-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.66	549	+++	++
35		2-(2,5-디플루오로-페닐)-4-{5-[1-(1-메틸-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.42	483	+++	+++
36		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,3']바이피리딘-5-일]-[1,8]나프티리딘	1.55	511	+++	+++
37		2-(4-{5-[2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-에탄올	1.97	480	+++	++

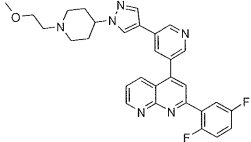
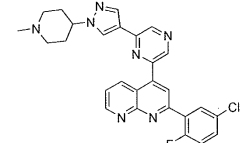
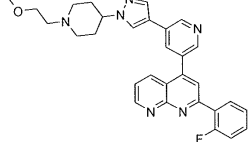
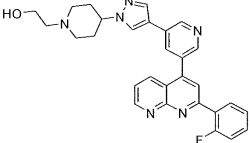
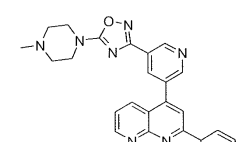
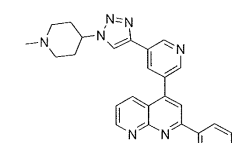
[0109]

38		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-페닐]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.68	510	+++	+++
39		2-(4-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-에탄올	1.88	446		+++
40		2-(4-{5-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-에탄올	1.70	412		++
41		2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(2-모르폴린-4-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.47	481		++
42		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(2-모르폴린-4-일-에틸)-1H-[1,2,3]트리아azol-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.50	516		++
43		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{6-[1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피라진-2-일}-[1,8]나프티리딘	1.52	500		

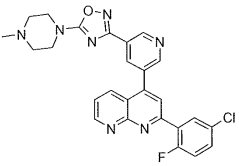
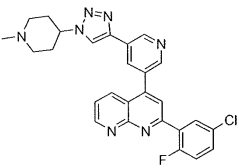
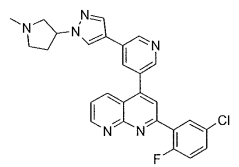
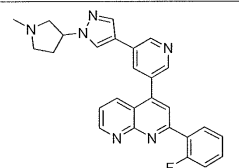
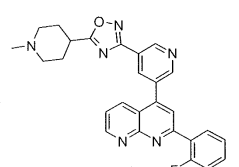
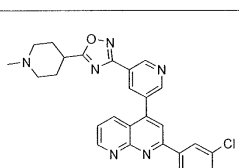
[0110]

44		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(5-[1-(1-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘	1.65	543	+++	+++
45		2-[4-(4-(5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-1,8]나프티리딘-4-일]-피라졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에탄올	1.60	529	+++	+++
46		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(5-[1-(1-에틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘	2.00	513	+++	+++
47		2-(2,5-디플루오로-페닐)-4-[5-(1-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘	1.54	469	+++	+++
48		2-(2,5-디플루오로-페닐)-4-[5-(1-(3-모르폴린-4-일-프로필)-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘	1.51	513	+++	++
49		4-[5-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일]-2-(6-메틸-피리딘-2-일)-[1,8]나프티리딘	1.31	462	+++	+++

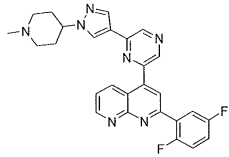
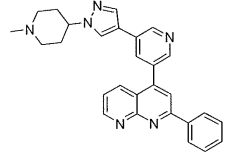
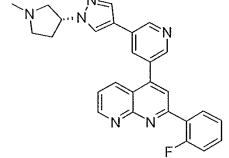
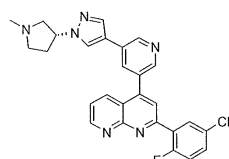
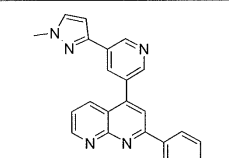
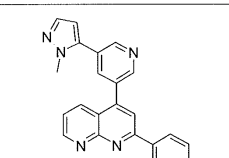
$[0111]$

50		2-(2,5- 디플루오로- 페닐)-4-(5-{1-[1- (2-메톡시-에틸)- 피페리딘-4-일]- 1H-피라졸-4- 일}-피리딘-3- 일)- [1,8]나프티리딘	1.61	527	+++	+++
51		2-(5-클로로-2- 플루오로-페닐)- 4-(6-{1-(1-메틸- 피페리딘-4-일)- 1H-피라졸-4- 일}-피라진-2- 일)- [1,8]나프티리딘	1.57	500	+++	+++
52		2-(2-플루오로- 페닐)-4-(5-{1-[1- (2-메톡시-에틸)- 피페리딘-4-일]- 1H-피라졸-4- 일}-피리딘-3- 일)- [1,8]나프티리딘	1.55	509	+++	+++
53		2-[4-(4-{5-[2-(2- 플루오로-페닐)- [1,8]나프티리딘- 4-일]-피리딘-3- 일}-피라졸-1- 일)-피페리딘-1- 일]-에탄올	1.47	495	+++	+++
54		2-(2-플루오로- 페닐)-4-{5-[5-(4- 메틸-피페라진- 1-일)- [1,2,4]옥사디아- 졸-3-일]-피리딘- 3-일)- [1,8]나프티리딘	1.43	468	+++	+
55		2-(2-플루오로- 페닐)-4-{5-[1-(1- 메틸-피페리딘- 4-일)-1H- [1,2,3]트리아졸- 4-일]-피리딘-3- 일)- [1,8]나프티리딘	1.36	466	+++	+++

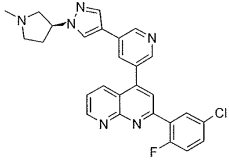
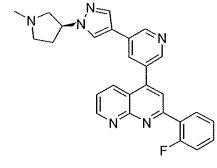
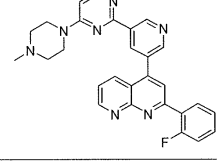
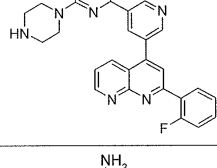
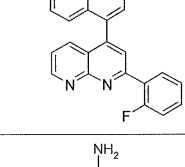
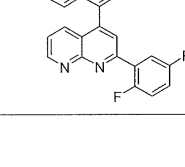
[0112]

56		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.55	502	+++	++
57		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.47	500	+++	+++
58		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(1-메틸-피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.51	485	+++	+++
59		2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(1-메틸-피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.39	451	+++	+++
60		2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[5-(1-메틸-피페리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.46	467	++	
61		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[5-(1-메틸-피페리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.56	501	+++	++

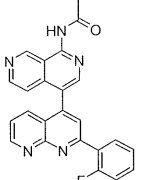
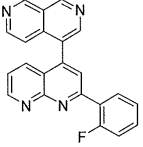
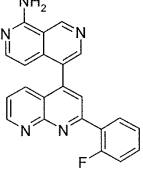
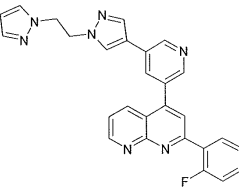
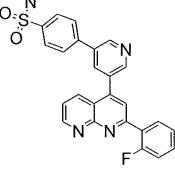
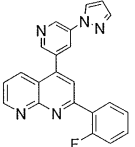
[0113]

62		2-(2,5- 디플루오로- 페닐)-4-[6-[1-(1- 메틸-피페리딘- 4-일)-1H- 피라졸-4-일]- 피라진-2-일]- [1,8]나프티리딘	1.52	484	+++	+++
63		4-[5-[1-(1-메틸- 피페리딘-4-일)- 1H-피라졸-4-일]- 피리딘-3-일]-2-페닐- [1,8]나프티리딘	1.47	447	+++	++
64		2-(2-플루오로- 페닐)-4-[5-[1- ((R)-1-메틸- 피롤리딘-3-일)- 1H-피라졸-4-일]- 피리딘-3-일]- [1,8]나프티리딘	1.36	451	+++	+++
65		2-(5-클로로-2- 플루오로-페닐)- 4-[5-[1-((R)-1- 메틸-피롤리딘- 3-일)-1H- 피라졸-4-일]- 피리딘-3-일]- [1,8]나프티리딘	1.55	485	+++	+++
66		2-(2-플루오로- 페닐)-4-[5-(1- 메틸-1H-피라졸- 3-일)-피리딘-3- 일]- [1,8]나프티리딘	2.33	382		+
67		2-(2-플루오로- 페닐)-4-[5-(2- 메틸-2H-피라졸- 3-일)-피리딘-3- 일]- [1,8]나프티리딘	2.33	382		+

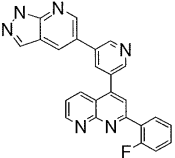
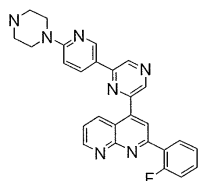
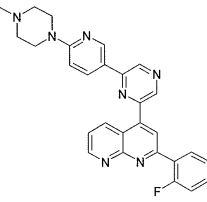
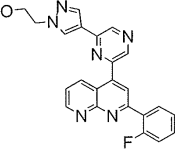
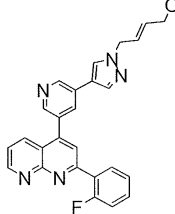
[0114]

68		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-((S)-1-메틸-피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.59	485	+++	+++
69		2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-((S)-1-메틸-피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.36	451	+++	+++
70		2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.47	478	++	
71		2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[4-(4-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘	1.52	464	+++	+
72		4-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[2,7]나프티리딘-1-일아민	1.40	368	+++	++
73		4-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[2,7]나프티리딘-1-일아민	1.47	386	+++	+++

[0115]

74		N-(4-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[2,7]나프티리딘-1-일)-아세트아미드	1.64	369	++	+
75		2-(2-플루오로-페닐)-4-[2,7]나프티리딘-4-일-[1,8]나프티리딘				
76		5-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[2,7]나프티리딘-1-일아민				
77		2-(2-플루오로-페닐)-4-[5-[1-(2-피라졸-1-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 M 461.5	1.89	462	++	+
78		4-[5-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일]-벤젠술폰아미드 M 456.5	1.89	457	+++	++
79		2-(2-플루오로-페닐)-4-(5-피라졸-1-일-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘 M 367.4	2.08	368	++	+

[0116]

80		2-(2-플루오로-페닐)-4-[5-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 M 418.4	1.87	419	++	++
81		2-(2-플루오로-페닐)-4-[6-(6-피페라진-1-일-피리딘-3-일)-피라진-2-일]-[1,8]나프티리딘 M 463.5	1.56	464	+++	++
82		2-(2-플루오로-페닐)-4-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 M 477.5	1.50	478	+++	++
83		2-(4-{6-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피라진-2-일}-피라졸-1-일)-에탄올 M 412.4	1.78	413	+++	+
84		(E)-4-(4-{5-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-부트2-엔-1-올 M 437.5	1.79	438	+++	++

[0117]

85		2-(2-(플루오로-페닐)-4-{6-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피라진-2-일}-[1,8]나프티리딘 M 465.5	1.51	466	+++	++
86		2-(2-(플루오로-페닐)-4-(5-[1-(3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘 M 507.6	1.47	508	+++	++
87		2-(2-(플루오로-페닐)-4-{5-[1-(3-모르폴린-4-일-프로필)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 M 494.6	1.44	495	+++	++
88		3-(4-{5-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-프로판-1,2-디올 M 459.5	1.70	460	+++	+
89		3-(4-{5-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-프로판-1-올 M 443.5	1.82	444	+++	++

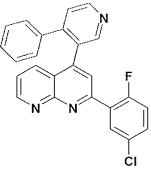
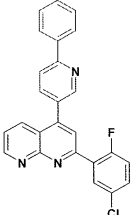
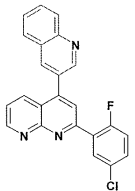
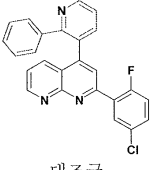
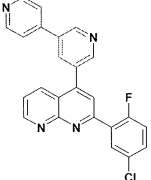
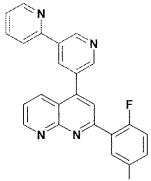
[0118]

90		2-(2,5-디플루오로-페닐)-4-{5-[1-(3-모르폴린-4-일-프로필)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 M 512.6	1.46	513	+++	++
91		2-(4-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-에탄올 M 445.9	1.88	446	+++	+++
92		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 M 510.0	1.56	511	+++	+++
93		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,3']바이피리딘-5-일]-[1,8]나프티리딘 M 511.0	1.55	512	+++	+++

[0119]

94		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(4-피페라진-1-일-페닐)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 M 496.0	1.62	497	+++	+++
95		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(6'-피페라진-1-일-[3,3']바이피리딘-5-일)-[1,8]나프티리딘 M 497.0	1.66	498	+++	++
96		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(2-모르폴린-4-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 M 515.0	1.66	516	+++	+++
97		[3-(4-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일]-피라졸-1-일}-프로필)-디메틸-아민 M 487.0	1.64	488	+++	+++

[0120]

98	 대조군	2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-(4-페닐-피리딘- 3-일)- [1,8]나프티리딘 M 411.9	2.30	412	+	+
99	 대조군	2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-(6-페닐-피리딘- 3-일)- [1,8]나프티리딘 M 411.9	2.70	412	0	0
100	 대조군	2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-퀴놀린-3-일- [1,8]나프티리딘 M 385.8	2.37	386	+	0
101	 대조군	2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-(2-페닐-피리딘- 3-일)- [1,8]나프티리딘 M 411.9	2.29	412	0	0
102		4- [3,4]바이피리디 닐-5-일-2-(5- 클로로-2- 플루오로-페닐)- [1,8]나프티리딘 M 412.9	1.75	413	+++	++
103		4- [2,3]바이피리디 닐-5-일-2-(5- 클로로-2- 플루오로-페닐)- [1,8]나프티리딘 M 412.9	2.20	413	+++	++

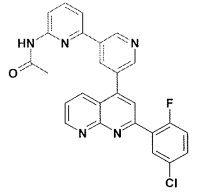
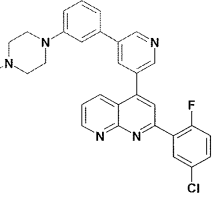
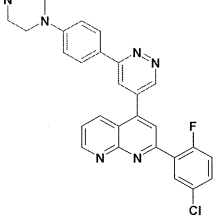
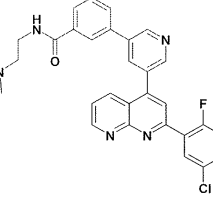
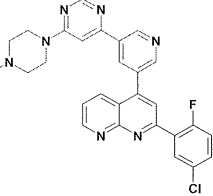
[0121]

104		4- [3,3']바이피리디 닐-5-일-2-(5- 클로로-2- 플루오로-페닐)- [1,8]나프티리딘 M 412.9	1.92	413	+++	++
105		2-(5-클로로-2- 플루오로-페닐)- 4-(2'-피페라진-1- 일- [3,4']바이피리디 닐-5-일)- [1,8]나프티리딘 M 497.0	1.61	497	+++	+++
106		2-(5-클로로-2- 플루오로-페닐)- 4-(6- 트리플루오로메 틸- [2,3']바이피리디 닐-5'-일)- [1,8]나프티리딘 M 480.9	2.57	481	++	0
107		2-(5-클로로-2- 플루오로-페닐)- 4-[5-(6-클로로- 피리다진-3-일)- 피리딘-3-일]- [1,8]나프티리딘 M 448.3	2.16	448	++	+
108		2-(5-클로로-2- 플루오로-페닐)- 4-(3'-플루오로-2'- 모르폴린-4-일- [3,4']바이피리디 닐-5-일)- [1,8]나프티리딘 M 515.9	2.35	516	++	++
109		4-[5-[2-(5- 클로로-2- 플루오로-페닐)- [1,8]나프티리딘- 4-일]-피리딘-3- 일]-피리미딘-2- 일아민 M 428.9	1.86	429	+++	++

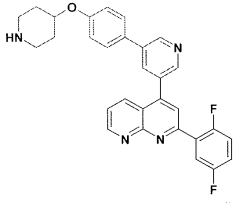
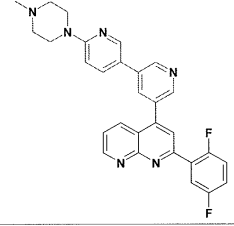
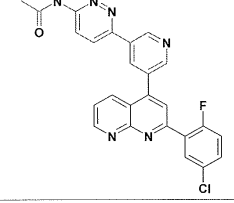
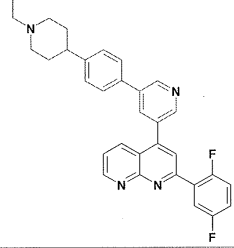
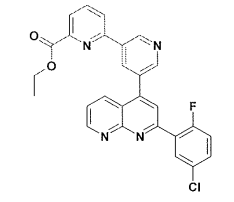
[0122]

110		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-(6-이미다졸-1-일)- [2,3']바이피리딘 [1,8]나프티리딘 M 478.9	1.69	479	0	0
111		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-(6-메톡시)- [2,3']바이피리딘 [1,8]나프티리딘 M 442.9	2.57	443	++	++
112		{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- [1,8]나프티리딘-4-일]- [3,4']바이피리딘-2'-일]- 카르바산 tert-부틸 에스테르 M 528.0	2.48	528	++	++
113		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-(5-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)- 피리다진-3-일]- 피리딘-3-일)- [1,8]나프티리딘 M 512.0	1.51	512	+++	+++
114		2-(2,5-디플루오로-페닐)-4-(5-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]- 피리딘-3-일)- [1,8]나프티리딘 M 493.6	1.57	494	+++	+++

[0123]

115		N-(5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[2,3]바이피리딘-6-일)-아세트아미드 M 469.9	2.10	470	+++	++
116		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[3-(4-메틸피페라진-1-일)-페닐]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 M 510.0	1.72	510	+++	+++
117		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{6-[4-(4-메틸피페라진-1-일)-페닐]-피리다진-4-일}-[1,8]나프티리딘 M 511.0	1.58	511	++	++
118		3-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-N-(2-디메틸아미노-에틸)-벤즈아미드 M 526.0	1.62	526	+++	++
119		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[6-(4-메틸피페라진-1-일)-피리미딘-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 M 512.0	1.57	512	++	++

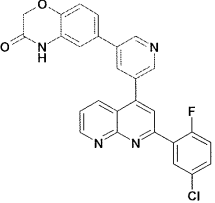
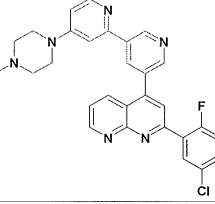
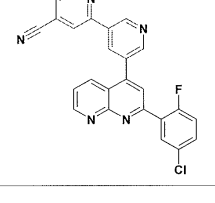
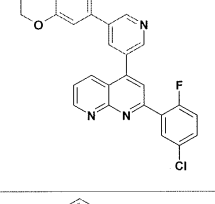
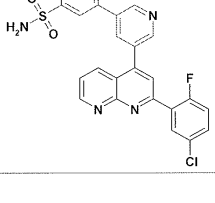
[0124]

120		2-(2,5- 디플루오로- 페닐)-4-{5-[4- (피페리딘-4- 일옥시)-페닐]- 피리딘-3-일}- [1,8]나프티리딘 M 494.5	1.55	495	+++	+++
121		2-(2,5- 디플루오로- 페닐)-4-{6'-(4- 메틸-피페라진-1- 일)- [3,3']바이피리디 닐-5-일}- [1,8]나프티리딘 M 494.5	1.47	495	+++	++
122		N-(6-{5-[2-(5- 클로로-2- 플루오로-페닐)- [1,8]나프티리딘- 4-일]-피리딘-3- 일}-피리다진-3- 일)-아세트아미드 M 470.9	1.91	471	++	++
123		2-(2,5- 디플루오로- 페닐)-4-{5-[4-(1- 에틸-피페리딘-4- 일)-페닐]-피리딘- 3-일}- [1,8]나프티리딘 M 506.6	1.58	507	+++	+++
124		5'-[2-(5-클로로-2- 플루오로-페닐)- [1,8]나프티리딘- 4-일]- [2,3']바이피리디 닐-6-카르복실산 에틸 에스테르 M 484.9	2.34	485	+	++

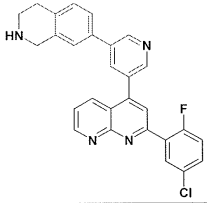
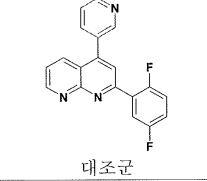
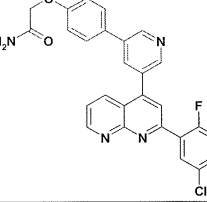
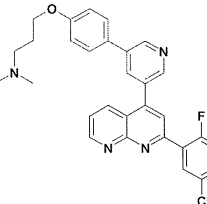
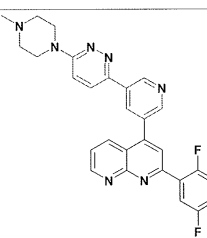
[0125]

125		4-[3,3']바이피리딘-5-일-2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘 M 378.4	1.71	379	+	+
126		3-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-벤즈아미드 M 552.1	1.64	552	++	++
127		5'-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[2,3']바이피리딘-6-일-카복실산 메틸아미드 M 469.9	2.08	470	+	0
128		4-{5-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-피리딘-3-일}-2-(3-메틸-피라졸-1-일)-[1,8]나프티리딘 M 461.6	1.48	462	+	+
129		5'-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[2,3']바이피리딘-3-일아민 M 427.9	1.60	428	0	0
130		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-피리다진-3-일}-[1,8]나프티리딘 M 511.0	1.62	511	+	+

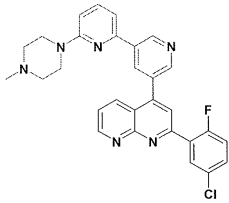
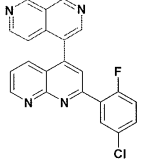
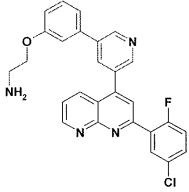
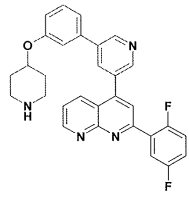
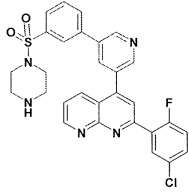
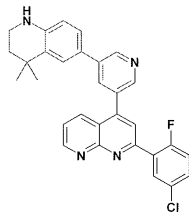
[0126]

