



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년04월29일  
(11) 등록번호 10-0895571  
(24) 등록일자 2009년04월22일

(51) Int. Cl.

*C07D 237/26* (2006.01) *C07D 401/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7021379(분할)

(22) 출원일자 2008년09월01일

심사청구일자 2008년09월01일

번역문제출일자 2008년09월01일

(65) 공개번호 10-2008-0086547

(43) 공개일자 2008년09월25일

(62) 원출원 특허 10-2002-7003972

원출원일자 2002년03월27일

심사청구일자 2005년09월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2000/026500

국제출원일자 2000년09월26일

(87) 국제공개번호 WO 2001/23375

국제공개일자 2001년04월05일

(30) 우선권주장

09/407,600 1999년09월28일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

WO199835958 A1

전체 청구항 수 : 총 4 항

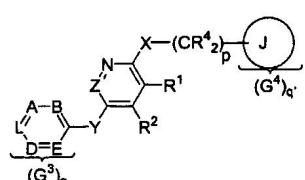
심사관 : 김종호

(54) 혈관신생 억제 활성을 갖는 치환 피리딘 및 피리다진

**(57) 요약**

본 발명은 혈관신생 억제 활성을 갖는 하기 화학식 1의 치환 피리딘 및 피리다진에 관한 것이다. 본원에는 이러한 물질을 함유하는 제약 조성물, 및 이러한 물질을 사용하여 비정상적 혈관신생 또는 과침투 과정을 특징으로 하는 증상이 있는 포유동물을 치료하는 방법이 개시되어 있다.

&lt;화학식 1&gt;



상기 식에서,

A, B, D, E 및 L을 함유하는 고리는 폐닐 또는 질소 함유 헤테로사이클이고; 기 X 및 Y는 정의된 다양한 연결 단위 중 임의의 것일 수 있고; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 정의된 별개의 치환기일 수 있거나, 결합하여 고리-정의 가교를 형성할 수 있고; 고리 J는 아릴, 피리딜 또는 시클로알킬기일 수 있고; G기는 정의된 다양한 치환기 중 어느 것이나 무방하다.

## (72) 발명자

**클루엔더, 해롤드, 씨., 이.**미국 06611 커넥티컷주 트롬볼 아카데미 로드 27  
리, 웬디미국 06518 커넥티컷주 햄덴 에버그린 애비뉴  
282**나가라쓰남, 다나팔란**미국 06524 커넥티컷주 베타니 버지니아 레일 드  
라이브 52**시블리, 로버트, 엔.**미국 06473 커넥티컷주 노쓰 하벤 마운트 카멜  
애비뉴 1187**수, 넝**

미국 06460 커넥티컷주 밀포드 이글 스트리트 16

**보이어, 스티븐, 제임스**미국 06430 커넥티컷주 페어필드 콜로니 스트리  
트 233**덕슨, 줄리, 에이.**

미국 06524 커넥티컷주 베써니 페크 로드 81

## (81) 지정국

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

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

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

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

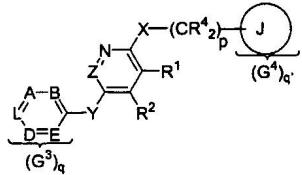
OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

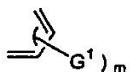
하기 화학식 1의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염.

<화학식 1>



상기 식에서,

$R^1$  및  $R^2$ 는 말단 탄소 원자를 통해 결합하여 함께 하기 구조의 가교를 형성하며;



여기서,  $m$ 은 0 또는 1이고;  $G^1$ 은 할로젠; ( $C_1-C_5$ )알킬; 할로젠-치환 ( $C_1-C_5$ )알킬; 히드록시-치환 ( $C_1-C_5$ )알킬;  $-OR^6$ ; 할로겐화 ( $C_1-C_5$ )알콕시;  $-COR^6$ ;  $-CO_2R^6$ ;  $-CON(R^6)_2$ ;  $-CH_2OR^3$ ; 및  $-OCON(R^6)_2$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기이고,  $R^3$ 는 H 또는 ( $C_1-C_5$ )알킬이고;  $R^6$ 는 H 및 ( $C_1-C_5$ )알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^4$ 는 H, 할로젠 또는 ( $C_1-C_5$ )알킬이고;

$p$ 는 0, 1 또는 2이고;

X는 O, S 및  $NR^3$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Y는  $-O-$ ;  $-S-$ ; 및  $-NH-$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

Z는 N 또는  $CR^4$ 이고;

q는 1이고;

$G^3$ 는 2가 가교 구조  $T^2=T^2-T^3$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 2가 잔기이고; 여기서 각  $T^2$ 는 독립적으로 N 또는 CH이고,  $T^3$ 는 S, O 또는  $NR^3$ 이고; 말단의  $T^2$ 는 L에 연결되어 있으며,  $T^3$ 는 D에 연결되어 5원 응합 고리를 형성하고;

A 및 D는 CH이고;

B 및 E는 CH이고;

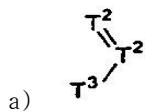
L은 CH이고;

단, 생성되는 폐닐 고리는  $G^3$  치환기로서 상기 2가의 가교 구조  $T^2=T^2-T^3$ 를 포함하며;

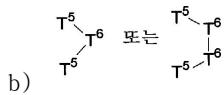
J는 폐닐 및 피리딜로 구성되는 군으로부터 선택되는 고리이고;

q'은 고리 J상의 치환기  $G^4$ 의 개수로서 0, 1, 2 또는 3이고;

$G^4$ 는  $-N(R^6)_2$ ; 할로젠; ( $C_1-C_5$ )알킬;  $-OR^6$ ; 및 고리 J에 결합하여 고리 J의 인접한 위치를 연결하는 하기 a) 및 b) 구조의 응합 고리-형성 2가 가교로 구성되는 군으로부터 선택되는 1가 또는 2가 잔기이고;



(상기 식에서, 각  $T^2$ 는 독립적으로 N 또는 CH를 나타내고;  $T^3$ 는 S, O 또는  $NR^3$ 를 나타내고; 고리 J와의 결합은 말단 원자  $T^2$  및  $T^3$ 를 통해 달성됨); 및



(상기 식에서,  $T^5$  및  $T^6$ 는 각각 독립적으로 O, S 또는  $CF_2$ 를 나타내고; 고리 J와의 결합은 말단 원자  $T^5$ 를 통해 달성되며; 단, i)  $T^5$  및  $T^6$  원자를 포함하는 가교는 최대 2개의 헤테로원자 O 또는 S를 함유할 수 있고; ii)  $T^5$  및  $T^6$  원자를 포함하는 가교에서, 한 개의  $T^5$  기와 한 개의  $T^6$  기가 0 원자이거나 두 개의  $T^6$  기가 0 원자인 경우, 상기 0 원자는 하나 이상의 탄소 원자에 의해 분리되어 있음);

$G^4$ 가 연결기  $-(CR_2^4)_p-$ 에 인접한 고리 J상에 위치하는 알킬기이고, X가  $NR^3$  ( $R^3$ 는 알킬 치환기임)인 경우,  $G^4$ 와 X 상의 알킬 치환기  $R^3$ 가 연결되어 가교 구조  $-(CH_2)_{p'}-$  ( $p'$ 은 2 또는 3이며, 단  $p$ 와  $p'$ 의 합은 2 또는 3임)를 형성하여 질소 함유 5 또는 6원 고리를 형성할 수 있으며;

단,

-  $G^1$  및  $G^4$ 에서, 두 개의 기  $R^6$ 가 각각 알킬이고 동일한 N 원자 상에 위치하는 경우, 이들은 한 개의 결합, 한 개의 O, 한 개의 S, 또는  $NR^3$ 에 의해 연결되어 5 내지 7개의 고리 원자로 구성된 N-함유 헤테로사이클을 형성할 수 있다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, A, B, D, E, L 및 2가의 가교 구조  $T^2=T^2-T^3$ 를 포함하는 고리에서, 말단의  $T^2$ 가 N이고 상기 가교의  $T^3$  유닛이 S, O 또는  $NR^3$ 인 화합물.

## 청구항 3

제1항의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 종양 생장; 당뇨병성 망막병증, 허혈성 망막-정맥 폐색증, 미성숙 망막병증 및 연령-관련 황반 퇴화증을 비롯한 망막병증; 류마티스성 관절염; 건선; 또는 수포성 유천포창, 다발성 홍반 및 포진성 피부염을 비롯한 표피하 수포 형성과 관련된 수포성 질환 치료용 제약 조성물.

## 청구항 4

하기 화합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

N-(1,3-벤조티아졸-6-일)-N-[4-(1,3-벤조티아졸-6-일아미노)-1-프탈라지닐]아민;

N-(1H-벤즈이미다졸-6-일)-N-{4-[(4-클로로페닐)아미노]-1-프탈라지닐}아민;

N-(1H-1,2,3-벤조트리아졸-5-일)-N-{4-[(4-클로로페닐)아미노]-1-프탈라지닐}아민;

N-(1,3-벤조티아졸-6-일)-4-(5-브로모-2,3-디히드로-1H-인돌-1-일)-1-프탈라진아민;

N-(1,3-벤조티아졸-6-일)-N-{4-[(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)아미노]-1-프탈라지닐}아민;

N-(1,3-벤조티아졸-6-일)-N-{4-([4-(1-페페리디닐)페닐]아미노)-1-프탈라지닐}아민;

N-(1,3-벤조티아졸-6-일)-N-[4-({4-[에틸(으]소프로필)아미노}페닐]아미노)-1-프탈라지닐]아민;

N-(1,3-벤조티아졸-6-일)-N-{4-[(3-브로모페닐)아미노]-1-프탈라지닐}아민;  
 N-(1,3-벤조티아졸-6-일)-N-{4-[(4-이소프로필페닐)아미노]-1-프탈라지닐}아민;  
 N-(1,3-벤조티아졸-6-일)-N-{4-[(3-메톡시페닐)아미노]-1-프탈라지닐}아민;  
 N-(1,3-벤조티아졸-6-일)-N-{4-[(3-플루오로-4-메틸페닐)아미노]-1-프탈라지닐}아민; 및  
 N-(1,3-벤조티아졸-6-일)-N-{4-[(4-클로로페닐)아미노]-1-프탈라지닐}아민.

## 명세서

### 발명의 상세한 설명

#### 기술 분야

<1> 본원은 소분자 헤테로시클릭 약제, 보다 구체적으로, 혈관신생 억제 활성을 갖는 치환 피리딘 및 피리다진에 관한 것이다.

#### 배경 기술

<2> 혈관형성은 내피 세포 전구체 또는 혈관모세포로부터 혈관이 새로 형성되는 것을 수반한다. 배아의 제1 혈관 구조는 혈관형성에 의해 형성된다. 혈관신생은 기존 혈관으로부터 모세혈관이 발생하는 것을 수반하고, 뇌 및 신장과 같은 기관에 혈관이 분포하게 하는 주요 메카니즘이다. 혈관형성은 배아 발생으로 제한되지만, 혈관신생은 예를 들어, 임신, 월경 주기 또는 상처 치유 동안 성체에서 일어날 수 있다.

<3> 배아 발생 및 몇몇 혈관신생-의존성 질환 들다에서의 혈관신생 및 혈관형성의 한 가지 주요 조절자는 혈관 내피 성장 인자 (VEGF; 혈관 침투성 인자, VPF로도 불림)이다. VEGF는 대체 mRNA 스플라이싱으로부터 생성되며 동종이량체 형태로 존재하는 마이토겐 이소폼 (isoform) 족을 대표한다. VEGF KDR 수용체는 혈관 내피 세포에 대해 매우 특이적이다 (Farrara et al. Endocr. Rev. 1992, 13, 18; Neufield et al. FASEB J 1999, 13, 9).

<4> VEGF 발현은 저산소증 (Shweiki et al. Nature) 뿐만 아니라, 인터루킨-1, 인터루킨-6, 표피 성장 인자 및 형질전환 성장 인자- $\alpha$  및  $\beta$ 와 같은 다양한 사이토카인 및 성장 인자에 의해 유도된다.

<5> 현재까지, VEGF 및 VEGF 족 구성원은 하나 이상의 3 가지 막황단 수용체 티로신 키나제 (Mustonen et al. J Cell Biol, 1995, 129, 895), VEGF 수용체-1 (f1t-1(fms-유사 티로신 키나제-1)으로도 알려짐); VEGFR-2 (키나제 인서트 도메인 함유 수용체 (KDR)로도 공지되어 있고, KDR의 뮤린 동족체는 태아 간 키나제-1 (f1k-1)으로 알려져 있음); 및 VEGFR-3 (f1t-4로도 공지되어 있음)에 결합하는 것으로 보고되어 있다. KDR 및 f1t-1은 상이한 신호 전달 성질을 갖는 것으로 밝혀진 바 있다 (Waltenberger et al. J. Biol. Chem. 1994, 269, 26988; Park et al. Oncogene 1995, 10, 135). 따라서, KDR은 온전한 세포에서 강한 리간드-의존성 티로신 인산화를 받는 반면, f1t-1은 약한 반응을 나타낸다. 따라서, KDR과의 결합은 최대 범위의 VEGF-매개 생물학적 반응을 유도하는 데 결정적인 필요조건이다.

<6> 생체내에서, VEGF는 혈관형성에서 중추 역할을 하고, 혈관신생 및 혈관의 침투성을 유도한다. VEGF 발현이 조절되지 않으면 비정상적인 혈관신생 및(또는) 과침투 과정을 특징으로 하는 다수의 질환이 발생한다. 따라서, VEGF-매개 신호 전달 캐스케이드의 조절은 비정상적인 혈관신생 및(또는) 과침투 과정의 조절에 유용한 모드를 제공한다.

<7> 혈관신생은 약 1 - 2 mm를 초과하는 종양 생장에 절대적인 필요조건으로서 간주된다. 산소 및 영양분은 확산을 통해 약 1 - 2 mm보다 더 작은 종양내 세포에 공급될 수 있다. 그러나, 모든 종양은 일정한 크기에 도달한 후 연속된 생장을 위해 혈관신생에 의존한다. 종양의 저산소 부위내에 존재하는 종양발생성 세포는 새로운 혈관 형성을 자극하는 무활성 내피 세포의 활성화를 유발하는 VEGF 생성의 자극을 통해 반응한다 (Shweiki et al. Proc. Nat'l. Acad. Sci., 1995, 92, 768). 또한, 혈관신생이 없는 종양 부위에서의 VEGF 생성은 ras 신호 전달 경로를 통해 진행될 수 있다 (Grugel et al. J. Biol. Chem., 1995, 270, 25915; Rak et al. Cancer Res. 1995, 55, 4575). 제자리 혼성화 연구는 VEGF mRNA가 폐 (Mattern et al. Br. J. Cancer 1996, 73, 931), 갑상선 (Viglietto et al. Oncogene, 1995, 11, 1569), 유방 (Brown et al. Human P. athol. 1995, 26, 86), 위장관 (Brown et al. Cancer Res. Suzuki et al. Cancer Res., 1993, 53, 4727; Suzuki et al., Cancer Res. 1996, 56, 3004), 신장 및 방광 (Brown et al. Am. J Pathol. 1993, 1431, 1255), 난소 (Olson et al.

Cancer Res., 1994, 54, 1255) 및 자궁 (Guidi et al. J. Nat'l Cancer Inst. 1995, 87, 12137) 암종 뿐만 아니라, 혈관육종 (Hashimoto et al. Lab. Invest. 1995, 73, 859) 및 여러 가지 두개내 종양 (Plate et al. Nature 1992, 359, 845; Phillips et al. Int. J. Oncol. 1993, 2, 913; Berkman et al. J. Clin. Invest., 1993, 91, 153)을 포함하는, 매우 다양한 인간 종양에서 강하게 상승조절되어 있음을 입증한 바 있다. KDR에 대한 중화 모노클로날 항체는 종양 혈관신생을 차단하는 데 효과적이며 밝혀진 바 있다 (Kim et al. Nature Rockwell et al. Mol. Cell. Differ. 1995, 3, 315).

- <8> 예를 들어, 극도의 저산소증 상태 하의 VEGF 과발현은 결과적으로 실명을 야기하는 혈관 과다증식을 초래하는 안구내 혈관신생을 일으킬 수 있다. 이러한 결과의 캐스케이드는 당뇨병성 망막병증, 허혈성 망막-정맥 폐쇄증, 미성숙 망막병증 (Aiello et al. New Engl. J. Med 1994, 331, 1480; Peer et al. Lab. Invest. 1995, 72, 638) 및 연령-관련 황반 퇴화증 (AMD; see, Lopez et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855)을 비롯한 다수의 망막병증에서 관찰된 바 있다.
- <9> 류마티스 관절염 (RA)에서, 혈관 판누스의 내성장 (in-growth)은 혈관신생 인자의 생성에 의해 매개될 수 있다. 면역반응성 VEGF의 수준은 RA 환자의 유후액에서는 높지만, VEGF 수준은 퇴화성 관절 질환을 앓는 다른 형태의 관절염 환자의 유후액에서는 낮았다 (Koch et al. J. Immunol., 1994, 152, 4149). 혈관신생 억제제 AGM-170은 래트 콜라겐 관절염 모델에서 관절의 혈관신생을 억제하는 것으로 밝혀진 바 있다 (Peacock et al. J. Exper. Med. 1992, 175, 1135).
- <10> 증가된 VEGF 발현은 건선 피부 뿐만 아니라, 수포성 유천포창, 다발성 홍반 및 포진성 피부염과 같은 표피하 수포 형성과 관련된 수포성 질환에서도 관찰된 바 있다 (Brown et al. J. Invest. Dermatol. 1995, 104, 744).
- <11> KDR 신호 전달의 억제는 VEGF 매개 혈관신생 및 침투 과정을 억제하기 때문에, KDR 억제제는 상기 질환을 비롯한, 비정상적인 혈관신생 및(또는) 과침투 과정을 특징으로 하는 질환의 치료에 유용할 것이다.
- <12> 본원의 화합물의 구조와 유사한 프탈라진 및 다른 용합 페리다진의 예는 특허 및 특허 출원 (WO 9835958 (Novartis), US 5,849,741, US 3,753,988, US 3,478,028 and JP 03106875)에 개시되어 있다. 프탈라진에 대한 다른 참조문헌으로는 문헌 (EI-Feky, S. A., Bayoumy, B. E., and Abd EI-Sami, Z. K., Egypt. J. Chem. (1991), Volume Date 1990, 33 (2), 189-197; Duhault, J., Gonnard, P., and Fenard, S., Bull. Soc. Chim. Biol., (1967), 49 (2), 177-190; and Holava, H. M. and Jr, Partyka, R. A., J. Med. Chem., (1969), 12, 555-556)이 있다. 본 발명의 화합물은 상기 참조문헌 각각에 기재된 화합물과 다르지만, 노바티스 소유의 공개 특허만이 이러한 화합물을 혈관신생의 억제제로서 기재하고 있다.

### 발명의 내용

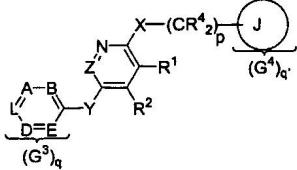
#### 해결 하고자하는 과제

- <13> 위에 설명되어 있는 바와 같이, 혈관신생을 억제하는 화합물은 다양한 의학적 증상의 치료에 유용하므로 바람직하다. 이러한 물질은 본원의 대상이다.

#### 과제 해결수단

- <14> 가장 넓은 측면에서, 본 발명은 총 3 세트의 화합물, 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물에 관한 것으로, 상기 각 세트의 범위는 나머지 세트의 범위와 겹쳐진다. 3 세트의 화합물 각각에서 화합물에 대한 화학식은 동일하지만, 각 세트에서 일반식을 포함하는 여러 군의 정의가 다소 다르다는 것을 인지해야 한다. 따라서, 정의된 화합물 세트는 서로 다르지만 그들의 범위는 겹쳐진다.
- <15> 제1 세트 화합물은 하기 화학식을 갖는다.

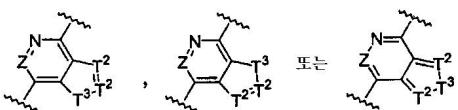
#### 화학식 1



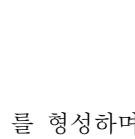
- <16>

<17> 상기 식에서,

<18>  $R^1$  및  $R^2$ 는 함께 두개의  $T^2$  잔기 및 하나의  $T^3$  잔기를 포함하는 가교를 형성하며, 이 가교는 그가 연결된 고리와 함께 비시클릭 구조



또는



<19> 를 형성하며,

<20> 여기서, 각  $T^2$ 는 독립적으로 N, CH 또는 CG<sup>1</sup>이고,  $T^3$ 는 S, O, CR<sup>4</sup>G<sup>1</sup>, C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 NR<sup>3</sup>이다.

<21> 상기 구조식에서, G<sup>1</sup>은 -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>3</sup>COR<sup>6</sup>; 할로겐; 알킬; 시클로알킬; 저급 알케닐; 저급 시클로알케닐; 할로겐-치환 알킬; 아미노-치환 알킬; N-저급 알킬아미노-치환 알킬; N,N-디-저급 알킬아미노-치환 알킬; N-저급 알카노일아미노-치환 알킬; 히드록시-치환 알킬; 시아노-치환 알킬; 카르복시-치환 알킬; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬; 페닐 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬; 할로겐-치환 알킬아미노; 아미노-치환 알킬아미노; N-저급 알킬아미노-치환 알킬아미노; N,N-디-저급 알킬아미노-치환 알킬아미노; N-저급 알카노일아미노-치환 알킬아미노; 히드록시-치환 알킬아미노; 시아노-치환 알킬아미노; 카르복시-치환 알킬아미노; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노; 페닐-저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노; -OR<sup>6</sup>; -SR<sup>6</sup>; -S(O)R<sup>6</sup>; -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; 할로겐화 저급 알콕시; 할로겐화 저급 알킬티오; 할로겐화 저급 알킬솔포닐; -OCOR<sup>6</sup>; -COR<sup>6</sup>; -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>; -NO<sub>2</sub>; -CN; 아미디노; 구아니디노; 술포; -B(OH)<sub>2</sub>; 임의로 치환되는 아릴; 임의로 치환되는 헤테로아릴; 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릴; 임의로 치환되는 포화 헤�테로시클릴알킬; 임의로 치환되는 부분 불포화 헤�테로시클릴; 임의로 치환되는 부분 불포화 헤�테로시클릴알킬; -OCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; 임의로 치환되는 헤�테로아릴알킬; 임의로 치환되는 헤�테로아릴옥시; -S(O)<sub>p</sub>(임의로 치환되는 헤�테로아릴); 임의로 치환되는 헤�테로아릴알킬옥시; -S(O)<sub>p</sub>(임의로 치환되는 헤�테로아릴알킬); -CHO; -OCON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; 및 -NR<sup>3</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기이다.

<22> 상기 기 R<sup>3</sup>는 H 또는 저급 알킬이다. R<sup>6</sup>는 H; 알킬; 시클로알킬; 임의로 치환되는 아릴; 임의로 치환되는 아릴 저급 알킬; 저급 알킬-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>; 및 저급 알킬-OH로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

<23> 화학식 1에서, R<sup>4</sup>는 H, 할로겐 또는 저급 알킬이고; 아래첨자 p는 0, 1 또는 2이고; X는 O, S 및 NR<sup>3</sup>로 구성되는 군으로부터 선택된다.

<24> 결합 잔기 Y는 저급 알킬렌; -CH<sub>2</sub>-O-; -CH<sub>2</sub>-S-; -CH<sub>2</sub>-NH-; -O-; -S-; -NH-; -O-CH<sub>2</sub>-; -S(O)-; -S(O)<sub>2</sub>-; -SCH<sub>2</sub>-; -S(O)CH<sub>2</sub>-; -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>S(O)-; -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>-; -(CR<sup>4</sup>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>-(5-원의 헤테로아릴)-(CR<sup>4</sup>)<sub>s</sub>-; 및 -(CR<sup>4</sup>)<sub>n</sub>-C(G<sup>2</sup>)(R<sup>4</sup>)-(CR<sup>4</sup>)<sub>s</sub>-로 구성되는 군으로부터 선택된다. 마지막 두 결합 잔기 Y에서, n 및 s는 각각 독립적으로 0 또는 1 또는 2의 정수이다. 치환기 G<sup>2</sup>는 -CN; -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; 및 -CH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>로 구성되는 군으로부터 선택된다.

<25> Z는 CR<sup>4</sup> 또는 N이다.

<26> A, B, D, E 및 L을 포함하는 고리에서, 고리상의 치환기 G<sup>3</sup>의 가능한 수는 아래첨자 q로 표시되며 0, 1 또는 2이다.

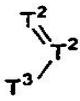
<27> 치환기 G<sup>3</sup>는 저급 알킬; -NR<sup>3</sup>COR<sup>6</sup>; 카르복시-치환 알킬; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬; -OR<sup>6</sup>; -SR<sup>6</sup>; -S(O)R<sup>6</sup>; -OCOR<sup>6</sup>; -COR<sup>6</sup>; -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; -CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>; -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; -NO<sub>2</sub>; -CN; 임의로 치환되는 아릴; 임의로 치환되는 헤�테로아릴; 임의로 치환되는 포화 헤�테로시클릴; 임의로 치환되는 부분 불포화 헤�테로시클릴; 임의로 치환되는 헤�테로아릴

치환되는 헤테로아릴알킬; 임의로 치환되는 헤테로아릴옥시;  $-S(O)_p$ (임의로 치환되는 헤테로아릴); 임의로 치환되는 헤테로아릴알킬옥시;  $-S(O)_p$ (임의로 치환되는 헤테로아릴알킬);  $-OCON(R^6)_2$ ;  $-NR^3CO_2R^6$ ; 및  $-NR^3CON(R^6)_2$ 로; 및 2가 가교 구조  $T^2=T^2-T^3$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 1가 또는 2가 잔기이다. 이러한 2가 가교에서, 각  $T^2$ 는 독립적으로 N, CH 또는 CG<sup>3'</sup>이고,  $T^3$ 는 S, O, CR<sup>4</sup>G<sup>3'</sup>, C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 NR<sup>3</sup>이다. G<sup>3'</sup>은 상기 정의한 1가의 G<sup>3</sup> 잔기들 중 어느 것이나 무방하고, 가교 말단의 T<sup>2</sup>는 L에 연결되어 있으며, T<sup>3</sup>는 D에 연결되어 5원 융합 고리를 형성한다.

<28> 화학식 1의 구조 중 좌측에 나타낸 고리에서 A 및 D는 독립적으로 N 또는 CH이고; B 및 E는 독립적으로 N 또는 CH이고; L은 N 또는 CH이되; 단 A, B, D, E 및 L을 포함하는 고리에서 N 원자의 총 수는 0, 1, 2 또는 3이며; b) L이 CH이고 q가 0이거나 임의의 G<sup>3</sup>가 1가 치환기인 경우 A와 D 중 적어도 하나는 N 원자이고; c) L이 CH인 경우 G<sup>3</sup>는 2가 가교 구조  $T^2=T^2-T^3$ 이며, A, B, D 및 E는 CH이다.

