



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0064389  
(43) 공개일자 2009년06월18일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) Int. Cl.<br/>C07D 498/04 (2006.01) C07D 498/02 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7005248</p> <p>(22) 출원일자 2009년03월13일<br/>심사청구일자 없음<br/>번역문제출일자 2009년03월13일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/007983<br/>국제출원일자 2007년09월13일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2008/031594<br/>국제공개일자 2008년03월20일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>06120733.8 2006년09월15일<br/>유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인<br/>노파르티스 아게<br/>스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라체 35</p> <p>(72) 발명자<br/>게르스파허, 마르크<br/>스위스 체하-4616 카펠 그로스마트 8<br/>뤼레, 파스칼<br/>프랑스 에프-68800 탄 뤼 드 라 포레 19<br/>방그레벨링게, 에릭<br/>프랑스 에프-68330 위넝그 뤼 드 생-루이 41</p> <p>(74) 대리인<br/>양영준, 위혜숙</p> |
|---|--|

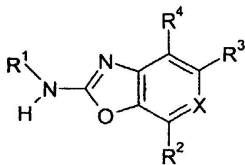
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 야누스 키나제 억제제로서 유용한 벤즈옥사졸 및 옥사졸로피리딘

(57) 요약

본 발명은 하기 주어진 화학식 I의 2,7-이치환된 벤즈옥사졸 및 2,4-이치환된 옥사졸로[5,4-c]피리딘 화합물 및 이의 염, 이의 제조 방법, 인체 또는 동물체의 치료 방법에서 이의 적용, (특히 증식성 질환과 관련된) 동물체, 특히 인체의 치료 (예방 포함)에 사용하기 위한 이들 화합물, 특히 단백질 타이로신 키나제 매개 질환 (예컨대 중앙 질환)의 치료를 위한 또는 이러한 질환의 치료에 사용하기 위한 제약 제제의 제조를 위한 - 단독으로 또는 하나 이상의 기타 제약 활성 화합물과 조합으로 - 이의 용도, 이러한 질환의 치료를 위한 방법, 및 언급된 질환의 치료를 위한 제약 제제에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물에서, 기호는 발명의 상세한 설명에서 정의된다. 상기 화합물은 예를 들어 JAK2 및 JAK3을 억제한다.

<화학식 I>

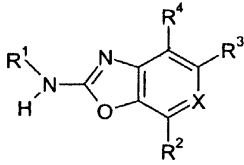


**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염:

<화학식 I>



상기 식 중,

X는 N 또는 CR<sup>5</sup>이고, 여기서 R<sup>5</sup>는 할로, 시아노, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 바람직하게는 수소이고;

R<sup>1</sup>은 비치환 또는 치환된 아틸 또는 비치환 또는 치환된 헤테로시클릴이고;

R<sup>2</sup>는 고리 탄소 원자를 통해 결합된, 비치환 또는 치환된 아틸 또는 비치환 또는 치환된 헤테로시클릴이고;

R<sup>3</sup>은 시아노, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 바람직하게는 수소이고;

R<sup>4</sup>는 히드록실, 아미노 또는 바람직하게는 수소이다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 언급된 경우,

비치환 또는 치환된 아틸이 하기 기재된 바와 같은 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 특히 피롤리디닐, 예컨대 피롤리디노, 옥소피롤리디닐, 예컨대 옥소-피롤리디노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬-피롤리디닐, 2,5-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬)피롤리디닐, 예컨대 2,5-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬)-피롤리디노, 테트라히드로푸라닐, 티오펜, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬피라졸리디닐, 피리디닐, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬-피페리디닐, 피페리디노, 아미노 또는 N-모노- 또는 N,N-디-[저급 알킬, 페닐, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일 및/또는 페닐-저급 알킬]-아미노에 의해 치환된 피페리디노, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 비치환된 또는 N-저급 알킬 치환된 피페리디닐, 피페라지노, 저급 알킬피페라지노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, S-옥소-티오모르폴리노 또는 S,S-디옥소티오모르폴리노; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 카르바모일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, [N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일]-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 페닐, 나프틸, 모노- 내지 트리-[C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로 및/또는 시아노]-페닐 또는 모노- 내지 트리-[C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로 및/또는 시아노]-나프틸; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-시클로알킬, 모노- 내지 트리-[C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬 및/또는 히드록시]-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-시클로알킬; 할로, 히드록시, 저급 알콕시, 저급-알콕시-저급 알콕시, (저급-알콕시)-저급 알콕시-저급 알콕시, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐- 또는 나프틸-저급 알콕시; 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 저급-알카노일옥시, 벤조일옥시, 나프토일옥시, 포르밀 (CHO), 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐아미노, 카르복시, 저급 알콕시 카르보닐 등; 페닐- 또는 나프틸-저급 알콕시카르보닐, 예컨대 벤질옥시카르보닐; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일, 예컨대 아세틸, 벤조일, 나프토일, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디치환된 카르바모일, 예컨대 N-모노- 또는 N,N-디-치환된 카르바모일 (여기서 상기 치환기는 저급 알킬, (저급-알콕시)-저급 알킬 및 히드록시-저급 알킬로부터 선택됨); 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오, 페닐- 또는 나프틸티오, 페닐- 또는 나프틸-저급 알킬티오, 저급 알킬-페닐티오, 저급 알킬-나프틸티오, 할로젠-저급 알킬머캅토, 술포, 저급 알칸술포닐, 페닐- 또는 나프틸-술포닐, 페닐- 또는 나프틸-저급 알킬술포닐, 할로젠-저급 알킬술포닐, 예

컨대 트리플루오로메탄술포닐; 술포-아미도, 벤조술포아미도, 아지도, 아지도-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 특히 아지도메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐, 술포모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-술포모일, 모르폴리노술포닐, 티오모르폴리노술포닐, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 바람직하게는 3개 이하, 보다 바람직하게는 2개 이하의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된, 6 내지 14개의 고리 탄소 원자, 보다 바람직하게는 6 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 방향족 잔기, 예컨대 페닐 또는 나프틸이고; 이때 치환된 알킬 (또는 본원에서 언급된 치환된 아릴, 헤테로시클릴 등)의 치환기로서 또는 치환기 일부로서의 상기 언급된 각각의 페닐 또는 나프틸 (또는 페녹시 또는 나프톡시 내의 페닐 또는 나프틸)이 그 자체로 할로, 특히 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도, 할로-저급 알킬, 예컨대 트리플루오로메틸, 히드록시, 저급 알콕시, 아지도, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(저급 알킬 및/또는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일)-아미노, 니트로, 카르복시, 저급-알콕시카르보닐, 카르바모일, 시아노 및/또는 술포모일로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 예를 들어 3개 이하, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환되고;

비치환 또는 치환된 헤테로시클릴이 불포화 (= 고리(들) 내 가능한 가장 많은 수의 공역 이중 결합을 수반함), 포화 또는 부분 포화된 헤테로시클릭 라디칼이고, 바람직하게는 모노시클릭 또는 본 발명의 가장 넓은 측면에서 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리이고; 3 내지 24개, 보다 바람직하게는 4 내지 16개, 가장 바람직하게는 4 내지 10개 및 가장 바람직하게는 6개의 고리 원자를 갖고; 여기서 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 4개, 특히 1 또는 2개의 탄소 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 대체되고, 결합 고리가 바람직하게는 4 내지 12개, 특히 5 내지 7개의 고리 원자이고; 여기서 헤테로시클릭 라디칼 (헤테로시클릴)이 치환된 알킬에 대해 상기 정의된 치환기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 특히 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환되고; 이때 헤테로시클릴이 특히 옥시라닐, 아지리닐, 아지리디닐, 1,2-옥사티올라닐, 티에닐 (= 티오펜), 푸라닐, 테트라히드로푸릴, 피라닐, 티오피라닐, 티안트레닐, 이소벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 크로메닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피라졸리디닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 디티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리다지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, (S-옥소 또는 S,S-디옥소)-티오모르폴리닐, 인돌리지닐, 아제파닐, 디아제파닐, 특히 1,4-디아제파닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 쿠마릴, 인다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 테트라히드로이소퀴놀릴, 데카히드로퀴놀릴, 옥타히드로이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 벤조티오펜, 디벤조티오펜, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 베타-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 푸라자닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 크로메닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 벤조[1,3]디옥솔-5-일 및 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릭 라디칼이고, 각각의 이러한 라디칼이 치환된 아릴에 대해 상기 언급된 것들로부터 선택된 1개 이상, 바람직하게는 3개 이하의 치환기에 의해 치환되거나 또는 비치환되고,

X, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 제1항에 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 (바람직하게는 제약상 허용되는) 이의 염.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 언급된 경우,

비치환 또는 치환된 아릴이 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 히드록실-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피롤리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 옥소-피롤리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-[N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬]-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-옥소-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 티오모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, S-모노- 또는 S,S-디옥소-티오모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 옥소-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 이미다졸-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피롤리딘-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페리딘-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페라진-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)피

페라진-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 모르폴린-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 티오모르폴린-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴린-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 카르바모일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, [N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일]-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술피닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노, 피롤리디노, 옥소-피롤리디노, 피페리디노, 피페라진-1-일, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-피페라진-1-일, 4-(아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-피페라진-1-일, 4-[N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬]-피페라진-1-일, 모르폴리노, 티오모르폴리노, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴리노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐아미노, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 및/또는 (N'-모노- 또는 N',N'-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일, 피롤리딘-1-카르보닐, 피페리딘-1-카르보닐, 피페라진-1-카르보닐, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)피페라진-1-카르보닐, 모르폴린-1-카르보닐, 티오모르폴린-1-카르보닐, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴린-1-카르보닐, 술포, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술피닐, 술포아모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-술포아모일, 모르폴리노술포닐, 티오모르폴리노술포닐, S-옥소-티오모르폴리노술포닐, S,S-디옥소티오모르폴리노술포닐, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된 페닐, 나프틸 또는 인다닐이고;

비치환 또는 치환된 헤테로시클릴이 바람직하게는 피롤릴, 옥소-피롤릴, 2,3-디히드로인돌릴, 2-옥소-2,3-디히드로인돌릴 또는 1H-피리디노닐이고, 이들 각각이 치환된 아릴에 대해 언급된 것들로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 잔기에 의해 치환되거나 또는 비치환된 것인 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.

**청구항 4**

제1항에 있어서,

X가 CR<sup>5</sup> 또는 N이고, 여기서 R<sup>5</sup>가 할로, 시아노, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 바람직하게는 수소이고;

R<sup>1</sup>이 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 헤테로시클릴이고, 특히 R<sup>1</sup>이 페닐, 나프틸, 인다닐, 피리딜, 옥소-1H-피리딜, 인돌릴, 디히드로인돌릴 또는 옥소-디히드로인돌릴이고, 이들 각각이 고리 탄소 원자를 통해 결합되고, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피롤리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 옥소-피롤리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-[N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬]-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 티오모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, S-모노- 또는 S,S-디옥소-티오모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 카르바모일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, [N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일]-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술피닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노, 피롤리디노, 옥소-피롤리디노, 피페리디노, 피페라진-1-일, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-피페라진-1-일, 4-(아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-피페라진-1-일, 4-[N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬]-피페라진-1-일, 모르폴리노, 티오모르폴리노, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴리노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐아미노, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 및/또는 (N'-모노- 또는 N',N'-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일, 피롤리딘-1-카르보닐, 피페리딘-1-카르보닐, 피페라진-1-카르보닐, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)피페라진-1-카르보닐, 모르폴린-1-카르보닐, 티오모르폴린-1-카르보닐, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴린-1-카르보닐, 술포, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술피닐, 술포아모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-술포아모일, 모르폴리노술포닐, 티오모르폴리노술포닐, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터

독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환되고,

$R^2$ 가 페닐, 나프틸, 인다닐, 피리딜, 옥소-1H-피리딜, 피라졸릴, 티오펜, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 옥소-디히드로인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 또는 1H-벤조이미다졸릴이고, 이들 각각이 고리 탄소 원자를 통해 결합되고,  $C_1-C_7$ -알킬, 히드록실- $C_1-C_7$ -알킬, 아미노- $C_1-C_7$ -알킬, 할로- $C_1-C_7$ -알킬, N- $C_1-C_7$ -알카노일아미노- $C_1-C_7$ -알킬, N- $C_1-C_7$ -알칸술포닐-아미노- $C_1-C_7$ -알킬,  $C_1-C_7$ -알칸술포닐- $C_1-C_7$ -알킬,  $C_1-C_7$ -알칸술펜- $C_1-C_7$ -알킬, 피롤리디노- $C_1-C_7$ -알킬, 옥소-피롤리디노- $C_1-C_7$ -알킬, 피페리디노- $C_1-C_7$ -알킬, 피페라진-1-일- $C_1-C_7$ -알킬, 4-( $C_1-C_7$ -알킬,  $C_1-C_7$ -알콕시- $C_1-C_7$ -알킬, 할로- $C_1-C_7$ -알킬 또는  $C_3-C_{10}$ -시클로알킬)-피페라진-1-일- $C_1-C_7$ -알킬, 4-(아미노- $C_1-C_7$ -알킬)-피페라진-1-일- $C_1-C_7$ -알킬, 4-[N-모노- 또는 N,N-( $C_1-C_7$ -알킬아미노)- $C_1-C_7$ -알킬]-피페라진-1-일- $C_1-C_7$ -알킬, 4-( $C_1-C_7$ -알카노일)-피페라진-1-일- $C_1-C_7$ -알킬, 옥소-피페라진-1-일- $C_1-C_7$ -알킬, 피롤리딘-1-카르보닐- $C_1-C_7$ -알킬, 피페리딘-1-카르보닐- $C_1-C_7$ -알킬, 피페라진-1-카르보닐- $C_1-C_7$ -알킬, 4-( $C_1-C_7$ -알킬)피페라진-1-카르보닐- $C_1-C_7$ -알킬, 모르폴린-1-카르보닐- $C_1-C_7$ -알킬, 티오모르폴린-1-카르보닐- $C_1-C_7$ -알킬, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴린-1-카르보닐- $C_1-C_7$ -알킬,  $C_1-C_7$ -알콕시- $C_1-C_7$ -알킬, 할로- $C_1-C_7$ -알킬,  $C_1-C_7$ -알카노일 또는  $C_3-C_{10}$ -시클로알킬)-옥소-피페라진-1-일- $C_1-C_7$ -알킬, 모르폴리노- $C_1-C_7$ -알킬, 티오모르폴리노- $C_1-C_7$ -알킬, S-모노- 또는 S,S-디옥소-티오모르폴리노- $C_1-C_7$ -알킬, 이미다졸-1-일- $C_1-C_7$ -알킬, 카르바모일- $C_1-C_7$ -알킬, [N-모노- 또는 N,N-디-( $C_1-C_7$ -알킬)-카르바모일]- $C_1-C_7$ -알킬,  $C_1-C_7$ -알칸술펜- $C_1-C_7$ -알킬,  $C_1-C_7$ -알칸술포닐- $C_1-C_7$ -알킬, 할로, 히드록실,  $C_1-C_7$ -알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-( $C_1-C_7$ -알킬)-아미노,  $C_1-C_7$ -알카노일아미노, 피롤리디노, 옥소-피롤리디노, 피페리디노, 피페라진-1-일, 4-( $C_1-C_7$ -알킬,  $C_1-C_7$ -알콕시- $C_1-C_7$ -알킬, 할로- $C_1-C_7$ -알킬 또는  $C_3-C_{10}$ -시클로알킬)-피페라진-1-일, 4-(아미노- $C_1-C_7$ -알킬)-피페라진-1-일, 4-[N-모노- 또는 N,N-디-( $C_1-C_7$ -알킬아미노)- $C_1-C_7$ -알킬]-피페라진-1-일, 모르폴리노, 티오모르폴리노, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴리노,  $C_1-C_7$ -알칸-술포닐아미노, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-( $C_1-C_7$ -알킬,  $C_1-C_7$ -알콕시- $C_1-C_7$ -알킬, 아미노- $C_1-C_7$ -알킬 및/또는 (N'-모노- 또는 N',N'-디-( $C_1-C_7$ -알킬)-아미노- $C_1-C_7$ -알킬)-카르바모일, 피롤리딘-1-카르보닐, 피페리딘-1-카르보닐, 피페라진-1-카르보닐, 4-( $C_1-C_7$ -알킬)피페라진-1-카르보닐, 모르폴린-1-카르보닐, 티오모르폴린-1-카르보닐, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴린-1-카르보닐, 술포,  $C_1-C_7$ -알칸술포닐,  $C_1-C_7$ -알칸술펜, 술포아모일, N-모노- 또는 N,N-디-( $C_1-C_7$ -알킬)-술포아모일, 모르폴리노술포닐, 티오모르폴리노술포닐, S-옥소-티오모르폴리노술포닐, S,S-디옥소티오모르폴리노술포닐, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 잔기에 의해, 바람직하게는 메타 위치에서, 메타 (바람직하게는 1회 이하)와 파라 위치에서 (보다 바람직하게는 1회) 또는 파라 위치에서 치환되거나 또는 비치환되고;

$R^3$ 이 시아노, 히드록실,  $C_1-C_7$ -알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디- $C_1-C_7$ -알킬 또는 바람직하게는 수소이고;

$R^4$ 가 히드록실, 아미노 또는 바람직하게는 수소인 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 5

제1항에 있어서,

X가  $CR^5$  또는 N이고, 여기서  $R^5$ 가 할로, 시아노, 히드록실,  $C_1-C_7$ -알콕시,  $C_1-C_7$ -알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디- $C_1-C_7$ -알킬 또는 바람직하게는 수소이고;

$R^1$ 이 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 헤테로시클릴이고,

$R^2$ 가 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라졸릴, 티오펜, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 또는 1H-벤조-이미다졸릴이고, 이들 각각이 고리 탄소 원자를 통해 결합되고,  $C_1-C_7$ -알킬, 아미노- $C_1-C_7$ -알킬, N- $C_1-C_7$ -알카노일아미노- $C_1-C_7$ -알킬, N- $C_1-C_7$ -알칸술포닐-아미노- $C_1-C_7$ -알킬, 카르바모일- $C_1-C_7$ -알킬, [N-모노- 또는 N,N-디-( $C_1-C_7$ -알킬)-카르바모일]- $C_1-C_7$ -알킬,  $C_1-C_7$ -알칸술펜- $C_1-C_7$ -알킬,  $C_1-C_7$ -알칸술포닐- $C_1-C_7$ -알킬, 할로, 히드록실,  $C_1-C_7$ -알콕시, 아미노,

N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술폰닐아미노, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일, 술포, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술폰닐, 술포아모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-술포아모일, 모르폴리노술폰닐, 티오모르폴리노술폰닐, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 잔기로 치환되거나 또는 비치환되고,

R<sup>3</sup>이 시아노, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 바람직하게는 수소이고;

R<sup>4</sup>가 히드록실, 아미노 또는 바람직하게는 수소인 화학식 I의 화합물; 또는 이의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 6

제1항에 있어서,

X가 CR<sup>5</sup> 또는 N이고, 여기서 R<sup>5</sup>가 할로, 시아노, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 바람직하게는 수소이고;

R<sup>1</sup>이 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 헤테로시클릴이고,

R<sup>2</sup>가 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라졸릴, 티오펜, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 또는 1H-벤조-이미다졸릴이고, 이들 각각이 고리 탄소 원자를 통해 결합되고, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술폰닐-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 카르바모일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, [N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일]-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술폰닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술폰닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술폰닐아미노, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일, 술포, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술폰닐, 술포아모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-술포아모일, 모르폴리노술폰닐, 티오모르폴리노술폰닐, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 잔기로, 바람직하게는 메타 위치에서, 메타와 파라 위치에서, 또는 파라 위치에서 치환되거나 또는 비치환되고;

R<sup>3</sup>이 시아노, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 바람직하게는 수소이고;

R<sup>4</sup>가 히드록실, 아미노 또는 바람직하게는 수소인 화학식 I의 화합물; 또는 이의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 7

제1항에 있어서,

X가 CH 또는 N이고;

R<sup>1</sup>이 (특히 3,4,5-)트리메톡시페닐, 또는 4-모르폴리노페닐, (특히 3,4- 또는 3,5)-디메톡시페닐, (특히 4-)N-(2-메톡시에틸)-카르바모일페닐 또는 (특히 4-)N,N-(2-디메틸아미노-에틸)-카르바모일페닐이고;

R<sup>2</sup>가 페닐, 4-메틸페닐, 3-메틸페닐, 2-메틸페닐, 4-아미노메틸-페닐, 3-아미노메틸-페닐, 4-아세틸아미노메틸-페닐, 4-메탄술폰닐아미노메틸-페닐, 3-아세틸아미노메틸-페닐, 3-메탄술폰닐아미노메틸-페닐, 4-메탄술폰닐-아미노메틸-페닐, 4-(N-메틸카르바모일)메틸-페닐, 4-메탄술폰닐메틸-페닐, 4-메탄술폰닐메틸-페닐, 3-클로로페닐, 3-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 2-메톡시페닐, 4-아미노페닐, 3-아미노페닐, 2-아미노페닐, 3-N-메틸아미노-페닐, 4-N,N-디메틸아미노-페닐, 4-아세틸아미노-페닐, 3-아세틸아미노-페닐, 4-메탄술폰닐아미노-페닐, 4-메탄술폰닐아미노-페닐, 3-메탄술폰닐아미노-페닐, 4-카르바모일페닐, 3-카르바모일페닐, 4-(N-메틸-카르바모일)-페닐, 4-(N,N-디메틸-카르바모일)-페닐, 4-메탄술폰닐페닐, 3-메탄술폰닐페닐, 4-술포아모일페닐\*, 4-(N-메틸술포아모일)-페닐, 4-[N,N-(디메틸)-술포아모일]-페닐, 4-모르폴리노술폰닐페닐, 4-시아노페닐, 3-시아노페닐, 3-니트로페닐, 3-아미노-4-메틸-페닐, 3-아미노-4-메톡시페닐, 3-아미노-4-클로로페닐, 4-메톡시-3-니트로-페닐, 2H-피라졸-3-일, 5-N-메틸카르바모일-티오펜, 4-피리딜, 3-피리딜, 2-피리딜, 6-메톡시-피리딘-3-일, 1H-벤조이미다졸-5-일, 퀴놀린-6-일 또는 이소퀴놀린-4-일이고, 각각의 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 수소인 화학식 I의

화합물; 또는 이의 제약상 허용되는 염.

**청구항 8**

제1항에 있어서,

X가 CH 또는 N이고;

R<sup>1</sup>이 페닐, (특히 3,4,5-)트리메톡시페닐\*, (특히 3,4- 또는 3,5-)디메톡시페닐\*, (특히 4-)모르폴리노페닐, (특히 4-)N-(2-메톡시에틸)-카르바모일페닐\*, 또는 (특히 4-)N,N-(2-디메틸아미노-에틸)-카르바모일페닐\*, (특히 4-)디메틸아미노- 카르보닐-(특히 3-)메틸-페닐\*, (특히 4)-(바람직하게는 4)-(2-메톡시-에틸-피페라진-(특히 1-)일-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 4)피롤리딘-1-카르보닐-(특히 3-)메틸-페닐\*, (특히 3-)메틸-(특히 4-)4-메틸피페라진-1-카르보닐-페닐, (특히 3- 또는 4-)4-메틸-피페라진-1-일-페닐\*, (특히 4-)4-에틸-피페라진-1-일-(특히 3-)메틸-페닐\*, (특히 4-)4-메틸-피페라진-1-일-(특히 3-)시아노-페닐, (특히 4-)피페라진-1-일-페닐, (특히 4-)4-시클로프로필-피페라진-1-일-페닐, (특히 4-)4-(2-디메틸아미노에틸)-피페라진-1-일-(특히 3-)메틸-페닐\*, (특히 4-)4-이소프로필-피페라진-1-일-(특히 3-)메틸-페닐\*, (특히 4-)N,N-디에틸아미노 카르보닐-(특히 3-)메틸-페닐\*, (특히 4-)4-에틸피페라진-1-카르보닐-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 4)-(4-에틸피페라진-1-일메틸)-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 4-)N-메틸아미노카르보닐-(특히 3-)메틸페닐, (특히 4-)4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-피페라진-1-일-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 4-)4-(2-(N',N'-디메틸아미노)에틸-아미노카르보닐-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 4)-메탄술폰닐-페닐\*, (특히 4)-[(특히 2)-옥소-피롤리딘-1-일]-페닐, (특히 4-)N,N-디에틸아미노카르보닐-(특히 3-)메톡시페닐, (특히 3)-4-메틸피페라진-1-일-(특히 4-)메틸-페닐, (특히 3)-4-메틸피페라진-1-일-(특히 4-)메톡시-페닐\*, (특히 3- 또는 4)-모르폴리노메틸-(특히 4- 또는 3-)메틸-페닐, (특히 2-)아세틸아미노-인단-(특히 5-)일, (특히 2-)옥소-2,3-디히드로인돌-(특히 5-)일, (특히 4-)메틸술폰페닐페닐, (특히 4-)메톡시페닐, (특히 4-)메틸-(특히 3-)메톡시페닐, (특히 4)-N-(2-메톡시에틸)-아미노카르보닐-페닐, (특히 4-)N,N-디메틸카르바모일-페닐, (특히 3-)메탄술폰닐아미노-페닐, (특히 4-)메톡시카르보닐-(특히 3-)메톡시-페닐, (특히 4-)N,N-디메틸카르바모일-(특히 3-)메톡시-페닐, (특히 4)-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-(특히 3-)메틸-페닐\*, (특히 4)-N-(2-(N',N'-디메틸아미노에틸)-N-메틸-카르바모일-(특히 3-)메틸-페닐\*, 1,3-디메틸-옥소-1H-피리딘-5-일, (특히 3- 또는 4-)모르폴리노-(특히 4- 또는 3-)메틸-페닐\*, (특히 4-)모르폴리노메틸-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 4-)모르폴린-1-카르보닐-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 4)-N-2-(메톡시에틸)아미노카르보닐-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 4)-N-(3-N',N'-디메틸아미노프로필)-아미노-카르보닐-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 5)-메틸-(특히 6-)메톡시-피리딘-3-일, (특히 4)디메틸카르바모일-(특히 3,5-)디메틸-페닐, (특히 4)디메틸카르바모일-(특히 3-)에틸-페닐, (특히 4-(4)N,N-디메틸카르바모일-(특히 3-)메틸-페닐 또는 (특히 4-)모르폴리노-(특히 3-)시아노-페닐이고;

R<sup>2</sup>가 페닐, (특히 4-)메틸페닐, (특히 3-)메틸페닐, (특히 2-)메틸페닐, (특히 4)-히드록시메틸-페닐, (특히 4-)아미노메틸-페닐, (특히 3-)아미노메틸-페닐, (특히 4)아세틸아미노메틸-페닐\*, (특히 4)메탄술폰닐아미노메틸-페닐, (특히 3)아세틸아미노메틸-페닐, (특히 3)메탄술폰닐아미노메틸-페닐\*, (특히 4)메탄술폰닐아미노메틸-페닐, (특히 4)(N-메틸카르바모일)-메틸페닐\*, (특히 4)메탄술폰닐메틸페닐, (특히 4)메탄술폰닐메틸페닐, (특히 3)클로로페닐, (특히 3)히드록시페닐, (특히 4)메톡시페닐, (특히 3)메톡시페닐\*, (특히 2)메톡시페닐, (특히 4)아미노페닐, (특히 3)아미노페닐, (특히 2)아미노페닐, (특히 3)N-메틸아미노-페닐, (특히 4)N,N-디메틸아미노-페닐\*, (특히 4)아세틸아미노-페닐, (특히 3)아세틸아미노-페닐, (특히 4)메탄술폰닐아미노-페닐\*, (특히 4)메탄술폰닐아미노-페닐, (특히 3)메탄술폰닐아미노-페닐\*, (특히 4)카르바모일페닐, (특히 3)카르바모일-페닐, (특히 4)(N-메틸-카르바모일)-페닐, (특히 4)(N,N-디메틸-카르바모일)-페닐, (특히 4)메탄술폰닐페닐\*, (특히 3)메탄술폰닐페닐, (특히 4)술폰아미노페닐\*, (특히 4)(N-메틸술폰아미노)-페닐\*, (특히 4)[N,N-(디메틸)-술폰아미노]-페닐, (특히 4)모르폴리노술폰아미노페닐, (특히 4-)시아노페닐, (특히 3)시아노페닐, (특히 3)니트로페닐, (특히 3)아미노-4-메틸-페닐, (특히 3)아미노-4-메톡시페닐, (특히 3)아미노-4-클로로페닐, (특히 4)메톡시-3-니트로페닐, (특히 4)모르폴린-4-일메틸-페닐, (특히 3)메틸-(특히 4)모르폴린-4-일메틸-페닐\*, (특히 3)플루오로-(특히 4)모르폴린-4-일메틸-페닐\*, (특히 4)S,S-디옥소-티오모르폴린-4-일메틸페닐\*, (특히 3,5)디플루오로-(특히 4)모르폴린-4-일메틸-페닐, (특히 3)플루오로-(특히 4)S,S-디옥소티오모르폴린-4-일메틸-페닐\*, (특히 3,5)디플루오로-(특히 4)S,S-디옥소티오모르폴린-4-일메틸-페닐\*, (특히 3)트리플루오로메틸-(특히 4)모르폴린-4-일메틸-페닐, (특히 3,5)디플루오로-(특히 4)[(바람직하게는 4)아세틸-피페라진-1-일]메틸-페닐, (특히 3,5)디플루오로-(특히 4)(바람직하게는 4)피페라진-1-일]메틸-페닐, (특히 4)[(바람직하게는 4)메틸-피페라진-1-일]메틸-페닐, (특

히 3,5-)디플루오로-(특히 4-)[(특히 3-)옥소-피페라진-1-일]메틸-페닐, (특히 3,5-)디플루오로-(특히 4-)[(바람직하게는 4-)메틸-(특히 3-)옥소-피페라진-1-일]메틸-페닐, (특히 4-)이미다졸-1-일메틸-페닐, (특히 4-)-4-메틸피페라진-1-카르보닐-페닐, (특히 4-)모르폴린-4-카르보닐-페닐\*, (특히 2- 또는 3-)플루오로-(특히 4-)모르폴린-4-카르보닐-페닐\*, (특히 3-)메틸-(특히 4-)모르폴린-4-카르보닐-페닐\*, (특히 3,5-)디플루오로-(특히 4-)모르폴린-4-카르보닐-페닐, (특히 4-)S,S-디옥소티오모르폴린-4-카르보닐-페닐, (특히 3-)-플루오로-(특히 4-)S,S-디옥소티오모르폴린-4-카르보닐-페닐\*, (특히 4-)모르폴린-4-카르보닐메틸-페닐\*, (특히 3-)-플루오로-(특히 4-)모르폴린-4-카르보닐메틸-페닐\*, [(특히 4-)모르폴린-4-카르보닐-(1,1-디메틸)-메틸]-페닐, (특히 4-)S,S-디옥소티오모르폴린-4-카르보닐메틸-페닐\*, (특히 3-)-플루오로-(특히 4-)S,S-디옥소티오모르폴린-4-카르보닐메틸-페닐\*, 2H-피라졸-(특히 3-)일, (특히 5-)N-메틸카르바모일-티오펜, (특히 4-)피리딜, (특히 3-)피리딜, (특히 2-)피리딜, (특히 6-)메톡시-피리딘-(특히 3-)일, 1H-벤조이미다졸-(특히 5-)일, 퀴놀린-(특히 6-)일 또는 이소퀴놀린-(특히 4-)일이고 (여기서 "특히" 다음의 위치에 주어진 잔기와 같은, 별표 (\*) 표시된 잔기가 특히 바람직함),