131		6-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온 M 482.9	2.09	483	+++	++
132		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-[2,3]바이피리딘-5'-일]-[1,8]나프티리딘 M 511.0	1.28	511	+++	+++
133		5'-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[2,3]바이피리딘-4-카르보니트릴 M 437.9	2.26	438	0	0
134		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 M 469.9	2.46	470	++	+++
135		3-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-벤젠-술폰아미드 M 490.9	2.02	491	+++	++

[0127]

136		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 M 466.9	1.53	467	+++	+++
137	 대조군	2-(2,5-디플루오로-페닐)-4-피리딘-3-일-[1,8]나프티리딘 M 319.3	1.78	320	+	0
138		2-(4-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-페녹시)-아세트아미드 M 484.9	1.95	485	+++	++
139		[3-(4-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-페녹시)-프로필]-디메틸아민 M 513.0	1.72	513	+++	+++
140		2-(2,5-디플루오로-페닐)-4-{5-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리다진-3-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 M 495.5	1.46	496	++	+

[0128]

141		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-[6-(4-메틸- 피페라진-1-일)- [2,3]바이피리디 닐-5'-일]- [1,8]나프티리딘 M 511.0	1.60	511	++	++
142		5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- [1,8]나프티리딘- 4-일]- [1,7]나프티리딘 M 386.8	2.01	387	++	+
143		2-(3-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- [1,8]나프티리딘- 4-일]-피리딘-3-일}- 페녹시)- 에틸아민 M 470.9	1.57	471	+++	++
144		2-(2,5- 디플루오로- 페닐)-4-[5-[3- (피페리딘-4- 일옥시)-페닐]- 피리딘-3-일]- [1,8]나프티리딘 M 494.5	1.59	495	+++	++
145		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-[5-[3- (피페라진 -1- 술포닐)-페닐]- 피리딘-3-일]- [1,8]나프티리딘 M 560.1	1.68	560	++	+
146		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-[5-(4,4-디메틸- 1,2,3,4- 테트라히드로- 퀴놀린-6-일)- 피리딘-3-일]- [1,8]나프티리딘 M 495.0	2.55	495	++	++

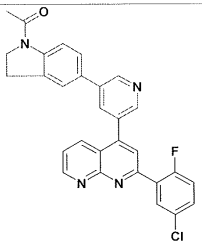
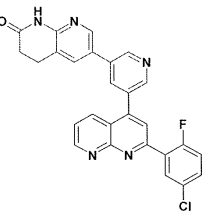
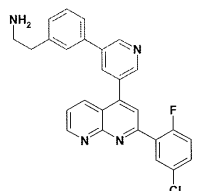
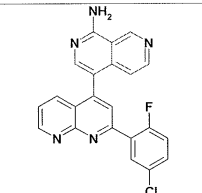
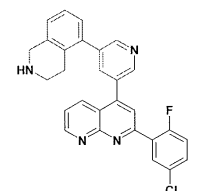
[0129]

		M 454.9				
153		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-{5-[4-(2-모르폴린-4-일-에틸)-페닐]- 피리딘-3-일]- [1,8]나프티리딘 M 525.0	1.63	525	+++	+++
154		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-{5-(2,3- 디히드로-1H- 인돌-5-일)- 피리딘-3-일]- [1,8]나프티리딘 M 452.9	1.97	453	++	+
155		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-{5-(1,2,3,4- 테트라히드로- 이소퀴놀린-6- 일)-피리딘-3-일]- [1,8]나프티리딘 M 466.9	1.56	467	+++	+++
156		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-{5-[4-(2- 피롤리딘-1-일- 에톡시)-페닐]- 피리딘-3-일]- [1,8]나프티리딘 M 525.0	1.61	525	+++	+++
157		6-{5-[2-(5- 클로로-2- 플루오로-페닐)- [1,8]나프티리딘- 4-일]-피리딘-3- 일}-4,4-디메틸- 3,4-디히드로-1H- 퀴놀린-2-온 M 509.0	2.19	509	++	++

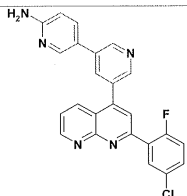
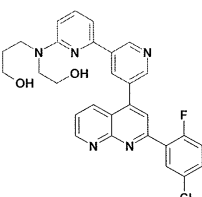
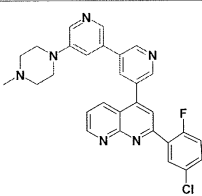
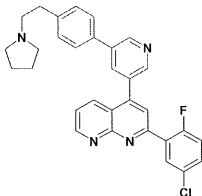
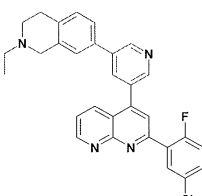
[0131]

158		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-[3-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 M 525.0	1.70	525	+++	+++
159		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(3-(4-피페리딘-4-일-페닐)-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘 M 495.0	1.67	495	+++	++
160		5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[2,3]바이피리딘-6-카르보니트릴 M 437.9	2.27	438	0	0
161		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 M 541.0	1.68	541	+++	+++
162		[2-(4-[5-(2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일)-피리딘-3-일]-페닐)-에틸]-디메틸-아민 M 483.0	1.65	483	+++	+++
163		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하드로-이소퀴놀린-7-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 M 481.0	1.58	481	+++	+++

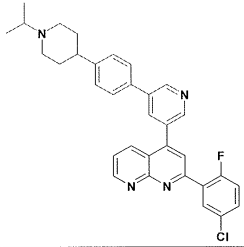
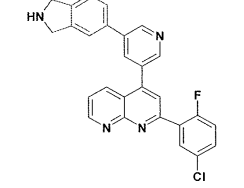
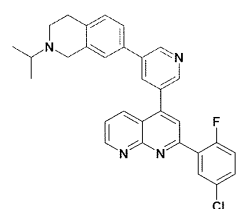
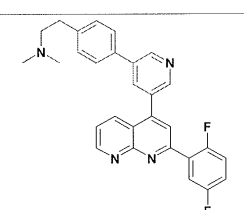
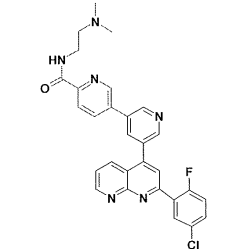
[0132]

164		1-(5-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)-에타논 M 495.0	2.19	495	+++	+++
165		6-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-3,4-디히드로-1H-[1,8]나프티리딘-2-온 M 481.9	1.92	482	+++	+++
166		2-{3-[5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일]-페닐}-에틸아민 M 454.9	1.58	455	+++	+++
167		4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[2,7]나프티리딘-1-일아민 M 401.8	1.59	402	+++	+++
168		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-5-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 M 466.9	1.55	467	+	+

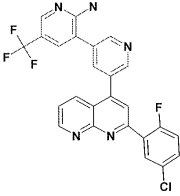
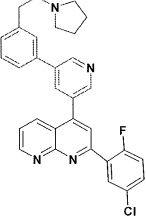
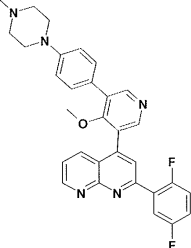
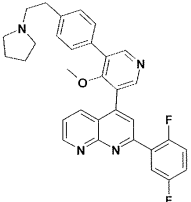
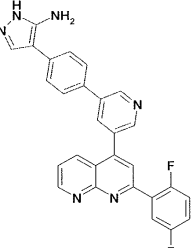
[0133]

169		5'-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[3,3']바이피리딘-6-일아민 M 427.9	1.52	428	+++	++
170		2-[(5'-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[2,3']바이피리딘-6-일)-(2-히드록시-에틸)-아미노]-에탄올 M 516.0	1.86	516	+++	++
171		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5'-(4-메틸피페라진-1-일)-[3,3']바이피리딘-5-일]-[1,8]나프티리딘 M 511.0	1.47	511	+++	+++
172		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-[4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-페닐]-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 M 509.0	1.67	509	+++	+++
173		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 M 495.0	1.65	495	+++	+++

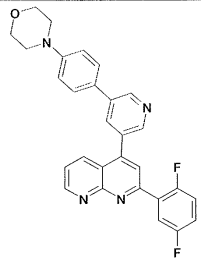
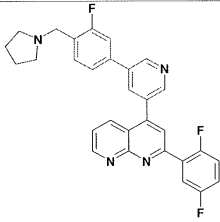
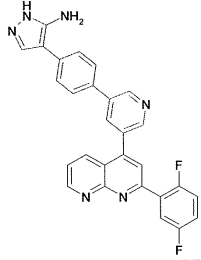
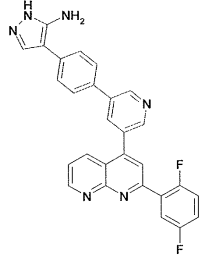
[0134]

174		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-{5-[4-(1- 이소프로필- 피페리딘-4-일)- 페닐]-피리딘-3- 일}- [1,8]나프티리딘 M 537.1	1.72	537	+++	+++
175		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-[5-(2,3- 다히드로-1H- 이소인돌-5-일)- 피리딘-3-일]- [1,8]나프티리딘 M 452.9	1.55	453	+++	+++
176		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- 4-[5-(2- 이소프로필- 1,2,3,4- 테트라히드로- 이소퀴놀린-7- 일)-피리딘-3-일]- [1,8]나프티리딘 M 509.0	1.67	509	+++	+++
177		[2-(4-{5-[2-(2,5- 디플루오로- 페닐)- [1,8]나프티리딘- 4-일]-피리딘-3- 일}-페닐)-에틸]- 디메틸-아민 M 466.5	1.54	467	+++	+++
178		5'-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)- [1,8]나프티리딘- 4-일]- [3,3']바이피리디 닐-6-카르복실산 (2-디메틸아미노- 에틸)-아미드 M 527.0	1.55	527	++	++

[0135]

179		5'-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-5-트리플루오로메틸-[3,3']바이피리딘-2-일아민 M 495.9				
180		2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-[3-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-페닐]-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 M 509.0				
181						
182						
183						

[0136]

184						
185						
186						
187						

[0137]

[0138]

매우 바람직한 구현에는 하기 번호를 갖는 식 (I) 및/또는 (II) 의 이들 화합물이다.

[0139]

7, 8, 11, 13, 15, 18, 19, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 68, 69, 71, 72, 73, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 102, 103, 104, 105, 109, 113, 114, 115, 116, 118, 120, 121, 123, 131, 132, 135, 136, 138, 139, 143, 144, 148, 153, 155, 156, 158, 159, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177.

[0140]

식 (I) 에 따른 헤트아릴-[1,8]나프티리딘 유도체 및 그 제조를 위한 출발 물질 각각은 문헌 (예를 들어, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 와 같은 표준작업서) 에 기재된 바와 같이 그 자체로 공지된 방법에 의해, 즉 상기 반응에 적합하고 공지된 반응 조건하에서 제조된다.

[0141]

그 자체로 공지되어 있으나 본원에 보다 상세히 언급되지 않은 변형법이 또한 사용될 수 있다. 요구된다면, 출발 물질은 또한, 미정제 반응 혼합물 중에 미-단리 상태로 이를 이탈시키지만, 즉시 이를 본 발명에 따른 화합물로 추가 전환시켜 제자리 형성될 수 있다. 다른 한편으로는, 단계적으로 반응을 수행할 수 있다.

[0142]

반응은 바람직하게는 염기 조건하에 수행된다. 적합한 염기는 금속 산화물, 예를 들어 알루미늄 산화물, 알칼리 금속 수산화물 (특히, 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 수산화리튬), 알칼리 토금속 수산화물 (특히, 수산화바륨 및 수산화칼슘), 알칼리 금속 알코올레이트 (특히, 칼륨 에탄올레이트 및 나트륨 프로판올레이트) 및 수개의 유기 염기 (특히, 피페리딘 또는 디에탄올아민) 이다.

[0143]

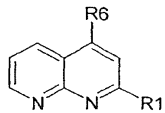
반응은 일반적으로 불활성 용매 중에 수행된다. 적합한 불활성 용매는, 예를 들어 헥산, 석유 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 자일렌과 같은 탄화수소; 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 사염화탄소, 클로로포름 또는 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 tert-

부탄올과 같은 알코올; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란 (THF) 또는 디옥산과 같은 에테르; 에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (디글림) 와 같은 글리콜 에테르; 아세톤 또는 부타논과 같은 케톤; 아세트아미드, 디메틸아세트아미드 또는 디메틸포름아미드 (DMF) 와 같은 아미드; 아세트니트릴과 같은 니트릴; 디메틸 술폭시드 (DMSO) 와 같은 술폭시드; 이황화탄소; 포름산 또는 아세트산과 같은 카르복실산; 니트로메탄 또는 니트로벤젠과 같은 니트로 화합물; 에틸 아세테이트와 같은 에스테르, 또는 상기 용매의 혼합물이 있다. 물, THF, tert. 부탄올, tert. 아밀알코올, NMP, 트리 에틸아민 및/또는 디옥산이 특히 바람직하다.

[0144] 사용되는 조건에 따라, 반응 시간은 수 분 내지 14 일, 반응 온도는 약 -30 °C 내지 150 °C, 정상적으로는 0 °C 내지 140 °C, 특히 바람직하게는 70 °C 내지 130 °C 이다.

[0145] 본 발명은 또한 하기 단계를 포함하는, 식 (I) 의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0146] (a) 하기식 (III) 의 화합물



(III)

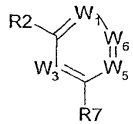
[0147]

[0148] [식 중,

[0149] R6 은 Hal, OH 또는 B(OH)₂, 바람직하게는 Hal 또는 B(OH)₂ 를 나타내고,

[0150] R1 및 Hal 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

[0151] 을 하기식 (IV) 의 화합물



(IV)

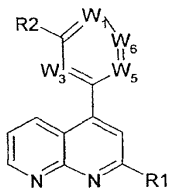
[0152]

[0153] [식 중,

[0154] R7 은 Hal, OH, 보론산 또는 보론산의 에스테르 (예를 들어, 피나콜 에스테르, 예컨대 4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일), 바람직하게는 Hal, 보론산 또는 보론산의 에스테르를 나타내고,

[0155] R2, W₁, W₃, W₅, W₆ 및 Hal 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

[0156] 과 반응시켜 하기식 (I) 의 화합물



(I)

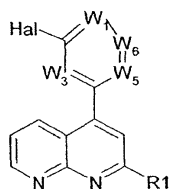
[0157]

[0158] [식 중, R1, R2, W₁, W₃, W₅ 및 W₆ 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

[0159] 을 수득함,

[0160] 또는

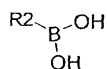
[0161] (b) 하기식 (V) 의 화합물



[0162] (V)

[0163] [식 중, R1, Hal, W1, W3, W5 및 W6 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

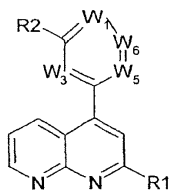
[0164] 을 하기식 (VI) 의 화합물



[0165] (VI)

[0166] [식 중, R2 는 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

[0167] 또는 그 에스테르와 반응시켜 하기식 (I) 의 화합물



[0168] (I)

[0169] [식 중, R1, R2, W1, W3, W5 및 W6 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

[0170] 을 수득함,

[0171] 및 임의로는

[0172] (c) 식 (I) 의 화합물의 염기 또는 산을 그 염으로 전환시킴.

[0173] 식 (I) 의 헤테아릴-[1,8]나프티리딘 유도체는 상기 경로를 통해 접근가능하다. 식 (III), (IV), (V) 및 (VI) 의 화합물을 포함하는 출발 물질은 당업자에 통상적으로 공지되어 있거나, 또는 공지된 방법에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 방식 b) 의 변형법 i) 에서, Hal 을 식 (V) 의 화합물에서의 보론산 또는 보론 에스테르 또는 그 유도체에 의해 치환시킨 후, 보론산/보론 에스테르 유도체를 R2-Hal 과 반응시켜 식 (I) 의 화합물을 수득한다. 방식 b) 의 또 다른 변형법 ii) 에서, 식 (V) 의 화합물, 바람직하게는 브롬 유도체를 적합한 방식으로 관능기화시킨 방향족을 사용해 식 (I) 의 화합물로 전환시킨다.

[0174] 특히, 식 (III) 의 화합물은 2 개의 상이한 경로를 통해 접근가능하다. 합성 경로의 제 1 구현예에서, 식 (III) 의 화합물을 하기 단계를 포함하는 방법 (A) 에 의해 제조할 수 있다:

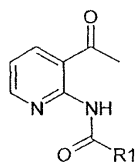
[0175] (a) 알칼리 환경에서 1-(2-아미노-3-피리딘-3-일)-에타논을 하기식 (VII) 의 화합물



[0176] (VII)

[0177] [식 중, R1 및 Hal 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

[0178] 과 반응시켜 하기식 (VIII) 의 화합물

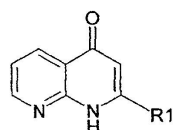


[0179] (VIII)

[0180] [식 중, R1 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

[0181] 을 수득함,

[0182] (b) 알칼리 환경에서 식 (VIII) 의 화합물을 반응시켜 하기식 (IX) 의 화합물

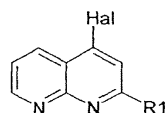


[0183] (IX)

[0184] [식 중, R1 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

[0185] 을 수득함,

[0186] (c) 식 (IX) 의 화합물을 할로겐화제와 반응시켜 하기식 (III-A) 의 화합물



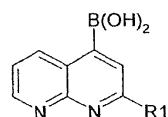
[0187] (III-A)

[0188] [식 중, R1 및 Hal 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

[0189] 을 수득함,

[0190] 및 임의로는

[0191] (d) 식 (III-A) 의 화합물을 비스-피나콜레이트-디보론과 반응시켜 하기식 (III-B) 의 화합물



[0192] (III-B)

[0193] [식 중, R1 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

[0194] 을 수득함,

[0195] 및 임의로는

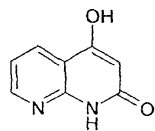
[0196] (e) 식 (III-A), (III-B) 의 화합물의 염기 또는 산을 그 염으로 전환시킴.

[0197] 더 상세하게는, 2-아미노-3-아세틸 피리딘으로부터 개시하여 식 (VII) 의 벤조 아릴/헥사아릴 유도체, 예컨대 6-메틸 피리딘-2-카르복실산 클로라이드와의 아세틸화 반응에 의해 식 (VIII) 의 2-아로일아미도-3-아세틸 피리딘, 예컨대 6-메틸-피리딘-2-카르복실산-(3-아세틸-피리딘-2-일)-아미드를 수득하는데, 이를 강염기, 바람직하게는 KOBut 와의 처리하에 고리화하여 식 (IX) 의 2-아릴/헥사아릴-[1,8]나프티리딘-4-온, 예컨대 2-(6-메틸-피리딘-2-일)-1H-[1,8]나프티리딘-4-온을 수득한다. SOHal₂, SO₂Hal₂, POHal₃ 및/또는 PHal₅ (여기서, Hal 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐), 바람직하게는 Cl 또는 Br, 더 바람직하게는 POCl₃ 과의 할로겐화를 통해 식 (III-A) 의 반응 중간체를 수득한다.

[0198] 합성 경로의 제 2 구현예에서, 식 (III) 의 화합물을 하기 단계를 포함하는 또 다른 방법 (B) 에 의해 제조할

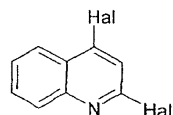
수 있다:

(a) 할로겐화제를 하기식 (X) 의 화합물



(X)

과 반응시켜 하기식 (XI) 의 화합물

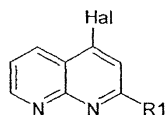


(XI)

[식 중, Hal 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

을 수득함,

(b) 식 (XI) 의 화합물을 보론산, 보론 에스테르, 주석 유기물, 아연 유기물 및 보론 트리플레이트의 군 (이들 각각은 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는 R2 (예를 들어, 식 (VI) 의 화합물) 에 의해 치환됨) 으로부터 선택되는 화합물과 반응시켜 하기식 (III-A) 의 화합물



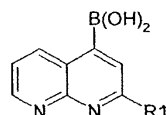
(III-A)

[식 중, R1 및 Hal 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

을 수득함,

및 임의로는

(c) 식 (III-A) 의 화합물을 비스-피나콜레이토-디보론과 반응시켜 하기식 (III-B) 의 화합물



(III-B)

[식 중, R1 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

을 수득함,

및 임의로는

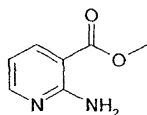
(d) 식 (III-A), (III-B) 의 화합물의 염기 또는 산을 그 염으로 전환시킴.

더 상세하게는, 식 (X) 의 4-히드록시-[1,8]나프티리딘은 또는 그 호변이성질체를 하나 이상의 할로겐화제, 바람직하게는 POCl₃ 또는 POBr₃ 및/또는 상응하는 PHal₅ (여기서, Hal 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐) 와의 처리에 의해 식 (XI) 의 2,4-할로-[1,8]나프티리딘으로 전이시킨다. 보론산 또는 보론 에스테르 유형 (i) 과의 PdO 촉매작용, 또는 주석 유기물 유형 (ii), 또는 보론 트리플레이트 유형 (iii) 과의 유사 화학을 이용한 식 (X) 의 2,4-디할로-[1,8]나프티리딘의 처리를 통해 식 (III-A) 의 2-아릴/헤테아릴-4-할로-[1,8]나프티리딘을 수득한다.

식 (X) 의 화합물을 포함하는 방법 (B) 의 출발 물질은 당업자에 통상적으로 공지되어 있거나, 또는 공지된 방법에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 특히, 식 (X) 의 화합물은 2 개의 상이한 경로를 통해 접근가능하다. 합성 경로의 제 1 구현예에서, 식 (X) 의 화합물을 하기 단계를 포함하는 방법 (C) 에 의해 제조할

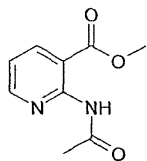
수 있다:

[0218] (a) 아세틸화제를 하기식 (XII) 의 화합물



[0219] (XII)

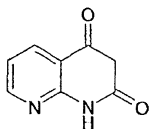
[0220] 과 반응시켜 하기식 (XIII) 의 화합물



[0221] (XIII)

[0222] 을 수득함,

[0223] (b) 염기 조건하에 식 (XIII) 의 화합물을 반응시켜 식 (X) 의 화합물 또는 하기식 (X-A) 의 호변이성질체



[0224] (X-A)

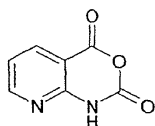
[0225] 를 수득함,

[0226] 및 임의로는

[0227] (c) 식 (X-A) 의 화합물의 염기 또는 산을 그 염으로 전환시킴.