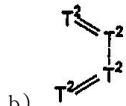
<29> J는 아릴; 피리딜; 및 시클로알킬로 구성되는 군으로부터 선택되는 고리이다. 아래첨자 q'은 고리 J 상에 있는 치환기 G<sup>4</sup>의 개수로서 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

<30> 고리 J 상의 가능한 치환기 G<sup>4</sup>는  $-N(R^6)_2$ ;  $-NR^3COR^6$ ; 할로겐; 알킬; 시클로알킬; 저급 알케닐; 저급 시클로알케닐; 할로겐-치환 알킬; 아미노-치환 알킬; N-저급 알킬아미노-치환 알킬; N,N-디-저급 알킬아미노-치환 알킬; N-저급 알카노일아미노-치환 알킬; 히드록시-치환 알킬; 시아노-치환 알킬; 카르복시-치환 알킬; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬; 폐닐 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬; 할로겐-치환 알킬아미노; 아미노-치환 알킬아미노; N-저급 알킬아미노-치환 알킬아미노; N,N-디-저급 알킬아미노-치환 알킬아미노; N-저급 알카노일아미노-치환 알킬아미노; 히드록시-치환 알킬아미노; 시아노-치환 알킬아미노; 카르복시-치환 알킬아미노; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노; 폐닐-저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노;  $-OR^6$ ;  $-SR^6$ ;  $-S(O)R^6$ ;  $-S(O)_2R^6$ ; 할로겐화 저급 알콕시; 할로겐화 저급 알킬티오; 할로겐화 저급 알킬솔포닐;  $-OCOR^6$ ;  $-COR^6$ ;  $-CO_2R^6$ ;  $-CON(R^6)_2$ ;  $-CH_2OR^3$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ; 아미디노; 구아니디노; 술포;  $-B(OH)_2$ ; 임의로 치환되는 아릴; 임의로 치환되는 헤테로아릴; 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릴; 임의로 치환되는 부분 불포화 헤테로시클릴;  $-OCO_2R^3$ ; 임의로 치환되는 헤테로아릴알킬; 임의로 치환되는 헤테로아릴옥시;  $-S(O)_p$ (임의로 치환되는 헤테로아릴); 임의로 치환되는 헤테로아릴알킬옥시;  $-S(O)_p$ (임의로 치환되는 헤테로아릴알킬);  $-CHO$ ;  $-OCON(R^6)_2$ ;  $-NR^3CO_2R^6$ ;  $-NR^3CON(R^6)_2$ ; 및 고리 J에 결합하여 인접한 위치를 연결하는 하기 a) 내지 c) 구조의 융합 고리-형성 2가 가교로 구성되는 군으로부터 선택되는 1가 또는 2가 잔기이다:



&lt;31&gt;

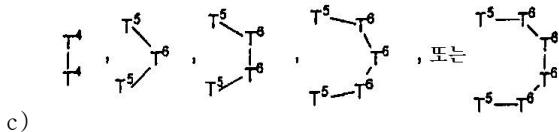
<32> (상기 식에서, 각 T<sup>2</sup>는 독립적으로 N, CH 또는 CG<sup>4'</sup>을 나타내고; T<sup>3</sup>는 S, O, CR<sup>4</sup>G<sup>4'</sup>, C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 NR<sup>3</sup>를 나타내고, 여기서 G<sup>4'</sup>은 상기 정의한 1가의 잔기 G<sup>4</sup> 중 어느 것이나 무방하고; 고리 J와의 결합은 말단 원자 T<sup>2</sup> 및 T<sup>3</sup>를 통해 달성됨);



&lt;33&gt;

<34> (상기 식에서, 각 T<sup>2</sup>는 독립적으로 N, CH 또는 CG<sup>4'</sup>을 나타내고, 여기서 G<sup>4'</sup>은 상기 정의한 1가의 잔기 G<sup>4</sup> 중 어느 것이나 무방하고; 단, 최대 두 개의 가교 원자 T<sup>2</sup>가 N일 수 있고, 고리 J와의 결합은 말단 원자 T<sup>2</sup>를 통해 달

성됨); 및



&lt;35&gt;

c)

<36> (상기 식에서,  $T^4$ ,  $T^5$  및  $T^6$ 은 각각 독립적으로 O, S,  $CR^4G^{4'}$ ,  $C(R^4)_2$  또는  $NR^3$ 를 나타내고, 여기서  $G^{4'}$ 은 상기 정의한 1가의 잔기  $G^4$  중 어느 것이나 무방하고; 고리 J와의 결합은 말단 원자  $T^4$  또는  $T^5$ 를 통해 달성되고; 단, i) 한 개의  $T^4$ 가 O, S 또는  $NR^3$ 인 경우, 나머지  $T^4$ 는  $CR^4G^{4'}$  또는  $C(R^4)_2$ 이고; ii)  $T^5$  및  $T^6$  원자를 포함하는 가교는 최대 2개의 헤테로원자 O, S 또는 N을 함유할 수 있고; iii)  $T^5$  및  $T^6$  원자를 포함하는 가교에서, 한 개의  $T^5$  기와 한 개의  $T^6$  기가 O 원자이거나 두 개의  $T^6$  기가 O 원자인 경우, 상기 O 원자는 하나 이상의 탄소 원자에 의해 분리되어 있음).

&lt;37&gt;

$G^4$ 가 연결기  $-(CR^4_2)_p-$ 에 인접한 고리 J상에 위치하는 알킬기이고, X가  $NR^3$  ( $R^3$ 는 알킬 치환기임)인 경우,  $G^4$ 와 X상의 알킬 치환기  $R^3$ 가 연결되어 가교 구조  $-(CH_2)_p-$  ( $p'$ 은 2, 3 또는 4이며, 단  $p$ 와  $p'$ 의 합은 2, 3 또는 4임)를 형성하여 질소 함유 5, 6 또는 7원 고리를 형성할 수 있다.

&lt;38&gt;

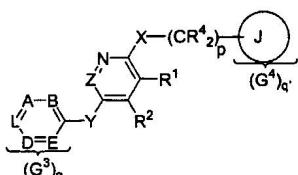
단, 1)  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  및  $G^4$ 에서, 두 개의 기  $R^3$  또는  $R^6$ 가 각각 알킬이고 동일한 N 원자 상에 위치하는 경우, 이들은 한 개의 결합, 한 개의 O, 한 개의 S, 또는  $NR^3$ 에 의해 연결되어 5 내지 7개의 고리 원자로 구성된 N-함유 헤테로사이클을 형성할 수 있고; 2) 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리가 임의로 치환되는 경우, 상기 고리는 아미노, 모노-저급알킬-치환 아미노, 디-저급알킬-치환 아미노, 저급 알카노일아미노, 할로게노, 저급 알킬, 할로겐화 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 할로겐화 저급 알콕시, 할로겐화 저급 알킬티오, 저급 알카노일옥시,  $-CO_2R^3$ ,  $-CHO$ ,  $-CH_2OR^3$ ,  $-OCO_2R^3$ ,  $-CON(R^6)_2$ ,  $-OCON(R^6)_2$ ,  $-NR^3CON(R^6)_2$ , 니트로, 아미디노, 구아니디노, 메르캅토, 술포 및 시아노로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기를 5개까지 가질 수 있으며; 3) 임의 알킬기가 O, S 또는 N에 연결되어 있고 히드록실 치환기를 함유하는 경우, 이 히드록실 치환기는 알킬기가 연결된 O, S 또는 N으로부터 2개 이상의 탄소 원자에 의해 분리되어 있다.

&lt;39&gt;

하기 화학식 1의 제2 세트 화합물.

&lt;40&gt;

<화학식 1>



&lt;41&gt;

&lt;42&gt;

상기 식에서,

&lt;43&gt;

$R^1$  및  $R^2$ 는

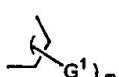
&lt;44&gt;

i) 독립적으로 H 또는 저급 알킬을 나타내고;

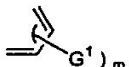
&lt;45&gt;

ii) 말단 탄소 원자를 통해 결합하여 하기 구조의 가교를 형성하거나;

&lt;46&gt;

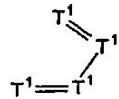


<47> iii) 말단 탄소 원자를 통해 결합하여 하기 구조의 가교를 형성하거나;



&lt;48&gt;

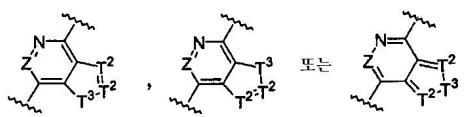
<49> iv) 말단 원자를 통해 결합하여 하기 구조의 가교를 형성하거나; 또는



&lt;50&gt;

<51> (상기 식에서, 1 또는 2개의 고리원 T<sup>1</sup>은 N이고, 나머지는 CH 또는 CG<sup>1</sup>임)

<52> v) 함께 두개의 T<sup>2</sup> 잔기 및 하나의 T<sup>3</sup> 잔기를 포함하는 가교를 형성하며, 이 가교는 그가 연결된 고리와 함께 비시클릭 구조



&lt;53&gt;

를 형성하며,

<54> 여기서, 각 T<sup>2</sup>는 독립적으로 N, CH 또는 CG<sup>1</sup>이고, T<sup>3</sup>는 S, O, CR<sup>4</sup>G<sup>1</sup>, C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 NR<sup>3</sup>이다.

<55> 상기 가교 구조에서, 아래첨자 m은 0 또는 1 내지 4의 정수이므로 생성된 융합 고리는 임의로 4 개 이하의 치환기 G<sup>1</sup>을 가질 수 있다.

<56> G<sup>1</sup>은 -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>3</sup>COR<sup>6</sup>; 할로겐; 알킬; 시클로알킬; 저급 알케닐; 저급 시클로알케닐; 할로겐-치환 알킬; 아미노-치환 알킬; N-저급 알킬아미노-치환 알킬; N,N-디-저급 알킬아미노-치환 알킬; N-저급 알카노일아미노-치환 알킬; 히드록시-치환 알킬; 시아노-치환 알킬; 카르복시-치환 알킬; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬; 폐닐 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬; 할로겐-치환 알킬아미노; 아미노-치환 알킬아미노; N-저급 알킬아미노-치환 알킬아미노; N,N-디-저급 알킬아미노-치환 알킬아미노; N-저급 알카노일아미노-치환 알킬아미노; 히드록시-치환 알킬아미노; 시아노-치환 알킬아미노; 카르복시-치환 알킬아미노; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노; 폐닐-저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노; -OR<sup>6</sup>; -SR<sup>6</sup>; -S(O)R<sup>6</sup>; -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; 할로겐화 저급 알콕시; 할로겐화 저급 알킬티오; 할로겐화 저급 알킬су포닐; -OCOR<sup>6</sup>; -COR<sup>6</sup>; -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>; -NO<sub>2</sub>; -CN; 아미디노; 구아니디노; 술포; -B(OH)<sub>2</sub>; 임의로 치환되는 아릴; 임의로 치환되는 헤테로아릴; 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릴; 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릴알킬; 임의로 치환되는 부분 불포화 헤�테로시클릴; 임의로 치환되는 부분 불포화 헤테로시클릴알킬; -OCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; 임의로 치환되는 헤테로아릴알킬; 임의로 치환되는 헤테로아릴옥시; -S(O)<sub>p</sub>(임의로 치환되는 헤�테로아릴); 임의로 치환되는 헤�테로아릴알킬옥시; -S(O)<sub>p</sub>(임의로 치환되는 헤�테로아릴알킬); -CHO; -OCON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; 및 -NR<sup>3</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기이다.

<57> 상기 기 R<sup>3</sup>는 H 또는 저급 알킬이다. R<sup>6</sup>는 H; 알킬; 시클로알킬; 임의로 치환되는 아릴; 및 임의로 치환되는 아릴 저급 알킬; 저급 알킬-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> 및 저급 알킬-OH로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

<58> 화학식 1에서, R<sup>4</sup>는 H, 할로겐 또는 저급 알킬이고; 아래첨자 p는 0, 1 또는 2이고; X는 O, S 및 NR<sup>3</sup>로 구성되는 군으로부터 선택된다.

<59> 결합 잔기 Y는 저급 알킬렌; -CH<sub>2</sub>-O-; -CH<sub>2</sub>-S-; -CH<sub>2</sub>-NH-; -O-; -S-; -NH-; -O-CH<sub>2</sub>-; -S(O)-; -S(O)<sub>2</sub>-; -SCH<sub>2</sub>-; -S(O)CH<sub>2</sub>-; -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>S(O)-; -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>-; -(CR<sup>4</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>-(5-원의 헤테로아릴)-(CR<sup>4</sup><sub>2</sub>)<sub>s</sub>-; 및 -(CR<sup>4</sup><sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

$C(G^2)(R^4)-(CR_2^4)_s$ -로 구성되는 군으로부터 선택된다. 마지막 두 결합 잔기 Y에서, 아래첨자 n 및 s는 각각 독립적으로 0 또는 1 또는 2의 정수이다.  $G^2$ 는  $-CN$ ;  $-CO_2R^3$ ;  $-CON(R^6)_2$ ; 및  $-CH_2N(R^6)_2$ 로 구성되는 군으로부터 선택된다.

<60> Z는 N 또는  $CR^4$ 이다.

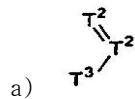
<61> A, B, D, E 및 L을 포함하는 고리에서, 고리상의 치환기  $G^3$ 의 가능한 수는 아래첨자 q로 표시되며 1 또는 2이다.

<62> 치환기  $G^3$ 는 저급 알킬;  $-NR^3COR^6$ ; 카르복시-치환 알킬; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬;  $-OR^6$ ;  $-SR^6$ ;  $-S(O)R^6$ ;  $-S(O)_2R^6$ ;  $-OCOR^6$ ;  $-COR^6$ ;  $-CO_2R^6$ ;  $-CH_2OR^3$ ;  $-CON(R^6)_2$ ;  $-S(O)_2N(R^6)_2$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ; 임의로 치환되는 아릴; 임의로 치환되는 헤테로아릴; 임의로 치환되는 포화 헤�테로시클릴; 임의로 치환되는 부분 불포화 헤�테로시클릴; 임의로 치환되는 헤�테로아릴알킬; 임의로 치환되는 헤�테로아릴옥시;  $-S(O)_p$ (임의로 치환되는 헤�테로아릴); 임의로 치환되는 헤�테로아릴알킬옥시;  $-S(O)_p$ (임의로 치환되는 헤�테로아릴알킬);  $-OCON(R^6)_2$ ;  $-NR^3CO_2R^6$ ;  $-NR^3CON(R^6)_2$ ; 및 2가 가교 구조  $T^2=T^2-T^3$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 1가 또는 2가 잔기이다. 이러한 2가 가교에서, 각  $T^2$ 는 독립적으로 N, CH 또는  $CG^{3'}$ 이고,  $T^3$ 는 S, O,  $CR^4G^{3'}$ ,  $C(R^4)_2$  또는  $NR^3$ 이다.  $G^{3'}$ 은 상기 정의한 1가의  $G^3$  잔기들 중 어느 것이나 무방하고, 가교 말단의  $T^2$ 는 L에 연결되어 있으며,  $T^3$ 는 D에 연결되어 5원 융합 고리를 형성한다.

<63> 화학식 1의 구조 중 좌측에 나타낸 고리에서 A 및 D는 독립적으로 CH이고; B 및 E는 독립적으로 CH이고; L은 CH이며; 단 생성되는 폐닐 잔기는  $G^3$  치환기로서 상기 2가 가교 구조  $T^2=T^2-T^3$ 를 포함한다.

<64> J는 아릴; 피리딜; 및 시클로알킬로 구성되는 군으로부터 선택되는 고리이다. 아래첨자 q'은 고리 J 상에 있는 치환기  $G^4$ 의 개수로서 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

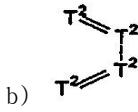
<65>  $G^4$ 는  $-N(R^6)_2$ ;  $-NR^3COR^6$ ; 할로겐; 알킬; 시클로알킬; 저급 알케닐; 저급 시클로알케닐; 할로겐-치환 알킬; 아미노-치환 알킬; N-저급 알킬아미노-치환 알킬; N,N-디-저급 알킬아미노-치환 알킬; N-저급 알카노일아미노-치환 알킬; 히드록시-치환 알킬; 시아노-치환 알킬; 카르복시-치환 알킬; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬; 폐닐 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬; 할로겐-치환 알킬아미노; 아미노-치환 알킬아미노; N-저급 알킬아미노-치환 알킬아미노; N,N-디-저급 알킬아미노-치환 알킬아미노; N-저급 알카노일아미노-치환 알킬아미노; 히드록시-치환 알킬아미노; 시아노-치환 알킬아미노; 카르복시-치환 알킬아미노; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노; 폐닐-저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노;  $-OR^6$ ;  $-SR^6$ ;  $-S(O)R^6$ ;  $-S(O)_2R^6$ ; 할로겐화 저급 알콕시; 할로겐화 저급 알킬티오; 할로겐화 저급 알킬술포닐;  $-OCOR^6$ ;  $-COR^6$ ;  $-CO_2R^6$ ;  $-CON(R^6)_2$ ;  $-CH_2OR^3$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ; 아미디노; 구아니디노; 술포;  $-B(OH)_2$ ; 임의로 치환되는 아릴; 임의로 치환되는 헤�테로아릴; 임의로 치환되는 포화 헤�테로시클릴; 임의로 치환되는 부분 불포화 헤�테로시클릴;  $-OCO_2R^3$ ; 임의로 치환되는 헤�테로아릴알킬; 임의로 치환되는 헤�테로아릴옥시;  $-S(O)_p$ (임의로 치환되는 헤�테로아릴); 임의로 치환되는 헤�테로아릴알킬옥시;  $-S(O)_p$ (임의로 치환되는 헤�테로아릴알킬);  $-CHO$ ;  $-OCON(R^6)_2$ ;  $-NR^3CO_2R^6$ ;  $-NR^3CON(R^6)_2$ ; 및 고리 J에 결합하여 고리 J의 인접한 위치를 연결하는 하기 a) 내지 c) 구조의 융합 고리-형성 2가 가교로 구성되는 군으로부터 선택된다:



<66>

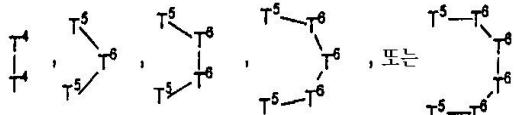
<67> (상기 식에서, 각  $T^2$ 는 독립적으로 N, CH 또는  $CG^{4'}$ 을 나타내고;  $T^3$ 는 S, O,  $CR^4G^{4'}$ ,  $C(R^4)_2$  또는  $NR^3$ 를 나타내고, 여기서  $G^{4'}$ 은 상기 정의한 1가의 잔기  $G^4$  중 어느 것이나 무방하고; 고리 J와의 결합은 말단 원자  $T^2$  및  $T^3$ 를 통

해 달성됨);



&lt;68&gt;

<69> (상기 식에서, T<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 N, CH 또는 CG<sup>4'</sup>이고; G<sup>4'</sup>은 상기 정의한 1가의 잔기 G<sup>4</sup> 중 어느 것이나 무방하고; 단, 최대 두 개의 가교 원자 T<sup>2</sup>가 N일 수 있고, 고리 J와의 결합은 말단 원자 T<sup>2</sup>를 통해 달성됨); 및



&lt;70&gt;

c)

<71> (상기 식에서, T<sup>4</sup>, T<sup>5</sup> 및 T<sup>6</sup>는 각각 독립적으로 O, S, CR<sup>4</sup>G<sup>4'</sup>, C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 NR<sup>3</sup>를 나타내고, 여기서 G<sup>4'</sup>은 상기 정의한 1가의 잔기 G<sup>4</sup> 중 어느 것이나 무방하고; 고리 J와의 결합은 말단 원자 T<sup>4</sup> 또는 T<sup>5</sup>를 통해 달성되며; 단, i) 한 개의 T<sup>4</sup>가 O, S 또는 NR<sup>3</sup>인 경우, 나머지 T<sup>4</sup>는 CR<sup>4</sup>G<sup>4'</sup> 또는 C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>를 나타내고; ii) T<sup>5</sup> 및 T<sup>6</sup> 원자를 포함하는 가교는 최대 2개의 헤테로원자 O, S 또는 N을 함유할 수 있고; iii) T<sup>5</sup> 및 T<sup>6</sup> 원자를 포함하는 가교에서, 한 개의 T<sup>5</sup> 기와 한 개의 T<sup>6</sup> 기가 0 원자이거나 두 개의 T<sup>6</sup> 기가 0 원자인 경우, 상기 0 원자는 하나 이상의 탄소 원자에 의해 분리되어 있음).

&lt;72&gt;

G<sup>4</sup>가 연결기 -(CR<sup>4</sup>)<sub>p</sub>-에 인접한 고리 J상에 위치하는 알킬기이고, X가 NR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup>는 알킬 치환기임)인 경우, G<sup>4</sup>와 X 상의 알킬 치환기 R<sup>3</sup>가 연결되어 가교 구조 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p'</sub>- (p'은 2, 3 또는 4이며, 단 p와 p'의 합은 2, 3 또는 4임)를 형성하여 질소 함유 5, 6 또는 7원 고리를 형성할 수 있다.

&lt;73&gt;

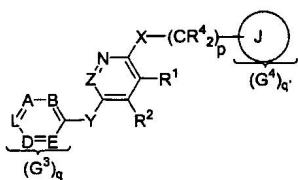
단, 1) G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> 및 G<sup>4</sup>에서, 두 개의 기 R<sup>3</sup> 또는 R<sup>6</sup>가 각각 알킬이고 동일한 N 원자 상에 위치하는 경우, 이들은 한 개의 결합, 한 개의 O, 한 개의 S, 또는 NR<sup>3</sup>에 의해 연결되어 5 내지 7개의 고리 원자로 구성된 N-함유 헤테로사이클을 형성할 수 있고; 2) 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리가 임의로 치환되는 경우, 상기 고리는 아미노, 모노-저급알킬-치환 아미노, 디-저급알킬-치환 아미노, 저급 알카노일아미노, 할로게노, 저급 알킬, 할로겐화 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 할로겐화 저급 알콕시, 할로겐화 저급 알킬티오, 저급 알카노일옥시, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -CHO, -CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -OCON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>3</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, 니트로, 아미디노, 구아니디노, 메르캅토, 술포 및 시아노로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기를 5개까지 가질 수 있으며; 3) 임의 알킬기가 O, S 또는 N에 연결되어 있고 히드록실 치환기를 함유하는 경우, 이 히드록실 치환기는 알킬기가 연결된 O, S 또는 N으로부터 2개 이상의 탄소 원자에 의해 분리되어 있다.

&lt;74&gt;

하기 화학식 1의 제3 세트 화합물.

&lt;75&gt;

<화학식 1>



&lt;76&gt;

<77> 상기 식에서,

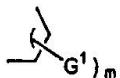
&lt;78&gt;

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는

&lt;79&gt;

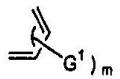
i) 독립적으로 H 또는 저급 알킬을 나타내고;

<80> ii) 말단 탄소 원자를 통해 결합하여 하기 구조의 가교를 형성하거나;



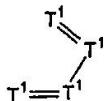
&lt;81&gt;

<82> iii) 말단 탄소 원자를 통해 결합하여 하기 구조의 가교를 형성하거나;



&lt;83&gt;

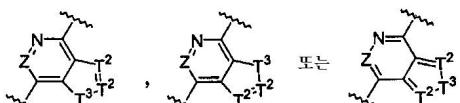
<84> iv) 말단 원자를 통해 결합하여 하기 구조의 가교를 형성하거나; 또는



&lt;85&gt;

<86> (상기 식에서, 1 또는 2개의 고리원 T<sup>1</sup>은 N이고, 나머지는 CH 또는 CG<sup>1</sup>임)

<87> v) 함께 두개의 T<sup>2</sup> 잔기 및 하나의 T<sup>3</sup> 잔기를 포함하는 가교를 형성하며, 이 가교는 그가 연결된 고리와 함께 비시클릭 구조



&lt;88&gt;

를 형성하며,

<89> 여기서, 각 T<sup>2</sup>는 독립적으로 N, CH 또는 CG<sup>1</sup>이고, T<sup>3</sup>는 S, O, CR<sup>4</sup>G<sup>1</sup>, C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 NR<sup>3</sup>이다.

<90> 상기 가교 구조에서, 아래첨자 m은 0 또는 1 내지 4의 정수이므로 생성된 융합 고리는 임의로 4 개 이하의 치환기 G<sup>1</sup>을 가질 수 있다.

<91> G<sup>1</sup>은 -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>3</sup>COR<sup>6</sup>; 할로겐; 알킬; 시클로알킬; 저급 알케닐; 저급 시클로알케닐; 할로겐-치환 알킬; 아미노-치환 알킬; N-저급 알킬아미노-치환 알킬; N,N-디-저급 알킬아미노-치환 알킬; N-저급 알카노일아미노-치환 알킬; 히드록시-치환 알킬; 시아노-치환 알킬; 카르복시-치환 알킬; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬; 폐닐 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬; 할로겐-치환 알킬아미노; 아미노-치환 알킬아미노; N-저급 알킬아미노-치환 알킬아미노; N,N-디-저급 알킬아미노-치환 알킬아미노; N-저급 알카노일아미노-치환 알킬아미노; 히드록시-치환 알킬아미노; 시아노-치환 알킬아미노; 카르복시-치환 알킬아미노; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노; 폐닐-저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노; -OR<sup>6</sup>; -SR<sup>6</sup>; -S(O)R<sup>6</sup>; -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; 할로겐화 저급 알콕시; 할로겐화 저급 알킬티오; 할로겐화 저급 알킬су포닐; -OCOR<sup>6</sup>; -COR<sup>6</sup>; -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>; -NO<sub>2</sub>; -CN; 아미디노; 구아니디노; 술포; -B(OH)<sub>2</sub>; 임의로 치환되는 아릴; 임의로 치환되는 헤테로아릴; 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릴; 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릴알킬; 임의로 치환되는 부분 불포화 헤테로시클릴; 임의로 치환되는 부분 불포화 헤테로시클릴알킬; -OCO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; 임의로 치환되는 헤테로아릴알킬; 임의로 치환되는 헤테로아릴옥시; -S(O)<sub>p</sub>(임의로 치환되는 헤테로아릴); 임의로 치환되는 헤테로아릴알킬옥시; -S(O)<sub>p</sub>(임의로 치환되는 헤테로아릴알킬); -CHO; -OCON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; 및 -NR<sup>3</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기이다.

<92> 상기 기 R<sup>3</sup>는 H 또는 저급 알킬이다. R<sup>6</sup>는 H; 알킬; 시클로알킬; 임의로 치환되는 아릴; 임의로 치환되는 아릴 저급 알킬; 저급 알킬-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> 및 저급 알킬-OH로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

<93> 화학식 1에서, R<sup>4</sup>는 H, 할로겐 또는 저급 알킬이고; 아래첨자 p는 0, 1 또는 2이고; X는 O, S 및 NR<sup>3</sup>로 구성되

는 군으로부터 선택된다.

<94> 결합 잔기 Y는 저급 알킬렌;  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ;  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ;  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ;  $-\text{O}-$ ;  $-\text{S}-$ ;  $-\text{NH}-$ ;  $-\text{OCH}_2-$ ;  $-\text{S(O)}-$ ;  $-\text{S(O)}_2-$ ;  $-\text{SCH}_2-$ ;  $-\text{S(O)CH}_2-$ ;  $-\text{S(O)}_2\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2\text{S(O)}-$ ;  $-\text{CH}_2\text{S(O)}_2-$ ;  $-(\text{CR}_2^4)_n\text{S(O)}_p-$ (5-원의 헤테로아릴)- $(\text{CR}_2^4)_s-$ ; 및  $-(\text{CR}_2^4)_n\text{C(G}^2\text{)(R}^4\text{)}-(\text{CR}_2^4)_s-$ 로 구성되는 군으로부터 선택된다. 마지막 두 결합 잔기 Y에서, 아래첨자 n 및 s는 각각 독립적으로 0 또는 1 또는 2의 정수이다.  $\text{G}^2$ 는  $-\text{CN}$ ;  $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ;  $-\text{CON(R}^6\text{)}_2$ ; 및  $-\text{CH}_2\text{N(R}^6\text{)}_2$ 로 구성되는 군으로부터 선택된다.

<95> Z는  $\text{CR}^4$ 이다.

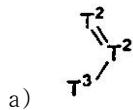
<96> A, B, D, E 및 L을 포함하는 고리에서, 고리상의 치환기  $\text{G}^3$ 의 가능한 수는 아래첨자 q로 표시되며 1 또는 2이다.

<97> 치환기  $\text{G}^3$ 는  $-\text{NR}^3\text{COR}^6$ ; 카르복시-치환 알킬; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬;  $-\text{OR}^6$ ;  $-\text{SR}^6$ ;  $-\text{S(O)}\text{R}^6$ ;  $-\text{S(O)}_2\text{R}^6$ ;  $-\text{OCOR}^6$ ;  $-\text{COR}^6$ ;  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ ;  $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ ;  $-\text{CON(R}^6\text{)}_2$ ;  $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^6\text{)}_2$ ;  $-\text{NO}_2$ ;  $-\text{CN}$ ; 임의로 치환되는 아릴; 임의로 치환되는 헤테로아릴; 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릴; 임의로 치환되는 부분 불포화 헤테로시클릴; 임의로 치환되는 헤테로아릴알킬; 임의로 치환되는 헤테로아릴옥시;  $-\text{S(O)}_p$ (임의로 치환되는 헤테로아릴); 임의로 치환되는 헤테로아릴알킬옥시;  $-\text{S(O)}_p$ (임의로 치환되는 헤테로아릴알킬);  $-\text{OCON(R}^6\text{)}_2$ ;  $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$ ;  $-\text{NR}^3\text{CON(R}^6\text{)}_2$ ; 및 2가 가교 구조  $\text{T}^2=\text{T}^2-\text{T}^3$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 1가 또는 2가 잔기이다. 이러한 2가 가교에서, 각  $\text{T}^2$ 는 독립적으로 N, CH 또는 CG<sup>3'</sup>이고,  $\text{T}^3$ 는 S, O, CR<sup>4</sup>G<sup>3'</sup>, C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 또는 NR<sup>3</sup>이다. G<sup>3'</sup>은 상기 정의한 1가의 G<sup>3</sup> 잔기 중 어느 것이나 무방하고, 말단의 T<sup>2</sup>는 L에 연결되어 있으며, T<sup>3</sup>는 D에 연결되어 5원 융합 고리를 형성한다.

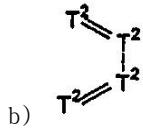
<98> 화학식 1의 구조 중 좌측에 나타낸 고리에서 A 및 D는 독립적으로 N 또는 CH이고; B 및 E는 독립적으로 N 또는 CH이고; L은 N 또는 CH이며; 단 A, B, D, E 및 L을 포함하는 고리에서 N 원자의 총 수는 0, 1, 2 또는 3이며; b) L이 CH이고 임의의 G<sup>3</sup>가 1가 치환기인 경우 A와 D 중 적어도 하나는 N 원자이고; c) L이 CH인 경우 G<sup>3</sup>는 2가 가교 구조  $\text{T}^2=\text{T}^2-\text{T}^3$ 이며, A, B, D 및 E는 CH이다.