각각의 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 수소인 화학식 I의 화합물; 또는 이의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

- (7-m-톨릴-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- (7-페닐-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- (7-피리딘-3-일-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- [7-(3-메톡시-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- [7-(2-메톡시-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- [7-(3-히드록시-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- [7-(4-메톡시-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- (7-이소퀴놀린-4-일-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- [7-(3-클로로-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- [7-(3-아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- [7-(4-아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- [7-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- [7-(3-아미노-4-메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- [7-(2-아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- (7-퀴놀린-6-일-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- 4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤즈아미드;
- 7-(4-메탄술폰닐-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- 4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤젠술폰아미드;
- 4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤조니트릴;
- [7-(2H-피라졸-3-일)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;
- N-메틸-4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤젠술폰아미드;
- N,N-디메틸-4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤젠술폰아미드;
- {7-[4-(모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;

N-메틸-4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤즈아미드;  
 N,N-디메틸-4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤즈아미드;  
 N-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-메탄술폰아미드;  
 N-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-아세트아미드;  
 N-{3-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-아세트아미드;  
 [7-(4-아미노메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 N-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤질}-아세트아미드;  
 N-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤질}-메탄술폰아미드;  
 [7-(3-아미노메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 N-{3-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤질}-아세트아미드;  
 2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-티오펜-2-카르복실산 메틸아미드;  
 [7-(1H-벤조이미다졸-5-일)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 [4-(4-아미노-페닐)-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 [4-(3-아미노-페닐)-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-옥사졸로[5,4-c]피리딘-4-일]-벤젠술폰아미드;  
 [7-(3-메톡시-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아민;  
 [7-(4-아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아민;  
 N-{4-[2-(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-메탄-술폰아미드;  
 [7-(3-아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아민;  
 N-(2-메톡시-에틸)-4-[7-(4-술포모일-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-벤즈아미드;  
 N-(2-디메틸아미노-에틸)-4-[7-(4-술포모일-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-벤즈아미드;  
 4-[2-(3,4-디메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤젠술폰아미드;  
 4-[2-(3,4-디메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-N-메틸-벤젠술폰아미드;  
 4-[2-(3,5-디메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤젠술폰아미드;  
 N-메틸-2-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-아세트아미드;  
 N-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤질}-메탄술폰아미드;  
 [7-(4-메탄술폰피닐메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 [4-(4-아미노-페닐)-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 (7-o-톨릴-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 3-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤조니트릴;  
 (7-피리딘-2-일-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 3-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤즈아미드;  
 [7-(3-니트로-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 [7-(3-메탄술폰닐-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 N-메틸-3-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤젠술폰아미드;  
 [7-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;

[7-(3-아미노-4-클로로-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 [7-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 [7-(4-디메틸아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 N-{3-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-메탄술폰아미드  
 의 화합물 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

[7-(3-아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아민;  
 N-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-옥사졸로[5,4-c]피리딘-4-일]-벤질}-메탄술폰아미드;  
 4-[7-(3-플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드;  
 4-{7-[4-(1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드;  
 [4-(2-{4-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일]-3-메틸-페닐아미노}-벤조옥사졸-7-일)-2-메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메타논;  
 {4-[7-(3-플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2-메틸-페닐}-피롤리딘-1-일-메타논;  
 4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드;  
 2,N,N-트리메틸-4-{7-[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-벤즈아미드;  
 2,N,N-트리메틸-4-{7-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-벤즈아미드;  
 4-[7-(4-메탄술폰닐메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-N,N-디메틸-벤즈아미드;  
 2-(4-{2-[3-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-1-모르폴린-4-일-에타논;  
 2-(2-플루오로-4-{2-[3-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-1-모르폴린-4-일-에타논;  
 2-(4-{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-1-모르폴린-4-일-에타논;  
 (2-플루오로-4-{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-모르폴린-4-일-메타논;  
 4-{7-[2-플루오로-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드;  
 4-(7-{4-[2-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일)-2-옥소-에틸]-페닐}-벤조옥사졸-2-일아미노)-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드;  
 4-{7-[3-플루오로-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드;  
 4-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드;  
 (1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일)-(2-플루오로-4-{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-메타논;  
 4-[7-(4-메탄술폰닐메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드;  
 (2-메틸-4-{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-모르폴린-4-일-메타논;  
 4-(7-{4-[2-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일)-2-옥소-에틸]-3-플루오로-페닐}-벤조옥사졸-2-일아미노)-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드;  
 4-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3-플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2,N,N-트리

메틸-벤즈아미드;

2,N,N-트리메틸-4-{7-[3-메틸-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-벤즈아미드;

2,N,N-트리메틸-4-[7-(4-모르폴린-4-일메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-벤즈아미드;

[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-[7-(3-플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-아민;

{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3-플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-아민;

{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아민;

5-{7-[3-플루오로-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤조니트릴;

{2-플루오로-4-[2-(4-피페라진-1-일-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-모르폴린-4-일-메타논;

[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-[7-(4-메탄술포닐-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-아민;

4-{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-벤젠술포아미드;

(4-{2-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2-플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-메타논;

{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아민;

(4-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2-메틸-페닐)-피롤리딘-1-일-메타논;

(4-{2-[4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메타논;

[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-아민;

{4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2-메틸-페닐}-피롤리딘-1-일-메타논;

{4-[4-(2-디메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-메틸-페닐}-[7-(4-메탄술포닐-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-아민;

{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-[4-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-아민;

[4-(2-{4-[4-(2-디메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-메틸-페닐아미노}-벤조옥사졸-7-일)-2-메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메타논;

4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-N,N-디에틸-2-메틸-벤즈아미드;

{4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2-메틸-페닐}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논;

[4-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-[7-(4-메탄술포닐-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-아민;

(4-{2-[4-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메타논;

{4-[4-(2-디메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-메틸-페닐}-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-아민;

{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-{4-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일]-3-메틸-페닐}-아민;

(4-{2-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2,6-디플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-

메타논;

- {2-메틸-4-[7-(3-메틸-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-페닐}-피롤리딘-1-일-메타논;
- 2-(4-{2-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-2-메틸-1-모르폴린-4-일-프로판-1-온;
- 4-{2-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-벤젠술폰아미드;
- [4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-페닐]-[7-(4-메탄술폰닐-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-아민;
- [4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-페닐]-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-아민;
- [7-(4-메탄술폰닐-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-{4-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일]-3-메틸-페닐}-아민;
- (1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일)-(4-{2-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-메타논;
- 4-{7-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-N,N-디에틸-2-메틸-벤즈아미드;
- 4-[7-(3,5-디플루오로-4-피페라진-1-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-N,N-디에틸-2-메틸-벤즈아미드;
- (4-{2-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2-플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-메타논;
- 4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2,N-디메틸-벤즈아미드;
- [7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-{3-메틸-4-[4-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-피페라진-1-일]-페닐}-아민;
- 4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-N-(2-디메틸아미노-에틸)-2-메틸-벤즈아미드;
- 4-(7-{4-[2-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일)-2-옥소-에틸]-페닐}-벤조옥사졸-2-일아미노)-N,N-디에틸-2-메톡시-벤즈아미드;
- 2-{4-[2-(4-메탄술폰닐-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-1-모르폴린-4-일-에타논;
- 1-(4-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-페닐)-피롤리딘-2-온;
- 1-{4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-페닐}-피롤리딘-2-온;
- (4-{2-[4-메톡시-3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메타논;
- {7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아민;
- (2-메틸-4-{2-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-모르폴린-4-일-메타논;
- {7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-[4-메톡시-3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아민;
- {2-플루오로-4-[2-(3-메틸-4-모르폴린-4-일메틸-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-모르폴린-4-일-메타논;
- N-{5-[7-(3-플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-인단-2-일}-아세트아미드;
- N-(5-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-인단-2-일)-아세트아미드;
- 5-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-1,3-디히드로-인돌-2-온;
- 2-{4-[2-(4-메탄술폰닐-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-1-모르폴린-4-일-에타논;

[7-(4-이미다졸-1-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 {7-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 [7-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민;  
 4-[2-(4-메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-N-메틸-벤젠술폰아미드;  
 1-모르폴린-4-일-2-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-에타논;  
 모르폴린-4-일-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-메타논;  
 (4-메틸-피페라진-1-일)-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-메타논;  
 {4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-메탄올;  
 4-[2-(3-메톡시-4-메틸-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-N-메틸-벤젠술폰아미드;  
 N-(2-메톡시-에틸)-4-{7-[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-벤즈아미드;  
 N,N-디메틸-4-[7-(4-술파모일-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-벤즈아미드;  
 N-(2-메톡시-에틸)-4-{7-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-벤즈아미드;  
 N-(3-{7-[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-페닐)-메탄술폰아미드;  
 2-메톡시-4-{7-[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-벤조산 메틸 에스테르;  
 2-메톡시-N,N-디메틸-4-{7-[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-벤즈아미드;  
 2-메틸-2-(4-{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로판-1-온;  
 [4-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일]-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-아민;  
 {4-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일}-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-아민;  
 [4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-아민;  
 (4-{2-[4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메타논;  
 (4-{2-[4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2-플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-메타논;  
 2-(4-{2-[4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-2-메틸-1-모르폴린-4-일-프로판-1-온;  
 4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-N-(2-디메틸아미노-에틸)-2,N-디메틸-벤즈아미드;  
 N-(2-디메틸아미노-에틸)-4-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2,N-디메틸-벤즈아미드;  
 [4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-아민;  
 5-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-1,3-디메틸-1H-피리딘-2-온;  
 (4-{2-[4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2-메틸-페닐)-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일)-메타논;  
 [7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3-메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-아민;  
 {7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-(3-메틸-4-모르

폴린-4-일-페닐)-아민;

(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일)-{4-[2-(3-메틸-4-모르폴린-4-일메틸-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-메타논;

{2-메틸-4-[2-(3-메틸-4-모르폴린-4-일메틸-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-모르폴린-4-일-메타논;

2-메틸-2-{4-[2-(3-메틸-4-모르폴린-4-일메틸-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로판-1-온;

4-{4-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일아미노}-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드;

4-{7-[3,5-디플루오로-4-(3-옥소-피페라진-1-일메틸)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드;

4-{2,6-디플루오로-4-[2-(3-메틸-4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤질}-피페라진-2-온;

4-(4-{2-[4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2,6-디플루오로-벤질)-피페라진-2-온;

4-{7-[3,5-디플루오로-4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일메틸)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드;

4-{2,6-디플루오로-4-[2-(3-메틸-4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤질}-1-메틸-피페라진-2-온;

4-(4-{2-[4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2,6-디플루오로-벤질)-1-메틸-피페라진-2-온;

4-[7-(4-메탄술폰피닐메틸-3-메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드;

[4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-[7-(4-메탄술폰피닐메틸-3-메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-아민;

[7-(4-메탄술폰피닐메틸-3-메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-[4-메틸-3-모르폴린-4-일-페닐]-아민;

{4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2-메틸-페닐}-모르폴린-4-일-메타논;

4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-N-(2-메톡시-에틸)-2-메틸-벤즈아미드;

4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-N-(3-디메틸아미노-프로필)-2-메틸-벤즈아미드;

[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-[6-메톡시-5-메틸-피리딘-3-일]-아민;

4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2,6,N,N-테트라메틸-벤즈아미드;

4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2-에틸-N,N-디메틸-벤즈아미드;

4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-N-(2-메톡시-에틸)-2,N-디메틸-벤즈아미드;

4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2-모르폴린-4-일-벤조니트릴

의 화합물 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 동물체, 특히 인체의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물.

### 청구항 12

제11항에 있어서, JAK2 및/또는 JAK3 키나제 매개 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물.

**청구항 13**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체 물질을 포함하는 제약 조성물.

**청구항 14**

제13항에 있어서, JAK2 및/또는 JAK3 키나제 매개 질환의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

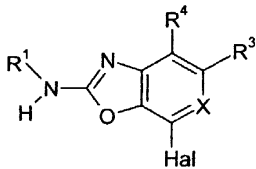
**청구항 15**

JAK2 및/또는 JAK3 키나제 매개 질환의 치료에 사용하기 위한 제약 제제의 제조를 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물의 용도.

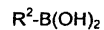
**청구항 16**

a) 하기 화학식 II의 화합물을 스즈끼(Suzuki) 커플링 조건하에 하기 화학식 III의 보론산 또는 이의 반응성 유도체와 반응시키거나

<화학식 II>



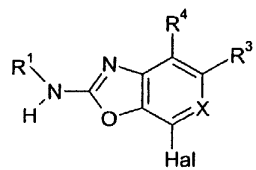
<화학식 III>



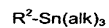
(상기 식 중, X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 제1항, 또는 제2항 내지 제7항 중 하나 이상의 항에서 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, Hal은 할로, 특히 브로모이고, R<sup>2</sup>는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같음); 또는

b) 하기 화학식 II의 화합물을 스틸(Stille) 커플링 조건하에 하기 화학식 III\*의 유기주석 화합물과 반응시키고

<화학식 II>



<화학식 III\*>



(상기 식 중, X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, Hal은 할로, 특히 브로모이고,

R<sup>2</sup>는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, alk는 알킬, 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬임),

필요한 경우, 화학식 I의 수득가능한 화합물을 화학식 I의 상이한 화합물로 전환시키고/시키거나, 화학식 I의 화합물의 수득가능한 염을 이의 상이한 염으로 전환시키고/시키거나, 화학식 I의 수득가능한 유리 화합물을 이의 염으로 전환시키고/시키거나, 화학식 I의 화합물의 수득가능한 이성질체를 화학식 I의 하나 이상의 상이한 수득가능한 이성질체로부터 분리하는 것

을 포함하는, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 하기 주어진 화학식 I의 2,7-이치환된 벤즈옥사졸 및 2,4-이치환된 옥사졸로[5,4-c]피리딘 화합물 및 이의 염, 이의 제조 방법, 인체 또는 동물체의 치료 방법에서 이의 적용, (특히 증식성 질환과 관련된) 동물체, 특히 인체의 치료 (예방 포함)에 사용하기 위한 이들 화합물, 특히 단백질 타이로신 키나제 매개 질환 (예컨대 종양 질환)의 치료를 위한 또는 이러한 질환의 치료에 사용하기 위한 제약 제제의 제조를 위한 - 단독으로 또는 하나 이상의 기타 제약 활성 화합물과 조합으로 - 이의 용도, 이러한 질환의 치료를 위한 방법, 및 언급된 질환의 치료를 위한 제약 제제에 관한 것이다.

**배경기술**

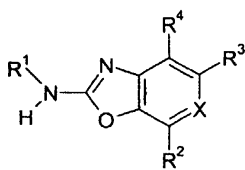
<2> 야누스 키나제 (JAK)는 4개 구성원 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2로 이루어진 세포내 단백질 타이로신 키나제 패밀리를 형성한다. 이들 키나제는 세포 증식, 분화 및 세포자멸을 비롯한 다양한 생물학적 반응을 유도하는 사이토킨 수용체 신호전달의 매개에 중요하다. 마우스에서의 녹아웃(Knock-out) 실험은 JAK가 조혈에서 특히 중요함을 나타낸다. 추가로, JAK2는 골수증식성 질환 및 암에서 관련된 것으로 나타났다. 염색체 재배열 및/또는 음성 JAK/STAT (STAT = 신호 도입 및 활성화 인자(들)) 경로 조절인자의 결핍에 의한 JAK2의 활성화는 특정 고형 종양에서 뿐만 아니라 혈액학적 악성종양에서 관찰된다.

<3> 본 발명에 이르러 하기 기재된 화학식 I의 2,7-이치환된 벤즈옥사졸 및 2,4-이치환된-옥사졸로[5,4-c]피리딘 화합물이 유리한 약리학적 성질을 갖고, 예를 들어, 야누스 키나제, 예컨대 JAK2 키나제 및/또는 JAK3 키나제 (그러나 또한 JAK-1-키나제)의 타이로신 키나제 활성을 억제한다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 예를 들어 화학식 I의 화합물은 JAK2 (및/또는 JAK3) 키나제의 타이로신 키나제 활성에 의존적인 질환, 특히 증식성 질환, 예컨대 종양 질환, 백혈병, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 및 골수 섬유화증을 갖는 골수섬유증의 치료에 사용하기에 적합하다. JAK-3 키나제의 억제에도 불구하고, 본 발명의 화합물은 또한 예를 들어 질환, 예컨대 기관 이식 거부, 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 건선, 피부염, 크론병, 제1형 당뇨병 및 제1형 당뇨병으로부터의 합병증의 치료를 위한 면역억제제로서 유용성을 갖는다.

**발명의 상세한 설명**

<4> 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다.

**화학식 I**



<5>

<6> 상기 식 중,

<7> X는 N 또는 CR<sup>5</sup>이고, 여기서 R<sup>5</sup>는 할로, 시아노, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 바람직하게는 수소이고;

<8> R<sup>1</sup>은 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 헤테로시클릴이고;

<9> R<sup>2</sup>는 (화학식 I의 벤즈옥사졸 고리 내 7 위치의 탄소에 또는 (X가 N인 경우) 화학식 I의 옥사졸로피리딘 고리 내 4 위치의 탄소에) 고리 탄소 원자를 통해 결합된, 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 헤테로시클릴이고;

<10> R<sup>3</sup>은 시아노, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 바람직하게는 수소이고;

- <11> R<sup>4</sup>는 히드록실, 아미노 또는 바람직하게는 수소이다.
- <12> 바람직하게는, 본 발명은
- <13> X가 CR<sup>5</sup> 또는 N이고, 여기서 R<sup>5</sup>가 할로, 시아노, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 바람직하게는 수소이고;
- <14> R<sup>1</sup>이 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 헤테로시클릴이고, 특히 R<sup>1</sup>이 페닐, 나프틸, 인다닐, 피리딜, 옥소-1H-피리딜, 인돌릴, 디히드로인돌릴 또는 옥소-디히드로인돌릴이고, 이들 각각이 고리 탄소 원자를 통해 결합되고, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피롤리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 옥소-피롤리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-[N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬]-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 티오모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, S-모노- 또는 S,S-디옥소-티오모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 카르바모일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, [N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일]-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노, 피롤리디노, 옥소-피롤리디노, 피페리디노, 피페라진-1-일, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-피페라진-1-일, 4-(아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-피페라진-1-일, 4-[N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬]-피페라진-1-일, 모르폴리노, 티오모르폴리노, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴리노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐아미노, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 및/또는 (N'-모노- 또는 N',N'-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일, 피롤리딘-1-카르보닐, 피페리딘-1-카르보닐, 피페라진-1-카르보닐, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)피페라진-1-카르보닐, 모르폴린-1-카르보닐, 티오모르폴린-1-카르보닐, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴린-1-카르보닐, 술포, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐, 술포아모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-술포아모일, 모르폴리노술포닐, 티오모르폴리노술포닐, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 잔기로 치환되거나 또는 비치환되고,
- <15> R<sup>2</sup>가 페닐, 나프틸, 인다닐, 피리딜, 옥소-1H-피리딜, 피라졸릴, 티오펜, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 옥소-디히드로인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 또는 1H-벤조이미다졸릴이고, 이들 각각이 고리 탄소 원자를 통해 결합되고, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 히드록실-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피롤리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 옥소-피롤리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-[N-모노- 또는 N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬]-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 옥소-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피롤리딘-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페리딘-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페라진-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)피페라진-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 모르폴린-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 티오모르폴린-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴린-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-옥소-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 티오모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, S-모노- 또는 S,S-디옥소-티오모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 이미다졸-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 카르바모일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, [N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일]-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노, 피롤리디노, 옥소-피롤리디노, 피페리디노, 피페라진-1-일, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는

C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-피페라진-1-일, 4-(아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-피페라진-1-일, 4-[N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬]-피페라진-1-일, 모르폴리노, 티오모르폴리노, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴리노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸-술포닐아미노, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 및/또는 (N'-모노- 또는 N',N'-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일, 피롤리딘-1-카르보닐, 피페리딘-1-카르보닐, 피페라진-1-카르보닐, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)피페라진-1-카르보닐, 모르폴린-1-카르보닐, 티오모르폴린-1-카르보닐, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴린-1-카르보닐, 술포, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐, 술포모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-술포모일, 모르폴리노술포닐, 티오모르폴리노술포닐, S-옥소-티오모르폴리노술포닐, S,S-디옥소티오모르폴리노술포닐, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 잔기에 의해, 바람직하게는 메타 위치에서, 메타 (바람직하게는 1회 이하)와 파라 위치에서 (보다 바람직하게는 1회) 또는 파라 위치에서 치환되거나 또는 비치환되고;

- <16> R<sup>3</sup>이 시아노, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 바람직하게는 수소이고;
- <17> R<sup>4</sup>가 히드록실, 아미노 또는 바람직하게는 수소인 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- <18> 또한 바람직하게는, 본 발명은
- <19> X가 CR<sup>5</sup> 또는 N이고, 여기서 R<sup>5</sup>가 할로, 시아노, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 바람직하게는 수소이고;
- <20> R<sup>1</sup>이 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 헤테로시클릴이고,
- <21> R<sup>2</sup>가 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라졸릴, 티오펜, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 또는 1H-벤조-이미다졸릴이고, 이들 각각이 고리 탄소 원자를 통해 결합되고, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 카르바모일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, [N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일]-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐아미노, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일, 술포, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐, 술포모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-술포모일, 모르폴리노술포닐, 티오모르폴리노술포닐, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 잔기로 치환되거나 또는 비치환되고,
- <22> R<sup>3</sup>이 시아노, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 바람직하게는 수소이고;
- <23> R<sup>4</sup>가 히드록실, 아미노 또는 바람직하게는 수소인 화학식 I의 화합물; 또는 이의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- <24> 보다 바람직하게는, 본 발명은
- <25> X가 CR<sup>5</sup> 또는 N이고, 여기서 R<sup>5</sup>가 할로, 시아노, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 바람직하게는 수소이고;
- <26> R<sup>1</sup>이 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 헤테로시클릴이고,
- <27> R<sup>2</sup>가 페닐, 나프틸, 피리딜, 피라졸릴, 티오펜, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 또는 1H-벤조-이미다졸릴이고, 이들 각각이 고리 탄소 원자를 통해 결합되고, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 카르바모일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, [N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일]-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 아미노,

N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술폰일아미노, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일, 술포, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술폰, 술포모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-술포모일, 모르폴리노술폰, 티오모르폴리노술폰, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 잔기로 치환되거나 또는 비치환되고;

- <28> R<sup>3</sup>이 시아노, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 바람직하게는 수소이고;
- <29> R<sup>4</sup>가 히드록실, 아미노 또는 바람직하게는 수소인 화학식 I의 화합물; 또는 이의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- <30> 본 발명은 더욱 구체적으로,
- <31> X가 CH 또는 N이고;
- <32> R<sup>1</sup>이 페닐, (특히 3,4,5-)트리메톡시페닐\*, (특히 3,4- 또는 3,5-)디메톡시페닐\*, (특히 4-)모르폴리노페닐, (특히 4-)N-(2-메톡시에틸)-카르바모일페닐\*, 또는 (특히 4-)N,N-(2-디메틸아미노-에틸)-카르바모일페닐\*, (특히 4-)디메틸아미노- 카르보닐-(특히 3-)메틸-페닐\*, (특히 4)-(바람직하게는 4)-(2-메톡시-에틸-피페라진-1-일)-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 4)피롤리딘-1-카르보닐-(특히 3-)메틸-페닐\*, (특히 3-)메틸-(특히 4-)4-메틸피페라진-1-카르보닐-페닐, (특히 3- 또는 4-)4-메틸-피페라진-1-일-페닐\*, (특히 4-)4-에틸-피페라진-1-일-(특히 3-)메틸-페닐\*, (특히 4-)4-메틸-피페라진-1-일-(특히 3-)시아노-페닐, (특히 4-)피페라진-1-일-페닐, (특히 4-)4-시클로프로필-피페라진-1-일-페닐, (특히 4-)4-(2-디메틸아미노에틸)-피페라진-1-일-(특히 3-)메틸-페닐\*, (특히 4-)4-이소프로필-피페라진-1-일-(특히 3-)메틸-페닐\*, (특히 4-)N,N-디에틸아미노 카르보닐-(특히 3-)메틸-페닐\*, (특히 4-)4-에틸피페라진-1-카르보닐-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 4)-(4-에틸피페라진-1-일메틸)-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 4-)N-메틸아미노카르보닐-(특히 3-)메틸페닐, (특히 4-)4-(3,3,3-트리플루오로프로필)-피페라진-1-일-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 4-)4-(2-(N',N'-디메틸아미노)에틸-아미노카르보닐-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 4)-메탄술폰일-페닐\*, (특히 4)-[(특히 2)-옥소-피롤리딘-1-일]-페닐, (특히 4-)N,N-디에틸아미노카르보닐-(특히 3-)메톡시페닐, (특히 3)-4-메틸피페라진-1-일-(특히 4-)메틸-페닐, (특히 3)-4-메틸피페라진-1-일-(특히 4-)메톡시-페닐\*, (특히 3- 또는 4)-모르폴리노메틸-(특히 4- 또는 3-)메틸-페닐, (특히 2)-아세틸아미노-인단-(특히 5-)일, (특히 2)-옥소-2,3-디히드로인돌-(특히 5-)일, (특히 4-)메틸술폰페닐, (특히 4-)메톡시페닐, (특히 4-)메틸-(특히 3-)메톡시페닐, (특히 4)-N-(2-메톡시에틸)-아미노카르보닐-페닐, (특히 4-)N,N-디메틸카르바모일-페닐, (특히 3)메탄술폰일아미노-페닐, (특히 4)메톡시카르보닐-(특히 3-)메톡시-페닐, (특히 4-)N,N-디메틸카르바모일-(특히 3-)메톡시-페닐, (특히 4)-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-(특히 3-)메틸-페닐\*, (특히 4)-N-(2-(N',N'-디메틸아미노에틸)-N-메틸-카르바모일-(특히 3-)메틸-페닐\*, 1,3-디메틸-옥소-1H-피리딘-5-일, (특히 3- 또는 4-)모르폴리노-(특히 4- 또는 3-)메틸-페닐\*, (특히 4-)모르폴리노메틸-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 4-)모르폴린-1-카르보닐-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 4)-N-2-(메톡시에틸)아미노카르보닐-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 4)-N-(3-N',N'-디메틸아미노프로필)-아미노-카르보닐-(특히 3-)메틸-페닐, (특히 5)-메틸-(특히 6-)메톡시-피리딘-3-일, (특히 4)디메틸카르바모일-(특히 3,5-)디메틸-페닐, (특히 4)디메틸카르바모일-(특히 3-)에틸-페닐, (특히 4-(4-)N,N-디메틸카르바모일-(특히 3-)메틸-페닐 또는 (특히 4-)모르폴리노-(특히 3-)시아노-페닐이고;
- <33> R<sup>2</sup>가 페닐, (특히 4-)메틸페닐, (특히 3-)메틸페닐, (특히 2-)메틸페닐, (특히 4)-히드록시메틸-페닐, (특히 4-)아미노메틸-페닐, (특히 3-)아미노메틸-페닐, (특히 4)아세틸아미노메틸-페닐\*, (특히 4)메탄술폰일아미노 메틸-페닐, (특히 3)아세틸아미노메틸-페닐, (특히 3)메탄술폰일아미노메틸-페닐\*, (특히 4)메탄술폰일아미노메틸-페닐, (특히 4)-(N-메틸카르바모일)-메틸페닐\*, (특히 4)메탄술폰일메틸페닐, (특히 4)메탄술폰일메틸페닐, (특히 3)클로로페닐, (특히 3)히드록시페닐, (특히 4)메톡시페닐, (특히 3)메톡시페닐\*, (특히 2)메톡시페닐, (특히 4)아미노페닐, (특히 3)아미노페닐, (특히 2)아미노페닐, (특히 3)N-메틸아미노-페닐, (특히 4)N,N-디메틸아미노-페닐\*, (특히 4)아세틸아미노-페닐, (특히 3)아세틸아미노-페닐, (특히 4)메탄술폰일아미노-페닐\*, (특히 4)메탄술폰일아미노-페닐, (특히 3)메탄술폰일아미노-페닐\*, (특히 4)카르바모일페닐, (특히 3)카르바모일-페닐, (특히 4)-(N-메틸-카르바모일)-페닐, (특히 4)-(N,N-디메틸-카르바모일)-페닐, (특히 4)메탄술폰일페닐\*, (특히 3)메탄술폰일페닐, (특히 4)술포모일페닐\*, (특히 4)-(N-메틸술포모일)-페닐\*, (특히 4)[N,N-(디메틸)-술포모일]-페닐, (특히 4)모르폴리노술폰일페닐, (특히 4-)시아노페닐, (특히 3)시아노페닐, (특히 3)니트로페닐, (특히 3)아미노-4-메틸-페닐, (특히 3)아미노-