[0228] 더 상세하게는, 에스테르화에 의해 니코틴산으로부터 제조된 식 (XII) 의 니코틴 에스테르로부터 개시하여 커플링 (탈수) 조건하에 아세틸화제, 바람직하게는 AcOEt, AcCl, Ac₂O, Ac-이미다졸, 아세틸 모르폴린, Ac-CN 또는 아세트산과의 반응에 의해 식 (XIII) 의 아세트아미도 니코틴 에스테르 유도체를 수득하는데, 이를, 예를 들어 THF 및/또는 톨루엔과 같은 용매 중에 KN(SiMe₃)₂ 를 사용해 염기 조건하에 고리화하여 방법 B 에서와 같이 추가 가공될 식 (X) 의 테트라히드로-[1,8]나프티리딘-2,4-디온 또는 식 (X-A) 의 호변이성질체 형태를 수득할 수 있다.

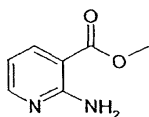
[0229] 식 (XII) 의 에스테르를, 포스겐화 기법에 의해 산으로부터 생성시킬 수 있는 하기식 (XXIII) 의 화합물의 알코올분해를 통해 제조할 수 있다.



[0230] (XXIII)

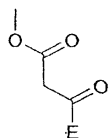
[0231] 합성 경로의 제 2 구현예에서, 식 (X) 의 화합물을 하기 단계를 포함하는 방법 (D) 에 의해 제조할 수 있다:

[0232] (a) 하기식 (XII) 의 화합물



[0233] (XII)

[0234] 을 하기식 (XIV) 의 화합물



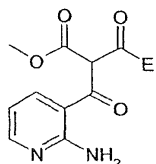
[0235] (XIV)

[0236] [식 중,

[0237] E 는 OY 또는 NYI 를 나타내고,

[0238] Y 는 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

[0239] 과 반응시켜 하기식 (XV) 의 화합물



[0240] (XV)

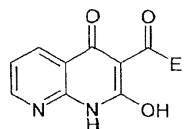
[0241] [식 중,

[0242] E 는 OY 또는 NYI 를 나타내고;

[0243] Y 는 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

[0244] 을 수득함,

[0245] (b) 용매 중에 및 알칼리 조건하에 식 (XV) 의 화합물을 반응시켜 하기식 (XVI) 의 화합물



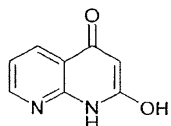
[0246] (XVI)

[0247] [식 중, E 는 OY 또는 NYI 를 나타내고;

[0248] Y 는 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

[0249] 을 수득함,

[0250] (c) 산성 또는 알칼리 조건하에 식 (XVI) 의 화합물을 반응시켜 식 (X) 의 화합물 또는 하기식 (X-B) 의 호변 이성질체



[0251] (X-B)

[0252] 를 수득함,

[0253] 및 임의로는

[0254] (d) 식 (X-B) 의 화합물의 염기 또는 산을 그 염으로 전환시킴.

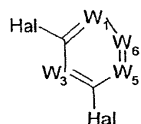
[0255] 더 상세하게는, 식 (XII) 의 니코틴산 에스테르로부터 개시하여 용매 및 염기의 존재하에 식 (XIV) 의 말론산 유도체와의 반응을 통해 식 (XV) 의 아실 말론산 유도체가 형성되는데, 이를 용매 중에 염기 조건하에 고리화하여 식 (XVI) 의 테트라히드로-[1,8]나프티리딘-2,4-디온-3-카르복실산 유도체 또는 그 호변이성질체 형태를 형성시킬 수 있다. 산성 또는 알칼리 가수분해/비누화 및 탈카르복시화 후에, 식 (X-B) 의 2-히드록시-

[1,8]나프티리딘-4-온 또는 그 호변이성질체가 형성되는데, 이를 방법 B 에서와 같이 추가 가공시킬 수 있다.

[0256] 대안적으로, 식 (X), (X-A) 및 (X-B) 의 나프티리딘-온을 말론산 에스테르 클로라이드 (즉, $\text{MeOCOCCH}_2\text{COC1}$) 또는 디에틸 말로네이트 (즉, $\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$) 와의 상응하는 피리딘-4-일-아민의 반응 후, 예를 들어 NaOH 와의 비누화 및 폴리인산 (PPA) 에 의해 중재되는 고리화로부터 수득할 수 있다.

[0257] 식 (I) 의 나프티리딘 유도체의 제조의 또 다른 양태에서, 식 (IV) 의 화합물이 하기 단계를 포함하는 방법 (E) 에 의해 접근가능하다:

[0258] (a) 식 (VI) 의 화합물을 하기식 (XVII) 의 화합물

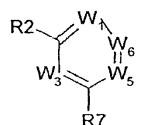


(XVII)

[0259]

[0260] [식 중, Hal 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는데, 단 Hal 라디칼 둘 모두는 상이한 의미를 채택함]

[0261] 과 반응시켜 하기식 (IV) 의 화합물



(IV)

[0262]

[0263] [식 중, R2, R7, W1, W3, W5 및 W6 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

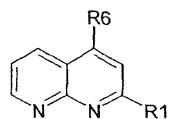
[0264] 을 수득함,

[0265] 및 임의로는

[0266] (b) 식 (IV) 의 화합물의 염기 또는 산을 그 염으로 전환시킴.

[0267] 식 (I) 의 나프티리딘 유도체의 제조의 또 다른 양태에서, 식 (V) 의 화합물은 하기 단계를 포함하는 방법 (F) 에 의해 접근가능하다:

[0268] (a) 식 (III) 의 화합물



(III)

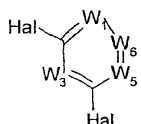
[0269]

[0270] [식 중,

[0271] R6 은 B(OH)_2 를 나타내고,

[0272] R1 및 Hal 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

[0273] 을 하기식 (XVII) 의 화합물

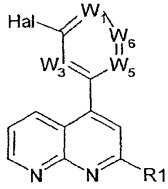


(XVII)

[0274]

[0275] [식 중, Hal 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐]

[0276] 과 반응시켜 하기식 (V) 의 화합물



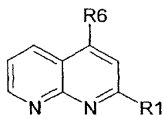
[0277] (V)

[0278] 을 수득함,

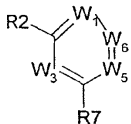
[0279] 및 임의로는

[0280] (c) 식 (V) 의 화합물의 염기 또는 산을 그 염으로 전환시킴.

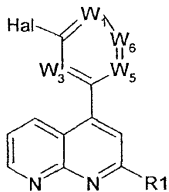
[0281] 따라서, 식 (IV) 내지 (XVII) 의 임의의 화합물을 정제하고, 중간체 생성물로서 제공하고, 식 (I) 의 화합물의 제조를 위한 출발 물질로서 사용할 수 있다. 그러나, 식 (III), (IV), (V), (VI), (VIII), (IX), (X), (XI), (XIII) 및/또는 (XV) 의 화합물을 중간체 생성물로서 제공하고, 식 (I) 의 화합물의 제조를 위한 출발 물질로서 사용하는 것이 바람직하며, 더 바람직하게는 식 (III), (IV), (V), (VI), (VIII), (IX) 및/또는 (XI) 의 화합물이다. 본 발명의 가장 바람직한 양태에서, 식 (III), (IV), (V) 및/또는 (VIII) 의 중간체 화합물 및/또는 그 생리학적으로 허용가능한 염이 제공된다:



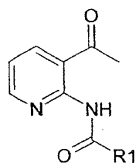
(III)



(IV)



(V)



(VIII)

[0282]

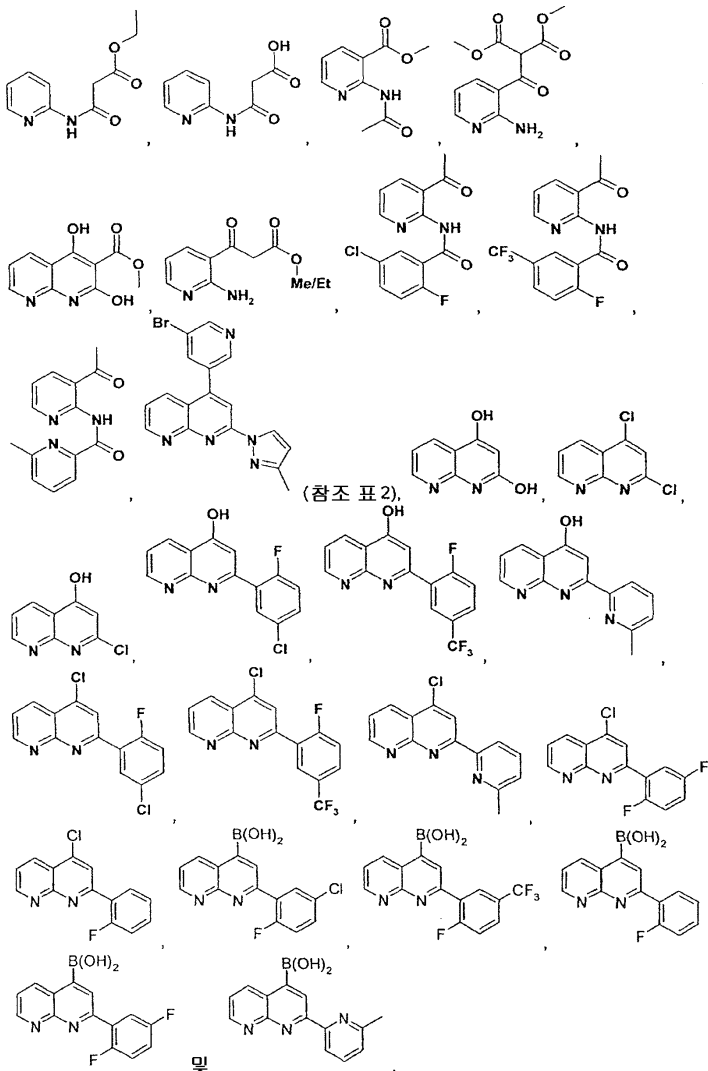
[0283] [식 중,

[0284] R6 은 Hal, OH 또는 B(OH)₂ 를 나타내고,

[0285] R7 은 Hal, OH, 보론산 또는 보론산의 에스테르를 나타내고,

[0286] R1, R2, W₁, W₃, W₅, W₆ 및 Hal 은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가짐].

[0287] 식 (I) 의 화합물의 제조를 위한 매우 바람직한 템플릿 중간체가 하기 군으로부터 선택된다:



[0288] 표 2: 바람직한 중간체 4-(5-브로모-피리딘-3-일)-2-(3-메틸-피라졸-1-일)-[1,8]나프티리딘의 특성

구조	명칭; 질량	HPLC /MS R _t [분]	HPLC /MS [M+H]	T ₅₀ R 활성 (실시예 36)	T ₅₀ R 활성 (실시예 35A)
	4-(5-브로모- 피리딘-3-일)-2-(3- 메틸-피라졸-1-일)- [1,8]나프티리딘 M 366.2	2.04	366	> 10 μ M	> 10 μ M

[0289]

[0290] 식 (I) 의 화합물을 염소 제거를 위한 수소화 또는 금속-환원, 또는 치환 반응 처리 및/또는 산 또는 염기, 바람직하게는 강산을 사용한 염소로의 변형과 같이 개질시킬 수 있다. 수많은 서적 및 방법이 유기 화학, 화학적 전략 및 텍틱스, 합성 경로, 중간체의 보호, 분할 및 정제 절차, 단리 및 특성화 면에서 당업자에 유용하고 이용가능하다. 일반적인 화학적 개질이 당업자에 공지되어 있다. 아릴의 할로겐화 또는 산, 알코올, 페놀 및 그 호변이성질체 구조의 할로겐에 의한 히드록시 치환은 바람직하게는 POCl₃ 또는 SOCl₂, PCl₅, SO₂Cl₂ 를 사용해 수행될 수 있다. 일부 예에서, 옥살릴 클로라이드가 또한 유용하다. 온도는 피리돈 구조 또는 카르복실산 또는 술폰산을 할로겐화하는 임무에 따라 0 °C 에서 환류까지 가변적일 수 있다. 시간은 또한 분에서 수 시간 또는 심지어는 하룻밤까지 조정될 것이다. 마찬가지로, 알킬화, 에테르 형성, 에스테르 형성, 아마이드 형성은 당업자에 공지되어 있다. 아릴 보론산을 사용하는 아릴화는

Pd 촉매, 적절한 리간드 및 염기, 바람직하게는 나트륨, 칼륨 또는 세슘의 카르보네이트, 포스페이트, 보레이트 염의 존재하에 수행될 수 있다. Et_3N , DIPEA 또는 더 염기성인 DBU 와 같은 유기 염기가 또한 사용될 수 있다. 용매는, 톨루엔, 디옥산, THF, 디글림, 모노글림, 알코올, DMF, DMA, NMP, 아세트ونی트릴, 일부 경우에 심지어는 물 및 그 외의 것으로부터 매우 가변적일 수 있다. 통상 사용되는 촉매, 예컨대 Pd0 촉매의 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 또는 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 유형 전구체가 더 효율적인 리간드를 갖는 더 복잡한 것들로 진보하였다. 보론산 및 에스테르 (Stille 커플링) 대신에 C-C 아릴화에서, 아릴-트리플루오로보레이트 칼륨 염 (Suzuki-Miyaura 커플링), 유기 실란 (Hiyama 커플링), Grignard 시약 (Kumada), 아연 유기물 (Negishi 커플링) 및 주석 유기물 (Stille 커플링) 이 유용하다. 상기 사례는 N- 및 O-아릴화로 전이될 수 있다. 수많은 서적 및 방법이 N-아릴화 및 심지어는 전자 결핍 아닐린의 면에서 (Biscoe et al. JACS 130, 6686 (2008)), 및 아릴 클로라이드 및 아닐린을 사용해 (Fors et al. JACS 130, 13552 (2008)), 뿐만 아니라 Cu 촉매작용 및 Pd 촉매작용을 이용함으로써의 O-아릴화에 있어서 당업자에 유용하고 이용가능하다.

[0291]

상기 방법의 최종 단계에서, 식 (I) 내지 (XVII), 바람직하게는 식 (I) 에 따른 화합물의 염이 임의로 제공된다. 본 발명에 따른 상기 화합물은 그 최종 무 (non) 염 형태로 사용될 수 있다. 다른 한편으로는, 본 발명은 또한 그 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 하는 이들 화합물의 용도를 포함하는데, 이는 각종 유기산 및 무기산, 및 염기로부터 당업계에 공지된 절차로 유도될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 형태는 대부분의 경우 종래 방법을 통해 제조된다. 본 발명에 따른 화합물이 카르복실기를 함유하는 경우, 그 적합한 염 중 하나는 상기 화합물을 적합한 염기와 반응시켜 상응하는 염기-부가염을 생산시켜 형성될 수 있다. 그러한 염기에는, 예를 들어 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 수산화리튬을 포함하는 알칼리 금속 수산화물; 수산화바륨 및 수산화칼슘과 같은 알칼리토금속 수산화물; 알칼리 금속 알콕사이드, 예를 들어 칼륨 에톡사이드 및 나트륨 프로폭사이드; 및 피페리딘, 디에탄올아민 및 N-메틸글루타민과 같은 각종 유기 염기가 있다. 본 발명에 따른 화합물의 알루미늄 염도 마찬가지로 포함된다. 본 발명에 따른 특정 화합물의 경우, 산-부가염은 이들 화합물을 약학적으로 허용가능한 유기 및 무기산, 예를 들어 할로젠화수소, 예컨대 염화수소, 브롬화수소 또는 요오드화수소, 기타 무기산 및 그 상응하는 염, 예컨대 술페이트, 니트레이트 또는 포스페이트 등 및 알칼리- 및 모노아릴술포네이트, 예컨대 에탄술포네이트, 톨루엔술포네이트 및 벤젠술포네이트 및 기타 유기산 및 그 상응하는 염, 예컨대 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 타르테이트, 말레이이트, 숙시네이트, 시트레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 아스코르베이트 등으로 처리함으로써 형성될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물의 약학적으로 허용가능한 산-부가염에는 하기가 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아르기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 바이술페이트, 바이술폰이트, 브로마이드, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 클로로벤조에이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 디히드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 갈락타레이트 (점액산 유래), 갈락투로네이트, 글루코헵타노에이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리세로포스페이트, 헤미숙시네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로겐포스페이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 올레에이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 포스포네이트, 프탈레이트.

[0292]

상기 언급된 점과 관련하여, 본원에서 상호교환되어 사용되는 "약학적으로 허용가능한 염" 및 "생리학적으로 허용가능한 염" 이란 표현은 본 문맥에서 본 발명에 따른 화합물을 그 염 중 한 형태로 포함하는 활성 성분을 의미하는데, 특히 상기 염 형태가 활성 성분의 자유 형태 또는 이전에 사용되었던 활성 성분의 임의의 다른 염 형태와 비교했을 때, 활성 성분에 개선된 약물동력학적 특성을 부여하는 경우의 염 형태로 상기를 포함하는 활성 성분을 의미하는 것으로 사용되는 것처럼 보일 수 있다. 활성 성분의 약학적으로 허용가능한 염 형태는 또한 이전에는 갖지 않은 바람직한 약물동력학적 특성을 처음으로 상기 활성 성분에 제공할 수 있고, 심지어는 그 신체 내 치료 효능 면에서 상기 활성 성분의 약역학에 긍정적인 영향을 끼칠 수 있다.

[0293]

본 발명의 목적은 또한 ATP 소모 단백질, 특히 키나아제를 저해하기 위한 식 (I) 에 따른 화합물 및/또는 그 생리학적으로 허용가능한 염의 용도이다. 용어 "저해" 는 키나아제 활성의 임의의 감소로서, 이는 인지, 결합 및 차단을 가능하게 하는 방식으로 표적 키나아제와 상호작용할 수 있는 특정 발명의 화합물의 작용을 기준으로 하는 것을 나타낸다. 상기 화합물은 믿을 만한 결합, 바람직하게는 키나아제 활성의 완전한 차

단을 가능하게 하는, 하나 이상의 키나아제에 대한 고친화도를 특징으로 한다. 더 바람직하게는, 상기 물질은 선택된 단일 키나아제 표적과의 배타적이고 지향적인 인지를 보장하기 위해 모노-특이적이다. 본 발명의 맥락에서, 용어 "인지"는 특정 물질 및 표적 사이의 임의 유형의 상호작용, 특히 공유 또는 비-공유 결합 또는 회합, 예컨대 공유 결합, 소수성/친수성 상호작용, 반데르발스힘, 이온쌍, 수소 결합, 리간드-수용체 상호작용 등에 관한 것이다 (이에 제한되지는 않음). 상기 회합은 또한 기타 분자, 예컨대 펩티드, 단백질 또는 뉴클레오타이드 서열의 존재를 포함할 수 있다. 본 수용체/리간드-상호작용은 치료받은 대상체에 비건강적이고 유해한 영향을 배제하도록 기타 표적 분자에 대한 고친화도, 고선택성 및 최소 또는 심지어는 결핍성 교차-반응성을 특징으로 한다.

[0294] 본 발명의 구현예에서, 키나아제는 티로신 키나아제 및 세린/트레오닌 키나아제 둘 중의 하나의 군에 속한다.

본 발명의 바람직한 구현예에서, 키나아제는 TGF-베타, RON, TAK1, CHK2, PDK1, Met, PKD1, MINK1, SAPK2-알파, SAPK2-베타, MKK1, GCK, HER4, ALK1, ALK2, ALK4, ALK5 및 Tbr 유형 II의 군으로부터 선택된다. 세린/트레오닌 키나아제를 저해하는 것이 더 바람직하다. 저해할 가장 바람직한 키나아제는 TGF-베타 수용체 키나아제, RON, TAK1 및/또는 CHK2, 매우 바람직하게는 TGF-베타 수용체 키나아제이다.

[0295] 키나아제는 특히, 화합물의 농도가 10 μM 미만, 바람직하게는 1 μM 미만, 더 바람직하게는 0.1 μM 미만에 달하는 경우에 절반이 저해된다. 상기 농도는 또한 IC_{50} 으로 칭한다.

[0296] 본 발명에 따른 화합물은 바람직하게는 유리한 생물학적 활성을 나타내는데, 이는 효소-기재 어세이, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 어세이에 쉽게 제시되어 있다. 상기 효소-기재 어세이에서, 본 발명에 따른 화합물은 바람직하게는 통상적으로 IC_{50} 값이 적합한 범위, 바람직하게는 마이크로몰 범위, 더 바람직하게는 나노몰 범위로 제시되는 저해 효과를 나타내고 유도한다.

[0297] 본원에 논의된 바와 같이, 이들 신호전달 경로는 다양한 질환과 관련이 있다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 하나 이상의 상기 신호전달 경로와의 상호작용에 의해 상기 신호전달 경로에 의존적인 질환의 예방 및/또는 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명은 본원에 기재된 신호전달 경로, 특히 TGF- β 신호전달 경로의 촉진제 또는 저해제로서, 바람직하게는 저해제로서의 본 발명에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0298] 숙주 또는 환자는 임의의 포유류 중, 예를 들어 영장류, 특히 인간; 마우스, 래트 및 햄스터를 포함하는 설치류; 토끼; 말과, 소과, 개과, 고양이과 등에 속할 수 있다. 동물 모델은 인간 질환의 치료용 모델을 제공하므로 실험용 연구에 있어서 중요하다.

[0299] 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 치료에 대한 특정 세포의 감수성은 시험관내 테스트로 측정할 수 있다. 전형적으로, 활성제가 세포사를 유도하거나, 또는 이동을 저해시키기에 충분한 시간, 통상 약 1 시간 내지 1 주의 시간 동안 본 발명에 따른 화합물과 다양한 농도로 하여 세포 배양액을 조합시킨다. 시험관내 테스트에서는, 생검 샘플로부터의 배양 세포를 사용해 수행할 수 있다. 이후, 처리 후 남은 생존가능한 세포의 수를 센다.

[0300] 신호 변환 경로의 확인을 위해 및 각종 신호 변환 경로 사이의 상호작용의 검출을 위해, 다양한 과학자들이 적합한 모델 또는 모델 시스템, 예를 들어 세포 배양 모델 (예를 들어, Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) 및 유전자 도입 동물의 모델 (예를 들어, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072)을 개발하였다. 신호 변환 캐스케이드에서 특정 단계의 측정을 위해, 상호작용 화합물을 활용하여 신호를 조정할 수 있다 (예를 들어, Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). 본 발명에 따른 화합물은 또한 동물 및/또는 세포 배양 모델에서 또는 상기 적용에 언급된 임상 질환에서 키나아제-의존적 신호 변환 경로를 시험하기 위한 시약으로서 사용될 수 있다.