<99> J는 아릴; 피리딜; 및 시클로알킬로 구성되는 군으로부터 선택되는 고리이다. 아래첨자 q'은 고리 J 상에 있는 치환기 G<sup>4</sup>의 개수로서 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

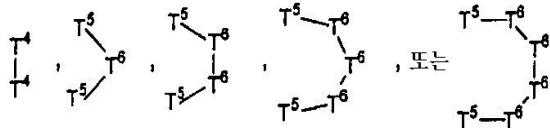
<100> G<sup>4</sup>는  $-\text{N(R}^6\text{)}_2$ ;  $-\text{NR}^3\text{COR}^6$ ; 할로겐; 알킬; 시클로알킬; 저급 알케닐; 저급 시클로알케닐; 할로겐-치환 알킬; 아미노-치환 알킬; N-저급 알킬아미노-치환 알킬; N,N-디-저급 알킬아미노-치환 알킬; N-저급 알카노일아미노-치환 알킬; 히드록시-치환 알킬; 시아노-치환 알킬; 카르복시-치환 알킬; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬; 폐닐 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬; 할로겐-치환 알킬아미노; 아미노-치환 알킬아미노; N-저급 알킬아미노-치환 알킬아미노; N,N-디-저급 알킬아미노-치환 알킬아미노; N-저급 알카노일아미노-치환 알킬아미노; 히드록시-치환 알킬아미노; 시아노-치환 알킬아미노; 카르복시-치환 알킬아미노; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노; 폐닐-저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노;  $-\text{OR}^6$ ;  $-\text{SR}^6$ ;  $-\text{S(O)}\text{R}^6$ ;  $-\text{S(O)}_2\text{R}^6$ ; 할로겐화 저급 알콕시; 할로겐화 저급 알킬티오; 할로겐화 저급 알킬су포닐;  $-\text{OCOR}^6$ ;  $-\text{COR}^6$ ;  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ ;  $-\text{CON(R}^6\text{)}_2$ ;  $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ ;  $-\text{NO}_2$ ;  $-\text{CN}$ ; 아미디노; 구아니디노; 술포;  $-\text{B(OH)}_2$ ; 임의로 치환되는 아릴; 임의로 치환되는 헤테로아릴; 임의로 치환되는 포화 헤테로시클릴; 임의로 치환되는 부분 불포화 헤테로시클릴;  $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ ; 임의로 치환되는 헤테로아릴알킬; 임의로 치환되는 헤테로아릴옥시;  $-\text{S(O)}_p$ (임의로 치환되는 헤테로아릴알킬); 임의로 치환되는 헤테로아릴알킬옥시;  $-\text{S(O)}_p$ (임의로 치환되는 헤테로아릴알킬);  $-\text{CHO}$ ;  $-\text{OCON(R}^6\text{)}_2$ ;  $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$ ;  $-\text{NR}^3\text{CON(R}^6\text{)}_2$ ; 및 고리 J에 결합하여 인접한 위치를 연결하는 하기 a) 내지 c) 구조의 융합 고리-형성 2가 가교로 구성되는 군으로부터 선택되는 1가 또는 2가 잔기이다:



<102> (상기 식에서, 각  $T^2$ 는 독립적으로 N, CH 또는  $CG^{4'}$ 을 나타내고;  $T^3$ 는 S, O,  $CR^4G^{4'}$ ,  $C(R^4)_2$  또는  $NR^3$ 를 나타내고, 여기서  $G^{4'}$ 은 상기 정의한 1가의 잔기  $G^4$  중 어느 것이나 무방하고; 고리 J와의 결합은 말단 원자  $T^2$  및  $T^3$ 를 통해 달성됨);



<104> (상기 식에서, 각  $T^2$ 는 독립적으로 N, CH 또는  $CG^{4'}$ 을 나타내고, 여기서  $G^{4'}$ 은 상기 정의한 1가의 잔기  $G^4$  중 어느 것이나 무방하고; 단, 최대 두 개의 가교 원자  $T^2$ 가 N일 수 있고, 고리 J와의 결합은 말단 원자  $T^2$ 를 통해 달성됨); 및



c)

<105> (상기 식에서,  $T^4$ ,  $T^5$  및  $T^6$ 은 각각 독립적으로 O, S,  $CR^4G^{4'}$ ,  $C(R^4)_2$  또는  $NR^3$ 를 나타내고, 여기서  $G^4$ 은 상기 정의한 1가의 잔기  $G^4$  중 어느 것이나 무방하고; 고리 J와의 결합은 말단 원자  $T^4$  또는  $T^5$ 를 통해 달성되며; 단, i) 한 개의  $T^4$ 가 O, S 또는  $NR^3$ 인 경우, 나머지  $T^4$ 는  $CR^4G^{4'}$  또는  $C(R^4)_2$ 이고; ii)  $T^5$  및  $T^6$  원자를 포함하는 가교는 최대 2개의 헤테로원자 O, S 또는 N을 함유할 수 있고; iii)  $T^5$  및  $T^6$  원자를 포함하는 가교에서, 한 개의  $T^5$  기와 한 개의  $T^6$  기가 O 원자이거나 두 개의  $T^6$  기가 O 원자인 경우, 상기 O 원자는 하나 이상의 탄소 원자에 의해 분리되어 있음).

<107>  $G^4$ 가 연결기  $-(CR_2^4)_p-$ 에 인접한 고리 J상에 위치하는 알킬기이고, X가  $NR^3$  ( $R^3$ 는 알킬 치환기임)인 경우,  $G^4$ 와 X상의 알킬 치환기  $R^3$ 가 연결되어 가교 구조  $-(CH_2)_p-$  ( $p'$ 은 2, 3 또는 4이며, 단  $p$ 와  $p'$ 의 합은 2, 3 또는 4임)를 형성하여 질소 함유 5, 6 또는 7원 고리를 형성할 수 있다.

<108> 단, 1)  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  및  $G^4$ 에서, 두 개의 기  $R^3$  또는  $R^6$ 가 각각 알킬이고 동일한 N 원자 상에 위치하는 경우, 이들은 한 개의 결합, 한 개의 O, 한 개의 S, 또는  $NR^3$ 에 의해 연결되어 5 내지 7개의 고리 원자로 구성된 N-함유 헤테로사이클을 형성할 수 있고; 2) 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리가 임의로 치환되는 경우, 상기 고리는 아미노, 모노-저급알킬-치환 아미노, 디-저급알킬-치환 아미노, 저급 알카노일아미노, 할로게노, 저급 알킬, 할로겐화 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 할로겐화 저급 알콕시, 할로겐화 저급 알킬티오, 저급 알카노일옥시,  $-CO_2R^3$ ,  $-CHO$ ,  $-CH_2OR^3$ ,  $-OCO_2R^3$ ,  $-CON(R^6)_2$ ,  $-OCON(R^6)_2$ ,  $-NR^3CON(R^6)_2$ , 니트로, 아미디노, 구아니디노, 메르캅토, 술포 및 시아노로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기를 5개까지 가질 수 있으며; 3) 임의 알킬기가 O, S 또는 N에 연결되어 있고 히드록실 치환기를 함유하는 경우, 이 히드록실 치환기는 알킬기가 연결된 O, S 또는 N으로부터 2개 이상의 탄소 원자에 의해 분리되어 있다.

<109> 히드록시기를 함유하는 본 발명의 화합물의 제약학적으로 허용가능한 염 뿐만 아니라, 이들 화합물의 0-아실 유도체와 같은, 통상적으로 사용되는 이들 화합물의 전구약물도 본 발명의 범위내에 있다.

<110> 또한, 본 발명은 제약학적으로 허용가능한 담체와 함께 1종 이상의 본 발명의 화합물, 그의 염 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

<111> 본 발명은 비정상적인 혈관신생 또는 과침투 과정을 특징으로 하는 증상을 치료하기에 효과적인 양의 본 발명의 화합물, 그의 염 또는 전구약물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 증상을 갖는 포유동물을 치료하는 데 이들 물질을 사용하는 방법에 관한 것이다.

### 효과

<112> 본 발명의 화합물은 혈관신생을 억제한다. 본 발명의 방법은 인간 및 기타 동물 모두에 있어서 VEGF-매개된 증상의 치료에 이용된다.

### 발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<113> 정의:

<114> 접두사 "저급"은 최대 7개의 원자, 특히 최대 5개의 원자를 갖는 라디칼을 의미하며, 해당 라디칼은 직쇄이거나 단일 또는 다중 분지쇄이다.

<115> "알킬"은 최대 12개의 탄소 원자를 갖고 있으며, 직쇄이거나 단일 또는 다중 분지쇄일 수 있는 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬은 특히 저급 알킬이다.

<116> 화합물, 염 등이 다양한 형태로 사용되는 경우, 이는 단일 화합물, 염 등도 의미하는 것으로 이해해야 한다.

<117> 임의의 비대칭 탄소 원자는 (R)-, (S)- 또는 (R,S) 구조, 바람직하게는 (R)- 또는 (S)- 구조로 존재할 수 있다. 이중 결합 또는 고리의 치환기는 시스-(= Z-) 또는 트랜스-(= E-) 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 이성질체의 혼합물 또는 순수한 이성질체, 바람직하게는 시스- 또는 트랜스-이중 결합을 갖는 에난티오머-순수 디아스테로이머로서 존재할 수 있다.

<118> 저급 알킬렌 Y는 분지쇄 또는 직쇄일 수 있지만 바람직하게는 직쇄, 특히 메틸렌 (-CH<sub>2</sub>), 에틸렌 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 트리메틸렌 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) 또는 테트라메틸렌 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)이다. Y가 저급 알킬렌인 경우, 메틸렌이 가장 바람직하다.

<119> "아릴"은 폐닐, 나프틸, 플루오레닐 또는 폐난트레닐과 같은, 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 방향족 라디칼을 의미한다.

<120> "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미하지만, 특히 불소, 염소 또는 브롬이다.

<121> "페리딜"은 1-, 2- 또는 3-페리딜을 의미하지만, 특히 2- 또는 3-페리딜이다.

<122> "시클로알킬"은 3 내지 12개의 탄소, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소를 함유하는 포화 카르보시클이다.

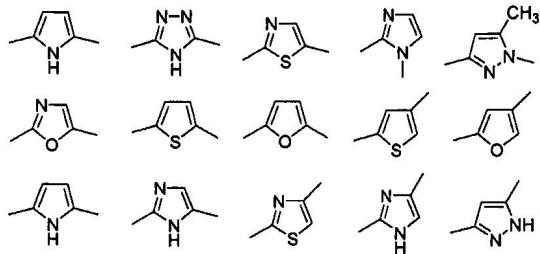
<123> "시클로알케닐"은 3 내지 12개의 탄소, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 및 3개 이하의 이중 결합을 함유하는 비반응성 및 비방향족 불포화 카르보시클을 의미한다. 1개의 이중 결합이 없다는 점에서만 방향족과는 다른 시클로알케닐기, 예컨대, 시클로헥사디엔은 적당한 약물에 대한 충분한 비반응성을 나타내지 않으므로 치환기로서의 그의 용도가 본 발명의 범위내에 있지 않다는 것은 당업자에게 잘 공지되어 있다.

<124> 시클로알킬 및 시클로알케닐기는 알킬 또는 알케닐기로 치환되는 분지점을 함유할 수 있다. 이러한 분지쇄 시클릭기의 예는 3,4-디메틸시클로펜틸, 4-알릴시클로헥실 또는 3-에틸시클로펜트-3-에닐이다.

<125> 염은 특히, 화학식 1의 화합물의 제약학적으로 허용가능한 염, 예를 들어, 염기성 질소 원자를 갖는 화학식 1의 화합물로부터의 산부가염, 바람직하게는 유기산 또는 무기산과의 염이다. 적당한 무기산은 예를 들어, 염산, 황산 또는 인산과 같은 할로겐산이다. 적당한 유기산은 예를 들어, 카르복실산, 인산, 술폰산, 술팜산, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 옥타노산, 데카노산, 도데카노산, 글리콜산, 락트산, -히드록시부티르산, 글루콘산, 글루코스모노카르복실산, 푸마르산, 숙신산, 아디프산, 피멜산, 수베르산, 아제이아산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 글루카르산, 갈락타르산, 아미노산 (예컨대, 글루탐산, 아스파르트산), N-메틸글리신, 아세틸아미노아세트산,, N-아세틸아스파라진 또는 N-아세틸시스테인, 피루브산, 아세토아세트산, 포스포세린, 2- 또는 3-글리세로포스포르산이다.

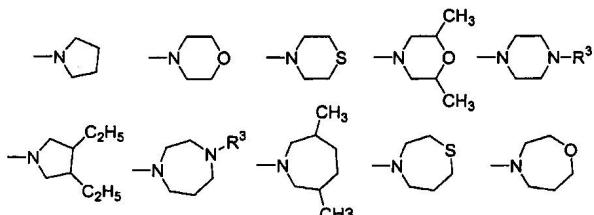
<126> Y의 정의에서, 디라디칼 "-(5 원의 헤테로아릴)-"은 0, S 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원의 방향족 헤테로사이클을 말하는데, 여기서, N 원자의 수는 0 내지 3이고, 0 및 S 원자의 수는 0 또는 1이며, 상기 방향족 헤테로사이클은 탄소를 통해 황에 연결되고 C 또는 N 원자를 통해 -(CR<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-에 연결된다.

이러한 디라디칼의 예에는 하기의 방향족 혼테로사이클이 포함된다.



&lt;127&gt;

<128>  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  및  $G^4$ 의 정의에서, 두 개의 기  $R^3$  또는  $R^6$ 가 단일 N 상에서 발견되는 경우, 이들 두기는 5 내지 7개의 원자로 된 혼테로사이클과 연결될 수 있다. 상기 두 개의 기  $R^6$ 와 연결되는 N을 포함하는, 이러한 혼테로사이클의 예는 다음과 같다.



&lt;129&gt;

<130> "혼테로시클릴" 또는 "혼테로사이클"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 3개의 혼테로원자를 갖는 5 내지 7원의 혼테로시클릭 시스템을 의미하는데, 이들은 불포화될 수 있거나, 완전 또는 부분 불포화될 수 있고, 치환되지 않거나, 특히 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필 또는 tert-부틸과 같은 저급 알킬로 치환된다.

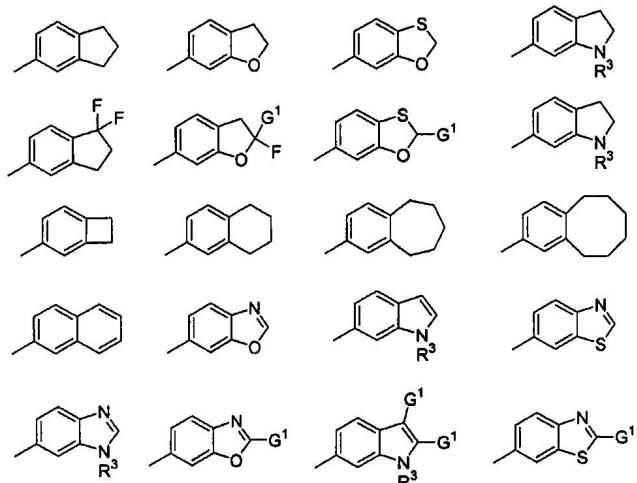
&lt;131&gt;

아릴, 혼테로아릴 또는 혼테로시클릴 고리가 임의로 치환된다고 말할 경우, 상기 고리는 아미노, 모노- 또는 디-저급알킬-치환 아미노, 저급 알카노일아미노, 할로게노, 저급 알킬, 트리플루오로메틸과 같은 할로겐화 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 트리플루오로메톡시와 같은 할로겐화 저급 알콕시, 트리플루오로메틸티오와 같은 할로겐화 저급 알킬티오, 저급 알카노일옥시,  $-CO_2R^3$ ,  $-CHO$ ,  $-CH_2OR^3$ ,  $-OCO_2R^3$ ,  $-CON(R^6)_2$ ,  $-OCON(R^6)_2$ ,  $-NR^3CON(R^6)_2$ , 니트로, 아미디노, 구아니디노, 메르캅토, 술포 및 시아노로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기를 5개까지 가질 수 있다.

&lt;132&gt;

고리 구성원 A, B, D, E 및 L이 N 또는 CH일 수 있는, Y에 연결된 고리에서, 임의적 치환기  $G^3$ 는 반드시 질소가 아니라 탄소에 연결되고, 이 탄소가 치환기  $G^3$ 를 가질 경우,  $G^3$ 기는 그가 없을 때 상기 탄소 원자가 가질 수 있는 H 원자 대신임을 이해할 것이다.

<133> 두 개의 인접한 G<sup>4</sup> 잔기와 결합하여 제2 용합 고리를 형성하는 고리 J의 예는 다음과 같다.



&lt;134&gt;

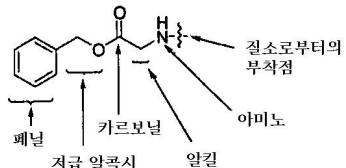
<135> "헥테로아릴"은 5 내지 10개의 원자를 갖는 모노시클릭 또는 용합 비시클릭 방향족 시스템을 의미하는데, 상기 원자 중 총 1 내지 4개의 원자는 질소, 산소 및 황을 포함하는 군으로부터 선택되는 헥테로원자이고 나머지 원자는 탄소이다. 헥테로아릴은 바람직하게는 5 또는 6개의 원자를 갖는 모노시클릭 시스템으로, 이들 원자 중 총 1 내지 3개의 원자는 헥테로원자이다.

<136> "알케닐"은 최대 12개의 탄소 원자 및 3개 이하의 이중 결합을 함유하는 불포화 라디칼을 의미하고, 직쇄일 수 있거나 단일 또는 다중 분지쇄일 수 있다. 알케닐은 특히 2개 이하의 이중 결합을 갖는 저급 알케닐이다.

<137> "알카노일"은 알킬카르보닐을 의미하고, 특히 저급 알킬카르보닐이다.

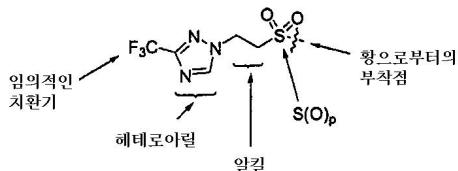
<138> 할로겐화 저급 알킬, 할로겐화 저급 알콕시 및 할로겐화 저급 알킬티오는 알킬 잔기가 할로겐, 바람직하게는 염소 및(또는) 불소, 가장 바람직하게는 불소로 부분 치환되거나 완전 치환되는 치환기이다. 이러한 치환기의 예로는 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 1,1,2,2-테트라플루오로에톡시, 디클로로메틸, 플루오로메틸 및 디플루오로메틸이다.

<139> 치환기가 "페닐-저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노"와 같은 단편열로 불리는 경우, 연결점은 상기 단편열의 최종 잔기이고 (이 경우, 아미노), 상기 단편열의 다른 단편들은 그들이 단편열에서 기재되어 있는 순서로 서로 연결되어 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, "페닐-저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노"의 예는 하기와 같다.



&lt;140&gt;

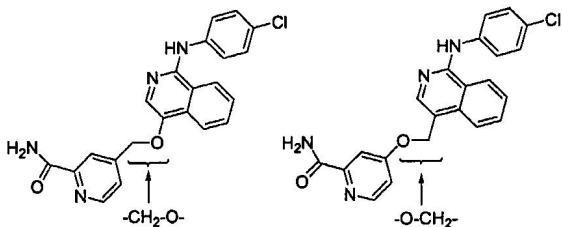
<141> "-S(O)<sub>p</sub>(임의로 치환되는 헥테로아릴알킬)"과 같이, 치환기가 개시 부위에 하나의 결합(전형적으로 "--"으로 쓰여짐)을 갖는 단편열로 불리는 경우, 연결점은 상기 단편열의 첫 번째 원자이고 (이 경우, S 또는 황) 상기 단편열의 나머지 단편들은 그들이 단편열에서 기재되어 있는 순서대로 서로 연결되어 있음을 알 것이다. 따라서, "-S(O)<sub>p</sub>(임의로 치환되는 헥테로아릴알킬)"의 예는 하기와 같다.



&lt;142&gt;

<143> 링커 Y의 각 변형체의 가장 좌측에 있는 잔기는 A, B, D, E 및 L을 함유하는 고리에 연결되어 있고, 상기 링커

의 가장 우측에 있는 잔기는 본 발명의 피리다진 단편에 연결되어 있음을 이해해야 한다. 따라서, 링커 "-CH<sub>2</sub>-O-" 또는 링커 "-O-CH<sub>2</sub>-"의 사용에는 하기 본 발명의 화합물에 나타나 있다.

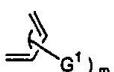


&lt;144&gt;

화학식 1에서, 바람직한 기 및 가장 바람직한 기는 다음과 같다.

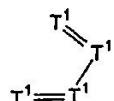
<146> R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 바람직하게는

<147> i) 말단 탄소 원자를 통해 결합하여 하기의 가교 구조를 형성하거나;



&lt;148&gt;

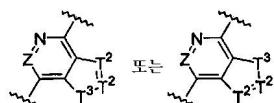
<149> ii) 말단 원자를 통해 결합하여 하기의 가교 구조를 형성하거나; 또는



&lt;150&gt;

<151> (상기 식에서, 고리 구성원 T<sup>1</sup> 중 하나는 N이고 나머지는 CH임)

<152> iii) 함께 두개의 T<sup>2</sup> 잔기 및 하나의 T<sup>3</sup> 잔기를 포함하는 가교를 형성하며, 이 가교는 그가 연결된 고리와 함께 비시클릭 구조



&lt;153&gt;

를 형성하며,

<154> 여기서, 각 T<sup>2</sup>는 독립적으로 N, CH 또는 CG<sup>1</sup>이고, T<sup>3</sup>는 S, O, CH<sub>2</sub> 또는 NR<sup>3</sup>이며, 단 T<sup>3</sup>가 O 또는 S인 경우 T<sup>2</sup> 중 적어도 하나는 CH 또는 CG<sup>1</sup>이다.

<155> 가장 바람직하게는, 임의의 기 G<sup>1</sup>은 상기 가교의 비말단 원자 상에 위치한다. 가장 바람직하게는, iii)의 가교에서, 말단의 T<sup>2</sup>가 N 또는 CH이며, 비-말단의 T<sup>2</sup>가 CH 또는 CG<sup>1</sup>이며, T<sup>3</sup>가 S 또는 O이다.

<156> 아래첨자 m은 바람직하게는 0이거나 정수 1 또는 2이고, 치환기 G<sup>1</sup>은 바람직하게는 -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>3</sup>COR<sup>6</sup>; 할로겐; 저급 알킬; 히드록시-치환 알킬; 아미노-치환 알킬아미노; N-저급 알킬아미노-치환 알킬아미노; N,N-디-저급 알킬아미노-치환 알킬아미노; 히드록시-치환 알킬아미노; 카르복시-치환 알킬아미노; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노; -OR<sup>6</sup>; -SR<sup>6</sup>; -S(O)R<sup>6</sup>; -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; 할로겐화 저급 알콕시; 할로겐화 저급 알킬티오; 할로겐화 저급 알킬포닐; -OCOR<sup>6</sup>; -COR<sup>6</sup>; -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; -NO<sub>2</sub>; -CN; 임의로 치환되는 혼테로아릴알킬; 임의로 치환되는 혼테로아릴옥시; 임의로 치환되는 혼테로아릴알킬옥시; 및 -S(O)<sub>n</sub>(임의로 치환되는 혼테로아릴알킬)로 구성되는 군으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, m은 0이고; G<sup>1</sup>은 -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>3</sup>COR<sup>6</sup>; 할로겐; -OR<sup>6</sup> (여기서, R<sup>6</sup>는 저급 알킬을 나타냄); -NO<sub>2</sub>; 임의로 치환되는 혼테로아릴옥시; 및 임의로 치환되는 혼테로아릴알킬옥시로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환기이다.

<157>  $R^6$  가 알킬기인 경우, 상기  $R^6$ 는 바람직하게는 저급 알킬이다. 기  $R^4$ 는 바람직하게는 H이고; p는 바람직하게는 0 또는 1이고; X는 바람직하게는  $NR^3$ 이다.

<158> 링커 기 Y에서, 아래첨자 n 및 s는 바람직하게는 0 또는 1이고, 가장 바람직하게는 0이다. 바람직하게는, Y는 저급 알킬렌;  $-CH_2-O-$ ;  $-CH_2-S-$ ;  $-CH_2-NH-$ ;  $-S-$ ;  $-NH-$ ;  $-(CR^4_2)_n-S(O)_p-(5\text{-원의 헤테로아릴})-(CR^4_2)_s-$ ;  $-(CR^4_2)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4_2)_s-$ ; 및  $-O-CH_2-$ 로 구성되는 군으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, Y는  $-CH_2-O-$ ;  $-CH_2-NH-$ ;  $-S-$ ;  $-NH-$ ;  $-(CR^4_2)_n-S(O)_p-(5\text{-원의 헤테로아릴})-(CR^4_2)_s-$ ; 및  $-O-CH_2-$ 로 구성된 군으로부터 선택된다.

<159> 화학식 1의 좌측에 있는 고리에서, A, D, B 및 E는 바람직하게는 CH이고, L은 N 또는 CH이며; 단 L이 N인 경우 임의 치환기  $G^3$ 는 바람직하게는 1가이며, L이 CH인 경우 임의 치환기  $G^3$ 는 바람직하게는 2가이다.

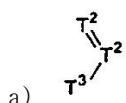
<160> 치환기  $G^3$ 는 바람직하게는 1가 잔기 저급 알킬;  $-NR^3COR^6$ ;  $-OR^6$ ;  $-SR^6$ ;  $-S(O)R^6$ ;  $-S(O)_2R^6$ ;  $-CO_2R^6$ ;  $-CON(R^6)_2$ ;  $-S(O)_2N(R^6)_2$ ;  $-CN$ ; 임의로 치환되는 아릴; 임의로 치환되는 헤테로아릴; 임의로 치환되는 헤테로아릴알킬; 임의로 치환되는 헤테로아릴옥시;  $-S(O)_p$ (임의로 치환되는 헤테로아릴); 임의로 치환되는 헤테로아릴알킬옥시;  $-S(O)_p$ (임의로 치환되는 헤테로아릴알킬); 및 2가의 가교 구조  $T^2=T^2-T^3$  ( $T^2$ 는 N 또는 CH임)로 구성되는 군으로부터 선택된다.  $T^3$ 는 바람직하게는 S, O,  $CR^4_2$  또는  $NR^3$ 이다.

<161> 가장 바람직하게는,  $G^3$ 는 1가 잔기 저급 알킬;  $-NR^3COR^6$ ;  $CO_2R^6$ ;  $-CON(R^6)_2$ ;  $-S(O)_2N(R^6)_2$ ; 및 2가의 가교 구조  $T^2=T^2-T^3$  ( $T^2$ 는 N 또는 CH임)로 구성되는 군으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는,  $T^3$ 는 S, O,  $CH_2$  또는  $NR^3$ 이다.

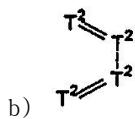
<162> 가장 바람직하게는, 치환기  $G^3$ 의 수를 나타내는 아래첨자 q는 1이다.

<163> 고리 J는 바람직하게는 폐닐 고리이고, 폐닐 고리 상에 있는 치환기  $G^4$ 의 수를 나타내는 아래첨자 q'은 바람직하게는 0, 1, 2 또는 3이다. 아래첨자 q'은 가장 바람직하게는 1 또는 2이다.

<164>  $G^4$  잔기는 바람직하게는  $-N(R^6)_2$ ;  $-NR^3COR^6$ ; 할로겐; 알킬; 할로겐-치환 알킬; 히드록시-치환 알킬; 카르복시-치환 알킬; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬; 아미노-치환 알킬아미노; N-저급 알킬아미노-치환 알킬아미노; N,N-디-저급 알킬아미노-치환 알킬아미노; N-저급 알카노일아미노-치환 알킬아미노; 히드록시-치환 알킬아미노; 카르복시-치환 알킬아미노; 저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노; 폐닐-저급 알콕시카르보닐-치환 알킬아미노;  $-OR^6$ ;  $-SR^6$ ;  $-S(O)R^6$ ;  $-S(O)_2R^6$ ; 할로겐화 저급 알콕시; 할로겐화 저급 알킬티오; 할로겐화 저급 알킬술포닐;  $-OCOR^6$ ;  $-COR^6$ ;  $-CO_2R^6$ ;  $-CON(R^6)_2$ ;  $-CH_2OR^3$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ; 임으로 치환되는 헤테로아릴알킬; 임의로 치환되는 헤테로아릴옥시;  $-S(O)_p$ (임의로 치환되는 헤테로아릴); 임의로 치환되는 헤테로아릴알킬옥시;  $-S(O)_p$ (임의로 치환되는 헤테로아릴알킬); 뿐만 아니라, 상기 폐닐 고리에 결합하여 이 폐닐 고리의 인접한 위치를 연결하는 하기 화학식의 융합 고리-형성 가교로 구성되는 군으로부터 선택된다:

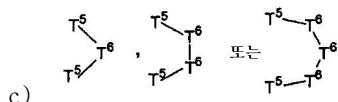


<166> (상기 식에서, 각  $T^2$ 는 독립적으로 N 또는 CH를 나타내고;  $T^3$ 는 S 또는 O를 나타내고; 폐닐 고리와의 결합은 말단 원자인  $T^2$  및  $T^3$ 를 통해 달성됨);



&lt;167&gt;

<168> (상기 식에서, 각  $T^2$ 는 독립적으로 N, CH 또는 CG<sup>4'</sup>을 나타내고; 단, 최대 2개의 가교 원자  $T^2$ 가 N일 수 있고; 페닐 고리와의 결합은 말단 원자  $T^2$ 를 통해 달성됨); 및



&lt;169&gt;

<170> (상기 식에서, 각  $T^5$  및  $T^6$ 는 독립적으로 O, S 또는 CH<sub>2</sub>를 나타내고; 고리 J와의 결합은 말단 원자  $T^5$ 를 통해 달성되며; 단 i)  $T^5$  및  $T^6$  원자를 포함하는 가교는 최대 2개의 헤테로원자 O, S 또는 N을 함유할 수 있고; ii)  $T^5$  및  $T^6$  원자를 포함하는 가교에서, 한 개의  $T^5$  기와 한 개의  $T^6$  기가 0 원자이거나 두 개의  $T^6$  기가 0 원자인 경우, 상기 0 원자는 하나 이상의 탄소 원자에 의해 분리되어 있음).