4-메톡시페닐, (특히 3-)아미노-4-클로로페닐, (특히 4-)메톡시-3-니트로페닐, (특히 4-)모르폴린-4-일메틸-페닐, (특히 3-)메틸-(특히 4-)모르폴린-4-일메틸-페닐\*, (특히 3-)플루오로-(특히 4-)모르폴린-4-일메틸-페닐\*, (특히 4-)S,S-디옥소-티오모르폴린-4-일메틸페닐\*, (특히 3,5-)디플루오로-(특히 4-)모르폴린-4-일메틸-페닐, (특히 3-)플루오로-(특히 4-)S,S-디옥소티오모르폴린-4-일메틸-페닐\*, (특히 3,5-)디플루오로-(특히 4-)S,S-디옥소티오모르폴린-4-일메틸-페닐\*, (특히 3-)트리플루오로메틸-(특히 4-)모르폴린-4-일메틸-페닐, (특히 3,5-)디플루오로-(특히 4-)[(바람직하게는 4-)아세틸-피페라진-1-일]메틸-페닐, (특히 3,5-)디플루오로-(특히 4-)(바람직하게는 4-)피페라진-1-일]메틸-페닐, (특히 4-)[(바람직하게는 4-)메틸-피페라진-1-일]메틸-페닐, (특히 3,5-)디플루오로-(특히 4-)[(특히 3-)옥소-피페라진-1-일]메틸-페닐, (특히 3,5-)디플루오로-(특히 4-)[(바람직하게는 4-)메틸-(특히 3-)옥소-피페라진-1-일]메틸-페닐, (특히 4-)이미다졸-1-일메틸-페닐, (특히 4-)-4-메틸피페라진-1-카르보닐-페닐, (특히 4-)모르폴린-4-카르보닐-페닐\*, (특히 2- 또는 3-)플루오로-(특히 4-)모르폴린-4-카르보닐-페닐\*, (특히 3-)메틸-(특히 4-)모르폴린-4-카르보닐-페닐\*, (특히 3,5-)디플루오로-(특히 4-)모르폴린-4-카르보닐-페닐, (특히 4-)S,S-디옥소티오모르폴린-4-카르보닐-페닐, (특히 3-)플루오로-(특히 4-)S,S-디옥소티오모르폴린-4-카르보닐-페닐\*, (특히 4-)모르폴린-4-카르보닐메틸-페닐\*, (특히 3-)플루오로-(특히 4-)모르폴린-4-카르보닐메틸-페닐\*, [(특히 4-)모르폴린-4-카르보닐-(1,1-디메틸)-메틸]-페닐, (특히 4-)S,S-디옥소티오모르폴린-4-카르보닐메틸-페닐\*, (특히 3-)플루오로-(특히 4-)S,S-디옥소티오모르폴린-4-카르보닐메틸-페닐\*, 2H-피라졸-(특히 3-)일, (특히 5-)N-메틸카르바모일-티오페닐, (특히 4-)피리딜, (특히 3-)피리딜, (특히 2-)피리딜, (특히 6-)메톡시-피리딘-(특히 3-)일, 1H-벤조이미다졸-(특히 5-)일, 퀴놀린-(특히 6-)일 또는 이소퀴놀린-(특히 4-)일이고 (여기서 "특히" 다음의 위치에 주어진 잔기와 같은, 별표 (\*) 표시된 잔기가 특히 바람직함),

- <34> 각각의 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 수소인 화학식 I의 화합물; 또는 이의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- <35> 본 발명은 특히 또한,
- <36> X가 CH 또는 N이고;
- <37> R<sup>1</sup>이 (특히 3,4,5-)트리메톡시페닐 (특히 3,4- 또는 3,5-)디메톡시페닐, (특히 4-)모르폴리노페닐, (특히 4-)N-(2-메톡시에틸)-카르바모일페닐 또는 (특히 4-)N,N-(2-디메틸아미노-에틸)-카르바모일페닐이고;
- <38> R<sup>2</sup>가 페닐, (특히 4-)메틸페닐, (특히 3-)메틸페닐, (특히 2-)메틸페닐, (특히 4-)아미노메틸-페닐, (특히 3-)아미노메틸-페닐, (특히 4-)아세틸아미노메틸-페닐\*, (특히 4-)메탄술폰닐아미노메틸-페닐, (특히 3-)아세틸아미노메틸-페닐, (특히 3-)메탄술폰닐아미노메틸-페닐, (특히 4-)메탄술폰닐아미노메틸-페닐, (특히 4-)N-메틸카르바모일메틸페닐, (특히 4-)메탄술폰닐메틸페닐, (특히 4-)메탄술폰닐메틸페닐, (특히 3-)클로로페닐, (특히 3-)히드록시페닐, (특히 4-)메톡시페닐, (특히 3-)메톡시페닐\*, (특히 2-)메톡시페닐, (특히 4-)아미노페닐, (특히 3-)아미노페닐, (특히 2-)아미노페닐, (특히 3-)N-메틸아미노-페닐, (특히 4-)N,N-디메틸아미노-페닐, (특히 4-)아세틸아미노-페닐, (특히 3-)아세틸아미노-페닐, (특히 4-)메탄술폰닐아미노-페닐\*, (특히 4-)메탄술폰닐아미노-페닐, (특히 3-)메탄술폰닐아미노-페닐\*, (특히 4-)카르바모일페닐, (특히 3-)카르바모일페닐, (특히 4-)N-메틸-카르바모일-페닐, (특히 4-)N,N-디메틸-카르바모일-페닐, (특히 4-)메탄술폰닐페닐\*, (특히 3-)메탄술폰닐페닐, (특히 4-)술포아모일페닐\*, (특히 4-)N-메틸술포아모일-페닐, (특히 4-)N,N-(디메틸)-술포아모일-페닐, (특히 4-)모르폴리노술포닐페닐, (특히 4-)시아노페닐, (특히 3-)시아노페닐, (특히 3-)니트로페닐, (특히 3-)아미노-4-메틸-페닐, (특히 3-)아미노-4-메톡시페닐, (특히 3-)아미노-4-클로로페닐, (특히 4-)메톡시-3-니트로-페닐, 2H-피라졸-(특히 3-)일, (특히 5-)N-메틸카르바모일-티오페닐, (특히 4-)피리딜, (특히 3-)피리딜, (특히 2-)피리딜, (특히 6-)메톡시-피리딘-(특히 3-)일, 1H-벤조이미다졸-(특히 5-)일, 퀴놀린-(특히 6-)일 또는 이소퀴놀린-(특히 4-)일이고 (여기서 "특히" 다음의 위치에 주어진 잔기와 같은, 별표 (\*) 표시된 잔기가 특히 바람직함),
- <39> 각각의 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 수소인 화합물 I의 화합물; 또는 이의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- <40> 본 발명은 특히 실시예에 주어진 화학식 I의 화합물, 및 여기에 기재된 제조 방법에 관한 것이다.
- <41> 상기 및 하기에 사용된 일반적인 용어는 바람직하게는 달리 나타내지 않는 한 본 개시의 내용에서 하기 의미를 갖는다 (여기서 상기 또는 하기의 바람직한 것을 특징으로 하는 실시양태에서 하나 이상 내지 모든 더 일반적인 표현이 더 특이적인 정의로 대체될 수 있고, 이에 따라 각각 본 발명의 더 바람직한 실시양태를 유도함):
- <42> 다수 형태 (예를 들어 화합물, 염)가 사용되는 경우, 이것은 단수 (예를 들어, 단일 화합물, 단일 염)를 포함한다

다. "화합물"은 (예를 들어, 제약 제제 중) 하나 이상의 화학식 I의 화합물 (또는 이의 염)이 존재하는 것을 제외하지 않는다.

- <43> 임의의 비대칭 탄소 원자 (예를 들어, 비대칭 탄소 원자를 갖는 치환기를 갖는 화학식 I의 화합물에서)는 (R)-, (S)- 또는 (R,S)-배열, 바람직하게는 (R)- 또는 (S)-배열로 존재할 수 있다. 따라서, 화합물은 이성질체의 혼합물 또는 순수한 이성질체로서, 바람직하게는 거울상이성질체-순수한 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다.
- <44> 본 발명은 또한 호변이성질체 형태가 가능한 경우 호변이성질체에 관한 것이다.
- <45> 접두어 "저급" 또는 "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>"은 최대 7개 이하, 특히 최대 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 나타내고, 해당 되는 라디칼은 직쇄이거나, 또는 단일 또는 다중 분지로 분지쇄이다.
- <46> C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬은 바람직하게는 1 내지 7개 이하, 바람직하게는 1 내지 4개 이하의 알킬이고, 직쇄 또는 분지쇄이고; 바람직하게는, 저급 알킬은 부틸, 예컨대 n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 프로필, 예컨대 n-프로필 또는 이소프로필, 에틸 또는 바람직하게는 메틸이다.
- <47> 할로겐 (또는 할로)은 특히 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 특히 불소, 염소 또는 브롬이다.
- <48> 헤테로시클릴이 고리 탄소 원자를 통해 결합한 것은 이것이 질소 원자를 통해 화학식 I의 분자 나머지에 (즉, 중앙 벤즈옥사졸 고리의 7-위치에, 또는 X가 N인 경우 중앙 옥사졸로피리딘 고리의 4-위치에) 결합하지 않는 것을 의미한다.
- <49> 비치환 또는 치환된 아릴에서, 아릴은 바람직하게는 하기 기재된 바와 같은 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴, 특히 피롤리디닐, 예컨대 피롤리디노, 옥소피롤리디닐, 예컨대 옥소피롤리디노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬-피롤리디닐, 2,5-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)피롤리디닐, 예컨대 2,5-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-피롤리디노, 테트라히드로푸라닐, 티오펜, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬피라졸리디닐, 피리디닐, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬피페리디닐, 피페리디노, 아미노 또는 N-모노- 또는 N,N-디-[저급 알킬, 페닐, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일 및/또는 페닐-저급 알킬]-아미노에 의해 치환된 피페리디노, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 비치환된 또는 N-저급 알킬 치환된 피페리디닐, 피페라지노, 저급 알킬-피페라지노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, S-옥소-티오모르폴리노 또는 S,S-디옥소티오모르폴리노; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 카르바모일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, [N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일]-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술펜-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 페닐, 나프틸, 모노- 내지 트리-[C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로 및/또는 시아노]-페닐 또는 모노- 내지 트리-[C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로 및/또는 시아노]-나프틸; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-시클로알킬, 모노- 내지 트리-[C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 및/또는 히드록시]-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-시클로알킬; 할로, 히드록시, 저급 알콕시, 저급-알콕시-저급 알콕시, (저급-알콕시)-저급 알콕시-저급 알콕시, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐- 또는 나프틸-저급 알콕시; 예를 들어, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 저급-알카노일옥시, 벤조일옥시, 나프토일옥시, 포르밀 (CHO), 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐아미노, 카르복시, 저급 알콕시 카르보닐 등; 페닐- 또는 나프틸-저급 알콕시카르보닐, 예컨대 벤질옥시-카르보닐; C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일, 예컨대 아세틸, 벤조일, 나프토일, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디치환된 카르바모일, 예컨대 N-모노- 또는 N,N-디-치환된 카르바모일 (여기서 상기 치환기는 저급 알킬, (저급-알콕시)-저급 알킬 및 히드록시-저급 알킬로부터 선택됨); 아미노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오, 페닐- 또는 나프틸티오, 페닐- 또는 나프틸-저급 알킬티오, 저급 알킬-페닐티오, 저급 알킬-나프틸티오, 할로겐-저급 알킬머캅토, 술포 (-SO<sub>2</sub>H), 저급 알칸술포닐, 페닐- 또는 나프틸-술포닐, 페닐- 또는 나프틸-저급 알킬술포닐, 알킬페닐술포닐, 할로겐-저급 알킬술포닐, 예컨대 트리플루오로메탄술포닐; 술폰 아미도, 벤조술폰아미도, 아지도, 아지도-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 특히 아지도메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐, 술포아미도, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-술포아미도, 모르폴리노술포닐, 티오모르폴리노술포닐, 시아노 및 니트로로 이루어진 군 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 바람직하게는 3개 이하, 보다 바람직하게는 2개 이하의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된 6 내지 14개의 고리 탄소 원자, 보다 바람직하게는 6 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 방향족 잔기, 예컨대 페닐 또는 나프틸이고; 이때 치환된 알킬 (또는 또한 본원에 언급된 치환된 아릴, 헤테로 시클릴 등)의 치환기로서 또는 치환기 일부로서의 상기 언급된 각각의 페닐 또는 나프틸 (또는 페녹시 또는 나프톡시 내의 페닐 또는 나프틸)은 그 자체로 할로, 특히 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드, 할로-저급 알

킬, 예컨대 트리플루오로메틸, 히드록시, 저급 알콕시, 아지도, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(저급 알킬 및/또는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일-아미노-, 니트로, 카르복시, 저급-알콕시카르보닐, 카르바모일, 시아노 및/또는 술포모일로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 예를 들어 3개 이하, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된다.

<50> 바람직한 실시양태에서, 치환된 아릴의 치환기는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 히드록실-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피롤리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 옥소-피롤리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-[N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬]-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-옥소-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 티오모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, S-모노- 또는 S,S-디옥소-티오모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 옥소-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 이미다졸-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피롤리딘-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페리딘-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페라진-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)피페라진-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 모르폴린-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 티오모르폴린-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴린-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 카르바모일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, [N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일]-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노, 피롤리디노, 옥소-피롤리디노, 피페리디노, 피페라진-1-일, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-피페라진-1-일, 4-(아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-피페라진-1-일, 4-[N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬]-피페라진-1-일, 모르폴리노, 티오모르폴리노, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴리노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐아미노, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 및/또는 (N'-모노- 또는 N',N'-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일, 피롤리딘-1-카르보닐, 피페리딘-1-카르보닐, 피페라진-1-카르보닐, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)피페라진-1-카르보닐, 모르폴린-1-카르보닐, 티오모르폴린-1-카르보닐, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴린-1-카르보닐, 술포, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐, 술포모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-술포모일, 모르폴리노술포닐, 티오모르폴리노술포닐, S-옥소-티오모르폴리노술포닐, S,S-디옥소티오모르폴리노술포닐, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기이다.

<51> R<sup>1</sup>의 경우에, 비치환 또는 치환된 아릴은 바람직하게는 페닐, 나프틸 또는 인다닐이고, 이들 각각은 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피롤리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 옥소-피롤리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-[N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬]-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 티오모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, S-모노- 또는 S,S-디옥소-티오모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 카르바모일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, [N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일]-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노, 피롤리디노, 옥소-피롤리디노, 피페리디노, 피페라진-1-일, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-피페라진-1-일, 4-(아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-피페라진-1-일, 4-[N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬]-피페라진-1-일, 모르폴리노, 티오모르폴리노, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴리노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬술포닐아미노, 카르바모일, N-모노 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 및/또는 (N'-모노- 또는 N',N'-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노

-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일, 피롤리딘-1-카르보닐, 피페리딘-1-카르보닐, 피페라진-1-카르보닐, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)피페라진-1-카르보닐, 모르폴린-1-카르보닐, 티오모르폴린-1-카르보닐, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴린-1-카르보닐, 술포, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬술포닐, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐, 술포아모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-술포아모일, 모르폴리노술포닐, 티오모르폴리노술포닐, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 잔기로 치환되거나 또는 비치환되고; 예를 들어, 이것은 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 및/또는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬옥시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-{[비치환된, N'-모노- 또는 N',N'-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-치환된]-카르바모일, 술포아모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-술포아모일, 피페리디노, 피페라지노, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬피페라지노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, S-옥소티오모르폴리노 및 S,S-디옥소티오모르폴리노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 특히 1 내지 4개의 치환기로 치환된 페닐 또는 나프틸일 수 있고, R<sup>2</sup>의 경우에, 비치환 또는 치환된 아틸은 바람직하게는 1개 이상, 특히 3개 이하, 보다 구체적으로 2개 이하의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된 페닐 또는 나프틸이고, 바람직하게는 오르토-위치에 존재하지 않고, 보다 바람직하게는 메타-위치에 1개 이하의 치환기를 갖고, 가장 바람직하게는 메타-위치에서 1개의 치환기 및/또는 파라-위치에서 1개의 치환기를 갖고, 가장 바람직하게는 메타-위치에서 1개의 치환기 또는 특히 파라-위치에서 1개의 치환기를 갖고, 이때 상기 치환기는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 카르바모일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, [N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일]-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-아미노, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐, 술포아모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-술포아모일, 모르폴리노술포닐, 티오모르폴리노술포닐, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

<52> 비치환 또는 치환된 아틸 R<sup>2</sup>의 경우에, R<sup>2</sup>는 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 히드록실-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알켄술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피롤리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 옥소-피롤리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페리디노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-[N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬]-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일)-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 옥소-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피롤리딘-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페리딘-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 피페라진-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)피페라진-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 모르폴린-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 티오모르폴린-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴린-1-카르보닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-옥소-피페라진-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 티오모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, S-모노- 또는 S,S-디옥소-티오모르폴리노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 이미다졸-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 카르바모일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, [N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일]-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노, 피롤리디노, 옥소-피롤리디노, 피페리디노, 피페라진-1-일, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-시클로알킬)-피페라진-1-일, 4-(아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-피페라진-1-일, 4-[N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬]-피페라진-1-일, 모르폴리노, 티오모르폴리노, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴리노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸-술포닐아미노, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 및/또는 (N'-모노- 또는 N',N'-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일, 피롤리딘-1-카르보닐, 피페리딘-1-카르보닐, 피페라진-1-카르보닐, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)피페라진-1-카르보닐, 모르폴린-1-카르보닐, 티오모르폴린-1-카르보닐, S-옥소- 또는 S,S-디옥소티오모르폴린-1-카르보닐, 술포, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐, 술포아모일, N-모노- 또는

N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-술포모일, 모르폴리노술포닐, 티오모르폴리노술포닐, S-옥소-티오모르폴리노술포닐, S,S-디옥소티오모르폴리노술포닐, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 잔기로, 바람직하게는 메타 위치에서, 메타 (바람직하게는 1회 이하)와 파라 위치에서 (보다 바람직하게는 1회) 또는 파라 위치에서 치환되거나 또는 비치환된 페닐이다.

<53> 비치환 또는 치환된-헤테로시클릴에서, 헤테로시클릴은 바람직하게는 불포화 (= 고리(들)에서 가능한 가장 많은 수의 공액 이중 결합을 수반함), 포화 또는 부분 포화된 헤테로시클릭 라디칼이고, 바람직하게는 모노시클릭 또는 본 발명의 더 넓은 측면에서 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리이고; 3 내지 24개, 보다 바람직하게는 4 내지 16개, 가장 바람직하게는 4 내지 10개 및 가장 바람직하게는 6개의 고리 원자를 갖고; 여기서 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 4개, 특히 1 또는 2개의 탄소 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, 결합 고리는 바람직하게는 4 내지 12개, 특히 5 내지 7개의 고리 원자를 갖고; 여기서 헤테로시클릭 라디칼 (헤테로시클릴)은 치환된 알킬에 대해 상기 정의된 치환기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 특히 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환되고; 이때 헤테로시클릴은 특히 옥시라닐, 아지리닐, 아지리디닐, 1,2-옥사티올라닐, 티에닐 (=티오펜), 푸라닐, 테트라히드로푸릴, 피라닐, 티오피라닐, 티안트레닐, 이소벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 크로메닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피라졸리디닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 디티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리다지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, (S-옥소 또는 S,S-디옥소)-티오모르폴리닐, 인돌리지닐, 아제파닐, 디아제파닐, 특히 1,4-디아제파닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 쿠마릴, 인다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 테트라히드로이소퀴놀릴, 데카히드로퀴놀릴, 옥타히드로이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 벤조티오펜, 디벤조티오펜, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 베타-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 푸라자닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 크로메닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 벤조[1,3]-디옥솔-5-일 및 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로시클릭 라디칼이고, 각각의 이러한 라디칼은 치환된 아릴에 대해 상기 언급된 치환기 및/또는 옥소로부터 선택된 1개 이상, 바람직하게는 3개 이하의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된다.

<54> R<sup>1</sup>의 경우에, 비치환 또는 치환된 헤테로시클릴은 바람직하게는 피롤릴, 옥소-피롤릴, 2,3-디히드로인돌릴, 2-옥소-2,3-디히드로인돌릴 또는 1H-피리딘-2-오닐이고, 이들 각각은 비치환 또는 치환된 아릴 R<sup>1</sup>에 대해 상기 언급된 것들로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 또는 비치환된다.

<55> R<sup>2</sup>의 경우에, 비치환 또는 치환된 헤테로시클릴은 바람직하게는 피리딜, 피라졸릴, 티오펜, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 또는 1H-벤조이미다졸릴이고, 이들 각각은 아릴 R<sup>2</sup>에 대한 치환기로서 상기 언급된 치환기, 또는 특히 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 카르바모일-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, [N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일]-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸-술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 할로, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐아미노, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-카르바모일, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술포닐, 술포모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬)-술포모일, 모르폴리노술포닐, 티오모르폴리노술포닐, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 잔기로 치환되거나 또는 비치환된다.

<56> X는 바람직하게는 (특히 화학식 I의 JAK2 억제제에 대해) CH 또는 바람직하게는 (특히 화학식 I의 JAK3 억제제에 대해) N이다.

<57> R<sup>2</sup>에서, 바람직하게는 1개 이하의 치환기 (치환기가 전혀 존재하지 않는 경우)가 오르토-위치 및 메타-위치에 존재한다. 즉, 치환기 또는 치환기들은 바람직하게는 파라-위치에 존재하고, 1개 이하가 오르토- 및 메타-위치에 존재한다.

<58> R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>로서, 각각 수소가 특히 바람직하다.

<59> "치료"는 예방적 및 치료적 처치 둘다를 포함한다.

- <60> 단백질 타이로신 키나제 (특히 JAK2 및/또는 JAK3 키나제) 매개 질환은 특히 단백질 타이로신 키나제의 억제, 특히 JAK (바람직하게는 JAK2 및/또는 JAK3) 키나제 또는 TYK2의 억제, 보다 구체적으로 JAK2 키나제의 억제 (여기서, 치료되는 질환, 특히 증식성 질환, 예컨대 종양 질환, 백혈병, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 및 골수 섬유화증을 갖는 골수섬유증이 특히 언급될 수 있음) 및/또는 JAK3 키나제의 억제 (여기서 바람직하게는 질환, 예컨대 기관 이식 거부, 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 건선, 피부염, 크론 병, 제1형 당뇨병 및 제1형 당뇨병으로부터의 합병증의 (예를 들어, 면역 억제에 의한) 치료가 바람직한 것으로 언급됨)에 대해 유익한 방법 (예를 들어, 하나 이상의 증상의 완화, 질환 발병의 지연, 질환으로부터 일시적 또는 완전한 치유)으로 반응하는 장애이다.
- <61> 염 (여기서, "또는 이의 염들" 또는 "또는 이의 염"은 단독으로 또는 화학식 I의 유리 화합물과의 혼합물로 존재할 수 있음을 의미함)은 바람직하게는 제약상 허용되는 염이다.
- <62> 이러한 염은, 예를 들어 염기성 질소 원자와 화학식 I의 화합물로부터의 산 부가 염, 바람직하게는 유기산 또는 무기산과의 염, 특히 제약상 허용되는 염으로서 형성된다. 적합한 무기산은, 예를 들어, 할로젠산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산이다. 적합한 유기산은, 예를 들어 카르복실산 또는 술폰산, 예컨대 푸마르산 또는 메탄술폰산이다.
- <63> 단리 또는 분리 목적을 위해서도, 또한 제약상 허용되지 않는 염, 예를 들어 피크레이트 또는 퍼클로레이트를 사용하는 것이 가능하다. 치료 용도를 위해서는, 단지 제약상 허용되는 염 또는 유리 화합물만이 사용되고 (허용되는 경우 제약 제제의 형태로), 따라서 이들이 바람직하다.
- <64> 예를 들어 신규 화합물의 정제 또는 확인에서, 중간체로서 사용될 수 있는 염을 포함하는 유리 형태의 신규 화합물 및 이들의 염 형태의 화합물 사이의 밀접한 관계의 관점에서, 상기 및 하기의 유리 화합물에 대한 임의의 참조는 적절하고 적당하게 상응하는 염을 또한 언급하는 것으로서 이해된다.
- <65> 화학식 I의 화합물은 본원의 상기 및 하기에 설명된 바와 같이 가치있는 약리 특성을 갖는다.
- <66> 이들은 다양한 단백질 타이로신 키나제, 및 특히 JAK2 및/또는 JAK3-수용체 타이로신 키나제를 억제한다.
- <67> JAK-2-수용체 타이로신 키나제 활성의 억제제로서의 본 발명에 따른 화합물의 효능은 하기와 같이 증명될 수 있다 ("실시예에서 제공되는 방법에 대한 별법"):
- <68> JAK-2 단백질의 아미노산 도메인 ASP751-VAL1129를 포함하는 배칼로바이러스는 프로키나제(ProKinase) (독일 프 라이베르크 소재)에서 입수할 수 있다. 상기 바이러스는 하기와 같이 규모를 확장시킨다. 바이러스 함유 배지를 형질감염된 세포 배양액으로부터 수집하여, 감염에 사용하여 역가를 증가시킨다. 2회의 감염 후에 수득된 바이러스 함유 배지를 대규모 단백질 발현에 사용한다. 대규모 단백질 발현을 위해, 100 cm<sup>2</sup>의 둥근 조직 배양 플레이트를 플레이트 당 5×10<sup>7</sup>개의 세포로 시딩하고, 이를 1 mL의 바이러스-함유 배지로 감염시킨다 (대략 5 MOI). 3일 후, 세포를 플레이트로부터 긁어내고, 500 rpm에서 5분 동안 원심분리한다. 10 내지 20개의 100 cm<sup>2</sup> 플레이트로부터 얻은 세포 펠렛을 50 mL의 빙냉 용해 완충액 (25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1% NP-40, 1 mM DTT, 1 mM PMSF)에 재현탁시킨다. 세포를 얼음 상에서 15분 동안 교반한 후, 5000 rpm에서 20분 동안 원심분리한다. 원심분리된 세포 용해물을 2 mL의 글루타티온-세파로스 킬럼에 로딩하여 단백질을 정제하고, 이를 25 mM Tris-HCl (pH 7.5), 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl 10 mL로 3회 세척한다. 이어서, GST-태그가 부착된 단백질을 25 mM Tris-HCl (pH 7.5), 10 mM 환원-글루타티온, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10% 글리세롤을 10회 적용 (각각 1 mL)함으로써 용출시키고, -70°C에 저장한다.
- <69> JAK2의 활성은 억제제의 존재 또는 부재 하에 적당한 기질로 혼입된 [ $\gamma$ <sup>33</sup>P]ATP로부터의 <sup>33</sup>P를 측정함으로써 검정한다 (문헌 [Garcia-Echeverria C, Pearson MA, Marti A, et al (2004) In vivo antitumor activity of NVP-AEW541 - A novel, potent, and selective inhibitor of the IGF-IR kinase. Cancer Cell; 5: 231-239]). 시험 화합물을 DMSO (10 mM)에 용해시키고, -20°C에 보관한다. 일련의 희석액을 DMSO 중에서 새로 제조하되, 시험 용액보다 1000배 농축시킨다 ("사전-희석 플레이트"). 이들을 순수한 물로 추가 희석하여, 3% DMSO 중에 3배 농축된 시험 용액을 함유하는 "마스터 플레이트(master plate)"를 만든다. 최종 검정 부피는, 10  $\mu$ L의 시험 용액 (1% DMSO), 10  $\mu$ L의 검정 혼합물 (상기 문헌 [Garcia-Echeverria (2004)] 및 하기 단락에 기재된 분석 성분 포함) 및 10  $\mu$ L의 효소를 함유한 30  $\mu$ L이다. 피펫팅 단계는 멀티프로브(MultiPROBE) Iix, 멀티프로브 IILx 또는 해밀턴스(HamiltonSTAR) 로봇 상에서 96웰 포맷으로 수행되도록 프로그래밍될 수 있다.

- <70> 단백질 키나제 분석은 가르시아-에체베리아(Garcia-Echeverria)의 문헌 (상기 참조)에 상술된 바와 같이 수행한다. JAK2에 대한 분석은 96-웰 플레이트에서 10분 (필터-결합 방법) 또는 30분 (플래쉬 플레이트) 동안 상온에서 최종 부피 30  $\mu$ l (300 ng의 GST-JAK2, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1.0 mM MnCl<sub>2</sub>, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 3  $\mu$ g/mL 폴리(Glu,Tyr) 4:1, 1% DMSO 및 1.0  $\mu$ M ATP ( $\gamma$ -[<sup>33</sup>P]-ATP 0.1  $\mu$ Ci)를 포함함)로 수행한다. 125 mM EDTA 20  $\mu$ l를 첨가하여 상기 검정을 종결시킨다. 필터-결합 방법에 의한 인산화 펩티드의 포획은 하기와 같이 수행한다: 반응 혼합물 40  $\mu$ l를 임모빌론(Immobilon)-PVDF 막 (메탄올에 5분 동안 미리 침지시킴)으로 옮기고, 물로 세정한 후, 0.5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>에 5분 동안 침지시키고, 진공 공급원이 분리되어 있는 진공 매니폴드 상에 탑재한다. 모든 샘플을 스왑팅한 후에, 진공을 연결하고, 각 웰을 0.5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 200  $\mu$ l로 세정한다. 유리된 막을 제거하고, 진탕기 상에서 1.0% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>로 4회 세척하고, 에탄올로 1회 세척한다. 이를 상온에서 건조시키고, 팩카드 탐카운트(Packard Topcount) 96-웰 프레임에 탑재시키고, 마이크로신티(Microscint) 10  $\mu$ l/웰을 첨가한 후에 막을 카운팅한다. 플레이트를 점차 밀폐시키고, 마이크로플레이트 섬광 계수기 (탐카운트 NXT, 탐카운트 NXT HTS; 퍼킨엘머, 벨기에 브뤼셀 소재)에서 카운팅한다.
- <71> 플래쉬 플레이트 방법을 위한 검정은 실온에서 통상적인 96-웰 플래쉬 플레이트 중에서 최종 부피 30  $\mu$ l로 수행한다. 30분 후에 20  $\mu$ l의 125 mM EDTA를 첨가하여 반응을 중단시킨다. 이어서, 검정 플레이트를 PBS로 3회 세척하고, 실온에서 건조시킨다. 상기 플레이트를 밀폐시키고, 마이크로플레이트 섬광 계수기 (탐카운트 NXT, 탐카운트 NXT HTS)에서 카운팅한다. 4가지 농도 (통상적으로 0.01, 0.1, 1 및 10  $\mu$ M)에서 2벌로, 또는 8개의 단일 지점 IC<sub>50</sub> (10  $\mu$ M에서 출발하고, 이어서 1:3 희석)으로서 화합물의 억제 백분율을 선형 회귀 분석으로 IC<sub>50</sub> 값을 계산한다. 본 발명에 따른 화합물에 대하여, 5 nM 내지 5  $\mu$ M의 IC<sub>50</sub> 값이 화학식 I의 화합물에 대해 밝혀질 수 있다.
- <72> 별법으로, 하기 검정이 이루어진다:
- <73> 1. JAK 키나제 검정법 ("란스 검정법(lance assay)")
- <74> JAK-2 또는 JAK-3 효소 활성을 시간-분해 형광 에너지 전달 기술을 이용하여 측정한다. ATP의 존재하에 JAK-2 또는 JAK-3에 의한 합성 바이오틀화 펩티드 기질 (GGEEEEYFELVKKKK, 서열 3)의 포스포릴화는 유로퓸(Europium) 표지된 항-포스포타이로신 항체 및 스트렙타비딘-알로코피시아닌을 사용하여 정량화한다. 이 검정법에 사용된 JAK-2 및 JAK-3 효소 둘다 전장의 단백질의 키나제 도메인 (JH-1 도메인)을 함유하고, 글루타티온 S-트랜스퍼라제 (GST) 융합 단백질로서 사용된다.
- <75> 억제제를 디메틸설폭사이드 (DMSO) 중에 용해시킨다. 90% DMSO 중에 희석액을 제조한 다음, 필요하다면 추가 희석 단계로 8-지점 농도-반응을 수행한다.
- <76> 반응 혼합물은 희석 화합물 5  $\mu$ l, 검정 완충액 10  $\mu$ l 및 효소 희석액 5  $\mu$ l로 이루어진다. 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 후에, EDTA를 첨가함으로써 반응을 중지시킨다. 생성물의 검출을 위해, 항-포스포타이로신 항체 및 스트렙타비딘-APC를 첨가하고, 60분 후에 샘플을 여기 파장 320 nm 및 방출 파장 665 nm로 엔비전(EnVision) 2102 다중표지 판독기 (퍼킨 엘머, 인크., 미국 매사추세츠주 웰레슬레이 소재, 하기에 "퍼킨엘머"로서 언급됨)에서 측정한다.
- <77> 별법으로, 키나제 검정법은 96-웰 플레이트에서 10분 (필터-결합 방법) 또는 30분 (플래쉬 플레이트) 동안 상온에서 최종 부피 30  $\mu$ l (성분: GST-JAK-2 또는 GST-JAK-3, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 0-1.0 mM MnCl<sub>2</sub>, 1-10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM 디티오프레이톨 (DTT), 3  $\mu$ g/mL 폴리(Glu,Tyr) 4:1, 1% DMSO 및 1.0  $\mu$ M ATP ( $\gamma$ -[<sup>33</sup>P]-ATP 0.1  $\mu$ Ci)를 포함함)로 문헌 [Garcia-Echeverria et al, (2004), Cancer Cell; 5: 231-239]에 기재된 바와 같이 상술된 바와 같이 수행한다. 125 mM 에틸렌디아민 테트라아세테이트 (EDTA) 20  $\mu$ l를 첨가하여 상기 검정을 종결시킨다. 필터-결합 방법에 의한 인산화 펩티드의 포획은 하기와 같이 수행한다: 반응 혼합물 40  $\mu$ l를 임모빌론-PVDF 막 (메탄올로 5분 동안 미리 침지시킴)에 옮기고, 물로 세정한 후, 0.5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>에 5분 동안 침지시키고, 진공 공급원이 분리되어 있는 진공 매니폴드 상에 탑재한다. 모든 샘플을 스왑팅한 후에, 진공을 연결하고, 각 웰을 0.5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 200  $\mu$ l로 세정한다. 유리된 막을 제거하고, 진탕기 상에서 1.0% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>로 4회 세척하고, 에탄올로 1회 세척한다. 이를 상온에서 건조시키고, 팩카드 탐카운트 96-웰 프레임 (현재 퍼킨엘머)에 탑재하고 마이크로신티 (퍼킨엘머) 10  $\mu$ l/웰을 첨가한 후에 막을 카운팅하였다. 플레이트를 점차 밀폐시키고 마이크로플레

이트 섬광 계수기 (탑카운트 NXT, 탑카운트 NXT HTS, 퍼킨엘머, 벨기에 브뤼셀 소재)에서 카운팅한다.