[0301] 키나아제 활성의 측정은 당업자에 익히 공지된 기법이다. 기질, 예를 들어 히스톤 (예를 들어, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, pages 333-338) 또는 염기성 미엘린 단백질을 사용하는 키나아제 활성의 측정을 위한 유전자 시험 시스템이 문헌 (예를 들어, Campos-Gonzalez, R. and Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, page 14535)에 기재되어 있다.

[0302] 키나아제 저해제의 확인을 위해, 다양한 어세이 시스템이 이용가능하다. 신틸레이션 (scintillation) 근접 어세이 (Sorg et al., J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) 및 플래시-플레이트 어세이에서, γ ATP로 기질로서의 단백질 또는 펩티드의 방사선 인산화를 측정한다. 저해 화합물의 존재로, 감소된 방사선 신호가 검출가능하거나, 또는 어떠한 신호도 검출가능하지 않다. 더욱이, 균일 시간차 형광 공명 에너지 전이 (HTR-FRET) 및 형광 분극화 (FP) 기법이 어세이 방법으로서 적합하다 (Sills et al., J. of

Biomolecular Screening, 2002, 191-214). 기타 비-방사선 ELISA 어세이 방법은 특이적 포스포-항체 (포스포-AB) 를 사용한다. 포스포-AB 는 단지 인산화 기질만을 결합한다. 상기 결합은 제 2 퍼옥시디아제-컨쥬게이션된 항-면양 항체를 사용한 화학발광에 의해 검출될 수 있다.

[0303] 명세서의 이전 단락에 따른 용도는 시험관내 또는 생체내 모델 둘 중의 하나로 수행될 수 있다. 저해는 본 명세서의 과정에 기재된 기법에 의해 모니터링될 수 있다. 시험관내 용도는 바람직하게는 암, 종양 성장, 전이 성장, 섬유증, 재협착, HIV 감염, 퇴행신경성 장애, 예를 들어 알츠하이머병, 죽상동맥경화증, 염증 및 상처 치유, 혈관신생, 심혈관계, 골, CNS 및/또는 PNS 의 장애를 앓는 인간 샘플에 적용된다. 수개의 특정 화합물 및/또는 그 유도체의 시험은 인간 대상체의 치료에 최고로 적합한 활성 성분의 선택을 가능하게 한다. 선택된 유도체의 생체내 투여비는 유리하게는 시험관내 데이터에 따라 각각의 대상체의 질환의 키나아제 감수성 및/또는 경중도로 예비-조정된다. 따라서, 치료적 효율이 두드러지게 향상된다. 게다가, 예방 또는 치료적 치료 및/또는 모니터링용 약제의 제조를 위한 식 (I) 에 따른 화합물 및 그 유도체의 용도에 관한 본 명세서의 이후의 교시는 편의적으로는 상기 화합물을 키나아제 활성의 저해를 위해 사용하는 데 제한 없이 유효하고 적용가능한 것으로 간주된다.

[0304] 더욱이, 본 발명은 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물 및/또는 그 약학적으로 이용가능한 유도체, 염, 용매 화물 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 임의로는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 약제에 관한 것이다.

[0305] 본 발명의 의미에 있어서, "보조제" 는 동시에, 한번에 또는 순차적으로 투여되는 경우, 본 발명의 활성 성분 에 대한 특이적 반응을 가능하게 하거나, 강화하거나 또는 개질하는 모든 물질을 나타낸다. 주입 용액을 위한 공지된 보조제는, 예를 들어 알루미늄 조성물, 예컨대 알루미늄 수산화물 또는 알루미늄 포스페이트, 사포닌, 예컨대 QS21, 무라밀디펩티드 또는 무라밀트리펩티드, 단백질, 예컨대 감마-인터페론 또는 TNF, M59, 스쿠알렌 또는 폴리올이다.

[0306] 그 결과, 본 발명은 또한 활성 성분으로서 유효량의 식 (I) 에 따른 하나 이상의 화합물 및/또는 그 생리학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 용인되는 보조제와 함께 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0307] 본 발명의 의미에 있어서, "약제", "약학적 조성물" 또는 "약학적 제형물" 은 식 (I) 의 하나 이상의 화합물 또는 그 제제를 포함하는, 의학 분야에서의 임의의 제제이고, 유기체의 특정 기관의 병태 또는 그 전체적인 병태의 병원성 개질법이 적어도 일시적으로 확립될 수 있는 방식으로, 키나아제 활성과 관련이 있는 질환을 앓는 환자의 예방, 요법, 후속 조치 또는 애프터케어 (aftercare) 에 사용될 수 있다.

[0308] 더욱이, 활성 성분은 단독으로, 또는 기타 치료와 조합되어 투여될 수 있다. 시너지 효과는, 약학적 조성물 중의 하나 초과 화합물을 사용해 달성될 수 있는데, 즉 식 (I) 의 화합물은 식 (I) 의 또 다른 화합물 또는 상이한 구조적 스캐폴드의 화합물 둘 중의 하나인 활성 성분으로서의 적어도 또 다른 제제와 조합된다. 활성 성분은 동시에 또는 순차적으로 사용될 수 있다.

[0309] 본 발명은 공지된 항암제와 조합하기에 적합하다. 이들 공지된 항암제는 하기를 포함한다: (1) 에스트로겐 수용체 조절제, (2) 안드로겐 수용체 조절제, (3) 레티노이드 수용체 조절제, (4) 세포독성제, (5) 항증식제, (6) 프레닐-단백질 전이효소 저해제, (7) HMG-CoA 환원효소 저해제, (8) HIV 단백질분해효소 저해제, (9) 역전사효소 저해제 및 (10) 추가의 혈관신생 저해제. 본 화합물은 특히 방사선요법과 동시에 투여하기에 적합하다. 방사선요법과 조합하여 VEGF 를 저해하는 시너지 효과가 당업계에 기재되어 있다 (WO 00/61186 참조).

[0310] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명에 따른 화합물 및/또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 유도체, 용매화물 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 유효량의 추가 약제 활성 성분의 개별 팩으로 이루어진 세트 (키트) 에 관한 것이다. 상기 세트는 적합한 용기, 예컨대 박스, 개별 병, 백 (bag) 또는 앰플을 포함한다. 상기 세트는, 예를 들어 각각 유효량의 본 발명에 따른 화합물 및/또는 그 약학적으로 허용가능한 염, 유도체, 용매화물 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 유효량의 용해된 또는 냉동건조된 형태의 추가 약제 활성 성분을 포함하는 개별 앰플들을 포함할 수 있다.

[0311] 약학적 제형물은 임의의 목적하는 적합한 방법을 통해, 예를 들어 경구 (협착 또는 설하 포함), 직장내, 비강내, 국소 (협착, 설하 또는 경피 포함), 질내 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함) 방법에 의한 투여에 적합할 수 있다. 이러한 제형물은, 예를 들어 활성 성분을 부형제(들) 또는 보조제(들) 과 조합함으로써 약제학 업계에 공지된 모든 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

- [0312] 본 발명의 약학적 조성물은, 약학 공학 및 적절한 투여량으로 보통의 고체 또는 액체 담체, 희석제 및/또는 첨가제 및 통상의 보조제를 사용하는 공지된 방식으로 제조된다. 단일 투여 형태를 생성하기 위해 활성 성분과 조합되는 부형제 물질의 양은 치료받은 숙주 및 특정 투여 모드에 따라 가변적이다. 적합한 부형제는 상이한 투여 경로, 예컨대 장내 (예를 들어, 경구), 비경구 또는 국소 적용에 적합하고, 식 (I) 의 화합물 또는 그 염과 반응하지 않는 유기 또는 무기 물질을 포함한다. 적합한 부형제의 예는 물, 식물유, 벤질 알코올, 알킬렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 트리아세테이트, 젤라틴, 탄수화물, 예컨대 락토오스 또는 전분, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 및 바셀린 (petroleum jelly) 이다.
- [0313] 경구 투여에 적합한 약학적 제형물은, 예를 들어 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비(非)수성액 중의 용액 또는 현탁물; 식용 포말 또는 포말 식품; 또는 수중유 (oil-in-water) 액체 에멀전 또는 유중수 (water-in-oil) 액체 에멀전과 같은 개별 단위로 투여될 수 있다.
- [0314] 비경구 투여에 적합한 약학적 제형물에는, 제형물이 치료될 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 항산화제, 완충제, 정균제 (bacteriostatic) 및 용질을 포함하는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 현탁 매질 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁물이 포함된다. 상기 제형물은 단일 투여량 또는 다중 투여량 용기, 예를 들어 밀폐된 앰플 및 바이알로 투여될 수 있으며, 냉동 건조 (동결건조) 상태로 보관될 수 있어, 사용 직전에 멸균 담체 액체, 예를 들어 주사용수를 첨가하기만 하면 된다. 레시피에 따라 제조되는 주사 용액 및 현탁물은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0315] 상기 구체적으로 언급된 구성성분에 부가하여, 상기 제형물들은 또한 특정 유형의 제형물에 대해 당업계에서 통상적인 기타 제제를 포함할 수 있음은 말할 것도 없다; 따라서, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제형물은 향미제를 포함할 수 있다.
- [0316] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 또는 비경구, 더 바람직하게는 경구 투여된다. 특히, 활성 성분은 수용성 형태, 예컨대 약학적으로 허용가능한 염으로서, 이는 산 및 염기 부가염 둘 모두를 포함하는 것을 의미하는 것으로 제시된다. 더욱이, 식 (I) 의 화합물 및 그 염은 동결건조될 수 있고, 수득한 동결건조물은, 예를 들어 주사용 제제를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 지시된 제제는 멸균될 수 있고/있거나 보조제, 예컨대 담체 단백질 (예를 들어, 혈청 알부민), 윤활제, 방부제, 안정화제, 충전제, 킬레이트제, 항산화제, 용매, 결합제, 현탁화제, 습윤제, 유화제, 염 (삼투압에 영향을 미치기 위함), 완충 물질, 착색제, 향미제 및 하나 이상의 추가 활성 물질, 예를 들어 하나 이상의 비타민을 포함할 수 있다. 첨가제는 당업계에 익히 공지되어 있고, 이는 다양한 제형물에 사용된다.
- [0317] 용어 "유효량" 또는 "유효 투여량" 또는 "투여량" 은 상호교환되어 본원에서 사용되고, 질환 또는 병리학적 조건에 대한 예방적 또는 치료적 관련 효과를 갖는, 즉 예를 들어 연구원 또는 임상의로 인해 추구되거나, 또는 요구되는 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 약학적 화합물의 양을 나타낸다. "예방 효과" 는 질환 발증의 가능성을 감소시키거나, 또는 심지어는 질환의 개시를 막는다. "치료적 관련 효과" 는 질환의 하나 이상의 증상을 어느 정도로 완화시키거나, 또는 질환 또는 병리학적 병태의 원인이 되거나 또는 관련이 있는 하나 이상의 생리학적 또는 생화학적 파라미터를 부분적으로 또는 완전히 정상으로 돌아가게 하는 것이다. 또한, 표현 "치료적 유효량" 은 상기 양을 투여받지 못한 상응하는 대상체와 비교시 하기 결과를 갖는 양을 나타낸다: 질환, 증후군, 병태, 통증 호소, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 제거, 또는 또한 질환, 통증 호소 또는 장애의 진전 감소. 표현 "치료적 유효량" 은 또한 정상적 생리학적 기능을 증가시키는데 효과적인 양을 포함한다.
- [0318] 본 발명에 따른 약학적 조성물을 투여하기 위한 각각의 투여량 또는 투여 범위는 상기 언급된 질환, 암 및/또는 섬유증 질환의 증상을 감소시키는데 요구되는 예방적 또는 치료적 효과를 달성하기에 충분히 높다. 임의의 특정 인간에 대한 특정 투여 수준, 빈도 및 투여 기간은 활용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식단, 투여 시기 및 경로, 배출율, 약물 조합 및 특정 요법이 적용되는 특정 질환의 경중도를 포함하는 각종 인자에 따라 다를 것이다. 익히-공지된 수단 및 방법을 이용해, 정확한 투여량은, 통상적 실험 물질로서 당업자에 의해 결정될 수 있다. 본 명세서의 선행 교시는 유효하고, 편의적으로 식 (I) 의 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 대한 제한 없이 적용가능하다.
- [0319] 약학적 제형물은, 투여 단위 당 소정량의 활성 성분을 포함하는 투여 단위 형태로 투여될 수 있다. 제형물 중 예방적 또는 치료적 활성 성분의 농도는 약 0.1 내지 100 중량% 로 가변적일 수 있다. 바람직하게는, 식 (I) 의 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염은 투여 단위 당 대략 0.5 내지 1000 mg, 더 바람직하게는 1 내지 700 mg, 가장 바람직하게는 5 내지 100 mg 의 투여량으로 투여된다. 일반적으로, 상기 투

여 범위는 총 1 일 혼입에 적절하다. 기타 용어로, 1 일 투여량은 바람직하게는 체중 1 kg 당 대략 0.02 내지 100 mg 이다. 그러나, 각 환자에 대한 특정 투여량은 이미 본 명세서에 기재된 바와 같은 매우 다양한 인자에 따라 다르다 (예를 들어, 치료되는 병태, 투여 방법, 및 환자의 연령, 체중 및 병태에 따름). 바람직한 투여 단위 제형물은 상기 지시된 바와 같은 1 일 투여량 또는 부분-투여량, 또는 활성 성분의 그 상응하는 분율을 포함하는 것들이다. 더욱이, 이러한 유형의 약학적 제형물은 약제학 업계에 일반적으로 공지되어 있는 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0320] 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량은 다수의 인자 (예를 들어, 동물의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 병태, 병태의 경중도, 제형물의 성질 및 투여 방법) 를 고려함으로써 궁극적으로는 치료의 또는 치료 수의사에 의해 결정될지라도, 결장 또는 유방 암종과 같은 종양 성장의 치료를 위한 본 발명에 따른 화합물의 유효량은 일반적으로 하루에 수용자 (포유류) 의 체중 1 kg 당 0.1 내지 100 mg, 특히 전형적으로는 하루에 체중 1 kg 당 1 내지 10 mg 범위이다. 따라서, 체중이 70 kg 인 성체 포유류에 대한 1 일 실제량은 통상적으로 70 내지 700 mg 인데, 이 양은 1 일 단일 투여량으로서, 또는 통상적으로는 총 1 일 투여량이 동일해지도록 1 일 부분 투여량의 연속으로 (예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6 회) 투여될 수 있다. 그 염 또는 용매화물, 또는 생리학적 기능적 유도체의 유효량은 그 자체로 본 발명에 따른 화합물의 유효량의 분율로서 결정될 수 있다. 유사한 투여량이 상기 언급된 다른 병태의 치료에 적합한 것으로 추정될 수 있다.

[0321] 본 발명의 약학적 조성물은 의학 또는 수의학에서의 약제로서 활용될 수 있다. 본 발명에 따라, 식 (I) 의 화합물 및/또는 그 생리학적 염은 키나아제 활성화에 의해 야기, 매개 및/또는 전파되는 질환의 예방적 또는 치료적 치료 및/또는 모니터링에 적합하다. 질환이 암, 종양 성장, 전이 성장, 섬유증, 재협착, HIV 감염, 퇴행신경성 장애, 죽상동맥경화증, 염증 및 상처 치유, 혈관신생, 심혈관계, 골, CNS 및/또는 PNS 의 장애의 군으로부터 선택되는 것이 특히 바람직하다. 화합물의 숙주가 본 발명에 따른 본 보호 범위에 포함되는 것으로 여겨져야 한다.

[0322] 종양 및/또는 암 질환의 치료 및/또는 모니터링이 특히 바람직하다. 종양은 바람직하게는 편평상피, 방광, 위, 신장, 두부, 경부, 식도, 자궁경부, 갑상선, 창자, 간, 뇌, 전립선, 비뇨생식기, 림프계, 후두 및/또는 폐의 종양의 군으로부터 선택된다.

[0323] 종양은 나아가 바람직하게는 폐 선암종, 소세포 폐 암종, 췌장암, 교모세포종, 결장 암종 및 유방 암종의 군으로부터 선택된다. 또한, 혈액 및 면역계의 종양의 치료 및/또는 모니터링이 바람직하고, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병 및/또는 만성 림프성 백혈병의 군으로부터 선택되는 종양의 치료 및/또는 모니터링이 더 바람직하다. 상기 종양은 또한 본 발명의 의미에 있어서 암으로서 지정될 수 있다.

[0324] 본 발명의 더 바람직한 구현예에서, 상기 언급된 종양은 고형 종양이다.

[0325] 본 발명의 또 다른 바람직한 구현예에서, 식 (I) 의 화합물은 레트로바이러스 질환의 예방적 또는 치료적 치료 및/또는 모니터링, 또는 각각 레트로바이러스 질환, 바람직하게는 레트로바이러스 면역 질환, 더 바람직하게는 HIV 감염의 예방적 또는 치료적 치료 및/또는 모니터링을 위한 약제의 제조에 적용된다. 상기 제제는 감염의 가능성을 감소시키기 위해, 또는 포유류의 레트로바이러스의 감염 및 상기 질환의 사전 개시를 막기 위해, 또는 감염원에 의해 야기되는 질환을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 특히, 바이러스 내재화의 말기 단계가 감소되고/되거나 방지될 수 있다. 바이러스의 이후의 전파가 엄격히 감소되거나 또는 심지어는 완전히 불활성화되도록, 단일 바이러스 군의, 예를 들어 상처로의 침입 후에 감염의 가능성을 줄이거나 또는 레트로바이러스의 감염을 방지하는 것이 예방 접종의 의도이다. 환자가 이미 감염된 경우, 체내에 존재하는 레트로바이러스를 불활성화시키거나 또는 그 전파를 중지시키기 위해 치료적 투여가 수행된다. 수많은 레트로바이러스 질환, 특히 HIV 에 의해 야기되는 AIDS 는, 본 발명의 화합물을 적용해 성공적으로 퇴치될 수 있다.

[0326] 본 발명에 따른 나프티리딘 화합물은 또한 심장혈관 질환, 신장 질환, 간 질환, 폐섬유증 관련 증후군, 교원성 장애, 안구 질환, 피부에서의 과잉 또는 비후성 반흔 형성, 위장관 장애, 복막의 만성 반흔, 신경성 병태, 관절 질환, 폐 기능의 개선으로부터 유익한 질환 및 전염증 반응, 섬유증식 반응 또는 둘 모두로부터의 질환의 군으로부터 선택되는 질환에 대하여 유용하다.

[0327] 본 발명은 또한 키나아제 활성화에 의해 야기, 매개 및/또는 전파되는 질환의 예방적 또는 치료적 치료 및/또는 모니터링을 위한 식 (I) 에 따른 화합물 및/또는 그 생리학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 더욱이, 본 발명은 키나아제 활성화에 의해 야기, 매개 및/또는 전파되는 질환의 예방적 또는 치료적 치료 및/

또는 모니터링용 약제의 제조를 위한 식 (I) 에 따른 화합물 및/또는 그 생리학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 더욱이, 식 (I) 의 화합물 및/또는 그 생리학적으로 허용가능한 염은 추가 약제 활성 성분의 제조를 위한 중간체로서 활용될 수 있다. 약제는 바람직하게는 비-화학적 방식으로, 예를 들어 활성 성분을 하나 이상의 고체, 유체 및/또는 반-유체 담체 또는 부형제와, 및 임의로는 적절한 투여 형태로 단일 또는 그 이상의 기타 활성 물질과 함께 조합하여 제조된다.

[0328] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 식 (I) 에 따른 화합물 및/또는 그 생리학적으로 허용가능한 염은 고형 종양의 예방적 또는 치료적 치료 및/또는 모니터링을 위한 조합 제제로서, 상기 조합 제제가 (1) 에스트로겐 수용체 조절제, (2) 안드로겐 수용체 조절제, (3) 레티노이드 수용체 조절제, (4) 세포독성제, (5) 항증식제, (6) 프레닐-단백질 전이효소 저해제, (7) HMG-CoA 환원효소 저해제, (8) HIV 단백질분해효소 저해제, (9) 역전사 효소 저해제 및 (10) 추가의 혈관신생 저해제의 군으로부터 선택되는 유효량의 활성 성분을 포함하는 것의 제조에 사용된다.

[0329] 치료법으로 작용하는 본 발명에 따른 식 (I) 의 화합물은 질환의 개시 전에 또는 후에 1 회 또는 수회 투여될 수 있다. 본 발명의 상기 언급된 의약품의 용도는 특히 치료적 치료에 사용되는 것이다. 치료적 관련 효과는 자가면역 질환의 하나 이상의 증후군을 어느 정도로 완화시키거나, 또는 질환 또는 병리학적 병태의 원인이 되는 또는 그와 관련 있는 하나 이상의 생리학적 또는 생화학적 파라미터를 부분 또는 완전히 정상으로 되돌린다. 모니터링은, 화합물이 별개 간격으로, 예를 들어 반응을 촉진시키고, 병원균 및/또는 질환의 증후군을 완전히 제거하기 위해 투여되는 경우의 일종의 치료로서 간주된다. 동일한 화합물 또는 상이한 화합물이 적용될 수 있다. 약제는 또한 질환 발증의 가능성을 낮추거나, 또는 심지어는 증가된 키나아제 활성 관련 질환의 개시를 사전에 방지하거나, 또는 발생 및 지속 증후군을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명과 관련 있는 질환은 바람직하게는 암 및/또는 섬유증 질환이다. 본 발명의 의미에 있어서, 예방 치료는, 대상체가 상기 언급된 생리학적 또는 병리학적 병태, 예컨대 가족성 소인, 유전자 결함 또는 이전에 거친 질환에 대한 임의의 필수조건을 갖는 경우 권할만하다.

[0330] 약학적 조성물에 관한 본 상세한 설명의 선행 교시가 상기 질환의 예방 또는 치료용 약제 및/또는 조합 제제의 제조를 위한 식 (I) 에 따른 화합물 및 그 염의 용도에 대한 제한 없이 적용가능하고, 유효하다.

[0331] 본 발명의 또 다른 목적은 키나아제 활성에 의해 야기, 매개 및/또는 전파되는 질환의 치료 방법으로서, 유효량의 하나 이상의 식 (I) 에 따른 화합물 및/또는 그 생리학적으로 허용가능한 염이 상기 치료를 필요로 하는 포유류에 투여되는 것을 제공하는 것이다. 바람직한 치료는 경구 또는 비경구 투여이다. 기존 필수조건을 기준으로 식 (I) 의 화합물로 암, 종양 성장, 전이 성장, 섬유증, 재협착, HIV 감염, 퇴행신경성 장애, 죽상동맥경화증, 염증 및 상처 치유, 혈관신생, 심혈관계, 골, CNS 및/또는 PNS 의 장애를 앓는 환자 또는 상기 질환 또는 장애의 발증 위험을 갖는 사람들의 치료는 전신 건강 상태를 개선시키고, 이들 개인들의 증후군을 개선시킨다. 본 발명의 방법은 특히 고형 종양의 치료에 적합하다.

