



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0075889
(43) 공개일자 2009년07월09일

(51) Int. Cl.

C07D 403/12 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7011383

(22) 출원일자 2007년11월02일

심사청구일자 2009년06월02일

(85) 번역문제출일자 2009년06월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/083543

(87) 국제공개번호 WO 2008/058037

국제공개일자 2008년05월15일

(30) 우선권주장

60/864,378 2006년11월03일 미국(US)

(71) 출원인

아이알엠 엘엘씨

버뮤다 해밀톤 에이치엠 12 프론트 스트리트 131

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

치아넬리, 도나텔라

미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 시브리즈 팜
스 드라이브 12782

리, 시아울린

미국 92131 캘리포니아주 샌 디에고 미로 서클
11785

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 단백질 키나제 억제제로서의 화합물 및 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규 계열의 화합물, 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물, 비정상적이거나 탈조절된 키나제 활성화와 관련된 질환 또는 장애, 특히 c-kit, PDGFR α 및 PDGFR β 키나제의 비정상적 활성화를 수반하는 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 상기 화합물의 사용 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

리우, 시아오둥

미국 92126 캘리포니아주 샌 디에고 유닛 80 카프
리콘 웨이 8468

로렌, 존

미국 92117 캘리포니아주 샌 디에고 레이크 포레스
트 애비뉴 4715

몰테니, 발렌티나

미국 92102 캘리포니아주 샌 디에고 이 스트리트
2475

나바카, 줄리엣

미국 92071 캘리포니아주 산티 캐어프리 드라이브
10107

레베즈, 라즐로

스위스 체하-4106 테르빌 오브 뎀 피흐텐라인 7

페레즈, 로렌스 비.

미국 01748 매사추세츠주 홉킨턴 메도우랜드 드라
이브 5

브룩스, 클린턴

미국 02114 매사추세츠주 보스턴 머틀 스트리트 26
아파트먼트 에이

로나, 보이치예크

미국 02354 매사추세츠주 월섬 비버 스트리트 15

만레이, 폴 더블유.

스위스 체하-4144 아를레샤임 브루크백 12

브라이텐슈타인, 베르너

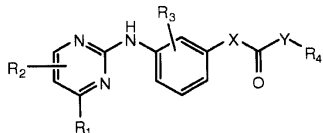
스위스 체하-4054 바젤 자인트 갈러-링 179

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

X는 결합 및 NH로부터 선택되고;

Y는 결합 및 NH로부터 선택되고;

R₁은 시클로헥실, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 및 페닐로부터 선택되고; 여기서 상기 R₁의 시클로헥실, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 또는 페닐은 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬, 할로-치환-C₁₋₆알콕시, -NR_{5a}R_{5b}, -OX₁NR_{5a}R_{5b} 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼에 의해 임의로 치환될 수 있고; 여기서 X₁은 결합 및 C₁₋₄알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고; R_{5a} 및 R_{5b}는 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬 및 할로-치환-C₁₋₆알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

R₂는 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬 및 할로-치환-C₁₋₆알콕시로부터 선택되고;

R₃은 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬 및 할로-치환-C₁₋₆알콕시로부터 선택되고;

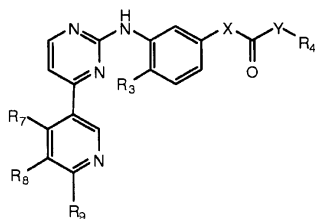
R₄는 할로, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬, 할로-치환-C₁₋₆알콕시, C₆₋₁₀아릴-C₀₋₄알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁NR₅X₁OR₅, -X₁NR₅X₁C(O)NR₅R₅, -X₁S(O)₂NR₅R₅, -X₁S(O)₂R₅, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁C(O)R₅, -X₁OX₂OR₅, -OX₁R₅, -X₁R₅, -X₁C(O)OR₅, -X₁OR₅ 및 -X₁OX₁OR₅로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼에 의해 치환된 헤테로아릴이고; 여기서 각 X₁은 결합 및 C₁₋₄알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고; X₂는 C₁₋₄알킬렌이고; 각 R₅는 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₃₋₁₂시클로알킬, C₆₋₁₀아릴-C₀₋₄알킬, 헤테로아릴-C₀₋₄알킬 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 상기 R₄의 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 치환기는 추가로 할로, 히드록시, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬, 할로-치환-C₁₋₆알콕시, -L-OR₆, -L-C(O)OR₆, -L-C(O)NR₆R₆ 및 -L-R₆으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼에 의해 임의로 치환될 수 있고; 여기서 L은 결합 및 C₁₋₄알킬렌으로부터 선택되고; R₆은 수소, C₁₋₆알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되며; 단, R₄는 트리플루오로메틸 라디칼에 의해 치환된 피리딘-3-일이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ia의 화합물.

<화학식 Ia>



상기 식에서,

X는 결합 및 NH로부터 선택되고;

Y는 결합 및 NH로부터 선택되고; 여기서 X 또는 Y 중 하나 (둘 모두는 아님)는 결합이고;

R₃은 할로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로부터 선택되고;

R₄는 할로, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬, 할로-치환-C₁₋₆알콕시, C₆₋₁₀아릴-C₀₋₄알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁NR₅X₁OR₅, -X₁NR₅X₁C(O)NR₅R₅, -X₁S(O)₂NR₅R₅, -X₁S(O)₂R₅, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁C(O)R₅, -X₁OX₂OR₅, -OX₁R₅, -X₁R₅, -X₁C(O)OR₅, -X₁OR₅ 및 -X₁OX₁OR₅로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼에 의해 치환된 헤테로아릴이고; 여기서 각 X₁은 결합 및 C₁₋₄알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고; X₂는 C₁₋₄알킬렌이고; 각 R₅는 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₃₋₁₂시클로알킬, C₆₋₁₀아릴-C₀₋₄알킬, 헤테로아릴-C₀₋₄알킬 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 상기 R₄의 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 치환기는 추가로 할로, 히드록시, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬, 할로-치환-C₁₋₆알콕시, -L-OR₆, -L-C(O)OR₆, -L-C(O)NR₆R₆ 및 -L-R₆으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼에 의해 임의로 치환될 수 있고; 여기서 L은 결합 및 C₁₋₄알킬렌으로부터 선택되고; R₆은 수소, C₁₋₆알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R₇은 수소이고;

R₈은 수소, 할로, 메톡시, 아미노, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 피롤리딘, 모르폴리노, 2-메틸-모르폴리노, 2,6-디메틸-모르폴리노, 시아노, -NR_{5a}R_{5b} 및 메틸로부터 선택되거나; 또는 R₇ 및 R₈은 R₇과 R₈이 부착된 탄소 원자와 함께 페닐을 형성하고; 여기서 R_{5a} 및 R_{5b}는 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬 및 할로-치환-C₁₋₆알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

R₉는 수소, 모르폴리노, 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬, 할로-치환-C₁₋₆알콕시, -NR_{5a}R_{5b}, -OX₁NR_{5a}R_{5b} 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 X₁은 결합 및 C₁₋₄알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고; R_{5a} 및 R_{5b}는 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬 및 할로-치환-C₁₋₆알콕시로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 3

제2항에 있어서,

R₃이 메틸이고;

R₄가 피라졸릴, 피리디닐, 인돌릴, 인돌린-2-일, 티에닐, 티아졸릴, 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일, 푸라닐, 벤조[b]푸라닐, 1,3,4-티아디아졸릴, 벤조[b]티오펜, 피롤릴, 1H-인다졸릴, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 옥사졸릴, 벤조[d]티아졸-6-일, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일, 퀴놀리닐, 1H-인돌릴, 3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-b]피리디닐, 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일 및 2,3-디히드로푸로[2,3-b]피리디닐이고;

여기서 상기 R₄의 헤테로아릴이 할로, 히드록시, 시아노, 메틸, 아미노, 페닐, 히드록시-에틸(메틸)아미노, 피페리디닐, 트리플루오로메틸, 2-메틸알릴옥시, 시클로프로필-메틸(프로필)아미노-메틸, 트리플루오로메톡시, 3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일, 아미노-카르보닐-메틸(에틸)아미노-메틸, 피리디닐-메틸(에틸)-아미노-메틸, 이소프로필(에틸)-아미노-메틸, 프로필(에틸)-아미노-메틸, 모르폴리노, 부틸(메틸)아미노-메틸, 이소부틸(메틸)아미노-메틸, 벤질(에틸)아미노-메틸, 피리디닐, 피롤리딘, 아제파닐, 히드록시-프로필옥시, 에틸, 메톡시, 메틸-카르보닐, 에톡시, 프로필옥시, t-부틸, 벤질, 프로필, 이소프로필옥시, 이소프로필, 디에틸아미노-술포닐, 메틸-술포닐, 이소프로필-술포닐, 디에틸-아미노-메틸, 트리플루오로에톡시, 피페리디닐, 이소퀴놀리닐, (히드록시-에틸)(메틸)아미노, 디플루오로-에톡시, 시클로프로필, 시클로프로필-메톡시 및 테트라히드로푸라닐-옥시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼에 의해 치환되고;

여기서 상기 R₄의 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 치환기가 추가로 할로, 메틸, 피롤리디닐-메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시-메틸, 히드록시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼에 의해 임의로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R₉가 수소 및 디메틸-아미노-프로필옥시로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-5-클로로-1H-인돌-2-카르복스아미드, N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드, N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드, N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2-메틸옥사졸-4-카르복스아미드, N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-2-모르폴리노피리딘-4-카르복스아미드, N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-6-메톡시피리딘-3-카르복스아미드, N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-6-메톡시피리딘-3-카르복스아미드, N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드, N-(3-(4-(5-메틸피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드, N-(3-(4-(5-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드, 2-(2,2-디플루오로에톡시)-N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)피리딘-4-카르복스아미드, 6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)피리딘-3-카르복스아미드, 3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-N-(3,4-디히드로-3-옥소-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-4-메틸벤즈아미드 및 N-(3-(4-(5-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드로부터 선택된 화합물.

청구항 6

치료상 유효량의 제1항의 화합물을 제약상 허용되는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 제약상 허용되는 부형제가 비경구 투여에 적합한 것인 제약 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 제약상 허용되는 부형제가 경구 투여에 적합한 것인 제약 조성물.

청구항 9

키나제 활성의 조절이 필요한 계 또는 대상체에게 치료상 유효량의 제1항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물을 투여함으로써 상기 키나제 활성을 조절하는 것을 포함하는, 키나제 활성을 조절하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 키나제가 c-kit, Abl, Lyn, MAPK14 (p38델타), PDGFR α , PDGFR β , ARG, BCR-Abl, BRK, EphB, Fms, Fyn, KDR, LCK, PDGF-R, b-Raf, c-Raf, SAPK2, Src, Tie2 및 TrkB, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 키나제가 c-kit 키나제 수용체인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 제1항의 화합물이 c-kit, PDGFR α 및/또는 PDGFR β 키나제 수용체와 직접 접촉하는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 접촉이 시험관내 또는 생체내에서 일어나는 것인 방법.

청구항 14

대상체에게 치료상 유효량의 제1항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물, 및 임의로 치료상 유효량의 제2 제제를 투여하는 것을 포함하는, 키나제 활성의 조절이 질환 또는 질병의 병리상태 및/또는 증상을 예방하거나, 억제하거나, 또는 완화시킬 수 있는 질환 또는 질병을 치료하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 키나제가 c-kit, PDGFR α 및 PADGR β 키나제 수용체로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 제2 제제가 기관지확장제, 소염제, 류코트리엔 길항제 또는 IgE 차단제인 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 제1항의 화합물이 제2 제제의 투여 전이나 후, 또는 그와 동시에 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 질환 또는 질병이 신생물성(neoplastic) 장애, 알레르기 장애, 염증성 장애, 자가면역성 장애, 플라즈모듐(*Plasmodium*) 관련 질환, 비만 세포 관련 질환, 이식편-대-숙주 질환, 대사성 증후군, CNS 관련 장애, 신경퇴행성 장애, 통증, 물질 남용 장애, 프리온(prion) 질환, 암, 심장 질환, 섬유성 질환, 특발성 동맥 고혈압 (IPAH) 또는 원발성 폐 고혈압 (PPH)인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 신생물성 장애가 비만세포증, 위장관 기저 종양(gastrointestinal stromal tumor), 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 급성 골수구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 골수이형성 증후군, 만성 골수성 백혈병, 결장직장 암종, 위 암종, 고환 암, 교모세포종(glioblastoma) 또는 성상세포종(astrocytoma)인 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 알레르기 장애가 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 부비동염, 아나필락시스성 증후군, 두드러기, 혈관부종, 아토피성 피부염, 알레르기성 접촉성 피부염, 결절성 홍반, 다형성 홍반, 피부 괴사성 정맥염, 곤충 교상 피부 염증 또는 흡혈 기생충 침입인 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 염증성 장애가 류마티스성 관절염, 결막염, 류마티스성 척추염, 골관절염 또는 통풍성(gouty) 관절염인 방법.

청구항 22

제18항에 있어서, 자가면역성 장애가 다발성 경화증, 건선, 장의 염증성 질환, 궤양성 대장염, 크론 질환(Crohn's disease), 류마티스성 관절염, 다발성 관절염, 국소 또는 전신 경피증, 전신성 홍반성 루푸스, 원관상 홍반성 루푸스, 피부 루푸스, 피부근육염, 다발근육염, 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 결절성 전층동맥염, 자가면역성 장병증 또는 증식성 사구체신염인 방법.

청구항 23

제18항에 있어서, 이식편-대-숙주 질환이 장기 이식편 거부반응인 방법.

청구항 24

제18항에 있어서, 장기 이식이 신장 이식, 췌장 이식, 간 이식, 심장 이식, 폐 이식 또는 골수 이식인 방법.

청구항 25

제18항에 있어서, 대사성 증후군이 I형 당뇨병, II형 당뇨병 또는 비만증인 방법.

청구항 26

제18항에 있어서, CNS 관련 장애가 우울증, 기분저하 장애, 기분순환성 장애, 식욕부진, 대식증, 월경전 증후군, 폐경기후 증후군, 정신 완서, 집중력 상실, 비관적 근심, 초조, 자기-비난 및 성욕 감소, 불안 장애, 정신 장애 또는 정신분열증인 방법.

청구항 27

제18항에 있어서, 신경퇴행성 장애가 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease), 파킨슨 질환(Parkinson's disease), 헌팅턴 질환(Huntington's disease), 프리온 질환, 운동 뉴런 질환 (MND) 또는 근위축성 측삭 경화증 (ALS)인 방법.

청구항 28

제18항에 있어서, 통증이 급성 통증, 수술후 통증, 만성 통증, 통각적 통증, 암 통증, 신경병증성 통증 또는 심인성 통증 증후군인 방법.

청구항 29

제18항에 있어서, 물질 사용 장애가 약물 중독, 약물 남용, 약물 습관화, 약물 의존, 금단 증후군 또는 과다복용인 방법.

청구항 30

제18항에 있어서, 암이 흑색종, 위장관 기저 종양 (GIST), 소세포 폐암 또는 여타 고형 종양인 방법.

청구항 31

제18항에 있어서, 섬유성 질환이 C형 간염 (HCV), 간 섬유증, 비알콜성 지방간염 (NASH), 간 경화증, 폐 섬유증 또는 골수 섬유증인 방법.

청구항 32

제18항에 있어서, 플라스모뎀 관련 질환이 말라리아인 방법.

명세서

<1> <관련 출원에 대한 상호-참조>

<2> 본 출원은 2006년 11월 3일에 출원된 미국 가특허 출원 제60/864,378호에 대한 우선권의 이익을 주장한다. 상기 출원의 전체 개시내용은 모든 목적에 대해 그 전문이 본원에 포함된다.

기술분야

<3> 본 발명은 신규 부류의 화합물, 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 비정상적이거나 탈조절된 키나제 활성화와 관련된 질환 또는 장애, 특히 c-kit, PDGFR α 및 PDGFR β 키나제의 비정상적 활성화를 수반하는 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 상기 화합물의 사용 방법을 제공한다.

배경기술

<4> 단백질 키나제는 다양한 세포 과정을 조절하고 세포 기능에 대한 제어를 유지함에 있어 중추적인 역할을 하는 큰 규모의 단백질 족(family)이다. 상기 키나제의 부분적이고 비제한적인 목록에는 수용체 티로신 키나제, 예컨대 혈소판-유래 성장 인자 수용체 키나제 (PDGF-R), 신경 성장 인자 수용체, trkB, 및 섬유아세포 성장 인자 수용체, FGFR3, B-RAF; 비-수용체 티로신 키나제, 예컨대 Abl 및 융합 키나제 BCR-Abl, Lck, Bmx 및 c-src; 및 세린/트레오닌 키나제, 예컨대 c-RAF, sgk, MAP 키나제 (예를 들어, MKK4, MKK6 등), 및 SAPK2 α 및 SAPK2 β 가 포함된다. 키나제의 이상 활성화는 양성 및 악성 증식성 장애뿐만 아니라 면역계 및 신경계의 부적절한 활성화에

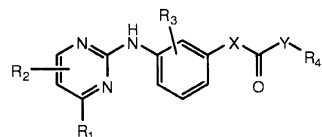
기인한 질환을 비롯한 다수의 질환 상태에서 관찰되어 왔다.

<5> 본 발명의 신규 화합물은 1종 이상의 단백질 키나제의 활성을 억제하며, 따라서 키나제-관련 질환의 치료에 유용할 것으로 예상된다.

<6> <발명의 요약>

<7> 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 그의 N-옥시드 유도체, 전구약물 유도체, 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이성질체 혼합물, 및 상기 화합물의 제약상 허용되는 염 및 용매화물 (예를 들어, 수화물)을 제공한다.

화학식 I



<8>

<9> 상기 식에서,

<10> X은 결합 및 NH로부터 선택되고;

<11> Y는 결합 및 NH로부터 선택되고;

<12> R₁은 시클로헥실, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 및 페닐로부터 선택되고; 여기서, 상기 R₁의 시클로헥실, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 또는 페닐은 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬, 할로-치환-C₁₋₆알콕시, -NR_{5a}R_{5b}, -OX₁NR_{5a}R_{5b} 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼에 의해 임의로 치환될 수 있고; 여기서 X₁은 결합 및 C₁₋₄알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고; R_{5a} 및 R_{5b}는 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬 및 할로-치환-C₁₋₆알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

<13> R₂는 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬 및 할로-치환-C₁₋₆알콕시로부터 선택되고;

<14> R₃은 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬 및 할로-치환-C₁₋₆알콕시로부터 선택되고;

<15> R₄는 할로, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬, 할로-치환-C₁₋₆알콕시, C₆₋₁₀아릴-C₀₋₄알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁NR₅X₁OR₅, -X₁NR₅X₁C(O)NR₅R₅, -X₁S(O)₂NR₅R₅, -X₁S(O)₂R₅, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁C(O)R₅, -X₁OX₂OR₅, -OX₁R₅, -X₁R₅, -X₁C(O)OR₅, -X₁OR₅ 및 -X₁OX₁OR₅로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼에 의해 치환된 헤테로아릴이고; 여기서 각 X₁은 결합 및 C₁₋₄알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고; X₂는 C₁₋₄알킬렌이고; 각 R₅는 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₃₋₁₂시클로알킬, C₆₋₁₀아릴-C₀₋₄알킬, 헤테로아릴-C₀₋₄알킬 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

<16> 여기서, 상기 R₄의 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 치환기는 추가로 할로, 히드록시, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬, 할로-치환-C₁₋₆알콕시, -L-OR₆, -L-C(O)OR₆, -L-C(O)NR₆R₆ 및 -L-R₆으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼에 의해 임의로 치환될 수 있고; 여기서 L은 결합 및 C₁₋₄알킬렌으로부터 선택되고; R₆은 수소, C₁₋₆알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되며; 단, R₄는 트리플루오로메틸 라디칼에 의해 치환된 피리딘-3-일이 아니다.

<17> 제2 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 N-옥시드 유도체, 개별 이성질체 및 이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상의 적합한 부형제와 함께 함유하는 제약 조성물을 제공한다.

<18> 제3 측면에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 N-옥시드 유도체, 개별 이성질체 및 이성질체 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 키나제 활성, 특히 c-kit, PDGFR α 및/또는 PDGFR β 활성의 억제가 질환의 병리상태 및/또는 증상을 예방, 억제 또는 완화시킬 수 있는 동물에서의 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

- <19> 제4 측면에서, 본 발명은 키나제 활성, 특히 c-kit, PDGFR α 및/또는 PDGFR β 활성이 질환의 병리상태 및/또는 증상의 원인이 되는 동물에서의 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- <20> 제5 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 그의 N-옥시드 유도체, 전구약물 유도체, 보호된 유도체, 개별 이성질체 및 이성질체 혼합물, 및 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

<21> 정의

- <22> 기로서의 "알킬" 및 다른 기 (예를 들어, 할로-치환된 알킬 및 알콕시)의 구조적 요소로서의 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. C₁₋₄-알콕시에는 메톡시, 에톡시 등이 포함된다. 할로-치환된 알킬에는 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 트리플루오로에톡시 (및 그의 이성질체) 등이 포함된다.

- <23> "아릴"은 6 내지 10개의 고리 탄소 원자를 함유하는 모노시클릭 또는 융합 비시클릭 방향족 고리단을 의미한다. 예를 들어, 아릴은 페닐 또는 나프틸, 바람직하게는 페닐일 수 있다. "아릴렌"은 아릴기로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다.

- <24> "헤테로아릴"은 -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂- (여기서, R은 수소, C₁₋₄알킬 또는 질소 보호기임)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 10원 불포화 고리계이다. 본원에서 사용되는 헤테로아릴의 예로는 피라졸릴, 피리디닐, 인돌릴, 티아졸릴, 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일, 푸라닐, 벤조[b]푸라닐, 피롤릴, 1H-인다졸릴, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 옥사졸릴, 벤조[d]티아졸-6-일, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일, 퀴놀리닐, 1H-인돌릴, 3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-b]피리디닐 및 2,3-디히드로푸로[2,3-b]피리디닐, 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일 등이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

- <25> "시클로알킬"은 지정된 개수의 고리 원자를 함유하는, 포화 또는 부분 불포화된 모노시클릭, 융합 비시클릭 또는 가교 폴리시클릭 고리단을 의미한다. 예를 들어, C₃₋₁₀시클로알킬에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이 포함된다.

- <26> "헤테로시클릴"은 -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂- (여기서, R은 수소, C₁₋₄알킬 또는 질소 보호기임)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 10원 포화 또는 부분 불포화 고리계이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물을 기술하기 위해서 본원에서 사용되는 헤테로시클릴에는 모르폴리노, 피롤리디닐, 아제파닐, 피페리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피롤리디닐-2-온, 피페라지닐, 피페리디닐론, 1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데스-8-일, 3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일 등이 포함된다.

- <27> "할로젠" (또는 할로)은 바람직하게는 클로로 또는 플루오로를 나타내지만, 브로모 또는 요오도일 수도 있다.

- <28> "키나제 패널"은 AbI(인간), AbI(T315I), JAK2, JAK3, ALK, JNK1 α 1, ALK4, KDR, Aurora-A, Lck, Blk, MAPK1, Bmx, MAPKAP-K2, BRK, MEK1, CaMKII(래트), Met, CDK1/cyclinB, p70S6K, CHK2, PAK2, CK1, PDGFR α , CK2, PDK1, c-kit, Pim-2, c-RAF, PKA(h), CSK, PKB α , cSrc, PKC α , DYRK2, Plk3, EGFR, ROCK-I, Fes, Ron, FGFR3, Ros, Flt3, SAPK2 α , Fms, SGK, Fyn, SIK, GSK3 β , Syk, IGF-1R, Tie-2, IKK β , TrkB, IR, WNK3, IRAK4, ZAP-70, ITK, AMPK(래트), LIMK1, Rsk2, Ax1, LKB1, SAPK2 β , BrSK2, Lyn(h), SAPK3, BTK, MAPKAP-K3, SAPK4, CaMKIV, MARK1, Snk, CDK2/cyclinA, MINK, SRPK1, CDK3/cyclinE, MKK4(m), TAK1, CDK5/p25, MKK6(h), TBK1, CDK6/cyclinD3, MLCK, TrkA, CDK7/cyclinH/MAT1, MRCK β , TSSK1, CHK1, MSK1, Yes, CK1d, MST2, ZIPK, c-Kit(D816V), MuSK, DAPK2, NEK2, DDR2, NEK6, DMPK, PAK4, DRAK1, PAR-1B α , EphA1, PDGFR β , EphA2, Pim-1, EphA5, PKB β , EphB2, PKC β I, EphB4, PKC δ , FGFR1, PKC η , FGFR2, PKC θ , FGFR4, PKD2, Fgr, PKG1 β , Flt1, PRK2, Hck, PYK2, HIPK2, Ret, IKK α , RIPK2, IRR, ROCK-II(인간), JNK2 α 2, Rse, JNK3, Rsk1(h), PI3K γ , PI3K δ 및 PI3K β 를 포함하는 키나제 목록이다. 본 발명의 화합물은 상기 키나제 패널 (야생형 및/또는 그의 돌연변이)에 대해 스크리닝되고, 상기 패널 구성원 중 하나 이상의 활성을 억제한다.