- <78> 이 검정법에서, 본 발명의 화합물의 IC<sub>50</sub> 값은 약 0.1-1000 nM이다.
- <79> 2. JAK-2 및 JAK-3 검정법 (필터 결합/플래쉬 플레이트 키나제 검정법):
- <80> 효소 활성: 3-배 농축된 화합물 용액 10 μl를 상응하는 기질 혼합물 10 μl (펩티드성 기질, ATP 및 [γ-<sup>33</sup>P]ATP)와 혼합함으로써 효소 활성을 측정하고, 검정 완충액 중 GST-JAK-2 및 GST-JAK-3 각각의 3-배 농축된 용액 10 μl를 첨가함으로써 반응을 개시한다. 125 mM EDTA 20 μl를 첨가하여 효소 반응을 중단시킨다. 기질로의 <sup>33</sup>P의 혼입은 필터 결합 (FB) 또는 플래쉬-플레이트 (FP) 방법에 의해 정량화한다:
- <81> 키나제 반응: 검정은 96-웰 플레이트에서 10분 동안 실온에서 하기 성분을 포함하는 최종 부피 30 μl로 수행한다 (FB):
- <82> JAK-2: 200 ng GST-JAK-2, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1.0 mM MnCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 3 μg/mL 폴리-EY, 1% DMSO 및 1.0 μM ATP (γ-[<sup>33</sup>P]-ATP 0.1 μCi);
- <83> JAK-3: 15 ng GST-JAK-3, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 1% DMSO, 3 μg/mL 폴리-EY 및 3.0 μM ATP (γ-[<sup>33</sup>P]-ATP 0.1 μCi);
- <84> 필터 결합 방법: FB 방법에 의한 인산화 펩티드의 포획은 하기와 같이 수행한다: 중단된 반응 혼합물 40 μl를 임모빌론-PVDF 막 (독일 에쉬봄 소재의 밀리포어(Millipore)) (메탄올로 5분 동안 미리 침지시킴)으로 옮기고, 물로 세정한 후, 0.5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>에 5분 동안 침지시키고, 진공 공급원이 분리되어 있는 진공 매니폴드 상에 탑재한다. 스파팅한 후에, 진공을 연결하고, 각 웰을 0.5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 200 μl로 세정한다. 유리된 막을 제거하고, 진탕기 상에서 1.0% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>로 4회 세척하고, 에탄올로 1회 세척한다. 이를 상온에서 건조시키고, 팩커드 탑카운트 96-웰 프레임에 탑재시키고, 마이크로신트™ 10 μl/웰을 첨가한 후에 막을 카운팅하였다. 플레이트를 점차 밀폐시키고, 마이크로플레이트 섬광 계수기 (탑카운트 NXT, 탑카운트 NXT HTS, 퍼킨엘머, 벨기에 브뤼셀 소재)에서 카운팅한다.
- <85> 플래쉬 플레이트 방법: 인산화 기질 (60 분, RT)을 포획하기 위해, 96-웰 표준 FP (즉, 폴리스티렌 마이크로플레이트, 여기서 각 웰의 내부를 폴리스티렌-기재 섬광 박층으로 영구 코팅함)를 사용한다. 이어서, 검정 플레이트를 PBS로 3회 세척하고, 실온에서 건조시킨다. 상기 플레이트를 밀폐시키고, 마이크로플레이트 섬광 계수기 (탑카운트 NXT, 탑카운트 NXT HTS) 상에 카운팅한다.
- <86> IC<sub>50</sub>의 계산: 4 파라미터 로지스틱식을 사용하여 각각의 화합물의 8가지 농도 (보통 10, 3.0, 1.0, 0.3, 0.1, 0.030, 0.010 및 0.003 μM)에서의 억제율의 IC<sub>50</sub> 값 (IDBS XLfit)을 계산한다.
- <87> 바람직하게는, 실시예 186에 기재된 바와 같은 시험 시스템을 사용한다.
- <88> 바람직하게는, 0.1 nM 내지 10 μM, 예를 들어 3 nM 내지 5 μM, 가장 바람직하게는 0.1 nM 내지 1000 nM의 IC<sub>50</sub> 값을 상기 언급된 시험 시스템에서 밝혀낼 수 있다.
- <89> 화학식 I의 화합물의 활성은 또한 생체내에서 측정될 수 있다:
- <90> 생체내 JAK-2
- <91> 상기 검정을 문헌 [G. Wernig, T. Mercher, R. Okabe, R.L. Levine, B. H. Lee, D.G. Gilliland, Blood First Edition paper, published online February 14, 2006; DOI 10, 1182/blood-2005-12-4824]에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다.
- <92> 이 연구를 기준으로, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 특히 단백질 키나제에 의존적인 장애, 특히 JAK2 키나제 활성 매개의 증식성 질환에 대해 치료 효능을 나타낸다.
- <93> 또한, 추가 단백질 키나제, 예컨대 Tyk 2, c-src, Flt-3, KDR 등은 본 발명의 화합물에 의해 억제될 수 있고, 이들 각각에 대한 시험 시스템은 당업계에 공지되어 있다.
- <94> 온혈동물에게 투여되는 활성 성분의 투여량은 환자의 유형, 중, 연령, 체중, 성별 및 의학 상태; 치료될 증상의

중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정 화합물을 비롯한 다양한 인자에 따라 달라진다. 보통의 기술을 가진 의사, 임상학 또는 수의사는 해당 증상을 예방하거나, 되돌리거나 또는 그의 진행을 억제하는데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 독성없이 효능을 산출하는 범위 내에서 약물의 농도를 성취하는 최적의 정확성을 위해서는, 표적 부위에 대한 약물 이용가능성의 반응속도에 기초한 처방법 (regimen)이 필요하다. 이는 약물의 분포, 평형 및 제거에 대한 고려사항이 포함된다. 대략 체중 70 kg의 온혈 동물, 예를 들어 인간에 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염의 투여량은 바람직하게는 하루 1인 당 대략 3 mg 내지 대략 5 g, 보다 바람직하게는 대략 10 mg 내지 대략 1.5 g이고, 바람직하게는 예를 들어 동일 크기일 수 있는 1 내지 3개의 단일 투여량으로 분할한다. 보통, 어린이에게는 성인 투여량의 절반을 투여한다.

<95> 화학식 I의 화합물은 단독으로, 또는 1종 이상의 다른 치료제와 함께 투여될 수 있으며, 가능한 조합 요법은 고정(fixed) 조합물의 형태를 취하거나, 본 발명의 화합물과 1종 이상의 다른 치료제를 시차를 두어 투여하거나 서로 독립적으로 투여하는 형태를 취하거나, 또는 고정 조합물과 1종 이상의 다른 치료제를 병용 투여하는 형태를 취한다. 그 밖에 또는 추가로, 화학식 I의 화합물은 특히 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 외과수술적 개입, 또는 이들의 조합과 병용된 중앙 요법을 위해 투여될 수 있다. 장기 요법은 상기 설명된 바와 같은 다른 치료 전략의 관점에서 보조 요법에서와 동등하게 가능하다. 다른 가능한 치료법은 중앙 퇴화 후, 또는 심지어 화학예방 요법 후 (예를 들어, 위험성이 있는 환자에서) 환자의 상태를 유지시키는 요법이다.

<96> 따라서, 화학식 I의 화합물은 다른 항증식성 화합물과의 조합으로 사용하는 것이 유리할 수 있다. 이러한 항증식성 화합물에는, 이에 제한되지 않지만, 아로마타제 억제제; 항에스트로겐제; 토포아이스머라제 I 억제제; 토포아이스머라제 II 억제제; 미세소관 활성 화합물; 알킬화 화합물; 히스톤 데아세틸라제 억제제; 세포 분화 과정을 유도하는 화합물; 시클로옥시게나제 억제제; MMP 억제제; mTOR 억제제; 항신생물성 항대사물질; 플라틴 화합물; 단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적화/감소시키는 화합물 및 추가로 항신생혈관 화합물; 단백질 또는 지질 포스포타제의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물; 고나도렐린 효능제; 항안드로겐; 메티오닌 아미노펩티다제 억제제; 비스포스포네이트; 생물학적 반응 개질제; 항증식성 항체; 헤파라나제 억제제; Ras 종양형성 이소형태의 억제제; 텔로머라제 억제제; 프로테아좀 억제제; 혈액학적 악성종양의 치료에 사용되는 화합물; Flt-3의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물; Hsp90 억제제, 예컨대 17-AAG (17-알릴아미노겔다나마이신, NSC330507), 17-DMAG (17-디메틸아미노에틸아미노-17-테메톡시-겔다나마이신, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 (콘포마 테라퓨틱스(Conforma Therapeutics)); 테모졸로미드 (테모달(TEMODAL)®); 키네신 스핀들 단백질 억제제, 예컨대 SB715992 또는 SB743921 (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), 또는 펜타미딘/클로르프로마진 (콤비네이토Rx(CombinatoRx)); MEK 억제제, 예컨대 ARRY142886 (어레이 피오파르마(Array PioPharma)), AZD6244 (아스트라제네카(AstraZeneca)), PD181461 (화이자(Pfizer)), 류코보린, EDG 결합제, 항백혈병 화합물, 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제, S-아데노실메티오닌 데카르복실라제 억제제, 항증식성 항체 또는 기타 화학요법 화합물이 포함된다. 추가로, 별법으로 또는 그외에도, 이들은 수술, 이온화 조사, 광역학적 요법, 이식, 예를 들어 코르티코스테로이드, 호르몬을 비롯한 기타 중앙 치료 접근법과 병용될 수 있거나, 또는 이들은 방사선 감수성 증강 물질(radiosensitizer)로서 사용될 수 있다. 또한, 소염성 및/또는 항증식성 치료에서는, 항종양제와의 조합물이 포함된다. 항히스타민 약물 성분, 기관지확장 약물, NSAID, 또는 케모킨 수용체의 길항제와의 조합도 가능하다.

<97> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "아로마타제 억제제"는 에스트로겐 생성물을 억제하는 화합물, 즉 기질 안드로스텐디온 및 테스토스테론을 각각 에스트론 및 에스트라디올로 전환시키는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어에는, 이에 제한되지 않지만, 스테로이드, 특히 아타메스탄, 엑세메스탄 및 포르메스탄, 및 특히 비-스테로이드, 특히 아미노글루테티미드, 로글레티미드, 피리도글루테티미드, 트릴로스탄, 테스톨락톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸 및 레트로졸이 포함된다. 엑세메스탄은, 예를 들어 상표명 아로마신(AROMASIN) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 포르메스탄은, 예를 들어 상표명 렌타론(LENTARON) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 파드로졸은, 예를 들어 상표명 아페마(AFEMA) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 아나스트로졸은, 예를 들어 상표명 아리미덱스(ARIMIDEX) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 레트로졸은, 예를 들어 상표명 페마라(FEMARA) 또는 페마르(FEMAR) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 아미노글루테티미드는, 예를 들어 상표명 오리메텐(ORIMETEN) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 아로마타제 억제제인 화학요법제를 포함하는 본 발명의 조합물은 특히 호르몬 수용체 양성 중앙, 예를 들어 유방 중앙의 치료에 유용하다.

<98> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "항에스트로겐제"는 에스트로겐 수용체 수준에서 에스트로겐의 효과를 길항시키는 화합물과 관련된다. 상기 용어에는, 이에 제한되지 않지만, 타목시펜, 풀베스트란트, 랄록시펜 및 랄록시

펜 히드로클로라이드가 포함된다. 타목시펜은, 예를 들어 상표명 놀바덱스(NOLVADEX) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 탈록시펜 히드로클로라이드는, 예를 들어 상표명 에비스타(EVISTA) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 폴베스트란트는 US 4,659,516에 기재된 바와 같이 제제화될 수 있거나, 또는 예를 들어 상표명 파슬로덱스(FASLODEX) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 항에스트로겐제인 화학요법제를 포함하는 본 발명의 조합물은 특히 에스트로겐 수용체 양성 중앙, 예를 들어 유방 중앙의 치료에 유용하다.

- <99> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "항안드로겐제"는 안드로겐 호르몬의 생물학적 효과를 억제할 수 있는 임의의 물질과 관련되고, 이에 제한되지 않지만, 예를 들어 US 4,636,505에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있는 비칼루타미드 (카소덱스(CASODEX))를 포함한다.
- <100> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "고나도렐린 효능제"에는, 이에 제한되지 않지만, 아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트가 포함된다. 고세렐린은 US 4,100,274에 개시되어 있고, 예를 들어 상표명 졸라덱스(ZOLADEX) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 아바렐릭스는, 예를 들어 US 5,843,901에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있다.
- <101> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "토포아이소머라제 I 억제제"에는, 이에 제한되지 않지만, 토포테칸, 기마테칸, 이리노테칸, 캄프토테시안 및 이의 유사체, 9-니트로캄프토테신 및 거대분자 캄프토테신 접합체 PNU-166148 (WO99/17804에서 화합물 A1)이 포함된다.
- <102> 이리노테칸은, 예를 들어 상표명 캄프토사르(CAMPTOSAR) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 토포테칸은, 예를 들어 상표명 하이캄틴(HYCANTIN) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다.
- <103> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "토포아이소머라제 II 억제제"는, 이에 제한되지 않지만, 안트라시클린, 예컨대 독소루비신 (리포솜 제제, 예를 들어 카엘릭스(CAELYX) 포함), 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신, 안트라퀴논 미톡산트론 및 로속산트론, 및 포도필로톡신 에토포시드 및 테니포시드가 포함된다. 에토포시드는, 예를 들어 상표명 에토포포스(ETOPOPHOS) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 테니포시드는, 상표명 VM 26-브리스톨(BRISTOL) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 독소루비신은, 예를 들어 상표명 아드리블라스틴(ADRIBLASTIN) 또는 아드리아마이신(ADRIAMYCIN) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 에피루비신은, 예를 들어 상표명 파르모루비신(FARMORUBICIN) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 이다루비신은, 예를 들어 상표명 자베도스(ZAVEDOS) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 미톡산트론은, 예를 들어 상표명 노반트론(NOVANTRON) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다.
- <104> 용어 "미세소관 활성 화합물"은, 이에 제한되지 않지만, 탁산, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀, 빈카 알카로이드, 예를 들어 빈블라스틴, 특히 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴, 특히 빈크리스틴 술페이트, 및 비노렐빈, 디스코데르몰리드, 콜히친 및 에포틸론 및 이의 유도체, 예를 들어 에포틸론 B 또는 D 또는 이의 유도체를 비롯한 미세소관 안정화, 미세소관 탈안정화 화합물 및 미세소관 중합 억제제와 관련된다. 파클리탁셀은, 예를 들어 탁솔(TAXOL) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 도세탁셀은, 예를 들어 상표명 탁소테르(TAXOTERE) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 빈블라스틴 술페이트는, 예를 들어 상표명 빈블라스틴 알.피.(VINBLASTIN R.P.) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 빈크리스틴 술페이트는, 예를 들어 상표명 파르미스틴(FARMISTIN) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 디스코데르몰리드는, 예를 들어 US 5,010,099에 개시된 바와 같이 수득될 수 있다. 또한, WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 및 WO 00/31247에 개시된 에포틸론 유도체가 포함된다. 특히 에포틸론 A 및/또는 B가 바람직하다.
- <105> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "알킬화 화합물"에는, 이에 제한되지 않지만, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 또는 니트로소우레아 (BCNU 또는 글리아델(Gliadel))가 포함된다. 시클로포스파미드는, 예를 들어 상표명 시클로스틴(CYCLOSTIN) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 이포스파미드는, 예를 들어 상표명 홀록산(HOLOXAN) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다.
- <106> 용어 "히스톤 데아세틸라제 억제제" 또는 "HDAC 억제제"는 히스톤 데아세틸라제를 억제하고 항증식성 활성을 갖는 화합물과 관련된다. 여기에는 WO 02/22577에 개시된 화합물, 특히 N-히드록시-3-[4-[[2-(히드록시에틸)[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, N-히드록시-3-[4-[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 및 이의 제약상 허용되는 염이 포함된다. 이것은 추가로 특히 수베로일아닐리드 히드록삼산(Suberoylanilide hydroxamic acid) (SAHA)을 포함한다.
- <107> 용어 "항신생물성 항대사물질"에는, 이에 제한되지 않지만, 5-플루오로우라실 또는 5-FU, 카페시타빈, 겐시타빈 DNA 탈메틸화 화합물, 예컨대 5-아자시티딘 및 데시타빈, 메토티렉세이트 및 에다트렉세이트, 및 엽산 길항

제, 예컨대 페메트렉세드가 포함된다. 카페시타빈은, 예를 들어 상표명 엑셀로다(XELODA) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 겐시타빈은, 예를 들어 상표명 겐자르(GEMZAR) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다.

- <108> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "플라틴 화합물"에는, 이에 제한되지 않지만, 카르보플라틴, 시스-플라틴, 시스백금 및 옥살리플라틴이 포함된다. 카르보플라틴은, 예를 들어 상표명 카르보플레이트(CARBOPLAT) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 옥살리플라틴은, 예를 들어 상표명 엘록사틴(ELOXATIN) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다.
- <109> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적화/감소시키는 화합물"; 또는 "단백질 또는 지질 포스파타제 활성"; 또는 "추가항신생혈관 화합물"에는, 이에 제한되지 않지만, 단백질 타이로신 키나제 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 키나제 억제제 또는 지질 키나제 억제제, 예를 들어, 하기의 화합물들이 포함된다.
- <110> a) 혈소판-유래의 성장 인자-수용체 (PDGFR)의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 PDGFR의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 특히 PDGF 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들어 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들어 이마티니브, SU101, SU6668 및 GFB-111;
- <111> b) 섬유아세포 성장 인자-수용체 (FGFR)의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물;
- <112> c) 인슐린 유사 성장 인자 수용체 I (IGF-IR)의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 IGF-IR의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 특히 IGF-I 수용체의 키나제 활성을 억제하는 화합물, 예컨대 WO 02/092599에 개시된 화합물, 또는 IGF-I 수용체의 세포외 도메인 또는 이의 성장 인자를 표적으로 하는 항체;
- <113> d) Trk 수용체 타이로신 키나제 패밀리의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 또는 에프린 B4 억제제;
- <114> e) AxI 수용체 타이로신 키나제 패밀리의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물;
- <115> f) Ret 수용체 타이로신 키나제의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물;
- <116> g) Kit/SCFR 수용체 타이로신 키나제의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 예를 들어 이마티니브;
- <117> h) C-kit 수용체 타이로신 키나제 (PDGFR 패밀리의 부분)의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 화합물 c-Kit 수용체 타이로신 키나제 패밀리의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 특히 c-Kit 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들어 이마티니브;
- <118> i) c-Abl 패밀리의 구성원, 이들의 유전자 융합 생성물 (예를 들어, BCR-Abl 키나제) 및 돌연변이체의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 c-Abl 패밀리의 구성원 및 이들의 유전자 융합 생성물의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 예를 들어 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들어 이마티니브 또는 닐로티니브 (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 (파르케다비스(ParkeDavis)); 또는 다사티니브 (BMS-354825)
- <119> j) 단백질 키나제 C (PKC)의 구성원 및 세린/트레오닌 키나제의 Raf 패밀리, MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt의 구성원, 및 Ras/MAPK 패밀리 구성원, 및/또는 시클린-의존성 키나제 패밀리 (CDK)의 구성원의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 및 특히 US 5,093,330에 개시된 스타우로스포린 유도체인 화합물, 예를 들어 미도스타우린; 추가 화합물의 예에는, 예를 들어 UCN-01, 사핑글, BAY 43-9006, 브리오스타틴 (Bryostatins) 1, 페리포신(Perifosine); 일모포신(Ilmofofosine); RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; 아이시스 (Isis) 3521; LY333531/LY379196; 이소키놀린 화합물, 예컨대 WO 00/09495에 개시된 화합물; FTI; PD184352 또는 QAN697 (P13K 억제제) 또는 AT7519 (CDK 억제제)가 포함된다;
- <120> k) 단백질-타이로신 키나제 억제제의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 단백질-타이로신 키나제 억제제의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물에는 이마티니브 메실레이트 (글리벡 (GLEEVEC)) 또는 타이로포스틴이 포함된다. 타이로포스틴은 바람직하게는 저분자량 (Mr < 1500) 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 특히 벤질리덴말로니트릴 부류 또는 S-아릴벤젠말로니트릴 또는 화합물의 이중 기질 퀴놀린 부류로부터 선택된 화합물, 보다 구체적으로 임의의 타이로포스틴(Tyrphostin) A23/RG-50810; AG 99; 타이로포스틴 AG 213; 타이로포스틴 AG 1748; 타이로포스틴 AG 490; 타이로포스틴 B44; 타이로포스틴 B44 (+) 거

울상이성질체; 타이로포스틴 AG 555; AG 494; 타이로포스틴 AG 556, AG957 및 아다포스틴 (4-[(2,5-디히드록시페닐)메틸]아미노}-벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴)으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이다;

- <121> 1) 수용체 타이로신 키나제의 상피 성장 인자 패밀리 (동형- 또는 이형이량체로서의 EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4) 및 이들의 돌연변이체의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 상피 성장 인자 수용체 패밀리의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물은 특히 EGF 수용체 타이로신 키나제 패밀리의 구성원을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들어 EGF 수용체, ErbB2, ErbB3 및 ErbB4를 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체; 또는 EGF 또는 EGF 관련 리간드에 결합하는 화합물, 단백질 또는 항체, 및 특히 WO 97/02266에 일반적으로 및 특이적으로 개시된 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체, 예를 들어 실시예 39, 또는 EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 및, 특히, WO 96/30347 (예를 들어 CP 358774로서 공지된 화합물), WO 96/33980 (예를 들어 화합물 ZD 1839) 및 WO 95/03283 (예를 들어 화합물 ZM105180)의 화합물; 예를 들어, 트라스투주마브 (헤르셉틴(Herceptin)<sup>TM</sup>), 세톡시마브 (에르비투스(Erbitux)<sup>TM</sup>), 이레사(Iressa), 타르세바(Tarceva), OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 또는 E7.6.3, 및 WO 03/013541에 개시된 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체이다;
- <122> m) c-Met 수용체의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 c-Met의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 특히 c-Met 수용체의 키나제 활성을 억제하는 화합물, 또는 c-Met의 세포의 도메인을 표적화하거나 또는 HGF에 결합하는 항체.
- <123> 추가의 항신생혈관 화합물에는 이들의 활성에 대한 또다른 메카니즘을 갖는 화합물, 예를 들어 단백질 또는 지질 키나제 억제에 관련되지 않은 화합물, 예를 들어 탈리도미드 (탈로미드(THALOMID)) 및 TNP-470이 포함된다.
- <124> 단백질 또는 지질 포스파타제의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물은 예를 들어 포스파타제 1, 포스파타제 2A, 또는 CDC25의 억제제, 예를 들어 오키다산 또는 이의 유도체이다.
- <125> 세포 분화 과정을 유도하는 화합물은, 예를 들어 레티노산,  $\alpha$ -,  $\gamma$ - 또는  $\delta$ -토코페롤 또는  $\alpha$ -,  $\gamma$ - 또는  $\delta$ -토코트리엔올이다.
- <126> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 시클로옥시게나제 억제제에는, 이에 제한되지 않지만, 예를 들어 Cox-2 억제제, 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 예컨대 셀레콕시브 (셀레브렉스(CELEBREX)), 로페콕시브 (비옥스(VIOXX)), 에토리콕시브, 발데콕시브 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예를 들어 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐 아세트산, 루미라콕시브가 포함된다.
- <127> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "비스포스포네이트"에는, 이에 제한되지 않지만, 에트리돈산, 클로드론산, 틸루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산이 포함된다.
- <128> "에트리돈산"은, 예를 들어 상표명 디드로넬(DIDRONEL) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. "클로드론산"은, 예를 들어 상표명 보네포스(BONEFOS) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. "틸루드론산"은, 예를 들어 상표명 스킨리드(SKELID) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. "파미드론산"은, 예를 들어 상표명 아레디아(AREDIA)<sup>TM</sup> 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. "알렌드론산"은, 예를 들어 상표명 포사맥스(FOSAMAX) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. "이반드론산"은, 예를 들어 상표명 본드라나트(BONDRANAT) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. "리세드론산"은, 예를 들어 상표명 아스토넬(ACTONEL) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. "졸레드론산"은, 예를 들어 상표명 조메타(ZOMETA) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다.
- <129> 용어 "mTOR 억제제"은 라파마이신 (mTOR)의 포유동물 표적을 억제하고 항증식성 활성을 갖는 화합물, 예컨대 시롤리무스 (라파문(Rapamune)<sup>®</sup>), 에베롤리무스 (세르티칸(Certican)<sup>TM</sup>), CCI-779 및 ABT578과 관련된다.
- <130> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "헤파라나제 억제제"는 헤파린 술페이트 분해를 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물과 관련된다. 상기 용어는, 이에 제한되지 않지만, PI-88을 포함한다.
- <131> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "생물학적 반응 개질제"는 림포킨 또는 인터페론, 예를 들어 인터페론  $\gamma$ 를 지칭한다.
- <132> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "Ras 종양형성 이소형태의 억제제", 예를 들어 H-Ras, K-Ras, 또는 N-Ras는 Ras의 종양형성 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 예를 들어 "파르네실 트랜스퍼라제

억제제", 예를 들어 L-744832, DK8G557 또는 R115777 (자르네스트라(Zarnestra))을 지칭한다.

- <133> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "텔로머라제 억제제"는 텔로머라제의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물을 지칭한다. 텔로머라제의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물은 특히 텔로머라제 수용체, 예를 들어 텔로메스타틴을 억제하는 화합물을 언급한다.
- <134> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "메티오닌 아미노펩티다제 억제제"는 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물을 지칭한다. 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물은 예를 들어 벤가미드 또는 이의 유도체이다.
- <135> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "프로테아좀 억제제"는 프로테아좀의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물을 지칭한다. 프로테아좀의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물은, 예를 들어 보르테조미드(Bortezomid) (벨카드(Velcade)<sup>TM</sup>) 및 MLN 341을 포함한다.
- <136> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "매트릭스 메탈로프로테아제 억제제" 또는 ("MMP" 억제)에는, 이에 제한되지 않지만, 골라겐 펩티도모방체 및 비펩티도모방체 억제제, 테트라사이클린 유도체, 예를 들어 히드록사메이트 펩티도모방체 억제제 바티마스타트 및 이의 경구 사용가능한 유사체 마리마스타트 (BB-2516), 프리노마스타트 (AG3340), 메타스타트 (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 또는 AAJ996이 포함된다.
- <137> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "혈액학적 악성종양의 치료에 사용되는 화합물"에는, 이에 제한되지 않지만, FMS-유사 타이로신 키나제 억제제, 예를 들어 FMS-유사 타이로신 키나제 수용체 (F1t-3R)의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물; 인터페론, 1-b-D-아라비노푸란실사이토신 (ara-c) 및 비술판; 및 ALK 억제제, 예를 들어 악성 림프종 키나제를 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물이 포함된다.
- <138> FMS-유사 타이로신 키나제 수용체 (F1t-3R)의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물은 특히 F1t-3R 수용체 키나제 패밀리 구성원을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들어 PKC412, 미도스타우린, 스타우로스포린 유도체, SU11248 및 MLN518이다.
- <139> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "HSP90 억제제"에는, 이에 제한되지 않지만, HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적화하고 감소시키고 억제하는 화합물; 유비퀴틴 프로테아좀 경로를 통해 HSP90 클라이언트(client) 단백질을 분해하거나 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물이 포함된다. HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적화하고 감소시키고 억제하는 화합물은 특히 HSP90의 ATPase 활성을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들어, 17-알릴아미노, 17-데메톡시겔다나마이신 (17AAG), 겔다나마이신 유도체; 기타 겔다나마이신 관련 화합물; 라디시롤 및 HDAC 억제제이다.
- <140> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "항증식성 항체"에는, 이에 제한되지 않지만, 트라스투주마브 (헤르셉틴<sup>TM</sup>), 트라스투주마브-DM1, 에르비투스, 베바시주마브 (아바스틴(Avastin)<sup>TM</sup>), 리톡시마브 (리톡산(Rituxan)<sup>®</sup>), PRO64553 (항-CD40) 및 2C4 항체가 포함된다. 항체는 예를 들어 완전한(intact) 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 2개 이상의 완전한 항체로부터 형성되는 다중특이성 항체, 및 항체 단편을 의미하며, 이들은 목적하는 생물학적 활성을 나타낸다.
- <141> 급성 골수 백혈병 (AML)의 치료를 위해, 화학식 I의 화합물은 표준 백혈병 요법과 함께, 특히 AML의 치료를 위해 사용되는 요법과 함께 사용될 수 있다. 특히, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 및/또는 AML의 치료에 사용되는 기타 약물, 예컨대 다우노루비신(Daunorubicin), 아드리아마이신 (Adriamycin), Ara-C, VP-16, 테니포시드(Teniposide), 미톡산트론(Mitoxantrone), 이다루비신(Idarubicin), 카르보백금(Carboplatinum) 및 PKC412와 함께 투여될 수 있다.
- <142> 용어 "항백혈병 화합물"에는, 예를 들어, 데옥시사이티딘의 2-알파-히드록시 리보스 (아라비노시드) 유도체인 Ara-C, 피리미딘 유사체가 포함된다. 또한, 하이포크산틴, 6-머캅토포린 (6-MP) 및 플루다라빈 포스페이트의 퓨린 유사체가 포함된다.
- <143> 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제의 활성을 표적화하거나 감소시키거나 억제하는 화합물, 예컨대 나트륨 부티레이트 및 수베로일아닐리드 히드록삼산 (SAHA)은 히스톤 데아세틸라제로서 공지된 효소의 활성을 억제한다. 특이적인 HDAC 억제제에는 MS275, SAHA, FK228 (이전에는 FR901228), 트리코스타틴(Trichostatin) A 및 US 6,552,065에 개시된 화합물, 특히, N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 이의 제약상 허용되는 염 및 N-히드록시-3-[4-[(2-히드록시에틸){2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 특히 락테이트 염이 포함된다.