&lt;171&gt;

$G^4$  잔기의 전부 또는 일부를 구성하는 알킬기는 바람직하게는 저급 알킬이다.

&lt;172&gt;

$G^4$ 는 연결기  $-(CR_2^4)_p-$ 에 인접한 고리 J상에 위치하는 알킬기이고, X는 NR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup>는 알킬 치환기임)이며, G<sup>4</sup>와 X상의 알킬 치환기 R<sup>3</sup>가 연결되어 가교 구조  $-(CH_2)_p-$  (p'은 2 또는 3이며, 단 p와 p'의 합은 2 또는 3임)를 형성하여 질소 함유 5 또는 6원 고리를 형성할 수 있다. 가장 바람직하게는 p와 p'의 합이 2이며 5원 고리를 형성한다.

&lt;173&gt;

가장 바람직하게는, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> 및 G<sup>4</sup>에서, 두 개의 기 R<sup>6</sup>가 각각 알킬이고 동일한 N 원자 상에 위치하는 경우, 이들은 한 개의 결합, 한 개의 O, 한 개의 S, 또는 NR<sup>3</sup>에 의해 연결되어 5 - 6개의 고리 원자로 된 N-함유 헤테로사이클을 형성할 수 있다.

&lt;174&gt;

바람직하게는, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리가 임의로 치환되는 경우, 상기 고리는 아미노, 모노-저급알킬-치환 아미노, 디-저급알킬-치환 아미노, 저급 알카노일아미노, 할로제노, 저급 알킬, 할로겐화 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 할로겐화 저급 알콕시, 할로겐화 저급 알킬티오, -CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, 니트로 및 시아노로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환기를 가질 수 있다.

&lt;175&gt;

본 발명의 방법은 인간 및 기타 동물 모두에 있어서 VEGF-매개된 증상의 치료에 이용되는 것을 목적으로 한다.

&lt;176&gt;

본 발명의 화합물은 투여 단위 제제로서 경구로, 피부로, 주사, 흡입 또는 스프레이에 의해 비경구적으로, 또는 설하고, 직장내로 또는 질내로 투여될 수 있다. '주사에 의해 투여되는'이란 용어에는 정맥내, 동맥내, 근육내, 피하 및 비경구적 주사뿐만 아니라 주입 기술을 이용하는 것도 포함된다. 피부 투여로는 국소 도포 또는 경피 투여가 포함될 수 있다. 1종 이상의 화합물은 1종 이상의 비독성의 제약상 허용되는 담체, 및 원한다면 기타 활성 성분과 함께 존재할 수 있다.

&lt;177&gt;

경구 사용을 위한 조성물은 제약 조성물의 제조를 위한 당업계에 공지된 임의 적합한 방법에 따라 제조할 수 있다. 입에 맞는 제제를 제공하기 위해 이러한 조성물에 희석제, 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 물질을 함유시킬 수 있다.

&lt;178&gt;

제제는 활성 성분을, 정제의 제조에 적합한 비독성의 제약상 허용되는 부형제와 함께 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제로는, 예를 들어 불활성 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 및 결합제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크가 있을 수 있다. 정제는 코팅하지 않을 수도 있고, 위장관에서의 분해 및 흡수를 지연시킴으로써 더 긴 기간에 걸쳐 유지되는 작용을 제공하기 위해 코팅할 수도 있다. 예컨대, 시간 지연 물질, 예를 들어 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 사용할 수 있다. 이러한 화합물

은 고상의 급속 방출형 형태로 제조될 수도 있다.

<179> 경구용 제제는 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카울린과 함께 혼합되어 있는 경질 젤라틴 캡셀로 제공되거나, 또는 활성 성분이 물이나 유성 매질, 예를 들어 땅콩유, 액상 파라핀 또는 올리브유와 함께 혼합되어 있는 연질 젤라틴 캡셀로 제공될 수 있다.

<180> 활성 물질을 수성 혼탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 함유하는 수성 혼탁액을 사용할 수도 있다. 이러한 부형제는 혼탁성 물질, 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필-메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐파리딘, 트라가칸쓰 겸 및 아카시아 겸이 있으며, 분산제 또는 습윤제는 자연 발생적인 포스파티드, 예를 들어 레시틴, 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 지방산 및 헥시톨로부터 유도되는 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도되는 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 수성 혼탁액은 1종 이상의 보존제, 예를 들어 에틸, 또는 n-프로필, p-히드록시벤조에이트, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 향미제, 및 1종 이상의 감미제, 예를 들어 수크로스 또는 사카린을 함유할 수도 있다.

<181> 물을 가함으로써 수성 혼탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 혼탁제 및 1종 이상의 보존제와 함께 혼합하여 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제의 예로는 상기에서 이미 언급한 것들을 들 수 있다. 추가의 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제가 있을 수도 있다.

<182> 화합물은 비수성 액상 제제, 예를 들어 활성 성분을 식물성유, 예를 들어 아라키스유, 올리브유, 세삼유 또는 땅콩유, 또는 미네랄유, 예를 들어 액상 파라핀 중에 혼탁시킴으로써 제제화될 수 있는 유성 혼탁액 형태일 수도 있다. 유성 혼탁액은 증점제, 예를 들어 밀랍, 경화 파리핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수도 있다. 상기 기재된 것과 같은 감미제, 및 향미제를 첨가하여 입에 맞는 경구 제제를 제공할 수 있다. 이러한 조성물은 아스코르브산과 같은 항산화제를 첨가하여 보존할 수 있다.

<183> 본 발명의 제약 조성물은 수중유 에멀젼 형태일 수도 있다. 오일상은 식물성유, 예를 들어 올리브유 또는 아라키스유, 또는 미네랄유, 예를 들어 액상 파라핀, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연 발생적인 겸, 예를 들어 아카시아 겸 또는 트라가칸쓰 겸, 자연 발생적인 포스파티드, 예를 들어 대두, 레시틴, 및 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유도되는 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올레이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 에멀젼은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수도 있다.

<184> 시럽제 및 엘리서제는 감미제, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 진통제, 보존제, 향미제 및 착색제를 함유할 수도 있다.

<185> 화합물은 약물의 직장 또는 질내 투여용 좌제 형태로 투여될 수도 있다. 이러한 조성물은 약물을, 통상의 온도에서는 고체이지만 직장 또는 질내 온도에서는 액체인 적합한 비자극성 부형제와 함께 혼합하여 제조할 수 있으며, 따라서 직장 또는 질내에서 녹아서 약물을 방출할 것이다. 적합한 물질로는 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

<186> 본 발명의 화합물은 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 경피로 투여될 수도 있다 [예를 들어, 문헌 [Chien; "Transdermal Controlled Systemic Medications" ; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp et al. WO 94/04157 3Mar94]을 참조]. 예를 들어, 임의로 투과증진제를 함유하는 적합한 휘발성 용매 중 화학식 1 화합물의 용액 또는 혼탁액은 당업자에게 공지된 다른 첨가제, 예를 들어 기질 물질 및 살균제와 함께 배합될 수 있다. 멸균 후에, 생성된 혼합물을 하기 공지의 방법에 따라 투여 제형으로 제제화할 수 있다. 또한, 유화제 및 물을 사용한 치료에서, 화학식 1 화합물의 용액 또는 혼탁액은 로션 또는 도제 (salve)로 제제화될 수 있다.

<187> 경피 전달계를 가공하는데 적합한 용매는 당업자에게 공지되어 있으며, 저급 알콜, 예를 들어 에탄올 또는 이소프로필 알콜, 저급 케톤, 예를 들어 아세톤, 저급 카르복실산 에스테르, 예를 들어 에틸 아세테이트, 극성 에테르, 예를 들어 테트라히드로푸란, 저급 탄화수소, 예를 들어 헥산, 시클로헥산 또는 벤젠, 또는 할로겐화 탄화수소, 예를 들어 디클로로메탄, 클로로포름, 트리클로로트리플루오로에탄, 또는 트리클로로플루오로에탄이 포함된다. 적합한 용매는 저급 알콜, 저급 케톤, 저급 카르복실산 에스테르, 극성 에테르, 저급 탄화수소 및 할로겐화 탄화수소로부터 선택되는 1종 이상의 물질의 혼합물을 포함할 수도 있다.

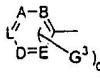
- <188> 경피 전달계를 위한 적합한 투과증진성 물질은 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 모노히드록시 또는 폴리 히드록시 알콜, 예를 들어 에탄올, 프로필렌 글리콜 또는 벤질 알콜, 포화 또는 불포화 C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> 지방 알콜, 예를 들어 라우릴 알콜 또는 세틸 알콜, 포화 또는 불포화 C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> 지방산, 예를 들어 스테아르산, 탄소원자수 24 이하 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸)의 포화 또는 불포화 지방산 에스테르, 또는 아세트산, 카프론산, 라우르산, 미리스틴산, 스테아르산 또는 팔미트산의 모노글리세린 에스테르, 또는 탄소원자수 총 24 이하의 포화 또는 불포화 디카르복실산의 디에스테르, 예를 들어 디이소프로필 아디페이트, 디이소부틸 아디페이트, 디이소프로필 세바케이트, 디이소프로필 말레이이트 또는 디이소프로필 푸마레이트가 포함된다. 추가의 투과증진성 물질로는 포스파티딜 유도체, 예를 들어 레시틴 또는 세팔린, 테르펜, 아미드, 케톤, 요소 및 이들의 유도체, 및 에테르, 예를 들어 디메틸 이소소르비드 및 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르가 포함된다. 적합한 투과증진성 제제는 모노히드록시 또는 폴리히드록시 알콜, 포화 또는 불포화 C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> 지방 알콜, 포화 또는 불포화 C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> 지방산, 탄소원자수 24 이하의 포화 또는 불포화 지방 에스테르, 총 탄소원자수 24이하의 포화 또는 불포화 디카르복실산의 디에스테르, 포스파티딜 유도체, 테르펜, 아미드, 케톤, 요소 또는 이들의 유도체, 및 에테르로부터 선택되는 1종 이상의 물질의 혼합물을 포함할 수도 있다.
- <189> 경피전달계를 위한 적합한 결합 물질은 당업자에게 공지되어 있으며, 폴리아크릴레이트, 실리콘, 폴리우레탄, 블록 중합체, 스티렌-부타디엔 공중합체, 및 천연 및 합성 고무가 포함된다. 셀룰로스 에테르, 유도체화된 폴리에틸렌 및 실리케이트를 기질 성분으로 사용할 수도 있다. 추가의 첨가제, 예를 들어 점성 수지 또는 오일을 첨가하여 기질의 점도를 증가시킬 수 있다.
- <190> 본원에 개시된 화학식 1의 화합물을 사용하는 모든 요법에 있어서, 일일 경구 투여량은 바람직하게는 총 체중의 kg 당 0.01 내지 200 mg일 것이다. 정맥내, 근육내, 피하 및 비경구적 주사를 비롯한 주사, 및 주입 기술을 사용하여 투여하는 경우 일일 투여량은 바람직하게는 총 체중의 kg 당 0.01 내지 200 mg일 것이다. 일일 직장 투여량은 바람직하게는 총 체중의 kg 당 0.01 내지 200 mg일 것이다. 일일 질내 투여량은 바람직하게는 총 체중의 kg 당 0.01 내지 200 mg일 것이다. 일일 국소는 바람직하게는 0.01 내지 200 mg의 투여량으로 하루에 1 내지 4회 투여될 것이다. 경피 농도는 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/kg의 일일 투여량을 유지하도록 요구될 것이다. 일일 흡입 투여량은 바람직하게는 총 체중의 kg 당 0.01 내지 10 mg일 것이다.
- <191> 당업자라면 구체적인 투여 방법은 다양한 요소에 따라 달라질 것이며, 이러한 요소들은 모두 치료제를 투여하는 경우에 통상적으로 고려되는 것임을 알 것이다. 그러나, 어떤 주어진 대상에 대한 특정 투여 수준은 사용된 특정 화합물의 활성, 대상의 연령, 대상의 체중, 대상의 전체적인 건강 상태, 대상의 성별, 대상의 식습관, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도, 약물 조합 및 치료를 행할 증상의 심도를 포함하지만 이에 한정되지는 않는 다양한 요소에 따라 달라질 것임을 또한 이해하여야 한다. 또한, 당업자라면 그가 통상의 치료 시험을 이용한 최적 치료 과정, 즉 치료 방식 및 정해진 일수 동안 화학식 1의 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염의 일일 투여 횟수를 정할 수 있음을 알 것이다.
- <192> <일반적인 제법>
- <193> 본 발명의 화합물은 공지된 화학 반응 및 방법에 의해 제조할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 하기 일반적인 제법은 독자가 KDR 저해제를 합성하는 것을 돋기 위해 제공되는 것이며, 하기 실험 부분에는 제조예를 설명하는 보다 상세한 특정 예가 제공된다.
- <194> 이러한 방법의 모든 변형 방법들은 하기에 구체적으로 정의하지는 않았지만 일반적인 문헌에 기술된 바와 같다. 주어진 기호 (즉, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> 또는 G<sup>4</sup>)로 나타낸 가변기 또는 치환기가 주어진 구조에서 1번 이상 사용되는 경우, 이러한 기 또는 치환기 각각은 해당 기호에 정의된 범위내에서 독립적으로 달라질 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 상기 정의된 바와 같이, 본 발명의 화합물은, 각각 0 내지 5개의 치환기 G<sup>1</sup>, G<sup>3</sup> 또는 G<sup>4</sup> (H는 아님)를 독립적으로 포함할 수 있는 고리 단위를 포함한다. 대조적으로, 하기 일반적인 방법의 반응식에서 G<sup>1</sup>, G<sup>3</sup> 또는 G<sup>4</sup> 치환기는 이러한 G<sup>1</sup>, G<sup>3</sup> 또는 G<sup>4</sup> 치환기가 구조내에 존재할 수 있는 경우를 나타내기 위해 이들의 정의에 H가 포함되는 것처럼 사용되어 있음을 유의해야 하며, 그림에서 쉽게 알 수 있다. 그러나, 이러한 비표준 용례에서는 G<sup>1</sup>, G<sup>3</sup> 또는 G<sup>4</sup>의 정의는 변하지 않는다. 따라서, 하기 일반적인 방법의 반응식을 위한 경우에만, G<sup>1</sup>, G<sup>3</sup> 또는 G<sup>4</sup>가 이들 G<sup>1</sup>, G<sup>3</sup> 또는 G<sup>4</sup> 정의에 기재된 잔기 이외에 H일 수도 있다. 최종 화합물은 수소가 아닌

$G^1$ ,  $G^3$  또는  $G^4$  기를 0 내지 5개 함유한다.

<195> 이러한 일반적인 방법에서, 변수 M은 잔기  $-(CR^4_2)p-$ 이고, 여기서 각 가변기 또는 치환기는 이 기호에 대해 앞서 정의된 범위내에서 독립적으로 달라질 수 있다.



<196> 변수  $Q^1$ 은 잔기  $L(G^3)_q$ 이고, 여기서 L은 N이고, 다른 가변기 또는 치환기 각각은 이 기호에 대해 앞서 정의된 범위내에서 독립적으로 달라질 수 있다.



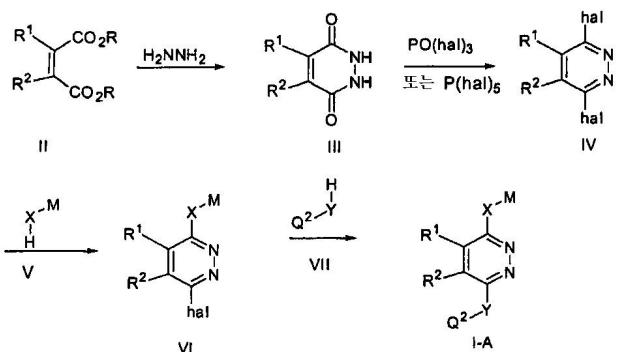
<197> 이러한 일반적인 방법에서, 변수  $Q^2$ 는 잔기  $L(G^3)_q$ 이고, 여기서 각 가변기 또는 치환기는 이 부호에 대해 앞서 정의된 범위내에서 독립적으로 달라질 수 있다.

<198> 청구된 각 임의의 관능기를 갖는 본 발명의 화합물은 하기 기재된 방법 각각에 의해서는 제조할 수 없음은 물론이다. 각 방법의 범위내에서, 반응 조건에 적합한 임의의 치환기가 사용되거나 또는 반응에 참여할 수 있는 관능기가 필요에 따라 보호된 형태로 존재하며, 각 보호기의 제거는 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 적절한 단계에서 완료된다.

<199> 일반적인 방법 A - X, M 및  $Q^2$ 가 상기 정의된 바와 같고, Y가  $-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-S-$ ,  $-CH_2-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-NH-$ 이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 연결된 탄소와 함께 융합 5-원 고리 방향족 헤테로사이클을 형성하며, hal이 할로겐 (Cl, Br, F 또는 I)이지만, 바람직하게는 Cl, Br 또는 F인 화학식 1-A의 화합물은 방법 A에 나타낸 반응 순서에 따라 편리하게 제조한다. 따라서, 당업자라면 참고 표에 기재된 상응하는 간행물의 방법에 따라 R이 저급 알킬인 화학식 II의 헤�테로사이클을 제조할 수 있다. 티오펜-2,3-디카르복실산 (표 엔트리 1) 및 피라졸-3,4-디카르복실산 (표 엔트리 10)의 경우, 카르복실산을 환류하에 상응하는 알콜 및 촉매 미네랄 산 (통상적으로 황산)으로 처리하여 메틸 또는 에틸 에스테르로 전환시킨다. 화학식 II의 디에스테르를 히드라진 수화물로 처리하여 중간체 III을 얻는다 (구체적인 반응 조건에 대하여는 문헌 (Robba, M.; Le Guen, Y. Bull. Soc. Chem. Fr.. 1970 12 4317)을 참조). 화합물 III를 할로겐화제, 예를 들어 인 옥시클로라이드, 인 옥시브로마이드, 인 펜타브로마이드 또는 인 펜타클로라이드로 처리하여 디 할로 중간체 IV를 얻는다. 디클로로 또는 디브로모 중간체를 (필요한 경우) 불화수소와 반응시켜 디플루오로 중간체로 전환시킬 수 있다. 이후의 단계에서 요오드화칼륨 또는 요오드화테트라부틸암모늄과 같은 요오도 시약을 사용함으로써, 요오도 중간체는 순수한 물질로서 분리되는 것이 아니라 반응 혼합물로 형성된다. 디 할로 중간체 IV를 환류 알콜 또는 기타 적합한 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 (THF), 디메톡시에탄 (DME), 디메틸포름아미드 (DMF) 또는 디메틸су 폭사이드 (DMSO) 등 중에서 화합물 V의 친핵체로 처리하여 화학식 VI의 중간체를 얻는다. 이러한 축합반응은 용매 무함유 용융물 중에서 수행될 수 있으며, HCl과 같은 산이나 또는 트리에틸아민 또는 1,8-디아조비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU)과 같은 염기에 의해 촉매할 수 있다. 화학식 VI의 화합물을 화학식 VII의 화합물과 일반적으로 실온 내지 환류 온도 사이에서 적합한 비양성자성 용매, 예를 들어 DMSO, DMF 중에서 또는 종종 DBU 또는 CsCO<sub>3</sub>와 같은 염기성 촉매와 함께 용매 없이, 또는 크라운 에테르, 예를 들어 18-크라운-6 중에서 반응시켜 본 발명의 화학식 1-A의 화합물을 얻는다. 당업자라면 출발 물질의 특성에 따라 적합한 용매, 촉매 (사용되는 경우) 및 온도가 선택된다는 것을 알 것이다. 화학식 V 및 VII의 중간체는 흔히 시판되거나 또는 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 편리하게 제조된다. 예를 들어, Y가  $-CH_2-O-$ 이고  $Q^2$ 가 2-아미노카르보닐기 ( $2-CO NH_2$ )에 의해 치환된 4-페리딜인 화합물 VII의 제법에 관하여는 문헌 (Martin, I., et al. Acta. Chem. Scand.. 1995 49 230)을 참조한다.

&lt;200&gt;

&lt;방법 A&gt;



&lt;201&gt;

&lt;202&gt;

&lt;출발 물질 II의 제법에 대한 참고 표&gt;

|  |  |
|--|--|
|  | 2 가산의 경우 : Heffner, R.; Joullie, M. <i>Synth. Commun.</i> . 1991 21(8&9) 1055. 2 가산은 측체 황산 함유 메탄을 중 환류하여 디메틸 에스테르로 전환시킬 수 있음   |
|  | Erlenmeyer, H.; von Meyenburg, H. <i>Helv. Chim. Acta.</i> 1937 20 204.  |
|  | 시판됨  |
|  | Bickel, H.; Schmid, H., <i>Helv. Chim. Acta.</i> 1953 36 664.  |
|  | Nicolaus, Mangoni. <i>Gazz. Chim. Ital.</i> 1956 86 757.   |
|  | Alder, Rickert. <i>Chem. Ber.</i> 1937 70 1354.  |
|  | Nicolaus, Mangoni. <i>Gazz. Chim. Ital.</i> 1956 86 757.   |
|  | Sice, J. J. <i>Org. Chem.</i> 1954 19 70.  |
|  | Tanaka, Y. <i>Tetrahedron.</i> 1973 29 3271.   |
|  | 2 가산 : Tyupalo, N.; Semenyuk, T.; Kolbasina, O. <i>Russ. J. Phys. Chem.</i> 1992 66 463. 그 가산은 측체 황산 함유 메탄을 중 환류하여 디메틸 에스테르로 전환시킬 수 있음. 또는 디에스테르는 디메틸 아세탈랜디카르복실레이트와 디아조메탄과의 반응에 의해 제조됨 |

&lt;203&gt;

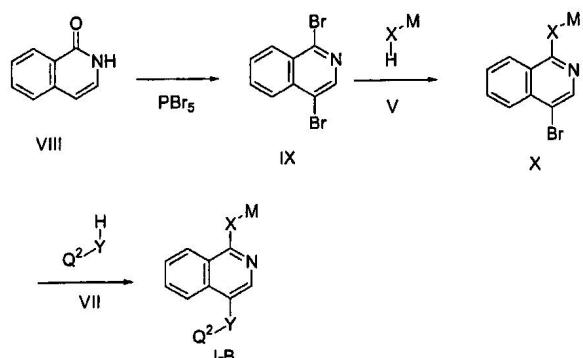
&lt;204&gt;

일반적인 방법 B - M, X 및 Q<sup>2</sup>가 상기 정의된 바와 같고 Y가 -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -O-, -S- 또는 -NH-인 화학식 1-B의 화합물은 방법 B에 나타낸 바와 같이 편리하게 제조된다. 문현 (Tomisawa and Wang, *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 1973, 2607, 2612)에 기술된 방법에 따라, 이소카르보스티릴 VIII을 용융물 중 PBr<sub>5</sub>와 반응 시켜 1,4-디브로모이소퀴놀린 IX를 얻는다. 중간체 IX를 환류 알콜 중 화학식 V의 친핵체로 처리하여 화학식 X의 중간체를 얻는다. 이러한 축합반응은 또한 용매 무함유 용융물 중에서 수행될 수 있으며, HCl과 같은 산 또는 트리에틸아민 또는 1,8-디아조비시클로[5.4.0]운테크-7-엔 (DBU)과 같은 염기에 의해 촉매할 수 있다. 화학식 X의 화합물을 화학식 VII의 화합물과 승온에서 적합한 비양성자성 용매, 예를 들어 DMSO, DMF 중에서 또는

종종 DBU 또는  $\text{CsCO}_4$ 와 같은 염기성 촉매와 함께 용매 없이 반응시켜 본 발명의 화학식 1-B의 화합물을 얻는다. 이 방법은 Y가  $-\text{CH}_2\text{-S-}$  또는  $-\text{S-}$ 인 경우 가장 유용하다.

&lt;205&gt;

&lt;방법 B&gt;



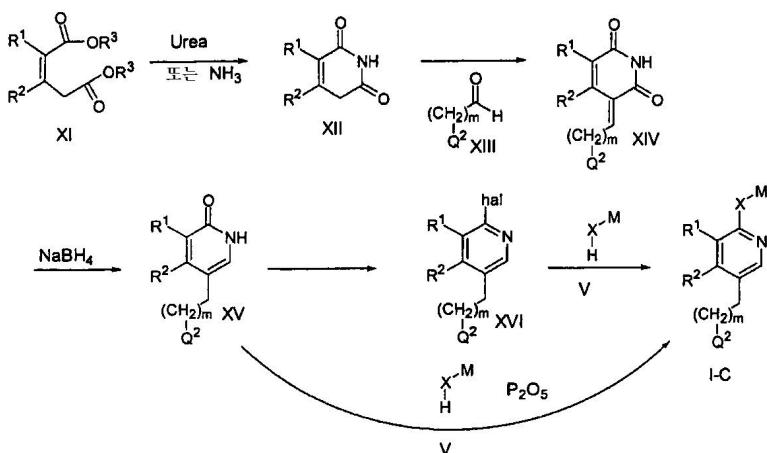
&lt;206&gt;

&lt;207&gt;

일반적인 방법 C - M, X,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , m 및  $\text{Q}^2$ 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 1-C의 화합물은 방법에 C에 나타낸 반응 순서에 따라 편리하게 제조된다. 이 방법에서, m은 바람직하게는 0이고  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 이들이 연결되는 탄소와 함께 융합 벤젠 또는 융합 5-원 고리 방향족 혼합화물을 형성한다. 출발 물질 XI은 시판되거나 또는 하기 참고 표에 나타낸 바와 같이 당업자에 의해 제조된다. 출발 물질 XI을 요소 또는 암모니아와 일반적으로 승온 및 압력 (암모니아의 경우)하에 반응시켜 이미드 XII를 얻는다. 이미드를 환류하여 아세트산 및 피페리딘 중 알데히드 XIII과 반응시켜 중간체 XIV를 얻는다. 문헌 (I.W. Elliott and Y. Takekoshi (J. Heterocyclic Chem. 1976 13, 597))에 기재된 일반적인 방법에 따라 XIV을 메탄올 또는 기타 적합한 용매 중에서 봉소수소화나트륨과 반응시켜 중간체 XV을 얻는다. XV을 적합한 할로겐화제, 예를 들어  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{POBr}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{PBr}_5$  또는 염화티오닐로 처리하여 할로 중간체 XVI를 얻고, 이를 환류 알콜 중 화학식 V의 친핵체와 반응시켜 본 발명의 화학식 1-C의 화합물을 얻는다. 이러한 축합반응은 또한 용매 무함유 용융물 중에서 수행될 수 있으며,  $\text{HCl}$ 과 같은 산 또는 트리에틸아민 또는 1,8-디아조비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU)과 같은 염기에 의해 촉매할 수 있다. 또는, 시약 V를 중간체 XV과 축합반응시키되 이들 두 성분을 용융물 중  $\text{P}_2\text{O}_5$ 와 함께 가열하여 본 발명의 화학식 1-C의 화합물을 얻는다. 이 마지막 방법은 X가 아민 링커인 경우에 특히 효과적이다.

&lt;208&gt;

&lt;방법 C&gt;



&lt;209&gt;

&lt;210&gt; &lt;출발 물질의 제법에 대한 참고 표&gt;

|  |   |
|--|---|
|  | 시판됨   |
|  | 시판됨   |
|  | D.E. Ames and O. Ribeiro, <i>J. Chem. Soc., Perkin Trans. I</i> 1975, 1390. |
|  | J.R. Carson and S. Wong, <i>J. Med. Chem.</i> 1973, 16, 172.                |
|  | K. Yasuyuki, et al., <i>J. Org. Chem.</i> 1986, 51, 4150.                   |
|  | Schneller, et al., <i>J. Med. Chem.</i> 1978, 21, 990.                      |
|  | R.K. Robins et al., <i>J. Org. Chem.</i> 1963, 28, 3041.                    |
|  | P. Gupta, et al., <i>J. Heterocycl. Chem.</i> 1986, 23, 59.                 |
|  | R. B. Meyer, et al., <i>J. Heterocycl. Chem.</i> 1980, 17, 159.             |

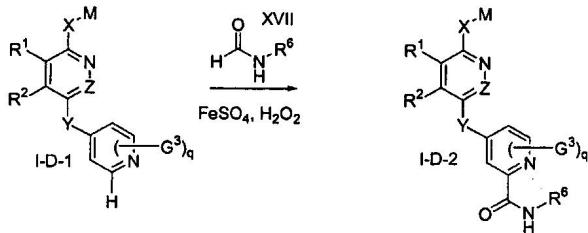
&lt;211&gt;

&lt;212&gt;

일반적인 방법  $D - R^1, R^2, R^6, M, X, Y, G^3$  및  $Z$ 가 상기 정의된 바와 같고  $q$ 가 0 또는 1인 화학식 1-D-1의 화합물은 방법 D에 나타낸 반응 순서에 따라 편리하게 제조된다. 따라서, 문현 (Minisci et al., *Tetrahedron*, 1985, 41, 4157)에 기재된 방법에 따라 과산화수소 및 철 염의 존재하에 포름아미드 (XVII)를 사용하여 피리딘 치환 피리다진 또는 피리딘 (I-D-1)을 화학식 (I-D-2)의 치환된 2-아미노카르보닐 피리딘으로 관능화한다. 이 방법은  $R^1$  및  $R^2$ 가 함께 융합 방향족 헤테로사이클 또는 융합 방향족 카르보사이클을 구성하는 경우에 최적으로 수행된다.  $Z$ 가 CH이고  $R^1$  및  $R^2$ 가 융합 방향족을 형성하지 않는 경우,  $Z$ 가  $CCONHR^6$ 인 이성질체 부가 생성물이 형성될 수 있으며, 그러한 경우, 이 생성물을 크로마토그래피에 의해 목적하는 생성물로부터 제거한다.