- <29> "BCR-AbI의 돌연변이 형태"는 야생형 서열로부터의 단일 또는 복수의 아미노산 변이를 의미한다. BCR-ABL에서의 돌연변이는 단백질과 억제제 (예를 들어, 글리벡(Gleevec) 등) 사이의 중요한 접촉점을 분열시킴으로써, 더욱 빈번하게는 불활성 상태에서 활성 상태 (즉, BCR-ABL과 글리벡이 결합할 수 없는 구조)로의 전이를 유도함으

로써 작용한다. 임상 샘플의 분석으로부터, 내성 표현형과 관련하여 발견되는 돌연변이 레파토리는 서서히, 그러나 시간이 흐르면서 엄연히 증가해 왔다. 돌연변이는 4개의 주요 영역에 클러스터링하는 것으로 보인다. 한 군의 돌연변이 (G250E, Q252R, Y253F/H, E255K/V)는 ATP에 대한 포스페이트-결합 루프 (P-루프로도 알려짐)를 형성하는 아미노산을 포함한다. 제2 군 (V289A, F311L, T315I, F317L)은 글리백 결합 부위에서 발견될 수 있으며, 수소 결합 또는 반데르발스 상호작용을 통해 억제제와 직접 상호작용한다. 제3 군의 돌연변이 (M351T, E355G)는 촉매 도메인에 아주 근접하여 클러스터링한다. 제4 군의 돌연변이 (H396R/P)는 그 구조가 키나제 활성화/불활성화를 제어하는 분자 스위치인 활성화 루프에 위치한다. CML 및 ALL 환자에서 검출되는 글리백 내성과 관련된 BCR-ABL 점 돌연변이에는 M224V, L248V, G250E, G250R, Q252R, Q252H, Y253H, Y253F, E255K, E255V, D276G, T277A, V289A, F311L, T315I, T315N, F317L, M343T, M315T, E355G, F359V, F359A, V379I, F382L, L387M, L387F, H396P, H396R, A397P, S417Y, E459K 및 F486S (1문자 코드로 나타내는 아미노산 위치는 진뱅크 (GenBank) 서열 수탁 번호 AAB60394에서의 위치이며, ABL 유형 1a에 상응함; 문헌 [Martinelli et al., Haematologica/The Hematology Journal, 2005, April; 90-4])가 포함된다. 본 발명에 대해 달리 언급하지 않는 한, Bcr-Abl은 이 효소의 야생형 및 돌연변이 형태를 지칭한다.

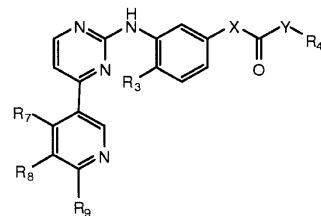
<30> "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환 및/또는 그에 수반되는 증상을 완화 또는 경감시키는 방법을 지칭한다.

<31> **바람직한 실시양태의 기술**

<32> c-kit 유전자는 수용체 티로신 키나제를 코딩하며, c-kit 수용체에 대한 리간드는 줄기 세포 인자 (SCF; 비만 세포에 대한 주요 성장 인자임)라 불리운다. c-kit 수용체 단백질 티로신 키나제의 활성화는 정상 세포에서 조절되며, c-kit 유전자 생성물의 정상적인 기능적 활성화는 정상적인 조혈, 멜라닌형성, 생식발생의 유지, 및 비만 세포의 성장 및 분화에 필수적이다. SCF 결합의 부재하에 c-kit 키나제 활성화의 구성적 활성화를 일으키는 돌연변이는 천식에서부터 악성 인간 암에 이르기까지 다양한 질환에 관련되어 있다.

<33> 화학식 I의 화합물과 관련하여 한 실시양태는 하기 화학식 Ia의 화합물이다.

화학식 Ia



<34>

<35> 상기 식에서,

<36> X는 결합 및 NH로부터 선택되고;

<37> Y는 결합 및 NH로부터 선택되고; 여기서 X 또는 Y (둘 모두는 아님)는 결합이고;

<38> R3은 할로, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로부터 선택되고;

<39> R4는 할로, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬, 할로-치환-C₁₋₆알콕시, C₆₋₁₀아릴-C₀₋₄알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁NR₅X₁OR₅, -X₁NR₅X₁C(O)NR₅R₅, -X₁S(O)₂NR₅R₅, -X₁S(O)₂R₅, -X₁NR₅R₅, -X₁NR₅OR₅, -X₁C(O)R₅, -X₁OX₂OR₅, -OX₁R₅, -X₁R₅, -X₁C(O)OR₅, -X₁OR₅ 및 -X₁OX₁OR₅로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼에 의해 치환된 헤테로아릴이고; 여기서 각 X₁은 결합 및 C₁₋₄알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고; X₂는 C₁₋₄알킬렌이고; 각 R₅는 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₃₋₁₂시클로알킬, C₆₋₁₀아릴-C₀₋₄알킬, 헤테로아릴-C₀₋₄알킬 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고;

<40> 여기서, 상기 R₄의 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 치환기는 추가로 할로, 히드록시, 시아노, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬, 할로-치환-C₁₋₆알콕시, -L-OR₆, -L-C(O)OR₆, -L-C(O)NR₆R₆ 및 -L-R₆으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼에 의해 임의로 치환될 수 있고; 여기서 L은 결합 및 C₁₋₄알킬렌

로부터 선택되고; R₆은 수소, C₁₋₆알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;

<41> R₇은 수소이고;

<42> R₈은 수소, 할로, 메톡시, 아미노, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 피롤리디닐, 모르폴리노, 2-메틸-모르폴리노, 2,6-디메틸-모르폴리노, 시아노, -NR_{5a}R_{5b} 및 메틸로부터 선택되거나; 또는 R₇ 및 R₈은 R₇과 R₈이 부착된 탄소 원자와 함께 페닐을 형성하고; 여기서 R_{5a} 및 R_{5b}는 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬 및 할로-치환-C₁₋₆알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

<43> R₉는 수소, 모르폴리노, 할로, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬, 할로-치환-C₁₋₆알콕시, -NR_{5a}R_{5b}, -OX₁NR_{5a}R_{5b} 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 X₁은 결합 및 C₁₋₄알킬렌으로부터 독립적으로 선택되고; R_{5a} 및 R_{5b}는 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로-치환-C₁₋₆알킬 및 할로-치환-C₁₋₆알콕시로부터 독립적으로 선택된다.

<44> 다른 실시양태에서는, R₃이 메틸이고; R₄가 피라졸릴, 피리디닐, 인돌릴, 인돌린-2-일, 티에닐, 티아졸릴, 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일, 푸라닐, 벤조[b]푸라닐, 1,3,4-티아디아졸릴, 벤조[b]티오펜, 피롤릴, 1H-인다졸릴, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 옥사졸릴, 벤조[d]티아졸-6-일, 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-일, 퀴놀리닐, 1H-인돌릴, 3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-b]피리디닐, 3-옥소-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-7-일 및 2,3-디히드로푸로[2,3-b]피리디닐이고;

<45> 여기서, 상기 R₄의 헤테로아릴이 할로, 히드록시, 시아노, 메틸, 아미노, 페닐, 히드록시-에틸(메틸)아미노, 피페리디닐, 트리플루오로메틸, 2-메틸알릴옥시, 시클로프로필-메틸(프로필)아미노-메틸, 트리플루오로메톡시, 3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일, 아미노-카르보닐-메틸(에틸)아미노-메틸, 피리디닐-메틸(에틸)-아미노-메틸, 이소프로필(에틸)-아미노-메틸, 프로필(에틸)-아미노-메틸, 모르폴리노, 부틸(메틸)아미노-메틸, 이소부틸(메틸)아미노-메틸, 벤질(에틸)아미노-메틸, 피리디닐, 피롤리디닐, 아제파닐, 히드록시-프로필옥시, 에틸, 메톡시, 메틸-카르보닐, 에톡시, 프로필옥시, t-부틸, 벤질, 프로필, 이소프로필옥시, 이소프로필, 디에틸아미노-술포닐, 메틸-술포닐, 이소프로필-술포닐, 디에틸-아미노-메틸, 트리플루오로에톡시, 피페리디닐, 이소퀴놀리닐, (히드록시-에틸)(메틸)아미노, 디플루오로-에톡시, 시클로프로필, 시클로프로필-메톡시 및 테트라히드로푸라닐-옥시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼에 의해 치환되고;

<46> 여기서, 상기 R₄의 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 치환기는 추가로 할로, 메틸, 피롤리디닐-메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시-메틸, 히드록시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 라디칼에 의해 임의로 치환될 수 있다.

<47> 다른 실시양태에서는, R₉가 수소 및 디메틸-아미노-프로필옥시로부터 선택된다.

<48> 다른 실시양태는 N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-5-클로로-1H-인돌-2-카르복스아미드; N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드; N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1,3-디메틸-1H-피라졸-5-카르복스아미드; N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2-메틸옥사졸-4-카르복스아미드; N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-2-모르폴리노피리딘-4-카르복스아미드; N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-6-메톡시피리딘-3-카르복스아미드; N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-6-메톡시피리딘-3-카르복스아미드; N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드; N-(3-(4-(5-메틸피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드; N-(3-(4-(5-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드; 2-(2,2-디플루오로에톡시)-N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)피리딘-4-카르복스아미드; 6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)피리딘-3-카르복스아미드; 3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-N-(3,4-디히드로-3-옥소-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-4-메틸벤즈아미드; 및 N-(3-(4-(5-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드로부터 선택된 화합물이다.

<49> 본 발명의 화합물의 표시 번호는 하기 실시예 및 표 I에 상세히 나타나 있다.

- <50> 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, c-kit 및 PDGFR α/β 키나제 수용체에 의해 조절되는 질환 또는 질병의 치료 방법을 제공한다.
- <51> 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 c-kit 매개 질환 또는 질병의 예로는 신생물성(neoplastic) 장애, 알레르기 장애, 염증성 장애, 자가면역성 장애, 이식편-대-숙주 질환, 플라스모듐(*Plasmodium*) 관련 장애, 비만 세포-관련 질환, 대사성 증후군, CNS-관련 장애, 신경퇴행성 장애, 통증, 물질 남용 장애, 프리온(prion) 질환, 암, 심장 질환, 섬유성 질환, 특발성 동맥 고혈압(IPAH) 또는 원발성 폐 고혈압(PPH)이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.
- <52> 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 플라스모듐 관련 질환의 예로는 말라리아가 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.
- <53> 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 비만 세포-관련 질환의 예로는 여드름 및 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*), 진행성 골화석증성 섬유이형성증(FOP), 화학적 또는 생물학적 무기(예컨대, 탄저균 및 황-머스타드)로의 노출에 의해 유발된 염증 및 조직 파괴, 낭성 섬유증, 신장 질환, 염증성 근육 장애, HIV, II형 당뇨병, 뇌 허혈, 비만세포증, 약물 의존 및 금단 증상, CNS 장애, 모발 손실(예방 및 최소화), 박테리아성 감염, 간질성 방광염, 염증성 장 질환, 종양 맥관형성(angiogenesis), 자가면역성 질환, 염증성 질환, 다발성 경화증(MS), 알레르기성 장애(천식 포함), 과민성 장 증후군(IRS), 비용종(nasal polyposis) 및 골 손실이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.
- <54> 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 신생물성 장애의 예로는 비만세포증, 위장관 기저 종양, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 급성 골수구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 골수이형성 증후군, 만성 골수성 백혈병, 결장직장 암종, 위 암종, 고환암, 교모세포종(glioblastoma) 또는 성상세포종(astrocytoma)이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.
- <55> 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 알레르기 장애의 예로는 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 부비동염, 아나필락시스성 증후군, 두드러기, 혈관부종, 아토피성 피부염, 알레르기성 접촉성 피부염, 결절성 홍반, 다형성 홍반, 피부 괴사성 정맥염, 곤충 교상 피부 염증 또는 흡혈 기생충 침입이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.
- <56> 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 염증성 장애의 예로는 류마티스성 관절염, 결막염, 류마티스성 척추염, 골관절염 또는 통풍성(gouty) 관절염이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.
- <57> 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 자가면역성 장애의 예로는 다발성 경화증, 건선, 장의 염증성 질환, 폐양성 대장염, 크론 질환(Crohn's disease), 류마티스성 관절염, 다발성 관절염, 국소 또는 전신 경피증, 전신성 홍반성 루푸스, 원판상 홍반성 루푸스, 피부 루푸스, 피부근육염, 다발근육염, 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 결절성 전층동맥염, 자가면역성 장병증 또는 증식성 사구체신염이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.
- <58> 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 이식편-대-숙주 질환의 예로는 장기 이식편 거부반응(예컨대, 신장 이식, 췌장 이식, 간 이식, 심장 이식, 폐 이식 또는 골수 이식)이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.
- <59> 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 대사성 증후군의 예로는 I형 당뇨병, II형 당뇨병 또는 비만증이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.
- <60> 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 CNS-관련 장애의 예로는 우울증, 기분저하 장애, 기분 순환성 장애, 식욕부진, 대식증, 월경전 증후군, 폐경기후 증후군, 정신 완서, 집중력 상실, 비관적 근심, 초조, 자기-비난 및 성욕 감소, 불안 장애, 정신 장애 또는 정신분열증이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.
- <61> 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 우울증의 예로는 양극성 우울증, 중증 또는 멜랑콜리성(melancholic) 우울증, 비정형 우울증, 난치성 우울증 또는 계절성 우울증이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 불안 장애의 예로는 과호흡 및 심부정맥과 연관된 불안증, 공포 장애, 강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애 및 범 불안 장애가 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 정신 장애의 예로는 공황 발작, 예를 들어 정신병, 망상 장애, 전환 장애, 공포증, 조증, 섬망 장애, 해리성 에피소드, 예를 들어 해리성 기억상실증, 해리성 둔주 및 해리성 자살 행동, 자기-무시, 폭력적 또는 공격적 행동, 외상, 경계성 인격 장애

및 급성 정신병, 예컨대 정신분열증, 예를 들어 편집형 정신분열증, 혼란형 정신분열증, 긴장형 정신분열증 및 미분화형 정신분열증이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

<62> 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 신경퇴행성 장애의 예로는 알츠하이머 질환 (Alzheimer's disease), 파킨슨 질환(Parkinson's disease), 헌팅턴 질환(Huntington's disease), 프리온 질환, 운동 뉴런 질환 (MND) 또는 근위축성 측삭 경화증 (ALS)이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

<63> 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 통증의 예로는 급성 통증, 수술후 통증, 만성 통증, 통각적 통증, 암 통증, 신경병증성 통증 또는 심인성 통증 증후군이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

<64> 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 물질 사용 장애의 예로는 약물 중독, 약물 남용, 약물 습관화, 약물 의존, 금단 증후군 또는 과다복용이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

<65> 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 암의 예로는 흑색종, 위장관 기저 종양 (GIST; gastrointestinal stromal tumor), 소세포 폐암, 결장직장암 또는 여타 고형 종양이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

<66> 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 치료할 수 있는 섬유성 질환의 예로는 C형 간염 (HCV), 간 섬유증, 비알콜성 지방간염 (NASH), 간 경화증, 폐 섬유증, 심장 섬유증 또는 골수 섬유증이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

<67> 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, c-kit 키나제 수용체에 의해 조절되는 질환 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

<68> 약리학 및 효용성

<69> 본 발명의 화합물은 키나제 활성을 조절하며, 그로 인하여, 키나제가 질환의 병리상태 및/또는 증상의 원인이 되는 질환 또는 장애의 치료에 유용하다. 본원에 기재된 화합물 및 조성물에 의해 억제되고, 본원에 기재된 방법이 유용한 키나제의 예에는 c-kit, Abl, Lyn, MAPK14 (p38델타), PDGFR α , PDGFR β , ARG, BCR-Abl, BRK, EphB, Fms, Fyn, KDR, LCK, b-Raf, c-Raf, SAPK2, Src, Tie2 및 TrkB 키나제가 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

<70> 말라리아는 플라스모듐(*Plasmodium*) 속 원충에 의해 유발된다. 플라스모듐의 4가지 종인 플라스모듐 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*), 플라스모듐 비박스(*Plasmodium vivax*), 플라스모듐 오벌(*Plasmodium ovale*) 및 플라스모듐 말라리아(*Plasmodium malariae*)는 다양한 형태의 질병을 야기할 수 있다. 가장 널리 퍼져 있고 위험한 플라스모듐 팔시파룸은 치료하지 않고 두는 경우 치명적 뇌 말라리아를 유발할 수 있다. 단백질 티로신 키나제 활성은 플라스모듐 팔시파룸 기생충 성숙의 모든 단계에 분포되어 있으며, 본 발명의 키나제 억제제는 플라스모듐 관련 질환을 치료하기 위해 사용할 수 있다. 본 발명의 티로신 키나제 억제제, 특히 c-kit 억제제는 플라스모듐 팔시파룸의 증식의 억제를 통해 플라스모듐 관련 질환을 치료하는 방법일 수 있다. 다양한 말라리아 기생충 균주에 대한 본 발명의 화합물의 활성을 결정하기 위한 수단으로서 하기 시험관내 분석을 사용한다.

<71> 비만 세포 (MC)는, 매우 다양한 매개체 (이들 중 대부분은 강한 전-염증성 활성을 가짐)를 생산하는 조혈 줄기 세포의 특정 서브셋(subset)에서 유래한 조직 요소이다. MC는 거의 모든 신체 부위에 분포하며, 활성화된 요소에 의한 매개체의 과다분비는 복합적 장기 부전을 초래할 수 있다. 따라서, 비만 세포는 다수의 질환에 관여하는 중추적 역할자이다. 본 발명은 비만 세포 관련 질환의 치료가 필요한 인간에게 비만 세포를 고갈시킬 수 있는 화합물 또는 비만 세포 탈과립화를 억제하는 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 비만 세포 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 화합물은 c-kit 억제제, 보다 특히 비-독성이며, 선택적이고, 강력한 c-kit 억제제로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, 상기 억제제는 IL-3의 존재하에 배양된 IL-3 의존성 세포의 사멸을 촉진시킬 수 없다.

<72> 비만 세포 관련 질환에는 여드름 및 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*) (여드름에는 프로피오니박테리움 아크네스에 의해 유도된 여드름을 비롯하여 모든 형태의 만성 피부 염증이 포함됨); 진행성 골화성 섬유이형성증 (Fibrodysplasia ossificans progressiva; FOP)로 알려진 연결 조직의 매우 희귀한 불구성 유전적 장애; 화학적 또는 생물학적 무기 (예컨대, 탄저병, 황-머스타드 등)로의 노출에 의해 유발된 염증 및 조직 파괴의 유해한 영향; 낭성 섬유증 (폐, 소화기 및 생식기 계통의 유전적 질환); 신장 질환, 예컨대 급성 신염 증후군, 사구체신염, 신장 아밀로이드증, 신장 간질성 섬유증 (여러 신장병증에서 말기 신장 질환을 초래하는 통상적인 최종 경로); 근육염 및 근육퇴행위축을 비롯한 염증성 근육 장애; HIV (예를 들어, HIV 감염된

비만 세포의 고갈은 HIV 감염 및 관련 질환을 치료하는 새로운 방법일 수 있음); II형 당뇨병, 비만증 및 관련 장애 (치료) (비만 세포는, 고혈당증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 내피세포 기능장애, 인슐린 저항성 및 혈관 재형성을 비롯하여 아테롬성 동맥경화증의 발현의 원인이 되는 다수의 과정을 조절함); 뇌 허혈증; 비만세포증 (여러 조직 (주로 피부 및 골수 뿐만 아니라, 비장, 간, 림프절 및 위장관)에 비만 세포가 비정상적으로 축적되는 것을 특징으로 하는 매우 이질적인 장애군); 약물 의존 및 금단 증상 (특히, 약물 중독, 약물 남용, 약물 습관화, 약물 의존, 금단 증상 및 과다복용); CNS 장애 (특히, 우울증, 정신분열증, 초조, 편두통, 기억 상실, 통증 및 신경퇴행성 질환); 모발 성장 (촉진) (모발 손실 예방 및 최소화 포함); 박테리아성 감염 (특히, FimH 발현 박테리아에 의한 감염); 간질성 방광염 (조직 손상을 유발하는 방광 벽, 특히 방광의 내표면 세포 사이의 간질의 만성 염증); 염증성 장 질환 (대체로 장의 4가지 질환, 즉 크론 질환, 궤양성 대장염, 불확정 대장염 및 감염성 대장염에 적용됨); 종양 맥관형성; 자가면역성 질환 (특히, 다발성 경화증, 궤양성 대장염, 크론 질환, 류마티스성 관절염 및 다발성 관절염, 경피증, 홍반성 루푸스, 피부근육염, 천포창, 다발근육염, 혈관염 및 이식편-대-숙주 질환); 염증성 질환, 예컨대 류마티스성 관절염 (RA); 다발성 경화증 (MS); 알레르기성 장애 (특히, 알레르기성 비염, 알레르기성 부비동염, 아나필락시스성 증후군, 두드러기, 혈관부종, 아토피성 피부염, 알레르기성 접촉성 피부염, 결절성 홍반, 다형성 홍반, 피부 괴사성 정맥염 및 곤충 교상 피부 염증, 기관지 천식); 및 골 손실이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

<73> 아벨슨 티로신 키나제 (즉, Abl, c-Abl)는 세포 주기의 조절, 유전자독성 스트레스에 대한 세포 반응, 및 인테그린 신호전달을 통한 세포 환경에 관한 정보의 전달에 관여한다. 전체적으로, Abl 단백질은 다양한 세포의 및 세포내 출처로부터의 신호를 통합하고, 세포 주기 및 아폽토시스에 관한 결정에 영향을 미치는 세포 모듈로서의 복잡한 역할을 수행하는 것으로 보인다. 아벨슨 티로신 키나제는 아형 유도체, 예컨대 탈조절된 티로신 키나제 활성을 갖는 키메라 융합체 (종양단백질) BCR-Abl, 또는 v-Abl을 포함한다. BCR-Abl은 만성 골수성 백혈병 (CML)의 95% 및 급성 림프구성 백혈병의 10%의 발병에 있어서 결정적이다. STI-571 (글리벡)은 발암성 BCR-Abl 티로신 키나제의 억제제이고, 만성 골수성 백혈병 (CML)의 치료에 사용된다. 그러나, CML의 모구성 발증 단계에 있는 일부 환자는 BCR-Abl 키나제에서의 돌연변이 때문에 STI-571에 내성이 있다. 현재까지 22종이 넘는 돌연변이가 보고되었으며, 그 중 G250E, E255V, T315I, F317L 및 M351T가 가장 흔하다.

<74> 본 발명의 일부 화합물은 abl 키나제, 특히 v-abl 키나제를 억제한다. 본 발명의 화합물의 일부는 또한 야생형 BCR-Abl 키나제 및 BCR-Abl 키나제의 돌연변이도 억제하고, 따라서 Bcr-abl-양성 암 및 종양 질환, 예컨대 백혈병 (주로, 특히 아폽토시스성 작용 기작이 발견되는 만성 골수성 백혈병 및 급성 림프모구성 백혈병)의 치료에 적합하며, 또한 백혈병 줄기 세포의 아군에 대한 효과를 나타낼 뿐만 아니라, 상기 세포를 제거 (예를 들어, 골수 제거)한 후에 시험관내에서 이들 세포를 정제하고, 일단 이들 세포로부터 암세포를 제거한 후의 재이식 (예를 들어, 정제된 골수 세포의 재이식)에 대한 잠재성을 보여준다.