- <144> 본원에 사용되는 바와 같은 소마토스타틴 수용체 길항제는 소마토스타틴 수용체를 표적화하거나 치료하거나 억제하는 화합물, 예컨대 오크트레오티드, 및 SOM230을 지칭한다.
- <145> 종양 세포 손상 접근법은 방사선 전리와 같은 접근법을 지칭한다. 상기 및 하기에 지칭된 용어 "방사선 전리"는 전자기선 (예컨대 X-선 및 감마선) 또는 입자 (예컨대, 알파 및 베타 입자)로서 발생하는 방사선 전리를 의미한다. 방사선 전리는, 이에 제한되지 않지만 방사선 요법에서 제공되고, 당업계에서 공지되어 있다. 문헌 [Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)]을 참조한다.
- <146> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "EDG 결합제"는 림프구 재순환을 조절하는 면역억제제 부류, 예컨대 FTY720을 지칭한다.
- <147> 용어 "리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제"는, 이에 제한되지 않지만, 플루다라빈 및/또는 사이토신 아라비노시드 (ara-C), 6-티오구아닌, 5-플루오로우라실, 클라드리빈, 6-머캅토피린 (특히 ALL에 대한 ara-C와 조합으로) 및/또는 펜토스타틴를 비롯한 피리미딘 또는 퓨린 뉴클레오티드 유사체를 지칭한다. 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제는 특히 히드록시우레아 또는 2-히드록시-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체, 예컨대 문헌 [Nandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994)]에 언급된 PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 또는 PL-8이다.
- <148> 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "S-아데노실메티오닌 테카르복실라제 억제제"에는, 이에 제한되지 않지만, US 5,461,076에 개시된 화합물이 포함된다.
- <149> 또한, 특히 WO 98/35958에 개시된 VEGF의 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체, 예를 들어 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 또는 이의 제약상 허용되는 염, 예를 들어 숙시네이트, 또는 WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 및 EP 0 769 947에서의 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체; 문헌 [Prewett et al, Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); 및 Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999)]에 기재된 바와 같은 것들; WO 00/37502 및 WO 94/10202에서의 것들; 문헌 [O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994)]에 기재된 바와 같은 안지오스타틴(ANGIOSTATIN); 문헌 [O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997)]에 기재된 바와 같은 엔도스타틴(ENDOSTATIN); 안트라닐산 아미드; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 베바시주마브; 또는 항-VEGF 항체 또는 항-VEGF 수용체 항체, 예를 들어 rhuMab 및 RHUFab, VEGF 앵타머, 예를 들어 마쿠곤 (Macugen); FLT-4 억제제, FLT-3 억제제, VEGFR-2 IgG1 항체, 안지오짐(Angiozyme)(RPI 4610) 및 베바시주마브 (Bevacizumab)(아바스틴™)이 포함된다.
- <150> 본원에 사용되는 바와 같은 광역학 요법은 암을 치료하거나 예방하기 위한 광민감성 화합물로서 공지된 특정 화합물질을 사용하는 요법을 지칭한다. 광역학 요법의 예에는, 화합물, 예컨대 예를 들어 비수다인(VISUDYNE) 및 포르피머 나트륨을 사용한 치료가 포함된다. 본원에 사용되는 바와 같은 혈관형성억제 스테로이드는 혈관형성을 차단하거나 억제하는 화합물, 예컨대, 아네코르타브, 트리암시놀론, 히드로코르티손, 11- $\alpha$ -에피히드로코르티솔, 코르텍솔론, 17 $\alpha$ -히드록시프로게스테론, 코르티코스테론, 데옥시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론 및 텍사메타손을 지칭한다.
- <151> 코르티코스테로이드를 함유한 임플란트는 화합물, 예컨대 플루오시놀론, 텍사메타손을 지칭한다.
- <152> "기타 화학요법 화합물"에는, 이에 제한되지 않지만, 식물 알칼로이드, 호르몬 화합물 및 길항제; 생물학적 반응 개질제, 바람직하게는 림포킨 또는 인터페론; 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 유도체; shRNA 또는 siRNA; 또는 다양한 화합물, 또는 기타 또는 공지된 활성 메카니즘을 갖는 화합물이 포함된다.
- <153> 본 발명의 화합물은 또한 기타 약물 성분, 예컨대 소염성, 기관지확장성 또는 항히스타민 약물 성분과 조합으로 사용되는 공동-치료 화합물로서, 특히 상기 언급된 바와 같은 염증성 질환의 치료에서, 예를 들어 이러한 약물의 치료 활성의 증강제로서 또는 필요한 투여량 또는 상기 약물의 가능한 부작용을 감소시키는 수단으로서 사용된다. 본 발명의 화합물은 고정 제약 조성물에서 다른 약물 성분과 혼합될 수 있거나, 또는 이것은 다른 약물 성분과 별도로, 전에, 동시에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 상기 기재된 본 발명의 화합물과 소염성 또는 항히스타민 약물 성분과의 조합물을 포함하고, 본 발명의 상기 화합물 및 상기 약물 성분은 동일 또는 상이한 제약 조성물 중에 존재한다.



이에 제한되지 않지만, 폴리아민 생합성 억제제, 단백질 키나제 억제제, 특히 세린/트레오닌 단백질 키나제의 억제제, 예컨대 단백질 키나제 C의 억제제, 또는 타이로신 단백질 키나제의 억제제, 예컨대 EGF 수용체 타이로신 키나제의 억제제, 예를 들어 이레사(Iressa)®, VEGF 수용체 타이로신 키나제의 억제제, 예를 들어 PTK787 또는 아바스틴®, 또는 PDGF 수용체 타이로신 키나제, 예를 들어 STI571 (글리벡(Glivec)®), 사이토킨, 음성 성장 조절제, 예컨대 TGF-β 또는 IFN-β, 아로마타제 억제제, 예를 들어 레트로졸 (페마라(Femara)®) 또는 아나스트로졸, SH2 도메인과 인산화 단백질과의 상호작용 억제제, 항에스트로겐제, 토포아이스머라제 I 억제제, 예컨대 이리노테칸, 토포아이스머라제 II 억제제, 미세소관 활성제, 예를 들어 파크리탁셀 또는 에포틸론, 알킬 화제, 항증식성 항대사물질, 예컨대 겐시타빈 또는 카페시타빈, 플라틴 화합물, 예컨대 카르보플라틴 또는 시스-플라틴, 비스포스포네이트, 예를 들어 아레디아(AREDIA)® 또는 조메타(ZOMETA)®, 및 모노클로날 항체, 예를 들어 HER2에 대한 항체, 예컨대 트라스투주마브를 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용제이다.

- <161> 코드 번호, 일반명 또는 상표명으로 식별되는 활성 제제의 구조는 표준 일람인 "더 머크 인덱스(The Merck Index)"의 현행판, 또는 데이터베이스, 예를 들어 패턴츠 인터내셔널(Patents International) (예를 들어, IMS 월드 퍼블리케이션스 (IMS World Publications))로부터 얻을 수 있다. 상응하는 내용은 이 거명에 의해 본원에 포함된다.
- <162> 화학식 I의 화합물과 조합으로 사용될 수 있는 상기 언급된 화합물은 당업계, 예컨대 상기 언급된 문헌에 기재된 바와 같이 제조되고 투여될 수 있다.
- <163> "조합물"은 하나의 투여 단위 형태의 고정 조합물, 또는 조합 투여를 위한 부분들의 키트를 의미하며, 여기서 화학식 I의 화합물 및 조합 파트너는 독립적으로 동시에 또는 시간 간격을 갖고 별도로 투여될 수 있고, 특히 이러한 시간 간격은 조합 파트너가 협력적인 효과, 예를 들어 상승작용적 효과를 나타내도록 한다.
- <164> 본 발명은 또한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 제제를 제공한다.
- <165> 본 발명의 화합물은 임의의 통상의 경로, 특히 비경구로, 예를 들어 주사가 가능한 용액제 또는 현탁액제의 형태로, 장내, 예를 들어 경구로, 예를 들어 정제 또는 캡슐제 형태로, 국소적으로, 예를 들어 로션제, 겔제, 연고제 또는 크림제의 형태로, 또는 비내 또는 좌제 형태로 투여될 수 있다. 국소 투여는 예를 들어 피부로 투여된다. 국소 투여를 위한 추가 형태는 눈으로 투여된다. 본 발명의 화합물을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석액과 함께 포함하는 제약 조성물은 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 혼합함으로써 통상의 방식으로 제조될 수 있다.
- <166> 본 발명은 또한 유효량, 특히 상기 언급된 질환 (= 장애) 중 하나의 치료에서의 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염을, 국소, 장내, 예를 들어 경구 또는 직장, 또는 비경구 투여에 적합하고 무기 또는 유기 고체 또는 액체일 수 있는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 특히, 경구 투여를 위해 활성 성분을 희석제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 만니톨 및/또는 글리세롤, 및/또는 윤활제 및/또는 폴리에틸렌 글리콜과 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐제를 사용할 수 있다. 정제는 또한 결합제, 예를 들어 마그네슘 알루미늄 실리ケート, 전분, 예컨대 옥수수, 밀 또는 쌀 전분, 젤라틴, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐폴리돈, 및 필요하다면 붕해제, 예를 들어 전분, 아가, 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 나트륨 알기네이트, 및/또는 비등성 혼합물, 또는 흡수제, 염료, 향마제 및 감미제를 포함할 수 있다. 또한, 약리학적으로 활성인 본 발명의 화합물을 비경구로 투여가능한 조성물의 형태로 또는 비용합 용액의 형태로 사용하는 것이 가능하다. 제약 조성물은 멸균될 수 있고/있거나 부형제, 예를 들어 보존제, 안정화제, 습윤 화합물 및/또는 유화제, 가용화제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충액을 포함할 수 있다. 필요한 경우 기타 약리학적 활성 성분을 포함할 수 있는 본 발명의 제약 조성물은 그자체로 공지된 방식, 예를 들어 통상의 혼합, 과립화, 당제화, 용해 또는 동결건조 과정으로 제조되고, 대략 1% 내지 99%, 특히 대략 1% 내지 대략 20%의 활성 성분(들)을 포함한다.
- <167> 추가로, 본 발명은 인체 또는 동물체의 치료 방법, 특히 본원에 언급된 질환의 치료 방법, 가장 구체적으로 치료가 필요한 환자에서의 치료 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 N-옥시드 또는 호변이성질체, 또는 이들 화합물의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- <168> 추가로, 본 발명은 JAK-2 및/또는 JAK-3 키나제의 억제에 대해 반응하는 질환의 치료가 필요한 온혈 동물에게 상기 질환에 대해 효과적인 양으로 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, JAK-2 및/또는 JAK-3 키나제의 억제에 대해 반응하는 질환의 치료 방법에 관한 것으로서, 여기서 상

기 라디칼 및 기호는 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

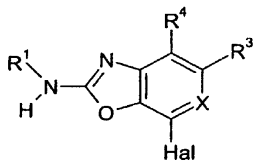
<169> 추가로, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염을 상기 질환을 치료하기에 유효한 투여량으로 제약상 허용되는 담체 (= 담체 물질)와 함께 포함하는, 인간을 비롯한 온혈 동물에서 질환, 예를 들어 고형 또는 액상 종양의 치료를 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

<170> 제조 방법

<171> 화학식 I의 화합물은 본 발명의 새로운 화합물에 적용되지 않아 여기서 새로운 방법을 형성하지 않음에도 그 자체로 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다: 바람직하게는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법은

<172> a) 하기 화학식 II의 화합물을 스즈끼(Suzuki) 커플링 조건하에 하기 화학식 III의 보론산 또는 이의 반응성 유도체와 반응시키거나

**화학식 II**



<173>

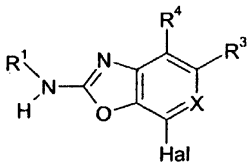
**화학식 III**

<174> R<sup>2</sup>-B(OH)<sub>2</sub>

<175> (상기 식 중, X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, Hal은 할로, 특히 브로모이고, R<sup>2</sup>는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같음); 또는

<176> b) 하기 화학식 II의 화합물을 스틸(Stille) 커플링 조건하에 하기 화학식 III\*의 유기주석 화합물과 반응시키고

<177> <화학식 II>



<178>

<179> <화학식 III\*>

<180> R<sup>2</sup>-Sn(alk)<sub>3</sub>

<181> (상기 식 중, X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, Hal은 할로, 특히 브로모이고,

<182> R<sup>2</sup>는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고, alk는 알킬, 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬임),

<183> 필요한 경우, 화학식 I의 수득가능한 화합물을 화학식 I의 상이한 화합물로 전환시키고/시키거나, 화학식 I의 화합물의 수득가능한 염을 이의 상이한 염으로 전환시키고/시키거나, 화학식 I의 수득가능한 유리 화합물을 이의 염으로 전환시키고/시키거나, 화학식 I의 화합물의 수득가능한 이성질체를 화학식 I의 하나 이상의 상이한 수득가능한 이성질체로부터 분리하는 것

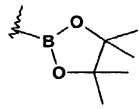
<184> 을 포함한다.

<185> 상기 반응 a)는 바람직하게는 스즈끼(-마이야우라(Miyaura)) 조건하에, 즉 유기보란의 팔라듐-촉매화 가교 커플링에 의해, 화학식 II의 할로-수반 화합물을 화학식 III의 보론산 또는 이의 반응성 유도체와 반응시킴으로써 수행한다.

<186> 화학식 III의 보론산의 반응성 유도체는 바람직하게는 보론 원자에서 히드록실 기 대신 아릴, 알케닐 또는 특히

알킬 잔기가 존재하는 유도체, 또는 OH 기가 가교 형태로, 예를 들어 보론 원자와 함께 존재하여 하기 화학식 A를 형성하는 유도체이다.

**화학식 A**



<187>

<188>

상기 반응은 바람직하게는 물 및 극성 비양자성 용매, 예컨대 디메틸-포름아미드 (DMF) 또는 테트라히드로푸란의 혼합물 중, 교차-커플링용 촉매, 특히 귀금속 촉매, 바람직하게는 팔라듐 촉매, 예컨대 팔라듐(II) 착물, 예를 들어 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드의 존재하에, 염기, 예컨대 탄산칼륨, 수소화나트륨 또는 탄산나트륨의 존재하에, 60°C 내지 130°C, 예를 들어 약 80°C의 바람직한 온도에서 수행하거나; 또는 또다른 바람직한 방법에 따라 에테르 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 1,2-디메톡시에탄 중, 교차 커플링용 촉매, 특히 귀금속 촉매, 바람직하게는 팔라듐(0) 착물, 예를 들어 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(0) 또는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하에, 염기, 예컨대 수산화나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산나트륨의 존재하에, 바람직하다면 적절한 리간드, 예컨대 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐 (SPhos)의 존재하에, 60 내지 150°C, 바람직하게는 70 내지 110°C의 바람직한 온도에서 수행하고; 반응 혼합물의 비점을 초과하고, 특히 가열이 마이크로파 여기에 의해 달성되는 경우, 밀폐 용기 (예를 들어, 밀폐 반응기)에서 반응을 수행할 필요가 있다. 바람직하게는, 산소를, 예를 들어 불활성 기체, 예컨대 질소 또는 특히 아르곤의 존재에 의해 제거한다.

<189>

상기 반응 b)는 화학식 III\* (alk는 알킬, 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬, 보다 바람직하게는 메틸임)에서 바람직하게는 스틸 커플링 조건하에 또는 이와 유사하게, 바람직하게는 적절한 극성 용매, 예컨대 N,N-디메틸아세트아미드 또는 N,N-디메틸포름아미드, 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 디메톡시-에탄, 및/또는 2중 이상의 상기 용매의 혼합물 중, 팔라듐 촉매, 특히 팔라듐(0) 착물, 예를 들어 테트라키스(트리페닐)팔라듐의 존재하에, 예를 들어 80 내지 160°C의 온도에서 수행하고, 반응 혼합물의 비점을 초과하고/하거나 특히 (바람직한 실시양태로서) 가열이 마이크로파 여기에 의해 달성되는 경우, 밀폐 용기 (예를 들어, 밀폐 반응기 또는 마이크로파 용기)에서 수행할 필요가 있다.

<190>

온도가 상기 또는 하기에 주어진 경우, "약"은 해당 수값으로부터의 적은 편차로서 첨가될 수 있고, 예를 들어 ±10%의 편차가 허용가능하다.

<191>

보호기

<192>

하나 이상의 다른 관능기, 예를 들어 카르복시, 히드록시, 아미노, 술프히드릴 등은 화학식 II 또는 III의 출발 물질 또는 임의의 다른 전구체에 존재하거나 또는 화학식 II 또는 III의 출발 물질 또는 임의의 다른 전구체에서 보호될 필요가 있는 경우, 이들이 반응에 참여할 수 없거나 반응을 방해하지 않기 때문에 이들은 펩티드 화합물의 합성에 보통 사용되는 기들이며, 또한 세팔로스포린 및 페니실린뿐만 아니라 핵산 유도체 및 당의 합성에 통상적으로 사용되는 기들이다. 보호기는 이들이 제거되는 경우 최종 화합물 중에 더 이상 존재하지 않는 기이지만, 치환기로서 남아있는 기는 출발 물질 또는 중간체 단계에서 첨가되고 제거되어 최종 화합물을 제공하는 기라는 관점에서 보호기가 아니다. 또한, 화학식 I의 화합물의 화학식 I의 또다른 화합물로 전환하는 경우, 사용되거나 필요한 경우 보호기를 도입하고 제거할 수 있다.

<193>

보호기는 이미 전구체에 존재할 수 있고, 원치않는 2차 반응, 예컨대 아세틸화, 에테르화, 에스테르화, 산화, 가용화 및 유사 반응에 대해 관련된 관능기를 보호해야 한다. 보호기의 특징은, 전형적으로 초산분해, 가양성자분해, 가용매분해, 환원, 광분해 또는 효소 활성에 의해, 예를 들어 생리학적 조건과 유사한 조건하에 용이하게, 즉, 원하지 않는 2차 반응없이 제거될 수 있고, 최종 생성물에 존재하지 않는다는 점이다. 당업자는 어느 보호기가 본원의 상기 및 하기에 언급된 반응에 적합한지 알고 있거나, 이를 용이하게 결정할 수 있다.

<194>

그러한 보호기에 의한 관능기의 보호, 보호기 그 자체, 및 이들의 제거 반응은, 예를 들어 표준 참고문헌, 예컨대 문헌 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973], [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981], ["The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981], ["Methoden der organischen Chemie" (*Methods of organic chemistry*), Houben-Weyl, 4th edition, Volume

15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974], [H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosaeuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, peptides, proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982] 및 [Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]에 기재되어 있다.

<195> 부가적인 반응 및 전환

<196> 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 상이한 화합물로 전환시킬 수 있다.

<197> 예를 들어, R<sup>1</sup> 또는 특히 R<sup>2</sup>가 아미노 또는 아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬 치환기를 갖는 화학식 I의 화합물에서, 3급 질소 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 피리딘의 존재하에, 적절한 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드의 부재 또는 존재 하에, 예를 들어 -20 내지 50°C, 예를 들어 약 실온에서 아미노를 상응하는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일할로게나이드 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술폰닐할로게나이드, 예를 들어 상응하는 클로라이드와 반응시킴으로써 아실아미노, 예를 들어 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알카노일아미노 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸술폰닐아미노로 전환시킬 수 있다.

<198> R<sup>1</sup> 또는 특히 R<sup>2</sup>가 시아노 치환기를 갖는 화학식 I의 화합물에서, 시아노를, 예를 들어 적절한 금속 촉매, 예컨대 레이니 니켈 또는 레이니 코발트의 존재하에, 적절한 용매, 예를 들어 저급 알칸올, 예컨대 메탄올 및/또는 에탄올 중, 예를 들어 -20 내지 50°C, 예를 들어 약 실온에서 수소화시킴으로써 아미노메틸 기로 전환시킬 수 있다.

<199> R<sup>1</sup> 또는 특히 R<sup>2</sup>가 카르복실 (COOH) 치환기를 갖는 화학식 I의 화합물에서, 예를 들어 커플링제의 존재하에, R<sup>2</sup>의 카르복실 (COOH) 치환기를 상응하는 아민과 반응시킴으로써 아미드기, 예를 들어 N-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬-카르바모일기로 전환시켜, 동일반응계 내에서 카르복실기의 바람직한 반응성 유도체, 예를 들어 디스클로헥실카르보디이미드 /i-히드록시벤조트리아졸 (DCC/HOBT); 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로라이드 (BOPCl); 0-(1,2-디히드로-2-옥소-1-피리딜)-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄 테트라플루오로보레이트 (TPU); 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU); (벤조트리아졸-1-일옥시)-트리피롤리디노포스포늄-헥사플루오로-포스페이트 (PyBOP), 0-(1H-6-클로로벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드/히드록시벤조트리아졸 또는/1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (EDC/HOBT 또는 EDC/HOAt) 또는 HOAt 단독, 또는 (1-클로로-2-메틸-프로페닐)-디메틸아민을 형성할 수 있다. 일부 다른 가능한 커플링제의 검토를 위해 예를 들어 문헌 [Klauser; Bodansky, Synthesis (1972), 453-463]을 참조한다. 반응 혼합물은 바람직하게는 대략 -20 내지 50°C, 특히 0°C 내지 30°C, 예를 들어 실온에서 교반한다.

<200> R<sup>1</sup> 또는 특히 R<sup>2</sup>가 2개의 인접한 아미노기를 갖는 화학식 I의 화합물에서, 2개의 아미노기의 2개의 질소 원자를 -CH= 기에 의해 가교시켜, 이에 따라 최초의 아미노기 및 이들 사이의 결합을 결합시키는 2개의 탄소 원자와 함께, R<sup>1</sup> 또는 R<sup>2</sup>에 달린 7H-이미다졸로 고리를 형성할 수 있고; 예를 들어, (인접한 디아미노)-페닐을 상기 방법에 따라 벤조이미다졸릴로 전환시킬 수 있다. 상기 반응은 바람직하게는, 예를 들어 상기 문단에서 언급된 바와 같은 커플링제, 예컨대 EDC 히드로클로라이드의 존재하에, 염기, 예컨대 N,N-디메틸아미노피리딘 (DMAP) 및 바람직하게는 적절한 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드 중에서, 예를 들어 -20 내지 50°C, 예를 들어 약 실온에서 먼저 2개의 인접한 아미노기를 갖는 화학식 I의 화합물을 포르산과 반응시키고, 이에 따라 1개의 (특히 파라-위치의) 인접한 아미노기를 포르밀아미노기로 전환시킴으로써 수행한다. 두번째 단계에서, 산, 특히 아세트산의 존재하에, 예를 들어 50 내지 110°C, 예를 들어 약 100°C에서 가열함으로써 아미노 및 포르밀아미노기를 -N=C-N-으로 반응시킨다.

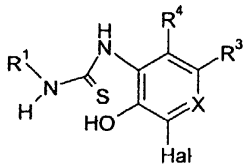
<201> 상기 문단에서 첫 반응에 의해 얻어질 수 있는 포르밀아미노기를 갖는 중간체가 화학식 I의 화합물이고, 이러한 첫번째 반응이 또한 본 발명에 따른 전환 반응임을 주의한다.

<202> 염-형성기를 갖는 화학식 I의 화합물의 염은 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 따라서 화학식 I의 화합물의 산 부가염은 산 또는 적합한 음이온 교환 시약으로 처리함으로써 수득될 수 있다. 2개의 산 분자를 갖는 염 (예를 들어 화학식 I의 화합물의 디할로게나이드)을 화합물 당 하나의 산 분자를 갖는 염 (예를 들어 모노할로게나이드)으로 전환시킬 수 있고; 이것은 용융될 때까지 가열함으로써, 또는 예를 들어 고체로서 고진공하에 승온, 예를 들어 130 내지 170°C에서 가열함으로써 수행될 수 있고, 하나의 산 분자는 화학식 I의 화합

물의 분자로부터 제거된다.

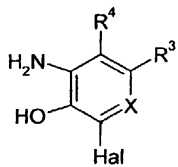
- <203> 예를 들어 적합한 염기성 화합물, 예를 들어 알칼리 금속 탄산염, 알칼리 금속 탄산수소염, 또는 알칼리 금속 수산화염, 전형적으로 탄산칼륨 또는 수산화나트륨으로 처리함으로써 염을 유리 화합물로 전환시킬 수 있다.
- <204> 입체이성질체 혼합물, 예를 들어 부분입체이성질체의 혼합물을 적합한 분리 방식에 의해 그 자체로 공지된 방식으로 이들의 상응하는 이성질체로 분리될 수 있다. 부분입체이성질체 혼합물은 예를 들어 분별 결정화, 크로마토그래피, 용매 분배, 및 유사한 절차에 의해 이들의 개별 부분이성질체로 분리될 수 있다. 상기 분리는 출발 화합물의 수준에서 또는 화학식 I의 화합물 자체에서 수행될 수 있다. 거울상이성질체를 부분입체이성질체 염의 형성을 통해, 예를 들어 거울상이성질체-순수한 키랄 산과의 염 형성에 의해, 또는 키랄 리간드를 갖는 크로마토그래피 기질을 사용하는 크로마토그래피, 예를 들어 HPLC에 의해 분리될 수 있다.
- <205> 이 항목에서 언급된 전환과 유사한 반응은 또한 적절한 중간체 수준에서 수행할 수 있다 (따라서 상응하는 출발 물질의 제조에서 사용가능함)는 것이 강조되어야 한다.
- <206> **출발 물질:**
- <207> 화학식 II 및 III의 출발 물질, 및 본원, 예를 들어 하기에 언급된 기타 출발 물질은 당업계에 공지된 방법에 따라 또는 그와 유사하게 제조될 수 있고/있거나, 당업계에 공지되어 있고/있거나 시판 구입가능하다. 신규 출발 물질, 및 이의 제조 방법은 마찬가지로 본 발명의 실시양태이다. 바람직한 실시양태에서, 이러한 출발 물질을 사용하고, 선택된 반응을 선택하여 바람직한 화합물을 얻는 것이 가능하다.
- <208> 적절하고 적당한 경우, 염으로서 사용되고/되거나 얻을 수 있는 출발 물질 (중간체 포함)에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및 X는 바람직하게는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다. Hal은 할로젠, 특히 클로로 또는 브로모이다.
- <209> 화학식 II의 화합물은, 예를 들어, 유기 술포닐 클로라이드, 예컨대 톨루엔-4-술포닐 클로라이드의 존재하에, 적절한 용매, 예를 들어 시클릭 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 중, 물 및 염기, 예컨대 수산화나트륨의 존재하에, -20 내지 50°C, 예를 들어 약 실온에서 고리화하에 하기 화학식 IV의 티오우레아 화합물을 반응시킴으로써 수득될 수 있다.

**화학식 IV**



- <210>
- <211> 화학식 IV의 티오우레아 화합물은, 예를 들어, 하기 화학식 V의 아미노페놀로부터 이것을 화학식 VI의 이소티오시아네이트와, 예를 들어 적절한 용매, 예를 들어 시클릭 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서, 예를 들어 -20 내지 50°C, 예를 들어 약 실온에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

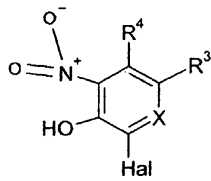
**화학식 V**



- <212>
- <213>  $R^1-N=C=S$
- <214> 화학식 V의 화합물은, 예를 들어 촉매, 예컨대 레이니-니켈 (Ra-Ni) 또는 레이니 코발트 등의 존재하에, 적절한 용매, 예컨대 알콜, 예를 들어 메탄올, 및/또는 시클릭 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서, 예를 들어

-20 내지 50℃, 예를 들어 약 실온에서, 예를 들어 하기 화학식 VII의 니트로 화합물을, 예를 들어 수소를 사용하여 환원시킴으로써 제조할 수 있다.

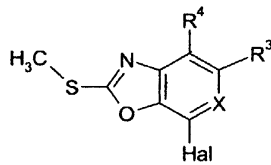
**화학식 VII**



<215>

<216> 방법으로, 화학식 II의 화합물을, 예를 들어 용매 없이 (예를 들어, 용융물 중에서, 또는 화학식 VIII의 화합물을 화학식 IX의 아민 중에 용해시킴으로써) 승온, 예를 들어 50 내지 150℃, 예를 들어 약 100℃에서 하기 화학식 VIII의 메틸 술파닐 화합물을 하기 화학식 IX의 아민과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

**화학식 VIII**



<217>

**화학식 IX**

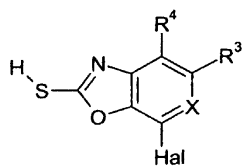
<218>



<219> 상기 반응을 바람직하게는 옥사졸 고리에서 메탄술파닐을 메탄술피닐로 산화시킬 수 있는 작용제의 존재하에, 예를 들어 퍼옥시드, 예컨대 m-클로로퍼벤조산의 존재하에, 및 적절한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서, 바람직하게는 0 내지 50℃, 예를 들어 약 실온에서 수행할 수 있다.