[0332] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 본 화합물로의 치료가 방사선요법과 조합된다. 치료적 유효량의 식 (I) 에 따른 화합물을 상기 정의된 바와 같은 (1) 내지 (10) 의 군으로부터의 또 다른 화합물 및 방사선요법과 조합하여 투여하는 것이 훨씬 더 바람직하다. 방사선요법과 조합하여 VEGF 를 저해하는 시너지 효과가 이미 기재되어 있다.

[0333] 본 발명의 선행 교시 및 그 구현예는 편의상 치료 방법에 대한 제한 없이 적용가능하고, 유효하다.

[0334] 본 발명의 범위에서, 신규의 식 (I) 의 헤트아릴-[1,8]나프티리딘 화합물이 먼저 제시된다. 본 발명의 화합물은 강력하게 및/또는 선택적으로 ATP 소모 단백질, 예컨대 키나아제, 특히 TGF- β 수용체 키나아제를 표적으로 한다. 식 (I) 의 화합물 및 그 유도체는 높은 특이성 및 안정성; 낮은 제조비 및 편리한 취급을 특징으로 한다. 상기 특성들은 교차-반응의 결핍이 유도되는 재생가능 작용 및 그 매칭되는 표적 구조와의 신뢰성 있고 안전한 상호작용을 위한 기준을 형성한다. 본 발명은 또한 유리하게는 연구 및/또는 진단 도구로서 적용될 수 있는, 키나아제, 특히 TGF- β 수용체 키나아제의 신호 캐스케이드의 저해, 조절 및/또는 조절에 있어서 본 헤트아릴-[1,8]나프티리딘 유도체의 용도를 포함한다.

[0335] 더욱이, 상기 화합물을 포함하는 약제 및 약학적 조성물, 및 키나아제-매개된 병태를 치료하기 위한 상기 화합물의 용도는 인간 및 동물에서 증후군의 직접적이고 즉각적인 감소를 유도하는 광범위한 치료법을 위한 유망하고 새로운 접근법이다. 상기 효과는 중병, 예컨대 암, 염증 및/또는 섬유증 질환을 단독으로 또는 기타 항-암, 항-염증 또는 항-섬유증 치료와 조합하여 효과적으로 퇴치하는데 특별히 유익하다. 상기 언급된 임상 고찰 이외에도, 식 (I) 의 화합물, 그 염, 이성질체, 호변이성질체, 거울상이성질체 형태, 부분입체

이성질체, 라세미체, 유도체, 프로드러그 및/또는 대사산물은 또한 TGF- β 키나아제 신호전달로부터 발생한, 특히 저해할 세포 증식 및 세포 이동과 관련 있는 임의의 질환의 진단 및 치료에 유용하다. 저분자량 저해제는 그 자체로 및/또는 임의의 치료 방법, 예컨대 수술, 면역-, 방사선- 및/또는 화학요법의 효과적인 진단을 위한 물리적 측정과 조합하여 적용되는데; 후자가 모노- 및/또는 온(on)-표적/오프(off)-표적 조합 요법으로서 임의의 NME (즉, NCE 및/또는 NBE) 로의 표적화 요법을 의미한다.

[0336] ATP 에서 단백질로의 포스포이티기의 전이에 의한 세포 과정을 조절하는, 그 효소의 놀랍게도 강력하고/하거나 선택적인 저해로 인해, 본 발명의 화합물은, 동등한 또는 심지어는 우세한 목적하는 생물학적 효과가 여전히 달성되는 반면 선행 기술의 거의 강력하지 않거나 또는 선택적이지 않은 그 밖의 저해제와 비교시 유리하게는 낮은 투여량으로 투여될 수 있다. 또한, 상기와 같은 투여량 감소는 유리하게는 거의 또는 심지어는 어떤 의학적 악영향도 유도하지 않을 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물의 높은 저해 선택성은 적용된 투여량과는 상관없이 바람직하지 않은 부작용 그 자체의 감소로 나타날 수 있다.

[0337] 본원에 인용된 모든 참조는 본원에 의해 본 발명의 개시물에 참조로 포함되어 있다.

[0338] 상기 물질은 물론 가변적일 수 있기 때문에 본 발명은 본원에 기재된 특정 화합물, 약학적 조성물, 용도 및 방법에 제한되지 않는 것으로 여겨진다. 또한, 본원에 사용된 용어들의 목적은 단지 특정 구현예를 기재하기 위한 것이고, 단지 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 본원에 사용된 바와 같이, 첨부된 청구범위를 포함해, 단어들의 단수형은, 그 문맥이 달리 명확히 지시하지 않은 한 그 상응하는 복수 지시체를 포함한다. 따라서, 예를 들어 "화합물" 이란 언급은 단일 또는 수개의 상이한 화합물을 포함하며, "방법" 이란 언급은 당업자에 공지된 균등한 단계 및 방법에 대한 참조를 포함한다. 달리 정의되지 않은 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당업자에 의해 통상 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0339] 본 발명에 따라 필수적인 기법이 상세한 설명에 상세히 기재되어 있다. 상세히 기재되지 않은 기타 기법들은 당업자에 익히 알려져 있는 공지된 표준 방법에 상응하거나, 또는 그 기법들은 인용 참조, 특허 출원 또는 표준 문헌에 더 상세히 기재되어 있다.

[0340] 본원에 기재된 것들과 유사하거나 또는 균등한 방법 및 물질이 본 발명의 시행 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 실시예가 하기 기재되어 있다. 하기 실시예는 예시의 방식으로 제공되고, 제한되지는 않는다. 실시예 내에서, (언제 시행되든지 간에) 오염 활성이 없는 표준 시약 및 완충액이 사용된다. 실시예는 특히, 명백히 나타낸 특성들의 조합에 제한되지 않으나, 예시된 특성들이 제한 없이 본 발명의 기술적 문제가 해결되는 경우 다시 조합될 수 있는 것으로 간주된다.

[0341] 하기 실시예에서, "종래의 워크업 (workup)" 은 하기를 의미한다: 필요에 따라 물을 첨가하고, 필요에 따라 최종 생성물의 구성에 따라 pH 를 2 내지 10 의 수치로 조정하고, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄으로 추출하고, 상을 분리하고, 유기상을 황산나트륨상에서 건조 및 증발시키고, 그 생성물을 실리카 겔상의 크로마토그래피에 의해 및/또는 결정화에 의해 정제함. R_f 값은 실리카 겔상에서 측정하였다. 용리액은 에틸 아세테이트/메탄올 9:1 이었다. 상기 및 하기에서, 모든 온도는 $^{\circ}\text{C}$ 로 지시되었다.

[0342] 체류시간 R_t [분] 측정은 HPLC 에 의해 수행되었다:

[0343] 컬럼: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4.6 mm²

[0344] 구배: A:B = 96:4 에서 0:100

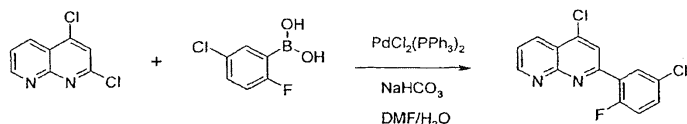
[0345] 유속: 2.4 ml/분

[0346] 용리액 A: 물 + 0.05% 포름산,

[0347] 용리액 B: 아세토니트릴 + 0.04% 포름산

[0348] 파장: 220 nm

[0349] 실시예 1: 4-클로로-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘의 합성



[0350]

[0351] 100 ml DMF 및 50 ml 수증의 9.95 g (50.0 mmol) 2,4-디클로로-[1,8]나프티리딘 (Koller, Chemische Berichte 60: 407 (1927) 에 의해 기재되어 있음), 8.72 g (50.0 mmol) 5-클로로-2-플루오로페닐보론산 및 5.04 g (60.0 mmol) 탄산수소나트륨의 용액을 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 701 mg (1.0 mmol) 비스-(트리페닐 포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드를 첨가하고, 상기 혼합물을 16 시간 동안 80 °C 에서 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 그 침전물을 여과해내고, 진공에서 건조시키고, 2-프로판올로부터 재결정화하였다. 상기를 통해 황색 결정으로서 4-클로로-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘을 수득하였다; HPLC-MS: 2.49 분, [M+H] 293.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 9.14 (dd, J=4.2, 1.9, 1H), 8.56 (dd, J=8.3, 1.9, 1H), 8.37 (dd, J=6.8, 2.7, 1H), 8.10 (d, J=1.6, 1H), 7.56 (dd, J=8.4, 4.2, 1H), 7.36 (ddd, J=8.7, 4.2, 2.8, 1H), 7.10 (dd, J=10.9, 8.8, 1H).

[0352]

[0353] 하기 화합물을 유사하게 제조하였다:

[0354] 4-클로로-2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘; HPLC-MS: 2.30 분, [M+H] 259

[0355] 4-클로로-2-(4-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘; HPLC-MS: 2.29 분, [M+H] 259

[0356] 4-클로로-2-(3-클로로-페닐)-[1,8]나프티리딘; HPLC-MS: 2.44 분, [M+H] 275

[0357] 4-클로로-2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-[1,8]나프티리딘; HPLC-MS: 2.49 분, [M+H] 309

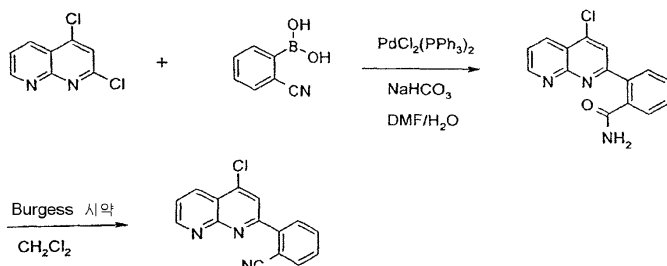
[0358] 4-클로로-2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-[1,8]나프티리딘; HPLC-MS: 2.52 분, [M+H] 327

[0359] 4-클로로-2-(2,4,5-트리플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘; HPLC-MS: 2.45 분, [M+H] 295

[0360] 4-클로로-2-(2-플루오로-5-트리플루오로메톡시-페닐)-[1,8]나프티리딘; HPLC-MS: 2.63 분, [M+H] 343

[0361] 4-클로로-2-(2,5-디플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘; HPLC-MS: 2.32 분, [M+H] 277

[0362] 실시예 2: 2-(4-클로로-[1,8]나프티리딘-2-일)-벤조니트릴의 합성

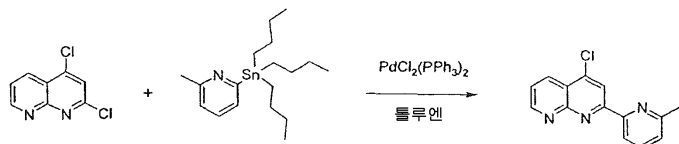


[0363]

[0364] 100 ml DMF 및 50 ml 수증의 1.99 g (10.0 mmol) 2,4-디클로로-[1,8]나프티리딘, 1.47 g (10.0 mmol) 2-시아노벤젠보론산 및 1.01 g (120.0 mmol) 중탄산나트륨의 용액을 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 140 mg (0.20 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드를 첨가하고, 상기 혼합물을 16 시간 동안 80 °C 에서 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 수득한 침전물을 여과해내고, 물로 잘 세정하였다. 그 잔류물을 진공에서 건조시켜 황색 결정으로서 2-(4-클로로-[1,8]나프티리딘-2-일)-벤즈아미드를 수득하였다; HPLC-MS: 1.55 분, [M+H] 284.

[0365] 10 ml 디클로로메탄 중의 970 mg (3.42 mmol) 2-(4-클로로-[1,8]나프티리딘-2-일)-벤즈아미드의 슬러리에 분자내 염인 2.85 g (12.0 mmol) 1.26 g (5.27 mmol) 메톡시카르보닐술폰과모일-트리에틸암모늄 수산화물 (Burgess 시약) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켰다. 그 잔류물을 이소프로판올로부터 결정화하여 무색 결정으로서 2-(4-클로로-[1,8]나프티리딘-2-일)-벤조니트릴을 수득하였다; HPLC-MS: 1.94 분, [M+H] 266.

[0366] 실시예 3: 4-클로로-2-(6-메틸피리딘-2-일)-[1,8]나프티리딘의 합성



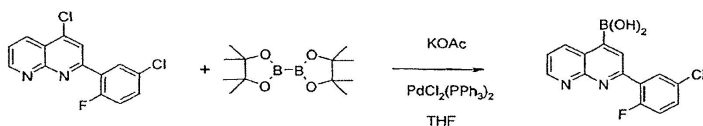
[0367]

[0368] 질소하에 8.5 ml 톨루엔 중의 1.69 g (8.47 mmol) 2,4-디클로로-[1,8]나프티리딘 및 3.24 g (8.47 mmol) 6-메틸-2-(트리부틸유기주석)-피리딘의 용액을 80 °C 로 가열하였다. 이후, 178 mg (0.254 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드를 첨가하였다. 상기 혼합물을 16 시간 동안 80 °C 에서 교반한 후, 얼음 배쓰 (bath) 에서 0 °C 로 냉각하였다. 그 침전물을 여과해내고, 빙냉 톨루엔 및 석유에테르로 세정하고, 진공에서 건조시켰다. 상기를 통해 회색 펠트화 니들 (felted needle) 로서 4-클로로-2-(6-메틸피리딘-2-일)-[1,8]나프티리딘을 수득하였다; HPLC-MS: 2.25 분, [M+H] 256.

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 2.71 (s, 3H), 7.29 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J₁=8.3 Hz, J₂=4.1 Hz, 1H), 7.80 (t, J=7.7 Hz, 1H), 8.66 (dd, J₁=8.1 Hz, J₂=2.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.2 (dd, J₁=4.1 Hz, J₂=1.9 Hz, 1H).

[0369]

[0370] 실시예 4: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-보론산의 합성



[0371]

[0372] 40 ml THF 중의 2.93 g (10.0 mmol) 4-클로로-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘, 3.30 g (13.0 mmol) 비스-피나콜레이트-디보론 및 2.94 g (30.0 mmol) 칼륨 아세이트의 슬러리를 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 이후, 140 mg (0.20 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 16 시간 동안 80 °C 에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각하고, 염화나트륨 포화 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 몇 분 동안 실온에서 교반하였다. 이렇게 형성된 침전물을 흡입으로 여과하고, 물 및 THF 로 세정하고, 진공에서 건조시켜 회색 고체로서 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-보론산을 수득하였다; HPLC-MS: [M+H] 303.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 9.12 (dd, J=4.1, 1.9, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.85 (dd, J=8.3, 1.8, 1H), 8.20 (d, J=2.3, 1H), 8.11 (dd, J=6.6, 2.7, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.51 (dd, J=10.6, 8.9, 1H).

[0373]

[0374] 상기 기재된 반응에서, 상응하는 피나콜 에스테르가 1 차 생성물이다.

[0375]

상기 화합물을 유사한 방식으로 합성하였다:

[0376]

2-(6-메틸피리딘-2-일)-[1,8]나프티리딘-4-보론산; HPLC-MS: 1.07 분, [M+H] 266

[0377]

2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-보론산; [M+H] 337

[0378]

2-(2,5-디플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-보론산; HPLC-MS: 1.42 분, [M+H] 287

[0379]

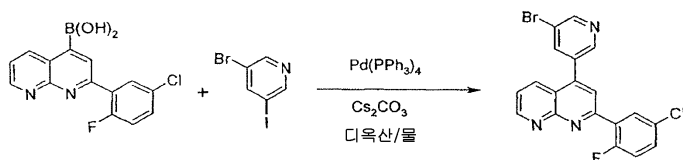
2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-보론산; HPLC-MS: [M+H] 269

[0380]

2-(2-시아노-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-보론산

[0381]

실시예 5: 4-(5-브로모-피리딘-3-일)-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘의 합성



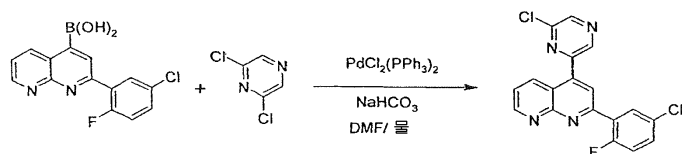
[0382]

[0383] 70 ml 디옥산 및 14 ml 수증의 4.04 g (14.2 mmol) 2-브로모-5-요오도-피리딘, 4.74 g (15.7 mmol) 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-보론산 및 9.27 g (28.5 mmol) 탄산세슘의 슬러리를 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 이후, 822 mg (0.71 mmol) 테트라키스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 을 첨가하고, 반응 혼

합물을 2 시간 동안 100 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켰다. 그 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 사용한 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래프하여 밝은-황색 결정으로서 4-(5-브로모-피리딘-3-일)-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘을 수득하였다; HPLC-MS: 2.28 분, [M+H] 416.

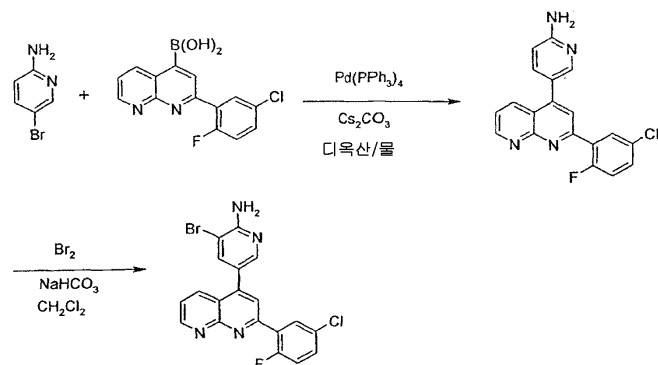
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 9.22 (s, 1H), 8.94 (d, J=1.9, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.44 (s, 1), 8.34 (d, J=8.0, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.72 (dd, J=8.3, 4.1, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.52 (t, J=9.7, 1H).

실시예 5A: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(6-클로로-피라진-2-일)-[1,8]나프티리딘의 합성



4 ml DMF 및 1 ml 수중의 302 mg (1.00 mmol) 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-보론산, 194 mg (1.30 mmol) 2,6-디클로로피라진 및 101 mg (1.2 mmol) 중탄산나트륨의 용액을 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 이후, 14.0 mg (0.02 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 16 시간 동안 80 °C 에서 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 수득한 침전물을 여과해냈다. 그 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 사용한 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래프하여 무색 결정으로서 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(6-클로로-피라진-2-일)-[1,8]나프티리딘을 수득하였다; HPLC-MS: 2.35 분, [M+H] 371.

실시예 6: 3-브로모-5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-2-일아민의 합성



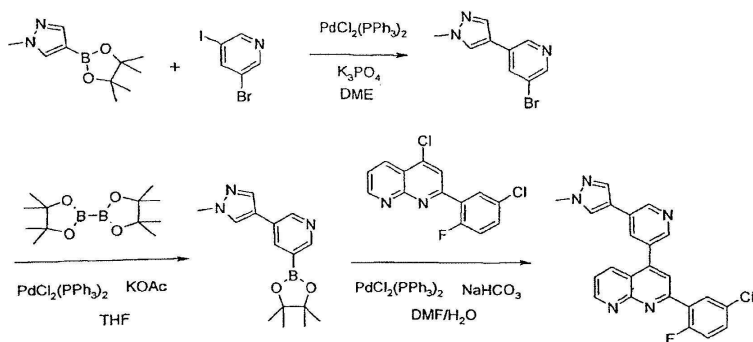
10 ml 디옥산 및 2 ml 수중의 352 mg (2.04 mmol) 2-아미노-5-브로모-피리딘, 678 mg (2.24 mmol) 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-보론산 및 1.33 g (4.07 mmol) 탄산세슘의 슬러리를 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 이후, 118 mg (0.10 mmol) 테트라키스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(0) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 100 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물 및 디클로로메탄을 첨가하였다. 수득한 침전물을 여과해내고, 물로 세정하고, 진공에서 건조시켜 갈색 결정으로서 5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-2-일아민을 수득하였다; HPLC-MS: 1.43 분, [M+H] 351.

5 ml 디클로로메탄 중의 429 mg (1.22 mmol) 5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-2-일아민의 용액에 195 mg (1.84 mmol) 중탄산나트륨을 첨가하였다. 이후, 94 μl (1.84 mmol) 브롬을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 물 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켜 갈색 무정형 고체로서 3-브로모-5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-2-일아민을 수득하였다; HPLC-MS: 2.18 분, [M+H] 431.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 9.16 (dd, J=4.1, 1.9, 1H), 8.45 (dd, J=8.4, 1.9, 1H), 8.24 (d, J=2.1, 1H), 8.13 (dd, J=6.6, 2.8, 1H), 8.10 (d, J=2.1, 1H), 7.96 (d, J=2.0, 1H), 7.69 (dd, J=8.4, 4.1, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.50 (dd, J=10.7, 8.9, 1H), 6.72 (s, 2H).

실시예 7: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 (번호

7) 의 합성



[0394]

[0395]

30 ml 1,2-디메톡시에탄 중의 4.33 g (15.3 mmol) 3-브로모-5-요오도-피리딘, 3.49 g (16.8 mmol) 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 및 6.48 g (30.5 mmol) 트리-칼륨-포스페이트-3 수화물의 슬러리를 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 이후, 321 mg (0.46 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 80 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켰다. 그 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 사용한 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 누르스름한 결정으로서 3-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘을 수득하였다; HPLC-MS: [M+H] 238/234.

[0396]

9 ml THF 중의 1.04 g (4.39 mmol) 3-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘, 1.48 g (5.70 mmol) 비스(피나콜레이트)-디보론 및 1.29 g (13.2 mmol) 칼륨 아세테이트의 슬러리를 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 이후, 92 mg (0.13 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 80 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 셀라이트 (celite) 의 패드상에서 여과하고, 그 여과물을 염수로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켰다. 그 잔류물을 tert.부틸-메틸-에테르로부터 결정화하여 누르스름한 고체로서 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8.92 (d, J=2.4, 1H), 8.58 (d, J=1.6, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (dd, J=2.4, 1.7, 1H), 7.99 (d, J=0.7, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

[0397]

[0398]

1 ml DMF 및 0.5 ml 수중의 147 mg (0.5 mmol) 4-클로로-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘, 171 mg (0.6 mmol) 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘 및 50.4 mg (0.6 mmol) 중탄산나트륨의 슬러리를 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 이후, 7.0 mg (0.01 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 80 °C 에서 교반하였다. 이후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 수득한 침전물을 여과해냈다. 그 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 사용한 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 황색 결정으로서 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘을 수득하였다; HPLC-MS: 2.09 분, [M+H] 416.

¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): δ [ppm] = 9.21 (dd, J=4.1, 1.8, 1H), 9.04 (d, J=2.1, 1H), 8.64 (d, J=2.0, 1H), 8.38 (m, 2H), 8.27 (t, J=2.1, 1H), 8.17 (dd, J=6.6, 2.8, 1H), 8.10 (d, J=1.8, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8.4, 4.1, 1H), 7.68 (ddd, J=6.9, 4.6, 3.5, 1H), 7.52 (dd, J=10.6, 8.9, 1H), 3.89 (s, 3H).

[0399]

[0400]

하기 화합물을 유사하게 합성하였다:

[0401]

2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 8); HPLC-MS: 2.17 분, [M+H] 450

[0402]

2-(3-클로로-페닐)-4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 9); HPLC-MS: 2.08 분, [M+H] 398

[0403]

4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-2-(6-메틸-피리딘-2-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 10); HPLC-MS: 1.68 분, [M+H] 379

[0404]

4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-[1,8]나프티리딘 (번호 14); HPLC-

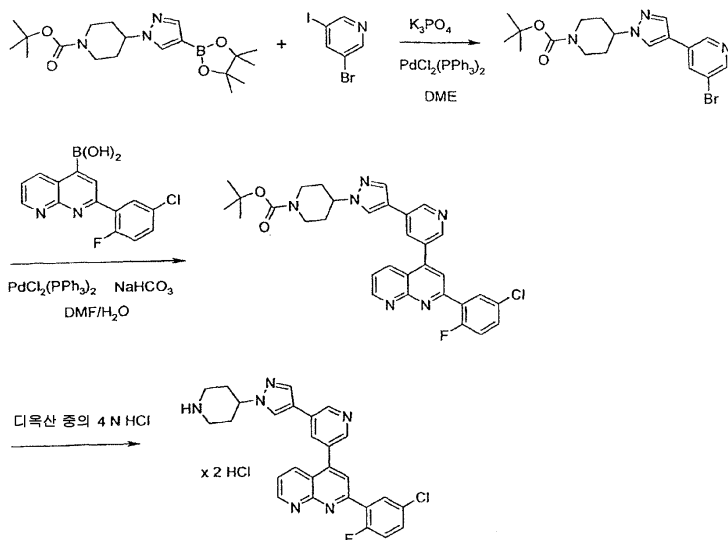
MS: 2.17 분, [M+H] 432

[0405] 2-(2-플루오로-페닐)-4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 15); HPLC-MS: 1.90 분, [M+H] 382

[0406] 2-(4-플루오로-페닐)-4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 16); HPLC-MS: 1.93 분, [M+H] 382

[0407] 4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-2-(2,4,5-트리플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘 (번호 17); HPLC-MS: 2.04 분, [M+H] 418

[0408] 실시예 8: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(1-피페리딘-4-일-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 디히드로클로라이드 (번호 11) 의 합성



[0409]

[0410] 30 ml 1,2-디메톡시에탄 중의 2.50 g (8.81 mmol) 3-브로모-5-요오도-피리딘, 3.66 g (9.7 mmol) 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert.부틸 에스테르 (WO 2007/066187 에 기재된 합성) 및 3.74 g (17.6 mmol) 트리-칼륨-포스페이트-3 수화물의 슬러리를 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 이후, 618 mg (0.88 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 80 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 THF 및 염수 사이에 분배시켰다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켜 누르스름한 결정으로서 4-[4-(5-브로모-피리딘-3-일)-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸-에스테르를 수득하였다; HPLC-MS: 2.28 분, [M+H] 407/409.

[0411] 2 ml DMF 및 0.5 ml 수중의 204 mg (0.50 mmol) 4-[4-(5-브로모-피리딘-3-일)-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸-에스테르, 167 mg (0.55 mmol) 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-보론산 및 50.4 mg (0.6 mmol) 중탄산나트륨의 슬러리를 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 이후, 7.0 mg (0.01 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 시간 동안 80 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켰다. 그 잔류물을 용리액으로서 석유에테르/에틸아세테이트를 사용한 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래프하여 무색 결정으로서 4-[4-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다; HPLC-MS: 2.55 분, [M+H] 585.

[0412] 디옥산 중의 4 N HCl 1.5 ml 중의 155 mg (0.265 mmol) 4-[4-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸-에스테르의 슬러리를 1 방울의 메탄올로 처리하였다. 이렇게 형성된 용액을 3 시간 동안 실온에서 방치시킨 후, 증발시켰다. 그 잔류물을 tert-부틸-메틸-에테르로 처리하고, 그 고체를 여과해냈다. 그 잔류물을 수중에 용해시키고, 동결건조시켜 무색 동결건조물로서 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(1-피페리딘-4-일-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 디히드로클로라이드를 수득하였다; HPLC-MS: 1.65 분, [M+H] 485.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 9.30 (m, 4H), 8.90 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 (dd, J=8.4, 1.1, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (dd, J=6.6, 2.7, 1H), 7.83 (dd, J=8.4, 4.3, 1H), 7.73 (ddd, J=8.8, 4.1, 2.8, 1H), 7.55 (dd, J=10.6, 8.9, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.38 (d, J=12.7, 2H), 3.10 (q, J=11.8, 2H), 2.22 (m, 4H).

[0413]

[0414]

하기 화합물을 유사하게 제조하였다:

[0415]

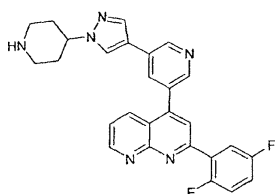
2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-4-[5-(1-피페리딘-4-일-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 디히드로클로라이드 (번호 18); HPLC-MS: 1.73 분, [M+H] 499

[0416]

3-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-5-(1-피페리딘-4-일-1H-피라졸-4-일)-피리딘-2-일 아민 디히드로클로라이드 (번호 13); HPLC-MS: 1.35 분, [M+H] 500, 4-[4-(6-아미노-5-브로모-피리딘-3-일)-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸-에스테르 (US2009197862 에 기재된 합성) 사용

[0417]

2-(2-플루오로-페닐)-4-[5-(1-피페리딘-4-일-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 디히드로클로라이드 (번호 29); HPLC/MS: 1.52 분, [M+H] 451



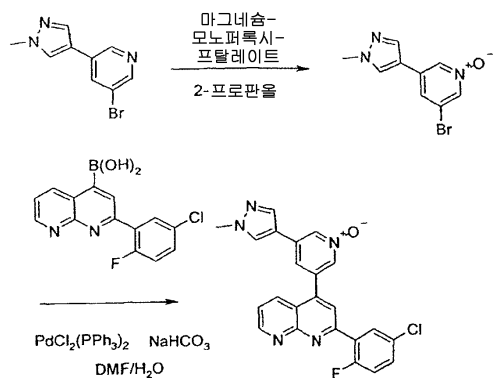
[0418]

[0419]

2-(2,5-디플루오로-페닐)-4-[5-(1-피페리딘-4-일-1H-피라졸-4-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 47); HPLC/MS: 1.54 분, [M+H] 469

[0420]

실시예 9: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥시-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 22) 의 합성



[0421]

[0422]

5 ml 2-프로판올 중의 266 mg (1.12 mmol) 3-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘 및 1.30 g (2.23 mmol) 마그네슘 모노퍼록시프탈레이트 6 수화물 (85%) 의 슬러리를 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 그 잔류물을 중탄산나트륨 포화 용액 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켜 누르스름한 고체로서 3-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘 1-옥시드를 수득하였다; HPLC-MS: 1.34 분, [M+H] 254/256.

[0423]

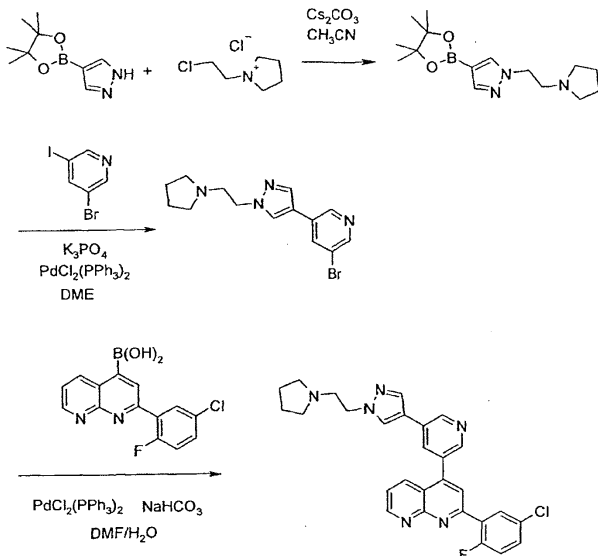
2 ml DMF 및 0.5 ml 수중의 125 mg (0.49 mmol) 3-브로모-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘 1-옥시드, 164 mg (0.54 mmol) 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-보론산 및 50.0 mg (0.59 mmol) 중탄산나트륨의 슬러리를 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 이후, 6.9 mg (0.01 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐 (II)-클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18 시간 동안 80 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 물을 첨가하고, 수득한 침전물을 여과해냈다. 그 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 사용한 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래프하여 무색 결정으로서 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥시-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘을 수득하였다; HPLC-MS: 1.86 분, [M+H] 432.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 9.21 (dd, J=4.1, 1.9, 1H), 8.78 (t, J=1.4, 1H), 8.44 (dd, J=8.4, 1.8, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (t, J=1.4, 1H), 8.17 (dd, J=6.6, 2.8, 1H), 8.12 (d, J=1.6, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (t, J=1.3, 1H), 7.72 (dd, J=8.4, 4.1, 1H), 7.68 (ddd, J=8.7, 4.0, 2.9, 1H), 7.52 (dd, J=10.6, 8.9, 1H), 3.87 (s, 3H).

[0424]

[0425]

실시예 10: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 21) 의 합성



[0426]

[0427]

150 ml 아세토니트릴 중의 19.4 g (100 mmol) 피라졸-4-보론산 피나콜-에스테르의 용액에 32.5 g (191 mmol) N-(2-클로로에틸)-피롤리딘 히드록로라이드 및 87.7 g (300 mmol) 탄산세슘을 첨가하였다. 수득한 슬러리를 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 흡입으로 여과하고, 그 잔류물을 아세토니트릴로 잘 세정하였다. 그 여과물을 증발시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 상기 용액을 물로 4 회 추출하고, 최종적으로 염수로 세정하였다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켜 밝은-갈색 오일로서 1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 수득하였다.

¹H-NMR (d⁶-DMSO): δ = 1.25 (s, 12H), 1.65 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.93 (s, 1H) ppm.

[0428]

[0429]

17 ml 1,2-디메톡시에탄 중의 5.43 g (19.1 mmol) 3-브로모-5-요오도-피리딘 및 6.12 g (21.0 mmol) 1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸의 용액을 8.12 g (38.2 mmol) 트리-칼륨-포스페이트-3 수화물과 함께 처리하고, 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 이후, 403 mg (0.57 mmol) 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)-클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18 시간 동안 80 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기상을 1 N HCl 로 수회 추출하고, 물로 세정하였다. 50% 수성 NaOH 로 염기화된 수성상을 수합하였다. 염수 및 THF 를 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 THF 로 수회 추출하였다. 수합한 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켰다. 그 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 사용한 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 갈색 오일로서 3-브로모-5-[1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘을 수득하였다; HPLC-MS: 1.29 분, [M+H] 321/323.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8.84 (d, J=1.9, 1H), 8.49 (d, J=2.2, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (t, J=2.1, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.23 (t, J=6.6, 2H), 2.85 (t, J=6.6, 2H), 2.45 (m, 4H), 1.66 (m, 4H).

[0430]

[0431]

2 ml DMF 및 0.5 ml 수중의 161 mg (0.50 mmol) 3-브로모-5-[1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘, 167 mg (0.55 mmol) 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-보론산 및 50.4 mg (0.6 mmol) 중탄산나트륨의 슬러리를 80 °C 에서 질소하에 가열하였다. 이후, 7.0 mg (0.01 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 시간 동안 80 °C 에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 수득한 침전물을 여과해내고, 물로 세정하였다. 그 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄

을 사용한 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래프하여 무색 결정으로서 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘을 수득하였다; HPLC-MS: 1.67 분, [M+H] 499.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 9.21 (dd, J=4.1, 1.8, 1H), 9.04 (d, J=2.0, 1H), 8.63 (d, J=1.9, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (dd, J=8.4, 1.8, 1H), 8.27 (t, J=2.0, 1H), 8.18 (dd, J=6.6, 2.7, 1H), 8.10 (d, J=1.7, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8.4, 4.1, 1H), 7.68 (ddd, J=8.7, 4.0, 3.0, 1H), 7.51 (dd, J=10.6, 8.9, 1H), 4.25 (t, J=6.4, 2H), 2.87 (bs, 2H), 2.48 (bs, 4H), 1.66 (bs, 4H).

하기 화합물을 유사하게 제조하였다:

2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-4-{5-[1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 19); HPLC-MS: 1.74 분, [M+H] 533

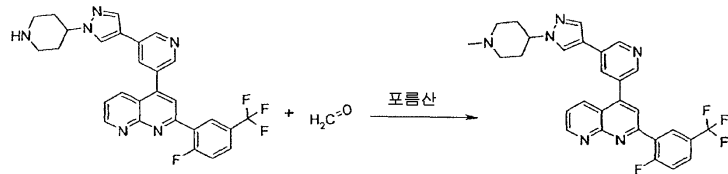
2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 24); HPLC-MS: 1.51 분, [M+H] 465

2-(2,5-디플루오로-페닐)-4-{5-[1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 26); HPLC-MS: 1.47 분, [M+H] 483

2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(2-피라졸-1-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 77); HPLC-MS: 1.89 분, [M+H] 462

2-(2-플루오로-페닐)-4-(5-피라졸-1-일-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 79); HPLC-MS: 2.08 분, [M+H] 369

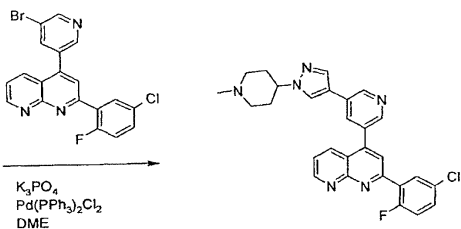
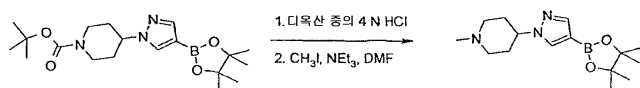
실시예 11: 2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-4-{5-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 23) 의 합성



1 ml 포름산 중의 110 mg (0.21 mmol) 2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-4-[5-(1-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 (실시예 8 합성 참조) 의 용액을 54 mg (0.63 mmol) 35% 포름알데히드 수용액과 함께 처리하고, 80 °C 로 가열하였다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 부피를 진공하에 감소시키고, 그 잔류물을 2 N NaOH 로 강알칼리화하였다. 수득한 침전물을 여과해내고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 그 잔류물을 tert-부틸-메틸-에테르로부터 결정화하여 무색 결정으로서 2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-4-{5-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘을 수득하였다. HPLC/MS: 1.72 분, [M+H] 533.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 9.22 (dd, J=4.0, 1.6, 1H), 9.07 (d, J=1.8, 1H), 8.63 (d, J=1.8, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.38 (dd, J=8.4, 1.5, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.16 (d, J=1.4, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.86 (d, J=11.4, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (m, 4H).

실시예 12: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 25) 의 합성



[0444]

[0445]

디옥산 중의 염산의 4 N 용액 중의 5.00 g (13.3 mmol) 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과해내고, 그 여과물을 증발건조시켰다. 상기 잔류물을 20 ml DMF 중에 용해시키고, 2.6 ml (18.5 mmol) 트리에틸아민 및 0.6 ml (9.7 mmol) 요오도메탄을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 형성된 침전물을 여과해내고, 그 여과물을 진공에서 증발시켰다. 그 잔류물을 물 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켰다. 그 잔류물을 용리액으로서 톨루엔/에틸아세테이트를 사용한 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래프하여 무색 결정으로서 1-메틸-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-피페리딘을 수득하였다; HPLC-MS: 1.29 분, [M+H] 292.

[0446]

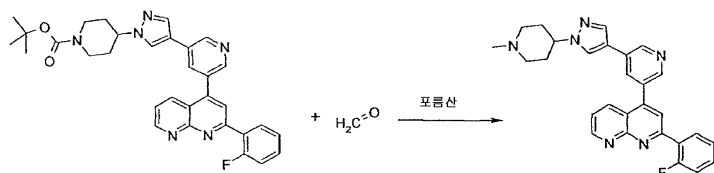
59.7 mg (0.144 mmol) 4-(5-브로모-피리딘-3-일)-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘 및 55.3 mg (0.190 mmol) 1-메틸-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-피페리딘의 용액에 67.2 mg (0.316 mmol) 트리-칼륨포스페이트 3 수화물을 첨가하였다. 상기 혼합물을 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 이후, 5.5 mg (0.008 mmol) 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)-클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 80 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물을 첨가하였다. 수득한 침전물을 여과해내고, 물로 세정하고, 공기-건조시켰다. 그 잔류물을 분취 HPLC 로 정제하여 무색 결정으로서 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 포르메이트를 수득하였다; HPLC-MS: 1.29 분, [M+H] 292.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 9.22 (dd, J=4.1, 1.9, 1H), 9.07 (d, J=2.1, 1H), 8.63 (d, J=2.1, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (dd, J=8.4, 1.9, 1H), 8.30 (t, J=2.1, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.11 (d, J=0.5, 1H), 8.10 (d, J=2.0, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.53 (dd, J=10.7, 8.9, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 2.88 (d, J=11.7, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (m, 4H).

[0447]

[0448]

실시예 13: 2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 30) 의 합성



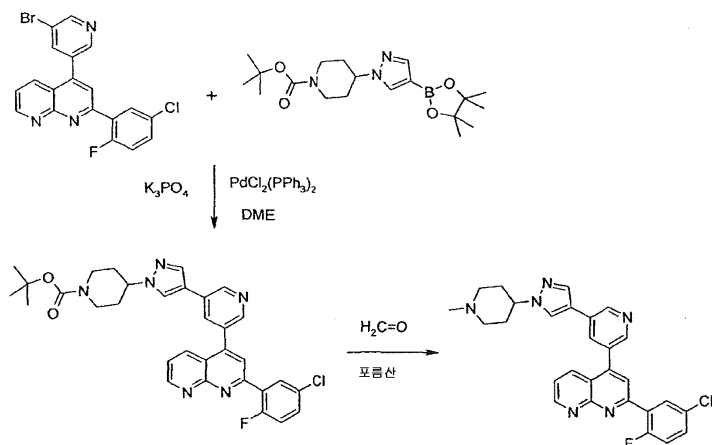
[0449]

[0450]

1.7 ml 포름산 중의 286 mg (0.52 mmol) 4-(4-{5-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 8 합성 참조) 의 용액을 124 mg (1.56 mmol) 35% 포름알데히드 수용액과 함께 처리하고, 80 °C 로 가열하였다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 부피를 진공하에 감소시키고, 그 잔류물을 2 N NaOH 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켰다. 그 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 사용한 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래프하여 무색 고체로서 2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘을 수득하였다; HPLC/MS: 1.37 분, [M+H] 465.

[0451]

실시예 14: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 25) 의 대안 합성



[0452]

[0453]

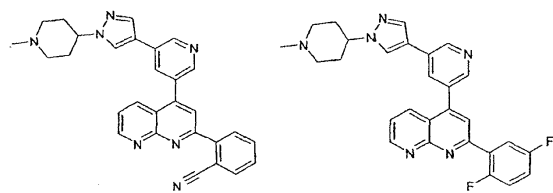
30 ml 1,2-디메톡시에탄 중의 2.92 g (7.04 mmol) 4-(5-브로모-피리딘-3-일)-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘, 2.92 g (7.75 mmol) 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2)디옥사보롤란-2-일]-피라졸-1-일]-피페리딘-1-카르복실산 tert.부틸 에스테르 및 2.99 g (14.1 mmol) 트리-칼륨-포스페이트-3 수화물의 슬러리를 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 이후, 247 mg (0.05 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드 및 0.1 ml 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 80 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켰다. 그 잔류물을 용리액으로서 석유에테르/에틸아세테이트를 사용한 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래프하여 무색 결정으로서 4-(4-(5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일)-피라졸-1-일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다; HPLC-MS: 2.55 분, [M+H] 585.

[0454]

하기 반응 단계를 실시예 13 에 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0455]

하기 화합물을 유사하게 제조하였다:



[0456]

[0457]

4-(5-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일)-2-(6-메틸-피리딘-2-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 49); HPLC-MS: 1.31 분, [M+H] 462

[0458]

2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(6-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피라진-2-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 51); HPLC-MS: 1.57 분, [M+H] 500

[0459]

2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(5-[1-(1-메틸-피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 58); HPLC-MS: 1.51 분, [M+H] 485

[0460]

2-(2-플루오로-페닐)-4-(5-[1-(1-메틸-피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 59); HPLC-MS: 1.39 분, [M+H] 451

[0461]

2-(2,5-디플루오로-페닐)-4-(6-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피라진-2-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 62); HPLC-MS: 1.52 분, [M+H] 484

[0462]

4-(5-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일)-2-페닐-[1,8]나프티리딘 (번호 63); HPLC-MS: 1.47 분, [M+H] 447

[0463]

2-(2-플루오로-페닐)-4-(5-[1-((R)-1-메틸-피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 64); HPLC-MS: 1.36 분, [M+H] 451

[0464]

2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(5-[1-((R)-1-메틸-피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 65); HPLC-MS: 1.55 분, [M+H] 485

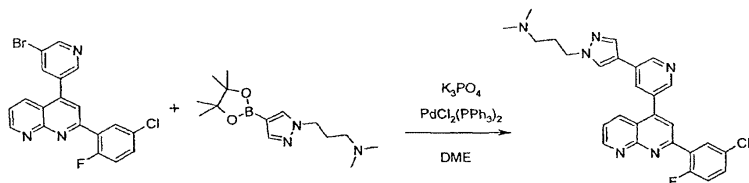
[0465]

2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(5-[1-((S)-1-메틸-피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일)-[1,8]나

프티리딘 (번호 68); HPLC-MS: 1.59 분, [M+H] 485

[0466] 2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-((S)-1-메틸-피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 69); HPLC-MS: 1.36 분, [M+H] 451

[0467] 실시예 15: [3-(4-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-프로필]-디메틸-아민 (번호 27) 의 합성



[0468]

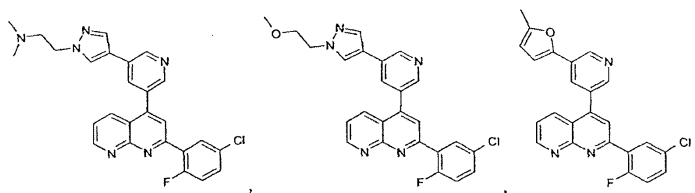
[0469] 5 ml 1,2-디메톡시에탄 중의 500 mg (1.21 mmol) 4-(5-브로모-피리딘-3-일)-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘, 370 mg (1.33 mmol) 디메틸-{3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-프로필}-아민 및 512 mg (2.41 mmol) 트리-칼륨-포스페이트-3 수화물의 슬러리를 질소하에 85 °C 로 가열하였다. 이후, 42.3 mg (0.06 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드 및 17 µl 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 85 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켰다. 그 잔류물을 아세트니트릴로부터 결정화하여 밝은 회색 결정으로서 [3-(4-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-프로필]-디메틸-아민을 수득하였다; HPLC-MS: 1.64 분, [M+H] 487.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 9.21 (dd, J=4.1, 1.8, 1H), 9.05 (d, J=2.1, 1H), 8.63 (d, J=2.0, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (dd, J=8.4, 1.8, 1H), 8.28 (t, J=2.1, 1H), 8.18 (dd, J=6.6, 2.8, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.72 (dd, J=8.4, 4.2, 1H), 7.68 (ddd, J=8.7, 4.0, 3.0, 1H), 7.52 (dd, J=10.6, 8.9, 1H), 4.16 (t, J=7.0, 2H), 2.22 (t, J=6.7, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.94 (p, J=7.0, 2H).