&lt;213&gt;

&lt;방법 D&gt;



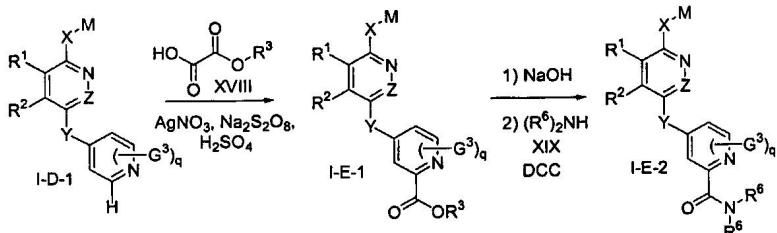
&lt;214&gt;

&lt;215&gt;

일반적인 방법 E -  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ , M, X, Y,  $G^3$  및 Z가 상기 정의된 바와 같고 q가 0 또는 1이고  $R^3$ 가 저급 알킬인 화학식 1-E-1 및 I-E-2의 화합물은 방법 E에 나타낸 반응 순서에 따라 편리하게 제조된다. 따라서, 문헌 (Coppa, F. et al., Tetrahedron Letters, 1992, 33 (21), 3057)에 기재된 방법에 따라  $S_2O_8^{2-}$ , 산 및 촉매량의  $AgNO_3$ 의 존재하에 모노알킬옥살레이트 (XVIII)를 사용하여 피리딘 치환 피리다진 또는 피리딘 (I-D-1)을 화학식 (I-E-1)의 치환된 2-알콕시카르보닐 피리딘으로 관능화한다. 이어서, 에스테르를 메탄올/물 중 수산화나트륨과 같은 염기로 가수분해하여  $R^3$ 가 H인 화학식 1-E-1의 화합물을 얻는다. 특히,  $R^6$ 는 H가 아닌 화합물을 포함하여  $R^6$ 기가 상기에 독립적으로 정의되어 있는 화학식 1-E-2의 화합물은 DCC (디시클로헥실카르보디이미드)와 같은 커플링제의 존재하에 산 (I-E-1,  $R^3 = H$ )을 아민 XIX로 처리하여 편리하게 제조한다. 이 방법은  $R^1$  및  $R^2$ 가 함께 융합 방향족 혜테로사이클 또는 융합 방향족 카르보사이클을 구성하는 경우에 최적으로 수행된다. Z가 CH이 고  $R^1$  및  $R^2$ 가 융합 방향족을 형성하지 않는 경우, Z가  $CCO_2R^3$ 인 이성질체 부가 생성물이 제1 단계에서 형성될 수 있으며, 그러한 경우, 이 생성물은 크로마토그래피에 의해 목적 생성물로부터 제거한다.

&lt;216&gt;

&lt;방법 E&gt;



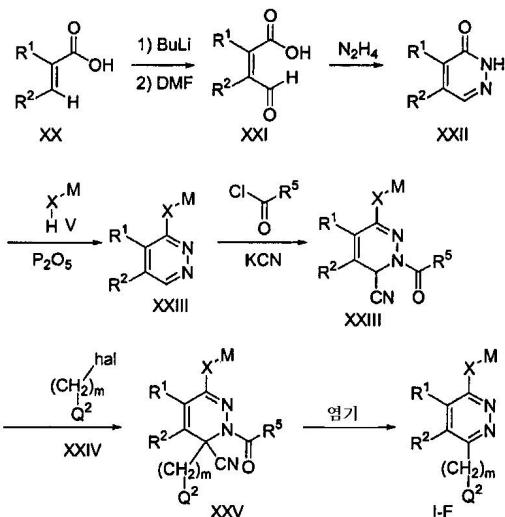
&lt;217&gt;

&lt;218&gt;

일반적인 방법 F - M, Q<sup>2</sup> 및 X가 상기 정의된 바와 같고, m이 1 내지 5의 정수이고,  $R^1$  및  $R^2$ 가 이들이 연결된 탄소와 함께 융합 5-원 고리 방향족 혜테로사이클을 형성하는 화학식 1-F의 화합물은 방법 F에 나타낸 반응 순서에 따라 제조할 수 있다. 쉽게 이용할 수 있는 혜테로시클릴카르복실산 출발 물질 XX를 부틸 리튬과 반응시킨 다음, 디메틸포름아미드와 반응시켜 구조식 XXI의 알데히드를 얻는다. XXI을 히드라진과 반응시켜 피리다진 XXII를 얻는다. XXII를 적합한 할로겐화제, 예를 들어  $POCl_3$ ,  $POBr_3$ ,  $PCl_5$ ,  $PBr_5$  또는 염화티오닐로 처리하여 할로 중간체를 얻고, 이를 환류 알콜 중 화학식 V의 친핵체와 반응시켜 화학식 XXIII의 중간체 화합물을 얻는다. 이러한 축합반응은 또한 용매 무함유 용융물 중에서 수행될 수 있으며,  $HCl$ 과 같은 산 또는 트리에틸아민 또는 1,8-디아조비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU)과 같은 염기에 의해 촉매할 수 있다. 또는, 시약 V를 중간체 XVII와 축합반응시키되 이들 두 성분을 용융물 중  $P_2O_5$ 와 함께 가열하여 화합물 XXII를 얻을 수 있다. 이 마지막 방법은 X가 아민 링커인 경우에 특히 효과적이다. 할라이드 XXIV를 사용한 레이세르트 (Reissert) 화합물 XXIII의 형성 및 알킬화를 문헌 (F.D. Popp, Heterocycles, 1980, 14, 1033)의 일반적인 방법에 기재된 바와 같이 수행하여 구조식 XXV의 중간체를 얻는다. 이어서, XXV를 염기로 처리하여 본 발명의 화합물 I-F를 얻는다.

&lt;219&gt;

&lt;방법 F&gt;



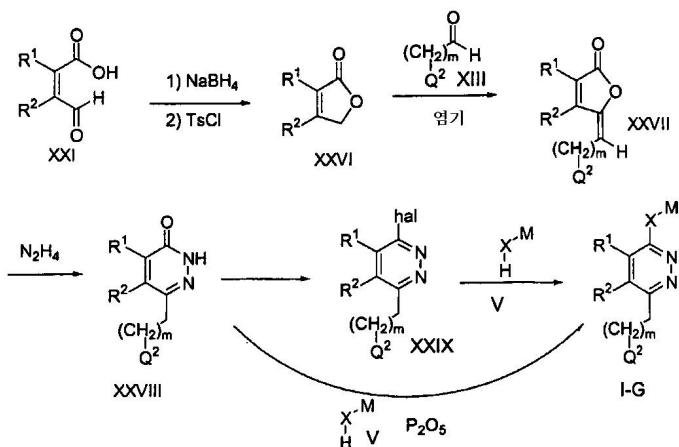
&lt;220&gt;

&lt;221&gt;

일반적인 방법 G - M, Q<sup>2</sup> 및 X가 상기 정의된 바와 같고, m이 1 내지 4의 정수이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 이들이 연결된 탄소와 함께 융합 5-원 고리 헤테로사이클을 형성하는 화학식 1-G의 화합물은 방법 G에 나타낸 바와 같은 반응 순서에 따라 제조할 수 있다. 방법 F로부터의 알데히드 XXI를 봉소수소화나트륨으로 환원시켜 히드록시산을 얻고, 이를 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 톨루엔솔포닐 클로라이드를 사용하여 락тон화시켜 락톤 XXVI를 얻을 수 있다. 환류하에 일반적으로 메탄올과 같은 용매 중에서 메톡시화나트륨과 같은 염기의 존재하에 중간체 XXVI를 알데히드 XIII와 축합반응시켜 구조식 XXVII의 중간체를 얻는다. XXVII를 100 내지 150 °C의 온도에서 히드라진, 바람직하게는 히드라진 수화물과 반응시켜 구조식 XXVIII의 중간체를 얻는다. 중간체 XXVIII를 본 발명의 구조식 I-G의 화합물로 전환시키는 것은 방법 C에 기재된 바와 같은 방법에 의해 XV보다는 XXVIII를 사용하여 수행된다.

&lt;222&gt;

&lt;방법 G&gt;



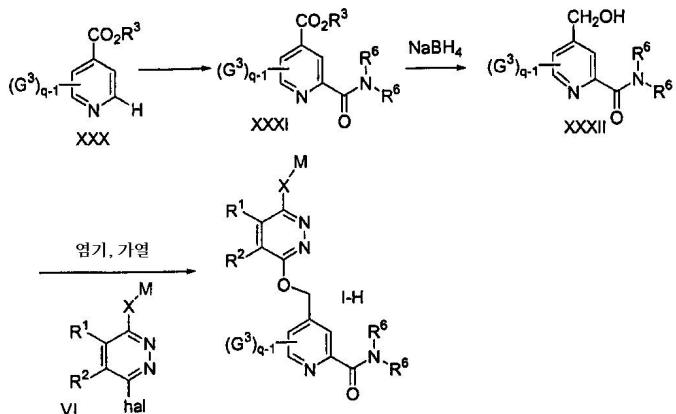
&lt;223&gt;

&lt;224&gt;

일반적인 방법 H - R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, M, X, R<sup>6</sup>, q 및 G<sup>3</sup>가 상기 정의된 바와 같은 화학식 1-H의 화합물은 방법 H에 나타낸 반응 순서에 따라 편리하게 제조된다. 따라서, 문헌 (Martin, I.; Anvelt, J.; Vares, L.; Kuehn, I.; Claesson, A. Acta Chem. Scand. 1995, 49, 230-232)에 기재된 방법 또는 I-D-1을 용이하게 입수 가능한 피리딘-4-카르복실산 에스테르 XXX로 치환하는 상기 방법 D 또는 E를 이용하여 XXX를 XXXI로 전환시킨다. 이어서, 아미드 치환체가 변하지 않도록 NaBH<sub>4</sub>와 같은 온화한 환원제를 사용하여 마틴 (Martin) 등의 상기 문헌에 기재된 바와 같이 에스테르를 환원시켜 알콜 XXXII를 얻는다. 이어서, 이 알콜을 무수 조건하에 DBU 또는 CsCO<sub>4</sub>와 같은 염기와 함께 방법 A로부터의 할로페라다진 VI와 반응시켜 본 발명의 화학식 1-H의 화합물을 얻는다.

&lt;225&gt;

&lt;방법 H&gt;



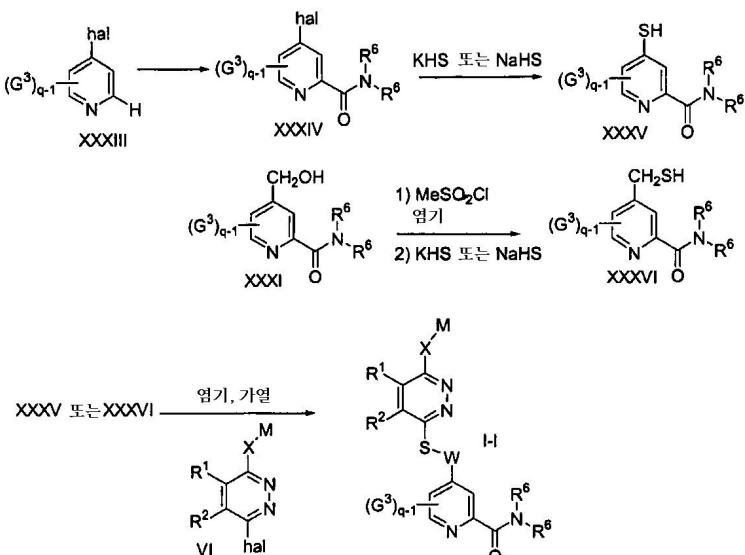
&lt;226&gt;

&lt;227&gt;

일반적인 방법 I -  $R^1$ ,  $R^2$ , M, X,  $R^6$ , q 및  $G^3$ 가 상기 정의된 바와 같고, W가 하나의 결합 또는  $-\text{CH}_2-$ 인 본 발명의 화학식 1-I의 화합물은 방법 I에 나타낸 반응 순서에 따라 편리하게 제조된다. 이 방법은 q가 1이고 XXXIII가 4-클로로피리딘인 경우에 특히 유용하다. 또는, 이 방법에서 다른 4-할로피리딘, 예를 들어 4-플루오로피리딘 또는 4-브로모피리딘을 사용할 수 있다. 따라서, 상기 방법 D 또는 E의 일반적인 방법을 이용하여 I-D-1을 4-할로피리딘으로 치환하여, 쉽게 입수할 수 있는 4-할로피리딘 XXXIII를 화학식 XXXIV의 중간체로 전환시킨다. XXXIV를 아황산수소칼륨 또는 아황산수소나트륨과 반응시켜 화학식 XXXV의 티올을 얻는다. 또는, 방법 H로부터의 중간체 XXXII의 알콜 관능기를 메탄술포닐 클로라이드 및 적합한 염기, 예를 들어 중합체 물질 형성이 최소화되도록 냉각하의 트리에틸아민과 반응시켜 이탈기로 전환시키고, 생성된 중간체를 아황산수소칼륨 또는 아황산수소나트륨과 반응시켜 화학식 XXXVI의 티올을 얻는다. 화학식 XXXV 또는 화학식 XXXVI의 티올을 방법 A로부터의 중간체 VI 및 적합한 염기, 예를 들어 DMF 또는 다른 적합한 무수 용매 중에서 또는 용매 부재하에 디이소프로필에틸아민 또는  $\text{CsCO}_4$ 와 반응시켜 I-D-9을 얻는다.

&lt;228&gt;

&lt;방법 I&gt;



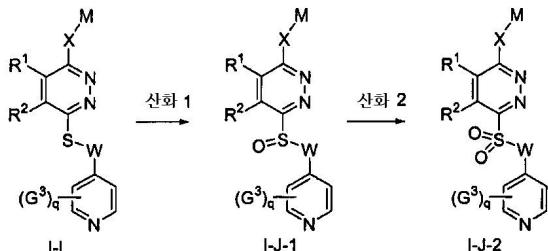
&lt;229&gt;

&lt;230&gt;

일반적인 방법 J -  $R^1$ ,  $R^2$ , M, X, W 및  $G^3$ 가 상기 정의된 바와 같고 구조내에 술품사이드 또는 술폰을 갖는 화학식 1-J-1 또는 1-J-2의 화합물과 같은 본 발명의 화합물은 방법 J에 나타낸 반응 순서에 따라 편리하게 제조된다. 방법 I로부터의 대표 구조식 I-I에 나타낸 바와 같이 치환기  $G^1$ ,  $G^3$  또는  $G^4$ 의 일부 또는 Y의 일부로서 티오에테르기를 포함하는 본 발명의 화합물을, 염화메틸렌 또는 클로로포름 중 1 당량의 m-클로로피벤조산으로 처리하거나 (MCPBA, Synth. Commun., 26, 10, 1913-1920, 1996) 또는 0 °C 내지 실온에서 메탄올/물 중 과요오드 산나트륨으로 처리하여 (J. Org. Chem., 58, 25, 6996-7000, 1993) I-J-1과 같이 술품사이드 잔기를 갖는 본 발명의 화합물로 전환시킬 수 있다. 다양한 N 산화물과 술폰 I-J-2의 혼합물로 구성된 예상된 부가 생성물은

크로마토그래피법으로 제거할 수 있다. 추가 당량의 MCPBA, 바람직하게는 아세트산/물 중 과망간산칼륨을 사용하거나 (Eur. J. Med. Chem. Ther., 21, 1, 5-8, 1986) 또는 아세트산 중 과산화수소를 사용하여 (Chem. Heterocycl. Compd., 15, 1085-1088, 1979) 술폰 I-J-2를 얻는다. 원치않는 N 산화물이 상당량 생성되는 경우, 탄소 상 팔라듐 촉매를 사용하여 이들을 에탄올/아세트산 중에서 수소화하여 목적하는 술폐사이드 또는 술폰으로 다시 전환시킬 수 있다 (Yakugaku Zasshi, 69, 545-548, 1949, Chem. Abstr. 1950, 4474).

&lt;231&gt; &lt;방법 J&gt;

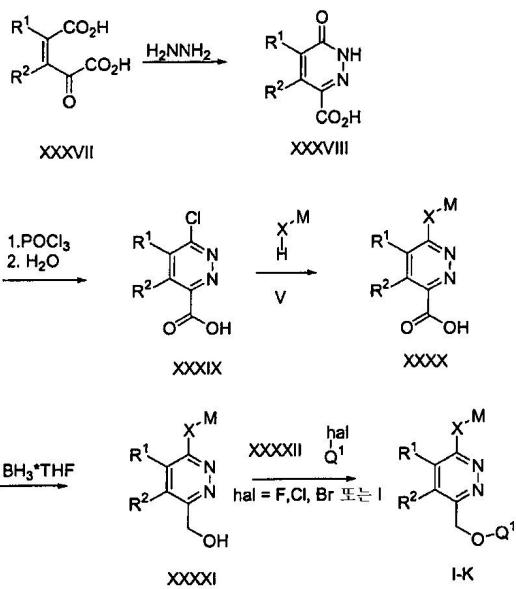


&lt;232&gt;

일반적인 방법 K - R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, M, X 및 Q<sup>1</sup>이 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화학식 1-K의 화합물은 방법 K에 나타낸 반응 순서에 따라 편리하게 제조된다. 당업자라면 문헌에 공지된 방법을 이용하여 구조식 XXXVII의 출발 물질을 제조할 수 있다. 예를 들어, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 이들이 연결된 탄소와 함께 2,3-치환된 티오펜, 푸란, 피롤, 시클로펜타디에닐, 옥사졸 또는 티아졸을 형성하는 화합물 XXXVII은 문헌 (J. Org. Chem., 1981, 46, 211)에 기재된 일반적인 화학반응을 이용하여 처음에 형성된 tert-부틸 에스테르를 트리플루오로아세트산으로 가수분해하여 제조한다. 피라졸 출발 물질은 2-옥소-3-펜틴-1,5-디오산 (J. Chem. Phys. 1974, 60, 1597)을 디아조메탄과 반응시켜 제조할 수 있다. R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 이들이 연결된 탄소와 함께 페닐을 형성하는 출발 물질은 문헌 (Cymerman-Craig et al., Aust. J. Chem. 1956, 9, 222, 225)에 기재된 방법에 의해 제조한다. R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 저급 알킬인 화학식 XXXVII의 화합물은 스위스 특허 제482415호 (Chem. Abstr. 120261u, 1970)에 개시된 방법에 따라 편리하게 제조한다. 이어서, 화학식 XXXVII의 조 2가산을 히드라진으로 처리하여 피리다지논 XXXVIII을 얻는다 (구체적인 반응 조건에 대하여는 문헌 (Vaughn, W. R.; Baird, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1946 68 131 4)을 참조). 피리다지논 XXXVIII을 염소화제, 예를 들어 인 옥시클로라이드로 처리하여 중간체 디클로로 종을 얻고, 이를 수용액으로 가수분해 처리하여 클로로피리다진 XXXIX을 얻는다. 클로로산 XXXIX을 DMF와 같은 용매 중에서 또는 용매 부재하에 수소화나트륨과 같은 염기의 존재하에 화학식 V의 친핵체로 처리한다. 생성된 산 XXXX를 문헌 (Tilley, J. W.; Coffen D. L. Schaer, B. H.; Lind, J. J. Org. Chem. 1987 52 2469)의 방법에 따라 BH<sub>3</sub> · THF와 같은 환원제로 환원시킨다. 생성물 알콜 XXXXI을 염기 및 임의로 치환된 4-할로-피리딜, 임의로 치환된 4-할로-피리미딜 또는 임의로 치환된 4-할로-피리다질 (XXXXII)과 반응시켜 본 발명의 화학식 1-K의 화합물을 얻는다 (구체적인 반응 조건에 대하여는 문헌 (Barlow, J. J.; Block, M. H.; Hudson, J. A.; Leach, A.; Longridge, J. L.; Main, B. g.; Nicholson, S. J. Org. Chem. 1992 57 5158)을 참조).

&lt;234&gt;

&lt;방법 K&gt;

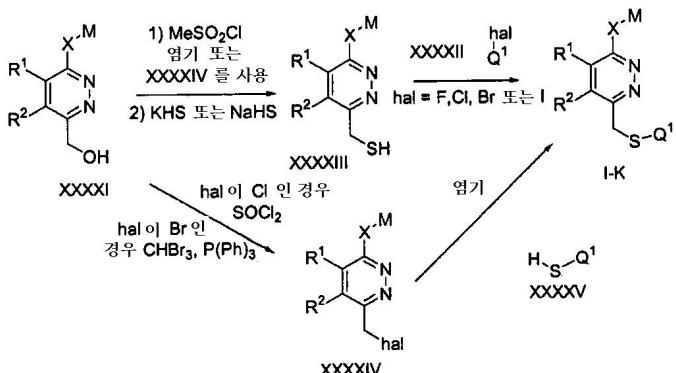


&lt;235&gt;

<236> 일반적인 방법 L -  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , M, X 및  $\text{Q}^1$ 이 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화학식 1-L의 화합물은 방법 L에 나타낸 반응 순서에 따라 편리하게 제조한다. 즉, 방법 K로부터의 화합물 XXXXI의 알콜을 적합한 염기의 존재하에 메탄술포닐 클로라이드와 반응시킨 다음, 황화수소칼륨 또는 황화수소나트륨과 반응시켜 티올 XXXXIII을 얻는다. 이어서, 티올을 트리에틸아민과 같은 적합한 염기의 존재하에 방법 K로부터의 4-할로페리딘 XXXXII와 반응시켜 본 발명의 화합물 I-K를 얻는다. 또는, 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 화합물 XXXXI을 화학식 XXXXIV의 할로 중간체로 전환시키고 할라이드를 티올 XXXXV와 반응시켜 I-K를 얻는다. 또한, 중간체 XXXXIV를 KHS 또는 NaHS로 처리하여 중간체 XXXXIII로 전환시킬 수도 있다. 시약 XXXXV는 4-메르캅토피리딘과 같이 시판되거나 또는 상기 방법 I에 의해서와 같이 당업자에 의해 제조될 수 있다.

&lt;237&gt;

&lt;방법 L&gt;



&lt;238&gt;

&lt;실험&gt;

&lt;240&gt;

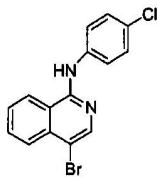
제조예 1: 1-(4-클로로페닐아미노)-4-(4-파리딜티오)이소퀴놀린의 제조



&lt;241&gt;

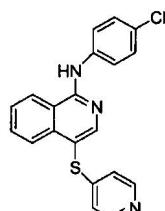
<242> 단계 1: 중간체 A의 제조: 이소카르보스티릴 2.90 g (19.07 mMol) 및 인 펜타브로마이드 14.40 g (33.68 mMol)의 혼합물을 140 °C에서 함께 용융시켰다. 용융물은 적색 액체로 되었고, 약 10분 후, 반응 혼합물을 고화하여 냉각시켰다. 반응 혼합물을 분쇄하여 빙수에 넣었다. 생성된 고체를 여과하고 공기로 건조시켰다. 중

량: 5.50 g, 수율: 96 %, mp. = 94 - 96 °C. R<sub>f</sub> = 0.66 (헥산 중 40 % 에틸 아세테이트에서).



&lt;243&gt;

**단계 2:** 단계 1로부터의 1,4-디브로모이소퀴놀린 (중간체 A) 1.00 g (3.49 mMol)과 4-클로로아닐린의 혼합물을 140 °C에서 함께 용융시켰다. 반응 혼합물은 진한 적색 액체로 되었고, 약 10분 후, 반응 혼합물을 고화하여 얻었다. 반응 혼합물을 깨뜨려 50/50 메탄올/THF 혼합물로 분쇄한 다음, 여과하고, 추가의 정제 없이 공기로 건조하였다. 중량: 0.75 g, 수율: 64.4%, mp. = 260 - 263 °C. R<sub>f</sub> = 0.58 (헥산 중 40 % 에틸 아세테이트에서).

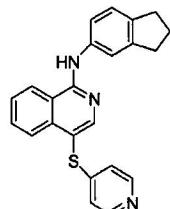


&lt;245&gt;

**단계 3:** 1-(4-클로로아닐린)-4-브로모이소퀴닐린 0.05 g (0.1498 mMol)과 4-메르캅토피리딘 0.02 g (0.18 mMol)의 혼합물을 배합하고 140 °C에서 약 10분 동안 함께 용융시켰다. 생성된 반응 혼합물을 용매로서 헥산 중 5 % 메탄올을 사용하여 1000 미크론 프렙 (prep) 플레이트상에서 정제하였다. 중량: 0.0103 g, 수율: 19 %, mp. 192 - 195 °C. R<sub>f</sub> = 0.50 (헥산 중 40 % 에틸 아세테이트에서).

&lt;247&gt;

제조예 2: 1-(인단-5-일아미노)-4-(4-페리딜티오)이소퀴놀린의 제조

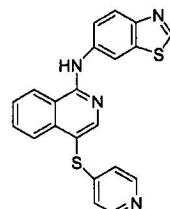


&lt;248&gt;

제조예 1의 제법에 사용된 방법을 이용하여 단계 2에서 4-클로로아닐린을 5-아미노인단으로 치환하여 표제 화합물을 제조하였다. Mp. 100 - 103 °C, TLC R<sub>f</sub> 0.40 (헥산 중 40 % 에틸 아세테이트).

&lt;250&gt;

제조예 3: 1-(벤조티아졸-6-일아미노)-4-(4-페리딜티오)이소퀴놀린의 제조



&lt;251&gt;

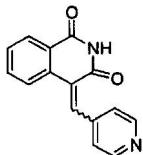
제조예 1의 제법에 사용된 방법을 이용하여 단계 2에서 4-클로로아닐린을 6-아미노벤조티아졸로 치환하여 표제 화합물을 제조하였다.

&lt;253&gt;

TLC R<sub>f</sub> 0.36 (5 % 메탄올/염화메틸렌); MS = 387

&lt;254&gt;

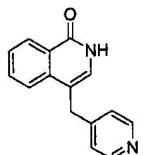
## 제조예 4: 1-(4-클로로페닐아미노)-4-(4-피리딜메틸)이소퀴놀린의 제조



&lt;255&gt;

&lt;256&gt;

**단계 1:** 아세트산 (25 mL) 중 호모프탈이미드 (770 mg, 4.78 mmol), 4-피리딘카르복스알데히드 (0.469 mL, 4.78 mmol) 및 피페리딘 (0.5 mL)의 혼합물을 환류하여 1시간 동안 가열하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시켰다. 고체 생성물을 여과하여 제거하고, 물로 세척하고 (4 x 10 mL), 진공 건조시켜 상기 화합물의 Z 및 E 이성질체 혼합물 920 mg (3.67 mmol, 수율: 77 %)을 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 복합 양성자 신호는 E 및 Z 이성질체 모두의 존재로 인해 방향족 영역에서 나타남. MS ES  $251 (\text{M}+\text{H})^+$ ,  $252 (\text{M}+2\text{H})^+$ .



&lt;257&gt;

&lt;258&gt;

**단계 2:** 0 °C에서 메탄올 (250 mL) 중 출발 물질 (1.70 g, 6.8 mmol)의 혼탁액에 봉소수소화나트륨 (3.0 g, 79 mmol)을 서서히 가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하여 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, 10분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 열음을 포함한 물 (100 mL)을 가하고, 2 N HCl 용액을 사용하여 pH를 2로 조정하였다. 10분 동안 교반하고, 용액의 pH가 약 11이 될 때까지 2 N NaOH를 가하였다. 생성된 용액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 100 mL)로 추출하였다. 모아진 유기층을 수획하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (1:10 v/v 메탄올-디클로로메탄)로 정제하여 고체인 표제 화합물 400 mg을 얻었다 (1.70 mmol, 수율: 25 %).

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOH-d}_4$ )

8.33-8.39 (m, 4H), 7.50-7.68 (m, 3H), 7.30-7.31 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.15 (s, 2H);  
MS ES  $237 (\text{M}+\text{H})^+$ ,  $238 (\text{M}+2\text{H})^+$ ; TLC (1:10 v/v 메탄올-디클로로메탄)  $R_f = 0.40$ .



&lt;260&gt;

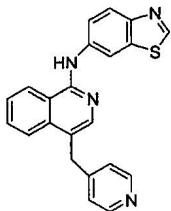
&lt;261&gt;

**단계 3:** 4-클로로아닐린 (178 mg, 1.40 mmol), 인 펜톡사이드 (396 mg, 1.40 mmol) 및 트리에틸아민 하이드로 클로라이드 (193 mg, 1.40 mmol)의 혼합물을 아르곤하에 200 °C에서 1.5시간 동안 또는 균질한 용융물이 형성될 때까지 가열 및 교반하였다. 용융물에 출발 물질 (82 mg, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 200 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고상의 흑색 덩어리를 100 °C로 냉각시켰다. 메탄올 (5 mL) 및 물 (10 mL)을 가하고, 흑색 덩어리가 용해될 때까지 반응 혼합물을 초음파처리하였다. 디클로로메탄 (40 mL)을 가하고, 농축 암모니아 (약 2 mL)를 가하여 혼합물의 pH를 10으로 조정하였다. 유기층이 분리된 다음, 수층을 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 20 mL). 모아진 유기층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 예비 TLC 플레이트 (1:10 v/v 메탄올-디클로로메탄)로 정제하여 황색 고체인 표제 화합물 26 mg (0.08 mmol, 수율: 22 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.55~7.77 (m, 5H), 7.27~7.33 (m, 4H), 4.31 (s, 2H); MS ES 346 (M+H)<sup>+</sup>; TLC (1:10 v/v 메탄올-디클로로메탄) R<sub>f</sub> = 0.45.