<75> Ras-Raf-MEK-ERK 신호전달 경로는 성장 신호에 대한 세포 반응을 매개한다. Ras는 인간 암의 약 15%에서 발암성 형태로 돌연변이된다. Raf 족은 세린/트레오닌 단백질 키나제에 속하며, 3가지 구성원인 A-Raf, B-Raf 및 c-Raf (또는 Raf-1)를 포함한다. Raf가 약물 표적이라는데 대한 초점은 Ras의 하향 이펙터로서의 Raf의 관계에 집중되어 있다. 그러나, 최근의 데이터로부터, B-Raf가 활성화된 Ras 대립유전자를 필요로 하지 않으면서 특정 종양의 형성에서 주된 역할을 할 수 있음이 시사된다 (문헌 [Nature 417, 949-954 (01 Jul 2002)]). 특히, B-Raf 돌연변이는 대부분의 악성 흑색종에서 검출되었다.

<76> 흑색종에 대한 현존하는 의학적 치료는, 특히 말기 흑색종에서 그 유효성이 제한되어 있다. 본 발명의 화합물은 또한 b-Raf 키나제를 수반하는 세포 과정을 억제하여, 인간 암 (특히, 흑색종)의 치료에 대한 새로운 치유키회를 제공한다.

<77> 본 발명의 화합물은 또한 c-Raf 키나제를 수반하는 세포 과정을 억제한다. c-Raf는 다수의 인간 암에서 돌연변이된 ras 종양유전자에 의해 활성화된다. 따라서, c-Raf의 키나제 활성의 억제는 ras 매개 종양 증식을 예방하는 방법을 제공할 수 있다 (문헌 [Campbell, S. L., Oncogene, 17, 1395 (1998)]).

<78> PDGF (혈소판-유래 성장 인자)는 정상적인 성장뿐만 아니라, 예컨대 발암현상 및 혈관 평활근 세포의 질환 (예를 들어, 아테롬성 동맥경화증 및 혈전증)에서 나타나는 병리학적 세포 증식 둘 다에서 중요한 역할을 하는, 매우 흔하게 나타나는 성장 인자이다. 본 발명의 화합물은 PDGF 수용체 (PDGFR) 활성을 억제할 수 있고, 따라서 종양 질환, 예컨대 신경아교종, 육종, 전립선 종양, 결장 종양, 유방 종양 및 난소 종양, 과호산구증가증, 섬유증, 폐 고혈압 및 심혈관 질환의 치료에 적합하다.

<79> 본 발명의 화합물은, 예를 들어 소세포 폐암에서 종양-억제 물질로서 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 비-악성 증

식성 장애, 예컨대 아테롬성 동맥경화증, 혈전증, 건선, 경피증 및 섬유증의 치료를 위한 제제, 및 예를 들어 화학요법제 (예컨대, 5-플루오로우라실)의 혈액독성 효과에 대항하기 위한 줄기 세포의 보호 및 천식에서의 제제로서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 특히 PDGF 수용체 키나제의 억제에 반응하는 질환의 치료에 사용할 수 있다.

- <80> 본 발명의 화합물은 이식, 예를 들어 동종 이식의 결과로 발생하는 장애, 특히 조직 거부반응, 예컨대, 특히 폐쇄성 기관지염 (OB), 즉 동종 폐 이식물의 만성 거부반응의 치료에 유용한 효과를 나타낸다. OB가 없는 환자와 달리, OB를 갖는 환자들은 종종 기관지 폐포액의 PDGF 농도가 상승된다.
- <81> 본 발명의 화합물은 또한 혈관 평활근 세포 이동 및 증식 (여기서, PDGF 및 PDGF-R 역시 소정의 역할을 함)과 관련된 질환, 예컨대 재협착증 및 아테롬성 동맥경화증에도 효과적이다. 시험관내 및 생체내 혈관 평활근 세포의 증식 또는 이동에 대한 상기 효과 및 그로부터의 결과는 본 발명의 화합물의 투여에 의해, 그리고 생체내의 물리적 손상에 따른 혈관 내막의 비후에 대한 그의 효과를 조사함으로써 입증될 수 있다.
- <82> 신경영양인자 수용체의 trk 족 (trkA, trkB, trkC)은 뉴런성 및 비-뉴런성 조직의 생존, 성장 및 분화를 촉진시킨다. TrkB 단백질은 소장 및 결장에서의 신경내분비형 세포에서, 췌장의 알파 세포에서, 림프절 및 비장의 단핵구 및 대식세포에서, 그리고 상피의 과립층에서 발견된다 (문헌 [Shibayama and Koizumi, 1996]). TrkB 단백질의 발현은 윌름즈(Wilms) 종양 및 신경모세포종의 비우호적인 진행과 관련되어 있다. TrkB는 또한 암성 전립선 세포에서는 발견되지만 정상 세포에서는 발견되지 않는다. trk 수용체 하류의 신호전달 경로는 Shc, 활성화된 Ras, ERK-1 및 ERK-2 유전자를 통한 MAPK 활성화의 캐스케이드, 및 PLC-감마1 신호전달 경로를 포함한다 (문헌 [Sugimoto et al., 2001]).
- <83> 키나제인 c-Src는 다수의 수용체의 발암성 신호를 전달한다. 예를 들어, 종양에서 EGFR 또는 HER2/neu의 과다 발현은 c-src의 구성적 활성화를 야기하는데, 이는 악성 세포에서의 특징이나, 정상 세포에는 없다. 한편, c-src의 발현이 결핍된 마우스는 골화성 표현형을 나타내며, 이는 과골세포 기능에서의 c-src의 핵심적인 참여 및 관련 장애에서의 가능한 관련성을 의미한다.
- <84> 비-수용체 단백질-티로신 키나제인 Tec 족 키나제 Bmx는 포유류 상피 암세포의 증식을 제어한다.
- <85> 섬유아세포 성장 인자 수용체 3은 골 성장에 대한 음성적 조절 효과 및 연골세포 증식의 억제를 발휘하는 것으로 밝혀졌다. 치사성 이형성증은 섬유아세포 성장 인자 수용체 3에서의 여러 돌연변이에 의해 야기되며, 한 돌연변이인 TDII FGFR3는 전사 인자 Stat1을 활성화시켜서 세포-주기 억제제의 발현, 성장 저지 및 비정상적 골 발생을 야기하는 구성적 티로신 키나제 활성을 갖는다 (문헌 [Su et al., Nature, 1997, 386, 288-292]). FGFR3는 또한 다발성 골수종 유형의 암에서 종종 발견된다. FGFR3 활성의 억제제는 류마티스성 관절염 (RA), 콜라겐 II 관절염, 다발성 경화증 (MS), 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 건선, 유년기 발병형 당뇨병, 쇼그렌 질환, 갑상선 질환, 사르코이드증, 자가면역성 포도막염, 염증성 장 질환 (크론 질환 및 궤양성 대장염), 복강 질환 및 중증 근무력증 등을 비롯한 T-세포 매개 염증성 또는 자가면역성 질환의 치료에 유용하다.
- <86> 혈청 및 글루코코르티코이드-조절된 키나제 (SGK)의 활성은 교란된 이온-채널 활성, 특히 나트륨 및/또는 칼륨 채널의 교란된 이온-채널 활성과 상호관련되어 있으며, 본 발명의 화합물은 고혈압의 치료에 유용할 수 있다.
- <87> 문헌 [Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078] 및 [P. Lin (1998) PNAS 95, 8829-8834]에서는 종양 증식 및 혈관형성의 억제를 보여주었고, 또한 아테노바이러스 감염 도중, 또는 유방 종양 및 흑색종 이중 이식 모델에서 Tie-2 (Tek)의 세포외 도메인의 주입 도중에 폐 전이의 감소를 보여주었다. Tie2 억제제는 신혈관형성이 부적절하게 발생하는 상황 (즉, 당뇨병성 망막병증, 만성 염증, 건선, 카포시(Kaposi) 육종, 황반 변성에 기인한 만성 신혈관형성, 류마티스성 관절염, 유아 혈관종 및 암)에 사용될 수 있다.
- <88> Lck는 T-세포 신호전달에서 소정의 역할을 한다. Lck 유전자가 결핍된 마우스는 흉선세포를 발생시키는 능력이 불량하다. T-세포 신호전달의 양성 활성화제로서의 Lck의 기능은, Lck 억제제가 류마티스성 관절염과 같은 자가면역성 질환을 치료하는데 유용할 수 있음을 시사한다.
- <89> JNK는 여타 MAPK와 함께, 암, 트롬빈-유발성 혈소판 응집, 면역결핍성 장애, 자가면역성 질환, 세포 사멸, 알레르기, 골다공증 및 심장 질환에 대한 세포 반응을 매개하는데 있어 소정의 역할을 하는 것으로 연루되어 있다. JNK 경로의 활성화와 관련된 치료 표적에는 만성 골수성 백혈병 (CML), 류마티스성 관절염, 천식, 골관절염, 허혈, 암 및 신경퇴행성 질환이 포함된다. 간 질환 또는 간 허혈 에피소드와 관련된 JNK 활성화의 중요성의 결과로서, 본 발명의 화합물은 또한 다양한 간 장애를 치료하는데 유용할 수 있다. 심혈관 질환, 예컨대 심근경색 또는 울혈성 심부전에서 JNK의 역할은 또한, JNK가 다양한 형태의 심장 스트레스에 대한 비대 반응을 매개하

는 것이 밝혀진 것으로 보고되었다. JNK 캐스케이드가 또한 IL-2 프로모터의 활성화를 비롯한 T-세포 활성화에서 소정의 역할을 한다는 것이 입증되었다. 따라서, JNK의 억제제는 병리적 면역 반응을 변경시키는데 치료적 가치를 가질 수 있다. 다양한 암에서 JNK 활성화에 대한 역할이 또한 확립되었으며, 이는 암에서 JNK 억제제의 잠재적인 용도를 시사한다. 예를 들어, 구성적으로 활성화된 JNK는 HTLV-1 매개 종양형성과 관련되어 있다 (문헌 [Oncogene 13:135-42 (1996)]). JNK는 카포시 육종 (KS)에서 소정의 역할을 할 수 있다. KS 증식에 연루된 다른 사이토카인, 예컨대 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), IL-6 및 TNF α 의 여타 증식성 효과도 또한 JNK에 의해 매개될 수 있다. 또한, p210 BCR-ABL 형질전환된 세포에서 c-jun 유전자의 조절은 JNK의 활성화에 상응하며, 이는 만성 골수성 백혈병 (CML)에 대한 치료에서 JNK 억제제에 대한 역할을 시사한다 (문헌 [Blood 92:2450-60 (1998)]).

<90> 특정한 비정상적 증식성 질병은 raf 발현과 관련된 것으로 여겨지며, 따라서 raf 발현의 억제에 반응할 것으로 여겨진다. 비정상적으로 높은 수준의 raf 단백질 발현은 또한 형질전환 및 비정상적 세포 증식에 연루되어 있다. 이러한 비정상적 증식성 질병은 또한 raf 발현의 억제에 반응할 것으로 여겨진다. 예를 들어, c-raf 단백질의 발현은, 모든 폐 암종 세포주의 60%가 현저하게 높은 수준의 c-raf mRNA 및 단백질을 발현한다고 보고되었기 때문에, 비정상적 세포 증식에 소정의 역할을 할 것으로 여겨진다. 비정상적 증식성 질병의 추가 예로는 과다증식성 장애, 예컨대 암, 종양, 과다형성증, 폐 섬유증, 맥관형성, 건선, 아테롬성 동맥경화증 및 혈관에서 평활근 세포 증식, 예컨대 협착증 또는 혈관성형술 후의 재협착증이 있다. raf가 관여하는 세포성 신호전달 경로는 또한, 예를 들어 조직 이식편 거부반응, 내독소 쇼크 및 사구체 신염과 같이 T-세포 증식 (T-세포 활성화 및 성장)을 특징으로 하는 염증성 장애에 연루되어 있다.

<91> 스트레스 활성화된 단백질 키나제 (SAPK)는 c-jun 전사 인자의 활성화 및 c-jun에 의해 조절되는 유전자의 발현을 일으키는 신호 전달 경로 중 끝에서 2번째 단계에 해당하는 단백질 키나제 족이다. 특히, c-jun은 유전자독성 상해로 인해 손상된 DNA의 복구와 관련된 단백질을 코딩하는 유전자의 전사와 관련되어 있다. 따라서, 세포에서 SAPK 활성을 억제하는 제제는 DNA 복구를 막고, DNA 손상을 유발하거나 DNA 합성을 억제하여 세포의 아파토시스를 유발시키는 제제 또는 세포 증식을 억제하는 제제에 대해 세포를 감작화시킨다.

<92> 미토겐-활성화된 단백질 키나제 (MAPK)는 전사 인자, 번역 인자, 및 다양한 세포의 신호에 반응하는 여타 표적 분자를 활성화시키는 보존된 신호 전달 경로의 구성원이다. MAPK는 미토겐-활성화된 단백질 키나제 키나제 (MKK)에 의해, 서열 Thr-X-Tyr을 갖는 이중 인산화 모티프에서의 인산화에 의해 활성화된다. 고등 진핵생물에서, MAPK 신호전달의 생리학적 역할은 증식, 종양형성, 발생 및 분화와 같은 세포 사건과 상호관련되어 있다. 따라서, 상기 경로를 통해서 (특히, MKK4 및 MKK6를 통해서) 신호 전달을 조절하는 능력은 MAPK 신호전달과 관련된 인간 질환, 예컨대 염증성 질환, 자가면역성 질환 및 암에 대한 치료 및 예방 요법의 개발을 도출할 수 있다.

<93> 인간 리보솜 S6 단백질 키나제 족은 적어도 8개의 구성원 (RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, MSK1, MSK2, p70S6K 및 p70S56 Kb)으로 이루어진다. 리보솜 단백질 S6 단백질 키나제는 중요한 다면발현성 기능을 하며, 그 중에서 단백질 생합성 도중 mRNA 번역의 조절이 핵심적인 역할이다 (문헌 [Eur. J. Biochem 2000 November; 267(21): 6321-30], [Exp Cell Res. Nov. 25, 1999; 253 (1):100-9], [Mol Cell Endocrinol. May 25, 1999; 151(1-2):65-77]). p70S6에 의한 S6 리보솜 단백질의 인산화는 또한 세포 운동성 (문헌 [Immunol. Cell Biol. 2000 August; 78(4):447-51]) 및 세포 성장 (문헌 [Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 2000; 65:101-27])의 조절에 연루되어 있고, 따라서 종양 전이, 면역 반응 및 조직 회복뿐만 아니라 여타 질환 상태에 있어서 중요할 수 있다.

<94> SAPK ("jun N-말단 키나제" 또는 "JNK"라고도 불리움)는 c-jun 전사 인자의 활성화 및 c-jun에 의해 조절되는 유전자의 발현을 일으키는 신호 전달 경로 중 끝에서 2번째 단계에 해당하는 단백질 키나제 족이다. 특히, c-jun은 유전자독성 상해로 인해 손상된 DNA의 복구와 관련된 단백질을 코딩하는 유전자의 전사와 관련된다. 세포에서 SAPK 활성을 억제하는 제제는 DNA 복구를 막고, DNA 손상 유발에 의해 작용하는 암 치유 양식에 대해 세포를 감작화시킨다.

<95> BTK는 자가면역성 및/또는 염증성 질환, 예컨대 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스성 관절염, 다발성 혈관염, 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 중증 근무력증 및 천식에서 소정의 역할을 한다. B-세포 활성화에서의 BTK의 역할로 인하여, BTK의 억제제는 자가항체 생성과 같은 B-세포 매개 병원체 활성화의 억제제로서 유용하고, B-세포 림프종 및 백혈병의 치료에 유용하다.

<96> CHK2는 세린/트레오닌 단백질 키나제의 체크포인트 키나제 족의 구성원이고, DNA 손상, 예컨대 환경상의 돌연변

이원 및 내재하는 반응성 산소 중에 의해 야기되는 손상의 감시에 사용되는 기작과 관련되어 있다. 그 결과, CHK2는 종양 억제제 및 암 요법용 표적으로서 연루된다.

<97> CSK는 암세포, 특히 결장암의 전이 가능성에 영향을 준다.

<98> Fes는 다양한 사이토카인 신호 전달 경로, 및 골수양 세포의 분화에 연루된 비-수용체 단백질 티로신 키나제이다. Fes는 또한 과립구 분화 수단의 핵심 구성요소이다.

<99> FLT3 수용체 티로신 키나제 활성화는 백혈병 및 골수이형성 증후군에 연루되어 있다. 대략 25%의 AML에서, 백혈병 세포는 세포 표면에서 자가-인산화된 (p) FLT3 티로신 키나제의 구성적으로 활성화된 형태를 발현시킨다. p-FLT3의 활성화는 백혈병 세포에 성장 및 생존 이점을 부여한다. 백혈병 세포가 p-FLT3 키나제 활성을 발현시키는 급성 백혈병 환자는 전체적인 임상적 결과가 불량하다. p-FLT3 키나제 활성화의 억제는 백혈병 세포의 아폽토시스 (프로그래밍된 세포사)를 유발한다.

<100> IKK α 및 IKK β (1 & 2)의 억제제는 류마티스성 관절염, 이식 거부반응, 염증성 장 질환, 골관절염, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 아테롬성 동맥경화증, 건선, 다발성 경화증, 뇌졸중, 전신성 홍반성 루푸스, 알츠하이머 질환, 뇌 허혈, 외상성 뇌손상, 파킨슨 질환, 근위축성 측삭 경화증, 거미막하 출혈, 또는 뇌 및 중추신경계에서 염증성 매개체의 과도한 생성과 관련된 여타 질환 또는 장애를 비롯한 질환을 위한 치료제이다.

<101> Met는 주요 인간 암의 대부분의 유형과 관련되어 있고, 발현은 불량한 예후 및 전이와 종종 상호관련된다. Met의 억제제는 암, 예컨대 폐암, NSCLC (비-소세포 폐암), 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 부위의 암, 위암, 결장암, 유방암, 부인과 종양 (예를 들어, 자궁 육종, 나팔관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종 또는 외음부 암종), 호지킨(Hodgkin) 질환, 식도암, 소장암, 내분비계 암 (예를 들어, 갑상선암, 부갑상선암 또는 부신암), 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 유년기 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관 암 (예를 들어, 신장 세포 암종, 신우 암종), 소아 악성종양, 중추신경계의 신생물 (예를 들어, 원발성 CNS 림프종, 척수 축 종양, 뇌 줄기 신경아교종 또는 뇌하수체 선종), 혈액암, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 등, 바레트(Barrett) 식도 (전암 증후군) 신생물성 피부 질환, 건선, 균상식육종 및 양성 전립선 비대증, 당뇨병 관련 질환, 예컨대 당뇨병성 망막병증, 망막 허혈 및 망막 신혈관형성, 간경화, 심혈관 질환, 예컨대 아테롬성 동맥경화증, 면역 질환, 예컨대 자가면역성 질환 및 신장 질환을 비롯한 질환을 위한 치료제이다. 바람직하게는, 상기 질환은 급성 골수성 백혈병 및 결장직장암과 같은 암이다.

<102> Nima-관련 키나제 2 (Nek2)는 중심체에 집중되어 있는, 유사분열 개시시에 활성화가 최대인 세포 주기-조절된 단백질 키나제이다. 기능적 연구 결과, Nek2가 중심체 분리 및 방추체 형성의 조절에 연루되어 있었다. Nek2 단백질은 자궁경부 종양, 난소 종양, 전립선 종양, 및 특히 유방 종양을 비롯한 소정 범위의 인간 종양으로부터 유래한 세포주에서 2 내지 5배 증가하였다.

<103> p70S6K-매개 질환 또는 질병에는 증식성 장애, 예컨대 암 및 결절 경화증이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

<104> 상기 내용에 따라, 본 발명은 치료 유효량 (하기 "투여 및 제약 조성물" 참조)의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 상기 기재된 임의의 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 상기 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 상기 임의의 용도에 있어서, 요구되는 투여량은 투여 방식, 치료할 특정 질병 및 원하는 효과에 따라 달라질 것이다.

<105> **투여 및 제약 조성물**

<106> 일반적으로, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 임의의 일반적이고 허용되는 방식을 통해 단독으로 또는 1종 이상의 치료제와 함께 치료 유효량으로 투여될 것이다. 치료 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강 상태, 사용되는 화합물의 효능 및 여타 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있다. 일반적으로, 전신적으로 체중 1 kg 당 약 0.03 내지 2.5 mg의 1일 투여량에서 만족스러운 결과가 얻어지는 것으로 나타난다. 보다는 큰 포유동물, 예를 들어 인간에서 지정된 1일 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 100 mg의 범위로, 예를 들어 1일 4회 이하의 분할 투여 또는 지연형 투여로 편리하게 투여된다. 경구 투여용으로 적합한 단위 투여 형태는 약 1 내지 50 mg의 활성 성분을 포함한다.

<107> 본 발명의 화합물은 제약 조성물로서 임의의 통상적인 경로, 특히 장내로, 예를 들어 경구적으로 (예를 들어, 정제 또는 캡슐제의 형태로), 또는 비경구적으로 (예를 들어, 주사용 용액제 또는 현탁액제 형태로), 국소적으로 (예를 들어, 로션, 젤, 연고 또는 크림의 형태로), 또는 비내, 흡입제 또는 좌제 형태로 투여될 수 있다.

유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 본 발명의 화합물을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물은 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 종래 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 조성물은 활성 성분을 a) 희석제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신; b) 운할제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염, 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우 또한 c) 결합제, 예를 들어 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 필요한 경우 d) 봉해제, 예를 들어 전분, 아가, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 거품성 혼합물; 및/또는 e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제와 함께 포함하는, 정제 또는 젤라틴 캡슐제일 수 있다. 주사용 조성물은 등장성 수용액제 또는 수현탁액제일 수 있고, 좌제는 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조될 수 있다. 조성물은 멸균되고/되거나, 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 에멀전화제와 같은 아조반트, 용해 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 추가로, 이들은 또한 치료적으로 가치있는 다른 성분을 함유할 수도 있다. 경피 도포용으로 적합한 제제는 유효량의 본 발명의 화합물을 담체와 함께 포함한다. 담체는 흡수가 가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함하여 숙주의 피부를 통한 통과를 보조할 수 있다. 예를 들어, 경피 장치는 후면 부재, 임의로는 담체와 함께 화합물을 함유한 저장소, 임의로 화합물이 숙주의 피부에 지연된 기간에 걸쳐 제어된 예정 속도로 전달되도록 하는 속도 제어 장벽(barrier), 및 피부에 장치를 고정하는 수단을 포함하는 봉대의 형태이다. 매트릭스 경피 제제가 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 피부 및 눈에 국소 도포용으로 적합한 제제는 당업계에 공지되어 있는 수용액제, 연고, 크림 또는 겔이 바람직하다. 이는 가용화제, 안정화제, 장성 증진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

<108> 본 발명의 화합물은 치료 유효량으로 1종 이상의 치료제와 함께 투여될 수 있다 (제약 조합물). 예를 들어, 다른 천식 요법제, 예를 들어 스테로이드 및 류코트리엔 길항제와 함께 사용하는 경우에 상승 효과가 발생할 수 있다.

<109> 예를 들어, 다른 면역조절성 또는 소염성 물질과 조합하는 경우, 예를 들어 시클로스포린, 라파마이신 또는 아스코마이신, 또는 그의 면역억제성 유사체, 예컨대 시클로스포린 A (CsA), 시클로스포린 G, FK-506, 라파마이신, 또는 그에 필적하는 화합물, 코르티코스테로이드, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 메토폭렉세이트, 브레퀴나르, 레플루노미드, 미조리빈, 마이코페놀산, 마이코페놀레이트 모페틸, 15-데옥시시페르구알린, 면역억제성 항체, 특히 백혈구 수용체, 예를 들어 MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, CD58 또는 이들의 리간드에 대한 모노클로날 항체, 또는 CTLA4Ig와 같은 여타 면역조절성 화합물과 조합하여 사용할 때 상승 효과가 발생할 수 있다. 본 발명의 화합물이 다른 치료제와 함께 투여되는 경우, 공동-투여되는 화합물의 투여량은 물론 사용된 공동-약물의 유형, 사용된 특정 약물, 치료하고자 하는 질병 등에 따라 달라질 것이다.

