



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0055676
(43) 공개일자 2024년04월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61Q 19/02 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 413/12 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-0139902
(22) 출원일자 2023년10월18일
심사청구일자 2023년10월18일
(30) 우선권주장
1020220135256 2022년10월19일 대한민국(KR)
- (71) 출원인
재단법인 아산사회복지재단
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
재단법인 대구경북첨단의료산업진흥재단
대구광역시 동구 동내로 88 (동내동, 커뮤니티
이션센터)
- (72) 발명자
송영섭
서울특별시 송파구 올림픽로4길 42, 8동 1306호
장성은
서울특별시 송파구 올림픽로 435, 117동 3202호
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
이명진

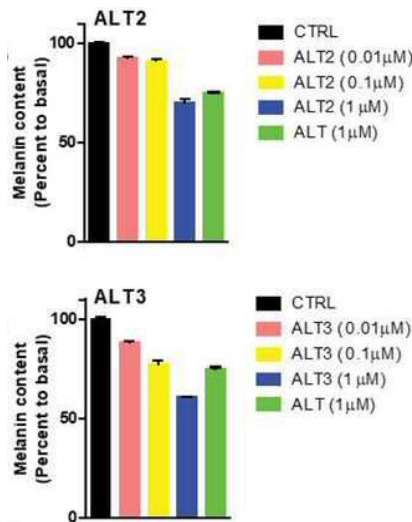
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 신규 알티라티닙 유도체, 이의 제조방법, 및 이를 유효성분으로 포함하는 피부 색소침착의 예방, 개선, 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규 알티라티닙 유도체, 이의 제조방법, 및 이를 유효성분으로 포함하는 피부 색소침착의 예방, 개선, 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 알티라티닙 유도체는 알티라티닙과 비교하여 멜라닌세포에 대한 독성은 현저히 낮으나, 멜라닌 생성 억제 효과는 유사하거나 향상된 것으로 확인되었다. 따라서, 본 발명에 따른 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 조성물은 색소침착의 예방 또는 치료 용도로 사용할 수 있을 뿐만 아니라, 색소침착 개선 등을 통한 피부 미백 등 피부 미용 분야에 다양하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

대표도 - 도7



(52) CPC특허분류

A61K 31/4709 (2013.01)
A61K 8/49 (2013.01)
A61K 8/4926 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
C07D 213/75 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 409/12 (2013.01)
C07D 417/12 (2013.01)

(72) 발명자

안홍찬

대구광역시 동구 침복로 80, 신약개발지원센터(동내동)

이수정

대구광역시 동구 침복로 80, 신약개발지원센터(동내동)

이정현

대구광역시 남구 대경6길 9-18(대명동)

김민영

대구광역시 동구 침복로 80, 신약개발지원센터(동내동)

박영혜

대구광역시 동구 침복로 80, 신약개발지원센터(동내동)

황지선

대구광역시 동구 침복로 80, 신약개발지원센터(동내동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711159957
과제번호	2020R1A4A4079708
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	집단연구지원
연구과제명	항염증 색소조절 국소약물 발굴 및 의약화학적 최적화 연구실
기 여 율	90/100
과제수행기관명	울산대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711085160
과제번호	2020R1A2B5B02002286
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중견후속연구
연구과제명	CRTC3 제어 기반 피부색소 염증질환 치료 전략 연구
기 여 율	10/100
과제수행기관명	울산대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

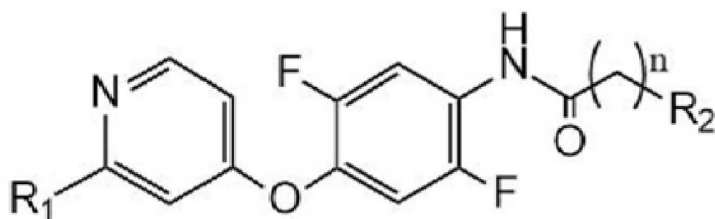
명세서

청구범위

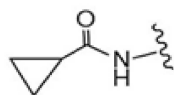
청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 알티라티닙 유도체 또는 그의 염:

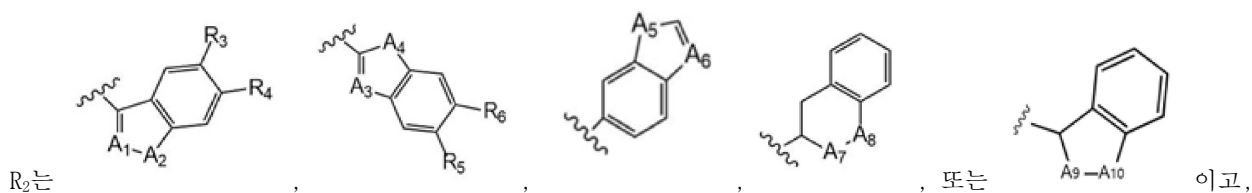
[화학식 1]



상기 화학식 1에서,



R_1 은 할로젠 원소, 또는 이고,



n 은 0, 1, 또는 2이되,

상기 R_3 내지 R_6 은 각각 독립적으로 할로젠 원소, 수소(H), 하이드록시기(OH), 치환 또는 비치환된 C_1-C_5 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬기, 또는 니트로기(NO_2)이고,

상기 A_1 , A_3 , 및 A_6 은 각각 독립적으로 N, CH, CMe, 또는 CPh이고,

상기 A_2 , A_4 , 및 A_5 는 각각 독립적으로 O, S, NH, NMe, NEt, 또는 CH_2 이고,

상기 A_7 내지 A_{10} 은 각각 독립적으로 $C=O$, 또는 NH이고,

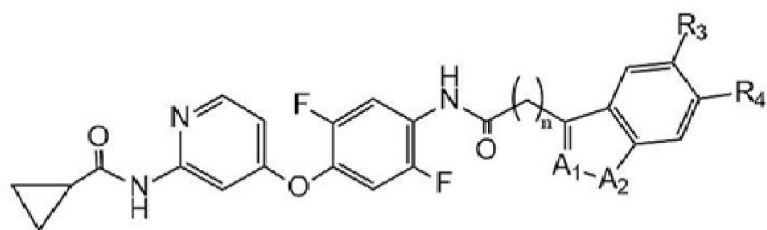
상기 '치환 또는 비치환된'은 할로젠 원소, 니트릴기, 니트로기, 하이드록시기, 카보닐기, 에스테르기, 및 이미드기로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 것임.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 알티라티닙 유도체는 하기 화학식 2a 내지 2e 중 어느 하나로 표시되는 것을 특징으로 하는, 알티라티닙 유도체 또는 그의 염:

[화학식 2a]



(상기 화학식 2a에서,

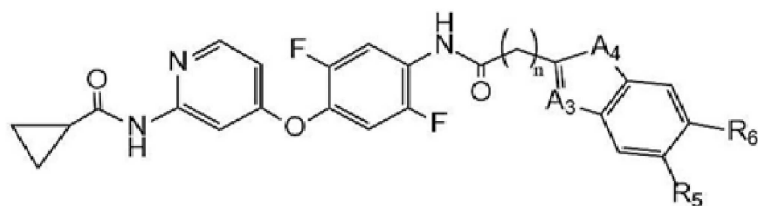
n 은 0, 1, 또는 2이되,

상기 R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 할로젠 원소, 수소(H), 하이드록시기(OH), 메톡시(OCH_3), 메틸(CH_3), 에틸(CH_2CH_3), 트리플루오로메틸(CF_3), 또는 니트로기(NO_2)이고,

상기 A_1 은 N, CH, CMe, 또는 CPh이고,

상기 A_2 는 O, S, NH, NMe, NEt, 또는 CH_2 임.)

[화학식 2b]



(상기 화학식 2b에서,

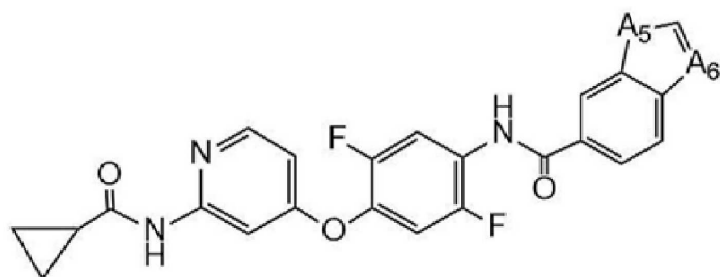
n 은 1, 또는 2이되,

상기 R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 할로젠 원소, 수소(H), 메톡시(OCH_3), 또는 메틸(CH_3)이고,

상기 A_3 은 N, CH, 또는 CMe이고,

상기 A_4 는 O, S, NH, 또는 NMe임.)