<220> 화학식 VIII의 화합물을, 예를 들어, 적절한 용매, 예를 들어 디알킬 카르복실산 아마이드, 예컨대 디메틸포름아미드 중에서, 염기, 예를 들어 알칼리 금속 (예컨대 칼륨) 탄산염의 존재하에, -20 내지 50℃, 예를 들어 약 실온에서, 하기 화학식 X의 티올 화합물을 메틸 할로게나이드, 예를 들어 메틸 요오다이드와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

**화학식 X**



<221>

<222> 화학식 X의 화합물을, 예를 들어, 상기 기재된 (그리고 상기와 같이 수득가능한) 화학식 V의 화합물로부터 이것을 알칼리 금속 에틸 크산토게네이트, 예컨대 칼륨 에틸 크산토게네이트와, 적절한 용매, 예컨대 알콜, 예를 들어 에탄올 중에서, 바람직하게는 승온, 예를 들어 50℃ 내지 반응 혼합물의 환류 온도에서, 예를 들어 환류하에 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

<223> 화학식 III\*의 화합물을, 예를 들어, 화학식 XI의 화합물로부터 이것을 헥사-알킬 주석, 특히 헥사-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알킬-주석, 예를 들어 헥사메틸주석과, 적절한 용매, 예컨대 톨루엔 중에서, 및 통상의 귀금속 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 바람직하게는 승온, 예를 들어 50 내지 150℃에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

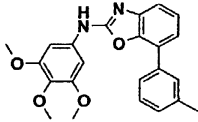
**화학식 XI**

- <224>  $R^2-Hal$
- <225> 여기서, Hal은 할로, 특히 브로모이다.
- <226> 다른 출발 물질, 예를 들어 화학식 VI, VII, IX, X 및 XI의 화합물은 당업계에 공지되어 있고, 당업계에 공지된 방법에 따라 또는 그와 유사하게, 또는 실시예에 기재된 방법과 유사하게 제조될 수 있고/있거나, 이들은 시판 구입가능하다.
- <227> 하기 실시예는 본 발명의 범주를 제한하지 않고 이를 설명하기 위해 제공된다.

**실시예**

- <228> 달리 나타내지 않는 한, 반응은 실온에서 수행된다. 하기 약어가 사용된다:
- <229> Ac 아세테이트
- <230> Ahx 아미노헥산산
- <231> Brij 35 폴리옥시에틸렌(23)-라우릴에테르 (아이씨아이 아메리카스, 인크.(ICI Americas, Inc.)의 상표명)
- <232> BSA 소 혈청 알부민
- <233> DMAP N,N-디메틸아미노피리딘
- <234> DMF 디메틸 포름아미드
- <235> DTT 디-티오프레이톨
- <236> DMSO 디메틸 술폰사이드
- <237> EDC 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드
- <238> EDTA 에틸렌디아민 테트라아세테이트
- <239> Et<sub>3</sub>N 트리에틸아민
- <240> EtOAc 에틸 아세테이트
- <241> FITC 플루오레세인-이소티오시아네이트 유래된 플루오레세인 잔기
- <242> h 시간(들)
- <243> 헤페스(Hepes) 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄술폰산
- <244> HOBT 1-히드록시벤조트리아졸
- <245> MeOH 메탄올
- <246> min 분(들)
- <247> MS 질량 분광계
- <248> Ra-Ni 레이니-니켈(Raney-Nickel)
- <249> R<sub>t</sub> 체류 시간
- <250> RT 실온
- <251> sat. 포화 (RT에서)
- <252> TFA 트리플루오로 아세트산
- <253> THF 테트라히드로푸란
- <254> 트윈(Tween) 20 폴리옥시에틸렌(20)-소르비탄-모노라우레이트 (아이씨아이 아메리카스, 인크.)

<255> 실시예 1: (7-*m*-톨릴-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민



<256>

<257> (7-브로모-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민 0.12 g (0.316 mmol) 및 3-톨릴 보론산 0.048 g (0.353 mmol)을 1,2-디메톡시-에탄 4 ml 중에 용해시키고, (물 0.5 ml 중) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.1 g (0.95 mmol)의 용액을 첨가하고, 아르곤 기류를 혼합물을 통해 버블링시켜 반응 혼합물로부터 산소를 제거하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (76 mg, 0.064 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 또는 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 부은 후, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 물로 세척하고 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산: EtOAc = 3:1 ⇒ 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다. m.p. 153-155°C. R<sub>t</sub> = 2.54분 (워터스 시메트리(Waters Symmetry) C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분). MS: 391 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 155-158°C.

<258> 출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다.

<259> a) (7-브로모-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

<260> THF 8 ml 중 1-(3-브로모-2-히드록시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-티오우레아 0.798 mg (1.93 mmol)의 현탁액에, (물 5 ml 중) 중 NaOH 0.197 g (4.8 mmol) 및 톨루엔-4-술포닐 클로라이드 0.419 g (2.12 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물에 EtOAc 및 포화 NaCl-용액을 첨가하고, 층들을 분리하였다. 물층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 물로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 디에틸 에테르 중에 용해시키고 여과하고 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<261> b) 1-(3-브로모-2-히드록시-페닐)-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-티오우레아

<262> THF 10 ml 중 2-아미노-6-브로모-페놀 0.376 g (2.0 mmol) 및 3,4,5-트리메톡시-이소티오시아네이트 0.46 g (2.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 약 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축한 다음, 톨루엔을 첨가하고 농축하였다. 톨루엔 첨가 및 증발을 1회 더 반복하여 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다.

<263> c) 2-아미노-6-브로모-페놀

<264> 2-니트로-6-브로모-페놀 (플루카(Fluka) 67211) 5 g (22.9 mmol)을 Ra-Ni 0.1 g (B113W EtOH, 테구사(Degussa))의 존재하에 THF:MeOH = 1:1 100 ml 중에서 4시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 (2개의 유리 섬유 필터를 사용함), 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산:EtOAc = 2:1)로 정제하여 표제 화합물을 적색빛 오일로서 수득하고, 이것을 서서히 고체화시켰다.

<265> 실시예 1에 기재된 바와 같은 동일한 합성 방법을 이용하여, (7-브로모-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민 및 적절한 보론산 유도체의 반응은 하기 실시예의 화합물을 유도하였다:

<266> 실시예 2: (7-페닐-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

<267> R<sub>t</sub> = 2.47분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 377 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 182-185°C.

<268> 실시예 3: (7-피리딘-3-일-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

<269> R<sub>t</sub> = 1.80분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 378 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 165-170°C.

<270> 실시예 4: [7-(3-메톡시-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

<271> R<sub>t</sub> = 2.45분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05%

% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 407 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 167-170°C.

<272> 실시예 5: [7-(2-메톡시-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

<273> R<sub>t</sub> = 2.40분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 407 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 185-187°C.

<274> 실시예 6: [7-(3-히드록시-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

<275> R<sub>t</sub> = 2.22분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 393 (M+1)<sup>+</sup>.

<276> 실시예 7: [7-(4-메톡시-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

<277> R<sub>t</sub> = 2.44분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 407 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 179-182°C.

<278> 실시예 8: (7-이소퀴놀린-4-일)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

<279> R<sub>t</sub> = 1.90분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 428 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 201-203°C.

<280> 실시예 9: [7-(3-클로로-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

<281> R<sub>t</sub> = 2.60분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 411 (M+1, <sup>35</sup>Cl)<sup>+</sup>; m.p. 199-201°C.

<282> 실시예 10: [7-(3-아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

<283> R<sub>t</sub> = 1.88분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 392 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 145-170°C.

<284> 실시예 11: [7-(4-아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

<285> R<sub>t</sub> = 1.86분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 392 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 192-196°C.

<286> 실시예 12: [7-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

<287> R<sub>t</sub> = 2.31분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 408 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 192-193°C.

<288> 실시예 13: [7-(3-아미노-4-메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

<289> R<sub>t</sub> = 1.94분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 406 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 188-190°C.

<290> 실시예 14: [7-(2-아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

<291> R<sub>t</sub> = 2.06분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 392 (M+1)<sup>+</sup>

<292> 실시예 15: (7-퀴놀린-6-일)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

<293> R<sub>t</sub> = 1.91분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 428 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 187-190°C.

- <294> 실시예 16: 4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤즈아미드
- <295>  $R_t = 2.08$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 420 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. >280°C.
- <296> 실시예 17: [7-(4-메탄술폰닐-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민
- <297>  $R_t = 2.26$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 455 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 205-207°C.
- <298> 실시예 18: 4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤젠술폰아미드.
- <299>  $R_t = 2.16$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 456 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 247-252°C.
- <300> 실시예 19: 4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤조니트릴.
- <301>  $R_t = 2.42$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 402 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 222-223°C.
- <302> 실시예 20: [7-(2H-피라졸-3-일)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민
- <303>  $R_t = 2.00$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 367 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 185-189°C.
- <304> 실시예 21: N-메틸-4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤젠술폰아미드
- <305>  $R_t = 2.26$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 470 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 260-262°C.
- <306> 실시예 22: N,N-디메틸-4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤젠술폰아미드
- <307>  $R_t = 2.39x$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 484 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 230-233°C.
- <308> 실시예 23: {7-[4-(모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민
- <309>  $R_t = 2.36$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 526 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 201-203°C.
- <310> 실시예 24: N-메틸-4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤즈아미드
- <311>  $R_t = 2.13$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 434 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 258-259°C.
- <312> 실시예 25: N,N-디메틸-4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤즈아미드
- <313>  $R_t = 2.19$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 448 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. >280°C.
- <314> 실시예 26: N-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-메탄술폰아미드
- <315> 피리딘 6 ml 중 [7-(4-아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민 (실시예 11) 0.12 g (0.307 mmol) 및 메탄술폰닐 클로라이드 0.041 g (0.36 mmol)의 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 0.1 N NaOH 용액 및 물로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/디에틸 에테르로부터

의 결정화에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 결정으로서 정제하였다.  $R_t = 2.22$ 분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 470 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 222-225°C.

<316> 실시예 27: N-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-아세트아미드

<317> 디클로로메탄 4 ml 중 [7-(4-아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민 (실시예 11) 0.075 g (0.1927 mmol), 트리에틸아민 0.027 ml 및 아세틸 클로라이드 0.016 g (0.199 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 결정으로서 수득하였다.  $R_t = 2.16$ 분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 434 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 265-270°C.

<318> 동일한 반응 조건을 이용하여 하기 실시예의 화합물을 [7-(3-아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민 (실시예 10)으로부터 제조하였다:

<319> 실시예 28: N-{3-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-아세트아미드

<320>  $R_t = 2.21$ 분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 434 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 170-172°C.

<321> 실시예 29: [7-(4-아미노메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민

<322> MeOH 5 ml (MeOH는 5% NH<sub>3</sub>을 함유함) 중 4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤조니트릴 (실시예 19) 0.117 g (0.291 mmol)의 용액에, THF 5 ml 및 Ra-Ni 30 mg (B113W EtOH, 데구사)을 첨가하였다. 이어서 상기 혼합물을 정상압하에 20시간 동안 실온에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 (2개의 유리 섬유 필터를 사용함), 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/디에틸 에테르로부터의 결정화에 의해 정제하여 표제 화합물을 연회색 고체로서 수득하였다.  $R_t = 1.85$ 분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 406 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 208-211°C.

<323> 실시예 30: N-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤질}-아세트아미드

<324> [7-(4-아미노메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민 (실시예 29) 0.070 g (0.173 mmol), 피리딘 1 ml 및 아세틸 클로라이드 0.016 g (0.199 mmol)의 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 2회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 0.1 N NaOH 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하고 톨루엔과 2회 공동 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/디에틸 에테르로부터의 결정화에 의해 정제하여 표제 화합물을 연갈색 고체로서 수득하였다.  $R_t = 2.12$ 분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 448 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 237-239°C.

<325> 실시예 31: N-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤질}-메탄술폰아미드

<326> 피리딘 4 ml 중 [7-(4-아미노메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민 (실시예 29) 0.10 g (0.247 mmol) 및 메탄술폰닐 클로라이드 0.037 g (0.32 mmol)의 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 0.1 N NaOH 용액 및 물로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하고 톨루엔과 2회 공동 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄으로부터의 결정화에 의해 정제하여 표제 화합물을 회백색 결정으로서 수득하였다.  $R_t = 2.20$ 분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 474 (M+1)<sup>+</sup>.

- <327> 실시예 29 및 30에 기재된 합성 방법을 이용하여, 하기 실시예의 화합물을 제조하였다:
- <328> 실시예 32: [7-(3-아미노메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민
- <329>  $R_t = 1.86$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 406 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; m.p. 145-150°C.
- <330> 실시예 33: N-{3-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤질}-아세트아미드
- <331>  $R_t = 2.16$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 448 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; m.p. 203-204°C.
- <332> 실시예 34: 4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-티오펜-2-카르복실산 메틸아미드
- <333> 4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-티오펜-2-카르복실산 0.04 g (0.083 mmol), EDC-HCl 0.025 g (0.127 mmol), DMAP 0.016 g (0.128 mmol), 메틸아민 THF 용액 (2M) 0.83 ml (1.7 mmol), HOBt 0.012 g (0.088 mmol) 및 디클로로메탄 4 ml의 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 이어서 EtOAc를 반응 혼합물에 첨가하고, 유기층을 물 (2x)로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, hexan:EtOAc = 1:2)로 정제한 다음, 디클로로메탄/디에틸 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물을 희백색 결정으로서 수득하였다.  $R_t = 2.15$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 440 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; m.p. 260-262°C.
- <334> 출발 물질 4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-티오펜-2-카르복실산을 실시예 1에 기재된 바와 같은 2-카르복스티오펜-4-보론산 피나콜 에스테르로부터 제조하였다.
- <335> 실시예 35: [7-(1H-벤조이미다졸-5-일)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민
- <336> 아세트산 3 ml 중 N-{2-아미노-4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-포름아미드 0.182 g (0.243 mmol)의 용액을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 EtOAc를 반응 혼합물에 첨가하고, 유기층을 4N NaOH 용액 (2x) 및 물 (2x)로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc  $\Rightarrow$  EtOAc:MeOH = 95:5)로 정제하여 표제 화합물을 옐로우색 고체로서 수득하였다.  $R_t = 1.86$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 417 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; m.p. 150-156°C.
- <337> 출발 물질 N-{2-아미노-4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-포름아미드를 하기와 같이 제조하였다:
- <338> 4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤젠-1,2-디아민 0.16 g (0.228 mmol), EDC-HCl 0.068 g (0.346 mmol), DMAP 0.043 g (0.345 mmol), 포름산 0.012 g (0.27 mmol) 및 디클로로메탄 7 ml의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc: MeOH = 9:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤젠-1,2-디아민을 실시예 1에 기재된 바와 같이 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤젠-1,2-디아민으로부터 제조하였다.
- <339> 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤젠-1,2-디아민을 실시예 1 (단계 c)에 기재된 Ra-Ni 촉매화된 니트로 환원 방법을 이용하여 시판 구입가능한 2-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐아민으로부터 제조하였다.
- <340> 실시예 36: [4-(4-아미노-페닐)-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민
- <341> (4-브로모-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민 0.082 g (0.209 mmol) 및 (4-아미노페닐) 보론산 0.04 g (0.22 mmol)을 1,2-디메톡시-에탄 3 ml 중에 용해시키고, (물 0.6 ml 중)  $Na_2CO_3$  0.044 g (0.425 mmol)의 용액을 첨가하고, 아르곤 기류를 혼합물을 통해 버블링시켜 반응 혼합물로부터 산소를 제거하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.0259 g, 0.021 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 또는 83

시간 동안 교반하였다. 그후, 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 ⇒ EtOAc)로 정제하고 디클로로메탄/디에틸 에테르로부터 재결정화하여 표제 화합물을 수득하였다. R<sub>t</sub> = 1.70분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 393 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 148-151°C.

- <342> 출발 물질을 하기와 같이 제조할 수 있다:
- <343> a) (4-브로모-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민
- <344> 4-브로모-2-메틸술폰아닐-옥사졸로[5,4-c]피리딘 0.6 g (2.61 mmol)을 이것이 액화될 때까지 100°C로 가열한 다음, 3,4,5-트리메톡시아닐린 0.977 g (5.23 mmol)을 교반하면서 적은 부분씩 첨가하였다. 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 ⇒ EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <345> b) 4-브로모-2-메틸술폰아닐-옥사졸로[5,4-c]피리딘
- <346> DMF 12 ml 중 4-브로모-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-티올 1.21 g (5.24 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.8 g (5.76 mmol), MeI 0.9 g (6.28 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 2회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하여 표제 화합물을 정량 수율로 수득하였다.
- <347> c) 4-브로모-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-티올
- <348> 4-아미노-2-브로모-피리딘-3-올 1.34 g (7.09 mmol)을 EtOH 13 ml 중에 용해시키고, 칼륨 에틸 크산토게네이트 1.86 g (11.3 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 18시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 물 5 ml를 첨가하였다. 아세트산을 첨가하면서, pH를 5로 조정하였다. 생성물이 결정화되기 시작하면 이를 여과하고, 물로 2회 세척하고 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.
- <349> d) 4-아미노-2-브로모-피리딘-3-올
- <350> MeOH:THF = 1:2 100 ml 중 2-브로모-4-니트로-피리딘-3-올 5.3 g (22.7 mmol)의 용액을 Pt/C (5%, 앵겔하드 4709) 0.5 g의 존재하에 수소화시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 (2개의 유리 섬유 필터를 사용함), 여액을 진공하에 농축하여 조질 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다.
- <351> e) 2-브로모-4-니트로-피리딘-3-올
- <352> 진한 황산 40 ml 중 2-브로모-3-피리디놀 (플루카 18292) 13 g (73.2 mmol)의 용액에 질산 (65%) 5.1 ml (74 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 12시간 동안 교반한 다음, 물에 붓고 EtOAc로 2회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc)로 정제하여 2-브로모-4-니트로-피리딘-3-올 5.3 g 및 2-브로모-6-니트로-피리딘-3-올 2 g을 수득하였다.
- <353> 실시예 36에 기재된 바와 같은 동일한 합성 방법을 이용하여, (4-브로모-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민 및 적절한 보론산 유도체의 반응은 하기 실시예의 화합물을 유도하였다:
- <354> 실시예 37: [4-(3-아미노-페닐)-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민
- <355> R<sub>t</sub> = 1.63분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 393 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 120-126°C.
- <356> 실시예 38: 4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-옥사졸로[5,4-c]피리딘-4-일]-벤젠술폰아미드
- <357> R<sub>t</sub> = 1.71분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 457 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. >280°C.

<358> 실시예 1 (단계 b)에 기재된 합성 방법에서 적절하게 치환된 이소티오시아네이트 유도체를 사용하여, 하기 유도체를 수득하였다:

<359> 실시예 39: (4-모르폴리노페닐-이소티오시아네이트로부터의) [7-(3-메톡시-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아민

<360>  $R_t = 2.14$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 402 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 180-182°C.

<361> 실시예 40: (4-모르폴리노페닐-이소티오시아네이트로부터의) [7-(4-아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아민

<362>  $R_t = 1.65$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 387 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 241-243°C.

<363> 실시예 41: (4-모르폴리노페닐-이소티오시아네이트로부터의) N-{4-[2-(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-메탄-숏폰아미드

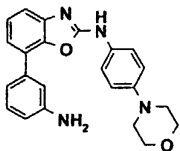
<364>  $R_t = 1.94$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 387 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 258-265°C.

<365> 실시예 42: (4-(5-이소티오시아네이트-피리딘-2-일)-모르폴린로부터의) [7-(3-아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아민

<366>  $R_t = 1.576$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 388 (M+1)<sup>+</sup>; m.p. 235-237°C.

<367> 하기 화합물을 하기 기재된 방법과 유사하게 제조하였다:

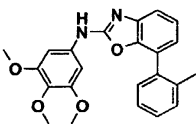
<368> 실시예 43: [7-(3-아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아민



<369>

<370>  $R_t = 1.66$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 387 (M+1)<sup>+</sup>.

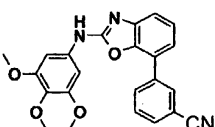
<371> 실시예 44: (7-*o*-톨릴-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민



<372>

<373>  $R_t = 2.53$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 391 (M+1)<sup>+</sup>.

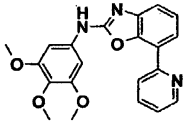
<374> 실시예 45: 3-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤조니트릴



<375>

<376>  $R_t = 2.43$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 402 (M+1)<sup>+</sup>.

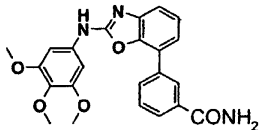
<377> 실시예 46: (7-피리딘-2-일-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민



<378>

<379>  $R_t = 1.87$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 378 (M+1)<sup>+</sup>.

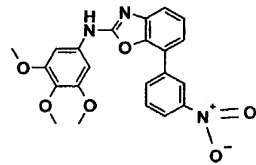
<380> 실시예 47: 3-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤즈아미드



<381>

<382>  $R_t = 2.12$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 420 (M+1)<sup>+</sup>.

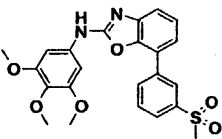
<383> 실시예 48: [7-(3-니트로-페닐)-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민



<384>

<385>  $R_t = 2.49$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 422 (M+1)<sup>+</sup>.

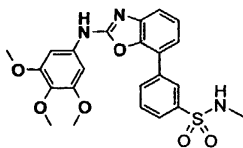
<386> 실시예 49: [7-(3-메탄술폰닐-페닐)-벤조옥사졸-2-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민



<387>

<388>  $R_t = 2.28$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 455 (M+1)<sup>+</sup>.

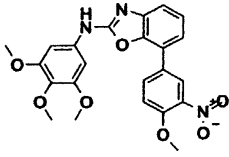
<389> 실시예 50: N-메틸-3-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤젠-술폰아미드



<390>

<391>  $R_t = 2.29$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 470 (M+1)<sup>+</sup>.

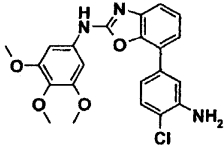
<392> 실시예 51: [7-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민



<393>

<394>  $R_t = 2.45$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 452 (M+1)<sup>+</sup>.

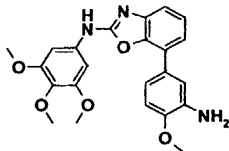
<395> 실시예 52: [7-(3-아미노-4-클로로-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민



<396>

<397>  $R_t = 2.4$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 426 (M+1)<sup>+</sup>.

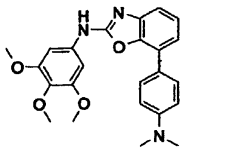
<398> 실시예 53: [7-(3-아미노-4-메톡시-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민



<399>

<400>  $R_t = 1.91$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 422 (M+1)<sup>+</sup>.

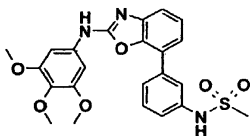
<401> 실시예 54: [7-(4-디메틸아미노-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민



<402>

<403>  $R_t = 1.98$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 420 (M+1)<sup>+</sup>.

<404> 실시예 55: N-{3-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-메탄술폰아미드

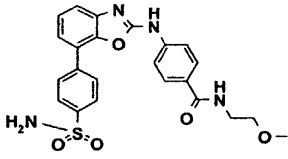


<405>

<406>  $R_t = 2.24$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 470 (M+1)<sup>+</sup>.

<407> 하기 실시예를 상기 기재된 절차와 유사하게 제조하였다:

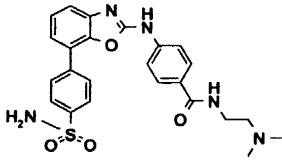
<408> 실시예 56: N-(2-메톡시-에틸)-4-[7-(4-술포모일-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-벤즈아미드



<409>

<410>  $R_t = 2.00$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 467 (M+1)<sup>+</sup>.

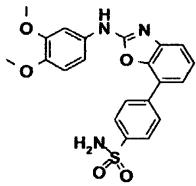
<411> 실시예 57: N-(2-디메틸아미노-에틸)-4-[7-(4-술포모일-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-벤즈아미드



<412>

<413>  $R_t = 1.77$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 480 (M+1)<sup>+</sup>

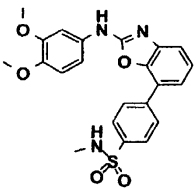
<414> 실시예 58: 4-[2-(3,4-디메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤젠술포나미드



<415>

<416>  $R_t = 2.07$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 426 (M+1)<sup>+</sup>.

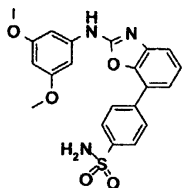
<417> 실시예 59: 4-[2-(3,4-디메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-N-메틸-벤젠술포나미드



<418>

<419>  $R_t = 2.19$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 440 (M+1)<sup>+</sup>.

<420> 실시예 60: 4-[2-(3,5-디메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤젠술포나미드

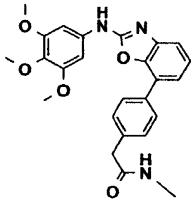


<421>

<422>  $R_t = 2.26$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05%

TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 426 (M+1)<sup>+</sup>.

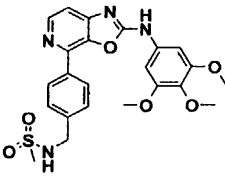
<423> 실시예 61: N-메틸-2-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-아세트아미드



<424>

<425> R<sub>t</sub> = 2.11분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 448 (M+1)<sup>+</sup>.

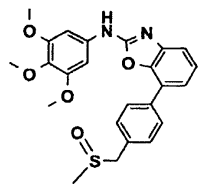
<426> 실시예 62: N-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-옥사졸로[5,4-c]피리딘-4-일-벤질]}-메탄술폰아미드



<427>

<428> R<sub>t</sub> = 1.73분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 485332 (M+1)<sup>+</sup>.

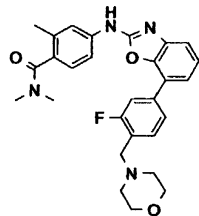
<429> 실시예 63: [7-(4-메탄술폰피닐메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민



<430>

<431> R<sub>t</sub> = 2.08분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 453 (M+1)<sup>+</sup>.

<432> 실시예 64: 4-[7-(3-플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드



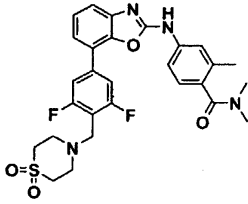
<433>

<434> 4-(7-브로모-벤조옥사졸-2-일아미노)-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드 0.1 g (0.267 mmol) 및 4-(2-플루오로-4-트리메틸스탄닐-벤질)-모르폴린 0.17 g (0.305 mmol)을 1,2-디메톡시-에탄 2 ml 중에 용해시키고, 아르곤 기류를 혼합물을 통해 버블링시켜 반응 혼합물로부터 산소를 제거하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.020 g, 0.016 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 150℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc:MeOH = 95:5; 컬럼 크로마토그래피에 이은 박층 크로마토그래피)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. R<sub>t</sub> = 1.67분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 375

(M+1)<sup>+</sup>

- <435> 출발 물질의 제조:
- <436> a) 4-(7-브로모-벤조옥사졸-2-일아미노)-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드
- <437> 디클로로메탄 30 ml 중 7-브로모-2-메틸술폰과닐-벤조옥사졸 0.49 g (2.01 mmol)의 용액에, 3-클로로퍼벤조산 (0.494 g, 2.01 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 4-아미노-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드 0.325 g (1.82 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20시간 동안 계속 교반하면서 40℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산: EtOAc = 1:1 ⇒ 1:4)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 결정질 고체로서 수득하였다.
- <438> b) 7-브로모-2-메틸술폰과닐-벤조옥사졸
- <439> DMF 80 ml 중 7-브로모-벤조옥사졸-2-티올 6 g (26.1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 7.28 g (52.2 mmol), MeI 4.1 g (28.7 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.
- <440> c) 7-브로모-벤조옥사졸-2-티올
- <441> 2-아미노-6-브로모-페놀 5 g (26.6 mmol)을 EtOH 20 ml 중에 용해시키고, 칼륨 에틸 크산토게네이트 6.52 g (39.9 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 6시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 물 50 ml를 첨가하였다. 아세트산을 첨가하면서, pH를 5로 조정하였다. 생성물이 결정화되기 시작하면 이를 여과하고 물로 2회 세척하고 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.
- <442> d) 2-아미노-6-브로모-페놀
- <443> MeOH:THF = 100 ml 중 2-브로모-6-니트로-페놀 5.3 g (22.7 mmol)의 용액을 Ra-Ni 0.2 g (EtOH 중, 테구사 B113W)의 존재하에 수소화시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 (2개의 유리 섬유 필터를 사용함), 여액을 진공하에 농축하여 조질의 표제 화합물을 수득하였다.
- <444> f) 4-아미노-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드;
- <445> MeOH:THF = 1:1 45 ml 중 2,N,N-트리메틸-4-니트로-벤즈아미드 1.7 g (8.16 mmol)의 용액을 10% Pd/C 0.2 g (플루카 75990)의 존재하에 수소화시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 (2개의 유리 섬유 필터를 사용함), 여액을 진공하에 농축하여 조질의 표제 화합물을 수득하였다.
- <446> g) 2,N,N-트리메틸-4-니트로-벤즈아미드
- <447> 디클로로메탄 50 ml 중 2-메틸-4-니트로-벤조산 2 g (10.7 mmol), N-메틸-모르폴린 1.32 ml (11.8 mmol), EDC-HCl 2.36 g (12 mmol) 및 HOBt 2.36 g (12 mmol)의 용액을 실온에서 45분 동안 교반한 다음, 디메틸아민 용액 (5.9 ml, EtOH 중 33%)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃로 가열하고 상기 온도에서 20시간 동안 교반하였다. N-메틸-모르폴린 추가 1.32 ml (11.8 mmol), EDC-HCl 2.36 g (12 mmol) 및 HOBt (히드록실-벤조트리아졸) 2.36 g (12 mmol)을 첨가하고, 45분 동안 교반하고, 다시 디메틸아민 용액 (5.9 ml, EtOH 중 33%)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 35시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에 EtOAc/물 상에 부었다. 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 및 물로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산: EtOAc = 1:1 ⇒ EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색빛 오일로서 수득하였다.
- <448> h) 4-(2-플루오로-4-트리메틸스탄닐-벤질)-모르폴린
- <449> 톨루엔 15 ml 중 4-(4-브로모-2-플루오로-벤질)-모르폴린 1 g (3.65 mmol) 및 헥사메틸디주석 0.95 ml (4.56 mmol)의 용액을 제조하고, 아르곤 기류를 혼합물을 통해 버블링시켜 반응 혼합물로부터 산소를 제거하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.221 g, 0.185 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 110℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 하이플로(Hyflo) 층을 통해 여과하였다. 여액을 진공하에 농축하고 고진공하에 20시간 동안 더 건조시켜 표제 화합물을 황색빛 오일로서 수득하였다.
- <450> 실시예 65: 4-(7-[4-(1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노)-2,N,N-

트리메틸-벤즈아미드



<451>

<452>

4-(7-브로모-벤조옥사졸-2-일아미노)-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드 0.1 g (0.267 mmol), 4-[2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤질]-티오모르폴린 1,1-디옥시드 0.114 g (0.294 mmol) 및 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 174 mg의 용액을 1,2-디메톡시-에탄 5 ml 중에 용해시키고, 물 (0.1 ml)을 첨가하고, 아르곤 기류를 혼합물을 통해 버블링시켜 반응 혼합물로부터 산소를 제거하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.0095 g, 0.0082 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C에서 8시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc)로 정제한 다음, 디에틸에테르/메탄올로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 수득하였다. R<sub>t</sub> = 2.13분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 555 (M+1)<sup>+</sup>.