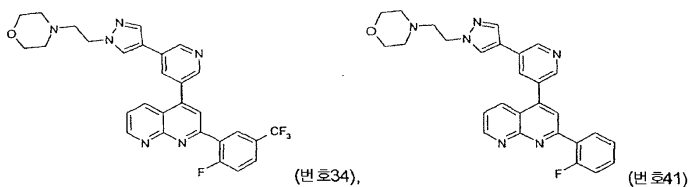
[0470]

[0471] 하기 화합물을 유사하게 제조하였다:

[0472] 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(2-모르폴린-4-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 28); HPLC-MS: 1.66 분, [M+H] 515,



[0473]



[0474]

[0475] 2-(2,5-디플루오로-페닐)-4-{5-[1-(3-모르폴린-4-일-프로필)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 48); HPLC-MS: 1.51 분, [M+H] 513

[0476] 2-(2-플루오로-페닐)-4-[5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 66); HPLC-MS: 2.33 분, [M+H] 382

[0477] 2-(2-플루오로-페닐)-4-[5-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 67); HPLC-MS: 2.33 분, [M+H] 382

[0478] 4-{5-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-벤젠술폰아미드 (번호 78); HPLC-MS: 1.89 분, [M+H] 457

[0479] 2-(2-플루오로-페닐)-4-(5-{1-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-1H-피라졸-4-일}-피리딘-3-일)-[1,8]나프

티리딘 (번호 86); HPLC-MS: 1.47 분, [M+H] 508

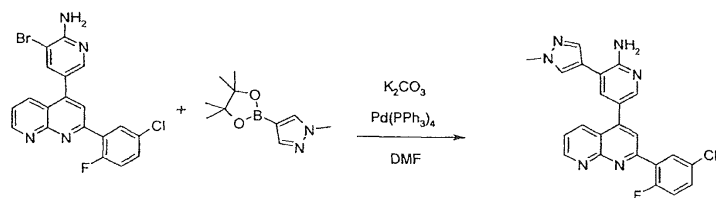
[0480] 2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(3-모르폴린-4-일-프로필)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 87); HPLC-MS: 1.44 분, [M+H] 496

[0481] 2-(2,5-디플루오로-페닐)-4-{5-[1-(3-모르폴린-4-일-프로필)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 90); HPLC-MS: 1.46 분, [M+H] 514

[0482] 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(2-모르폴린-4-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 96); HPLC-MS: 1.66 분, [M+H] 516

[0483] [3-(4-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-프로필]-디메틸-아민 (번호 97); HPLC-MS: 1.64 분, [M+H] 488

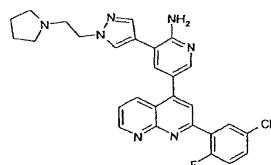
[0484] 실시예 16: 5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-2-일아민 (번호 31) 의 합성



[0485]

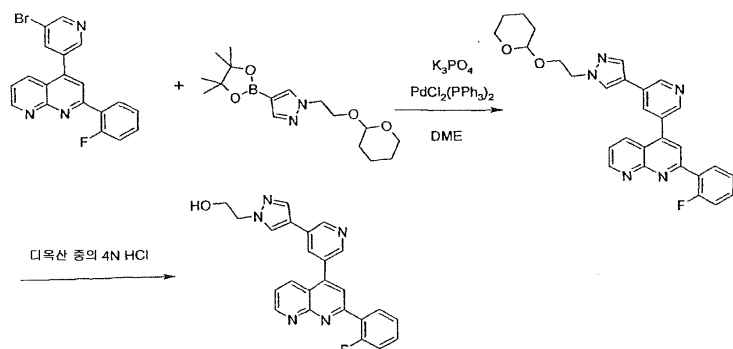
[0486] 3 ml DMF 중의 297 mg (0.65 mmol) 3-브로모-5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-2-일아민, 270 mg (1.30 mmol) 1-메틸-1H-피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르 및 270 mg (1.95 mmol) 탄산칼륨의 슬러리를 질소와 함께 플러싱 (flushing) 한 후, 75 mg (0.07 mmol) 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐을 첨가하였다. 상기 혼합물을 30 분 동안 130 °C 의 온도에서 마이크로웨이브로 가열하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 수득한 침전물을 여과해내고, 물로 세정하였다. 그 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 사용한 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래프하여 황색 결정으로서 5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-2-일아민을 수득하였다; HPLC-MS: 1.57 분, [M+H] 431.

[0487] 하기 화합물을 유사하게 제조하였다:



[0488]

[0489] 실시예 17: 2-(4-{5-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-에탄올 (번호 40) 의 합성



[0490]

[0491] 3 ml 1,2-디메톡시에탄 중의 380 mg (1.00 mmol) 4-(5-브로모-피리딘-3-일)-2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘, 354 mg (1.10 mmol) 1-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 및 2-(2-브로모-에톡시)-테트라히드로-피란 (실시예 10 과 유사) 으로부터 제조 및 425 mg (2.00 mmol) 트리-칼륨-포스페이트-3

수화물의 슬러리를 질소하에 85 °C 로 가열하였다. 이후, 35.1 mg (0.05 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드 및 14 µl 트리메틸아민을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 85 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켰다. 그 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 사용한 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 황색 고체로서 2-(2-플루오로-페닐)-4-(5-{1-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에틸]-1H-피라졸-4-일}-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘을 수득하였다; HPLC-MS: 2.13 분, [M+H] 496.

[0492]

7 ml 디클로로메탄 중의 219 mg (0.44 mmol) 2-(2-플루오로-페닐)-4-(5-{1-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에틸]-1H-피라졸-4-일}-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘의 용액을 디옥산 중의 염산의 4 N 용액 0.52 ml 와 함께 처리하였다. 반응 혼합물을 60 분 동안 교반하고, 형성된 침전물을 여과해냈다. 그 잔류물을 수중에 용해시키고, 탄산나트륨 포화 용액과 함께 처리하였다. 수득한 침전물을 여과해내고, 물로 세정하고, 진공하에 건조시켜 무색 결정으로서 2-(4-{5-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-에탄올을 수득하였다; HPLC-MS: 1.70 분, [M+H] 412.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 9.21 (dd, J=4.0, 1.8, 1H), 9.05 (d, J=2.1, 1H), 8.63 (d, J=2.0, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.28 (t, J=2.0, 1H), 8.18 (dd, J=6.6, 2.7, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.72 (dd, J=8.4, 4.2, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.51 (dd, J=10.5, 8.9, 1H), 4.91 (t, J=5.3, 1H), 4.18 (t, J=5.6, 2H), 3.77 (q, J=5.5, 2H).

[0493]

하기 화합물을 유사하게 제조하였다:

[0494]

2-(4-{5-[2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-에탄올 (번호 37); HPLC-MS: 1.97 분, [M+H] 480

[0495]

2-(4-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-에탄올 (번호 39); HPLC-MS: 1.88 분, [M+H] 446

[0496]

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 9.21 (dd, J=4.0, 1.8, 1H), 9.05 (d, J=2.1, 1H), 8.63 (d, J=2.0, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.28 (t, J=2.0, 1H), 8.18 (dd, J=6.6, 2.7, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.72 (dd, J=8.4, 4.2, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.51 (dd, J=10.5, 8.9, 1H), 4.91 (t, J=5.3, 1H), 4.18 (t, J=5.6, 2H), 3.77 (q, J=5.5, 2H)

[0497]

(E)-4-(4-{5-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-부트-2-엔-1-올 (번호 84); HPLC-MS: 1.79 분, [M+H] 439

[0498]

3-(4-{5-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-프로판-1,2-디올 (번호 88); HPLC-MS: 1.70 분, [M+H] 461

[0499]

3-(4-{5-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-프로판-1-올 (번호 89); HPLC-MS: 1.82 분, [M+H] 445

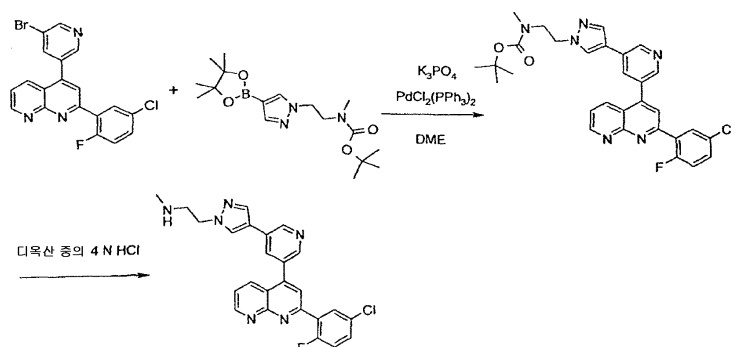
[0500]

2-(4-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-에탄올 (번호 91); HPLC-MS: 1.88 분, [M+H] 446

[0501]

[0502]

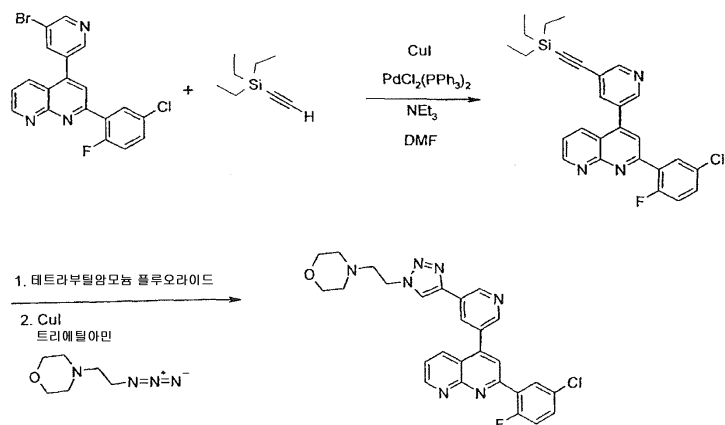
실시예 18:
2-(4-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-에틸)-메틸-아민의 합성



[0503]

[0504] 제 1 반응 단계를 실시예 14 에서와 같이 수행하고, 제 2 반응 단계를 실시예 8 단계 3 에서와 같이 수행하였다.

[0505] 실시예 19: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(2-모르폴린-4-일-에틸)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 42) 의 합성



[0506]

[0507] 5 ml DMF 중의 415 mg (1.00 mmol) 4-(5-브로모-피리딘-3-일)-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘의 용액을 질소와 함께 플러싱한 후, 70 mg (0.10 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드, 6.0 mg (0.03 mmol) 요오드화제1구리, 0.42 ml (3.0 mmol) 트리에틸아민 및 450 μ l (2.5 mmol) 트리에틸실릴 아세틸렌과 함께 처리하였다. 수득한 슬러리를 120 $^{\circ}$ C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸아세테이트 및 염수 사이에 분배시켰다. 수합한 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켜 갈색 고체로서 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(5-트리에틸실라닐에틸닐-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘을 수득하였다; HPLC-MS: 2.73 분, [M+H] 474.

[0508]

6 ml THF 중의 471 mg (0.994 mmol) 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(5-트리에틸실라닐에틸닐-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘의 용액을 THF 중의 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드의 1 M 용액 1.19 ml 와 함께 처리하고, 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후, 276 μ l (1.99 mmol) 트리에틸아민, 190 mg (1.21 mmol) 4-(2-아지도-에틸)-모르폴린 및 9.5 mg (0.05 mmol) 요오드화제1구리를 첨가하였다. 반응 혼합물을 66 시간 동안 70 $^{\circ}$ C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸아세테이트 및 염수 사이에 분배시켰다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켰다. 그 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 사용한 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래프하여 무색 고체로서 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(2-모르폴린-4-일-에틸)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘을 수득하였다; HPLC-MS: 1.50 분, [M+H] 516.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ = 9.28 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (d, J =8.1, 1H), 8.19 (d, J =4.0, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (dd, J =8.2, 4.0, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.51 (t, J =9.7, 1H), 4.59 (t, J =5.9, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.81 (t, J =5.8, 2H), 2.45 (m, 4H).

[0509]

[0510] 하기 화합물을 유사하게 합성하였다:

[0511]

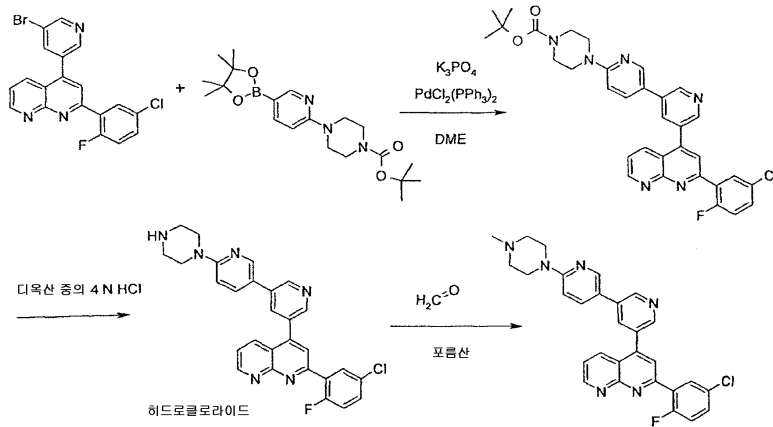
2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 55); HPLC-MS: 1.36 분, [M+H] 466

[0512]

2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 57); HPLC-MS: 1.47 분, [M+H] 500

[0513]

실시예 20: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(6'-피페라진-1-일-[3,3']바이피리디닐-5-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 32) 및 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,3']바이피리디닐-5-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 36) 의 합성



[0514]

[0515]

30 ml 1,2-디메톡시에탄 중의 500 mg (1.21 mmol) 4-(5-브로모-피리딘-3-일)-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘, 516 mg (1.33 mmol) 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘-2-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 512 g (14.1 mmol) 트리-칼륨-포스페이트-3 수화물의 슬러리를 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 이후, 85 mg (0.12 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드 및 16 μ l 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 80 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 디클로로메탄 사이에 분배시켰다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시켰다. 그 잔류물을 용리액으로서 에틸아세테이트/메탄올을 사용한 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래프하여 황색 오일로서 4-(5'-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[3,3']바이피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 수득하였다; HPLC-MS: 2.69 분, [M+H] 597.

[0516]

5 ml 디옥산 중의 438 mg (0.734 mmol) 4-(5'-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[3,3']바이피리디닐-6-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 용액을 디옥산 중의 염산의 4 N 용액 6 ml 와 함께 처리하였다. 상기 혼합물을 20 분 동안 실온에서 교반하였다. 수득한 침전물을 여과해 내고, 디옥산으로 세정하고, 진공하에 건조시켜 밝은 황색 고체로서 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(6'-피페라진-1-일-[3,3']바이피리디닐-5-일)-[1,8]나프티리딘 히드로클로라이드를 수득하였다; HPLC-MS: 1.66 분, [M+H] 497.

[0517]

1.5 ml 포름산 중의 180 mg (0.34 mmol) 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(6'-피페라진-1-일-[3,3']바이피리디닐-5-일)-[1,8]나프티리딘 히드로클로라이드의 용액을 80 μ l (1.01 mmol) 35% 포름알데히드 수용액과 함께 처리하고, 80 °C 로 가열하였다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 부피를 진공하에 감소시키고, 그 잔류물을 2 N NaOH 를 사용해 강알칼리화하였다. 수득한 침전물을 여과해내고, 물로 세정하고, 건조시켜 회색 고체로서 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,3']바이피리디닐-5-일]-[1,8]나프티리딘을 수득하였다; HPLC-MS: 1.55 분, [M+H] 511.

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 9.21 (d, J =2.3, 1H), 9.08 (d, J =1.9, 1H), 8.75 (d, J =1.2, 1H), 8.64 (d, J =2.3, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.05 (dd, J =8.9, 2.5, 1H), 7.71 (dd, J =8.4, 4.1, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 6.97 (d, J =9.0, 1H), 3.59 (s, 4H), 2.45 (s, 4H), 2.25 (s, 3H).

[0518]

[0519]

하기 화합물을 유사하게 제조할 수 있다:

[0520]

2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(4-피페라진-1-일-페닐)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 33)

[0521]

2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 38)

[0522]

4-[3,4']바이피리디닐-5-일-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘

[0523]

4-[3,3']바이피리디닐-5-일-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘

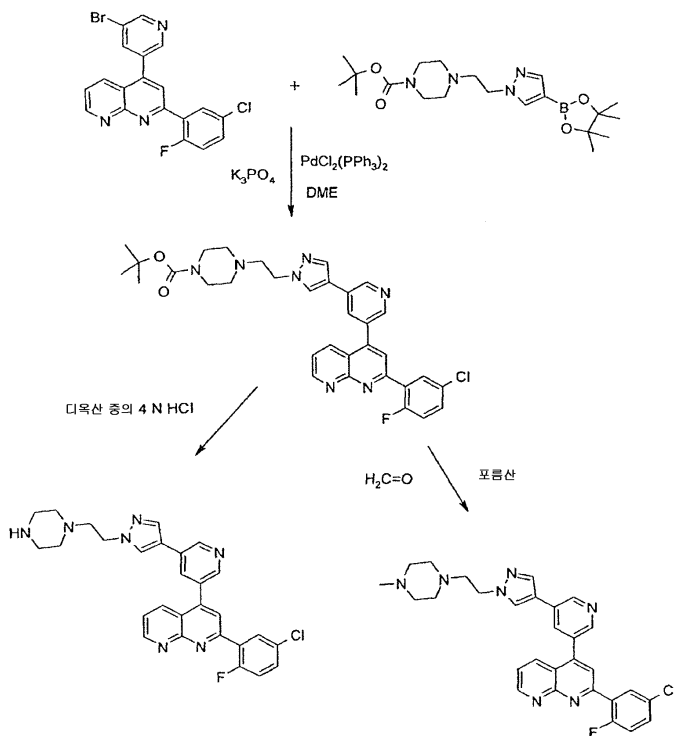
[0524]

4-[2,3']바이피리디닐-5'-일-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘

[0525]

2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,3']바이피리디닐-5-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 32); HPLC-MS: 1.66 분, [M+H] 497

- [0526] 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 92); HPLC-MS: 1.56 분, [M+H] 510
- [0527] 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,3']바이피리디닐-5-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 93); HPLC-MS: 1.55 분, [M+H] 511
- [0528] 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-[5-(4-피페라진-1-일-페닐)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 94); HPLC-MS: 1.62 분, [M+H] 498
- [0529] 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(6'-피페라진-1-일-[3,3']바이피리디닐-5-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 95); HPLC-MS: 1.66 분, [M+H] 499
- [0530] 실시예 21: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(2-피페라진-1-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 및 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(5-{1-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸]-1H-피라졸-4-일}-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘의 합성



- [0531]
- [0532] 제 1 반응 단계를 실시예 14 에서와 같이 수행하고, 실시예 8 단계 3 에서와 같이 디옥산 중의 4 N HCl 과의 반응을 수행하고, 실시예 13 에서와 같이 포름알데히드/포름산과의 반응을 수행하였다.
- [0533] 실시예 22: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(2-페닐-피리딘-4-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 20)
- [0534] 실시예 4 로부터의 150 mg 보론산, 120 mg 4-브로모-2-페닐피리딘, 313 mg 탄산나트륨 및 57 mg 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(0) 을 20 ml 디옥산 중에 현탁시키고, 질소로 플러싱하고, 90 °C 로 가열하였다. 2 ml 물을 첨가한 후, 90 °C 로의 가열을 지속하였다. 3 시간 후 표준 워크-업 (work-up) 을 증발, 물로부터 에틸아세테이트로의 추출, 황산나트륨으로의 건조, 여과 및 에테르로의 침전에 의해 수행하여 116 mg 의 황색 미정제 생성물을 수득하였는데, 이를 수중에 아세트니트릴 구배를 사용한 C18 역상 컬럼상의 HPLC 로 정제하여 70 mg 의 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(5-페닐-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘 (LC MS 로 밝혀진 보정 질량: $R_t \sim 2.55$ 분에서 $M+H^+$ 412) 을 수득하였다.
- [0535] 실시예 23: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(5-페닐-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 4) M 411.87 의 합성
- [0536] 실시예 1 로부터의 150 mg 4-클로로나프티리딘, 184 mg 5-페닐-3-피리딜 보론산, 326 mg 탄산나트륨 및 60 mg 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(0) 을 15 ml 디옥산과 함께 용해시키고, 질소로 플러싱하고, 90 °C 로 가열하였다. 2 ml 물을 첨가한 후, 가열을 90 °C 에서 90 분 동안 지속하여 진하고 탁한 용액을 수득하였다.

실시에 20 에서와 같은 워크업을 통해 에테르로의 침전 후 141 mg 생성물 (보정 LC 질량: M+H⁺ 412 및 R_t~ 2.53 분) 을 수득하였다.