[화학식 2c]

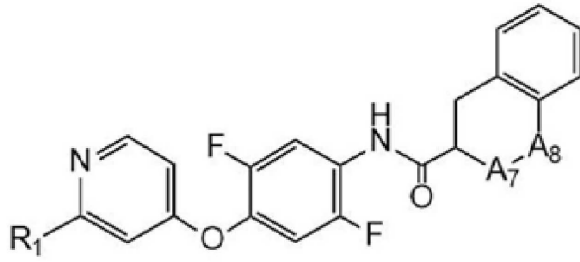


(상기 화학식 2c에서,

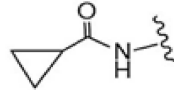
상기 A_5 는 O, S, 또는 NH이고,

상기 A_6 은 N, 또는 CH임.)

[화학식 2d]



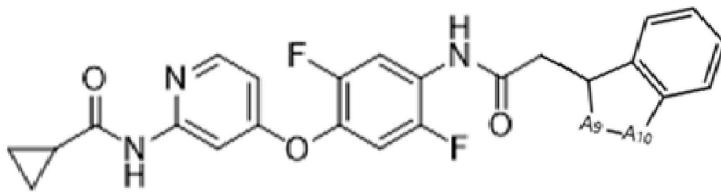
(상기 화학식 2d에서,



R_1 은 할로젠 원소, 또는 이고,

상기 A_7 및 A_8 은 각각 독립적으로 C=O, 또는 NH임.)

[화학식 2e]



(상기 화학식 2e에서,

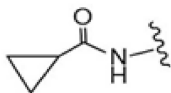
상기 A_9 및 A_{10} 은 각각 독립적으로 C=O, 또는 NH임.)

청구항 3

제1항에 있어서,

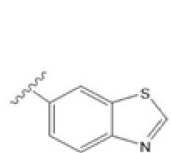
상기 알티라티닙 유도체는

상기 화학식 1에서,

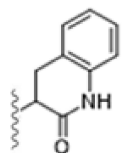


상기 R_1 은 이고,

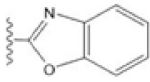
i) 상기 n 은 0일 때,



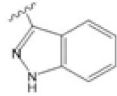
상기 R_2 는 , 또는 이고,



ii) 상기 n 은 1일 때,



상기 R₂는



, 또는

인 것을 특징으로 하는, 알티라티닙 유도체 또는 그의 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 알티라티닙 유도체는 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 알티라티닙 유도체 또는 그의 염:

- (1) *N*-(4-(4-(2-(벤조[*d*]이소자졸-3-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드
[*N*-(4-(4-(2-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide];
- (2) *N*-(4-(4-(2-(벤조[*d*]옥사졸-2-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드
[*N*-(4-(4-(2-(benzo[*d*]oxazol-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide];
- (3) *N*-(4-(4-(2-(1*H*-인다졸-3-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드
[*N*-(4-(4-(2-(1*H*-indazol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide];
- (4) *N*-(4-(2,5-디플루오로-4-(2-(5-플루오로-1*H*-인다졸-3-일)아세트아미도)페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드
[*N*-(4-(2,5-difluoro-4-(2-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-yl)acetamido)phenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide];
- (5) *N*-(4-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-카복사마이드
[*N*-(4-((2-chloropyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxamide];
- (6) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-카복사마이드
[*N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxamide];
- (7) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카복사마이드
[*N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxamide];
- (8) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-카복사마이드
[*N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxamide];
- (9) *N*-(4-(4-(2-(1*H*-인돌-3-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드
[*N*-(4-(4-(2-(1*H*-indol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide];
- (10) *N*-(4-(4-(2-(1*H*-인돌-2-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드
[*N*-(4-(4-(2-(1*H*-indol-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide];
- (11) *N*-(4-(4-(2-(벤조[*d*]이소티아졸-3-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드
[*N*-(4-(4-(2-(benzo[*d*]isothiazol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide];
- (12) *N*-(4-(4-(3-(벤조[*d*]옥사졸-2-일)프로판아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드
[*N*-(4-(4-(3-(benzo[*d*]oxazol-2-yl)propanamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide];
- (13) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)벤조[*d*]티아졸-6-카복사마이드

트 $[N-(4-((2-(\text{cyclopropanecarboxamido})\text{pyridin-4-yl})\text{oxy})-2,5\text{-difluorophenyl})\text{benzo}[d]\text{thiazole-6-carboxamide}]$;

(14) $N-(4-(4-(3-(1H\text{-indol-3-yl})\text{propanamido})-2,5\text{-difluorophenoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{cyclopropanecarboxamide}]$;

(15) $N-(4-((2-(\text{사이클로프로판카르복사미도})\text{피리딘-4-일})\text{옥시})-2,5\text{-디플루오로페닐})-1H\text{-인덴-3-카르복사마이드}$
 $[N-(4-((2-(\text{cyclopropanecarboxamido})\text{pyridin-4-yl})\text{oxy})-2,5\text{-difluorophenyl})-1H\text{-indene-3-carboxamide}]$;

(16) $N-(4-(2,5\text{-디플루오로-4-(2-(3-oxoisindolin-1-yl})\text{acetamido})\text{phenoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{cyclopropanecarboxamide}]$;

(17) $N-(4-((2-(\text{사이클로프로판카르복사미도})\text{피리딘-4-일})\text{옥시})-2,5\text{-디플루오로페닐})-1H\text{-인돌-6-카르복사마이드}$
 $[N-(4-((2-(\text{cyclopropanecarboxamido})\text{pyridin-4-yl})\text{oxy})-2,5\text{-difluorophenyl})-1H\text{-indole-6-carboxamide}]$;

(18) $N-(4-(4-(2-(\text{벤조}[b]\text{티오펜-3-일})\text{acetamido})-2,5\text{-디플루오로페녹시})\text{피리딘-2-일})\text{사이클로프로판카르복사마이드}$
 $[N-(4-(4-(2-(\text{benzo}[b]\text{thiophen-3-yl})\text{acetamido})-2,5\text{-difluorophenoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{cyclopropanecarboxamide}]$;

(19) $N-(4-((2-(\text{사이클로프로판카르복사미도})\text{피리딘-4-일})\text{옥시})-2,5\text{-디플루오로페닐})\text{벤조}[b]\text{티오펜-6-카르복사마이드}$
 $[N-(4-((2-(\text{cyclopropanecarboxamido})\text{pyridin-4-yl})\text{oxy})-2,5\text{-difluorophenyl})\text{benzo}[b]\text{thiophene-6-carboxamide}]$;

(20) $N-(4-(2,5\text{-디플루오로-4-(2-(2-oxoisindolin-3-yl})\text{acetamido})\text{phenoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{cyclopropanecarboxamide}]$;

(21) $N-(4-(4-(2-(\text{벤조푸란-3-일})\text{acetamido})-2,5\text{-디플루오로페녹시})\text{피리딘-2-일})\text{사이클로프로판카르복사마이드}$
 $[N-(4-(4-(2-(\text{benzofuran-3-yl})\text{acetamido})-2,5\text{-difluorophenoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{cyclopropanecarboxamide}]$;

(22) $N-(4-(4-(2-(\text{벤조푸란-2-일})\text{acetamido})-2,5\text{-디플루오로페녹시})\text{피리딘-2-일})\text{사이클로프로판카르복사미드}$
 $[N-(4-(4-(2-(\text{benzofuran-2-yl})\text{acetamido})-2,5\text{-difluorophenoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{cyclopropanecarboxamide}]$;

(23) $N-(4-(4-(2-(\text{벤조}[b]\text{티오펜-2-일})\text{acetamido})-2,5\text{-디플루오로페녹시})\text{피리딘-2-일})\text{사이클로프로판카르복사마이드}$
 $[N-(4-(4-(2-(\text{benzo}[b]\text{thiophen-2-yl})\text{acetamido})-2,5\text{-difluorophenoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{cyclopropanecarboxamide}]$;

(24) $N-(4-((2-(\text{사이클로프로판카르복사미도})\text{피리딘-4-일})\text{옥시})-2,5\text{-디플루오로페닐})-1H\text{-벤조}[d]\text{이미다졸-6-카르복사마이드}$
 $[N-(4-((2-(\text{cyclopropanecarboxamido})\text{pyridin-4-yl})\text{oxy})-2,5\text{-difluorophenyl})-1H\text{-benzo}[d]\text{imidazole-6-carboxamide}]$;

(25) $N-(4-(2,5\text{-디플루오로-4-(2-(5-methoxy-1H\text{-indazol-3-yl})\text{acetamido})\text{phenoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{cyclopropanecarboxamide}]$;

(26) $N-(4-(4-(2-(\text{벤조}[d]\text{티아졸-2-일})\text{acetamido})-2,5\text{-디플루오로페녹시})\text{피리딘-2-일})\text{사이클로프로판카르복사마이드}$
 $[N-(4-(4-(2-(\text{benzo}[d]\text{thiazol-2-yl})\text{acetamido})-2,5\text{-difluorophenoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{cyclopropanecarboxamide}]$;

(27) $N-(4-((2-(\text{사이클로프로판카르복사미도})\text{피리딘-4-일})\text{옥시})-2,5\text{-디플루오로페닐})\text{벤조푸란-6-카르복사마이드}$
 $[N-(4-((2-(\text{cyclopropanecarboxamido})\text{pyridin-4-yl})\text{oxy})-2,5\text{-difluorophenyl})\text{benzofuran-6-carboxamide}]$; 및

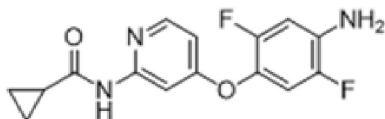
(28) $N-(4-((2-(\text{사이클로프로판카르복사미도})\text{피리딘-4-일})\text{옥시})-2,5\text{-디플루오로페닐})\text{벤조}[d]\text{옥사졸-6-카르복사마이드}$
 $[N-(4-((2-(\text{cyclopropanecarboxamido})\text{pyridin-4-yl})\text{oxy})-2,5\text{-difluorophenyl})\text{benzo}[d]\text{oxazole-6-carboxamide}]$.