<453>

출발 물질의 제조:

<454>

a) 4-[2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤질]-티오모르폴린 1,1-디옥시드

<455>

디메틸아세트아미드 4 ml 중 4-(4-브로모-2,6-디플루오로-벤질)-티오모르폴린 1,1-디옥시드 1.02 g (3.0 mmol)의 용액 (아르곤으로 탈기시킴)을 디메틸아세트아미드 4 ml 중 비스-(피나콜레이토)-디보론 0.855 g (3.3 mmol) 및 무수 KOAc 0.594 g (6.0 mmol)의 용액 (아르곤으로 탈기시킴)에 첨가하였다. 그 후 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.076 g (0.092 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 가열하고 상기 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하여 표제 화합물을 암갈색 오일로서 수득하였다.

<456>

주의: 일부 경우, 유리 보론산 유도체의 (부분적) 가수분해가 발생하나, 그러나 이것은 스즈끼(Suzuki) 커플링 반응에서 동등하게 작용하는 유리 보론산 (또는 유리 보론산과 테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란 유도체의 혼합물)으로서 문제가 없다.

<457>

b) 4-(4-브로모-2,6-디플루오로-벤질)-티오모르폴린 1,1-디옥시드

<458>

디클로로메탄 40 ml 중 5-브로모-2-브로모메틸-1,3-디플루오로-벤젠 3.8 g (11.3 mmol), 티오모르폴린 디옥시드 1.83 g (13.6 mmol) 및 트리메틸아민 1.88 ml (13.6 mmol)의 용액을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 디에틸에테르 중에 용해시키고, 격렬하게 교반하고, 표제 화합물을 여과한 후에 백색 결정질 고체로서 수득하였다.

<459>

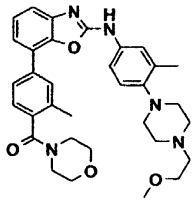
c) 5-브로모-2-브로모메틸-1,3-디플루오로-벤젠

<460>

THF 50 ml 중 4-브로모-2,6-디플루오로벤질 알콜 4 g (17.6 mmol)의 냉각된 (0°C) 용액에, 트리페닐포스핀 7 g (26.4 mmol) 및 탄소 테트라브로마이드 8.83 g (26.4 mmol)을 교반하면서 첨가하였다. 10분 동안 0°C에서 및 1시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산)로 정제하여 표제 화합물 황색빛 오일로서 수득하였다.

<461>

실시예 66: [4-(2-{4-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일]-3-메틸-페닐아미노}-벤조옥사졸-7-일)-2-메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메탄올



<462>

<463>

표제 화합물을 실시예 65의 화합물의 제조에 기재된 방법을 이용하여 (7-브로모-벤조옥사졸-2-일)-{4-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일]-3-메틸-페닐}-아민 및 [2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사-보롤란-2-일)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논로부터 제조하였다. 표제 화합물을 회백색 발포체로서 수득하였다.  $R_t = 2.00$ 분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 570 (M+1)<sup>+</sup>.

<464>

출발 물질의 제조:

<465>

a) (7-브로모-벤조옥사졸-2-일)-{4-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일]-3-메틸-페닐}-아민

<466>

표제 화합물을 실시예 64의 화합물의 제조에 기재된 방법을 이용하여 4-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일]-3-메틸-페닐아민 및 7-브로모-2-메틸술팜닐-벤조옥사졸로부터 제조하였다.

<467>

b) 4-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일]-3-메틸-페닐아민

<468>

MeOH:THF = 1:1 20 ml 중 1-(2-메톡시-에틸)-4-(2-메틸-4-니트로-페닐)-피페라진 0.85 g (3.04 mmol)의 용액을 10% Pd/C 0.2 g (엥겔하드 4505)의 존재하에 수소화시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 (2개의 유리 섬유 필터를 사용함), 여액을 진공하에 농축하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다.

<469>

c) 1-(2-메톡시-에틸)-4-(2-메틸-4-니트로-페닐)-피페라진

<470>

디메틸아세트아미드 10 ml 중 2-플루오로-5-니트로톨루엔 0.95 g (6.06 mmol) 및 1-(2-메톡시에틸)피페라진 0.99 g (6.67 mmol)의 용액을 120°C에서 20시간 동안 교반하였다. 그후, 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다.

<471>

d) (4-브로모-2-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메타논

<472>

디클로로메탄 30 ml 중 옥살릴 클로라이드 10.6 ml (47 mmol)의 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100 ml 중 4-브로모-2-메틸-벤조산 5.21 g (23.5 mmol) 및 DMF 0.0087 ml의 빙냉 용액에 적가하였다. 첨가를 완료한 후에, 냉각조를 제거하고, 2시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 용매를 증발 건조시키고, 잔류물을 진공하에 건조시키고, 디클로로메탄 100 ml 중에 용해시키고, N-에틸-디이소프로필아민 8.21 ml를 첨가하였다. 여기에 모르폴린 2.5 ml (28 mmol) 용액을 서서히 첨가하였다. 0.5시간 동안 계속 교반한 다음, 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하여 표제 화합물을 수득하고, 이것을 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

<473>

e) [2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

<474>

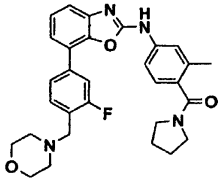
디메틸아세트아미드 15 ml 중 (4-브로모-2-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메타논 3.0 g (10.6 mmol)의 용액 (아르곤으로 탈기시킴)을 디메틸아세트아미드 15 ml 중 비스-(피나콜레이트)-디보론 3.01 g (11.6 mmol) 및 무수 KOAc 2.09 g (21.1 mmol)의 용액 (아르곤으로 탈기시킴)에 첨가하였다. 그후, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.261 g (0.317 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C로 가열하고, 상기 온도에서 4시간 동안 가열하였다. 그후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하고 고진공하에 더 건조시켜 표제 화합물을 암갈색 오일로서 수득하였다.

<475>

상기 열거된 실시예 화합물, 특히 실시예 64, 65 및 66에 기재된 반응 조건을 이용하여, 하기 실시예의 화합물을 제조할 수 있다. 출발 물질은 시판 구입가능하거나 또는 시판 구입가능한 시약으로부터 실시예 64, 65 및

66의 "출발 물질의 제조"에 기재된 바와 같은 합성 방법을 이용하여 제조할 수 있다:

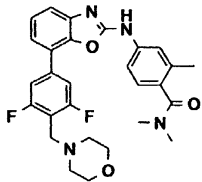
<476> 실시예 67: {4-[7-(3-플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2-메틸-페닐}-피롤리딘-1-일-메타논



<477>

<478>  $R_t = 1.96$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 515 (M+1)<sup>+</sup>.

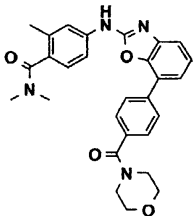
<479> 실시예 68: 4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드



<480>

<481>  $R_t = 1.90$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 507 (M+1)<sup>+</sup>.

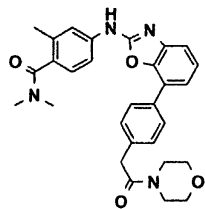
<482> 실시예 69: 2,N,N-트리메틸-4-{7-[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-벤즈아미드



<483>

<484>  $R_t = 1.87$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 485 (M+1)<sup>+</sup>.

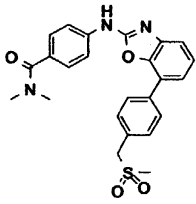
<485> 실시예 70: 2,N,N-트리메틸-4-{7-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-벤즈아미드



<486>

<487>  $R_t = 1.896$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 499 (M+1)<sup>+</sup>.

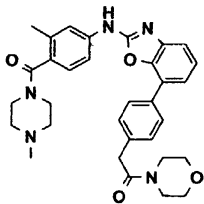
<488> 실시예 71: 4-[7-(4-메탄술폰닐메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-N,N-디메틸-벤즈아미드



<489>

<490>  $R_t = 1.89$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 450 (M+1)<sup>+</sup>.

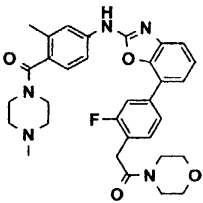
<491> 실시예 72: 2-(4-{2-[3-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-1-모르폴린-4-일-에타논



<492>

<493>  $R_t = 1.855$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 554 (M+1)<sup>+</sup>.

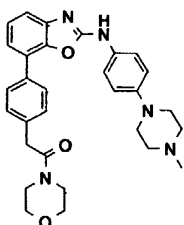
<494> 실시예 73: 2-(2-플루오로-4-{2-[3-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-1-모르폴린-4-일-에타논



<495>

<496>  $R_t = 1.697$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 572 (M+1)<sup>+</sup>.

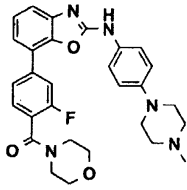
<497> 실시예 74: 2-(4-{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-1-모르폴린-4-일-에타논



<498>

<499>  $R_t = 1.65$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 512 (M+1)<sup>+</sup>.

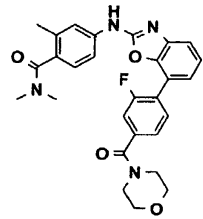
<500> 실시예 75: (2-플루오로-4-{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-모르폴린-4-일-에타논



<501>

<502>  $R_t = 1.90$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 516 (M+1)<sup>+</sup>.

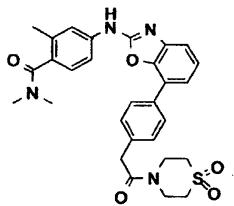
<503> 실시예 76: 4-{7-[2-플루오로-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드



<504>

<505>  $R_t = 1.892$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 503 (M+1)<sup>+</sup>.

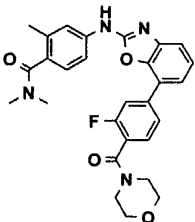
<506> 실시예 77: 4-(7-{4-[2-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일)-2-옥소-에틸]-페닐}-벤조옥사졸-2-일아미노)-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드



<507>

<508>  $R_t = 1.88$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 547 (M+1)<sup>+</sup>.

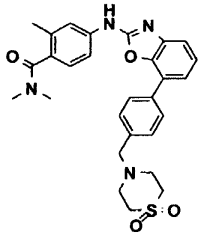
<509> 실시예 78: 4-{7-[3-플루오로-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드



<510>

<511>  $R_t = 1.935$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 503 (M+1)<sup>+</sup>.

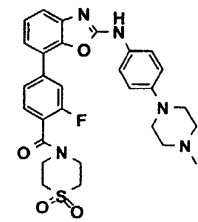
<512> 실시예 79: 4-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드



<513>

<514>  $R_t = 1.71$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 519 (M+1)<sup>+</sup>.

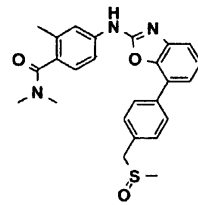
<515> 실시예 80: (1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일)-(2-플루오로-4-(2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일)-페닐)-메탄논:



<516>

<517>  $R_t = 1.64$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 564 (M+1)<sup>+</sup>.

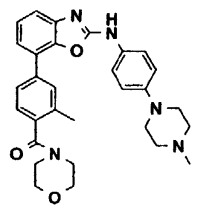
<518> 실시예 81: 4-[7-(4-메탄술피닐메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드



<519>

<520>  $R_t = 1.79$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 448 (M+1)<sup>+</sup>.

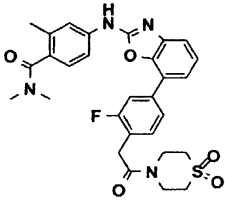
<521> 실시예 82: (2-메틸-4-(2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일)-페닐)-모르폴린-4-일-메탄논



<522>

<523>  $R_t = 1.88$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 512 (M+1)<sup>+</sup>.

<524> 실시예 83: 4-(7-(4-[2-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일)-2-옥소-에틸]-3-플루오로-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노)-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드



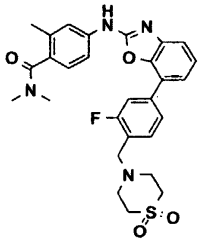
<525>

<526>

$R_t = 1.924$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 565 (M+1)<sup>+</sup>

<527>

실시예 84: 4-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3-플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드



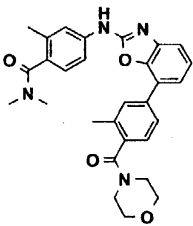
<528>

<529>

$R_t = 1.786$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 537 (M+1)<sup>+</sup>.

<530>

실시예 85: 2,N,N-트리메틸-4-{7-[3-메틸-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-벤즈아미드



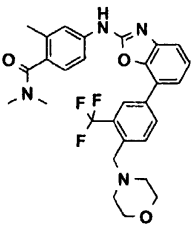
<531>

<532>

$R_t = 1.914$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 499 (M+1)<sup>+</sup>.

<533>

실시예 86: 2,N,N-트리메틸-4-[7-(4-모르폴린-4-일메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-벤즈아미드



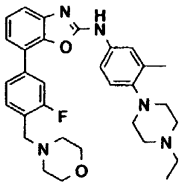
<534>

<535>

$R_t = 1.75$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 539 (M+1)<sup>+</sup>.

<536>

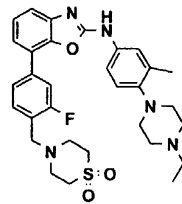
실시예 87: [4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-[7-(3-플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-아민



<537>

<538>  $R_t = 1.57$ 분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 530 (M+1)<sup>+</sup>.

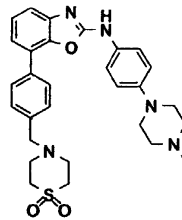
<539> 실시예 88: {7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3-플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-아민



<540>

<541>  $R_t = 1.64$ 분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 578 (M+1)<sup>+</sup>.

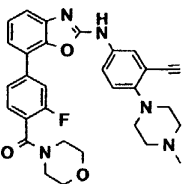
<542> 실시예 89: {7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아민



<543>

<544>  $R_t = 1.52$ 분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 532 (M+1)<sup>+</sup>.

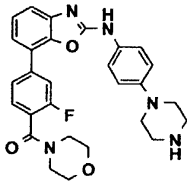
<545> 실시예 90: 5-{7-[3-플루오로-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤조니트릴;



<546>

<547>  $R_t = 1.76$ 분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 1.76 (M+1)<sup>+</sup>.

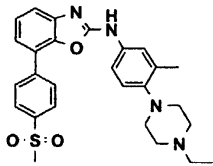
<548> 실시예 91: {2-플루오로-4-[2-(4-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-모르폴린-4-일-메타논



<549>

<550>  $R_t = 1.89$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 502 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

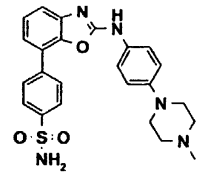
<551> 실시예 92: [4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-[7-(4-메탄술폰닐-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-아민



<552>

<553>  $R_t = 2.00$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 491 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

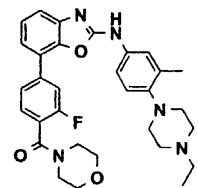
<554> 실시예 93: 4-{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-벤젠술폰아מיד



<555>

<556>  $R_t = 1.81$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 464 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

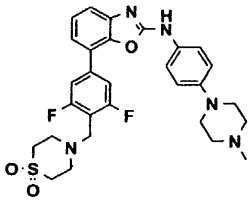
<557> 실시예 94: (4-{2-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2-플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-메타논



<558>

<559>  $R_t = 2.00$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 544 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

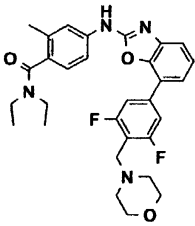
<560> 실시예 95: {7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아민



<561>

<562>  $R_t = 1.50$ 분 (위터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 568 (M+1)<sup>+</sup>.

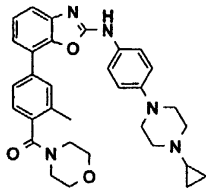
<563> 실시예 96: (4-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2-메틸-페닐)-피롤리딘-1-일-메타논:



<564>

<565>  $R_t = 2.20$ 분 (위터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 581 (M+1)<sup>+</sup>.

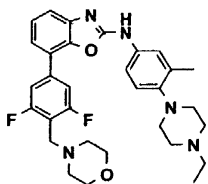
<566> 실시예 97: (4-{2-[4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메타논



<567>

<568>  $R_t = 2.00$ 분 (위터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 538 (M+1)<sup>+</sup>.

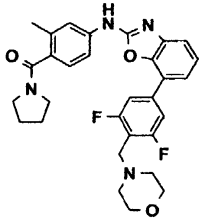
<569> 실시예 98: [7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-아민



<570>

<571>  $R_t = 1.58$ 분 (위터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 548 (M+1)<sup>+</sup>.

<572> 실시예 99: {4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2-메틸-페닐}-피롤리딘-1-일-메타논



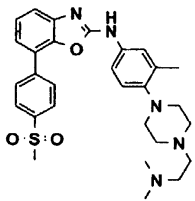
<573>

<574>

$R_t = 1.96$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 533 (M+1)<sup>+</sup>.

<575>

실시예 100: {4-[4-(2-디메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-메틸-페닐}-[7-(4-메탄술포닐-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-아민



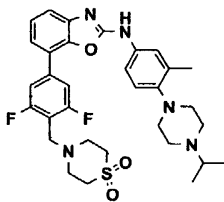
<576>

<577>

$R_t = 1.86$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 534 (M+1)<sup>+</sup>.

<578>

실시예 101: {7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-[4-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-아민



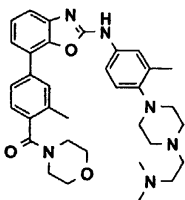
<579>

<580>

$R_t = 2.02$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 610 (M+1)<sup>+</sup>.

<581>

실시예 102: [4-(2-{4-[4-(2-디메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-메틸-페닐아미노}-벤조옥사졸-7-일)-2-메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메탄올:



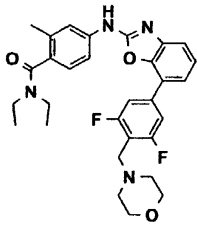
<582>

<583>

$R_t = 1.86$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 583 (M+1)<sup>+</sup>.

<584>

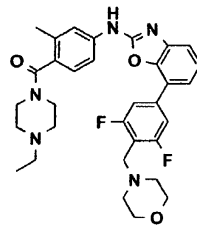
실시예 103: 4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-N,N-디에틸-2-메틸-벤즈아미드



<585>

<586>  $R_t = 2.04$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 535 (M+1)<sup>+</sup>.

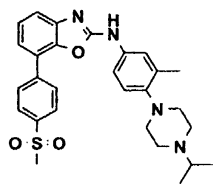
<587> 실시예 104: {4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2-메틸-페닐}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메탄논



<588>

<589>  $R_t = 1.71$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 576 (M+1)<sup>+</sup>

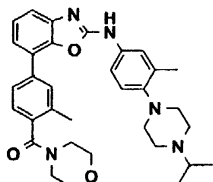
<590> 실시예 105: [4-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-[7-(4-메탄술폰닐-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-아민



<591>

<592>  $R_t = 2.04$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 505 (M+1)<sup>+</sup>.

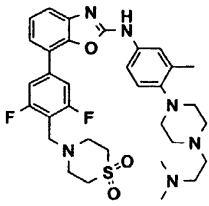
<593> 실시예 106: (4-{2-[4-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메탄논



<594>

<595>  $R_t = 2.01$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 554 (M+1)<sup>+</sup>.

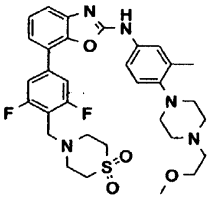
<596> 실시예 107: {4-[4-(2-디메틸아미노-에틸)-피페라진-1-일]-3-메틸-페닐}-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-아민



<597>

<598>  $R_t = 1.87$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 639 (M+1)<sup>+</sup>.

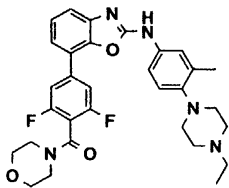
<599> 실시예 108: {7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-{4-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일]-3-메틸-페닐}-아민



<600>

<601>  $R_t = 2.01$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 626 (M+1)<sup>+</sup>.

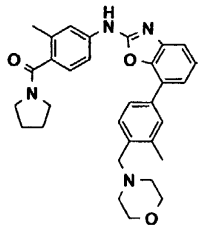
<602> 실시예 109: (4-{2-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2,6-디플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-메탄올:



<603>

<604>  $R_t = 2.04$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 562 (M+1)<sup>+</sup>.

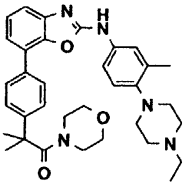
<605> 실시예 110: {2-메틸-4-[7-(3-메틸-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-페닐}-피롤리딘-1-일-메탄올



<606>

<607>  $R_t = 1.98$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 511 (M+1)<sup>+</sup>.

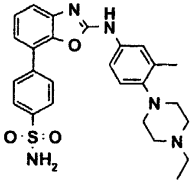
<608> 실시예 111: 2-(4-{2-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-2-메틸-1-모르폴린-4-일-프로판-1-올



<609>

<610>  $R_t = 2.08$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 568 (M+1)<sup>+</sup>.

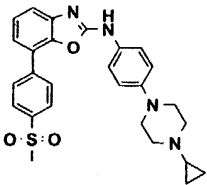
<611> 실시예 112: 4-{2-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-벤젠술폰아미드



<612>

<613>  $R_t = 1.92$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 492 (M+1)<sup>+</sup>.

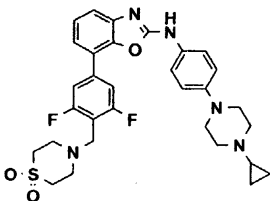
<614> 실시예 113: [4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-페닐]-[7-(4-메탄술폰닐-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-아민



<615>

<616>  $R_t = 1.95$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 489 (M+1)<sup>+</sup>.

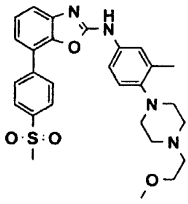
<617> 실시예 114: [4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-페닐]-[7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일]-아민



<618>

<619>  $R_t = 1.95$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 594 (M+1)<sup>+</sup>.

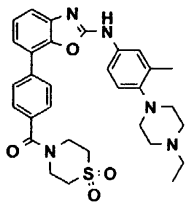
<620> 실시예 115: [7-(4-메탄술폰닐-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-{4-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일]-3-메틸-페닐}-아민



<621>

<622>  $R_t = 2.02$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 521 (M+1)<sup>+</sup>

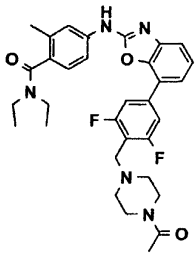
<623> 실시예 116: (1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일)-(4-{2-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-메탄논



<624>

<625>  $R_t = 1.94$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 574 (M+1)<sup>+</sup>.

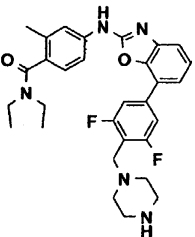
<626> 실시예 117: 4-{7-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-N,N-디에틸-2-메틸-벤즈아미드



<627>

<628>  $R_t = 2.014$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 576 (M+1)<sup>+</sup>.

<629> 실시예 118: 4-[7-(3,5-디플루오로-4-피페라진-1-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-N,N-디에틸-2-메틸-벤즈아미드



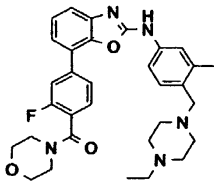
<630>

<631>  $R_t = 1.96$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 534 (M+1)<sup>+</sup>.

<632> 실시예 118을 하기와 같이 4-{4-[2-(4-디에틸카르바모일-3-메틸-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-2,6-디플루오로-벤질}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 제조하였다:

<633> 4-{4-[2-(4-디에틸카르바모일-3-메틸-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-2,6-디플루오로-벤질}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 0.146 g (0.224 mmol), 트리플루오로아세트산 2 ml 및 디클로로메탄 10 ml의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, 100% EtOAc ⇒ EtOAc: MeOH = 1:1 + 1% 트리에틸아민)로 정제하여 표제 화합물 0.04 g을 백색 고체로서 수득하였다.

<634> 실시예 119: (4-{2-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2-플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-메탄올



<635>  
 <636> R<sub>t</sub> = 1.85분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 558 (M+1)<sup>+</sup>.

<637> 실시예 119의 화합물의 제조를 위해 사용되는 1-에틸-4-(2-메틸-4-니트로-벤질)-피페라진을 하기과 같이 제조하였다:

<638> a) (2-메틸-4-니트로-페닐)-메탄올

<639> 무수 THF 50 ml 중 2-메틸-4-니트로벤조산 5.08 g (27.2 mmol)의 용액에, 보란-THF 착물 (THF 중 1M 용액) 41 ml (41 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 보란 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 그후, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 (물 49 ml 중 1.33 g)을 교반하면서 서서히 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 디에틸에테르에 용해시키고, 격렬하게 교반하고, 표제 화합물을 여과한 후에 황색 결정질 고체로서 수득하였다.

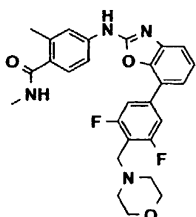
<640> b) 1-브로모메틸-2-메틸-4-니트로-벤젠

<641> (2-메틸-4-니트로-페닐)-메탄올 4.55 g (27.2 mmol), 트리페닐포스핀 10.8 g (40.8 mmol) 및 탄소 테트라브로마이드 13.7 g (40.8 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, 100% 헥산 ⇒ 100% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다.

<642> c) 1-에틸-4-(2-메틸-4-니트로-벤질)-피페라진

<643> 디클로로메탄 15 ml 중 1-브로모메틸-2-메틸-4-니트로-벤젠 1 g (3.78 mmol), 1-에틸피페라진 0.539 ml (4.16 mmol) 및 트리에틸아민 0.63 ml (4.54 mmol)의 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카겔, 100% EtOAc ⇒ EtOAc: MeOH = 7:3)로 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

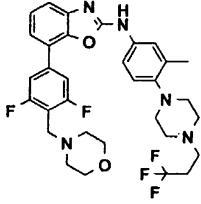
<644> 실시예 120: 4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2,N-디메틸-벤즈아미드



<645>

<646>  $R_t = 1.83$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 493 (M+1)<sup>+</sup>.

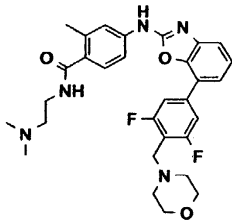
<647> 실시예 121: [7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-{(3-메틸-4-[4-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-피페라진-1-일]-페닐}-아민;



<648>

<649>  $R_t = 1.90$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 616 (M+1)<sup>+</sup>.

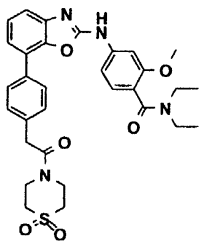
<650> 실시예 122: 4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-N-(2-디메틸아미노-에틸)-2-메틸-벤즈아미드



<651>

<652>  $R_t = 1.71$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 550 (M+1)<sup>+</sup>

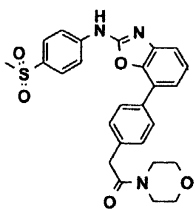
<653> 실시예 123: 4-(7-{4-[2-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일)-2-옥소-에틸]-페닐}-벤조옥사졸-2-일아미노)-N,N-디에틸-2-메톡시-벤즈아미드



<654>

<655>  $R_t = 2.02$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 591 (M+1)<sup>+</sup>.

<656> 실시예 124: 2-{4-[2-(4-메탄술폰닐-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-1-모르폴린-4-일-에탄논



<657>

<658>  $R_t = 1.97$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 492 (M+1)<sup>+</sup>.

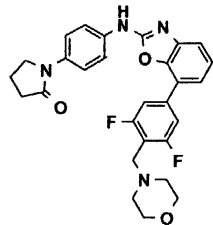
<659> 실시예 125: 1-(4-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-페닐)-피롤리딘-2-온:



<660>

<661>  $R_t = 2.144$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 553 (M+1)<sup>+</sup>.

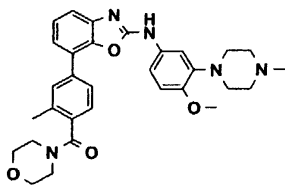
<662> 실시예 126: 1-{4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-페닐}-피롤리딘-2-온:



<663>

<664>  $R_t = 1.93$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 505 (M+1)<sup>+</sup>.

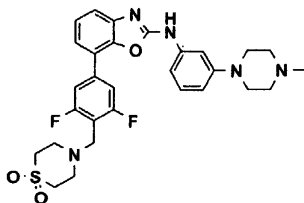
<665> 실시예 127: (4-{2-[4-메톡시-3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메타논



<666>

<667>  $R_t = 1.92$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 542 (M+1)<sup>+</sup>.

<668> 실시예 128: {7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아민

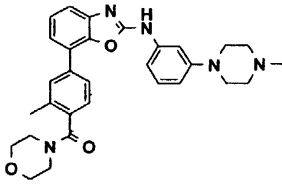


<669>

<670>  $R_t = 1.94$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05

% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 568 (M+1)<sup>†</sup>.

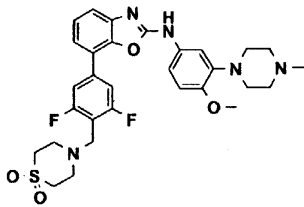
<671> 실시예 129: (2-메틸-4-{2-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-모르폴린-4-일-메타논



<672>

<673> R<sub>t</sub> = 1.94분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 512 (M+1)<sup>†</sup>.

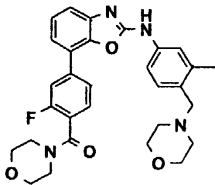
<674> 실시예 130: {7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-[4-메톡시-3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아민



<675>

<676> R<sub>t</sub> = 1.92분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 598 (M+1)<sup>†</sup>.

<677> 실시예 131: {2-플루오로-4-[2-(3-메틸-4-모르폴린-4-일메틸-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

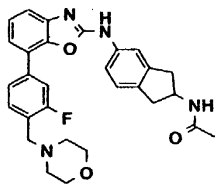


<678>

<679> R<sub>t</sub> = 1.95분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 531 (M+1)<sup>†</sup>.

<680> 실시예 131의 제조에 사용된 4-(2-메틸-4-니트로-벤질)-모르폴린을 1-에틸-피페라진 대신 모르폴린을 사용함으로써 실시예 119에 기재된 바와 같이 제조하였다.