&lt;262&gt;

&lt;263&gt; 제조예 5: 1-(벤조티아졸-6-일아미노)-4-(4-파리딜메틸)-이소퀴놀린의 제조



&lt;264&gt;

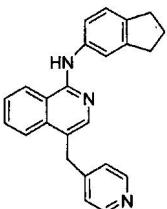
&lt;265&gt; 제조예 4의 제법에 사용된 방법을 이용하여 단계 3에서 4-클로로아닐린을 6-아미노벤조티아졸로 치환하여 표제 화합물을 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR

(MeOH-d<sub>4</sub>) 9.08 (s, 1H), 8.37~8.59 (m, 4H), 7.79~8.01 (m, 2H), 7.60~7.78 (m, 4H), 7.30 (d, 2H), 4.34 (s, 2H); MS ES 369 (M+H)<sup>+</sup>; TLC (1:4 v/v 혼산-에틸 아세테이트) R<sub>f</sub> = 0.20.

&lt;266&gt;

&lt;267&gt; 제조예 6: 1-(인단-5-일아미노)-4-(4-파리딜메틸)-이소퀴놀린의 제조



&lt;268&gt;

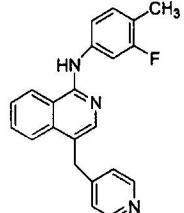
&lt;269&gt; 제조예 4의 제법에 사용된 방법을 이용하여 단계 3에서 4-클로로아닐린을 5-아미노인단으로 치환하여 표제 화합물을 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-

d<sub>4</sub>) 8.35 (m, 3H), 7.46~7.77 (m, 5H), 7.15~7.27 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 2.87~2.90 (m, 4H), 2.05~2.10 (m, 2H); MS ES 352 (M+H)<sup>+</sup>; TLC (1:4 v/v 혼산-에틸 아세테이트) R<sub>f</sub> = 0.25.

&lt;270&gt;

&lt;271&gt; 제조예 7: 1-(3-플루오로-4-메틸페닐아미노)-4-(4-파리딜메틸)-이소퀴놀린의 제조



&lt;272&gt;

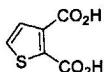
&lt;273&gt; 제조예 4의 제법에 사용된 방법을 이용하여 단계 3에서 4-클로로아닐린을 3-플루오로-4-메틸아닐린으로 치환하여 표제 화합물을 제조하였다.

<sup>1</sup>H-

NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) 8.34 (d, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.54~7.69 (m, 4H), 7.10~7.31 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS ES 344 (M+2H)<sup>+</sup>; TLC (1:4 v/v 혼산-에틸 아세테이트) R<sub>f</sub> = 0.20.

&lt;274&gt;

<275> 제조예 8: 4-(4-클로로페닐아미노)-7-(4-파리딜메톡시)티에노-[2,3-d]파리다진의 제조



<276>

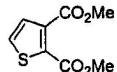
단계 1: 건조 2 L 들이 3-네크 원형 바닥 플라스크에 기계적 교반기 및 첨가용 깔때기를 장착하였다. 아르곤하에 무수 THF (500 mL) 중 2-티오펜카르복실산 (25 g, 195 mmol)을 플라스크에 가하였다. 혼합물을 건조 아이스-이소프로판올 조에서 -78 °C로 냉각시키고 30분 동안 교반하였다. 헥산 중 n-부틸리튬 (2.5 M, 172 mL)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 교반하면서 -78 °C에서 추가로 1시간 동안 유지한 다음, 건조 이산화탄소 분위기하에 정지하였다. 이산화탄소를 가하자 반응물이 혼탁해졌다. 반응물을 -78 °C에서 한시간 더 유지한 다음, -10 °C로 가온하였다. 반응물을 2 N HCl (213 mL)로 켄칭하고 실온으로 가온하였다. 층이 분리된 다음, 수층을 EtOAc로 추출하였다 (3 x 200 mL). 유기층을 모아서 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 회전 증발법으로 농축하였다. 갈색 고체를 가열 이소프로판올로부터 결정화하고 진공하에 밤새 건조시켰다. 목적하는 티오펜-2,3-디카르복실산을 얻었다 (27.3 g, 159 mmol; 수율: 82 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

7.69 (d, J = 1.5, 1), 7.38 (d, J = 4.8, 1); ES MS (M+H)<sup>+</sup> = 173; TLC ( 클로로포름 -MeOH-물, 6:4:1); R<sub>f</sub> = 0.74.

<278>

단계 1A: 또는, 단계 1에서 2-티오펜카르복실산보다는 3-티오펜카르복실산을 사용하여 동일한 생성물을 얻었다.

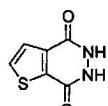


<280>

단계 2: 1L 들이 등근 바닥 플라스크에 교반 막대 및 환류 응축기를 장착하였다. 이 플라스크에 촉매량의 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (약 5 mL)와 함께 MeOH (500 mL) 중 단계 1의 생성물 (62 g, 360 mmol)을 가하였다. 반응물을 가열 환류하고 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 회전 증발법으로 농축시켰다. 갈색 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산-EtOAc 80:20 내지 60:40 농도구배)로 정제하였다. 목적하는 디메틸 티오펜-2,3-디카르복실레이트를 얻었다 (21.2 g, 106 mmol; 수율: 31 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.93 (d, J = 4.8, 1), 7.35 (d, J = 4.8, 1), 3.8 (d, J = 1, 6);

ES MS (M+H)<sup>+</sup> = 201; TLC ( 헥산 -EtOAc, 70:30); R<sub>f</sub> = 0.48.

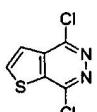


<283>

단계 3: 250 mL 들이 등근 바닥 플라스크에 교반 막대 및 환류 응축기를 장착하였다. 이 플라스크에 단계 2의 생성물 (16 g, 80 mmol), 히드라진 수화물 (6.6 mL, 213 mmol) 및 EtOH (77 mL)를 가하고 2.5시간 동안 환류하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 회전 증발법으로 농축시켰다. 물 (50 mL)을 가하고 여과물을 불용성 고체로부터 분리하였다. 수층을 회전 증발법으로 농축시켜 연한 황색 고체를 얻었다. 고체를 진공 오븐에서 50 °C에서 밤새 건조시켰다. 목적하는 티에노[2,3-d]파리다진-4,7-디온을 얻었다 (12 g, 71 mmol; 수율: 89 %).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.85 (d, J = 5.1, 1), 7.42 (d, J = 5.1, 1); ES MS

(M+H)<sup>+</sup> = 169; TLC ( 디클로로메탄 -MeOH, 60:40); R<sub>f</sub> = 0.58.



<286>

단계 4: 중간체 B의 제조: 250 mL 들이 등근 바닥 플라스크에 교반 막대 및 환류 응축기를 장착하였다. 플라스

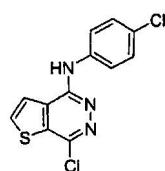
크에 단계 3의 생성물 (2.5 g, 14.8 mmol), 인 옥시클로라이드 (45 mL, 481 mmol) 및 피리딘 (4.57 mL, 55 mmol)을 가하고 2.5시간 동안 환류하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 열음에 부었다. 혼합물을 분리하고 수증을 클로로포름으로 추출하였다 (4 x 75 mL). 유기층을 모아서 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 회전 증발법으로 농축시켜 진한 황색 고체를 얻었다. 목적하는 4,7-디클로로로토에노[2,3-d]피리다진 (중간체 B; 1.5 g, 7.3 mmol; 수율: 49 %)을 얻었다. mp = 260 - 263 °C.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 8.55 (d,  $J = 5.7$ , 1),

7.80 (d,  $J = 5.7$ , 1); ES MS ( $M+\text{H}^+$ )<sup>+</sup> = 206; TLC (헥산 - EtOAc, 70:30);  $R_f = 0.56$ .

문헌 I Robba, M.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 1967, 4220-4235. 참조

&lt;288&gt;

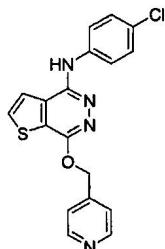


&lt;289&gt;

단계 5: 250 mL 들이 등근 바닥 플라스크에 교반 막대 및 환류 응축기를 장착하였다. 플라스크에 EtOH (75 mL) 중 단계 4의 생성물 (7.65 g, 37.3 mmol), 4-클로로아닐린 (4.76, 37.3 mmol)을 가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류하였다. 3시간 후에 반응물로부터 오렌지색 고체가 침전되었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하여 고체를 수집하고, 헥산으로 세척하였다. 목적하는 7-클로로-4-(4-클로로페닐아미노)티에노[2,3-d]피리다진을 얻었다 (6.5 g, 21.9 mmol; 수율: 60 %).

&lt;290&gt;

mp = 139-142 °C; ES MS ( $M+\text{H}^+$ )<sup>+</sup> = 297; TLC (헥산 - EtOAc, 60:40);  $R_f = 0.48$ .



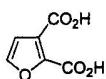
&lt;291&gt;

단계 6: 150 mL 들이 등근 바닥 플라스크에 교반 막대 및 환류 응축기를 장착하였다. 플라스크에 DBU (2.5 mL, 16.7 mmol) 중 단계 5의 생성물 (0.33 g, 1.1 mmol), 4-피리딜카르비놀 (1.2 g, 11.2 mmol)을 가하고 혼합물을 125 °C로 24시간 동안 가열하였다. 가열하면서 EtOAc (10 mL)를 반응물에 가한 다음, 반응물을 물 (10 mL)에 부었다. 층이 분리된 다음, 수증을 EtOAc로 추출하였다 (3 x 10 mL). 유기층을 모아서 건조시키고 ( $\text{MgSO}_4$ ), 회전 증발법으로 농축시켰다. 생성된 혼합물을 실리카 젤 크로마토그래피 (디클로로메탄-메탄올-아세톤, 90:5:5)로 정제하여 연한 황색 고체를 얻었다. 목적하는 표제 화합물을 얻었다 (0.03 g, 0.08 mmol; 수율: 7.3 %).

mp = 203-205 °C dec; ES MS ( $M+\text{H}^+$ )<sup>+</sup> = 369; TLC (디클로로메탄-메탄올-아세톤,

95:2.5:2.5);  $R_f = 0.56$ .

<292> 제조 예 9: 4-(4-클로로페닐아미노)-7-(4-피리딜메톡시)푸로[2,3-d]피리다진의 제조



&lt;293&gt;

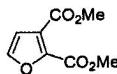
단계 1: 첨가용 깔때기, 아르곤 유입구 및 기계적 교반기를 장착한 건조 3 L 들이 3-네크 플라스크에 n-부틸리튬 (헥산 중 2.5 M, 196 mL, 491 mmol)을 도입하였다. 혼합물을 건조 THF (500 mL)로 회석시키고 -78 °C로 냉각시켰다. 3-푸로산 (25 g, 223 mmol)을 THF (500 mL) 중 용액으로 적가하였다. 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하고, 이 시점에서 건조 이산화탄소를 1시간 동안 반응 혼합물에 버블링하였다. -10 °C로 점차적으로 가온한 다음, 생성된 혼탁한 백색 슬러리를 수성 HCl (2 N, 446 mL)로 처리하였다. 두 층이 분리된 다음, 수증을

EtOAc ( $3 \times 300$  mL)로 추출하였다. 모아진 유기물을 건조하고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 여과 및 농축하여 오렌지색 고체로서 조 푸란-2,3-디카르복실산 (44 g)을 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ - 이세톤 )  $\delta$**

7.06 (d,  $J = 1.7$ , 1), 7.97 (d,  $J = 1.7$ , 1), 10.7 (bs, 2H); **TLC** ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  6:4:1)  $R_f$   
= 0.56.

&lt;298&gt;



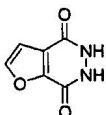
&lt;299&gt;

**단계 2:** 건조 500 mL 들이 등근 바닥 플라스크에 교반 막대 및 아르곤 유입구를 장착하였다. 플라스크에 MeOH (250 mL) 중에 용해된, 단계 1에서 제조된 조 2가산 (44 g)을 채워넣었다. 반응 혼합물을 클로로트리메틸실란 (80 mL, 630 mmol)을 나누어 가하였다. 실온에서 15.5시간 동안 교반한 다음, 용액을 농축하여 오일을 얻고, 실리카 (5 g)를 가하였다. 혼합물을 MeOH (100 mL) 중에 혼탁시키고, 휘발성 물질을 제거하였다. MeOH (100 mL) 중의 혼탁 및 휘발성 물질의 제거를 2회 더 반복하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 칼럼의 상부에 직접 가하고 헥산/EtOAc (60:40)로 용출시켜 오렌지색 오일인 디메틸 푸란-2,3-디카르복실레이트를 얻었다 (단계 1과 단계 2를 조합한 경우 38 g, 93 %).

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.81 (s, 3), 3.86 (s, 3),**

6.71 (d,  $J = 2.8$ , 1), 7.46 (d,  $J = 2.8$ , 1); **TLC** ( 헥산 /EtOAc 60:40)  $R_f$  = 0.46.

&lt;301&gt;

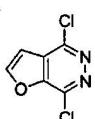


&lt;302&gt;

**단계 3:** 아르곤 유입구, 환류 응축기 및 교반 막대를 장착한 500 mL 들이 등근 바닥 플라스크에 EtOH (250 mL) 중에 용해된 디메틸 푸란-2,3-디카르복실레이트 (44 g, 236 mmol)를 채웠다. 히드라진 수화물 (55 %  $\text{N}_2\text{H}_4$ , 40 mL, 3.0 mmol)을 용액에 가하고, 반응 혼합물을 가열 환류하였다. 황색 고체를 5.5시간에 걸쳐 서서히 침전시켰고, 이 시점에서 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하여 황색 페이스트를 얻고, 이를 물 중에 혼탁시켜 여과하였다. 황색 고체를 물로 세척하고, 아르곤 유입구, 환류 응축기 및 교반 막대를 장착한 500 mL 들이 등근 바닥 플라스크에 옮겼다. 고체를 수성 HCl (2N, 200 mL) 중에 혼탁시키고, 혼합물을 가열 환류하였다. 4시간 동안 가열한 다음, 오렌지색 슬러리를 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 고체를 물로 완전히 세척하고, 진공 건조시켜 오렌지색 고체인 4,7-디옥소[2,3-d]푸로파리다진 (21.5 g, 60 %)을 얻었다.

&lt;304&gt;

**$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  7.00 (d,  $J = 2.1$ , 1), 8.19 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 11.7 (bs, 2H).**



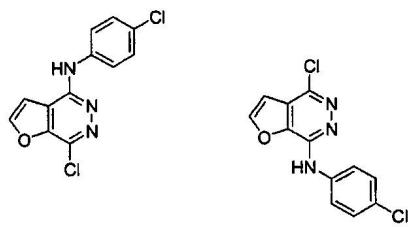
&lt;305&gt;

**단계 4:** 중간체 C의 제조: 1 L 들이 등근 바닥 플라스크에 환류 응축기, 교반 막대 및 아르곤 유입구를 장착하였다. 단계 3으로부터의 푸란 (15.5 g, 102 mmol)을 인 옥시클로라이드 (300 mL) 및 피리딘 (30 mL)의 혼합물에 가하고, 생성된 오렌지색 혼탁액을 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 가열한 다음, 휘발성 물질을 회전 증발법으로 제거하였다. 잔류물을 얼음에 붓고, 수성 혼합물을  $\text{CHCl}_3$ 로 추출하였다 ( $4 \times 250$  mL). 모아진 유기물을 염수로 세척하고, 건조 ( $\text{MgSO}_4$ ) 및 농축하여 오렌지색 빛이 도는 적색 고체인 4,7-디클로로[2,3-d]푸로파리다진 (중간체 C, 11.3 g, 59 %)을 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

**TLC** ( 헥산 /EtOAc)  $R_f$  = 0.352;  **$^1\text{H}$**

**NMR** (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  7.40 (d,  $J = 2.0$ , 1), 8.63 (d,  $J = 2.0$ , 1).

&lt;307&gt;



&lt;308&gt;

**<309> 단계 5:** 교반 막대, 아르곤 유입구 및 환류 응축기를 장착한 100 mL 들이 등근 바닥 플라스크에 에탄올 (40 mL) 중 용해된 단계 4의 생성물 (1.50 g, 7.98 mmol)을 채웠다. 클로로아닐린을 이 혼합물 (1.02 g, 7.98 mmol)에 가하고, 생성된 혼탁액을 가열 환류하였다. 4시간 동안 가열한 다음, 혼합물을 회전 증발법으로 농축시켰다. 조 오렌지색 고체를 플래쉬 칼럼의 상부에 가하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97:3)로 용출시켜 황색 분말인 4-클로로-7-[N-(4-클로로페닐)아미노][2,3-d]푸로피리다진과 7-클로로-4-[N-(4-클로로페닐)아미노]-[2,3-d]푸로피리다진의 혼합물 (1.2 g, 55 %)을 얻었다.

**TLC** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  97:3);  $R_f =$

0.7;  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  주요 이성질체 (A) 7.40 (d,  $J = 8.9, 2$ ), 7.45 (d,  $J = 2.0, 1$ ), 7.87 (d,  $J = 9.2, 2$ ), 8.34 (d,  $J = 2.0, 1$ ) 9.62 (s, 1); 소량 이성질체 (B) 7.28 (d,  $J = 2.0, 1$ ), 7.40 (d,  $J = 8.9, 2$ ), 7.87 (d,  $J = 9.2, 2$ ), 8.48 (d,  $J = 2.1, 1$ ), 9.88 (s, 1).

&lt;310&gt;



&lt;311&gt;

**<312> 단계 6:** 25 mL 들이 등근 바닥 플라스크에 아르곤 유입구, 교반 막대 및 환류 응축기를 장착하였다. 단계 5의 생성물 (400 mg, 1.4 mmol)을 4-피리딜카르비놀 (782 mg, 7.17 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (2.5 mL 16.7 mmol)과 합하고, 슬러리를 125 °C로 가온하였다. 24시간 동안 교반한 다음, 반응물을 냉각시키고, 플래쉬 칼럼의 상부에 직접 가하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5)로 용출시켰다. 생성된 황색 오일을 동일한 조건하에 다시 크로마토그래피하여 세가지 성분의 혼합물의 부분으로서 표제 화합물을 얻었다. HPLC 분리 ( $C_{18}$  칼럼  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  10:90 구배 100:0 농도구배)에 의해 표제 화합물을 (13.7 mg, 3 %)을 얻었다.

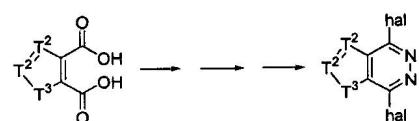
**TLC** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) = 0.19; **MP** 198 °C;  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.60 (s, 2), 6.6 (d,  $J = 2.1, 1$ ), 7.18 – 7.20 (m, 2), 7.35 – 7.43 (m, 6), 7.66 (d,  $J = 2.1, 1$ ) 8.54 (d,  $J = 5.6, 2$ ).

&lt;313&gt;

**<314> 단계 5A 및 6A:** 또는, 단계 5에 의하되 디클로로 중간체를 디브로모 중간체로 치환하여 4,7-디브로모[2,3-d]푸로피리다진 (하기 중간체 G)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔보다는  $\text{CsCO}_4$ 의 존재하에 두가지 성분을 함께 용융시켜 단계 6A를 수행하였다. 조 생성물을 상기와 같이 정제하였다.

**<315> 중간체 D 내지 G: 기타 비시클릭 4,5-용합-3,6-디할로피리다진의 제조**



&lt;316&gt;

**<317> 제조예 9, 단계 2 내지 4의 일반적인 방법에 따라 푸란-2,3-디카르복실산을 적절한 헤테로사이클디카르복실산으로 치환하여 하기 표에 나타낸 치환된 디클로로피리다진 D 내지 G를 얻었다. 제조예 9의 단계 2 및 3의 방법을 이용한 다음, 하기와 같이 단계 4'을 수행하여 디브로모푸로피리다진 G를 제조하였다: 단계 3의 생성물 0.50 g (3.287 mmol)에 인 펜타브로마이드 2.83 g (6.57 mmol)을 첨가하였다. 이를 125 °C로 가열하였다. 약 115 °C**

에서 반응 혼합물을 용융시키고, 다시 고화한 다음, 125 °C에 이르게 하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 고체 잔류물을 분쇄하여 빙수에 넣었다. 이어서, 생성된 고체를 여과하여 진공 건조하였다. 중량 = 0.75 g (수율: 82 %). 여러 경우에서, 디클로로페리다진은 주어진 참고문헌에 의해 지시되는 바와 같이 공지된 물질이다. 이러한 디 할로 헤테로사이클 모두를 사용하여 본 발명에 청구된 화합물을 제조할 수 있다.

&lt;318&gt;

|   |  |   |
|---|--|---|
| D |  | 문헌 [ Robba,M.; Bull.Soc.Chim.Fr.; 263, 1966, 1385-1387 ]의 방법에 따라 제조됨. 1H NMR (DMSO-d6) 9.94 (s, 1); ES MS (M+H)+= 207 |
| E |  | 제조됨 : 1H NMR (DMSO-d6) 8.85 (s, 1); ES MS (M+H)+= 189   |
| F |  | 문헌 [ Robba, M., et.al; Bull.Soc.Chim.Fr.; 1967, 4220-4235 ]의 방법을 이용하여 제조됨.  |
| G |  | TLC Rf 0.76 (5%MEOH/ 염화 메틸렌 )   |

&lt;319&gt;

&lt;320&gt; 중간체 H: (2-메틸아미노카르보닐-4-페리딜)메탄올의 제조

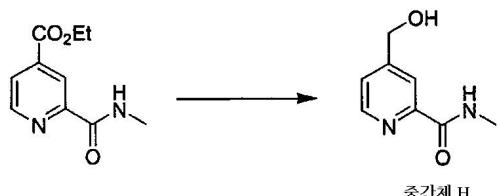


&lt;321&gt;

<322> 단계 1: N-메틸포름아미드 (2.0 L) 중 에틸 이소니코티네이트 (250 mL, 1.64 mole) 및 농축 황산 (92 mL, 1.64 mole)의 교반 용액을 빙조에서 6 °C로 냉각시켰다. 철 (II) 술페이트 7수화물 (22.8 g, 0.0812 mole, 모르타르 및 막자로 분쇄)을 가한 다음, 30 % 과산화수소 수용액 (56 mL, 0.492 mole)을 적가하였다. 철 (II) 술페이트 및 과산화수소의 첨가를 4번 더 반복하되 반응 온도를 22 °C 미만으로 유지하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 시트르산나트륨 용액 (2 L, 1 M)을 가하였다 (생성된 혼합물의 pH는 약 5였음). 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다 (1L, 2 x 500 mL). 모아진 유기 추출물을 물 (2 x 500 mL), 5 % 중탄산나트륨 수용액 (3 x 100 mL) 및 염수 (500 mL)로 세척하였다. 이어서, 생성된 유기 용액을 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 진공 농축하여 고체를 얻었다. 조 고체를 헥산으로 분쇄하고, 여과하고, 헥산으로 세척하고, 진공 건조하여 연한 황색 고체 270.35 g (79.2 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.0 (dd, 1H), 4.4 (q, 2H), 2.8 (d, 3H), 1.3 (t, 3H).

&lt;323&gt;



중간체 H

&lt;324&gt;

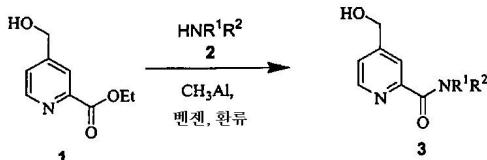
<325> 단계 2: EtOH (1.3 L) 중 단계 1의 생성물 (51.60 g, 0.248 mole)의 기계적으로 교반된 슬러리에 봉소수소화나트륨 (18.7 g, 0.495 mole)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 포화 수성 암모늄 하이드로클로라이드 (2 L)로 주의하여 켄칭하였다. 켄칭하는 동안 가스 방출을 관찰하였다. 생성된 혼합물을 농축 수산화암모늄 용액 (200 mL)으로 염기성화하였다 (pH = 9). 이어서, 이를 EtOAc (8 x 400 mL)로 추출하였다. 모아진 유기층을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고, 진공 농축하여 투명한 밝은 황색 오일인

중간체 H (36.6 g, 수율: 89 %)를 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 8.74 (q, 1H), 8.53 (dd, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 5.53 (t, 1H), 4.60 (d, 2H), 2.81 (d, 3H); MS m/z 167 [M+H]<sup>+</sup>.

&lt;326&gt;

중간체 I 내지 N: [2-(N-치환된)아미노카르보닐-4-피리딜]메탄을 중간체의 일반적인 제조 방법



&lt;328&gt;

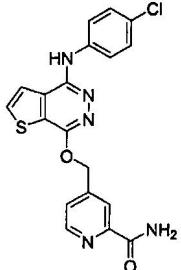
벤젠 중 아민 2 (3 당량)의 0 °C 용액에 트리메틸 알루미늄 (3 당량)을 가하였다. 가스 방출을 관찰한 다음, 반응물을 실온으로 가온하여 1시간 동안 교반하였다 (Lipton, M.F. et al. Org. Synth. Coll. Vol. 6, 1988, 492 or Levin, J.I. et al. Synth. Comm., 1982, 12, 989). 공지의 카르비놀 1 (1 당량, Hadri, A. E.; Leclerc, G. Heterocyclic Chem, 1993, 30, 631)을 알루미늄 시약에 가하고 혼합물을 1시간 동안 가열 환류하였다. 반응물을 물로 켄칭한 다음, 농축하였다. 조 생성물을 일반적으로 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (20/1 EtOAc/MeOH)로 정제하여 표제 화합물 3을 얻었다. 최종 생성물은 일반적으로 LC/MS 및 NMR 분광법으로 확인하였다.

| 제조예 | 사용된 아민 2 | 화합물 3의 특징  |
|-----|----------|--|
| I   |          | (M+H) <sup>+</sup> 223<br>R <sub>f</sub> = 0.17 (100% EtOAc)                                 |
| J   |          | (M+H) <sup>+</sup> 181<br>R <sub>f</sub> = 0.2 (9:1 EtOAc/MeOH)                              |
| K   |          | (M+H) <sup>+</sup> 224<br>R <sub>f</sub> = 0.14 (1:1 EtOAc/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) |
| L   |          | (M+H) <sup>+</sup> 193<br>R <sub>f</sub> = 0.58 (100% EtOAc)                                 |
| M   |          | (M+H) <sup>+</sup> 311<br>R <sub>f</sub> = 0.34 (3/2 EtOAc/Hex)                              |
| N   |          | (M+H) <sup>+</sup> 181<br>R <sub>f</sub> = 0.46 (100% EtOAc)                                 |

\* 용매로서는 벤젠보다 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 가 사용됨

&lt;330&gt;

제조예 10: 4-(4-클로로페닐아미노)-7-(2-아미노카르보닐-4-피리딜메톡시)티에노-[2,3-d]파리다진의 제조



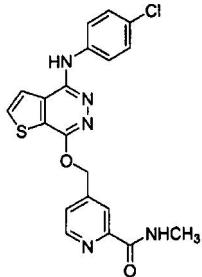
&lt;332&gt;

25 mL 들이 3-네크 등근 바닥 플라스크에 교반 막대 및 온도계를 장착하였다. 플라스크에 제조예 8의 생성물 (0.475 g, 1.29 mmol), 철 슬레이트 7수화물 (0.179 g, 0.64 mmol), 포름아미드 (11.15 mL, 281 mmol) 및 농축 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.14 mL)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이 시점에서 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.2 mL, 6.44 mmol)를 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가의 1시간 동안 교반한 다음, 30분에 걸쳐 55 °C로 가열하였다. 반응물을 이 온도에서 3시간 동안 유지한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 시트르산나트륨 수용액 (0.27 M, 1 mL)을 반응물에 가하고, 층이 분리된 다음, 수층을 EtOAc (4 x 5 mL)로 추출하였다. 유기층을 모아서 건조하고

(MgSO<sub>4</sub>), 회전 증발법으로 농축하였다. 생성된 고체를 가열 아세톤 중 용해시키고, 여과하여 임의의 잔류 고체로부터 분리하였다. 이어서, 회전 증발법으로 여과물을 농축하고, 생성된 잔류물을 가열 MeOH 중에 용해시키고, 여과에 의해 백색 고체를 수집하였다. 목적하는 화합물을 얻었다 (.014 g, 0.034 mmol; 수율: 2.7 %).

**mp= 233 °C; ES MS (M+H)<sup>+</sup>= 412; TLC (디클로로메탄-메탄올-아세톤, 95:2.5:2.5); R<sub>f</sub> = 0.20.**

<334> 제조예 11: 4-(4-클로로페닐아미노)-7-(2-메틸아미노카르보닐-4-피리딜메톡시)티에노-[2,3-d]피리다진의 제조



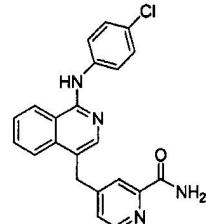
<336>

<337> 제조예 10의 제법에 사용된 방법을 이용하여 포름아미드를 메틸포름아미드로 치환하여 표제 화합물을 제조하였다.