청구항 5

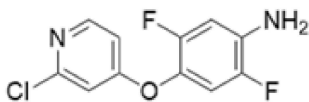
유기 용매 존재 하에, 하기 화학식 3의 화합물 또는 하기 화학식 4의 화합물에서 선택되는 어느 하나의 화합물과 하기 화학식 5의 화합물을, 커플링 시약(coupling reagent)과 함께 아마이드 커플링(Amide Coupling) 반응시키는 것을 특징으로 하는, 제1항에 따른 알티라티닙 유도체의 제조방법으로서,

상기 커플링 시약은 TBTU, HATU, DIPEA, 1-hydroxybenzotriazole, 및 DCC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 제조방법:

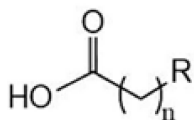
[화학식 3]



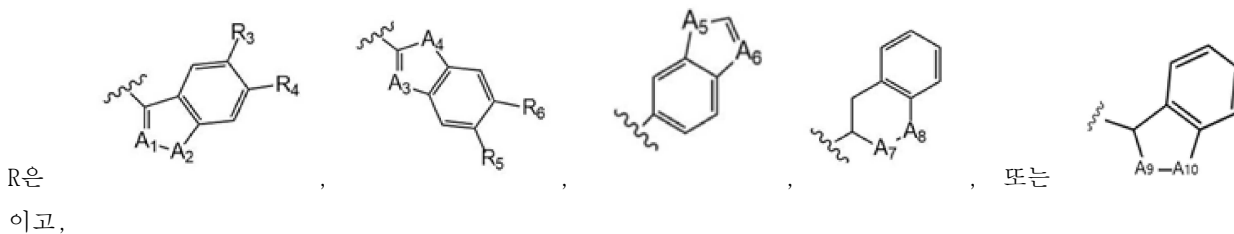
[화학식 4]



[화학식 5]



상기 화학식 5에서,



R은

이고,

n은 0, 1, 또는 2이되,

상기 R₃ 내지 R₆은 각각 독립적으로 할로겐 원소, 수소(H), 하이드록시기(OH), 치환 또는 비치환된 C₁-C₅ 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬기, 또는 니트로기(NO₂)이고,

상기 A₁, A₃, 및 A₆은 각각 독립적으로 N, CH, CMe, 또는 CPh이고,

상기 A₂, A₄, 및 A₅는 각각 독립적으로 O, S, NH, NMe, NEt, 또는 CH₂이고,

상기 A₇ 내지 A₁₀은 각각 독립적으로 C=O, 또는 NH이고,

상기 '치환 또는 비치환된'은 할로겐 원소, 니트릴기, 니트로기, 하이드록시기, 카보닐기, 에스테르기, 및 이미드로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 것임.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 유기 용매는 디옥산(dioxane), 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol), 아세토나이트릴(acetonitrile), 테트라히드로푸란(tetrahydrofuran, THF), 다이메틸폼아마이드(dimethylformamide, DMF), 다이메틸설폭사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO), 및 디클로로에틸렌(dichloroethylene, DCE)로 이루어진 군에서 하나 이상 선택되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 7

제1항의 화학식 1의 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 색소침착은 기미, 주근깨, 흑자, 검버섯, 점, 밀크커피 반점, 오타모반, 청색모반, 과다 색소침착 반점, 약물 사용 후의 과다 색소침착, 임신성 갈색반(gravidic chloasma), 상처 또는 피부염으로 인한 염증 후 과다 색소침착, 노인성 색소반, 및 일광흑색종(solar lentigines)으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 9

제1항의 화학식 1의 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 개선용 화장품 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 화장품 조성물은 세럼, 화장수, 페이스트, 패치, 젤, 스킨로션, 스킨소프너, 스킨토너, 아스트린젠트, 로션, 밀크로션, 모이스처 로션, 영양로션, 크림, 맛사지크림, 영양크림, 미스트, 모이스처 크림, 핸드크림, 핸드로션, 파운데이션, 에센스, 영양에센스, 팩, 비누, 오일, 파운데이션, 메이크업 베이스, 왁스, 스프레이, 클렌징폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 클렌징오일, 클렌징밤, 바디로션 또는 바디클렌저 제형인 것을 특징으로 하는, 화장품 조성물.

청구항 11

제9항에 따른 화장품 조성물을 이를 필요로 하는 개체의 피부에 적용하는 단계를 포함하는, 색소침착을 예방 또는 개선하기 위한 피부 미용방법.

청구항 12

제1항의 화학식 1의 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 개선용 국소 적용 제제.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 국소 적용 제제는 크림, 젤, 로션, 파우더, 파우더 스프레이, 오일, 물-온 제형, 연고, 폼, 스프레이, 스틱 또는 팅처(tincture) 형태인 것을 특징으로 하는, 국소 적용 제제.

청구항 14

제1항의 화학식 1의 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 15

제1항의 화학식 1의 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 16

제1항의 화학식 1의 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 개선용 의약품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규 알티라티닙 유도체, 이의 제조방법, 및 이를 유효성분으로 포함하는 피부 색소침착의 예방, 개선, 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 인간의 피부색은 태양 자외선, 피로, 스트레스 등의 환경 조건 또는 생리적 조건의 영향을 받으나, 근본적으로는 피부 내 멜라닌, 헤모글로빈 및 카로티노이드와 같은 다양한 발색단의 구성 및 분포에 의해 결정된다. 멜라닌(melanin)은 멜라닌세포(melanocyte)에 의해 합성되는 흑갈색의 폴리머 색소로, 티로시네이스(tyrosinase) 효소가 티로신(tyrosine)을 DOPA로 전환시킨 후 일련의 산화과정을 일으켜 멜라닌을 합성한다. 멜라닌을 함유한 멜라닌소체(melanosome)는 수상 돌기를 통해 멜라닌세포로부터 케라틴세포(keratinoid) 등의 각질 세포로 멜라닌을 전달하여 표피 전체에 멜라닌을 분포시킨다. 멜라닌의 양에 따라 피부색이 결정되며, 멜라닌의 양이 많을수록 검은 피부색을 띤다.

[0004] 멜라닌은 자외선을 흡수하여 자외선의 피부 침투를 차단하는 역할을 하지만, 과도한 멜라닌 축적은 과색소침착과 같은 과색소성 피부 질환을 유발한다. 색소침착(pigmentation) 또는 과색소침착(hyperpigmentation)은 피부나 손발톱, 구강이나 비강 등을 둘러싸고 있는 점막 등에서 멜라닌이 증가하여 피부 등이 검은색을 띠게 되는 증상으로, 유전질환, 약물, 염증, 외상, 자외선 노출, 및 기미 등의 과색소성 피부 질환과 같은 다양한 원인에 의해서 발생할 수 있다. 색소침착은 정신적 스트레스를 유발하여 삶의 질을 떨어뜨릴 수 있기 때문에 사회적으로 중요한 질병으로 간주된다.

[0005] 종래 색소침착 치료를 위한 방법으로 화학 필링, 레이저 수술, 약물 요법 및 미용 시술과 같은 다양한 접근 방법이 있지만, 부작용 및 비용의 문제가 있으며, 코지산(kojic acid), 알부틴(Arbutin) 등과 같은 티로시네이스(tyrosinase) 효소활성을 억제하는 물질 등이 약물로 사용되고 있으나 피부 자극과 세포 사멸 등 안정성의 문제가 있다. 특히, 하이드로퀴논(hydroquinone)은 단독으로 또는 다른 약물과 병용하여 피부 색소 관련 질환에서 일반적으로 사용되고 있으나, 알레르기나 암과 같은 부작용을 유발하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 인체에 부작용을 일으키지 않으면서 색소침착을 효과적으로 예방, 개선, 및 치료할 수 있는 물질의 개발이 요구되고

있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제10-2008-0069177호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명자들은 인체에 부작용을 유발하지 않으면서 피부의 색소침착을 효과적으로 억제할 수 있는 물질을 발굴하기 위한 연구를 수행하였으며, 그 결과 알티라티닙(Altiratinib)의 유도체가 알티라티닙과 멜라닌 생성 억제 효과는 유사하면서, 세포 독성이 현저히 낮은 것을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[0009] 따라서, 본 발명의 목적은 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 본 발명에 따른 알티라티닙 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는, 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는, 색소침착의 예방 또는 개선용 화장품 조성물 등을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 화장품 조성물을 이를 필요로 하는 개체의 피부에 적용하는 단계를 포함하는, 색소침착을 예방 또는 개선하기 위한 피부 미용방법을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 색소침착 예방 또는 개선용 국소 적용 제제를 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.