<110> 본 발명은 또한 a) 본원에 기재된 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 본 발명의 화합물인 제1 제제, 및 b) 1종 이상의 공동-제제를 포함하는 제약 조합물, 예를 들어 키트를 제공한다. 상기 키트는 그의 투여를 위한 지침서를 포함할 수 있다.

<111> 본원에 사용되는 용어 "공동-투여" 또는 "병용 투여" 등은 단일 환자에게 선택된 치료제들을 투여하는 것을 포함하는 의미이며, 제제들을 반드시 동일 경로 또는 동일 시간에 투여할 필요는 없는 치료 요법을 포함하는 것이다.

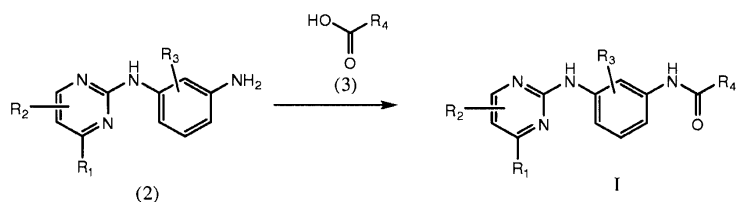
<112> 본원에 사용되는 용어 "제약 조합물"은 1종 초과와 활성 성분을 혼합하거나 조합하는 것으로부터 생성된 생성물을 의미하는 것으로, 활성 성분의 고정 및 비고정 조합물 둘 모두를 포함한다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 화학식 I의 화합물 및 공동-제제가 단일체 형태 또는 단일 투여 형태로 동시에 환자에게 투여된다는 것을 의미한다. 용어 "비고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 화학식 I의 화합물 및 공동-제제가 동시에, 공동으로, 또는 특정 시간 제한 없이 순차적으로 개별체로서 환자에게 투여되는 것을 의미하며, 여기서 상기 투여는 환자의 신체에 2개 화합물의 치료적으로 효과적인 수준을 제공한다. 비고정 조합물은 또한 각테일 요법, 예를 들어 3개 이상의 활성 성분의 투여에도 적용된다.

<113> 본 발명의 화합물의 제조 방법

<114> 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제조 방법을 포함한다. 기재된 반응에서, 반응성 관능기 (예를 들어, 히드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카르복시 기)가 최종 생성물에 필요한 경우, 이들의 원치않는 반응 참여를 피하기 위해 이들 관능기를 보호할 필요가 있을 수 있다. 통상의 보호기는 표준 실무에 따라 사용될 수 있으며, 예를 들어 문헌 [T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991]를 참조한다.

<115> Y가 결합이고, X가 NH인 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 I에서와 같은 절차에 의해 제조될 수 있다.

반응식 I

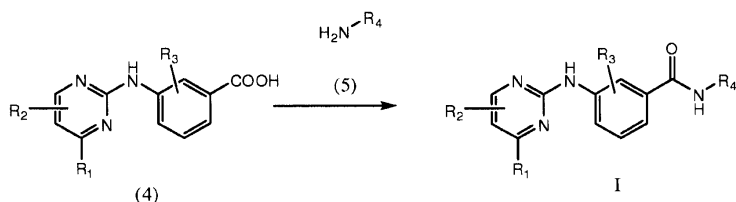


<116>

<117> 상기 식에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 "발명의 요약"에 기재된 바와 같다. 화학식 I의 화합물은 적합한 용매 (예를 들어, DMF 등), 적합한 커플링제 (예를 들어, HATU 등) 및 적합한 염기 (예를 들어, DIEA 등)의 존재하에 화학식 2의 화합물을 화학식 3의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 반응은 약 0℃ 내지 약 60℃의 온도 범위에서 수행되며, 반응 완결을 위해 24시간 까지의 시간이 소요될 수 있다.

<118> X가 결합이고, Y가 NH인 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 II에서와 같은 절차에 의해 제조될 수 있다.

반응식 II



<119>

<120> 상기 식에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 "발명의 요약"에 기재된 바와 같다. 화학식 I의 화합물은 적합한 용매 (예를 들어, DMF 등), 적합한 커플링제 (예를 들어, HATU 등) 및 적합한 염기 (예를 들어, DIEA 등)의 존재하에 화학식 4의 화합물을 화학식 5의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 반응은 약 0℃ 내지 약 60℃의 온도 범위에서 수행되며, 반응 완결을 위해 24시간 까지의 시간이 소요될 수 있다.

<121> 화학식 I의 화합물 합성의 상세한 예는 하기 실시예에서 발견할 수 있다.

<122> 본 발명 화합물의 추가적 제조 방법

<123> 본 발명의 화합물은 화합물의 유리 염기 형태를 제약상 허용되는 무기산 또는 유기산과 반응시킴으로써 제약상 허용되는 산 부가염으로서 제조될 수 있다. 별법으로, 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염기 부가염은 화합물의 유리 산 형태를 제약상 허용되는 무기 염기 또는 유기 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 별법으로, 본 발명의 화합물의 염 형태는 출발 물질 또는 중간체의 염을 사용하여 제조될 수 있다.

<124> 본 발명의 화합물의 유리 산 또는 유리 염기 형태는 각각 상응하는 염기 부가염 또는 산 부가염 형태로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 산 부가염 형태의 본 발명의 화합물은 적합한 염기 (예컨대, 수산화암모늄 용액, 수산화나트륨 등)로 처리함으로써 상응하는 유리 염기로 전환될 수 있다. 염기 부가염 형태의 본 발명의 화합물은 적합한 산 (예컨대, 염산 등)으로 처리함으로써 상응하는 유리 산으로 전환될 수 있다.

<125> 산화되지 않은 형태의 본 발명의 화합물은 적합한 불활성 유기 용매 (예를 들어, 아세토니트릴, 에탄올, 수성 디옥산 등) 중 0 내지 80℃에서 환원제 (예를 들어, 황, 이산화황, 트리페닐 포스핀, 수소화붕소리튬, 수소화붕소나트륨, 삼염화인, 삼부름화인 등)로 처리함으로써 본 발명의 화합물의 N-옥시드로부터 제조될 수 있다.

<126> 본 발명의 화합물의 전구약물 유도체는 당업자들에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다 (예를 들어, 추가 상세사항은 문헌 [Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985] 참조). 예를 들어, 적절한 전구약물은 유도체화되지 않은 본 발명의 화합물을 적합한 카르바미late화 (예를 들어, 1,1-아실옥시알킬카바노클로리테이트, 파라-니트로페닐 카르보네이트 등)와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

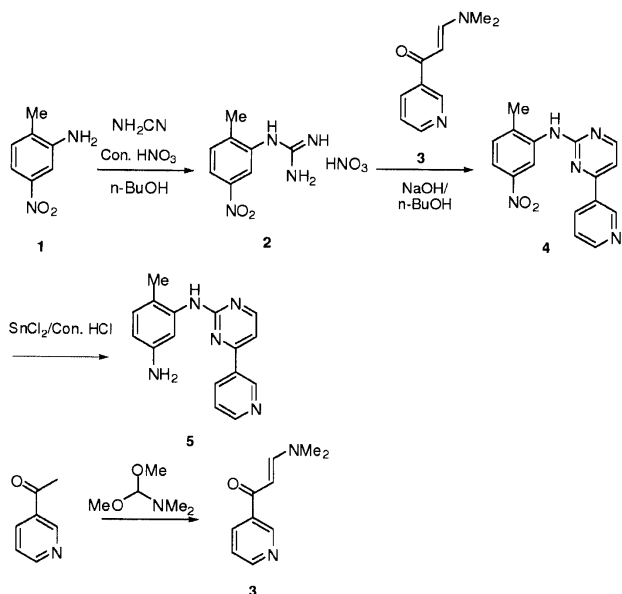
<127> 본 발명의 화합물의 보호된 유도체는 당업자들에게 공지된 수단으로 제조될 수 있다. 보호기의 생성 및 제거에 적용할 수 있는 기술에 대한 상세한 설명은 문헌 [T. W. Greene, "Protecting groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999]에서 발견할 수 있다.

- <128> 본 발명의 화합물은 용매화물 (예를 들어, 수화물)로서 편리하게 제조되거나, 또는 본 발명의 과정 동안 용매화물 (예를 들어, 수화물)로서 형성될 수 있다. 본 발명의 화합물의 수화물은 디옥신, 테트라히드로푸란 또는 메탄올과 같은 유기 용매를 사용하여 수성/유기 용매 혼합물로부터의 재결정화에 의해 편리하게 제조될 수 있다.
- <129> 본 발명의 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분할제와 반응시켜 1쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써, 이들의 개별 입체이성질체로서 제조될 수 있다. 거울상이성질체의 분할이 본 발명의 화합물의 공유 부분입체이성질체 유도체를 사용하여 수행될 수 있기는 하지만, 해리가능한 복합체가 바람직하다 (예를 들어, 결정질 부분입체이성질체 염). 부분입체이성질체는 독특한 물성 (예를 들어, 용점, 비점, 용해도, 반응성 등)을 갖고, 이러한 차이점을 이용함으로써 용이하게 분리될 수 있다. 부분입체이성질체는 크로마토그래피에 의해, 또는 바람직하게는, 용해도의 차이에 기초한 분리/분할 기술에 의해 분리될 수 있다. 이어서, 광학적으로 순수한 거울상이성질체는, 라세미화를 일으키지 않는 임의의 실시 수단에 의해 분할제와 함께 회수된다. 화합물의 라세미 혼합물로부터 화합물의 입체이성질체를 분할하기 위해 적용가능한 기술의 보다 상세한 설명은 문헌 [Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981]에서 발견할 수 있다.
- <130> 요컨대, 화학식 I의 화합물은
- <131> (a) 반응식 I 및 II의 단계; 및
- <132> (b) 임의로는 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 염으로 전환시키는 단계;
- <133> (c) 임의로는 본 발명의 화합물의 염 형태를 염이 아닌 형태로 전환시키는 단계;
- <134> (d) 임의로는 본 발명의 화합물의 산화되지 않은 형태를 제약상 허용되는 N-옥시드로 전환시키는 단계;
- <135> (e) 임의로는 본 발명의 화합물의 N-옥시드 형태를 이의 산화되지 않은 형태로 전환시키는 단계;
- <136> (f) 임의로는 이성질체 혼합물로부터 본 발명의 화합물의 개별 이성질체를 분할하는 단계;
- <137> (g) 임의로는 유도체화되지 않은 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 전구약물 유도체로 전환시키는 단계; 및
- <138> (h) 임의로는 본 발명의 화합물의 전구약물 유도체를 이의 유도체화되지 않은 형태로 전환시키는 단계
- <139> 를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.
- <140> 출발 물질의 제법이 구체적으로 기재되어 있지 않는다면, 그 화합물은 공지된 것이거나, 당업계에 공지된 방법과 유사하게 또는 하기 실시예에 개시된 바와 같이 제조될 수 있다.
- <141> 당업자는 상기 변형이 단지 본 발명의 화합물의 제조 방법에 대한 대표적인 것일 뿐이고, 다른 공지된 방법도 유사하게 이용될 수 있음을 인지할 것이다.

실시예

- <142> 본 발명은 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물의 제법을 설명하는 하기 실시예에 의해 추가로 예시되지만, 이에 한정되지는 않는다.
- <143> **중간체의 제조**

<144> 6-메틸-N1-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)벤젠-1,3-디아민 (5)의 합성



<145>

<146> n-부탄올 (29 ml) 중 2-아미노-4-니트로 톨루엔 (1) (0.033 mol)에 65% aq. 질산 2.1 g을 첨가하여 질산염을 형성하고, 이어서 물 (2 ml) 중 시안아미드 (0.047 mmol)에 의해 축합시켰다. 생성된 혼합물을 환류 온도에서 25시간 동안 가열하였다. 0℃로 냉각시킨 후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에탄올/디에틸 에테르 (1 : 1 v/v, 30 ml)에 의해 세척하여 2-메틸-5-니트로페닐 구아니딘 질산염 (2)을 수득하였다.

<147> n-부탄올 (15 ml) 중 2-메틸-5-니트로페닐 구아니딘 (2) (0.0074 mol)에 화합물 (3) (0.0074 mol) 및 수산화나트륨 플레이크 (0.008 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 온도에서 12시간 동안 가열하였다. 0℃로 냉각시킨 후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 이소프로판올 (6 ml) 및 메탄올 (3 ml)로 세척하여 화합물 (4)를 수득하였다.

¹HNMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 9.31 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 2.39 (s, 3H).

<148>

<149> 반응물 (3)을 하기 절차에 의해 수득하였다. 3-아세틸피리딘 (2.47 mol) 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈 (240 ml)의 혼합물을 환류 온도에서 16시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 헥산 (100 ml)을 잔류물에 첨가하여 고체로 결정화시켰다. 이 고체를 디클로로메탄-헥산으로부터 재결정화하여 3-디메틸아미노-1-(3-피리딜)-2-프로펜-1-온을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, d-클로로포름) δ 9.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 5.68 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

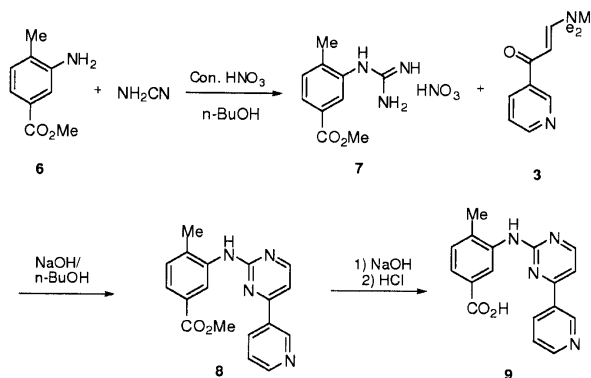
<150>

<151> 반응기에 진한 염산 (17 ml)을 채우고, 이어서 염화 제1주석 무수물 (0.03 mol)을 채웠다. 이 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 0℃ 내지 5℃로 냉각시켰다. 온도를 0℃ 내지 5℃에서 유지시키면서 에틸 아세테이트 (3 ml) 중 화합물 (4) (5.6 mmol)의 용액을 서서히 (3 내지 4분 동안) 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 이르게 하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 이에, 물 (50 ml)을 첨가하고, 이어서 50% 수산화나트륨 용액 (40 ml)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 클로로포름 (2 x 25 ml)으로 추출하였다. 유기 층을 물로 철저히 세척하고, 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (2 ml)에 용해시키고, 0 내지 10℃로 냉각시키고, 이 온도에서 1시간 동안 유지시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트 (1 ml)로 세척하여 화합물 (5) 1.0 g을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, d-클로로포름) δ 9.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 3.50 (bs, 2H), 2.24 (s, 3H).

<152>

<153> 3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸벤조산 (9)의 합성



<154>

<155>

nBuOH (50 ml) 중 3-아미노-4-메틸-벤조산 메틸 에스테르 (0.6 mol)의 용액에 70% 질산 (2.7 ml)을 첨가하여 질산염을 형성하고, 이어서 수성 시안아미드 용액 (50% wt., 7 ml, 0.09 mol)에 의해 축합시켰다. 생성된 혼합물을 환류 온도에서 16시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 이어서 디에틸 에테르 (100 ml)를 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 냉각시킨 후, 여과하고, 메탄올/디에틸 에테르 (1 : 1 v/v, 120 ml)로 세척하여 3-구아니디노-4-메틸-벤조산 메틸 에스테르 질산염 (7)을 수득하였다.

<156>

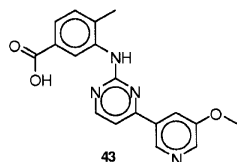
nBuOH (40 ml) 중 3-구아니디노-4-메틸-벤조산 메틸 에스테르 질산염 (7) (0.02 mol)에 화합물 (3) (0.02 mol) 및 수산화나트륨 플레이크 (0.02 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 온도에서 12시간 동안 가열하여 화합물 (8)을 수득하였다. 1 N aq. NaOH (20 ml)를 화합물 (8)의 nBuOH 용액에 첨가하고, 환류 온도에서 30분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 격렬하게 교반하면서 혼합물에 1 N aq. HCl (20 ml)을 서서히 첨가하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하여 화합물 (9)를 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 9.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.7 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.46 (dt, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)⁺: 307.2.

<157>

<158>

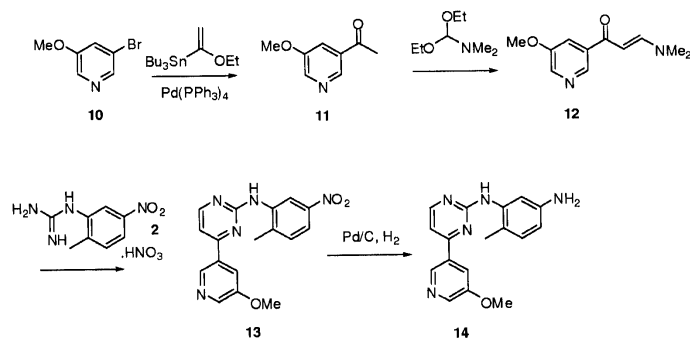
3-(4-(5-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸벤조산 (43)을 제조하기 위해, 동일한 프로토콜을 사용하여 피리딘 고리 상 치환에 의해 유형 (9)의 화합물을 제조하였다.



<159>

<160>

N1-(4-(5-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2-일)-6-메틸벤젠-1,3-디아민 (14)의 합성



<161>

<162>

무수 톨루엔 (15 ml) 중 3-브로모-5-메톡시피리딘 (3 g, 16 mmol), 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난 (7 ml, 21 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.92 g, 0.8 mmol)의 용액을 마이크로파로 150℃에서 30분 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 MeOH로 여과하고, 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제 (에틸 아세테이트 : 헥산 = 1 : 1 v/v)하여 1-(5-메톡시피리딘-3-일)에탄온 (11)을 수득하였다

(1.6 g, 66%). MS (m/z) (M+1)⁺: 152.1.

<163>

화합물 (3)의 합성과 유사한 절차를 이용하여, (E)-3-(디메틸아미노)-1-(5-메톡시피리딘-3-일)프로프-2-엔-1-온 (12)을 제조하였다. 화합물 (4)의 합성과 유사한 절차를 이용하여, N-(2-메틸-5-니트로페닐)-4-(5-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2-아민 (13)을 제조하였다.

<164>

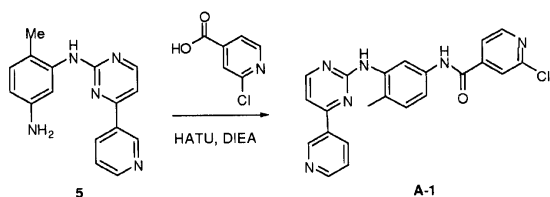
MeOH (20 ml) 중 N-(2-메틸-5-니트로페닐)-4-(5-메톡시피리딘-3-일) 피리미딘-2-아민 (13) (5.0 mmol)의 용액에 Pd (탄소 상 5%, 50% 습도, 10 중량%)를 첨가하였다. 이 현탁액을 수소하에 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 케이크를 MeOH로 세척하였다. 용매를 감압하에 제거하여 화합물 (14)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. MS (m/z) (M+1)⁺: 308.2.

<165>

아닐린 (14)를 사용하여, 아닐린 (5)를 사용하여 만들어진 동종의 화합물을 제조할 수 있었다.

<166>

N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-2-클로로피리딘-4 카르복스아미드 (A-1)의 합성



<167>

<168>

6-메틸-N1-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)벤젠-1,3-디아민 (5) (5 mmol), 2-클로로-이소니코틴산 (6 mmol) 및 HATU (6 mmol)를 실온에서 무수 DMF (5 ml)에 용해시켰다. 디이소프로필에틸아민 (6 mmol)을 상기 용액에 첨가하였다. 30분 후, 혼합물을 포화 aq. NaHCO₃에 서서히 첨가하였다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공하에 밤새 건조시켜 생성물 (A1)을 연황색 고체로 수득하였다.

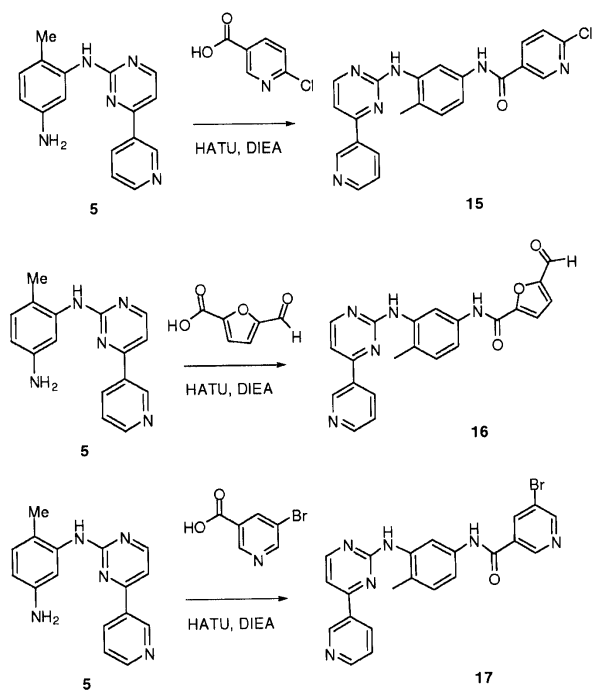
¹H

NMR (400MHz, d₄-메탄올) δ 9.3 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.4 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)⁺: 417.1.

<169>

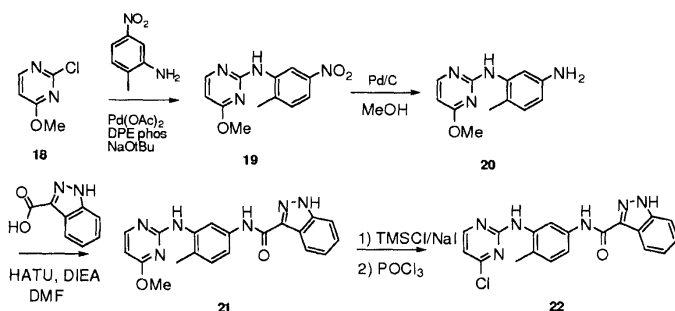
<170>

중간체인 6-클로로-N-(4-메틸-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)페닐)니코틴아미드 (15), 5-포르밀-N-(4-메틸-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)페닐)푸란-2-카르복스아미드 (16) 및 5-브로모-N-(4-메틸-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)페닐)니코틴아미드 (17)의 제조에 유사한 절차를 사용할 수 있었다.



<171>

<172> N-(3-(4-클로로피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1H-인다졸-3-카르복사미드 (22)의 합성



<173>

<174>

2-클로로-4-메톡시피리미딘 (18) (10.0 mmol), 2-메틸-5-니트로벤젠아민 (15.0 mmol), Pd(OAc)₂ (1 mmol), DPE-Phos (1.5 mmol) 및 NaO-tBu (20.0 mmol)의 혼합물에, 질소하에 1,4-디옥산 (15 ml)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 150℃에서 20분 동안 마이크로파 조건하에 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 (100 ml)로 희석하고, 물로 세척하고, NaSO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제 (에틸 아세테이트 : 헥산 = 1 : 4 v/v)하여 4-메톡시-N-(2-메틸-5-니트로페닐)피리미딘-2-아민 (19)을 연황색 고체로 수득하였다. MS (m/z) (M+1)⁺: 261.1.

<175>

MeOH (20 ml) 중 4-메톡시-N-(2-메틸-5-니트로페닐)피리미딘-2-아민 (19) (5.0 mmol)의 용액에 Pd (탄소상 5%, 50% 습도, 10 중량%)를 첨가하였다. 이 현탁액을 수소하에 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 케이크를 MeOH로 세척하였다. 용매를 감압하에 제거하여 조 생성물 (20)을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 추가로 정제 (에틸 아세테이트 : 헥산 = 1 : 2 v/v)하였다. MS (m/z) (M+1)⁺: 231.1.

<176>

N1-(4-메톡시피리미딘-2-일)-6-메틸벤젠-1,3-디아민 (20) (0.65 mmol), 1H-인다졸-3-카르복실산 (0.68 mmol) 및 HATU (0.79 mmol)를 실온에서 무수 DMF (4.0 ml)에 용해시켰다. 이 용액에 디이소프로필에틸아민 (4 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물을 물 (100 ml)로 희석하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜 화합물 (21)을 연황색 고체로 수득하였다. MS (m/z) (M+1)⁺: 375.1.