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.80**

(d, 1), 8.62 (d, 1), 8.31 (d, 1), 8.09 (d, 2), 7.86 (d, 2), 7.65 (d, 1), 7.35 (d, 2), 5.74 (s, 2), 2.84 (d, 3); ES MS (M+H)<sup>+</sup>= 426 (ES); R<sub>f</sub> (95/2.5/2.5 DCM/MeOH/ 아세톤 )= 0.469.

<339> 제조예 12: 1-(4-클로로페닐아미노)-4-(2-아미노카르보닐-4-피리딜메틸)이소퀴놀린의 제조

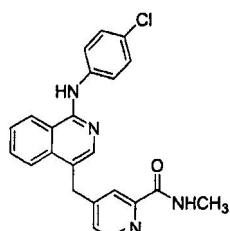


<340>

<341> 제조예 10의 제법에 사용된 방법을 이용하여 제조예 8의 생성물을 제조예 4의 생성물로 치환하여 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 예비 TLC 플레이트 (1:4 v/v 헥산-에틸 아세테이트, 수율: 19 %)로 정제하여 황색 고체인 표제 화합물을 얻었다.

**<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) 8.42 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55~7.76 (m, 5H), 7.26~7.36 (m, 3H), 4.34 (s, 2H); MS ES 389 (M+H)<sup>+</sup>; TLC (1:4 v/v 헥산-에틸 아세테이트 ) R<sub>f</sub> = 0.44.**

<343> 제조예 13: 1-(4-클로로페닐아미노)-4-(2-메틸아미노카르보닐-4-피리딜메틸)이소퀴놀린의 제조



<344>

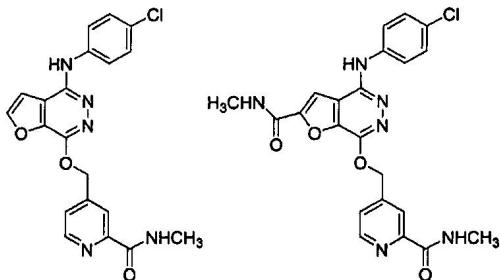
<345> 제조예 11의 제법에 사용된 방법을 이용하여 제조예 8의 생성물을 제조예 4의 생성물로 치환하여 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (2:3 v/v 헥산-에틸 아세테이트)로 정제하여 황색 고체인 표제

화합물 (수율: 20 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) 8.42 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.55~7.77 (m, 5H), 7.28~7.36 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 2.89 (s, 3H); MS ES 403 (M+H)<sup>+</sup>; TLC (2:3 v/v 헥산-에틸 아세테이트) R<sub>f</sub> = 0.30.

&lt;346&gt;

제조예 14 및 15: 4-(4-클로로페닐아미노)-7-(2-메틸아미노카르보닐-4-파리딜메톡시)푸로-[2,3-d]파리다진 및 4-(4-클로로페닐아미노)-2-메틸아미노카르보닐-7-(2-메틸아미노카르보닐-4-파리딜메톡시)푸로-[2,3-d]파리다진의 제조



&lt;348&gt;

실온에서 N-메틸포름아미드 (200 mL) 및 종류수 (20 mL) 중 제조예 9의 최종 생성물 (19.20 g, 54.4 mmol)의 혼탁액에 농축 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.9 mL, 54.4 mmol)를 적가하였다. 투명한 용액이 될 때까지 혼합물을 교반하였다. 이 용액에 FeSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O (1.51 g, 5.43 mmol)를 한번에 가한 다음, 히드록실아민-0-솔폰산 (HOSA, 1.84 g, 16.3 mmol)을 가하였다. FeSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O 및 HOSA의 첨가를 10분 간격으로 11회 반복하였다. HPLC 분석 결과, 대부분의 출발 물질이 소모된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 얼음조에서 냉각시켰다. 시트르산나트륨 용액 (600 mL, 1M, 600 mmol)을 강력 교반하면서 가하였다. 생성된 혼탁액을 10분 더 강력 교반하였다. 여과하여 고체를 수집하고, 물로 세척하고 (3 x 100 mL), 50 °C에서 16시간 동안 진공 건조하였다. 조 생성물 (21 g)을 5 % CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용출시키면서 실리카 젤 패드를 통해 여과하여 정제하였다. 생성된 3.7 g의 생성물을 CH<sub>3</sub>CN (125 mL, 1.5시간 동안 비등시킴) 중에서 재결정화하였다. 여과하여 고체를 수집하고, CH<sub>3</sub>CN (2 x 15 mL)로 세척하고, 진공하에 50 °C에서 16시간 동안 건조하였다. 최종 생성물 (4-(4-클로로페닐아미노)-7-(2-메틸아미노카르보닐-4-파리딜메톡시)푸로-[2,3-d]파리다진)은 연한 황색 고체였다 (3.38 g, 15.2 %). mp = 223 ~ 224 °C.

&lt;350&gt;

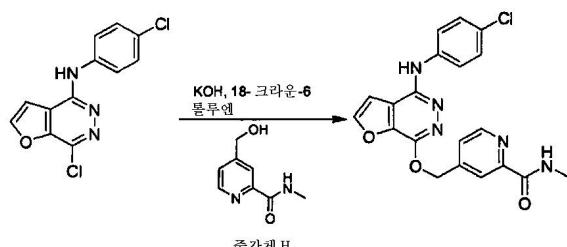
상기 실리카 젤 패드 여과를 통해 주요 부산물을 단리하였다. 부산물 (4-(4-클로로페닐아미노)-2-메틸아미노카르보닐-7-(2-메틸아미노카르보닐-4-파리딜메톡시)푸로-[2,3-d]파리다진)의 구조를 <sup>1</sup>H NMR, 2D NMR, 원소 분석 및 MS에 의해 특성화하였다.

&lt;351&gt;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9.32 (br s, 1H), 8.93 (q, 1H), 8.79 (q, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 5.76 (br s, 2H), 2.81 (d, 6H). MS m/z 467 [M+H]<sup>+</sup>.

&lt;352&gt;

제조예 14A: 4-(4-클로로페닐아미노)-7-(2-메틸아미노카르보닐-4-파리딜메톡시)푸로-[2,3-d]파리다진의 제조 - 방법 2

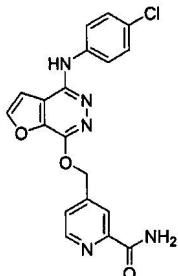


&lt;353&gt;

톨루엔 (100 mL) 중 제조예 9, 단계 5로부터의 중간체 (10.0 g, 35.7 mmol), 중간체 H (12.4 g, 74.6 mmol) 및 18-크라운-6 (0.42 g, 1.59 mmol)의 혼합물에 KOH 분말 (4.4 g, 85 %, 66.7 mmol)을 실온에서 한번에

가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 강력 교반하면서 85 ± 2 °C로 가열하였다. 이 온도에서 반응 혼합물을 밤새 강력 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 톨루엔 용액을 따라내고, 물 (100 mL)을 점성 잔류물에 가하였다. 생성된 혼합물이 자유 유동성 혼탁액이 될 때까지 강력 교반하였다. 여과하여 고체를 수집하고, 물로 세척하고 (2 x 10 mL), 45 °C에서 16시간 동안 진공 건조하였다. 황색/갈색 고체를 아세토니트릴 (70 mL) 중에 혼탁시키고 혼탁액을 환류하여 2시간 동안 교반하였다. 혼탁액을 실온으로 냉각시킨 다음, 여과하여 고체를 수집하고, 소량의 아세토니트릴로 세척하고, 45 °C에서 밤새 진공 건조하였다. 표제 생성물을 46 % 수율 (6.73 g)의 밝은 황색 고체로 단리하였다.

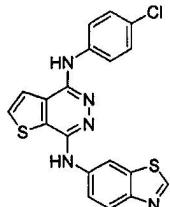
<355> 제조예 16: 4-(4-클로로페닐아미노)-7-(2-아미노카르보닐-4-피리딜메톡시)푸로-[2,3-d]피리다진의 제조



<356>

<357> 제조예 14의 제법에 사용된 방법을 이용하여 N-메틸포름아미드를 포름아미드로 치환하여 표제 화합물을 제조하였다. 제조예 9의 최종 생성물 500 mg 및 비례량의 용매 및 시약을 사용하여 반응을 수행하였다. HPLC에 의해 75 x 30 mm C18 칼럼상에서 0.1 % 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 %에서 100 %의 아세토니트릴의 선형 농도구배 용출로 분당 10 mL로 10분에 걸쳐 조 생성물을 정제하여 황색 고체인 표제 화합물 18 mg을 얻었다. HPLC (50 x 4.6 mm YMC CombiScreen (등록상표) C18 칼럼, 0.1 % 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 %에서 100 %의 아세토니트릴의 선형 농도구배, 분당 3 mL, 5분 동안, 254 nm에서 UV 검출) 2.35 min. 피크; MS ES 396 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<358> 제조예 17: 4-(4-클로로페닐아미노)-7-(벤조티아졸-6-일아미노)티에노[2,3-d]피리다진의 제조



<359>

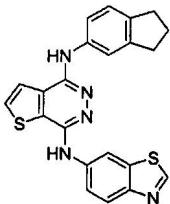
<360> 제조예 8, 단계 4의 디클로라이드 (1.00 g, 4.90 mmol)에 p-클로로아닐린 (622 mg, 4.90 mmol) 및 순수 에틸 알콜 (10.0 mL)을 가하였다. 혼합물을 95 °C에서 2시간 동안 환류한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 형성된 황색 침전물 (2)를 여과하고, 이소프로필 알콜, 4.0 N KOH 및 H<sub>2</sub>O로 세척한 다음, 헥сан으로 세척하였다. 이어서, 여과물 (2)를 n-부탄을 10 mL 중 6-아미노벤조티아졸 (883 mg, 5.88 mmol)과 혼합하고 150 °C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각한 다음, 회전 증발법으로 용매를 제거하였다. 이어서, 잔류물을 4.0 N KOH 수용액으로 처리하고, 디클로로메탄 (50 mL)으로 추출하고, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 용매를 증발시켰다. 용출제로 95 % 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피하여 정제하였다. 순수한 표제 화합물의 구조를 LC/MS 및 NMR로 확인하였다.

TLC (30% EtOAc/ 헥сан ) R<sub>f</sub> (3) = 0.20; <sup>1</sup>H NMR  
(DMSO) δ 7.2 (dd, 3H), 7.38 (dd, 3H), 7.65 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.8 (s, 1H);  
LC/MS m/z 410 rt = 4.21 분.

<361>

&lt;362&gt;

## 제조예 18: 4-(인단-5-일아미노)-7-(벤조티아졸-6-일아미노)티에노-[2,3-d]파리다진의 제조



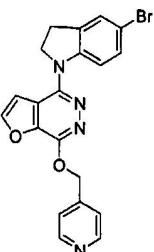
&lt;363&gt;

<364> 제조예 17의 제법에 사용된 방법을 이용하여 4-클로로아닐린을 5-아미노인단으로 치환하여 표제 화합물을 제조하였다. 용출제로 30 % 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카 겔 상 플래쉬 크로마토그래피로 조 생성물을 정제하였다. 순수한 표제 화합물의 구조를 LC/MS 및 NMR로 확인하였다.

TLC (30% EtOAc/ 헥산 )  $R_f$  (3) = 0.20; (3)  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.0 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.7 (d, 2H), 9.1 (d, 2H), LC/MS m/z 414 rt = 4.43 분.

&lt;365&gt;

## &lt;366&gt; 제조예 19: 4-(5-브로모인돌린-1-일)-7-(4-파리딜메톡시)푸로[2,3-d]파리다진의 제조



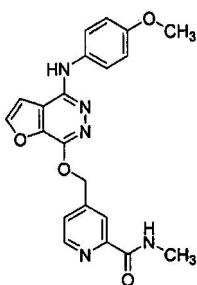
&lt;367&gt;

<368> 제조예 9의 단계 4로부터의 4,7-디클로로[2,3-d]푸로파리다진 (95 mg, 0.50 mmol) 및 5-브로모인돌린 (100 mg, 0.50 mmol)을 95 °C에서 2시간 동안 순수 에탄올 60 mL 중 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 형성된 침전물을 여과하고, 이소프로필 알콜, 4.0 N KOH, H<sub>2</sub>O 및 헥산으로 세척한 다음, 건조시켰다. 순도 약 95 % (rt = 4.72, (M+H)<sup>+</sup> 350)의 중간체를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다. 4-파리딜카르비놀 (28 mg, 0.26 mmol) 및 수소화나트륨 (60 %, 50 mg, 1.25 mmol)을 0 °C에서 아르곤하에 20분 동안 무수 테트라히드로푸란 20 mL 중에 교반한 다음, 상기 중간체 44 mg (0.13 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 2시간 동안 교반한 다음, 온도를 실온으로 상승시켰다. 혼합물을 12시간 더 교반하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 얻어진 고체를 디클로로메탄 50 mL 중에 용해시키고, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 및 H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 유기층이 분리된 다음, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 감압 하에 증발시켰다. 용출제로 디클로로메탄/메탄올 (95:5)을 사용하여 실리카 겔 상에서 예비 TLC ( $R_f$  = 0.3)에 의해 조 생성물을 정제하였다. 순수한 표제 화합물의 구조를 LC/MS 및 NMR에 의해 확인하였다.

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.20 (m, 2H), 4.30 ~ 4.50 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.9 ~ 8.0 (m, 7 H), 8.60 (m, 2H); LC/MS (M+H)<sup>+</sup> 423 rt = 4.49 분.

&lt;369&gt;

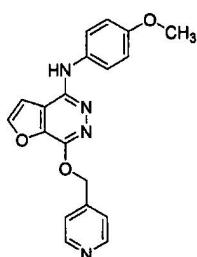
## &lt;370&gt; 제조예 20: 4-(4-메톡시페닐아미노)-7-(2-메틸아미노카르보닐-4-파리딜메톡시)푸로-[2,3-d]파리다진의 제조



&lt;371&gt;

<372> DME (5 mL) 중 제조예 9의 단계 4로부터의 4,7-디클로로-[2,3-d]푸로파리다진 (400 mg, 2.12 mmol, 1 당량) 및 p-아미드(p-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>) (260 mg, 2.12 mmol, 1 당량)의 혼탁액에 물 (1 mL)을 가하였다. 생성된 용액을 5 °C에서 48시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 다음, 갈색 고체를 여과하여 제거하고, 여과물을 진공 농축하여 갈색 고체인 조 생성물을 얻었다. 갈색 고체를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 분쇄하여 중간체 4-(4-메톡시페닐아미노)-7-클로로푸로-[2,3-d]파리다진 292 mg (50 %)을 얻고, 이를 LC/MS 및 NMR에 의해 확인하였다. 톨루엔 (4 mL) 중 이러한 중간체 (292 mg, 1.06 mmol, 1 당량), (2-메틸아미노카르보닐-4-파리딜)메탄올 (중간체 H, 529 mg, 3.18 mmol, 3 당량) 및 18-크라운-6 (42 mg, 0.16 mmol, 15 mol%)의 혼탁액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, KOH (178 mg, 3.18 mmol, 3 당량)를 가한 다음, 반응 혼합물을 80 °C에서 36시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 물 (10 mL)을 가하고, 맑은 백색 혼탁액이 형성될 때까지 혼합물을 강력 교반하였다. 혼탁액을 여과하고 물과 디에틸 에테르로 세척하여 밝은 황색 고체인 목적 생성물 125 mg (29 %)을 얻었다. (M+H)<sup>+</sup> 406; R<sub>f</sub> = 0.50 (100 % EtOAc).

<373> 제조예 21: 4-(4-메톡시페닐아미노)-7-(4-파리딜메톡시)푸로-[2,3-d]파리다진의 제조

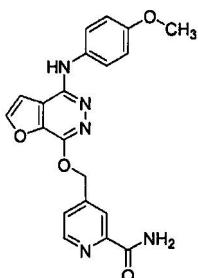


<374>

<375> 제조예 20의 제법에 사용된 방법을 이용하여 (2-메틸아미노카르보닐-4-파리딜)메탄올을 4-파리딜메탄올로 치환하여 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 상에서 크로마토그래피에 의해 분리하였다. (M+H)<sup>+</sup> 349; R<sub>f</sub> = 0.3 (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH).

<376>

제조예 22: 4-(4-메톡시페닐아미노)-7-(2-아미노카르보닐-4-파리딜메톡시)푸로-[2,3-d]파리다진의 제조

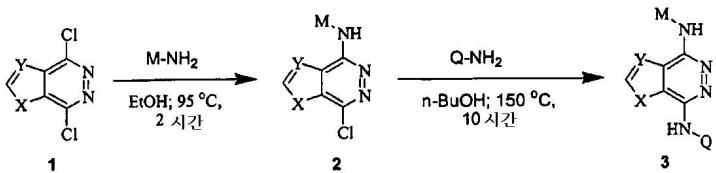


<377>

<378> 제조예 16의 제법에 사용된 방법을 이용하여 제조예 9의 생성물을 제조예 21의 생성물로 치환하여 표제 화합물을 제조하였다. 250 mg의 출발 물질 및 비례량의 용매 및 시약을 사용하여 반응을 수행하였다. HPLC에 의해 75 x 30 mm C18 칼럼상에서 0.1 % 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 %에서 100 %의 아세토니트릴의 선형 농도구배 용출로 분당 10 mL로 10분에 걸쳐 조 생성물을 정제하여 황색 고체인 표제 화합물 16 mg을 얻었다. HPLC (50 x 4.6 mm YMC CombiScreen (등록상표)) C18 칼럼, 0.10 % 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 %에서 100 %의 아세토니트릴의 선형 농도구배, 분당 3 mL, 5분에 걸쳐, 254 nm의 UV에서 검출) 1.98 min. 피크; MS ES 392 (M+H)<sup>+</sup>.

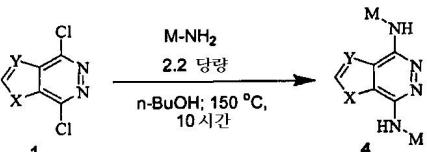
&lt;379&gt;

## 제조예 23 - 80: 방법 A-1, A-2 및 A-3에 의한 본 발명의 화합물의 제조



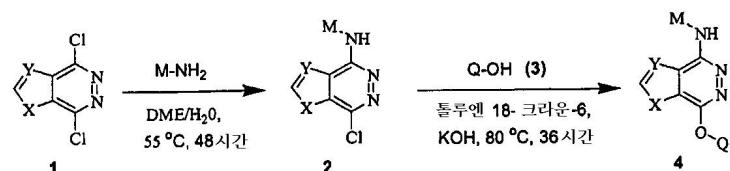
&lt;380&gt;

**방법 A-1:** 동일 당량의 디클로라이드 (1) 및 M-NH<sub>2</sub>를 95 °C에서 2시간 동안 적정량의 순수 에탄을 중에서 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 형성된 침전물 (2)를 여과하고, 이소프로필 알콜, 4.0 N KOH, H<sub>2</sub>O 및 헥산으로 연속하여 세척한 다음, 건조하였다. 이어서, 여과물 (2)를 150 °C에서 10시간 동안 적정량의 n-부틸 알콜 중에서 1.2 당량의 Q-NH<sub>2</sub>와 함께 반응시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 4.0 N KOH 수용액으로 처리하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 용출제로 디클로로메탄/메탄올 (95:5)을 사용하여 실리카 젤 상 예비 크로마토그래피 (TLC) 또는 플래쉬 크로마토그래피로 조 생성물을 (3)을 정제하였다. 최종 생성물을 LC/MS 및(또는) NMR에 의해 확인하였다. 하기 표에 나타낸 제조예 23 - 25, 48, 및 76 - 80의 본 발명의 화합물은 방법 A-1에 의해 제조하였다.



&lt;382&gt;

**방법 A-2:** 1 당량의 디클로라이드 (1) 및 2.2 당량의 M-NH<sub>2</sub>를 150 °C에서 10시간 동안 적정량의 n-부탄을 중에서 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 형성된 침전물 (4)를 여과하고, 이소프로필 알콜, 4.0 N KOH, H<sub>2</sub>O 및 헥산으로 연속하여 세척한 다음, 건조시켰다. 용출제로 디클로로메탄/메탄올 (95:5)을 사용하여 실리카 젤 상 예비 TLC 또는 플래쉬 크로마토그래피로 조 생성물 (4)를 정제하였다. 최종 생성물을 LC/MS 및 (또는) NMR에 의해 확인하였다. 하기 표에 나타낸 제조예 26 - 33 및 75의 본 발명의 화합물은 방법 A-2에 의해 제조하였다.

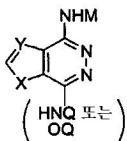


&lt;384&gt;

**방법 A-3:** 1 당량의 디클로라이드 (1) 및 1 당량의 M-NH<sub>2</sub>를 DME (0.3 M) 중에 혼탁시키고, 물을 가하여 용액을 형성시켰다. 반응 혼합물을 65 °C에서 48시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 다음, 생성된 침전물을 여과하고, DME로 세척하여 중간체 생성물 (2)를 얻고, 이를 LC/MS 및 NMR에 의해 확인하였다. 어떤 경우에는, 중간체 (2)를 예비 TLC에 의해 추가로 정제하거나 또는 다른 용매로 세척하였다. 톨루엔 (0.3 M) 중 (2) (1 당량), 카르비놀 (3) (3 당량) 및 18-크라운-6 (10 mol%)의 혼탁액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, KOH (3 당량)를 가하고, 반응 혼합물을 80 °C에서 24시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 물을 가하고, 혼탁액이 형성될 때까지 혼합물을 강력 교반하였다. 혼탁액을 여과하고 물로 세척하여 목적하는 생성물 (4)를 얻었다. 예비 TLC 및(또는) 다른 용매를 사용한 세척에 의해 어떤 제조예의 최종 생성물을 추가로 정제하였다. 최종 생성물을 LC/MS 및 NMR 분광법에 의해 규명하였다. 최종 생성물을 LC/MS 및 NMR 분광법에 의해 확인하였다. 하기 표에 나타낸 제조예 34 - 47, 49 - 74, 및 81 - 82D의 본 발명의 화합물은 방법 A-3에 의해 제조하였다.

&lt;386&gt;

유사한 방법 A-1, A-2 또는 A-3에 의해 제조된 화합물



&lt;387&gt;

| 제조에<br>번호 | X | Y  | MNH | NHQ 또는 OQ | 방법  | 특징 *                                     |
|-----------|---|----|-----|-----------|-----|--|
| 23        | S | CH |     |           | A-1 | m/z = 410<br>rt = 4.21 min. <sup>a</sup> |
| 24        | S | CH |     |           | A-1 | m/z = 414<br>rt = 4.43 min. <sup>a</sup> |

&lt;388&gt;

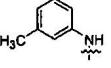
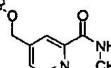
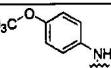
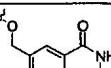
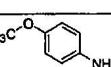
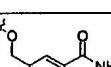
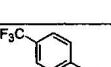
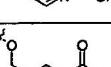
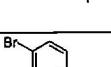
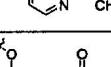
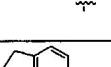
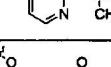
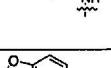
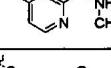
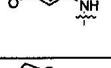
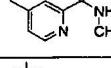
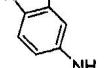
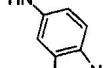
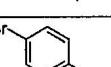
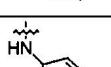
|    |   |    |  |  |                  |  |
|----|---|----|--|--|------------------|--|
| 25 | O | CH |  |  | A-1 <sup>d</sup> | (M+H) <sup>+</sup> 423<br>rt = 4.49 min. <sup>a</sup>        |
| 26 | S | CH |  |  | A-2              | (M+H) <sup>+</sup> 401<br>rt = 2.01 min. <sup>a</sup>        |
| 27 | S | CH |  |  | A-2              | (M+H) <sup>+</sup> 399<br>rt = 2.27 min. <sup>a</sup>        |
| 28 | O | CH |  |  | A-2              | (M+H) <sup>+</sup> 417<br>rt = 2.47 min. <sup>a</sup>        |
| 29 | O | CH |  |  | A-2              | (M+H) <sup>+</sup> 385<br>rt = 1.75 min. <sup>a</sup>        |
| 30 | O | CH |  |  | A-2              | (M+H) <sup>+</sup> 383<br>rt = 1.83 min. <sup>a</sup>        |
| 31 | N | N  |  |  | A-2              | (M+H) <sup>+</sup> 385<br>rt = 1.62 min. <sup>a</sup>        |
| 32 | N | N  |  |  | A-2              | (M+H) <sup>+</sup> 383<br>rt = 1.88 min. <sup>a</sup>        |
| 33 | N | N  |  |  | A-2              | (M+H) <sup>+</sup> 417<br>rt = 2.47 min. <sup>a</sup>        |
| 34 | O | CH |  |  | A-3              | (M+H) <sup>+</sup> 406<br>R <sub>f</sub> = 0.50 (100% EtOAc) |
| 35 | O | CH |  |  | A-3              | (M+H) <sup>+</sup> 410<br>R <sub>f</sub> = 0.51 (100% EtOAc) |

&lt;389&gt;

|    |   |    |  |  |     |  |
|----|---|----|--|--|-----|--|
| 36 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 428<br>R <sub>f</sub> = 0.55 (100% EtOAc)                                 |
| 37 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 394<br>R <sub>f</sub> = 0.57 (100% EtOAc)                                 |
| 38 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 455<br>R <sub>f</sub> = 0.56 (100% EtOAc)                                 |
| 39 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 390<br>R <sub>f</sub> = 0.53 (100% EtOAc)                                 |
| 40 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 390<br>R <sub>f</sub> = 0.68 (100% EtOAc)                                 |
| 41 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 419<br>R <sub>f</sub> = 0.12 (3:2 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc) |
| 42 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 444<br>R <sub>f</sub> = 0.60 (100% EtOAc)                                 |
| 43 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 460<br>R <sub>f</sub> = 0.57 (100% EtOAc)                                 |
| 44 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 440<br>R <sub>f</sub> = 0.43 (100% EtOAc)                                 |
| 45 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 447<br>R <sub>f</sub> = 0.07 (100% EtOAc)                                 |
| 46 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 461<br>R <sub>f</sub> = 0.38 (100% EtOAc)                                 |

|    |   |    |  |  |     |   |
|----|---|----|--|--|-----|---|
| 47 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 412<br>R <sub>f</sub> = 0.43 (100% EtOAc)  |
| 48 | O | CH |  |  | A-1 | (M+H) <sup>+</sup> 394<br>R <sub>f</sub> = 0.37 (100% EtOAc)  |
| 49 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 416<br>R <sub>f</sub> = 0.64 (100% EtOAc)  |
| 50 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 406<br>R <sub>f</sub> = 0.55 (100% EtOAc)  |
| 51 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 406<br>R <sub>f</sub> = 0.52 (100% EtOAc)  |
| 52 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 420<br>R <sub>f</sub> = 0.37 (4:1 EtOAc/Hex).  |
| 53 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 444<br>R <sub>f</sub> = 0.47 (100% EtOAc)  |
| 54 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 404<br>R <sub>f</sub> = 0.49 (100% EtOAc)  |
| 55 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 416<br>R <sub>f</sub> = 0.23 (100% EtOAc)  |
| 14 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 410<br>rt = 2.38 min.  |
| 56 | O | CH |  |  | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 349<br>R <sub>f</sub> = 0.3 (95:5 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> OH) |

|                 |   |    |  |  |                  |  |
|-----------------|---|----|--|--|------------------|--|
| 57              | O | CH |  |  | A-3              | (M+H) <sup>+</sup> 392<br>R <sub>f</sub> = 0.43 (4:1 EtOAc/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) |
| 58              | O | CH |  |  | A-3              | (M+H) <sup>+</sup> 335<br>R <sub>f</sub> = 0.37 (4:1 EtOAc/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) |
| 59              | O | CH |  |  | A-3              | (M+H) <sup>+</sup> 376<br>R <sub>f</sub> = 0.32 (4:1 EtOAc/Hex)                              |
| 60              | O | CH |  |  | A-3              | (M+H) <sup>+</sup> 420<br>R <sub>f</sub> = 0.43 (100% EtOAc).                                |
| 61              | O | CH |  |  | A-3              | (M+H) <sup>+</sup> 466<br>R <sub>f</sub> = 0.25 (100% EtOAc).                                |
| 62              | O | CH |  |  | A-3              | (M+H) <sup>+</sup> 447<br>R <sub>f</sub> = 0.11 (4:1 EtOAc/Hex)                              |
| 63 <sup>c</sup> | O | CH |  |  | A-3              | (M+H) <sup>+</sup> 435<br>R <sub>f</sub> = 0.35 (100% EtOAc)                                 |
| 64              | O | CH |  |  | A-3              | (M+H) <sup>+</sup> 383<br>rt = 1.77 min. <sup>b</sup>  |
| 65              | O | CH |  |  | A-3 <sup>e</sup> | (M+H) <sup>+</sup> 418<br>R <sub>f</sub> = 0.50 (100% EtOAc)                                 |
| 66              | S | CH |  |  | A-3 <sup>e</sup> | (M+H) <sup>+</sup> 434<br>R <sub>f</sub> = 0.50 (100% EtOAc)                                 |
| 67              | S | CH |  |  | A-3              | (M+H) <sup>+</sup> 410<br>rt = 2.04 min. <sup>b</sup>  |