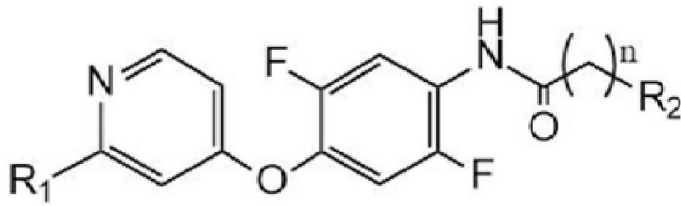
[0017] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 예방 또는 개선용 의약외품 조성물을 제공하는 것이다.

[0019] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

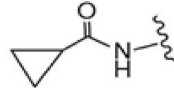
[0021] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 제공한다:

[0022] [화학식 1]

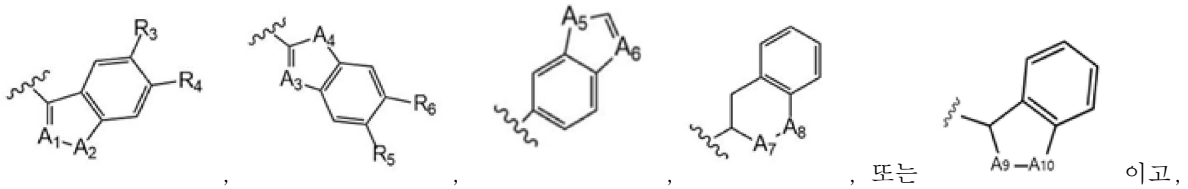


[0023]

[0024] 상기 화학식 1에서,



[0025] R_1 은 할로젠 원소, 또는 이고,



[0026] R_2 는 , , , 또는 이고,

[0027] n 은 0, 1, 또는 2이되,

[0028] 상기 R_3 내지 R_6 은 각각 독립적으로 할로젠 원소, 수소(H), 하이드록시기(OH), 치환 또는 비치환된 C_1-C_5 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C_1-C_5 알킬기, 또는 니트로기(NO_2)이고,

[0029] 상기 A_1 , A_3 , 및 A_6 은 각각 독립적으로 N, CH, CMe, 또는 CPh이고,

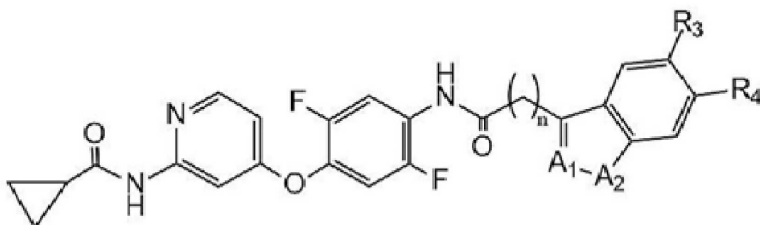
[0030] 상기 A_2 , A_4 , 및 A_5 는 각각 독립적으로 O, S, NH, NMe, NEt, 또는 CH_2 이고,

[0031] 상기 A_7 내지 A_{10} 은 각각 독립적으로 $C=O$, 또는 NH이고,

[0032] 상기 '치환 또는 비치환된'은 할로젠 원소, 니트릴기, 니트로기, 하이드록시기, 카보닐기, 에스테르기, 및 이미드로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 것임.

[0033] 본 발명의 일 구현예로, 상기 알티라티닙 유도체는 하기 화학식 2a 내지 2e 중 어느 하나로 표시될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0034] [화학식 2a]



[0035]

[0036] (상기 화학식 2a에서,

[0037] n 은 0, 1, 또는 2이되,

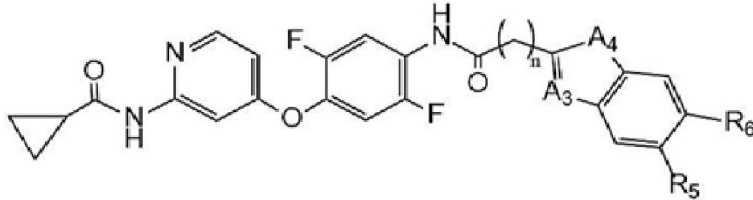
[0038] 상기 R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 할로젠 원소, 수소(H), 하이드록시기(OH), 메톡시(OCH_3), 메틸(CH_3), 에틸

(CH₂CH₃), 트리플루오로메틸(CF₃), 또는 니트로기(NO₂)이고,

[0039] 상기 A₁은 N, CH, CMe, 또는 CPh이고,

[0040] 상기 A₂는 O, S, NH, NMe, NEt, 또는 CH₂임.)

[0041] [화학식 2b]



[0042]

[0043] (상기 화학식 2b에서,

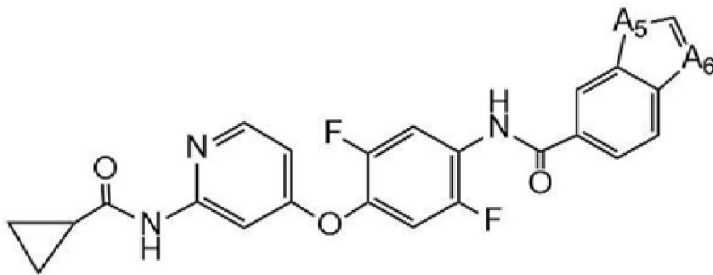
[0044] n은 1, 또는 2이되,

[0045] 상기 R₅ 및 R₆은 각각 독립적으로 할로겐 원소, 수소(H), 메톡시(OCH₃), 또는 메틸(CH₃)이고,

[0046] 상기 A₃은 N, CH, 또는 CMe이고,

[0047] 상기 A₄는 O, S, NH, 또는 NMe임.)

[0048] [화학식 2c]



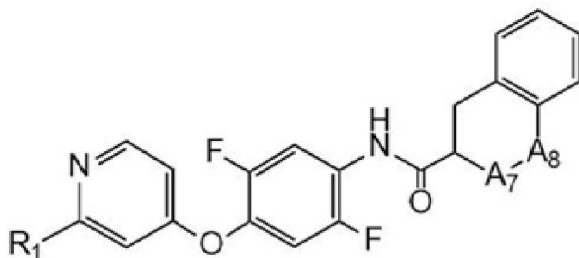
[0049]

[0050] (상기 화학식 2c에서,

[0051] 상기 A₅는 O, S, 또는 NH이고,

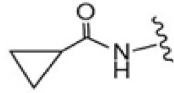
[0052] 상기 A₆은 N, 또는 CH임.)

[0053] [화학식 2d]



[0054]

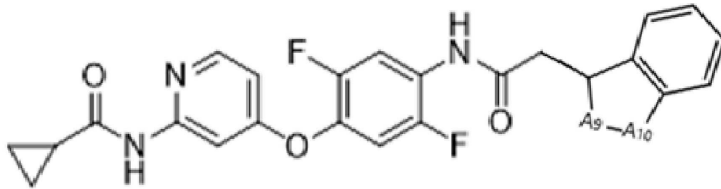
[0055] (상기 화학식 2d에서,



[0056] R₁은 할로젠 원소, 또는 이고,

[0057] 상기 A₇ 및 A₈은 각각 독립적으로 C=O, 또는 NH임.)

[0058] [화학식 2e]

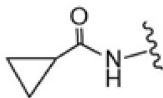


[0060]

[0061] (상기 화학식 2e에서,

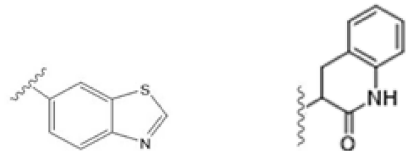
[0062] 상기 A₉ 및 A₁₀은 각각 독립적으로 C=O, 또는 NH임.)