<177>

ACN (2 ml) 중 N-(3-(4-메톡시피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1H-인다졸-3-카르복사미드 (21) (0.53 mmol), TMSCl (THF 중 2 M, 2.12 mmol) 및 NaI (2.12 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조건하에 140℃에서 20분 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물에 수성 2 M Na₂CO₃ (50 ml)를 첨가한 다음, 에틸 아세테이트 (100 ml x 2)로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물에 POCl₃ (5 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 15분 동안 환류시켰다. 잉여량의 POCl₃를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 ml)에 용해시키고, Na₂CO₃ 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공하에 증발시켜 조 생성물 (22)를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제 (에틸 아세테이트 : 헥산 = 1 : 2 v/v)하였다.

¹H NMR (400MHz, d-클로로포름) δ

8.9 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.22-8.29 (m, 3H), 7.43-7.58 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)⁺: 379.1.

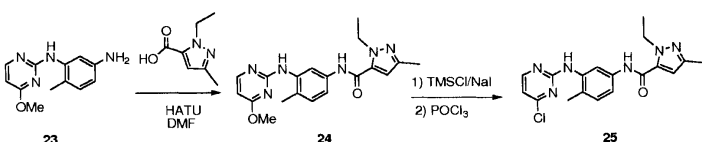
<178>

<179>

화합물 (25)의 제조에서, 화합물 (20)을 상이한 카르복실산과 커플링시킴으로써 화합물 (22)와 유사한 화합물을 제조할 수 있었다.

<180>

N-(3-(4-클로로피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드 (25)의 합성



<181>

<182>

N1-(4-메톡시피리미딘-2-일)-6-메틸벤젠-1,3-디아민 (23) (0.65 mmol), 1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산

(0.68 mmol) 및 HATU (0.79 mmol)를 실온에서 무수 DMF (4.0 ml)에 용해시켰다. 이 용액에 디이소프로필에틸아민 (4 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 혼합물을 물 (100 ml)로 희석하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜 화합물 (24)를 연황색 고체로 수득하였다.

¹H NMR

(400MHz, *d*-클로로포름) δ 8.49 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 6.94 (bs, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.50-4.56 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (*m/z*) (*M*+1)⁺: 367.2.

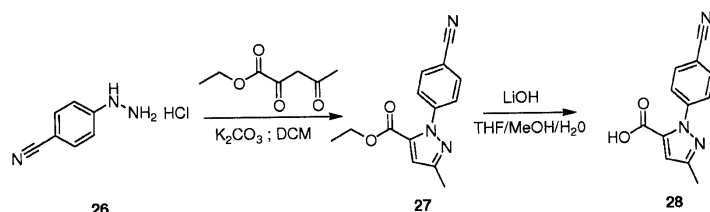
<183>

<184>

ACN (2 ml) 중 N-(3-(4-메톡시피리딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드 (24) (0.53 mmol), TMSCl (THF 중 2 M, 2.12 mmol) 및 NaI (2.12 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조건하에 140℃에서 20분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 수성 2 M Na₂CO₃ (50 ml)를 첨가하고, 에틸 아세테이트 (100 ml × 2)로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물에 POCl₃ (5 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 15분 동안 환류시켰다. 잉여량의 POCl₃를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 ml)에 용해시키고, Na₂CO₃ 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공하에 증발시켜 조 생성물 (25)를 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 추가로 정제 (에틸 아세테이트 : 헥산 = 1 : 2 v/v)하였다. MS (*m/z*) (*M*+1)⁺: 371.1.

<185>

1-(4-시아노페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (28)의 합성



<186>

<187>

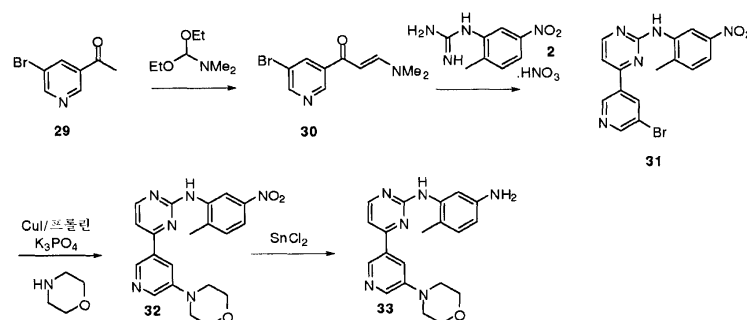
디클로로메탄 중 4-히드라지닐벤조니트릴 히드로클로라이드 (26) (2.06 mmol)의 용액에 0℃에서 탄산칼륨 (1.59 mmol)을 첨가하고, 이어서 에틸 2,4-디옥소펜타노에이트 (3.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 제거하여 조 생성물 (27)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<188>

에틸 1-(4-시아노페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (27)를 THF/MeOH/H₂O (3 : 2 : 1 v/v)의 용액에 용해시키고, 6 N 수산화리튬 (3 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 H₂O에 용해시키고, 디클로로메탄으로 추출하고 (3회), 수성 층의 pH를 pH 5로 조정하였다. 침전물을 여과하고, 건조시켜 1-(4-시아노페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (28)을 수득하고, 이를 화합물 (A-71) 내지 (A-73)을 제조하는데 사용하였다. MS (*m/z*) (*M*+1)⁺: 228.1.

<189>

6-메틸-N1-(4-(5-모르폴리노피리딘-3-일)피리미딘-2-일)벤젠-1,3-디아민 (33)의 합성



<190>

<191>

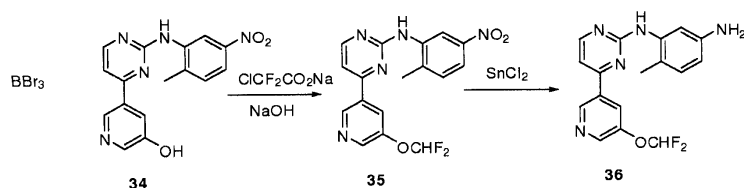
(E)-1-(5-브로모피리딘-3-일)-3-(디메틸아미노)프로프-2-엔-1-온 (30)을 화합물 (3)의 합성과 유사한 절차를 이용하여 화합물 (29)로부터 제조하였다. 4-(5-브로모피리딘-3-일)-N-(2-메틸-5-니트로페닐)피리미딘-2-아민 (31)을 화합물 (4)의 합성과 유사한 절차를 이용하여 화합물 (30)으로부터 제조하였다.

<192> 화합물 (31) (152 mg, 0.4 mmol), 모르폴린 (1.2 mmol), K_3PO_4 (168 mg, 0.8 mmol), CuI (15 mg, 0.04 mmol) 및 L-프롤린 (19 mg, 0.08 mmol)을 질소하에 90℃에서 16시간 동안 무수 DMSO 중에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 진공하에 용매를 제거한 후, 주로 화합물 (32)를 함유하는 잔류물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. MS (m/z) (M+1)⁺: 393.2.

<193> 조질의 N-(2-메틸-5-니트로페닐)-4-(5-모르폴리노피리딘-3-일)피리미딘-2-아민 (32)을 EtOH (5 ml) 중 $SnCl_2$ (0.78 g, 4 mmol)와 함께 환류 온도에서 2시간 동안 가열하였다. pH가 14를 초과할 때까지 수성 1 N NaOH를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 합한 유기 상을 농축하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 화합물 (33)을 수득하였다. MS (m/z) (M+1)⁺: 363.2.

<194> 화합물 (31)과 상이한 아민을 커플링시킴으로써 화합물 (33)과 유사한 화합물을 제조할 수 있었다.

<195> N1-(4-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)피리미딘-2-일)-6-메틸벤젠-1,3-디아민 (36)의 합성



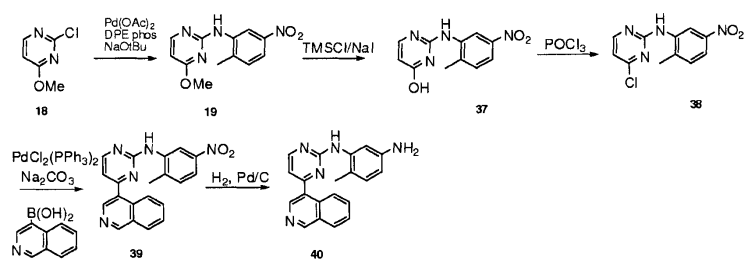
<196>

<197> 4-(5-메톡시피리딘-3-일)-N-(2-메틸-5-니트로페닐)피리미딘-2-아민 (13) (3 g, 10 mmol)을 무수 디클로로메탄에 현탁시켰다. BBr_3 (3 ml, 32 mmol)을 실온에서 서서히 혼입시켰다. 혼합물을 3일 동안 교반하고, 빙수에 서서히 첨가하여 켄칭하였다. pH가 14를 초과할 때까지 고체 NaOH를 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 진한 수성 HCl을 pH가 7이 될 때까지 수성 상에 서서히 첨가하였다. 고체를 여과하고, 진공하에 건조시켜 화합물 (34)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

<198> 5-(2-(2-메틸-5-니트로페닐아미노)피리미딘-4-일)피리딘-3-올 (34) (97 mg, 0.3 mmol)을 무수 DMF (1 ml) 중 NaOH (24 mg, 0.6 mmol) 및 $ClCF_2CO_2Na$ (92 mg, 0.6 mmol)과 함께 마이크로파 오븐으로 180℃에서 45분 동안 가열하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하였다. 농축 후, 조 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제 (에틸 아세테이트 : 헥산 = 1 : 1 v/v)하여 화합물 (35)를 수득하였다. MS (m/z) (M+1)⁺: 374.1.

<199> 화합물 (35) (50 mg, 0.13 mmol)를 EtOH (2 ml) 중 $SnCl_2$ (0.39 g, 2 mmol)와 함께 환류 온도에서 2시간 동안 가열하였다. pH가 14를 초과할 때까지 1 N NaOH를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 합한 유기 상을 농축하여 화합물 (36)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. MS (m/z) (M+1)⁺: 344.2.

<200> N1-(4-(이소퀴놀린-4-일)피리미딘-2-일)-6-메틸벤젠-1,3-디아민 (40)의 합성



<201>

<202> ACN (10 ml) 중 화합물 (19) (1 g, 3.8 mmol), TMSCl (디클로로메탄 중 1 M, 6.7 ml, 6.7 mmol) 및 NaI (1.45 g, 7.7 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조건하에 120℃에서 20분 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 수성 2 M Na_2CO_3 (50 ml) 및 디클로로메탄 (2 x 100 ml)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하여 잔류물인 조질의 2-(2-메틸-5-니트로페닐아미노)피리미딘-4-올 (37)을 수득하였다. 이 잔류물에 $POCl_3$ (5 ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 잉여량의 $POCl_3$ 를 진공하에 제

거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (100 ml)에 용해시키고, Na_2CO_3 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공하에 증발시켜 조 생성물 (38)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. MS (m/z) ($\text{M}+1$)⁺: 265.2, 267.2.

<203>

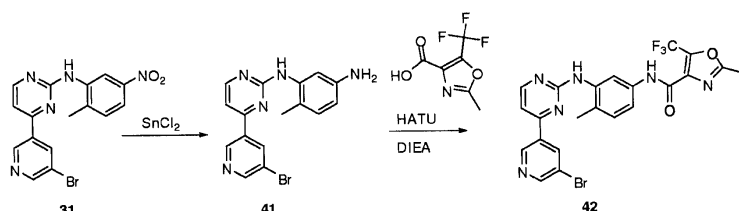
4-클로로-N-(2-메틸-5-니트로페닐)피리미딘-2-아민 (38) (1 g, 4 mmol), 이소퀴놀린-4-일보론산 (1 g, 4 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (140 mg, 0.2 mmol)을 교반 바(bar)가 장치된 40 ml 바이알에 첨가하였다. 이 바이알에 배출구를 만들고, 질소로 5회 재충진하였다. 1,4-디옥산 (20 ml) 및 수성 3 M Na_2CO_3 (8 ml, 24 mmol)을 주사기로 첨가하였다. 이 바이알을 밀봉하고, 마이크로파 조건하에 150℃에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 디클로로메탄으로 희석하였다. 1 N NaOH (50 ml)로 세척한 후, 유기 상을 1 N HCl (20 ml)로 세척하였다. 수성 상을 밤새 동결기에 보관하여 생성물 (39)를 고체 침전물로 수득하고, 이를 여과하고, 건조시켰다. MS (m/z) ($\text{M}+1$)⁺: 358.2.

<204>

4-(이소퀴놀린-4-일)-N-(2-메틸-5-니트로페닐)피리미딘-2-아민 (39) (200 mg, 0.55 mmol)을 MeOH (10 ml)에 용해시키고, 실온에서 수소 1 atm하에, 5% Pd/C (140 mg)의 존재하에 3시간 동안 교반하였다. 여과 후, 용매를 제거하여 N-1-(4-(이소퀴놀린-4-일)피리미딘-2-일)-6-메틸벤젠-1,3-디아민 (40)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. MS (m/z) ($\text{M}+1$)⁺: 328.2.

<205>

N-(3-(4-(5-브로모피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)옥사졸-4-카르복사미드 (42)의 합성



<206>

<207>

4-(5-브로모피리딘-3-일)-N-(2-메틸-5-니트로페닐)피리미딘-2-아민 (31) (210 mg, 0.55 mmol)을 EtOH (5 ml) 중 SnCl_2 (311 mg, 1.64 mmol)와 함께 환류 온도에서 2시간 동안 가열하였다. pH가 14를 초과할 때까지 수성 1 N NaOH를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 합한 유기 상을 농축하여 화합물 (41)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. MS (m/z) ($\text{M}+1$)⁺: 356.2, 358.2.

<208>

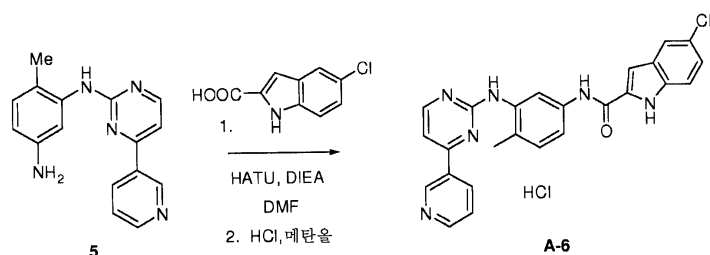
조질의 N-1-(4-(5-브로모피리딘-3-일)피리미딘-2-일)-6-메틸벤젠-1,3-디아민 (41) (0.5 mmol)을 무수 DMF (2 ml) 중 2-메틸-5-(트리플루오로메틸)옥사졸-4-카르복실산 (107 mg, 0.55 mol), HATU (251 mg, 0.66 mmol) 및 DIPEA (0.35 ml, 2 mmol)와 함께 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 N-(3-(4-(5-브로모피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)옥사졸-4-카르복사미드 (42)를 수득하였다. MS (m/z) ($\text{M}+1$)⁺: 533.3, 535.3.

<209>

실시예 1

<210>

N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-5-클로로-1H-인돌-2-카르복사미드 (A-6)



<211>

<212>

6-메틸-N1-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일)벤젠-1,3-디아민 (5) (0.27 mmol), 5-클로로인돌-2-카르복실산 (0.30 mmol) 및 HATU (0.32 mmol)를 실온에서 무수 DMF (1.5 ml)에 용해시켰다. 이 용액에 디이소프로필에틸아민 (6 mmol)을 첨가하였다. 12시간 후, 혼합물을 메탄올 (5 ml)로 희석하였다. 침전물을 여과하고, 메탄올

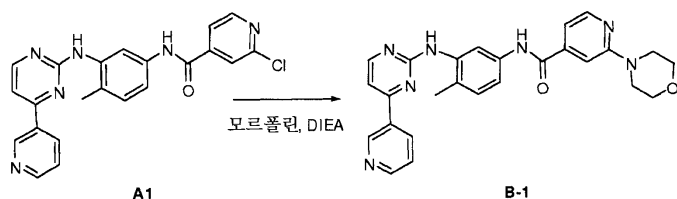
로 세척하고, 진공하에 건조시켜 연황색 고체를 수득한 다음, 이를 메탄올에 현탁시키고, HCl (1,4-디옥산 중 2.0 M 용액 0.2 ml)로 처리하였다. 1시간 후, 혼합물을 건조한 상태로 감소시키고, 진공하에 건조시켜 생성물 (A6)을 밝은 오렌지색 고체로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.43 (bs, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.85 (m, 2H), 8.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) 7.43 (bs, 1H), 7.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). MS (m/z) (M+1) $^+$: 455.1.

중간체 (5)로부터 화합물 (A-6)을 제조하는 것과 유사한 절차를 이용하여, 아닐린 (14), (33), (36), (40) 또는 유사한 방식으로 제조된 다른 화합물을 사용하여 유형 (A)의 다른 최종 화합물을 제조하였다.

실시예 2

N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-2-모르폴리노피리딘-4-카르복사미드 (B-1)



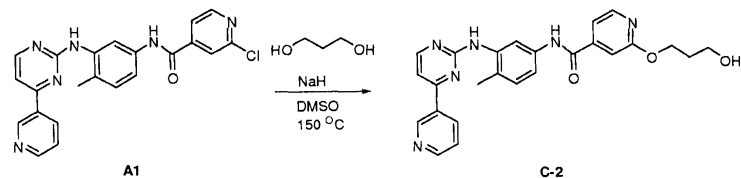
N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-2-클로로피리딘-4 카르복사미드 (A-1) (2 mmol), 모르폴린 (10 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (4 mmol)을 마이크로파 오븐으로 250℃에서 8분 동안 가열하였다. 혼합물을 분취용 HPLC에 의해 정제 (ACN/물 구배 10-70%)하였다. 생성물을 합한 용액을 농축하고, pH가 10이 될 때까지 고체 Na_2CO_3 를 첨가하였다. 디클로로메탄으로 추출하고, 무수 K_2CO_3 상에서 건조시켜 고체와 오일의 혼합물을 수득하고, 농축 후 이를 추가로 MeOH/ Et_2O 와 함께 분쇄하였다. 여과 후, 생성물 (B1)을 회백색 고체로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -아세톤) δ 9.47 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.56 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.15 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.3 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.44 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). MS (m/z) (M+1) $^+$: 468.1.

중간체로 6-클로로-N-(4-메틸-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)페닐)니코틴아미드 (15)를 이용하는 유사한 절차를 사용하여 실시예 화합물 (B-12), (B-13), (B-16) 및 (B-17)을 제조하였다.

실시예 3

2-(3-(히드록시프로폭시)-N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)피리딘-4-카르복사미드 (C-2)



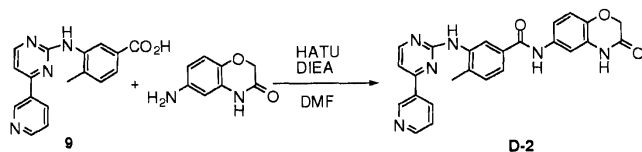
N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-2-클로로피리딘-4 카르복사미드 (A1) (0.048 mmol)를 DMSO (1 ml) 중 프로판-1,3-디올 (0.48 mmol) 및 NaH (0.24 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 150℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 분취용 HPLC에 의해 정제 (ACN/물 구배 10-70%)하여 상응하는 생성물 (C2)를 TFA 염으로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ

10.40 (s, 1H), 9.41 (d, *J* = 1.44 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.83-8.88 (m, 2H), 8.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.85-1.93 (m, 2H). MS (*m/z*) (*M*+1)⁺: 457.1.

실시예 4

3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-N-(3,4-디히드로-3-옥소-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-4-메틸벤즈아미드 (D-2)



3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸벤조산 **9** (0.1 mmol), 6-아미노-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 (0.1 mmol) 및 HATU (0.15 mmol)를 실온에서 무수 DMF (0.5 ml)에 용해시켰다. 이 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. HPLC로 정제하여 표적 화합물 (D2)를 TFA 염으로 수득하였다.

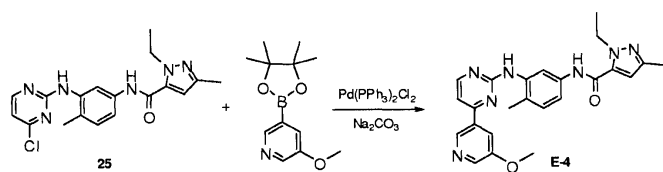
¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 10.15 (s, 1H),

9.29 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.74 (dd, *J* = 1.4, 4.9 Hz, 1H), 8.52-8.58 (m, 2H), 8.23 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). MS (*m/z*) (*M*+1)⁺: 453.2.

중간체로 3-(4-(5-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸벤조산 (43)을 사용하는 유사한 절차를 이용하여 실시예 화합물 (D-5) 내지 (D-12)를 제조하였다.

실시예 5

N-(3-(4-(5-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드 (E-4)



N-(3-(4-클로로피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-카르복사미드 (25) (0.021 mmol), 3-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (0.025 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.0014 mmol)를 교반 바가 장치된 10 ml 스렌크(Schlenk) 플라스크에 첨가하였다. 이 플라스크를 탈기시키고, 질소로 5회 재충진하였다. 1,4-디옥산 (0.8 ml) 및 수성 Na₂CO₃ (3.1 M, 0.12 mmol)를 주사기로 첨가하였다. 스렌크 플라스크를 밀봉하고, 마이크로파 조건하에 150℃에서 10분 동안 가열하였다. HPLC로 정제하여 생성물 (E4)를 TFA 염으로 수득하였다.

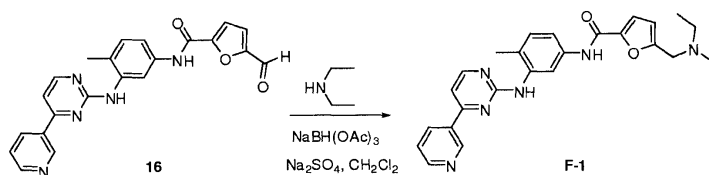
¹H NMR

(400MHz, *d*₄-메탄올) δ 9.12 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.45-4.52 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS (*m/z*) (*M*+1)⁺: 444.2.

<238> 중간체로 N-(3-(4-클로로피리딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-1H-인다졸-3-카르복사미드 (22)를 사용하는 유사한 절차를 이용하여 실시예 화합물 (E-1) 내지 (E-3)을 제조하였다.

<239> **실시예 6**

<240> 5-((디에틸아미노)메틸)-N-(4-메틸-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)페닐)푸란-2-카르복사미드 (F-1)



<241>

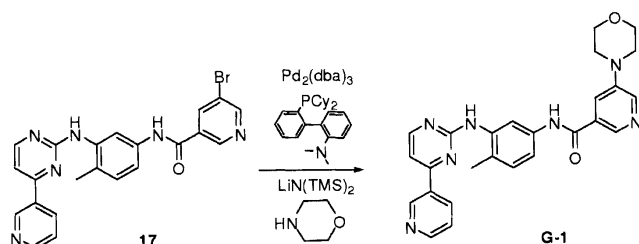
<242> 디클로로메탄 (0.5 ml) 중 N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-4-포르밀시클로펜타-1,3-디엔카르복사미드 (16) (0.03 mmol), 디에틸아민 (0.09 mmol) 및 과량의 Na2SO4의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, NaBH(OAc)3 (0.15 mmol)를 첨가하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC에 의해 정제 (ACN/물 구배 10-70%)하여 상응하는 생성물 (F1)을 TFA 염으로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.70 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.52 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 6H). MS (m/z) (M+1)⁺: 479.2.

<243>

<244> **실시예 7**

<245> N-(4-메틸-3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)페닐)-5-모르폴리노니코틴아미드 (G-1)



<246>

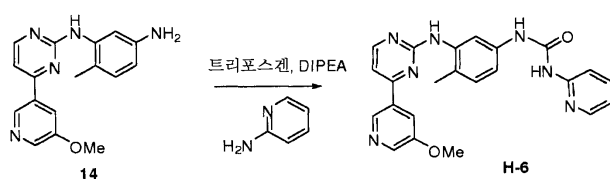
<247> 오븐-건조된 바이알에 Pd₂(dba)₃ (0.011 mmol), 2'-(디시클로헥실포스포노)-N,N-디메틸비페닐-2-아민 (0.013 mmol) 및 N-(3-(4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-5-브로모피리딘-3-카르복사미드 (0.216 mmol)를 채웠다. 이 바이알을 탈기시키고, N₂로 역(back)-충진하였다. 이어서, LiN(TMS)₂ 용액 (THF 중 1 M, 1.0 ml), 1,4-디옥산 (1 ml) 및 모르폴린 (0.26 mmol)을 주사기를 통해 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조건 하에 140℃에서 45분 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 분취용 HPLC에 의해 정제 (ACN/물 구배 10-70%)하여 상응하는 생성물 (G1)을 TFA 염으로 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.62 (m, 3H), 8.10 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 3.79 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.35 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H). MS (m/z) (M+1)⁺: 468.2.