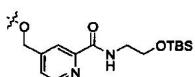
|    |   |    |  |  |     |   |
|----|---|----|--|--|-----|---|
| 68 | S | CH |   |   | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 406<br>rt = 2.36 min. <sup>b</sup> |
| 69 | S | CH |   |   | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 422<br>rt = 2.31 min. <sup>b</sup> |
| 70 | S | CH |   |   | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 476<br>rt = 2.72 min. <sup>b</sup> |
| 71 | S | CH |   |   | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 460<br>rt = 2.39 min. <sup>b</sup> |
| 72 | S | CH |   |   | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 472<br>rt = 2.53 min. <sup>b</sup> |
| 73 | S | CH |   |   | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 432<br>rt = 2.63 min. <sup>b</sup> |
| 74 | S | CH |   |   | A-3 | (M+H) <sup>+</sup> 436<br>rt = 2.26 min. <sup>b</sup> |
| 75 | S | CH |   |   | A-2 | (M+H) <sup>+</sup> 433<br>rt = 2.61 min. <sup>a</sup> |
| 76 | S | CH |   |   | A-1 | (M+H) <sup>+</sup> 455<br>rt = 3.43 min. <sup>a</sup> |
| 77 | S | CH |  |  | A-1 | (M+H) <sup>+</sup> 432<br>rt = 4.05 min. <sup>a</sup> |

|     |   |    |  |  |                  |   |
|-----|---|----|--|--|------------------|---|
| 78  | S | CH |  |  | A-1              | (M+H) <sup>+</sup> 404<br>rt = 3.08 min. <sup>a</sup>                           |
| 79  | S | CH |  |  | A-1              | (M+H) <sup>+</sup> 408<br>rt = 3.07 min. <sup>a</sup>                           |
| 80  | S | CH |  |  | A-1              | (M+H) <sup>+</sup> 466<br>rt = 2.86 min. <sup>a</sup>                           |
| 81  | O | CH |  |  | A-3              | (M+H) <sup>+</sup> 424<br>R <sub>f</sub> = 0.38 (100% EtOAc).                   |
| 82A | O | CH |  |  | A-3              | (M+H) <sup>+</sup> 467<br>R <sub>f</sub> = 0.19 (1:1 EtOAc/CH <sub>3</sub> OH). |
| 82B | O | CH |  |  | A-3              | (M+H) <sup>+</sup> 436<br>R <sub>f</sub> = 0.78 (100% EtOAc)                    |
| 82C | O | CH |  |  | A-3 <sup>t</sup> | (M+H) <sup>+</sup> 440<br>R <sub>f</sub> = 0.35 (100% EtOAc)                    |
| 82D | O | CH |  |  | A-3              | (M+H) <sup>+</sup> 424<br>R <sub>f</sub> = 0.70 (100% EtOAc)                    |

&lt;394&gt;

&lt;395&gt;

\*상기 표의 모든 화합물은 HPLC - 양이온 전자분무 질량 분광법 (HPLC ES-MS, 하기와 같은 조건)에 의해 특징을 규명할 수 있다. 또한, 이들 화합물 중 어떤 것들은 실리카 겔 플레이트 상에서 TLC에 의해 특징을 규명하였고, R<sub>f</sub> 값 및 용매를 나타냈다. 이 표의 다른 제조예에는 HPLC 보유 시간을 나타내었으며, 쿼터너리 (quaternary) 펌프, 가변 파장 검출기, YMC Pro C18 2.0 mm x 23 mm 칼럼 및 Finnigan LCQ 이온 트랩 질량 분광계 (전자분무 이온화)를 장착한 휴렛-팩커드 (Hewlett-Packard) 1100 HPLC를 사용하여 <sup>a</sup>HPLC - 전자분무 질량 스펙트럼 (HPLC ES-MS)을 얻었다. HPLC상에서 4분에 걸친 90 % A에서 95 % B의 농도구배 용출을 이용하였다. 완충액 A는 물 98 %, 아세토니트릴 2 %, TFA 0.02 %이었고, 완충액 B는 아세토니트릴 98 %, 물 2 %, TFA 0.018 %이었다. 공급원에서 이온의 개수에 따라 가변의 이온 시간을 이용하여 140 - 1200 amu로부터 스펙트럼을 스캐닝하였다; HPLC ES-MS 실험 이외에도 UV 피크 검출을 이용한 <sup>b</sup>HPLC 분석을 수행하였으며, 조건은 다음과 같다: 50 x 4.6 mm YMC CombiScreen (등록상표) C18 칼럼, 0.1 % 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 %에서 100 %의 아세토니트릴의 선형 농도구배, 분 당 3 ml, 5분에 걸쳐, 254 nm에서 UV 검출; 물/아세토니트릴 농도구배를 이용하여 C18 칼럼상에서 RP-HPLC에 의해 <sup>c</sup>생성물을 정제하고, 트리플루오로아세트산을 가하고, 순수한 생성물을 증발시켜 트리플루오로아세테이트 염을 분리하였고; 방법 A-1의 단계 2에서 아민보다는 지시된 바와 같이 <sup>d</sup>4-페리딜메탄을 사용하였고; 5-아미노-2,3-디히드로벤조푸란의 제조<sup>e</sup>에 대하여는 문헌 (Mitchell, H.; Leblanc, Y. J Org. Chem. 1994, 59, 682-687)을 참조. 공지된 TBS 보호된 알콜 중간체의 제조에 관한 <sup>f</sup>문헌으로는 문헌 (Parsons, A. F.; Pettifer, R. M. J Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1998, 651)을 참조한다.

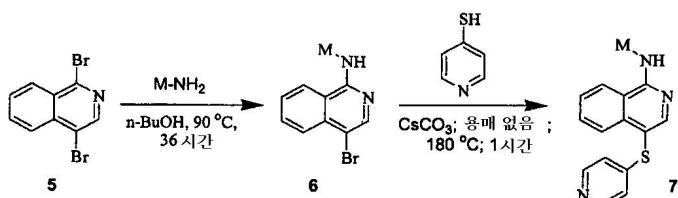


&lt;396&gt; 화합물

의 탈보호는 다음과 같은 방식으로 수행된다.

<397> THF 중 TBAF의 1.0 M 용액 3 당량을 실온에서 THF (0.05 M) 중 보호된 알콜 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 물로 켄칭한 다음, EtOAc로 추출하였다.

<398> 제조예 83 - 92: 방법 B-1에 의한 이소퀴놀린의 제조



&lt;399&gt;

<400> 방법 B-1: 8 mL 바이알 중의 제조예 1, 단계 1의 디브로모이소퀴놀린 (5, 29 mg, 0.1 mmol) 및 M-NH<sub>2</sub> (0.2 mmol)를 90 °C에서 36시간 동안 n-부탄을 1 mL 중에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 4-메르캅토피리딘 (23 mg, 0.2 mmol) 및 탄산세슘 (67 mg, 0.2 mmol)을 바이알에 가하였다. 혼합물을 180 °C에서 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 메탄올 (2 mL)을 바이알에 가하고, 혼합물을 10분 동안 초음파처리하여 여과하였다. 반응 혼합물의 메탄올 용액을 수집하고 감압하에 증발시켰다. 생성물의 형성을 LC/MS에 의해 확인하였다. 하기 표에 나타낸 제조예 83 내지 92의 본 발명의 화합물은 방법 B-1에 의해 제조하였다.

<401> 방법 B-1에 의해 제조된 화합물.

| 제조예 번호 | MNH | 특징*                                      |
|--------|-----|--|
| 83     |     | (M+H) <sup>+</sup> 412<br>rt = 3.46 min. |
| 84     |     | (M+H) <sup>+</sup> 388<br>rt = 2.89 min. |
| 85     |     | (M+H) <sup>+</sup> 364<br>rt = 3.41 min. |
| 86     |     | (M+H) <sup>+</sup> 346<br>rt = 1.83 min. |

&lt;402&gt;

|    |  |  |
|----|--|--|
| 87 |  | (M+H) <sup>+</sup> 401<br>rt = 2.52 min. |
| 88 |  | (M+H) <sup>+</sup> 370<br>rt = 3.17 min. |
| 89 |  | (M+H) <sup>+</sup> 387<br>rt = 3.02 min. |
| 90 |  | (M+H) <sup>+</sup> 453<br>rt = 3.39 min. |
| 91 |  | (M+H) <sup>+</sup> 437<br>rt = 3.33 min. |
| 92 |  | (M+H) <sup>+</sup> 401<br>rt = 2.52 min. |

&lt;403&gt;

&lt;404&gt;

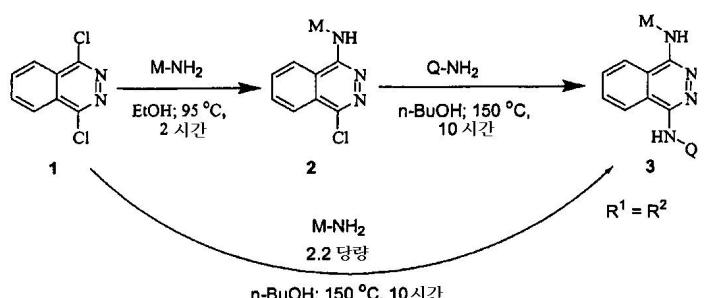
쿼터너리 펌프, 가변 파장 검출기, YMC Pro C18 2.0 mm x 23 mm 칼럼 및 Finnigan LCQ 이온 트랩 질량 분광계 (전자분무 이온화)를 장착한 휴렛-팩커드 (Hewlett-Packard) 1100 HPLC를 사용하여 <sup>\*</sup>HPLC - 전자분무 질량 스펙트럼 (HPLC ES-MS)을 얻었다. HPLC 상에서 4분에 걸쳐 90 % A에서 95 % B의 농도구배 용출을 이용하였다. 완충액 A는 물 98 %, 아세토니트릴 2 %, TFA 0.02 %이었고, 완충액 B는 아세토니트릴 98 %, 물 2 %, TFA 0.018 % 이었다. 공급원에서 이온의 개수에 따라 가변의 이온 시간을 이용하여 140 - 1200 amu로부터 스펙트럼을 스캐닝하였다.

&lt;405&gt;

제조예 93 - 105: 유사한 합성법에 의한 본 발명의 신규 프탈라진 화합물의 제조

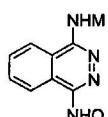
&lt;406&gt;

지시된 바와 같이 방법 A-1 또는 A-2를 이용하여, 적절한 비시클릭 치환 아닐린과 함께, 디클로로헵테로시클로페리다진보다는 1,4-디클로로프탈라진 (제법에 대하여는 노바티스 (Novartis)사의 WO98/35958 (1998.11.02) 참조)으로부터 본 발명의 제조예 93 - 105의 신규 프탈이미드 화합물을 제조하였다.



&lt;407&gt;

&lt;408&gt; 방법 A-1 또는 A-2에 의해 제조된 신규 프탈라진



&lt;409&gt;

| 제조예 번호 | MNH | QNH | 방법  | 특징                              |
|--------|-----|-----|-----|---------------------------------|
| 93     |     |     | A-2 | $(M+H)^+$ 427<br>rt = 3.13 min. |
| 94     |     |     | A-2 | $(M+H)^+$ 395<br>rt = 2.52 min. |
| 95     |     |     | A-1 | $(M+H)^+$ 387<br>rt = 2.77 min. |
| 96     |     |     | A-1 | $(M+H)^+$ 388<br>rt = 2.51 min. |
| 97     |     |     | A-1 | $(M+H)^+$ 474<br>rt = 3.67 min. |
| 98     |     |     | A-1 | $(M+H)^+$ 450<br>rt = 3.54 min. |
| 99     |     |     | A-1 | $(M+H)^+$ 453<br>rt = 2.70 min. |

&lt;410&gt;

|     |  |  |     |  |
|-----|--|--|-----|--|
| 100 |  |  | A-1 | (M+H) <sup>+</sup> 455<br>rt = 2.58 min. |
| 101 |  |  | A-1 | (M+H) <sup>+</sup> 448<br>rt = 3.02 min. |
| 102 |  |  | A-1 | (M+H) <sup>+</sup> 412<br>rt = 3.27 min. |
| 103 |  |  | A-1 | (M+H) <sup>+</sup> 400<br>rt = 2.79 min. |
| 104 |  |  | A-1 | (M+H) <sup>+</sup> 402<br>rt = 2.96 min. |
| 105 |  |  | A-1 | (M+H) <sup>+</sup> 404<br>rt = 3.03 min. |

&lt;411&gt;

&lt;412&gt;

쿼터너리 펌프, 가변 과장 검출기, YMC Pro C18 2.0 mm x 23 mm 칼럼 및 Finnigan LCQ 이온 트랩 질량 분광계(전자분무 이온화)를 장착한 휴렛-팩커드 (Hewlett-Packard) 1100 HPLC를 사용하여 <sup>\*</sup>HPLC - 전자분무 질량 스펙트럼 (HPLC ES-MS)을 얻었다. HPLC 상에서 4분에 걸쳐 90 % A에서 95 % B의 농도구배 용출을 이용하였다. 완충액 A는 물 98 %, 아세토니트릴 2 %, TFA 0.02 %이었고, 완충액 B는 아세토니트릴 98 %, 물 2 %, TFA 0.018 %이었다. 공급원에서 이온의 개수에 따라 가변의 이온 시간을 이용하여 140 - 1200 amu로부터 스펙트럼을 스캐닝하였다.

&lt;413&gt;

#### 제조예 106 - 114: 제조예 14 염의 제조

&lt;414&gt;

제조예 14의 생성물 (1.50 g, 3.66 mmol)을 메탄올 (20 ml) 중 슬러리로서 교반하고, 메탄올 (5 ml + 5 ml 세척) 중 톨루엔솔폰산 수화물 (0.701 g, 3.67 mmol) 용액을 빠르게 적가하였다. 모든 물질을 5분에 걸쳐 용해시켜 황색 용액을 얻었다. 무수 에테르 (30 ml)를 가하고, 고체가 침전되기 시작할 때까지 5분 동안 교반을 계속하였다. 얼음/물 조에서 45분 동안 교반하면서 생성된 혼합물을 냉각시킨 다음, 여과에 의해 고체 표제 생성물 (제조예 104)을 수집하고, 에테르로 세척하고, NMR 분석에 따라 용매가 거의 존재하지 않는 것으로 나타날 때까지 (1.5 시간) 진공 오븐에서 55 °C에서 건조하였다. 톨루엔솔폰산 이외의 다양한 산을 사용하여 유사한 방법으로 다른 화합물을 제조하였다. 제1 단계에서 적은 메탄올의 양을 늘려 사용하자 염이 더 빠르게 침전되었으며, 지시된 바와 같이 에테르 이외의 다양한 용매를 사용하여 각각의 염이 결정화되도록 하였다. 어떤 경우에는, 진공 증발법에 의해 메탄올을 먼저 제거하였다. 사용된 물질 및 특정 산의 양에 따라 1.5 시간 내지 수일 동안 최종 건조를 수행하였다.

&lt;415&gt;

제조된 제조예 14의 염

| 제조예 번호 | 사용된 산                          | 스케일 :<br>(사용된 14.g) | 첨가된 용매                         | 특징<br>(용점, °C)         |
|--------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|------------------------|
| 106    |                                | 1.5                 | 에테르                            | 167-168<br>분해          |
| 107    |                                | 0.7                 | 에테르                            | 157-159                |
| 108    |                                | 0.6                 | 에테르                            | 180-182<br>분해          |
| 109    |                                | 0.7                 | 에테르                            | 153-154                |
| 110    |                                | 1.5                 | 에테르                            | 128-131<br>분해          |
| 111    | HBr                            | 0.7                 | 대부분의 MeOH<br>증발시킨 후<br>아세톤/에테르 | 137-139<br>분해          |
| 112    | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 0.6                 | 대부분의 MeOH<br>증발시킨 후<br>아세톤/에테르 | 177-179<br>분해          |
| 113    | HNO <sub>3</sub>               | 0.5                 | 에테르                            | 135 (분해)<br>용융 150-152 |
| 114    |                                | 0.5                 | 에테르,<br>정기간 간조,<br>흡습성         | 123-128                |
| 115    |                                | 4.5                 | 에테르                            | 148-149                |

&lt;416&gt;

&lt;417&gt;

\*HCl과의 2가 염은 1:1염과는 다르게 분리되었다. 이는 2 당량 미만의 산이 사용된 경우에도 발생한다.

&lt;418&gt;

## 생물학적 프로토콜 및 시험관내 시험 데이터

&lt;419&gt;

## KDR 분석:

&lt;420&gt;

KDR 키나제의 세포질 키나제 도메인은 Sf9 곤충 세포에서 6His 융합 단백질로 발현되었다. KDR 키나제 도메인 융합 단백질을 Ni<sup>++</sup> 칼레이트 칼럼으로 정제하였다. 96 웰 ELISA 플레이트를 4 °C에서 밤새 100 μl HEPES 완충액 (20 mM HEPES, pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.02% 티메로살 (Thimerosal)) 중 5 μg 폴리(Glu4; Tyr1) (Sigma Chemical Co., St Louis, MO)로 코팅하였다. 사용 전에, 플레이트를 HEPES, NaCl 완충액으로 세척하고, 플레이트를 1% BSA, HEPES 중 0.1% Tween 20, NaCl 완충액으로 차단시켰다.

&lt;421&gt;

시험 화합물을 1/2-로그 희석으로 4 mM에서 0.12 μM까지의 100 % DMSO 중에서 단계적으로 희석하였다. 이 희석액을 H<sub>2</sub>O 중에서 20배 더 희석하여 5 % DMSO 중 화합물 용액을 얻었다. 분석 완충액 (20 mM HEPES, pH 7.5, 100 mM KCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 3 mM MnCl<sub>2</sub>, 0.05% 글리세롤, 0.005% Triton X-100, 1 mM-메르캅토에탄올, 3.3 μM ATP 함유 또는 무함유) 85 μl로 분석 플레이트를 로딩한 다음, 희석된 화합물 5 μl를 가하여 최종 분석 부피를 100 μl로 만들었다. 최종 농도는 0.25% DMSO 중 10 μM 내지 0.3 nM이었다. KDR 키나제 도메인 10 μl (30 ng)를 가하여 분석을 시작하였다.

&lt;422&gt;

분석물을 실온에서 60분 동안 서서히 교반하면서 시험 화합물 또는 비히클과 함께 인큐베이션하였다. 웰을 세척하고, 포스포티로신 (PY)을 항-포스포티로신 (PY), mAb 클론 4G10 (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY)으로 프로빙하였다. 항-마우스 IgG/HRP 결합체 (Amersham International plc, Buckinghamshire, England)로 PY/항-PY 복합체를 검출하였다. 포스포티로신을 100 μl 3,3',5,5' 테트라메틸벤지딘 용액 (Kirkegaard and Perry, TMB Microwell 1 성분 폐록시다제 기질)과 함께 인큐베이션하여 정량하였다. 100 μl 1% HCl-계 종결

용액 (Kirkegaard and Perry, TMB 1 성분 종결 용액)을 가하여 발색을 정지시켰다.

<423> 96-웰 플레이트 판독기 SpectraMax 250 (Molecular Devices)를 사용하여 분광광도법으로 450 nm에서 광학 밀도를 측정하였다. 모든 OD 값에서 배경 (분석에서 ATP는 없음) OD 값을 감산하고, 억제율 (%)은 하기 식에 따라 계산하였다.

<424> 억제율 (%) = [(OD (비히클 대조구) - OD (화합물 사용)) × 100] / [OD (비히클 대조구) - OD (첨가된 ATP 없음)]

<425> 화합물 농도 대 억제율 (%)을 이용하는 최소 평방 분석 프로그램을 사용하여 IC<sub>50</sub> 값을 결정하였다. 이 분석에서 100 nM 이하의 IC<sub>50</sub>을 갖는 화합물로는 제조예 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 34, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 47, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 59, 60, 62, 63, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 82B, 82C, 82D, 85, 88, 93, 96, 97, 98, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111 및 112의 화합물이 포함된다. 100 nM 내지 1,000 nM의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는 화합물로는 제조예 3, 5, 7, 21, 27, 28, 35, 36, 45, 46, 48, 50, 55, 58, 61, 64, 67, 76, 79, 82A, 89, 95, 99 및 100의 화합물이 포함된다. 1,000 nM 초과의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는 화합물로는 제조예 26, 29, 30, 31, 32, 33, 41, 77, 80, 81 및 94의 화합물이 포함된다. 이 목록에 없는 제조예 번호는 1 μM을 초과하는 IC<sub>50</sub> 값을 정도로 약한 활성이 있는 것으로 생각될 수 있다.

#### 세포 메카니즘 분석 - 3T3 KDR 인산화의 억제:

<427> 전장 KDR 수용체를 발현하는 NIH3T3 세포를, 10% 신생아 송아지 혈청, 적은 글루코스, 25 mM/L 피루브산나트륨, 피리독신 염산염, 및 G418 (Life Technologies Inc., Grand Island, NY) 0.2 mg/ml를 보충한 DMEM (Life Technologies, Inc., Grand Island, NY) 중에 배양시켰다. 37 °C에서 습윤 5% CO<sub>2</sub> 분위기하에 콜라겐 I-코팅된 T75 플라스크 (Becton Dickinson Labware, Bedford, MA)에서 세포를 유지하였다.

<428> 세포 15,000개를 DMEM 성장 배지 중에 콜라겐 T-코팅된 96-웰 플레이트의 각 웰에 플레이팅하였다. 6시간 후에, 세포를 세척하고, 배지를 혈청 무함유 DMEM으로 대체하였다. 밤새 배양하여 세포를 정지시킨 다음, 0.1 % 소 알부민 (Sigma Chemical Co., St Louis, MO)을 함유하는 둘베코스 (Dulbecco's) 포스페이트-완충된 염수 (Life Technologies Inc., Grand Island, NY)로 배지를 대체하였다. 여러 농도 (0 - 300 nM)의 시험 화합물을 최종 농도 1 %의 DMSO 중의 세포에 가한 다음, 세포를 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 VEGF (30 ng/ml)로 실온에서 10분 동안 처리하였다. VEGF 자극 후에, 완충액을 제거하고, 4 °C에서 30분 동안 추출 완충액 (10% 글리세롤, 50 mM BGP, 2 mM EDTA, 10 mM NaF, 0.5 mM NaVO4 및 0.3% TX-100을 보충한 50 mM Tris, pH 7.8) 150 μl를 가하여 세포를 용해시켰다.

<429> 수용체 인산화를 평가하기 위해, 각 세포 용해물 100 μl를, 항체 C20 (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA) 300 ng으로 미리 코팅한 ELISA 플레이트의 각 웰에 가하였다. 60분 인큐베이션한 다음, 플레이트를 세척하고, 항-포스포티로신 mAb 클론 4G10 (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY)을 사용하여 포스포티로신에 대하여 결합된 KDR을 프로빙하였다. 플레이트를 세척하고, 웰을 항-마우스 IgG/HRP 결합체 (Amersham International plc, Buckinghamshire, England)와 함께 60분 동안 인큐베이션하였다. 웰을 세척하고, 웰 당 3,3',5,5' 테트라메틸벤자린 (Kirkegaard and Perry, TMB Microwell 1 성분 폐록시다제 기질) 용액 100 μl를 가하여 포스포티로신을 정량하였다. 100 μl 1 % HCl계 종결 용액 (Kirkegaard and Perry, TMB 1 성분 종결 용액)을 가하여 발색을 정지시켰다.

<430> 96-웰 플레이트 판독기 (SpectraMax 250, Molecular Devices)를 사용하여 분광광도법으로 450 nm에서 광학 밀도를 측정하였다. 모든 OD 값에서 배경 (첨가된 VEGF는 없음) OD 값을 감산하고, 억제율 (%)은 하기 식에 따라 계산하였다.

<431> 억제율 (%) = [(OD (VEGF 대조구) - OD (시험 화합물 사용)) × 100] / [OD (VEGF 대조구) - OD (첨가된 VEGF 없음)]

<432> 화합물 농도 대 억제율 (%)을 이용하는 최소 평방 분석 프로그램을 사용하여 전형적인 물질들 중 몇몇에 대하여 IC<sub>50</sub> 값을 결정하였다. 이 분석에서 20 nM 이하의 IC<sub>50</sub>을 갖는 화합물로는 제조예 2, 6, 10, 11, 14, 23, 96, 101, 102, 103, 104 및 105의 화합물이 포함된다. 20 nM 내지 50 nM의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는 화합물로는 제조예 1,

4, 8, 9, 12, 13, 17, 24, 93 및 98의 화합물이 포함된다. 50 nM 내지 400 nM 사이의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는 화합물로는 제조예 97, 99 및 100의 화합물이 포함된다.

**<433> 매트리겔 (Matrigel, 등록상표) 혈관신생 모델:**

**<434> 매트리겔 플러그 (Matrigel Plug)의 제조 및 생체내 단계:** 매트리겔 (등록상표)(Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA)은 주로 라미닌, 콜라겐 IV 및 헤파린 술페이트 프로테오글리칸으로 구성되는 쥐 종양으로부터의 기저막 추출물이다. 매트리겔은 4 °C에서는 무균 상태의 액체로 제공되지만, 37 °C에서는 고체 젤을 빠르게 형성한다.

**<435>** 4 °C의 액체 매트리겔을, 선택적 마커를 갖는 쥐 VEGF 유전자를 함유하는 플라스미드로 형질감염된 SK-MEL2 인간 종양 세포와 함께 혼합하였다. 종양 세포를 선별하에 시험관내에서 배양하고, 세포를 0.5 ml 당  $2 \times 10^6$ 의 비율로 차가운 액체 매트리겔과 함께 혼합하였다. 25 게이지 바늘을 사용하여 복부 중심선 근처에서 1.5 ml를 피하에 주입하였다. 주입 당일에 시작하여 시험 화합물을 에탄올/크레마포르 (Cremaphor) EL/ 염수 (12.5%: 12.5%: 75%) 중 용액으로 하루에 1회 경구적으로 30, 100 및 300 mg/kg 투여하였다. 주입 12일 후에 마우스를 안락사시키고, 혈모글로빈 함량의 분석을 위해 매트리겔 웰릿을 수획하였다.

**<436> 혈모글로빈 분석:** 매트리겔 웰릿을 4배 부피 (w/v)의 4 °C 용해 완충액 (20 mM Tris pH EGTA, 1mM EDTA, 1% Triton X-100 [EM Science, Gibbstown, N. J.], 및 완전, EDTA-유리 프로테아제 저해제 혼합물 [Mannheim, Germany]) 중에 넣고, 4 °C에서 균질화하였다. 균질물을 교반하면서 냉장에서 30분 동안 인큐베이션하고, 4 °C에서 30분 동안 14 K ×g로 원심분리하였다. 상등액을 냉각된 미세원심분리 튜브로 옮기고, 혈모글로빈 분석을 위해 4 °C에서 보관하였다.

**<437>** 마우스 혈모글로빈 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)을 오토클레이브처리된 물 (BioWhittaker, Inc, Walkersville, MD.)에 5 mg/ml으로 혼탁시켰다. 용해 완충액 (상기 참조) 중 500 µg/ml에서 30 µg/ml까지 표준 곡선을 생성하였다. 표준 곡선 및 용해물 시료를 폴리스티렌 96-웰 플레이트에 웰 당 5 µl로 2회 가하였다. 시그마 (Sigma) 혈장 혈모글로빈 컷트 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)를 사용하여, TMB 기질을 실온에서 아세트산 용액 50 µl 중에 녹였다. 기질 100 µl를 각 웰에 가한 다음, 실온에서 과산화수소 용액을 웰 당 100 µl 가하였다. 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다.

**<438>** 96-웰 플레이트 판독기 SpectraMax 250 마이크로플레이트 스펙트로포토미터 시스템 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)을 사용하여 분광광도법으로 600 nm에서 광학 밀도를 측정하였다. 모든 웰로부터 배경 용해 완충액 판독값을 감산하였다.

**<439>** 시료내 총 혈모글로빈 함량은 하기 식에 따라 계산하였다.

$$\text{총 혈모글로빈} = (\text{시료 용해물 부피}) \times (\text{혈모글로빈 농도})$$

**<440>** 세포를 함유하는 총 혈모글로빈 매트리겔 시료 각각으로부터 세포를 함유하지 않는 매트리겔 시료의 평균 총 혈모글로빈을 감산하였다. 억제율 (%)은 하기 식에 따라 계산하였다.

$$\text{억제율} (\%) = [( (\text{평균 총 혈모글로빈 약물-처리된 종양 용해물}) \times 100] / (\text{평균 총 혈모글로빈 비처리된 종양 용해물})$$

**<441>** 이 분석에서 예 8은 경구로 매일 100 및 300 mg/kg 투여시 투여받은 동물 대 비히를 대조구 동물로부터의 매트리겔 시료의 총 혈모글로빈 함량이 60 % 넘게 억제되는 상당한 활성을 나타내었다. 다른 전형적인 물질들은 이 모델에서 시험되지 않았다.

**<442>** 본 발명의 다른 실시양태는 본 명세서 또는 본원에 개시된 본 발명의 실시를 고려하면 당업자에게 자명할 것이다. 본 발명의 세부 사항 및 실시예는 단지 예시를 위한 것으로 고려되어야 하며, 본 발명의 실제적인 범위 및 사상은 하기 청구의 범위에 나타나 있다.