[0063] 본 발명의 다른 구현예로, 상기 알티라티닙 유도체는 상기 화학식 1에서,



[0064] 상기 R₁은 이고,

[0065] i) 상기 n은 0일 때,



[0066] 상기 R₂는 , 또는 이고,

[0067] ii) 상기 n은 1일 때,



[0068] 상기 R₂는 , 또는 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0069] 본 발명의 다른 구현예로, 상기 알티라티닙 유도체는 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:

[0070] (1) *N*-(4-(4-(2-(벤조[*d*]이소자졸-3-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드
[*N*-(4-(4-(2-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-001);

[0071] (2) *N*-(4-(4-(2-(벤조[*d*]옥사졸-2-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드
[*N*-(4-(4-(2-(benzo[*d*]oxazol-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-002);

[0072] (3) *N*-(4-(4-(2-(1*H*-인다졸-3-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드

[*N*-(4-(4-(2-(1*H*-indazol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide]
(ALT-003);

[0073] (4) *N*-(4-(2,5-디플루오로-4-(2-(5-플루오로-1*H*-인다졸-3-일)아세트아미도)페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드 [*N*-(4-(2,5-difluoro-4-(2-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-yl)acetamido)phenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-004);

[0074] (5) *N*-(4-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-카복사마이드 [*N*-(4-((2-chloropyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxamide] (ALT-005);

[0075] (6) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-카복사마이드 [*N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxamide] (ALT-006);

[0076] (7) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카복사마이드 [*N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxamide] (ALT-007);

[0077] (8) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-카복사마이드 [*N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxamide] (ALT-008);

[0078] (9) *N*-(4-(4-(2-(1*H*-인돌-3-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드 [*N*-(4-(4-(2-(1*H*-indol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-009);

[0079] (10) *N*-(4-(4-(2-(1*H*-인돌-2-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드 [*N*-(4-(4-(2-(1*H*-indol-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-010);

[0080] (11) *N*-(4-(4-(2-(벤조[*d*]이소티아졸-3-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드 [*N*-(4-(4-(2-(benzo[*d*]isothiazol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-011);

[0081] (12) *N*-(4-(4-(3-(벤조[*d*]옥사졸-2-일)프로판아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드 [*N*-(4-(4-(3-(benzo[*d*]oxazol-2-yl)propanamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-012);

[0082] (13) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)벤조[*d*]티아졸-6-카복사마이드 [*N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)benzo[*d*]thiazole-6-carboxamide] (ALT-013);

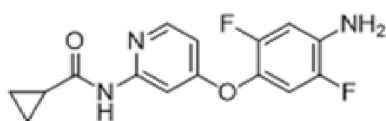
[0083] (14) *N*-(4-(4-(3-(1*H*-인돌-3-일)프로판아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드 [*N*-(4-(4-(3-(1*H*-indol-3-yl)propanamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-014);

[0084] (15) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-1*H*-인덴-3-카복사마이드 [*N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-1*H*-indene-3-carboxamide] (ALT-015);

[0085] (16) *N*-(4-(2,5-디플루오로-4-(2-(3-옥소이소인돌린-1-일)아세트아미도)페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드 [*N*-(4-(2,5-difluoro-4-(2-(3-oxoisoindolin-1-yl)acetamido)phenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-016);

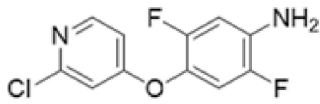
[0086] (17) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-1*H*-인돌-6-카복사마이드 [*N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-1*H*-indole-6-carboxamide] (ALT-017);

- [0087] (18) *N*-(4-(4-(2-(벤조[*b*]티오펜-3-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카르복사마이드 [*N*-(4-(4-(2-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-018);
- [0088] (19) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카르복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)벤조[*b*]티오펜-6-카르복사마이드 [*N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)benzo[*b*]thiophene-6-carboxamide] (ALT-019);
- [0089] (20) *N*-(4-(2,5-디플루오로-4-(2-(2-옥소인돌린-3-일)아세트아미도)페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카르복사마이드 [*N*-(4-(2,5-difluoro-4-(2-(2-oxoindolin-3-yl)acetamido)phenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-020);
- [0090] (21) *N*-(4-(4-(2-(벤조푸란-3-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카르복사마이드 [*N*-(4-(4-(2-(benzofuran-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-021);
- [0091] (22) *N*-(4-(4-(2-(벤조푸란-2-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카르복사마이드 [*N*-(4-(4-(2-(benzofuran-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-022);
- [0092] (23) *N*-(4-(4-(2-(벤조[*b*]티오펜-2-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카르복사마이드 [*N*-(4-(4-(2-(benzo[*b*]thiophen-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-023);
- [0093] (24) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카르복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복사마이드 [*N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole-6-carboxamide] (ALT-024);
- [0094] (25) *N*-(4-(2,5-디플루오로-4-(2-(5-메톡시-1*H*-인다졸-3-일)아세트아미도)페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카르복사마이드 [*N*-(4-(2,5-difluoro-4-(2-(5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)acetamido)phenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-025);
- [0095] (26) *N*-(4-(4-(2-(벤조[*d*]티아졸-2-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카르복사마이드 [*N*-(4-(4-(2-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-026);
- [0096] (27) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카르복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)벤조푸란-6-카르복사마이드 [*N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)benzofuran-6-carboxamide] (ALT-027); 및
- [0097] (28) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카르복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)벤조[*d*]옥사졸-6-카르복사마이드 [*N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)benzo[*d*]oxazole-6-carboxamide] (ALT-028).
- [0098] 또한, 본 발명은 유기 용매 존재 하에, 하기 화학식 3의 화합물 또는 하기 화학식 4의 화합물에서 선택되는 어느 하나의 화합물과 하기 화학식 5의 화합물을, 커플링 시약(coupling reagent)과 함께 아미드 커플링(Amide Coupling) 반응시키는 것을 특징으로 하는, 제1항에 따른 알티라티닙 유도체의 제조방법으로서,
- [0099] 상기 커플링 시약은 TBTU, HATU, DIPEA, 1-hydroxybenzotriazole, 및 DCC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 제조방법을 제공한다.
- [0100] [화학식 3]



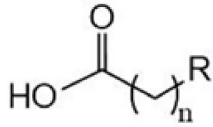
[0101]

[0102] [화학식 4]



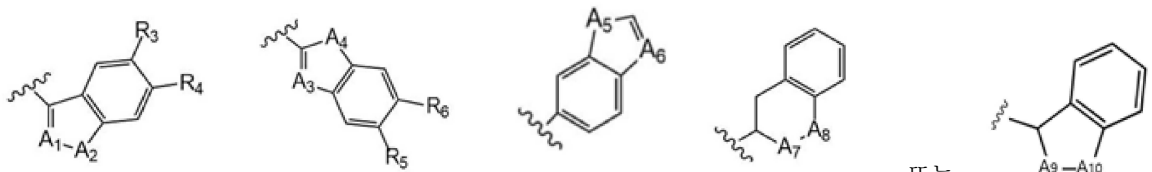
[0103]

[0104] [화학식 5]



[0105]

[0106] 상기 화학식 5에서,



[0107] R은
이고,

[0108] n은 0, 1, 또는 2이되,

[0109] 상기 R₃ 내지 R₆은 각각 독립적으로 할로겐 원소, 수소(H), 하이드록시기(OH), 치환 또는 비치환된 C₁-C₅ 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬기, 또는 니트로기(NO₂)이고,

[0110] 상기 A₁, A₃, 및 A₆은 각각 독립적으로 N, CH, CMe, 또는 CPh이고,

[0111] 상기 A₂, A₄, 및 A₅는 각각 독립적으로 O, S, NH, NMe, NEt, 또는 CH₂이고,

[0112] 상기 A₇ 내지 A₁₀은 각각 독립적으로 C=O, 또는 NH이고,

[0113] 상기 '치환 또는 비치환된'은 할로겐 원소, 니트릴기, 니트로기, 하이드록시기, 카보닐기, 에스테르기, 및 이미드기로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 것임.

[0114] 본 발명의 일 구현예로, 상기 유기 용매는 디옥산(dioxane), 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol), 아세토나이트릴(acetonitrile), 테트라히드로푸란(tetrahydrofuran, THF), 다이메틸폼아마이드(dimethylformamide, DMF), 다이메틸설폭사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO), 및 디클로로에틸렌(dichloroethylene, DCE)로 이루어진 군에서 하나 이상 선택될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0115] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는, 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0116] 또한, 본 발명은 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 색소침착의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0117] 뿐만 아니라, 본 발명은 알티라티닙 유도체 또는 이의 염의 색소침착의 예방, 개선 또는 치료 용도, 및/또는 피부미백 용도를 제공한다.

[0118] 뿐만 아니라, 본 발명은 색소침착 치료용 약제 제조를 위한 알티라티닙 유도체 또는 이의 염의 용도를 제공한다.