[0537] 실시예 24: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-이소퀴놀린-4-일-[1,8]나프티리딘 (번호 2) M 385.83 의 합성

[0538] 실시예 1 로부터의 426 mg 4-클로로 나프티리딘, 682 mg 4-이소퀴놀린 보론산 피나콜 에스테르, 945 mg 탄산나트륨을 30 ml 디옥산 및 3 ml 물로 용해시키고, 질소로 플라싱하고, 172 mg 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(0) 을 첨가하였다. 105 분 환류 후, 실시예 20 에서와 같은 워크업을 통해 갈색 오일을 수득하였는데, 이를 에테르로 결정화하여 436 mg 의 생성물 (보정 LC-MS: M+H⁺ 386 및 R_t~ 2.22 분) 을 수득하였다.

[0539] 실시예 25: 4-이소퀴놀린-4-일-2-(6-메틸-피리딘-2-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 3) M 348.41 의 합성

[0540] 실시예 3 으로부터의 190 mg 4-클로로 나프티리딘, 341 mg 4-이소퀴놀린 보론산 피나콜 에스테르, 473 mg 탄산나트륨을 20 ml 디옥산 및 5 ml 물로 용해시키고, 질소로 플라싱하고, 86 mg 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(0) 을 첨가하였다. 90 분 환류 후, 실시예 20 에서와 같은 워크업을 통해 회갈색 오일을 수득하였는데, 이를 에테르로 결정화하여 갈색 분말로서 176 mg 보정 생성물 (보정 LC-MS: M+H⁺ 349 및 R_t~ 1.76 분) 을 수득하였다.

[0541] 실시예 26: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-이소퀴놀린-4-일-퀴놀린 (번호 1) M 384.84 의 합성

[0542] 실시예 27 로부터의 500 mg 4-브로모퀴놀린, 682 mg 4-이소퀴놀린 보론산 피나콜 에스테르, 945 mg 탄산나트륨을 30 ml 디옥산 및 3 ml 물로 용해시키고, 질소로 플라싱하고, 172 mg 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(0) 을 첨가하였다. 75 분 환류 후, 실시예 20 에서와 같은 워크업을 통해 부분 결정 오일을 수득하였는데, 이를 디클로로메탄 중에 용해시키고, 254 nm 에서의 UV 모니터링 및 40 ml/분으로의 석유에테르 중의 에틸아세테이트의 20 분 구배로 40 g 실리카상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 물질로서 340 mg 보정 생성물 (보정 LC-MS: M+H⁺ 385 및 R_t~ 2.94 분) 을 수득하였다.

[0543] 실시예 27: 4-브로모-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-퀴놀린의 합성

[0544] 시판용 2-아미노아세트페논을 시판용 5-클로로-2-플루오로-벤조일클로라이드로 아실화하여 상응하는 4-히드록시-2-페닐-퀴놀린 (그 호변이성질체로서 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-1H-퀴놀린-4-온) 을 수득하였는데, 이를 N-메틸피롤리돈 중의 포스포록시트리브로마이드로 브롬화하여 생성물 4-브로모-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-퀴놀린 (보정 LC-MS: M+H⁺ 338 및 R_t~ 2.50 분) 을 수득하였다.

[0545] 실시예 27A: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{6-[1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피라진-2-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 43) 의 합성

[0546] 1 ml 1,2-디메톡시에탄 중의 115 mg (0.31 mmol) 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(6-클로로-피라진-2-일)-[1,8]나프티리딘, 99.3 mg (0.34 mmol) 1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 및 165 mg (0.62 mmol) 트리-칼륨-포스페이트-3 수화물의 슬러리를 질소하에 80 °C 로 가열하였다. 이후, 4.3 mg (0.006 mmol) 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(II)-클로라이드 및 한 방울의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18 시간 동안 80 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물을 첨가하였다. 수득한 침전물을 여과해내고, 물로 세정하고, 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 사용한 실리카 겔 컬럼상에서 크로마토그래피하여 회색 결정으로서 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{6-[1-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-피라진-2-일}-[1,8]나프티리딘을 수득하였다; HPLC-MS: 1.52 분, [M+H] 500.

[0547] 하기 화합물을 유사하게 합성하였다:

[0548] 2-(2-플루오로-페닐)-4-[6-(6-피페라진-1-일-피리딘-3-일)-피라진-2-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 81); HPLC-MS: 1.56 분, [M+H] 465

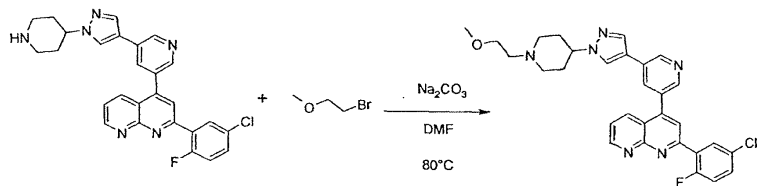
[0549] 2-(2-플루오로-페닐)-4-{6-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-피라진-2-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 82); HPLC-MS: 1.50 분, [M+H] 479

[0550] 2-(4-{6-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피라진-2-일}-피라졸-1-일)-에탄올 (번호 83); HPLC-MS: 1.78 분, [M+H] 414

[0551] 2-(2-플루오로-페닐)-4-{6-[1-(1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피라진-2-일}-[1,8]나프티리딘 (번호

85); HPLC-MS: 1.51 분, [M+H] 467

[0552] 실시예 28: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-(5-{1-[1-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸-4-일}-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 44) 의 합성; HPLC/MS: 1.65, [M+H] 543



[0553]

[0554] 하기 화합물을 유사하게 합성하였다:

[0555] 2-[4-(4-{5-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-피페리딘-1-일]-에탄올 (번호 45); HPLC/MS: 1.60, [M+H] 529

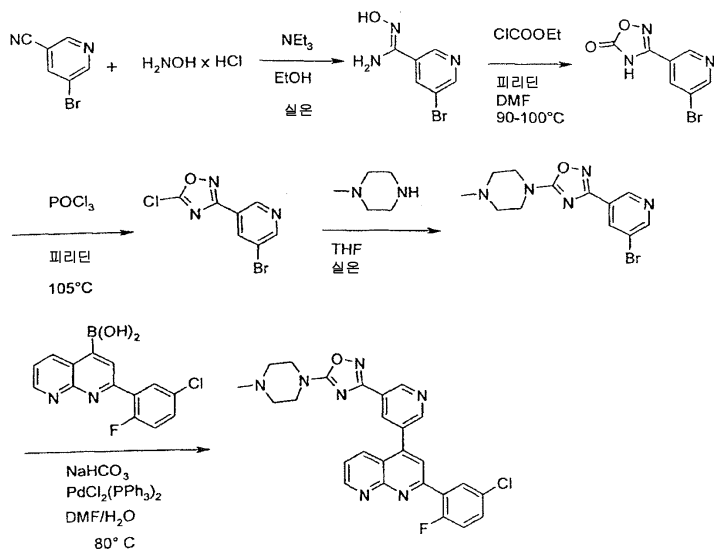
[0556] 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[1-(1-에틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 46); HPLC/MS: 2.00, [M+H] 513

[0557] 2-(2,5-디플루오로-페닐)-4-(5-{1-[1-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸-4-일}-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 50); HPLC/MS: 1.61, [M+H] 527

[0558] 2-(2-플루오로-페닐)-4-(5-{1-[1-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-4-일]-1H-피라졸-4-일}-피리딘-3-일)-[1,8]나프티리딘 (번호 52); HPLC/MS: 1.55, [M+H] 509

[0559] 2-[4-(4-{5-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-피리딘-3-일}-피라졸-1-일)-피페리딘-1-일]-에탄올 (번호 53); HPLC/MS: 1.47, [M+H] 495

[0560] 실시예 29: 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 56) 의 합성; HPLC/MS: 1.55, [M+H] 502

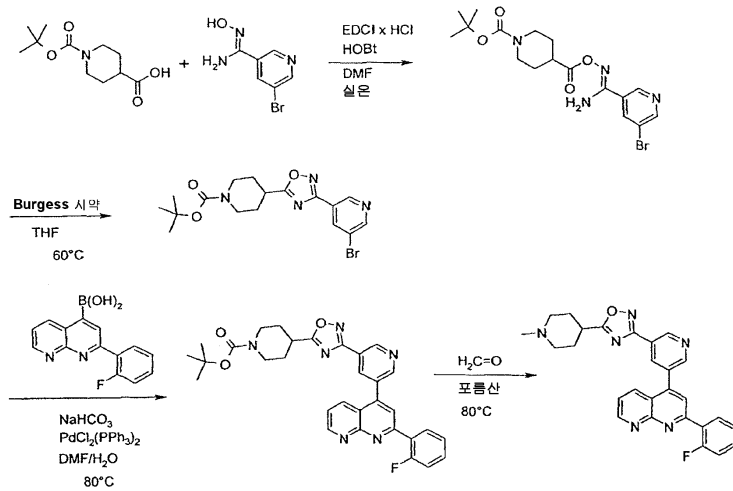


[0561]

[0562] 하기 화합물을 유사하게 합성하였다:

[0563] 2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 54); HPLC/MS: 1.43, [M+H] 468

[0564] 실시예 30: 2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[5-(1-메틸-피페리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 60) 의 합성; HPLC/MS: 1.46, [M+H] 467



[0565]

[0566]

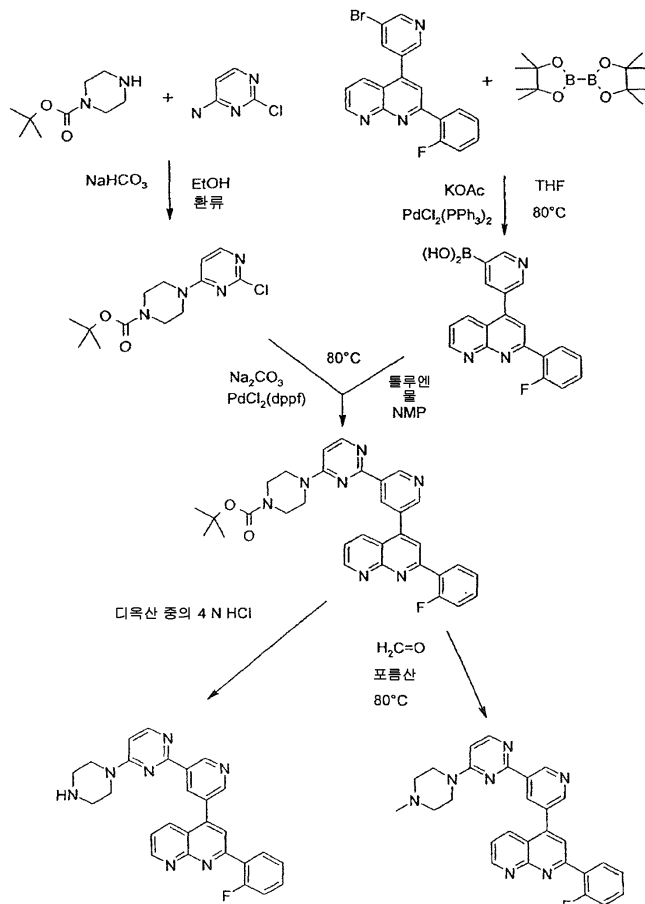
하기 화합물을 유사하게 합성하였다:

[0567]

2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-4-{5-[5-(1-메틸-피페리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 61); HPLC/MS: 1.56, [M+H] 501

[0568]

실시예 31: 2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 70) 및 2-(2-플루오로-페닐)-4-[5-(4-피페라진-1-일-피리미딘-2-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 71) 의 합성; HPLC/MS: 1.52, [M+H] 464



[0569]

[0570]

하기 화합물을 유사하게 합성하였다:

[0571]

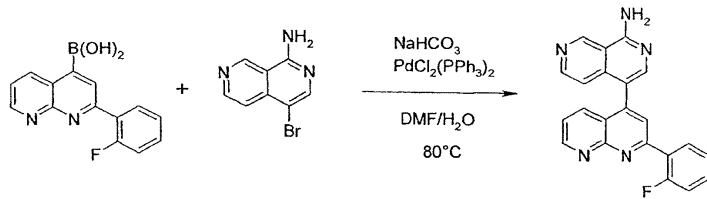
2-(2-플루오로-페닐)-4-{5-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리미딘-2-일]-피리딘-3-일}-[1,8]나프티리딘 (번호 70); HPLC/MS: 1.47, [M+H] 478

[0572]

2-(2-플루오로-페닐)-4-[5-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)-피리딘-3-일]-[1,8]나프티리딘 (번호 80);

HPLC/MS: 1.87, [M+H] 420

[0573] 실시예 32: 4-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[2,7]나프티리딘-1-일아민 (번호 72) 의 합성; HPLC/MS: 1.40, [M+H] 368



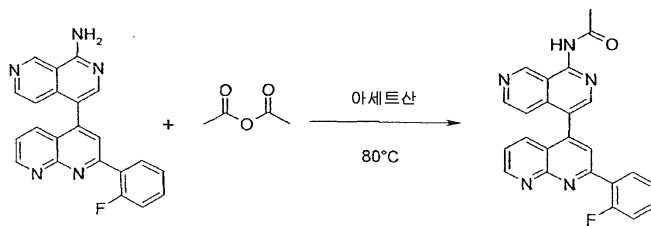
[0574]

[0575] 하기 화합물을 유사하게 합성하였다:

[0576] 4-[2-(2,5-디플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[2,7]나프티리딘-1-일아민 (번호 73); HPLC/MS: 1.47, [M+H] 386

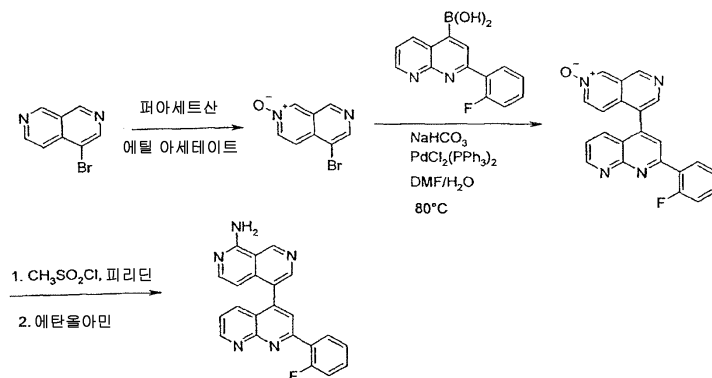
[0577] 2-(2-플루오로-페닐)-4-[2,7]나프티리딘-4-일-[1,8]나프티리딘 (번호 75)

[0578] 실시예 33: N-(4-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[2,7]나프티리딘-1-일)-아세트아미드 (번호 74) 의 합성; HPLC/MS: 1.64, [M+H] 369



[0579]

[0580] 실시예 34: 5-[2-(2-플루오로-페닐)-[1,8]나프티리딘-4-일]-[2,7]나프티리딘-1-일아민 (번호 76) 의 합성



[0581]

[0582] 실시예 35: TGF-베타 수용체 I 키나아제 저해제를 시험하기 위한 세포 어세이

[0583] 예로서, TGF-베타-매개된 성장 저해를 제거하는 저해제의 능력을 시험하였다. 폐 상피 세포주 Mv1Lu 의 세포를 96-웰 마이크로티터 플레이트에 한정된 세포 밀도로 파종하고, 표준 조건하에 밤새 배양하였다. 다음날, 배지를 0.5% 의 FCS 및 1 ng/ml 의 TGF-베타를 포함하는 배지에 의해 대체하였고, 시험 물질을 한정된 농도로, 일반적으로 5 배 단계의 연속 희석의 형태로 첨가하였다. 용매 DMSO 의 농도는 0.5% 로 일정하였다. 추가적인 2 일 후, 세포의 Crystal Violet 염색을 수행하였다. 고정된 세포로부터의 Crystal Violet 의 추출 후, 550 nm 에서 분광적으로 흡수율을 측정하였다. 이는 존재하는 부착 세포 및 따라서 배양시 세포 증식의 정량적 측정으로서 사용될 수 있었다.

[0584] 실시예 35A: TGF-베타 수용체 I 키나아제 저해제에 의한 Mv1Lu 세포에서의 Smad2/3 인산화의 저해

[0585] 본 어세이를 이용해 화합물의 Smad2 (Ser465/467) 및 Smad3 (Ser423/425) 의 TGF-베타-유도된 인산화에 대한 저해능을 측정하였다. Mv1-Lu 세포 (밍크 Mustela 비종으로부터의 폐 상피 세포주; ATCC 번호: CCL-64) 를 24-웰 또는 96-웰 플레이트 (24-웰 플레이트: 웰 당 1.5×10^5 세포; 96-웰 플레이트: 웰 당 4×10^4 세포) 에 한정된 세포 밀도로 10% 소태아혈청 (Pan Biotech) 이 보강된 DMEM (Invitrogen) 중에 시딩 (seeding)

하였다. 세포 배양액을 DMEM 중에 37 °C 및 10% CO₂ 에서 인큐베이션하였다. 다음날에, 배지를 대체하고, 세포를 16-20 시간 동안 혈청-결핍시켰다. 다음날, 화합물의 일련 희석물을 웰에 첨가하고, 1.5 시간 동안 예비-인큐베이션한 후, 재조합 TGF-베타 1 리간드 (최종 농도 5 ng/ml; R&D 시스템) 를 첨가하였다. 리간드 자극의 1 시간 후, 용해물을 효소-연결된 면역흡착제 어세이 키트 (PathScan Phospho-Smad2 Kit, Cell Signaling Technologies) 를 이용해 제조하고 분석하였다. ELISA 는 포스포-특이적 항체를 사용해 인산화 Smad2 뿐만 아니라 인산화 Smad3 을 검출한다. TGF-베타 자극 세포 및 비자극 세포는 포지티브 및 네거티브 대조군 (100% 및 백그라운드 대조군) 으로서 기여하였다. 비히클 DMSO 의 농도를 모든 웰에서 0.2% (v/v) 로 일정하게 유지하였다. 투여량-반응 관계식은 RS1 통계 소프트웨어 패키지 (Brooks Automation Inc. RS/1-Statistical Tools Handbook. Release 6.2) 의 커브 피팅 알고리즘을 이용해 피팅하여 Smad2/3 인산화의 절반-최대 저해 (IC₅₀) 가 달성되는 농도를 측정하였다. 그 결과가 표 1 및 2 에 제시되어 있다.

- [0586] 실시예 36: 저해제의 TGF-베타-매개된 영향의 저해 효능의 측정을 위한 시험관내 (효소) 어세이
- [0587] 키나아제 어세이를 384-웰 플래시플레이트 어세이로서 수행하였다. 31.2 nM 의 GST-ALK5, 439 nM 의 GST-SMAD2 및 3 mM 의 ATP (0.3 μCi 의 ³³P-ATP/웰 포함) 를 총 부피 35 μl (20 mM 의 HEPES, 10 mM 의 MgCl₂, 5 mM 의 MnCl₂, 1 mM 의 DTT, 0.1% 의 BSA, pH 7.4) 로 하여 시험 물질 (5-10 개의 농축물) 의 유무하에 30 °C 에서 45 분 동안 인큐베이션하였다. 25 μl 의 200 mM EDTA 용액을 사용해 반응을 중지시키고, 30 분 후 실온에서 흡입으로 여과하고, 웰을 100 μl 의 0.9% NaCl 용액을 사용해 3 회 세정하였다. TopCount 로 방사능을 측정하였다. RS1 을 이용해 IC₅₀ 값을 산출하였다. 그 결과가 표 1 에 제시되어 있다.
- [0588] 실시예 37: 약학적 제제
- [0589] (A) 주사 바이알: 2 차 증류수 (bidistilled water) 3 l 중의 본 발명에 따른 활성 성분 100 g 및 인산수소이 나트륨 5 g 의 용액을, 2 N 염산을 사용하여 pH 6.5 로 조정하고, 멸균 여과하고, 주사 바이알로 옮기고, 멸 균 조건하에 동결건조하고, 멸균 조건하에 밀봉하였다. 각 주사 바이알에는 5 mg 의 활성 성분이 포함되 었다.
- [0590] (B) 좌제: 대두 레시틴 100 g 및 코코아 버터 1400 g 과 본 발명에 따른 활성 성분 20 g 의 혼합물을 용융시 키고, 금형에 붓고, 냉각시켰다. 각 좌제에는 20 mg 의 활성 성분이 포함되었다.
- [0591] (C) 용액: 940 ml 의 2 차 증류수 중의 1 g 의 본 발명에 따른 활성 성분, 9.38 g 의 NaH₂PO₄ · 2H₂O, 28.48 g 의 Na₂HPO₄ · 12H₂O 및 0.1 g 의 벤잘코늄 클로라이드로부터 용액을 제조하였다. pH 를 6.8 로 조정하고, 용액을 1 l 로 만들어 조사하여 멸균시켰다. 상기 용액은 점안액 형태로 사용할 수 있다.
- [0592] (D) 연고: 500 mg 의 본 발명에 따른 활성 성분을 무균 조건하에서 99.5 g 의 바셀린과 혼합하였다.
- [0593] (E) 정제: 1 kg 의 본 발명에 따른 활성 성분, 4 kg 의 락토오스, 1.2 kg 의 감자 전분, 0.2 kg 의 탈크 및 0.1 kg 의 마그네슘 스테아레이트의 혼합물을 종래의 방식으로 압착시켜, 각 정제가 10 mg 의 활성 성분을 포 함하는 방식으로 정제를 수득하였다.
- [0594] (F) 코팅 정제: 정제를 실시예 E 와 유사하게 압착시킨 후, 수크로오스, 감자 전분, 탈크, 트래거캔스 및 염 료 코팅으로, 종래의 방식으로 코팅하였다.
- [0595] (G) 캡슐: 2 kg 의 본 발명에 따른 활성 성분을, 각 캡슐이 20 mg 의 활성 성분을 포함하는 방식으로, 종래의 방식으로 경질 젤라틴 캡슐 내로 도입시켰다.
- [0596] (H) 앰플: 60 l 의 2 차 증류수 중의 1 kg 의 본 발명에 따른 활성 성분의 용액을 멸균 여과하고, 앰플 내로 옮겨서 멸균 조건하에 동결건조하고 멸균 조건하에 밀봉하였다. 각 앰플에는 10 mg 의 활성 성분이 포함 되었다.
- [0597] (I) 흡입 스프레이: 본 발명에 따른 14 g 의 활성 성분을 10 l 의 NaCl 등장 용액 중에 용해시키고, 용액을 펌프 메커니즘을 갖는 시판용 분무 컨테이너 내로 옮겼다. 용액을 구강 또는 비강 내로 분무할 수 있다. 분무 1 샷 (약 0.1 ml) 은 약 0.14 mg 의 투여량에 상응하였다.