<248>

<249> **실시예 8**

<250> 1-(3-(4-(5-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-3-(피리딘-2-일)우레아 (H-6)



<251>

<252> 피리딘-2-아민 (5 mg, 0.05 mmol)을 실온에서 20분 동안 무수 THF 중 트리포스겐 (4.9 mg, 0.017 mmol)과 혼합하였다. N-1-(4-(5-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2-일)-6-메틸벤젠-1,3-디아민 (14) (15 mg, 0.05 mmol)을 첨가하고, 20분 후 MeOH를 첨가하여 반응을 퀀칭하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 우레아 (H-6)을 수득하였다.

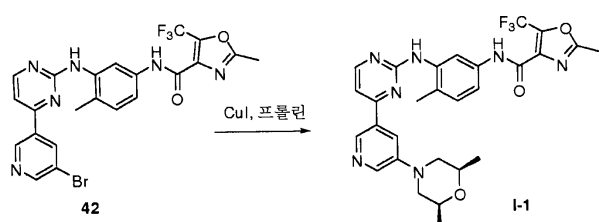
¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ 10.46 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.03 (1H, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.21 (s, 3H). MS (*m/z*) (*M*+1)⁺: 434.2.

<253>

<254> 중간체 (14)로부터 화합물 (H-6)을 제조하는 것과 유사한 절차를 이용하여, 아닐린 (14), (33), (36), (40) 또는 유사한 방식으로 제조된 다른 화합물을 사용하여 유형 (H)의 다른 최종 화합물을 제조하였다.

<255> 실시예 9

<256> N-(3-(4-(5-((2*S*,6*R*)-2,6-디메틸모르폴리노)피리딘-3-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메틸페닐)-2-메틸-5-(트리플루오로메틸)옥사졸-4-카르복사미드 (I-1)



<257>

<258> 화합물 (42) (30 mg, 0.056 mmol), 디메틸모르폴린 (13 mg, 0.12 mmol), K₃PO₄ (24 mg, 0.11 mmol), CuI (2.2 mg, 0.006 mmol) 및 L-프로린 (2.7 mg, 0.012 mmol)을 질소하에 90°C에서 16시간 동안 무수 DMSO 중에서 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하여 화합물 (I-1)을 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, *d*₆-DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.7 (dd, *J* = 5.5, 3.4 Hz, 1H), 8.5 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.34 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 5.3 Hz, 6H). MS (*m/z*) (*M*+1)⁺: 568.3.

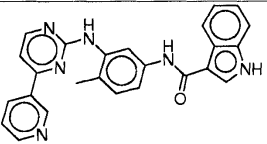
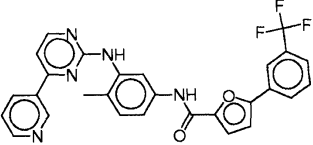
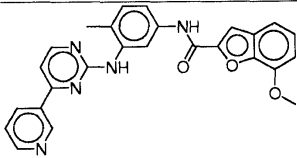
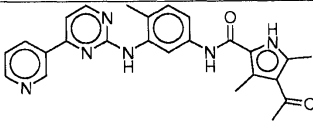
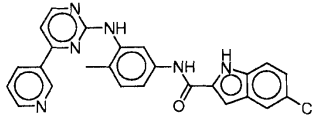
<259>

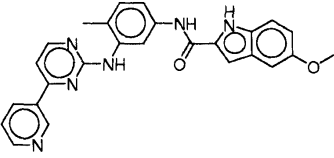
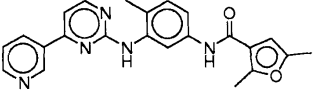
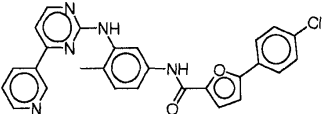
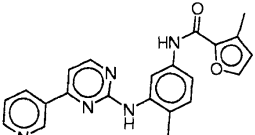
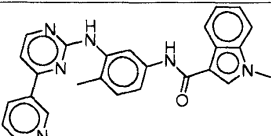
<260> 적당한 출발 물질을 사용하여, 상기 실시예에 기술된 절차를 반복함으로써, 표 1에서 확인되는 바와 같은 하기 화학식 I의 화합물을 수득하였다.

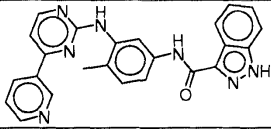
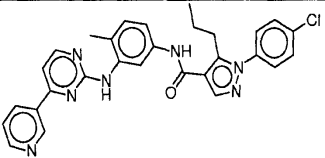
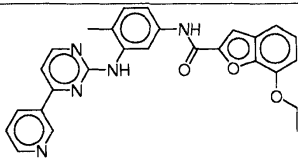
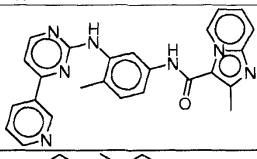
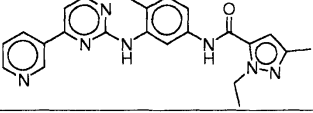
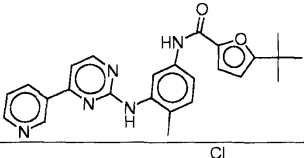
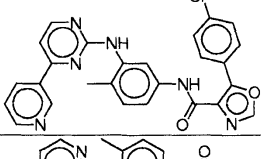
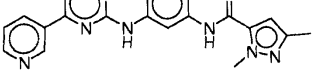
표 1

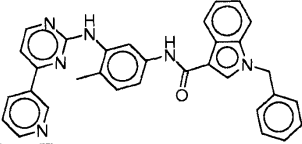
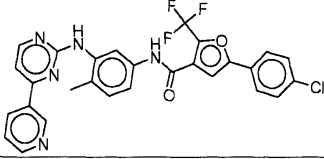
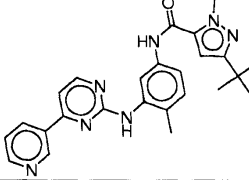
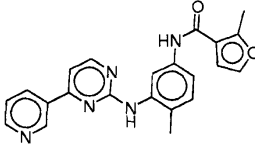
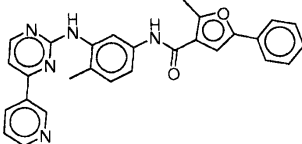
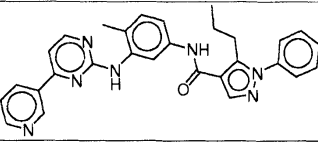
실시예 #	구조	MS [<i>M</i> +1] ⁺	NMR
A-1		417.1	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -메탄올) δ 9.3 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.4 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

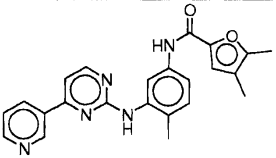
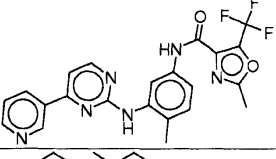
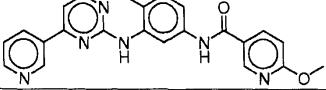
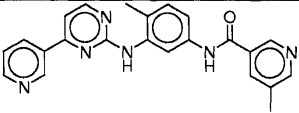
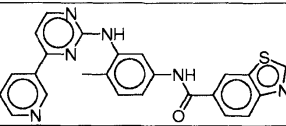
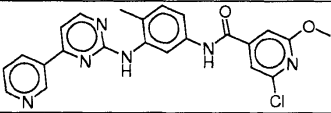
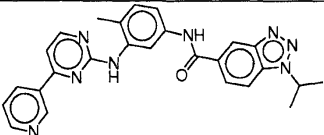
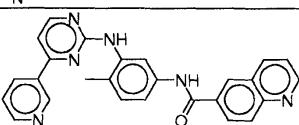
<261>

A-2		421.1	
A-3		516.1	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 11.7 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).
A-4		452.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H).
A-5		441.2	
A-6		455.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.43 (bs, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.85 (m, 2H), 8.60 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (bs, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H).

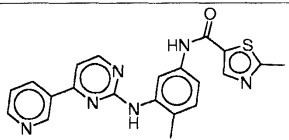
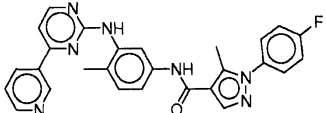
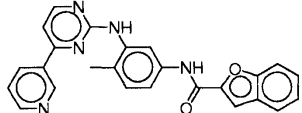
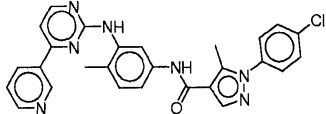
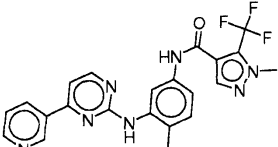
A-7		451.2	¹ H NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ 11.5 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).
A-8		400.2	¹ H NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
A-9		482.2	¹ H NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.2 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (m, 3H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).
A-10		386.2	
A-11		435.2	

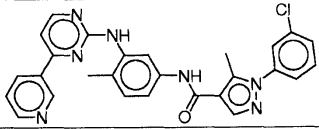
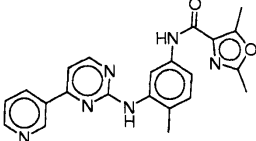
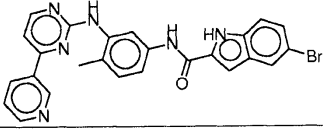
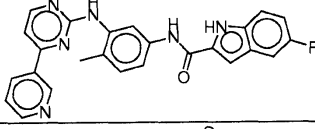
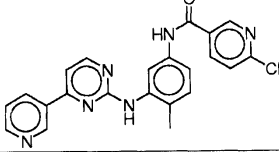
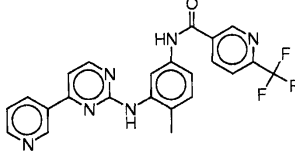
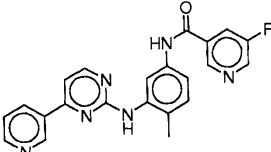
A-12		422.2	
A-13		524.2	
A-14		466.2	
A-15		436.2	
A-16		414.3	
A-17		428.3	
A-18		483.1	
A-19		400.2	

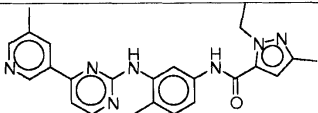
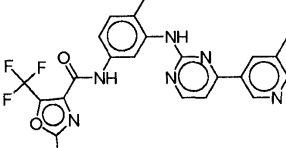
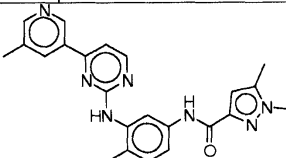
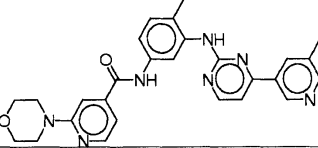
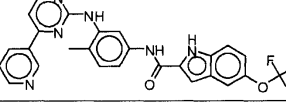
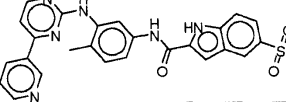
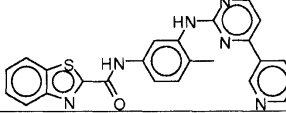
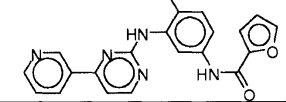
A-20		511.2	
A-21		550.2	
A-22		442.3	
A-23		386.2	
A-24		462.2	
A-25		490.3	

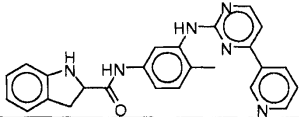
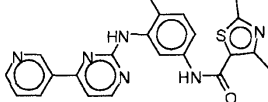
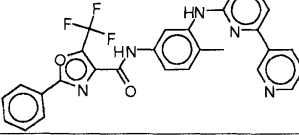
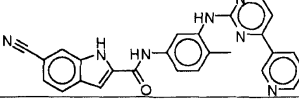
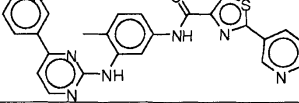
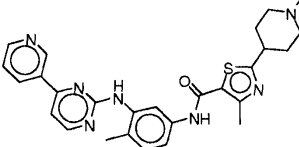
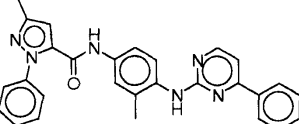
A-26		400.2	
A-27		455.2	
A-28		413.2	
A-29		397.2	
A-30		439.2	
A-31		447.1	
A-32		465.3	
A-33		433.17	

<266>

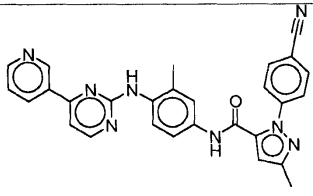
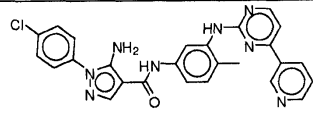
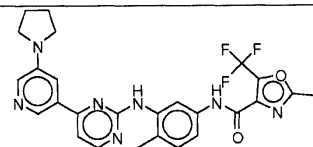
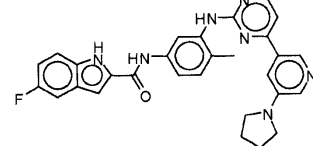
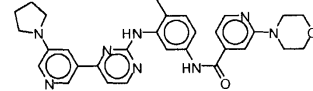
A-34		403.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -아세트론) δ 9.63 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.9 (m, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).
A-35		480.3	
A-36		422.2	
A-37		496.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 9.32 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.72-8.74 (m, 1H), 8.57-8.64 (m, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58-7.66 (m, 4H), 7.46 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
A-38		454.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.1 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.79-8.83 (m, 1H), 8.71-8.76 (m, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

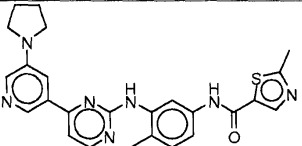
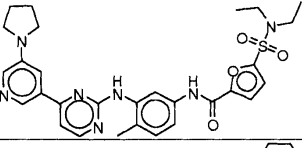
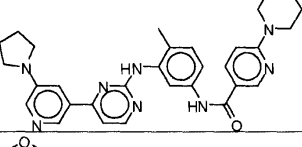
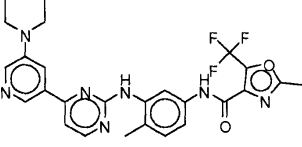
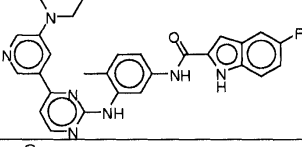
A-39		496.2	
A-40		401.2	
A-41		499.1	
A-42		439.2	
A-43		417.1	
A-44		451.2	
A-45		401.2	

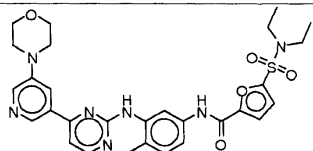
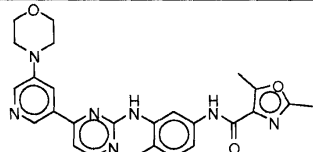
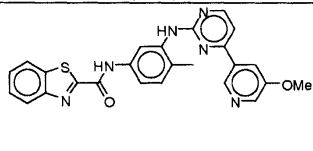
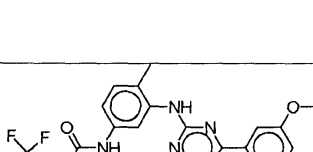
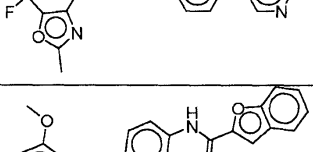
A-57		428.2	
A-58		469.2	
A-59		414.2	
A-60		482.2	
A-61		505.2	
A-62		499.2	
A-63		439.1	
A-64		372.2	

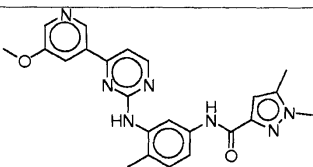
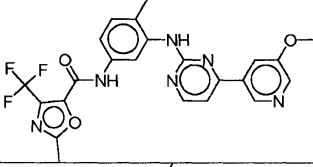
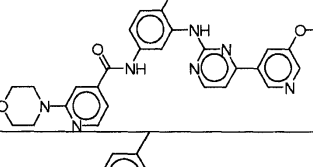
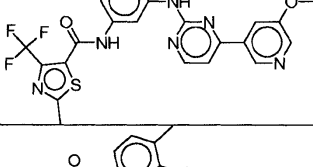
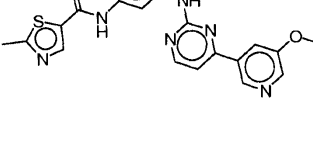
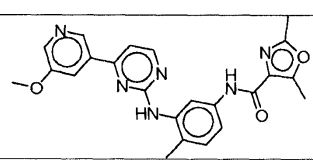
A-65		423.2	
A-66		417.2	
A-67		517.2	
A-68		446.2	
A-69		466.1	
A-70		500.2	
A-71		462.2	

<271>

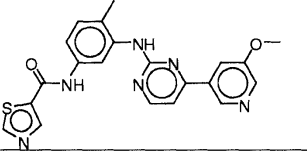
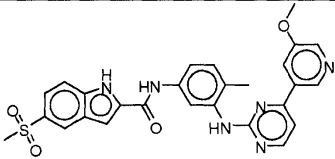
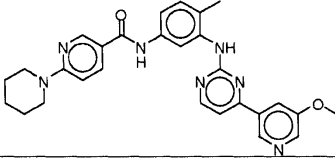
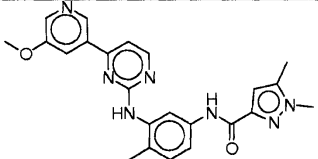
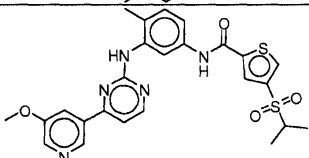
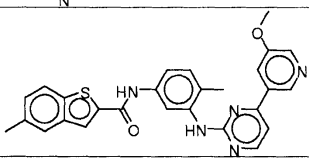
H-72		487.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.1 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.2 (s, 3H).
A-73		497.2, 499.1	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H).
A-74		524.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.92 (m, 4H).
A-75		508.3	
A-76		537.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.3 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.28 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.51 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 1.89 (m, 4H).

A-77		472.2	
A-78		576.3	
A-79		535.3	
A-80		539.9	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -MeOH) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 2.8, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.8 (dd, <i>J</i> ₁ = <i>J</i> ₂ = 4.9 Hz, 4H), 3.23 (dd, <i>J</i> ₁ = <i>J</i> ₂ = 4.8 Hz, 4H), 2.6 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).
A-81		524.2	
A-82		488.3	

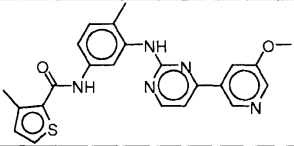
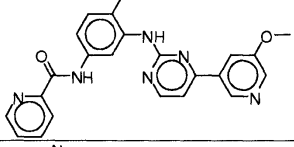
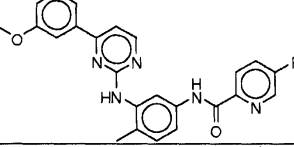
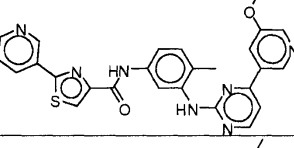
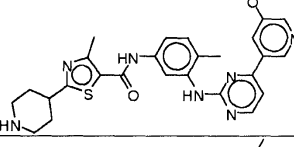
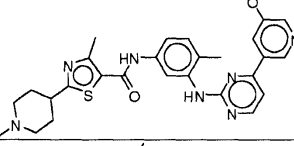
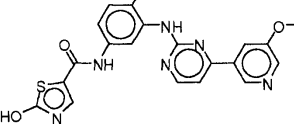
A-83		592.3	
A-84		486.2	
A-85		469.1	¹ H NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ 8.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
A-86		485.2	¹ H NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
A-87		452.1	¹ H NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

A-88		430.2	
A-89		485.2	
A-90		498.2	
A-91		501.1	
A-92		433.1	¹ H NMR (400MHz, d ₅ -DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
A-93		431.2	

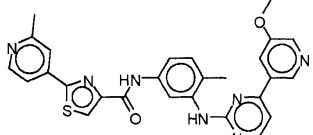
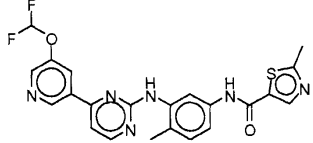
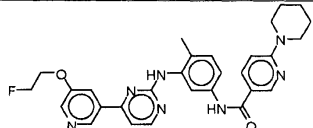
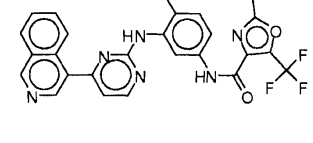
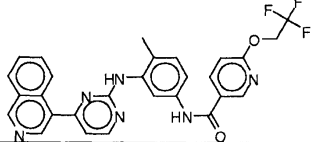
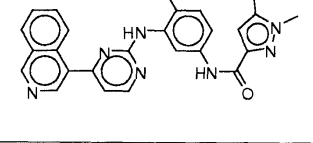
A-94		537.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.29 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).
A-95		432.1	
A-96		468.1	
A-97		511.2	
A-98		482.2	
A-99		535.2	

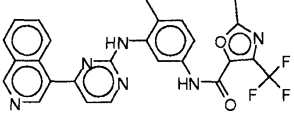
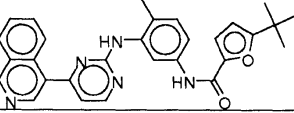
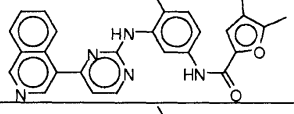
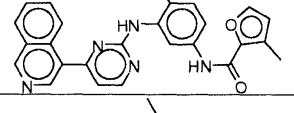
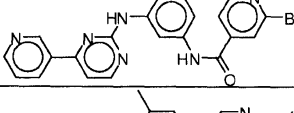
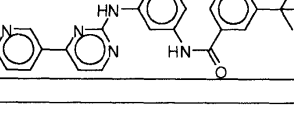
A-100		419.1	
A-101		529.2	
A-102		496.2	
A-103		430.2	
A-104		524.0	
A-105		482.2	

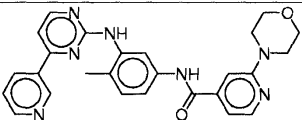
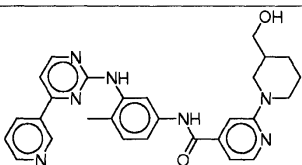
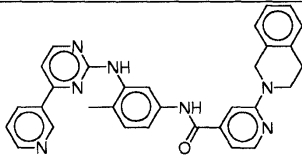
<277>

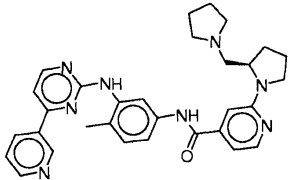
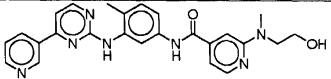
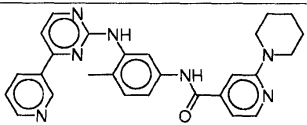
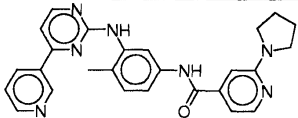
A-106		432.2	
A-107		413.2	
A-108		431.1	
A-109		496.1	
A-110		516.2	
A-111		530.2	
A-112		435.1	

<278>

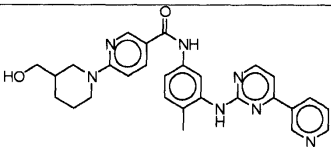
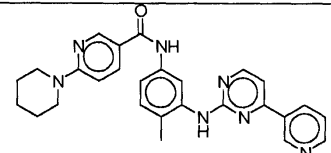
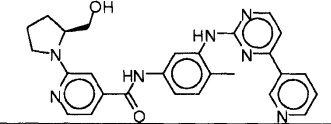
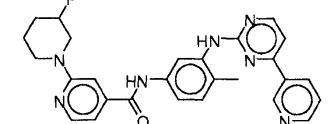
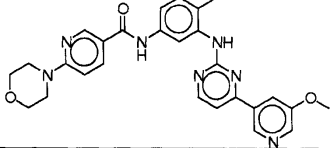
A-113		510.2	
A-114		469.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.5 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 73.2 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
A-115		528.3	
A-116		505.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58(d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
A-117		531.2	
A-118		450.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (t, <i>J</i> = 7.1

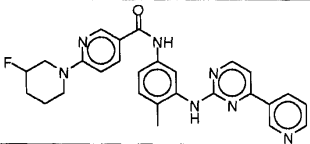
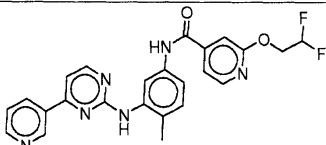
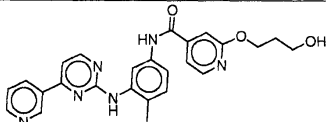
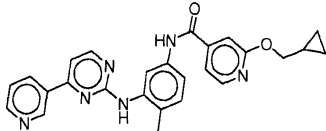
			Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
A-119		505.3	^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
A-120		478.2	
A-121		450.2	
A-122		436.2	
A-123		461.32	
A-124		438.54	

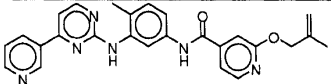
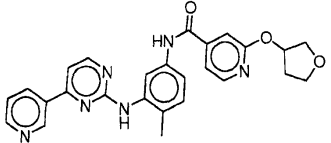
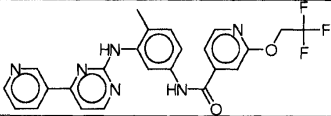
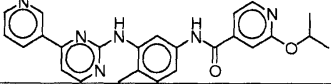
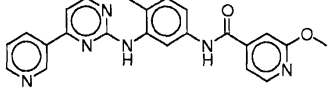
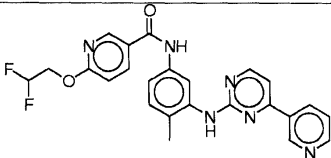
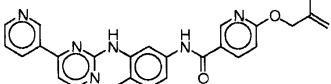
B-1		468.4 ¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -아세트론) δ 9.47 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.3 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 3.63 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H), 3.44 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H).
B-2		496.3 ¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.29 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 4.20 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.27 (m, 1H).
B-3		514.3 ¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (m, 5H), 7.13 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.9 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

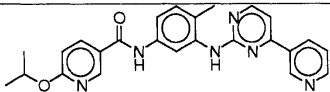
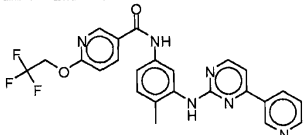
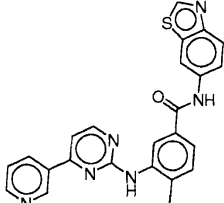
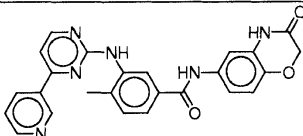
B-4		535.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 9.88 (bs, 1H), 9.38 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.77-8.80 (m, 1H), 8.64-8.69 (m, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.08-8.11 (m, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.5-4.0 (m, 4H), 3.2-3.4 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.80-2.13 (m, 8H).
B-5		456.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
B-6		466.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.18 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 3.64 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.61 (m, 4H).
B-7		452.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -메탄올) δ 9.51 (s, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.20-3.27 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.16-2.22 (m, 4H).