[0119] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 색소침착은 기미, 주근깨, 흑자, 김버섯, 점, 밀크커피 반점, 오타모반, 청색모반, 과다 색소침착 반점, 약물 사용 후의 과다 색소침착, 임신성 갈색반(gravidic chloasma), 상처 또는 피부염으로 인한 염증 후 과다 색소침착, 노인성 색소반, 및 일광흑색종(solar lentigines)으로 구성된 군으로부터 선

택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

- [0120] 또한, 본 발명은 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는, 색소침착의 예방 또는 개선용 화장품 조성물을 제공한다.
- [0121] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 화장품 조성물은 세럼, 화장수, 페이스트, 패치, 젤, 스킨로션, 스킨소프너, 스킨토너, 아스트린젠트, 로션, 밀크로션, 모이스처 로션, 영양로션, 크림, 맛사지크림, 영양크림, 미스트, 모이스처 크림, 핸드크림, 핸드로션, 파운데이션, 에센스, 영양에센스, 팩, 비누, 오일, 파운데이션, 메이크업 베이스, 왁스, 스프레이, 클렌징폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 클렌징오일, 클렌징밤, 바디로션 또는 바디클렌저 제형일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0122] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물을 이를 필요로 하는 개체의 피부에 적용하는 단계를 포함하는, 색소침착을 예방 또는 개선하기 위한 피부 미용방법을 제공한다.
- [0123] 또한, 본 발명은 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는, 색소침착의 예방 또는 개선용 국소 적용 제제를 제공한다.
- [0124] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 국소 적용 제제는 크림, 젤, 로션, 파우더, 파우더 스프레이, 오일, 롤-온 제형, 연고, 폼, 스프레이, 스틱 또는 팅처(tincture) 형태일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0125] 또한, 본 발명은 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는, 색소침착의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다. 상기 식품조성물은 건강기능식품 조성물을 포함한다.
- [0126] 또한, 본 발명은 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는, 색소침착의 예방 또는 개선용 건강 기능식품을 제공한다.
- [0127] 또한, 본 발명은 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는, 색소침착의 예방 또는 개선용 의약 외품 조성물을 제공한다.
- [0128] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 약학적 조성물, 화장품 조성물, 국소 적용 제제, 식품 조성물, 또는 의약외품 조성물을 포함하는, 색소침착의 예방 또는 개선용 키트를 제공한다.

발명의 효과

- [0130] 본 발명에 따른 알티라티닙 유도체는 알티라티닙과 멜라닌 생성 억제 효과가 유사하거나 우수하면서 세포 독성이 현저히 낮은 것으로 확인되었다. 따라서, 본 발명에 따른 알티라티닙 유도체 또는 이들의 염을 유효성분으로 포함하는 조성물은 색소침착의 예방 또는 치료 용도로 사용할 수 있을 뿐만 아니라, 색소침착 개선 등을 통한 피부 미백 등 피부 미용 분야에 다양하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

- [0132] 도 1은 알티라티닙 유도체 화합물 ALT-002 및 ALT-003의 피부 투과도를 PAMPA를 이용하여 측정한 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 2는 알티라티닙 유도체 화합물 ALT-001 내지 ALT-003, ALT-006, 및 ALT-013을 FSK 처리한 마우스 멜라닌세포주인 Me1-Ab에 처리한 후 멜라닌 함량을 측정한 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 3은 알티라티닙 유도체 화합물 ALT-015 내지 ALT-017, ALT-019 내지 ALT-021, ALT-026, 및 ALT-028을 FSK 처리한 마우스 멜라닌세포주인 Me1-Ab에 처리한 후 멜라닌 함량을 측정한 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 4는 알티라티닙 유도체 화합물 ALT-001 내지 ALT-003, ALT-006, 및 ALT-013을 FSK 처리한 마우스 멜라닌세포주인 Me1-Ab에 처리한 후 측정한 멜라닌 함량을 FSK만을 처리한 세포 대조군에 대한 백분율로 나타낸 도면이다.
- 도 5는 알티라티닙 유도체 화합물 ALT-002, ALT-003, ALT-006, 및 ALT-009를 FSK 처리한 마우스 멜라닌세포주인 B16F10에 처리한 후 멜라닌 함량을 측정한 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 6은 알티라티닙 유도체 화합물 ALT-022를 FSK 처리한 마우스 멜라닌세포주인 B16F10에 처리한 후 멜라닌 함

량을 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

도 7은 알티라티닙 유도체 화합물 ALT-002 및 ALT-003을 인간 멜라닌세포에 처리한 후 멜라닌 함량을 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

도 8은 알티라티닙 유도체 화합물 ALT-024 및 ALT-028을 인간 멜라닌세포에 처리한 후 멜라닌 함량을 측정한 결과를 나타낸 도면이다.

도 9는 알티라티닙 유도체 화합물 ALT-001 내지 ALT-014을 마우스 멜라닌세포주인 Mel-Ab에 농도별로 처리한 후 세포 활성 정도를 세포사멸 분석으로 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

도 10은 알티라티닙 유도체 화합물 ALT-015 내지 ALT-028을 마우스 멜라닌세포주인 Mel-Ab에 농도별로 처리한 후 세포 활성 정도를 세포사멸 분석으로 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

도 11은 알티라티닙 유도체 화합물 ALT-001 내지 ALT-014을 마우스 멜라닌세포주인 B16F10에 농도별로 처리한 후 세포 활성 정도를 세포사멸 분석으로 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

도 12는 알티라티닙 유도체 화합물 ALT-015 내지 ALT-028을 마우스 멜라닌세포주인 B16F10에 농도별로 처리한 후 세포 활성 정도를 세포사멸 분석으로 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

도 13은 알티라티닙 유도체 화합물 ALT-001 내지 ALT-014을 인간 멜라닌세포에 농도별로 처리한 후 세포 활성 정도를 세포사멸 분석으로 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

도 14는 알티라티닙 유도체 화합물 ALT-015 내지 ALT-028을 인간 멜라닌세포에 농도별로 처리한 후 세포 활성 정도를 세포사멸 분석으로 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

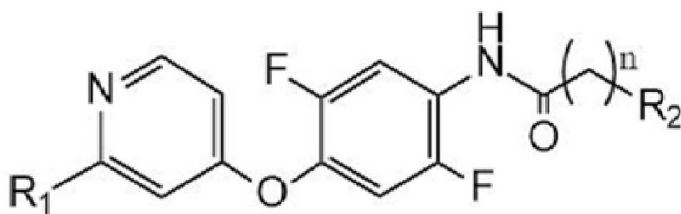
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0133] 본 발명자들은 알티라티닙(Alitratinib) 유도체가 알티라티닙과 비교하여 멜라닌세포에 대한 독성이 현저히 낮 으면서, 알티라티닙과 유사하게 멜라닌세포의 멜라닌 생성을 효과적으로 억제하는 것을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[0135] 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

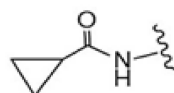
[0137] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 알티라티닙 유도체 또는 그의 염을 제공한다:

[0138] [화학식 1]

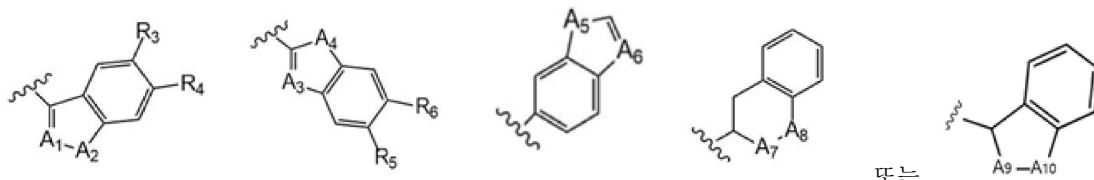


[0139]

[0140] 상기 화학식 1에서,



[0141] R₁은 할로젠 원소, 또는 이고,



[0142] R₂는 , , , 또는 이고,

[0143] n은 0, 1, 또는 2이되,

[0144] 상기 R₃ 내지 R₆은 각각 독립적으로 할로겐 원소, 수소(H), 하이드록시기(OH), 치환 또는 비치환된 C₁-C₅ 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬기, 또는 니트로기(NO₂)이고,

[0145] 상기 A₁, A₃, 및 A₆은 각각 독립적으로 N, CH, CMe, 또는 CPh이고,

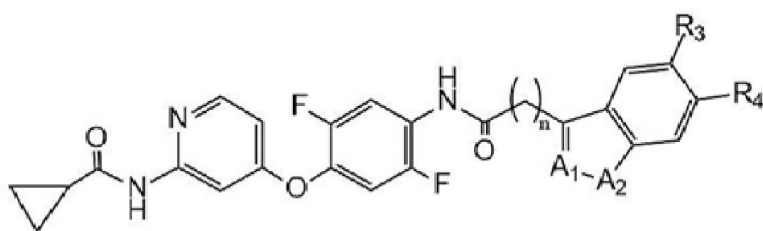
[0146] 상기 A₂, A₄, 및 A₅는 각각 독립적으로 O, S, NH, NMe, NEt, 또는 CH₂이고,

[0147] 상기 A₇ 내지 A₁₀은 각각 독립적으로 C=O, 또는 NH이고,

[0148] 상기 '치환 또는 비치환된'은 할로겐 원소, 니트릴기, 니트로기, 하이드록시기, 카보닐기, 에스테르기, 및 이미드로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 것임.