<681> 실시예 132: N-{5-[7-(3-플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-인단-2-일}-아세트아미드

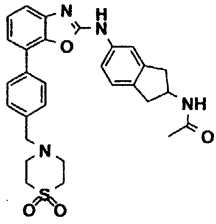


<682>

<683> R<sub>t</sub> = 1.64분 (워터스 시메트리 C8, 2.1×50 mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 501 (M+1)<sup>†</sup>.

<684> 실시예 133: N-(5-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-인단-

2-일)-아세트아미드;



<685>

<686>  $R_t = 1.67$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 530 (M+1)<sup>+</sup>.

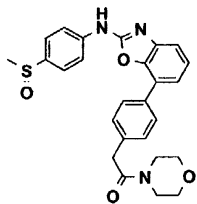
<687> 실시예 134: 5-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-1,3-디히드로-인돌-2-온



<688>

<689>  $R_t = 1.78$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 477 (M+1)<sup>+</sup>.

<690> 실시예 135: 2-(4-[2-(4-메탄술폰피닐-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐)-1-모르폴린-4-일-에탄논

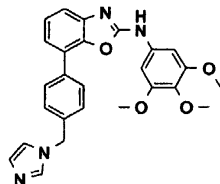


<691>

<692>  $R_t = 1.82$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 476 (M+1)<sup>+</sup>.

<693> 실시예 135의 제조를 위해 필요한 4-메탄술폰피닐-페닐아민을 문헌 [C. Almansa et al. in Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46(16), 3463-3475]에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

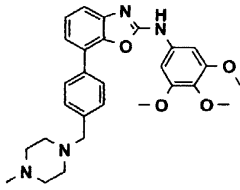
<694> 실시예 136: [7-(4-이미다졸-1-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]- (3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민



<695>

<696>  $R_t = 1.93$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 457 (M+1)<sup>+</sup>.

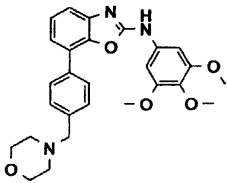
<697> 실시예 137: {7-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민



<698>

<699>  $R_t = 1.80$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 489 (M+1)<sup>+</sup>.

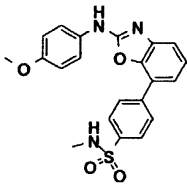
<700> 실시예 138: [7-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민



<701>

<702>  $R_t = 1.904$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 476 (M+1)<sup>+</sup>.

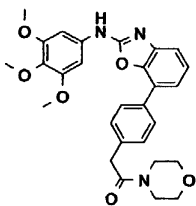
<703> 실시예 139: 4-[2-(4-메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-N-메틸-벤젠술폰아미드



<704>

<705>  $R_t = 2.28$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 410 (M+1)<sup>+</sup>.

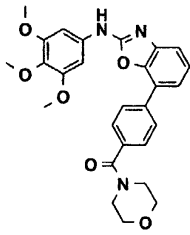
<706> 실시예 140: 1-모르폴린-4-일-2-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-에탄논:



<707>

<708>  $R_t = 2.186$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 504 (M+1)<sup>+</sup>.

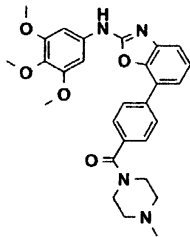
<709> 실시예 141: 모르폴린-4-일-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-메탄논:



<710>

<711>  $R_t = 2.176$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 490 (M+1)<sup>+</sup>.

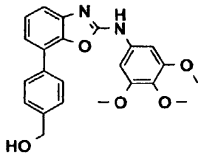
<712> 실시예 142: (4-메틸-피페라진-1-일)-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-메탄논



<713>

<714>  $R_t = 1.87$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 503 (M+1)<sup>+</sup>.

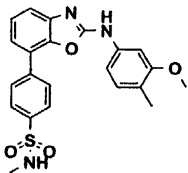
<715> 실시예 143: (4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐)-메탄올



<716>

<717>  $R_t = 2.16$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 407 (M+1)<sup>+</sup>.

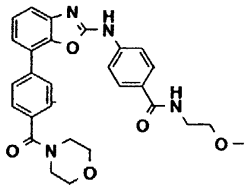
<718> 실시예 144: 4-[2-(3-메톡시-4-메틸-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-N-메틸-벤젠술폰아미드



<719>

<720>  $R_t = 2.44$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN + 0.05$  % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 424 (M+1)<sup>+</sup>

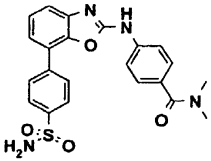
<721> 실시예 145: N-(2-메톡시-에틸)-4-{7-[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-벤즈아미드



<722>

<723>  $R_t = 2.035$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 501 (M+1)<sup>+</sup>.

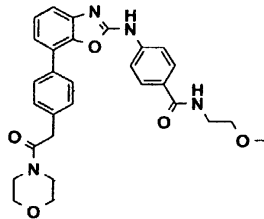
<724> 실시예 146: N,N-디메틸-4-[7-(4-술파모일-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-벤즈아미드



<725>

<726>  $R_t = 2.02$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 437 (M+1)<sup>+</sup>.

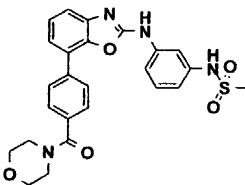
<727> 실시예 147: N-(2-메톡시-에틸)-4-{7-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-벤즈아미드



<728>

<729>  $R_t = 2.04$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 515 (M+1)<sup>+</sup>.

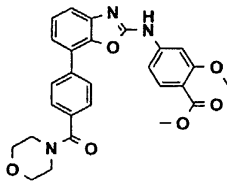
<730> 실시예 148: N-(3-{7-[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-페닐)-메탄술폰아미드



<731>

<732>  $R_t = 2.07$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내 H<sub>2</sub>O 중 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 493 (M+1)<sup>+</sup>.

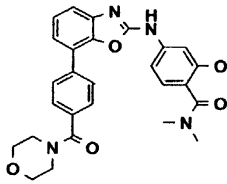
<733> 실시예 149: 2-메톡시-4-{7-[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-벤조산 메틸 에스테르:



<734>

<735>  $R_t = 2.04$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 488 (M+1)<sup>+</sup>.

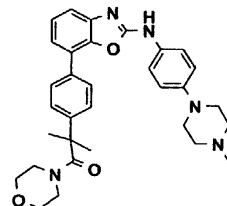
<736> 실시예 150: 2-메톡시-N,N-디메틸-4-{7-[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-벤즈아미드;



<737>

<738>  $R_t = 1.87$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 501 (M+1)<sup>+</sup>.

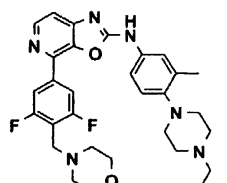
<739> 실시예 151: 2-메틸-2-(4-{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로판-1-온:



<740>

<741>  $R_t = 2.06$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 540 (M+1)<sup>+</sup>.

<742> 실시예 152: [4-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일]-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-아민



<743>

<744>  $R_t = 1.58$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 549 (M+1)<sup>+</sup>.

<745> 실시예 153: {4-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일]-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-아민



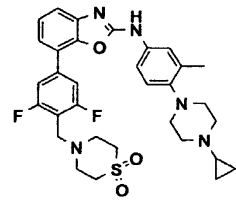
<746>

<747>

$R_t = 1.71$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 597 (M+1)<sup>+</sup>.

<748>

실시예 154: [4-(4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐)-3-메틸-페닐]-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일-메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일}-아민



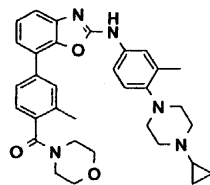
<749>

<750>

$R_t = 2.02$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 608 (M+1)<sup>+</sup>.

<751>

실시예 155: (4-{2-[4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메타논



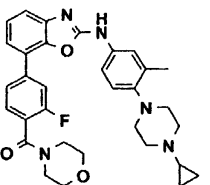
<752>

<753>

$R_t = 2.01$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 552 (M+1)<sup>+</sup>.

<754>

실시예 156: (4-{2-[4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2-플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-메타논



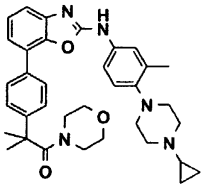
<755>

<756>

$R_t = 2.01$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 556 (M+1)<sup>+</sup>.

<757>

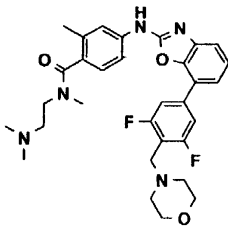
실시예 157: 2-(4-{2-[4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-페닐)-2-메틸-1-모르폴린-4-일-프로판-1-온



<758>

<759>  $R_t = 2.11$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 580 (M+1)<sup>+</sup>.

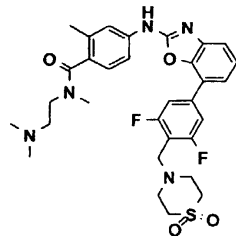
<760> 실시예 158: 4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-N-(2-디메틸아미노-에틸)-2,N-디메틸-벤즈아미드



<761>

<762>  $R_t = 1.72$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 564 (M+1)<sup>+</sup>.

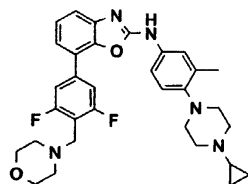
<763> 실시예 159: N-(2-디메틸아미노-에틸)-4-{7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2,N-디메틸-벤즈아미드



<764>

<765>  $R_t = 1.91$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 612 (M+1)<sup>+</sup>

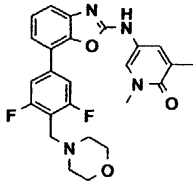
<766> 실시예 160: [4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-아민



<767>

<768>  $R_t = 1.82$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 560 (M+1)<sup>+</sup>.

<769> 실시예 161: 5-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-1,3-디메틸-1H-피리딘-2-온



<770>

<771>  $R_t = 1.72$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 467 (M+1)<sup>+</sup>.

<772> 표제 화합물의 제조에 필요한 5-아미노-1,3-디메틸-1H-피리딘-2-온을 하기와 같이 제조하였다:

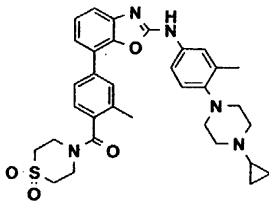
<773> a) 5-아미노-1,3-디메틸-1H-피리딘-2-온

<774> MeOH:THF = 1:1 40 ml 중 1,3-디메틸-5-니트로-1H-피리딘-2-온 1.0 g (5.77 mmol)의 용액을 10% Pd/C 0.18 g (엡겔하드 4505)의 존재하에 수소화시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 (2개의 유리 섬유 필터를 사용함), 여액을 진공하에 농축하여 조질의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다.

<775> b) 1,3-디메틸-5-니트로-1H-피리딘-2-온:

<776> DMF 20 ml 중 1-히드록시-3-메틸-5-니트로피리딘 1 g (6.49 mmol), NaH 0.197 g (7.8 mmol) 및 MeI 0.61 ml (9.73 mmol)의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물 물에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고 여과하고, 여액을 진공하에 농축하여 표제 화합물을 회백색 결정으로서 수득하였다.

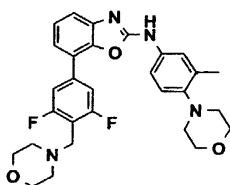
<777> 실시예 162: (4-{2-[4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2-메틸-페닐)-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일)-메탄올



<778>

<779>  $R_t = 2.03$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 600 (M+1)<sup>+</sup>

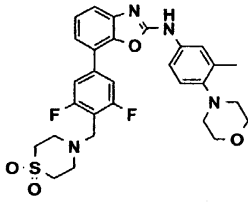
<780> 실시예 163: [7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일)-(3-메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-아민



<781>

<782>  $R_t = 1.92$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 521 (M+1)<sup>+</sup>.

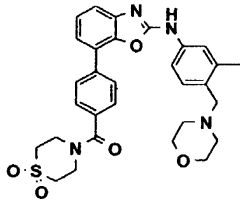
<783> 실시예 164: {7-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-벤조옥사졸-2-일)-(3-메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-아민



<784>

<785>  $R_t = 2.02$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 569 (M+1)<sup>+</sup>.

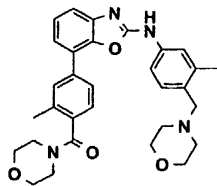
<786> 실시예 165: (1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일)-{4-[2-(3-메틸-4-모르폴린-4-일메틸-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-메타논



<787>

<788>  $R_t = 1.89$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 561 (M+1)<sup>+</sup>.

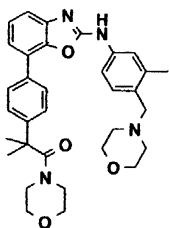
<789> 실시예 166: {2-메틸-4-[2-(3-메틸-4-모르폴린-4-일메틸-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-모르폴린-4-일-메타논



<790>

<791>  $R_t = 1.92$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 527 (M+1)<sup>+</sup>.

<792> 실시예 167: 2-메틸-2-{4-[2-(3-메틸-4-모르폴린-4-일메틸-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로판-1-온



<793>

<794>  $R_t = 2.06$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05% TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 555 (M+1)<sup>+</sup>.

<795> 실시예 168: 4-{4-[4-(1,1-디옥소-1람다\*6\*-티오모르폴린-4-일메틸)-3,5-디플루오로-페닐]-옥사졸로[5,4-c]피리딘-2-일아미노}-2.N,N-트리메틸-벤즈아미드



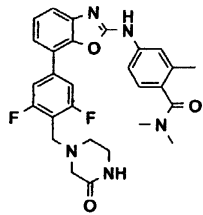
<796>

<797>

$R_t = 1.80$ 분 (워터스 시메트리 C8,  $2.1 \times 50$  mm, 검출 210-250 nM, 2분 내  $H_2O$  중 5% 내지 100%  $CH_3CN$  + 0.05 % TFA, 유속 1.0 ml/분); MS: 556 (M+1)<sup>+</sup>.

<798>

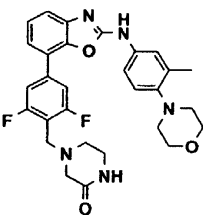
실시예 169: 4-{7-[3,5-디플루오로-4-(3-옥소-피페라진-1-일메틸)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드



<799>

<800>

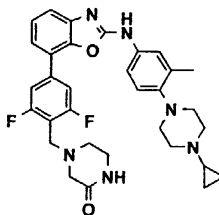
실시예 170: 4-{2,6-디플루오로-4-[2-(3-메틸-4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤질}-피페라진-2-온



<801>

<802>

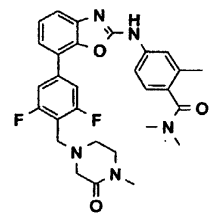
실시예 171: 4-(4-{2-[4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일}-2,6-디플루오로-벤질)-피페라진-2-온



<803>

<804>

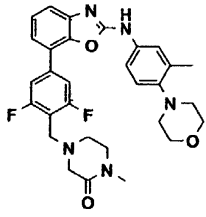
실시예 172: 4-{7-[3,5-디플루오로-4-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일메틸)-페닐]-벤조옥사졸-2-일아미노}-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드



<805>

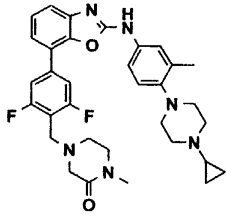
<806>

실시예 173: 4-{2,6-디플루오로-4-[2-(3-메틸-4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-벤조옥사졸-7-일]-벤질}-1-메틸-피페라진-2-온



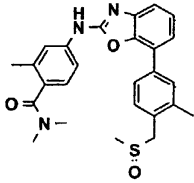
<807>

<808> 실시예 174: 4-(4-(2-[4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐아미노]-벤조옥사졸-7-일)-2,6-디플루오로-벤질)-1-메틸-피페라진-2-온



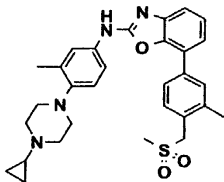
<809>

<810> 실시예 175: 4-[7-(4-메탄술폰닐메틸-3-메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2,N,N-트리메틸-벤즈아미드



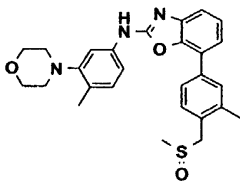
<811>

<812> 실시예 176: [4-(4-시클로프로필-피페라진-1-일)-3-메틸-페닐]-[7-(4-메탄술폰닐메틸-3-메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-아민



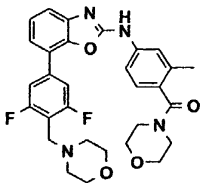
<813>

<814> 실시예 177: [7-(4-메탄술폰닐메틸-3-메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-[4-메틸-3-모르폴린-4-일-페닐]-아민



<815>

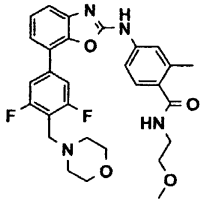
<816> 실시예 178: {4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2-메틸-페닐}-모르폴린-4-일-메타논



<817>

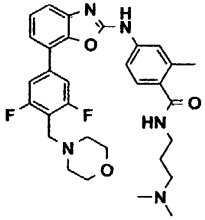
<818> 실시예 179: 4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-N-(2-메톡시-에틸)-2-메

틸-벤즈아미드



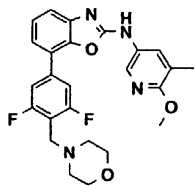
<819>

<820> 실시예 180: 4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-N-(3-디메틸아미노-프로필)-2-메틸-벤즈아미드



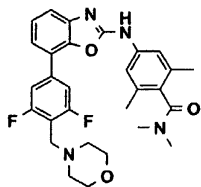
<821>

<822> 실시예 181: [7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일]-[6-메톡시-5-메틸-피리딘-3-일]-아민



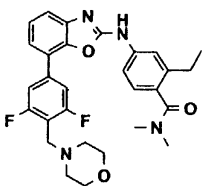
<823>

<824> 실시예 182: 4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2,6,N,N-테트라메틸-벤즈아미드



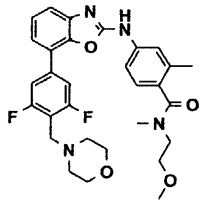
<825>

<826> 실시예 183: 4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2-에틸-N,N-디메틸-벤즈아미드



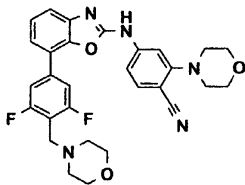
<827>

<828> 실시예 184: 4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-N-(2-메톡시-에틸)-2,N-디메틸-벤즈아미드



<829>

<830> 실시예 185: 4-[7-(3,5-디플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-벤조옥사졸-2-일아미노]-2-모르폴린-4-일-벤조니트릴



<831>

<832> 실시예 186: 연질 캡슐

<833> 상기 실시예에 언급된 화학식 I의 화합물 중 하나의 0.05 g을 활성 성분으로서 각각 포함하는 5000 연질 젤라틴 캡슐을 하기와 같이 제조하였다:

<834> 조성

<835> 활성 성분 250 g

<836> 라우로글리콜 2리터

<837> 제조 방법: 분쇄된 활성 성분을 라우로글리콜(Lauroglykol)® (프로필렌 글리콜 라우레이트, 프랑스 생 프리스트 소재의 가테포쎬 에스.아.(Gattefosse S.A.)) 중에 현탁시키고, 습식 분쇄기에서 연마하여 입도 약 1 내지 3 μm를 생성하였다. 이어서 혼합물의 0.419 g 부분을 캡슐-충전기를 이용하여 연질 젤라틴 캡슐 내로 도입하였다.

<838> 실시예 187: EPK JAK/TYK-키나제 패밀리 프로파일링 검정법

<839> JAK/TYK 키나제 활성의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 효능은 하기와 같이 증명할 수 있다:

<840> JAK/TYK-키나제 패밀리의 모든 4종의 키나제는 활성 키나제 도메인을 함유한 정제된 재조합 GST-융합 단백질로서 사용하였다. GST-JAK1 (866-1154), GST-JAK3 (811-1124) 및 GST-TYK2 (888-1187)를 발현시키고 친화성 크로마토그래피로 정제하였다. GST-JAK2 (808-1132)를 인비트로젠(Invitrogen) (미국 칼스배드, USA, #4288)으로부터 구입하였다.

<841> 키나제 검정법은 랩칩(LabChip) 3000 시스템을 이용하여 칼리퍼 이동 변화 검정법(Caliper mobility shift assay)을 기준으로 하였다. 이 기술은 모세관 전기영동과 유사하였고, 미세유동 칩에서 기질 및 생성물의 전하 구동 분리를 사용하였다.

<842> 모든 키나제 반응은 384웰 마이크로타이터 플레이트에서 전체 반응 부피 18 μl 중에서 수행하였다. 검정 플레이트는 "화합물 희석액의 제조" 부분에 기재된 바와 같이 웰 당 0.1 μl의 적절한 시험 농도의 시험 화합물로 준비하였다. 기질 혼합물 (펩티드 및 ATP로 이루어짐) 9 μl를 키나제 희석액 9 μl와 합하여 반응을 시작하였다. 반응물을 60분 동안 30°C에서 인큐베이션하고, 반응정지 완충액 (100 mM 헤페스, 5% DMSO, 0.1% 코팅 시약, 10 mM EDTA, 0.015% Brij 35) 70 μl를 첨가함으로써 중단시켰다.

<843> 형광 표지된 합성 펩티드를 모든 반응에서 기질로서 사용하였다. IRS-1의 서열로부터 유래된 펩티드 (IRS-1 펩티드, FITC-Ahx-KKSRGDMYTMQIG-NH<sub>2</sub> (서열 1); 문헌 [J. Biol. Chem. 268(33), 25146-51 (1993)] 참조)는 JAK1 및 TYK2를 위해 사용하고, JAK2 및 JAK3을 위해서는 JAK3tide로 명명된 펩티드 (FITC-GGEEEEYFELVKKKK-NH<sub>2</sub> (서열 2); 업스테이트(Upstate) (밀리포어(Millipore)), 미국 캘리포니아주 테메쿨라)를 사용하였다. 특이적인 검정 조건은 하기 표 1에 기재되어 있다:

<844> GGEEEEYFELVKKKK

표 1

개별 키나제	검정법의 검정조건			
키나제	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
완충액	50 mM 헤페스 pH 7.5, 0.02% 트윈 20, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 12 mM MgCl <sub>2</sub>	50 mM 헤페스 pH 7.5, 0.02% 트윈 20, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 9 mM MgCl <sub>2</sub>	50 mM 헤페스 pH 7.5, 0.02% 트윈 20, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 1.5 mM MgCl <sub>2</sub>	50 mM 헤페스 pH 7.5, 0.02% 트윈 20, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 9 mM MgCl <sub>2</sub>
DMSO	0.6 %	0.6 %	0.6 %	0.6 %
키나제 농도	50 nM	1.8 nM	6 nM	40 nM
기질 펩티드 농도	5 μM	2 μM	2 μM	5 μM
ATP 농도	40 μM	20 μM	80 μM	30 μM

<845>

<846>

중결된 반응물을 칼리퍼 랩칩(Caliper LabChip) 3000 판독기 (미국 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재의 칼리퍼 라이프 사이언시스(Caliper Life Sciences))로 읽고, 각각의 반응의 턴오버(turnover)는 기질/생성물 비를 측정함으로써 측정하였다.

<847>

화합물 희석액의 제조:

<848>

시험 화합물을 DMSO (10 mL) 중에 용해시키고, 개별 화합물 허브(hub)에 의해 유일한 2D 매트릭스 칩을 갖춘 1.4 mL 편평한 바닥 또는 V-형 매트릭스(Matrix) 튜브 내로 옮겼다. 다수의 이들 칩을 개별 화합물 식별 번호에 특징적으로 연결하였다. 즉시 사용하지 않는 경우 원액을 -20°C에서 저장하였다. 시험 절차를 위해, 바이알을 해동시키고 스캐너로 확인하고, 이로써 후속 작업 단계를 안내하는 작업 시트를 만들었다.

<849>

화합물 희석액을 96웰 플레이트에서 제조하였다. 이 포맷은 4개의 기준 화합물을 비롯하여 8개 농도 (단일 지점)의 최대 40개의 시험 화합물의 검정을 가능하게 하였다. 희석 프로토콜은 사전-희석 플레이트, 마스터 플레이트 및 검정 플레이트의 제조를 포함한다:

<850>

사전-희석 플레이트: 폴리프로필렌 96 웰 플레이트를 사전-희석 플레이트로서 사용하였다. 플레이트 A1-A10 위치에서 각각 10개의 시험 화합물, A11에서 하나의 표준 화합물 및 A12에서 하나의 DMSO 대조군을 포함하는, 총 4개의 사전-희석 플레이트를 준비하였다. 모든 희석 단계는 해밀톤 스타 로봇(Hamilton STAR robot) (미국 네바다주 레노 소재의 해밀톤 코.(Hamilton, Co.)) 상에서 수행하였다.

<851>

마스터 플레이트: 4개의 "사전-희석 플레이트"의 표준 화합물 및 대조군을 비롯한 개별 화합물 희석액 100 μL를 각각 DMSO 90% 중 1820, 564, 182, 54.6, 18.2, 5.46, 1.82 및 0.546 μM의 농도로 포함하는 384 "마스터 플레이트"에 옮겼다.

<852>

검정 플레이트: 이어서, 동일한 검정 플레이트를 384-웰 "검정 플레이트" 내로 마스터 플레이트의 각각의 화합물 희석액 100 nL를 피펫팅함으로써 제조하였다. 이후, 상기 화합물을 각각 최종 농도 10, 3.0, 1.0, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01 및 0.003 μM를 가능하게 하는 1:181 희석 단계에 상응하는 효소 9 μL를 더한 분석 성분 9 μL와 혼합하였다. 마스터 플레이트의 제조는 매트릭스 플레이트메이트 플러스 로봇(Matrix PlateMate Plus robot) (영국 체셔어 핸드포스 소재의 써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific))으로 취급하고, 허밍버드 로봇(HummingBird robot) (미국 미시간주 앤 아버 소재의 제노믹 솔루션스, 인크.(Genomic Solutions, Inc.))에 의해 검정 플레이트를 복제하였다.

<853>

상기 연구를 기준으로, 본 발명의 화합물은 특히 단백질 키나제에 의존적인 장애, 특히 JAK/TYK 키나제 활성 매개의 증식성 질환에 대해 치료 효능을 나타냈다.

<854>

예시 화합물은 하기 표에 나타낸 바와 같이 0.1 내지 1000 nM의 IC<sub>50</sub>-값을 갖는 JAK2 효소 억제 활성을 나타낸다:

실시에	본 발명의 실시예에서 시험된 IC50 ( $\mu\text{M}/\ell$ )	일반적인 설명에서 시험된 IC50 ("실시예에서 제공되는 방법에 대한 별법"으로 명명) ( $\mu\text{M}/\ell$ ) ("플래쉬 플레이트")
1		0.3366667
2		0.29625
3		0.5833333
4		0.099
5		0.15
6		0.1782
7		0.21
8		0.368
9		0.59
10		0.1316667
11		0.1474
12		0.67
13		0.174
14		0.61
15		0.57
16	0.035	0.093
17	0.012	0.04
18	0.01	0.01
19		0.17
20		1
21	0.019	0.016

<855>

22		0.14
23		0.19
24	0.019	0.079
25		0.14
26		0.052
27		0.2
28		0.31
29	0.066	0.25
30	0.021	0.041
31	0.0162333	0.0605
32		0.27
33		0.29
34		0.54
35		0.12
36		0.12
37		0.24
38	0.31	0.45
39		1.2
40		1.1
41		0.41
42		1.2
43		1.9
44		0.93
45		0.95

<856>

46		0.35
47		0.5933333
48		0.7
49		0.52
50		0.61
51		0.45
52		0.15
53		0.5566667
54		0.35
55		0.42
56	0.051	0.11
57	0.037	0.15
58	0.037	0.0415
59		0.041
60	0.17	0.16
61		0.087
62	0.016	0.23
63		
64	0.0042	
65	0.00825	
66	0.00645	
67	0.014	

<857>

68	0.019	
69	0.0079	
70	0.0062	
71	0.015	
72	0.017	
73	0.00515	
74	0.005	
75	0.0065	
76	0.013	
77	0.0033	
78	0.0045	
79	< 0.003	
80	0.0062	
81	0.017	
82	0.0048	
83	< 0.003	
84	< 0.003	
85	0.0093	
86	0.079	
87	0.0048	
88	< 0.003	

<858>

89	0.06	
90	0.0565	
91	0.064	
92	0.0101	
93	0.052	
94	0.0069	
95	0.00685	
96	0.00435	
97	0.0215	
98	0.0052	
99	0.0192	
100	0.0165	
101	0.0036	
102	0.00565	
103	0.014	
104	0.015	
105	0.02	
106	0.00615	

<859>

107	0.0043	
108	0.0103	
109	0.011	
110	0.088	
111	0.0165	
112	0.0175	
113	0.27	
114	0.01415	
115	0.039	
116	0.015	
117	0.0295	
118	0.043	
119	0.0195	
120	0.039	
121	0.21	
122	0.01115	
123	0.0054	
124	0.0052	
125	0.0705	

<860>

126	0.165	
127	0.03	
128	0.019	
129	0.045	
130	0.00655	
131	0.0195	
132	0.021	
133	0.014	
134	0.098	
135	0.018	
136	0.018	
137	0.16	
138	0.014	
139	0.12	0.4
140	0.0037	0.14
141	0.0081	0.22
142	0.0585	0.7
143	0.0165	
144	0.725	

<861>

145	0.055	
146	0.0195	
147	0.028	
148	0.05	
149	0.062	
150	0.025	
151	0.0275	
152	0.18	
153	0.026	
154	0.0033	
155	0.0135	
156	0.0205	
157	0.01175	
158	0.021	
159	0.0062	
160	0.018	
161	0.08	
162	0.0089	

<862>

163	0.01155	
164	0.00725	
165	0.011	
166	0.01115	
167	0.014	
168	0.13	

<863>

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG

<120> BENZOXAZOLES AND OXAZOLOPYRIDINES BEING USEFUL AS JANUS KINASES INHIBITORS

<130> 50422A

<160> 3

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> FITC-labeled Insulin Receptor Kinase Substrate IRS-1 derivative (mammalian), see J. Biol. Chem. 268(33), 125146-51 (1993)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> X at the C-terminus is FITC-labeled aminocaproic acid

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)

<223> X at the N-terminus is glycylamide (Gly-NH<sub>2</sub>)

<400> 1

Xaa Lys Lys Ser Arg Gly Asp Tyr Met Thr Met Gln Ile Xaa  
 1                    5                    10

<210> 2

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> FITC-labeled peptide substrate for JAK2 and JAK3, Caliper Sciences, Mountain View, California, USA

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> X at the C-terminus is FITC labeled glycine

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> X at the N-terminus is lysylamide (Lys-NH2)

<400> 2

Xaa Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys Lys Xaa  
1                   5                   10                   15

<210> 3  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> peptide substrate for JAK2 and JAK3

<400> 3

Gly Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys Lys Lys  
1                   5                   10                   15 =