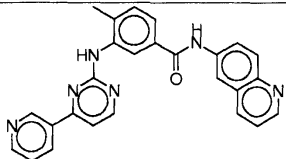
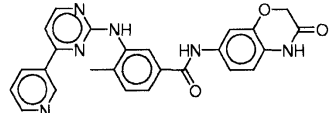
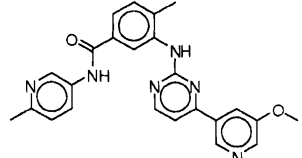
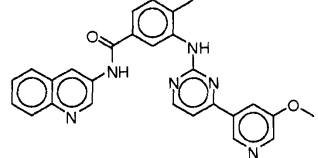
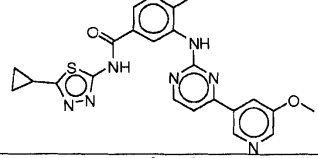
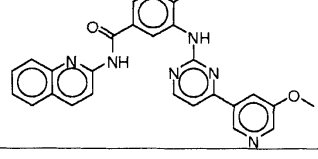
B-8		484.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.53 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.74 (m, 2H).
B-9		480.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -메탄올) δ 9.61 (s, 1H), 9.10 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.97-8.03 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 3H), 3.80 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.90-1.98 (m, 4H), 1.66-1.72 (m, 4H).
B-10		482.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.3 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).
B-11		491.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.3 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 3.95 (m,

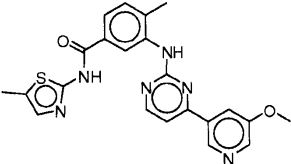
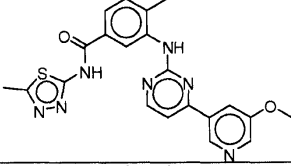
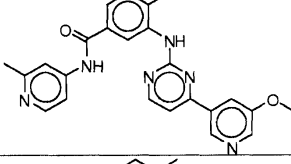
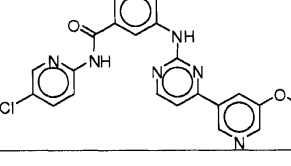
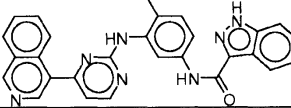
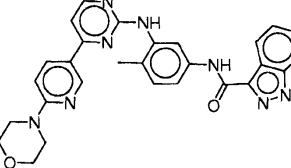
			1H), 3.67 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).
B-12		496.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₂ -메탄올) δ 9.53 (s, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 4.25 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.93 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.46 (m, 1H).
B-13		466.2	
B-14		482.3	
B-15		484.2	
B-16		498.2	

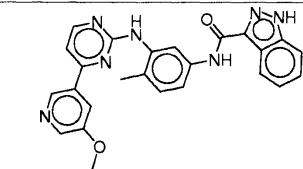
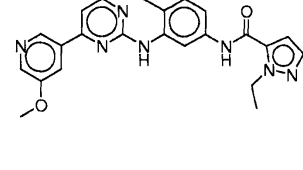
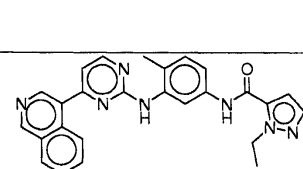
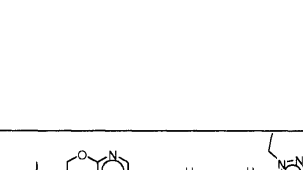
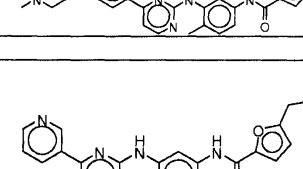
B-17		484.2	
C-1		464.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 58.4 Hz, 1H), 4.64 (dt, <i>J</i> = 14.8 Hz, 3.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).
C-2		457.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 9.41 (d, <i>J</i> = 1.44 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.83-8.88 (m, 2H), 8.60 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.57 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.85-1.93 (m, 2H).
C-3		453.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.26 (m, 1H), 0.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 0.34 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H).

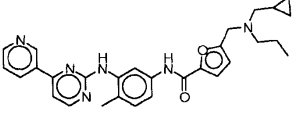
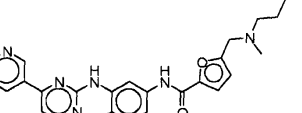
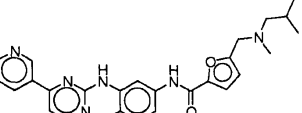
C-4		453.2	
C-5		480.3	
C-6		481.2	
C-7		441.3	
C-8		413.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).
C-9		463.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₄ -메탄올) δ 9.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 9.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.23 (tt, <i>J</i> = 55.2, 4 Hz, 1H), 4.62 (td, <i>J</i> = 14, 4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).
C-10		453.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.2 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.09

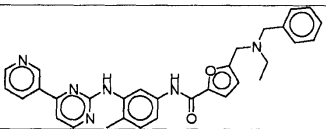
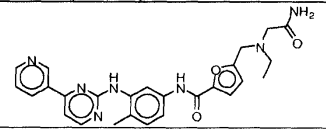
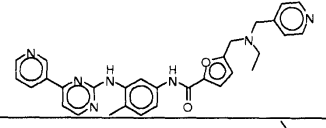
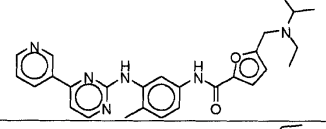
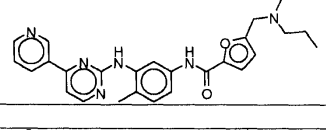
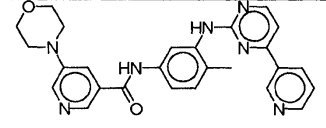
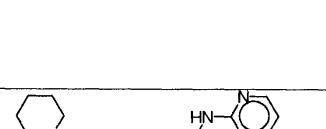
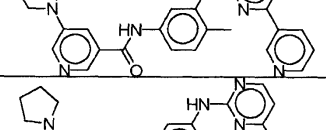
			(s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).
C-11		441.2	^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.2 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).
C-12		481.1	^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.3 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.10 (q, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).
D-1		439.2	^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.46 (s, 1H), 9.29 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).
D-2		453.2	^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.74 (dd, $J = 1.4, 4.9$ Hz, 1H), 8.52-8.58 (m, 2H), 8.23 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 (dd,

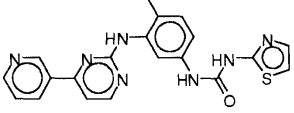
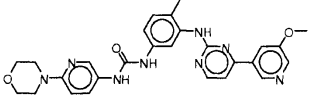
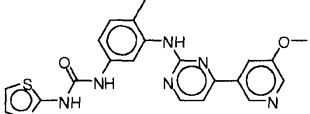
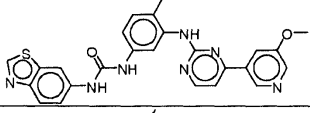
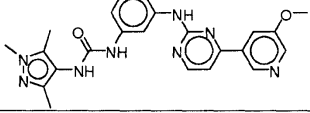
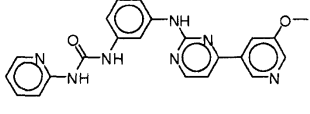
			$J = 2.4, 8.7 \text{ Hz, 1H}$), 6.92 (d, $J = 8.7 \text{ Hz, 1H}$), 4.54 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).
D-3		433.3	$^1\text{H NMR (400MHz, } d_6\text{-DMSO) } \delta$ 10.65 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.96 (m, 1H), 8.69 (m, 2H), 8.53 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).
D-4		453.2	
D-5		427.2	
D-6		463.2	
D-7		460.2	
D-8		463.2	

D-9		433.1	
D-10		434.2	
D-11		427.0	
D-12		447.1 449.1	
E-1		472.2	
E-2		507.2	

E-3		452.2	
E-4		444.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -메탄올) δ 9.12 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59-8.62 (m, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.45-4.52 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
E-5		464.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -메탄올) δ 9.61 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58-8.64 (m, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.42-4.49 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
E-6		515.3	
F1		457.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.52 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).

F-2		497.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.28 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.0 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.896 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 0.66 (m, 2H), 0.41 (m, 2H).
F-3		471.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.30 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.72 (dd, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 8.0 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
F-4		471.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.2 (s, 1H), 9.29 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.72 (dd, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.53 (m, 2H), 8.0 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).

F-5		519.3	
F-6		486.3	
F-7		520.2	
F-8		471.2	
F-9		471.2	
G-1		468.2	¹ H NMR (400MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.62 (m, 3H), 8.10 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 3.79 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.35 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H).
G-2		466.2	
G-3		452.2	

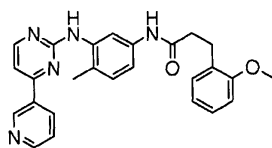
H-1		404.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).
H-2		513.5	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 8.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).
H-3		434.2	
H-4		484.2	
H-5		459.3	
H-6		428.2	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.46 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.03 (1H, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.55 (s,

H-7		448.2	1H), 2.21 (s, 3H).
H-8		442.2	
H-9		428.2	
H-10		442.2	
I-1		568.3	¹ H NMR (400MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.7 (dd, <i>J</i> = 5.5, 3.4 Hz, 1H), 8.5 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.34 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.13 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 6H).
I-2		554.3	

I-3		554.3	
-----	--	-------	--

실시예 11

3-(2-메톡시-페닐)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-프로피온아미드



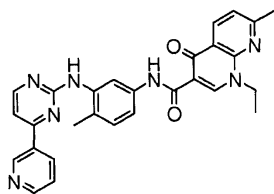
N,N-디메틸포름아미드 (0.77 ml, 약 1.2 mmol) 중 대략 50%의 프로필 포스폰산 무수물을 함유하는 용액을, N,N-디메틸아세트아미드 2 ml 중 4-메틸-N3-[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]-1,3-벤젠디아민 (221.9 mg, 0.8 mmol), 3-(2-메톡시-페닐)-프로피온산 (144.2 mg, 0.8 mmol) 및 트리에틸아민 (0.887 ml, 6.4 mmol)의 교반 혼합물에 세 부분으로 나누어 20분 내로 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 혼합물을 탄산수소나트륨 반(half)-포화 수용액으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 감압하에 증발시켰다. 조 생성물을 아세톤으로부터 결정화에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색빛 고체로 수득하였다. MS: 440.2 [M+H]⁺; t_R (HPLC, 뉴클레오실 C18; 5-100% CH₃CN+0.1% TFA/H₂O + 0.1% TFA (5분), 유속 1.5 ml/분); 3.91분

¹H-NMR (400

MHz, DMSO-d₆, δ): 2.16 (s, 3H); 2.55 (t, 2H); 2.84 (t, 2H); 3.78 (s, 3H); 6.83 (t, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.09-7.19 (m, 3H); 7.26 (m, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.87 (m, 1H); 8.45 (m, 1H); 8.49 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 8.91 (s, 1H); 9.24 (m, 1H); 9.80 (s, 1H).

실시예 12

1-에틸-7-메틸-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 [4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-아미드



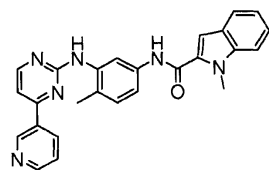
N,N-디메틸포름아미드 (0.77 ml, 약 1.2 mmol) 중 대략 50%의 프로필 포스폰산 무수물을 함유하는 용액을, N,N-디메틸아세트아미드 2 ml 중 4-메틸-N3-[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]-1,3-벤젠디아민 (221.9 mg, 0.8 mmol), 1-에틸-7-메틸-4-옥소-1,4-디히드로-[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 (185.8 mg, 0.8 mmol) 및 트리에틸아민 (0.887 ml, 6.4 mmol)의 교반 혼합물에 세 부분으로 나누어 20분 내로 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 혼합물을 탄산수소나트륨 반-포화 수용액과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 침전물을 여과하여 제거하고, H₂O, 메탄올 및 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 갈색빛 고체로 수득하였다. MS: 492.1 [M+H]⁺; t_R (HPLC, 뉴클레오실 C18; 5-100% CH₃CN+0.1% TFA/H₂O + 0.1% TFA (5분), 유속 1.5 ml/분): 4.23분

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆,

δ): 1.41 (t, 3H); 2.22 (s, 3H); 2.67 (s, 3H); 4.61 (q, 2H); 7.21 (d, 1H); 7.41 (m, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.50-7.58 (m, 2H); 8.07 (d, 1H); 8.47-8.55 (m, 2H); 8.63 (d, 1H); 8.68 (dd, 1H); 8.96 (s, 1H); 9.10 (s, 1H); 9.28 (m, 1H); 12.19 (s, 1H).

실시예 13

1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산 [4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-아미드



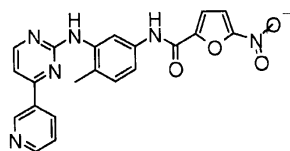
3-(2-메톡시-페닐)-프로피온산 대신 1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산을 사용하여, 실시예 11에 기재된 것과 유사하게 표제 화합물 (갈색빛 고체)을 제조하였다. MS: 435.1 [M+H]⁺; t_R (HPLC, 뉴클레오실 C18; 5-100% CH₃CN + 0.1% TFA/H₂O + 0.1% TFA (5분), 유속 1.5 ml/분): 4.15분

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.22 (s,

3H); 4.00 (s, 3H); 7.11 (t, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.29 (m, 2H); 7.41-7.58 (m, 4H); 7.68 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.14 (dd, 1H); 8.46-8.52 (m, 2H); 8.68 (dd, 1H); 8.99 (s, 1H); 9.30 (m, 1H); 10.28 (s, 1H).

실시예 14

<312> 5-니트로-푸란-2-카르복실산 [4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-아미드



<313>

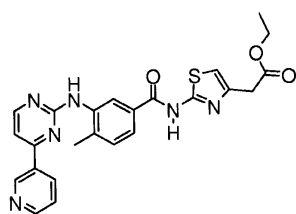
<314> 3-(2-메톡시-페닐)-프로피온산 대신 5-니트로-푸란-2-카르복실산을 이용하여, 실시예 11에 기재된 것과 유사하게 표제 화합물 (갈색빛 고체)을 제조하였다. MS: 417.1 [M+H]⁺; t_R (HPLC, 뉴클레오실 C18; 5-100% CH₃CN+0.1% TFA/H₂O+0.1% TFA (5분), 유속 1.5 ml/분): 3.65분

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.22 (s, 3H); 7.22 (d, 1H); 7.41-7.54 (m, 3H); 7.63 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 8.02 (m, 1H); 8.44 (dt, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.67 (dd, 1H); 9.02 (s, 1H); 9.25 (d, 1H); 10.59 (s, 1H).

<315>

<316> **실시예 15**

<317> {2-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤조일아미노]-티아졸-4-일}-아세트산 에틸 에스테르



<318>

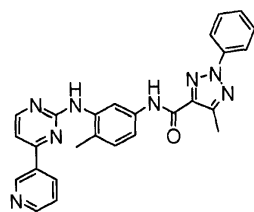
<319> N,N-디메틸포름아미드 (0.674 ml, 약 1.05 mmol) 중 대략 50%의 프로필포스폰산 무수물을 함유하는 용액을, N,N-디메틸포름아미드 2 ml 중 4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤조산 (214.4 mg, 0.7 mmol), (2-아미노-티아졸-4-일)-아세트산 에틸 에스테르 (130.4 mg, 0.7 mmol) 및 트리에틸아민 (0.776 ml, 5.6 mmol)의 교반 혼합물에 세 부분으로 나누어 20분 내로 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 혼합물을 탄산수소나트륨의 반-포화 수용액과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 침전물을 여과하고, H₂O 및 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 베이지색 고체로 수득하였다. MS: 475.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.16 (t, 3H); 2.32 (s, 3H); 3.71 (s, 2H); 4.06 (q, 2H); 7.02 (s, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.47-7.55 (m, 2H); 7.85 (dd, 1H); 8.38-8.46 (m, 2H); 8.54 (m, 1H); 8.68 (dd, 1H); 9.11 (s, 1H); 9.26 (m, 1H); 12.58 (br. s, 1H).

<320>

<321> **실시예 16**

<322> 5-메틸-2-페닐-2H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복실산 [4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-아미드



<323>

<324> N,N-디메틸포름아미드 (0.70 ml, 약 1.08 mmol) 중 대략 50%의 프로필포스폰산 무수물을 함유하는 용액을, N,N-디메틸포름아미드 2 ml 중 4-메틸-N3-[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]-1,3-벤젠디아민 (200 mg, 0.72 mmol), 5-메틸-2-페닐-2H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복실산 (146.3 mg, 0.72 mmol) 및 트리에틸아민 (0.798 ml, 5.76 mmol)의 교반 혼합물에 세 부분으로 나누어 20분 내로 첨가하였다. 실온에서 72시간 동안 교반한 후, 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 탄산수소나트륨의 반-포화 수용액과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 침전물을 여과하고, H₂O 및 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 베이지색 고체로 수

특하였다. MS: 463.1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, 뉴클레오실 C18; 5-100% $CH_3CN+0.1\%$ TFA/ $H_2O+0.1\%$ TFA (5분), 유속 1.5 ml/분): 4.49분

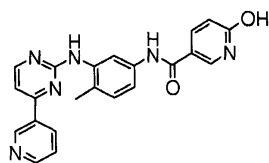
^1H -NMR (400 MHz,

DMSO- d_6 , δ): 2.23 (s, 3H); 2.57 (s, 3H); 7.22 (d, 1H); 7.41-7.63 (m, 6H); 8.12 (m, 2H); 8.17 (m,

1H); 8.46-8.54 (m, 2H); 8.68 (dd, 1H); 8.98 (s, 1H); 9.27 (d, 1H); 10.32 (s, 1H).

실시예 17

6-히드록시-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-니코틴아미드



5-메틸-2-페닐-2H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복실산 대신 6-히드록시-니코틴산을 사용하여, 실시예 16에 기재된 것과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 여과된 침전물을 H_2O , 메탄올, CH_2Cl_2 및 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 표제 화합물을 베이지색 분말로 수득하였다. MS: 399.2 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, 뉴클레오실 C18; 5-100% $CH_3CN+0.1\%$ TFA/ $H_2O+0.1\%$ TFA (5분), 유속 1.5 ml/분): 2.99분

^1H -NMR (400

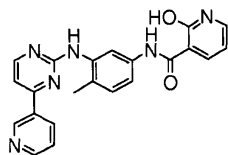
MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.21 (s, 3H); 6.40 (d, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.37-7.54 (m, 3H); 7.93-8.02 (m,

2H); 8.18 (m, 1H); 8.43-8.53 (m, 2H); 8.68 (dd, 1H); 8.90 (s, 1H); 9.27 (d, 1H); 9.90 (s, 1H);

(12.02 (br. s, 1H).

실시예 18

2-히드록시-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-니코틴아미드



5-메틸-2-페닐-2H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복실산 대신 2-히드록시-니코틴산을 사용하여, 실시예 16에 기재된 것과 유사하게 표제 화합물 (갈색빛 고체)을 제조하였다. MS: 399.2 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, 뉴클레오실 C18; 5-100% $CH_3CN+0.1\%$ TFA/ $H_2O+0.1\%$ TFA (5분), 유속 1.5 ml/분): 3.29분

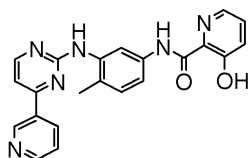
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 ,

δ): 2.22 (s, 3H); 6.57 (m, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.30-7.60 (m, 3H); 7.77 (m, 1H); 8.07 (m, 1H);

8.39-8.55 (m, 3H); 8.67 (m, 1H); 8.92 (s, 1H); 9.26 (m, 1H); 12.17 (s, 1H); 12.72 (br. S, 1H).

실시예 19

3-히드록시-피리딘-2-카르복실산 [4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-아미드



5-메틸-2-페닐-2H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복실산 대신 3-히드록시-피리딘-2-카르복실산을 사용하여, 실시예 16에 기재된 것과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다. 에틸 아세테이트 층을 CH_2Cl_2 /메탄올 (9:1)로 희석하고,

Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 수득한 잔류물을 메탄올로 결정화하여 표제 화합물을 베이지 색 고체로 수득하였다. MS: 399.2 [M+H]⁺; t_R (HPLC, 뉴클레오실 C18; 5-100% CH₃CN+0.1% TFA/H₂O+0.1% TFA (5분), 유속 1.5 ml/분): 3.89분

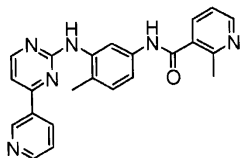
¹H-NMR (400 MHz,

DMSO-d₆, δ): 2.24 (s, 3H); 7.23 (d, 1H); 7.41-7.61 (m, 5H); 8.25 (m, 2H); 8.45-8.55 (m, 2H);

8.68 (dd, 1H); 8.97 (s, 1H); 9.31 (d, 1H); 10.82 (s, 1H); 12.17 (s, 1H).