[0149] 본 발명에서, 상기 알티라티닙 유도체는 하기 화학식 2a 내지 2e 중 어느 하나로 표시될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:

[0150] [화학식 2a]



[0151]

[0152] (상기 화학식 2a에서,

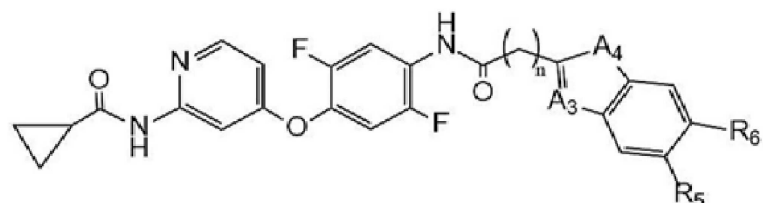
[0153] n은 0, 1, 또는 2이되,

[0154] 상기 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 할로겐 원소, 수소(H), 하이드록시기(OH), 메톡시(OCH₃), 메틸(CH₃), 에틸(CH₂CH₃), 트리플루오로메틸(CF₃), 또는 니트로기(NO₂)이고,

[0155] 상기 A₁은 N, CH, CMe, 또는 CPh이고,

[0156] 상기 A₂는 O, S, NH, NMe, NEt, 또는 CH₂임.)

[0157] [화학식 2b]

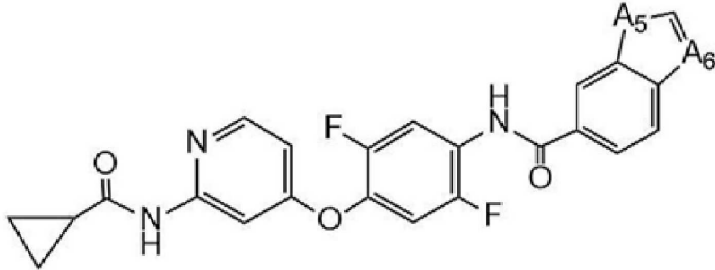


[0158]

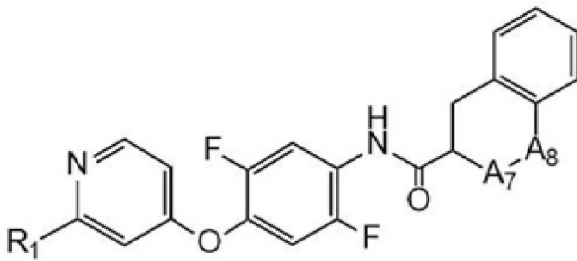
[0159] (상기 화학식 2b에서,

[0160] n은 1, 또는 2이되,

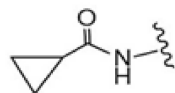
- [0161] 상기 R₅ 및 R₆은 각각 독립적으로 할로겐 원소, 수소(H), 메톡시(OCH₃), 또는 메틸(CH₃)이고,
- [0162] 상기 A₃은 N, CH, 또는 CMe이고,
- [0163] 상기 A₄는 O, S, NH, 또는 NMe임.)
- [0164] [화학식 2c]



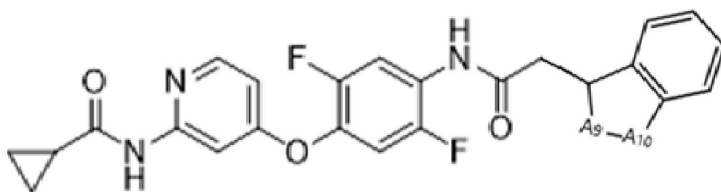
- [0165]
- [0166] (상기 화학식 2c에서,
- [0167] 상기 A₅는 O, S, 또는 NH이고,
- [0168] 상기 A₆은 N, 또는 CH임.)
- [0169] [화학식 2d]



- [0170]
- [0171] (상기 화학식 2d에서,

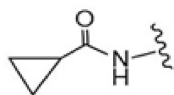


- [0172] R₁은 할로겐 원소, 또는 이고,
- [0173] 상기 A₇ 및 A₈은 각각 독립적으로 C=O, 또는 NH임.)
- [0174] [화학식 2e]



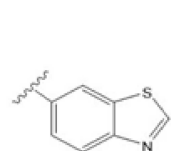
- [0176]
- [0177] (상기 화학식 2e에서,
- [0178] 상기 A₉ 및 A₁₀은 각각 독립적으로 C=O, 또는 NH임.)

[0179] 본 발명에서, 상기 알티라티닙 유도체는 보다 더 바람직하게는, 상기 화학식 1에서,

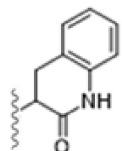


[0180] 상기 R₁은 이고,

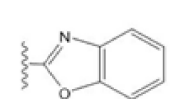
[0181] i) 상기 n은 0일 때,



[0182] 상기 R₂는 , 또는 이고,



[0183] ii) 상기 n은 1일 때,



[0184] 상기 R₂는 , 또는 일 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 알티라티닙 유도체는 바람직하게는 ALT-002(화합물 7a), ALT-003(화합물 6a), ALT-006(화합물 9a), 또는 ALT-013(화합물 8c)일 수 있다.

[0185] 본 발명에서 사용된 용어 "C₁-C₅ 알킬기"는 탄소원자수 1 내지 5의 1가 알킬기를 의미한다. 이 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, tert-부틸, n-헥실 등과 같은 기능기를 예로 들 수 있다. 본 발명에 기재된 알킬, 및 그 외 알킬 부분을 포함하는 치환체는 직쇄 또는 분쇄 형태를 모두 포함한다. 치환된 C₁-C₅ 알킬은 수소원자 중 하나 이상의 수소원자가 다른 치환기로 치환된 것을 의미하는 것으로, 치환기는 제한되지는 않으나, 할로젠 원소, N, O, S, 니트릴기, 니트로기, 하이드록시기, 카보닐기, 에스테르기, 이미드기, 치환 또는 비치환된 아릴 등을 포함한다.

[0186] 본 발명에서 사용된 용어 "할로젠 원소"는 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br), 및 요오드(I)를 포함할 수 있다.

[0187] 본 발명에서 사용된 용어 "C₁-C₅ 알콕시기"는 -O-R기를 의미하며, 여기서 R은 "C₁-C₅ 알킬"을 의미한다. 바람직한 알콕시기는 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 페녹시 등을 포함한다.

[0188] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 알티라티닙 유도체의 바람직한 구현예는 하기와 같다:

[0189] (1) *N*-(4-(4-(2-(벤조[d]이소자솔-3-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드
[*N*-(4-(4-(2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-001);

[0190] (2) *N*-(4-(4-(2-(벤조[d]옥사솔-2-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드
[*N*-(4-(4-(2-(benzo[d]oxazol-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-002);

[0191] (3) *N*-(4-(4-(2-(1*H*-인다솔-3-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드
[*N*-(4-(4-(2-(1*H*-indazol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-003);

[0192] (4) *N*-(4-(2,5-디플루오로-4-(2-(5-플루오로-1*H*-인다솔-3-일)아세트아미도)페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카복사마이드
[*N*-(4-(2,5-difluoro-4-(2-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-yl)acetamido)phenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-004);

[0193] (5) *N*-(4-(2-클로로피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-카복사마이드

트 $[N-(4-((2\text{-chloropyridin-4-yl})oxy)-2,5\text{-difluorophenyl})-2\text{-oxo-}1,2,3,4\text{-tetrahydroquinoline-3-carboxamide}]$ (ALT-005);

[0194] (6) $N-(4-((2\text{-}(\text{사이클로프로판카복사미도})\text{피리딘-4-일})옥시)-2,5\text{-디플루오로페닐})-2\text{-옥소-}1,2,3,4\text{-테트라히드로퀴놀린-3-카복사마이드}$ $[N-(4-((2\text{-}(\text{cyclopropanecarboxamido})\text{pyridin-4-yl})oxy)-2,5\text{-difluorophenyl})-2\text{-oxo-}1,2,3,4\text{-tetrahydroquinoline-3-carboxamide}]$ (ALT-006);

[0195] (7) $N-(4-((2\text{-}(\text{사이클로프로판카복사미도})\text{피리딘-4-일})옥시)-2,5\text{-디플루오로페닐})-1\text{-옥소-}1,2,3,4\text{-테트라히드로이소퀴놀린-3-카복사마이드}$ $[N-(4-((2\text{-}(\text{cyclopropanecarboxamido})\text{pyridin-4-yl})oxy)-2,5\text{-difluorophenyl})-1\text{-oxo-}1,2,3,4\text{-tetrahydroisoquinoline-3-carboxamide}]$ (ALT-007);

[0196] (8) $N-(4-((2\text{-}(\text{사이클로프로판카복사미도})\text{피리딘-4-일})옥시)-2,5\text{-디플루오로페닐})-2\text{-옥소-}1,2,3,4\text{-테트라히드로퀴놀린-3-카복사마이드}$ $[N-(4-((2\text{-}(\text{cyclopropanecarboxamido})\text{pyridin-4-yl})oxy)-2,5\text{-difluorophenyl})-2\text{-oxo-}1,2,3,4\text{-tetrahydroquinoline-3-carboxamide}]$ (ALT-008);