실시예 20

2-메틸-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-니코틴아미드



N,N-디메틸포름아미드 (0.77 ml, 약 1.2 mmol) 중 대략 50%의 프로필포스폰산 무수물을 함유하는 용액을, N,N-디메틸포름아미드 2 ml 중 4-메틸-N3-[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]-1,3-벤젠디아민 (221.9 mg, 0.8 mmol), 2-메틸-니코틴산 (109.7 mg, 0.8 mmol) 및 트리에틸아민 (0.887 ml, 6.4 mmol)의 교반 혼합물에 세 부분으로 나누어 20분 내로 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 혼합물을 탄산수소나트륨의 반-포화 수용액으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 CH₂Cl₂ / 디에틸 에테르로부터 결정화에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색빛 고체로 수득하였다. MS: 397.2 [M+H]⁺; t_R (HPLC, 뉴클레오실 C18; 5-100% CH₃CN+0.1% TFA/H₂O+0.1% TFA (5분)에 이어, 100% CH₃CN+0.1% TFA (2분), 유속 1.5 ml/분): 2.91분

¹H-NMR (400 MHz,

DMSO-d₆, δ): 2.21 (s, 3H); 2.57 (s, 3H); (q, 4H); 7.20 (d, 1H); 7.30-7.54 (m, 4H); 7.84 (m, 1H);

8.06 (m, 1H); 8.42-8.57 (m, 3H); 8.68 (dd, 1H); 9.00 (s, 1H); 9.26 (d, 1H); 10.40 (s, 1H).

분석법

본 발명의 화합물을, 야생형 Ba/F3 세포, 및 Tel c-kit 키나제 및 Tel PDGFR 융합 티로신 키나제로 형질전환된 Ba/F3 세포의 증식을 선택적으로 억제하는 그들의 능력을 측정하기 위하여 분석하였다. 또한, 본 발명의 화합물은 Mo7e 세포의 SCF 의존성 증식을 선택적으로 억제하였다. 또한, 화합물을 Abl, ARG, BCR-Abl, BRK, EphB, Fms, Fyn, KDR, c-Kit, LCK, PDGF-R, b-Raf, c-Raf, SAPK2, Src, Tie2 및 TrkB 키나제를 억제하는 그들의 능력을 측정하기 위하여 분석하였다.

Ba/F3 FL FLT3 증식 분석

사용된 뮤린 (murine) 세포주는, 전장 FLT3 구조물을 과발현하는 Ba/F3 뮤린 전구-B 세포주이다. 이들 세포에 뮤린 재조합 IL3을 첨가하여, 페니실린 50 µg/ml, 스트렙토마이신 50 µg/ml 및 L-글루타민 200 mM이 보충된 RPMI 1640/10% 소 태아 혈청 (RPMI/FBS)에서 유지하였다. 16시간 동안 Ba/F3 전장 FLT3 세포의 IL3 기아 배양을 수행한 후, 세포를 384 웰 TC 플레이트에 웰 당 5,000개 세포 (25 µl 배지)로 플레이트팅하고, 0.06 nM 내지 10 µM의 시험 화합물을 첨가하였다. 화합물이 첨가된 후, 세포독성 제어를 위한 FLT3 리간드 또는 IL3을 배지 25 µl/웰에 적절한 농도로 첨가하였다. 이후, 세포를 37°C 및 5% CO₂에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 세포가 인큐베이션된 후, 사용설명서에 따라 25 µl 브라이트 글로 (BRIGHT GLO; 등록상표) (프로메가(Promega))를 각 웰에 첨가하고, 애널리스트 GT(Analyst GT) (발광 방식, 50000 통합 시간 [RLU])를 이용하여 플레이트를 판독하였다.

인간 TG-HA-VSMC 증식 분석

인간 TG-HA-VSMC 세포 (ATCC)를, 10% FBS가 보충된 DMEM에서 80 내지 90%의 컨플루언트 상태 (confluence)로 증식시킨 후, 1% FBS 및 30 ng/ml 재조합 인간 PDGF-BB가 보충된 DMEM에 6 x 10⁴ 세포/ml의 농도로 재현탁시켰

다. 이어서, 세포를 384 웰 플레이트에 각 웰당 50 μ l씩 나누어 담고, 37°C에서 20시간 동안 인큐베이션한 다음, 100x 화합물 0.5 μ l로 37°C에서 48시간 동안 처리하였다. 처리 후, 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) 25 μ l를 각 웰에 15분 동안 첨가한 후, CLIPR (몰리큘러 디바이시스 (Molecular Devices))로 플레이트를 판독하였다.

<352> 증식 분석: BaF3 라이브러리-브라이트 글로 판독 프로토콜

<353> wt Ba/F3 세포 및 Tel 융합 티로신 키나제에 의해 형질전환된 Ba/F3 세포의 증식을 억제하는 능력에 대해 화합물을 시험하였다. 형질전환되지 않은 Ba/F3 세포를 재조합 IL3-함유 배지에서 유지하였다. 세포를 384 웰 TC 플레이트에 웰 당 5,000개 세포 (50 μ l 배지)로 플레이팅하고, 0.06 nM 내지 10 μ M의 시험 화합물을 첨가하였다. 이후, 세포를 37°C 및 5% CO₂에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 세포가 인큐베이션된 후, 사용설명서에 따라 25 μ l 브라이트 글로 (등록상표) (프로메가)를 각 웰에 첨가하고, 애널리스트 GT (발광 방식, 50000 통합 시간 [RLU])를 이용하여 플레이트를 판독하였다. 50% 억제에 필요한 화합물 농도인 IC₅₀ 값을 용량 반응 곡선으로부터 결정하였다.

<354> Mo7e 분석

<355> 본원에 기재된 화합물을, c-kit를 내인성 발현하는 Mo7e 세포를 사용하여 SCF 의존성 증식의 억제에 대해 96 웰 방식으로 시험하였다. 요약하면, 2배 연속 희석된 시험 화합물 (C_{max} = 10 μ M)을, 인간 재조합 SCF에 의해 자극된 Mo7e 세포에 대한 항증식 활성에 대해 평가하였다. 37°C에서 48시간 인큐베이션 후, 프로메가의 MTT 비색 분석법을 이용하여 세포 생존율을 측정하였다.

<356> 세포성 BCR-Ab1 의존성 증식의 억제 (고처리량 방법)

<357> 사용된 뮤린 세포주는 BCR-Ab1 cDNA로 형질전환된 32D 조혈 전조 세포주이다 (32D-p210). 이 세포를 페니실린 50 μ g/ml, 스트렙토마이신 50 μ g/ml 및 L-글루타민 200 mM가 보충된 RPMI/10% 송아지 태아 혈청 (RPMI/FCS)에서 유지하였다. 형질전환되지 않은 32D 세포는 IL3의 공급원으로서 15%의 WEHI 조건화 배지를 첨가하여 유사하게 유지하였다.

<358> 50 μ l의 32D 또는 32D-p210 세포 현탁액을 그라이너(Greiner) 384 웰 마이크로플레이트 (블랙)에 1웰 당 5000개 세포의 밀도로 플레이팅하였다. 50 nL의 시험 화합물 (DMSO 원액 중 1 mM)을 각 웰에 첨가하였다 (STI571은 양성 대조군으로서 포함됨). 세포를 72시간 동안 37°C, 5% CO₂에서 인큐베이션시켰다. 10 μ l의 60% 알라마르 블루(Alamar Blue) 용액 (텍 다이아그노스틱스(Tek diagnostics))을 각 웰에 첨가하고, 세포를 추가로 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 형광 강도 (여기 파장 530 nm, 방출 파장 580 nm)를 액퀘스트(Acquest)(상표명) 시스템 (몰리큘러 디바이시스)을 사용하여 정량하였다.

<359> 세포성 BCR-Ab1 의존성 증식의 억제

<360> 32D-p210 세포를 96 웰 TC 플레이트에 1웰 당 15,000개 세포의 밀도로 플레이팅하였다. 시험 화합물 (C_{max}는 40 μ M)의 2배 연속 희석액 50 μ l를 각 웰에 첨가하였다 (STI571은 양성 대조군으로서 포함됨). 세포를 48시간 동안 37°C, 5% CO₂에서 인큐베이션시킨 후, MTT (프로메가) 15 μ l를 각 웰에 첨가하고, 세포를 추가 5시간 동안 인큐베이션시켰다. 570 nm에서의 광학 밀도를 분광광도계로 정량하고, 용량 반응 곡선으로부터, 50% 억제에 필요한 화합물의 농도인 IC₅₀ 값을 결정하였다.

<361> 세포 주기 분포에 대한 효과

<362> 32D 및 32D-p210 세포를 6 웰 TC 플레이트에, 배지 5 ml 중 1웰 당 2.5×10^6 개 세포로 플레이팅하고, 1 또는 10 μ M의 시험 화합물을 첨가하였다 (STI571은 대조군으로서 포함됨). 이어서, 세포를 24 또는 48시간 동안 37°C, 5% CO₂에서 인큐베이션시켰다. 세포 현탁액 2 ml를 PBS로 세척하고, 70% EtOH 중에서 1시간 동안 고정시키고, PBS/EDTA/RNase A로 30분 동안 처리하였다. 요오드화프로피듐 (Cf = 10 μ g/ml)을 첨가하고, 형광 강도를 팩스칼리버(FACScalibur)(상표명) 시스템 (비디 바이오사이언시스(BD Biosciences))에서 유세포 분석법으로 정량하였다. 본 발명의 시험 화합물은 32D-p210 세포에 대한 아폽토시스성 효과를 나타내는 것으로 입증되었으나, 32D 모세포에서는 아폽토시스를 유도하지 않았다.

<363> 세포성 BCR-Ab1 자가인산화에 대한 효과

<364> BCR-Ab1 자가인산화를 c-abl 특이적 포획 항체 및 항포스포티로신 항체를 사용하는 포획 엘리자(Elisa)로 정량

하였다. 32D-p210 세포를 96 웰 TC 플레이트에 배지 50 μ l 중 1웰 당 2×10^5 개 세포로 플레이팅하였다. 시험 화합물 (C_{max} 는 10 μ M)의 2배 연속 희석액 50 μ l를 각 웰에 첨가하였다 (STI571은 양성 대조군으로서 포함됨). 세포를 90분 동안 37°C, 5% CO₂에서 인큐베이션시켰다. 이어서, 세포를 1시간 동안 얼음에서 프로테아제 및 포스파타제 억제제를 함유하는 용해 완충액 (50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 150 mM NaCl, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA 및 1% NP-40) 150 μ l로 처리하였다. 세포 용해물 50 μ l를, 항-abl 특이적 항체로 사전에 코팅시키고 블로킹한 96 웰 옵티플레이트(optiplate)에 첨가하였다. 플레이트를 4시간 동안 4°C에서 인큐베이션시켰다. TBS-Tween 20 완충액으로 세척한 후, 알칼리-포스파타제가 접합된 항-포스포티로신 항체 50 μ l를 첨가하고, 플레이트를 밤새 4°C에서 추가로 인큐베이션시켰다. TBS-Tween 20 완충액으로 세척한 후, 발광성 기질 90 μ l를 첨가하고, 발광을 액세서트(상표명) 시스템 (몰리큘러 디바이시스)을 이용하여 정량하였다. BCR-Ab1 발현 세포의 증식을 억제하는 본 발명의 시험 화합물은 세포성 BCR-Ab1 자가인산화를 용량-의존적 방식으로 억제하였다.

<365> **Bcr-abl의 돌연변이 형태를 발현하는 세포의 증식에 대한 효과**

<366> 본 발명의 화합물을 야생형 BCR-Ab1, 또는 STI571에 대해 내성이 부여되거나 민감성이 감소된 돌연변이 형태 (G250E, E255V, T315I, F317L, M351T)의 BCR-Ab1을 발현하는 Ba/F3 세포에 대한 그들의 항증식성 효과에 대해 시험하였다. 돌연변이-BCR-Ab1 발현 세포 및 형질전환되지 않은 세포에 대한 상기 화합물의 항증식성 효과를 (IL3 결핍 배지 중에서) 상기 기재된 바와 같이 10, 3.3, 1.1 및 0.37 μ M에서 시험하였다. 형질전환되지 않은 세포에 대해 독성이 없는 화합물의 IC₅₀ 값을 상기 기재된 바와 같이 수득한 용량 반응 곡선으로부터 결정하였다.

<367> **FGFR3 (효소 분석)**

<368> 정제된 FGFR3 (업스테이트(Upstate))를 이용한 키나제 활성 분석을, 키나제 완충액 (30 mM Tris-HCl (pH 7.5), 15 mM MgCl₂, 4.5 mM MnCl₂, 15 μ M Na₃VO₄ 및 50 μ g/ml BSA) 중의 효소 0.25 μ g/ml 및 기질 (5 μ g/ml 바이오틴-폴리-EY(Glu, Tyr) (시아이에스-유에스, 인코퍼레이티드(CIS-US, Inc.)) 및 3 μ M ATP)을 함유하는 최종 부피 10 μ l에서 수행하였다. 2종의 용액을 제조하였다. 키나제 완충액 중 FGFR3 효소를 함유하는 제1 용액 5 μ l를 먼저 384-포맷 프록시플레이트(ProxiPlate)(등록상표) (퍼킨-엘머(Perkin-Elmer))에 분배한 후, DMSO에 용해된 화합물 50 nL를 첨가하고, 이어서 키나제 완충액 중 기질 (폴리-EY) 및 ATP를 함유하는 제2 용액 5 μ l를 각 웰에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시키고, 30 mM Tris-HCl (pH 7.5), 0.5 M KF, 50 mM EDTA, 0.2 mg/ml BSA, 15 μ g/ml 스트렙타비딘-XL665 (시아이에스-유에스, 인코퍼레이티드) 및 150 ng/ml 크립테이트 접합 항-포스포티로신 항체 (시아이에스-유에스, 인코퍼레이티드)를 함유하는 HTRF 검출 혼합물 10 μ l를 첨가하여 중지시켰다. 실온에서 1시간 인큐베이션시켜 스트렙타비딘-바이오틴을 상호작용시킨 후, 애널리스트 GT (몰리큘러 디바이시스 코퍼레이션) 상에서 시간 분해 형광 신호를 관독하였다. 12가지 농도 (50 μ M에서 0.28 nM까지의 1:3 희석)에서 각 화합물의 억제율(%)의 선형 회귀 분석에 의해 IC₅₀ 값을 계산하였다. 상기 분석에서, 본 발명의 화합물의 IC₅₀ 값은 10 nM 내지 2 μ M의 범위였다.

<369> **FGFR3 (세포 분석)**

<370> 본 발명의 화합물을, FGFR3 세포 키나제 활성에 의존적인, 형질전환된 Ba/F3-TEL-FGFR3 세포 증식을 억제하는 그들의 능력에 대해 시험하였다. Ba/F3-TEL-FGFR3를, 배양 배지로서 10% 소 태아 혈청이 보충된 RPMI 1640을 사용하여, 1 ml 당 800,000개 이하의 세포로 현탁 배양하였다. 세포를 384-웰 포맷 플레이트에 50 μ l 배양 배지 중 1웰 당 5000개 세포로 분배하였다. 본 발명의 화합물을 디메틸설폭시드 (DMSO)에 용해 및 희석시켰다. 12가지 1:3 연속 희석액을 DMSO 중에서 제조하여, 전형적으로 10 mM 내지 0.05 μ M 범위의 농도 구배를 생성하였다. 세포에 희석 화합물 50 nL를 첨가하고, 세포 배양 인큐베이터에서 48시간 동안 인큐베이션시켰다. 증식하는 세포에 의해 생성되는 환원 환경을 모니터링하는데 사용될 수 있는 알라마르블루(등록상표) (트렉 다이아그노스틱 시스템즈(TREK Diagnostic Systems))를 세포에 최종 농도 10%로 첨가하였다. 37°C 세포 배양 인큐베이터에서 추가로 4시간 인큐베이션시킨 후, 환원된 알라마르블루(등록상표) (여기 파장 530 nm, 방출 파장 580 nm)로부터의 형광 신호를 애널리스트 GT (몰리큘러 디바이시스 코퍼레이션)로 정량하였다. 12가지 농도에서 각 화합물의 억제율(%)의 선형 회귀 분석에 의해 IC₅₀ 값을 계산하였다.

<371> **FLT3 및 PDGFR β (세포 분석)**

<372> FLT3 및 PDGFR β 의 세포 활성에 대한 본 발명의 화합물의 효과를, Ba/F3-TEL-FGFR3 대신 Ba/F3-FLT3-ITD 및

Ba/F3-Tel-PDGRF β 를 각각 사용한 것을 제외하고는, FGFR3 세포 활성화에 대해 상기 기재된 바와 동일한 방법을 이용하여 분석하였다.

<373> b-Raf - 효소 분석

<374> 본 발명의 화합물을 b-Raf의 활성을 억제하는 그들의 능력에 대해 시험하였다. 상기 분석은 벽이 검고 바닥이 투명한 384-웰 맥시소르프(MaxiSorp) 플레이트 (눈크(NUNC))에서 수행하였다. 기질인 I κ B α 를 DPBS에 희석 (1:750)시키고, 15 μ l를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 4 $^{\circ}$ C에서 밤새 인큐베이션시키고, 엠블라(EMBLA) 플레이트 세척기를 이용하여 TBST (25 mM Tris (pH 8.0), 150 mM NaCl 및 0.05% Tween-20)로 3회 세척하였다. 플레이트를 슈퍼블록(Superblock) (15 μ l/웰)으로 3시간 동안 실온에서 블로킹시키고, TBST로 3회 세척하고, 두드려서 건조시켰다. 20 μ M ATP를 함유하는 분석 완충액 (10 μ l)에 이어 100 nI 또는 500 nI의 화합물을 각 웰에 첨가하였다. b-Raf를 분석 완충액에 희석 (1 μ l를 25 μ l에)시키고, 희석된 b-Raf 10 μ l를 각 웰에 첨가하였다 (0.4 μ g/웰). 플레이트를 실온에서 2.5시간 동안 인큐베이션시켰다. 플레이트를 TBST로 6회 세척하여 키나제 반응을 중지시켰다. 포스포-I κ B α (Ser32/36) 항체를 슈퍼블록에 희석 (1:10,000)시키고, 15 μ l를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 4 $^{\circ}$ C에서 밤새 인큐베이션시키고, TBST로 6회 세척하였다. AP-접합 염소-항-마우스 IgG를 슈퍼블록에 희석 (1:1,500)시키고, 15 μ l를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시키고, TBST로 6회 세척하였다. 형광 아토포스(Attophos) AP 기질 (프로메가) 15 μ l를 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 15분 동안 인큐베이션시켰다. 형광 강도 프로그램(Fluorescence Intensity Program)을 이용하여 액세스트 또는 애널리스트 GT로 플레이트를 판독하였다 (여기 파장 455 nm, 방출 파장 580 nm).

<375> b-Raf - 세포 분석

<376> 본 발명의 화합물을 MEK의 인산화를 억제하는 그들의 능력에 대해 A375 세포에서 시험하였다. A375 세포주(ATCC)는 인간 흑색종 환자로부터 유래한 것이고, b-Raf 유전자에 V599E 돌연변이를 갖는다. 인산화된 MEK의 수준이 b-Raf의 돌연변이로 인하여 상승하였다. 서브-컨플루언트 내지 컨플루언트 상태의 A375 세포를 무혈청 배지 중 37 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 상기 화합물과 함께 인큐베이션시켰다. 이어서, 세포를 차가운 PBS로 1회 세척하고, 1% 트리톤(Triton) X100을 함유하는 용해 완충액으로 용해시켰다. 원심분리 후, 상층액을 SDS-PAGE에 적용한 후, 니트로셀룰로스 막으로 옮겼다. 이어서, 항-포스포-MEK 항체 (ser217/221) (셀 시그널링(Cell Signaling))를 사용하여 상기 막으로 웨스턴 블라팅(western blotting)을 수행하였다. 인산화된 MEK의 양은 니트로셀룰로스 막에서의 포스포-MEK 밴드의 밀도로 모니터링하였다.

<377> 업스테이트 키나제프로파일러(Upstate KinaseProfiler)(상표명) - 방사성-효소 필터 결합 분석

<378> 본 발명의 화합물을 키나제 패널의 개별 구성원을 억제하는 그들의 능력에 대해 평가하였다. 이러한 전반적인 프로토콜에 따라, 최종 농도 10 μ M에서 화합물을 이중으로 시험하였다. 키나제 완충액의 조성 및 기질은 "업스테이트 키나제프로파일러(상표명)" 패널에 포함된 여러 키나제마다 달라진다는 것을 주의한다. 키나제 완충액 (2.5 μ l, 10 $\times$ - 필요한 경우 MnCl₂ 함유), 활성 키나제 (0.001-0.01 유닛; 2.5 μ l), 키나제 완충액 중의 특이적 또는 폴리(Glu4-Tyr) 펩티드 (5-500 μ M 또는 0.01 mg/ml) 및 키나제 완충액 (50 μ M; 5 μ l)을 얼음 상의 에펜도르프 내에서 혼합하였다. Mg/ATP 믹스 (10 μ l; 67.5 (또는 33.75) mM MgCl₂, 450 (또는 225) μ M ATP 및 1 μ Ci/ μ l [γ -³²P]-ATP (3000 Ci/mmol))를 첨가하고, 반응물을 약 30 $^{\circ}$ C에서 약 10분 동안 인큐베이션시켰다. 2 cm $\times$ 2 cm의 P81 (포스포셀룰로스, (+)로 하전된 펩티드 기질용) 또는 왓만 1호(Whatman No.1) (폴리(Glu4-Tyr) 펩티드 기질용) 페이퍼 스캐어 위에 반응 혼합물을 스포팅 (20 μ l)하였다. 분석용 스캐어를 0.75% 인산으로 각 5분씩 4회 세척하고, 아세톤으로 5분 동안 1회 세척하였다. 분석용 스캐어를 섬광 바이알로 옮기고, 섬광 각테일 5 ml를 첨가하고, 펩티드 기질에 대한 ³²P 혼입 (cpm)을 베크만(Beckman) 섬광 계수기로 정량하였다. 억제율(%)을 각 반응에 대해 계산하였다.

<379> SYBR 그린(Green) I을 이용한 항말라리아 분석법

<380> 본 발명의 화합물을, 감염된 적혈구에서 기생충혈증의 증식을 억제하는 그들의 능력을 측정하기 위하여 분석할 수 있었다. 증식은 이중 가닥 DNA에 대한 고 친화성을 갖는 SYBR 그린 I (인비트로젠)(등록상표) 염료의 첨가로 정량하였다.

<381> 약물 스크리닝을 위하여, 인간 혈청을 함유하지 않는 스크리닝 배지 20 μ l를 3개의 분석 플레이트에 분배하였다. 이어서, 항말라리아 대조군 (클로로퀸 및 아르티메시닌)을 비롯하여, 각각의 본 발명의 화합물 50 nI를 분석 플레이트로 옮겼다. DMSO 50 nI를 기저선 및 배경 대조군 플레이트로 옮겼다. 이어서, 스크리닝 배

지 중의 플라스모뎀 팔시파룸으로 감염된 인간 적혈구의 현탁액 30 μ l을, 3%의 최종 기생충혈증이고 최종 적혈구용적율이 2.5%이도록 분석 플레이트 및 기저선 대조군 플레이트로 분배하였다. 비감염 적혈구를 최종 적혈구용적율이 2.5%이도록 배경 대조군 플레이트로 분배하였다. 상기 플레이트를 93% N₂, 4% CO₂ 및 3% O₂의 기체 혼합물과 함께 72시간 동안 37℃ 인큐베이터에 두었다. SYBR 그린 I (등록상표)의 10X 용액 10 μ l를 플레이트로 분배하였다. 플레이트를 밀봉하고, 적혈구의 용혈을 위하여 -80℃ 동결기에 밤새 두었다. 플레이트를 해동하고, 최적의 염색을 위하여 실온에서 밤새 두었다. 액퀘스트 시스템 (몰리큘러 디바이시스)을 사용하여 형광 강도를 측정하였다 (여기 파장 497 nm, 방출 파장 520 nm). 각각의 화합물에 대해 억제율(%)을 계산하였다.

<382> 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 본 출원에 기재된 시험관내 시험에 의해 나타난 바와 같이 가치있는 약리학적 특성을 나타내었다.

<383> 본원에 기재된 실시예 및 실시양태가 단지 설명 목적을 위한 것이고, 이러한 측면에서 다양한 변형 및 변경이 당업자들에게 시사될 것이며, 상기 변형 및 변경이 본 출원의 취지 및 범위, 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함된 것임을 이해해야 한다. 본원에 인용된 모든 문헌, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 본원에 포함된다.