[0197] (9) $N-(4-(4-(2\text{-}(1H\text{-인돌-3-일})\text{아세트아미도})-2,5\text{-디플루오로페녹시})\text{피리딘-2-일})\text{사이클로프로판카복사마이드}$ $[N-(4-(4-(2\text{-}(1H\text{-indol-3-yl})\text{acetamido})-2,5\text{-difluorophenoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{cyclopropanecarboxamide}]$ (ALT-009);

[0198] (10) $N-(4-(4-(2\text{-}(1H\text{-인돌-2-일})\text{아세트아미도})-2,5\text{-디플루오로페녹시})\text{피리딘-2-일})\text{사이클로프로판카복사마이드}$ $[N-(4-(4-(2\text{-}(1H\text{-indol-2-yl})\text{acetamido})-2,5\text{-difluorophenoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{cyclopropanecarboxamide}]$ (ALT-010);

[0199] (11) $N-(4-(4-(2\text{-}(\text{벤조}[d]\text{이소티아졸-3-일})\text{아세트아미도})-2,5\text{-디플루오로페녹시})\text{피리딘-2-일})\text{사이클로프로판카복사마이드}$ $[N-(4-(4-(2\text{-}(\text{benzo}[d]\text{isothiazol-3-yl})\text{acetamido})-2,5\text{-difluorophenoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{cyclopropanecarboxamide}]$ (ALT-011);

[0200] (12) $N-(4-(4-(3\text{-}(\text{벤조}[d]\text{옥사졸-2-일})\text{프로판아미도})-2,5\text{-디플루오로페녹시})\text{피리딘-2-일})\text{사이클로프로판카복사마이드}$ $[N-(4-(4-(3\text{-}(\text{benzo}[d]\text{oxazol-2-yl})\text{propanamido})-2,5\text{-difluorophenoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{cyclopropanecarboxamide}]$ (ALT-012);

[0201] (13) $N-(4-((2\text{-}(\text{사이클로프로판카복사미도})\text{피리딘-4-일})옥시)-2,5\text{-디플루오로페닐})\text{벤조}[d]\text{티아졸-6-카복사마이드}$ $[N-(4-((2\text{-}(\text{cyclopropanecarboxamido})\text{pyridin-4-yl})oxy)-2,5\text{-difluorophenyl})\text{benzo}[d]\text{thiazole-6-carboxamide}]$ (ALT-013);

[0202] (14) $N-(4-(4-(3\text{-}(1H\text{-인돌-3-일})\text{프로판아미도})-2,5\text{-디플루오로페녹시})\text{피리딘-2-일})\text{사이클로프로판카복사마이드}$ $[N-(4-(4-(3\text{-}(1H\text{-indol-3-yl})\text{propanamido})-2,5\text{-difluorophenoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{cyclopropanecarboxamide}]$ (ALT-014);

[0203] (15) $N-(4-((2\text{-}(\text{사이클로프로판카복사미도})\text{피리딘-4-일})옥시)-2,5\text{-디플루오로페닐})-1H\text{-인덴-3-카복사마이드}$ $[N-(4-((2\text{-}(\text{cyclopropanecarboxamido})\text{pyridin-4-yl})oxy)-2,5\text{-difluorophenyl})-1H\text{-indene-3-carboxamide}]$ (ALT-015);

[0204] (16) $N-(4-(2,5\text{-디플루오로-}4-(2\text{-}(3\text{-옥소이소인돌린-1-일})\text{아세트아미도})\text{페녹시})\text{피리딘-2-일})\text{사이클로프로판카복사마이드}$ $[N-(4-(2,5\text{-difluoro-}4-(2\text{-}(3\text{-oxoisoindolin-1-yl})\text{acetamido})\text{phenoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{cyclopropanecarboxamide}]$ (ALT-016);

[0205] (17) $N-(4-((2\text{-}(\text{사이클로프로판카복사미도})\text{피리딘-4-일})옥시)-2,5\text{-디플루오로페닐})-1H\text{-인돌-6-카복사마이드}$ $[N-(4-((2\text{-}(\text{cyclopropanecarboxamido})\text{pyridin-4-yl})oxy)-2,5\text{-difluorophenyl})-1H\text{-indole-6-carboxamide}]$ (ALT-017);

[0206] (18) $N-(4-(4-(2\text{-}(\text{벤조}[b]\text{티오펜-3-일})\text{아세트아미도})-2,5\text{-디플루오로페녹시})\text{피리딘-2-일})\text{사이클로프로판카복사마이드}$ $[N-(4-(4-(2\text{-}(\text{benzo}[b]\text{thiophen-3-yl})\text{acetamido})-2,5\text{-difluorophenoxy})\text{pyridin-2-yl})\text{cyclopropanecarboxamide}]$ (ALT-018);

[0207] (19) $N-(4-((2\text{-}(\text{사이클로프로판카복사미도})\text{피리딘-4-일})옥시)-2,5\text{-디플루오로페닐})\text{벤조}[b]\text{티오펜-6-카복사마이드}$ $[N-(4-((2\text{-}(\text{cyclopropanecarboxamido})\text{pyridin-4-yl})oxy)-2,5\text{-difluorophenyl})\text{benzo}[b]\text{thiophene-6-carboxamide}]$ (ALT-019);

- [0208] (20) *N*-(4-(2,5-디플루오로-4-(2-(2-옥소인돌린-3-일)아세트아미도)페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카르복사마이드
[*N*-(4-(2,5-difluoro-4-(2-(2-oxoindolin-3-yl)acetamido)phenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-020);
- [0209] (21) *N*-(4-(4-(2-(벤조푸란-3-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카르복사마이드
[*N*-(4-(4-(2-(benzofuran-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-021);
- [0210] (22) *N*-(4-(4-(2-(벤조푸란-2-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카르복사마이드
[*N*-(4-(4-(2-(benzofuran-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-022);
- [0211] (23) *N*-(4-(4-(2-(벤조[*b*]티오펜-2-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카르복사마이드
[*N*-(4-(4-(2-(benzo[*b*]thiophen-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-023);
- [0212] (24) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카르복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복사마이드
[*N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole-6-carboxamide] (ALT-024);
- [0213] (25) *N*-(4-(2,5-디플루오로-4-(2-(5-메톡시-1*H*-인다졸-3-일)아세트아미도)페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카르복사마이드
[*N*-(4-(2,5-difluoro-4-(2-(5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)acetamido)phenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-025);
- [0214] (26) *N*-(4-(4-(2-(벤조[*d*]티아졸-2-일)아세트아미도)-2,5-디플루오로페녹시)피리딘-2-일)사이클로프로판카르복사마이드
[*N*-(4-(4-(2-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide] (ALT-026);
- [0215] (27) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카르복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)벤조푸란-6-카르복사마이드
[*N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)benzofuran-6-carboxamide] (ALT-027); 및
- [0216] (28) *N*-(4-((2-(사이클로프로판카르복사미도)피리딘-4-일)옥시)-2,5-디플루오로페닐)벤조[*d*]옥사졸-6-카르복사마이드
[*N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)benzo[*d*]oxazole-6-carboxamide] (ALT-028).
- [0217] 본 발명의 상기 알티라티닙 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있다.
- [0218] 본 발명에서 사용되는 용어, "약학적으로 허용 가능한 염"이란 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함하며, 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다.
- [0219] 상기 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류와 같은 무독성 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, 베타-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 트리플루오로아세테이트, 또는 만델레이트를 포함한다.
- [0220] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 상기 화합물을 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할

수 있다. 또한 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다.

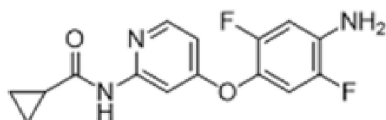
[0221] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수도 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면, 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염 (예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0222] 또한, 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 이성질체, 수화물 및 용매화물을 모두 포함할 수 있다.

[0224] 또한, 본 발명은 본 발명의 다른 양태로, 유기 용매 존재 하에, 하기 화학식 3의 화합물 또는 하기 화학식 4의 화합물에서 선택되는 어느 하나의 화합물과 하기 화학식 5의 화합물을, 커플링 시약(coupling reagent)과 함께 아마이드 커플링(Amide Coupling) 반응시키는 것을 특징으로 하는, 상기 알티라티닙 유도체의 제조방법으로서,

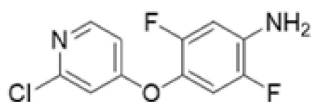
[0225] 상기 커플링 시약은 TBTU, HATU, DIPEA, 1-hydroxybenzotriazole, 및 DCC로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 제조방법을 제공한다:

[0226] [화학식 3]



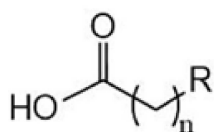
[0227]

[0228] [화학식 4]



[0229]

[0230] [화학식 5]



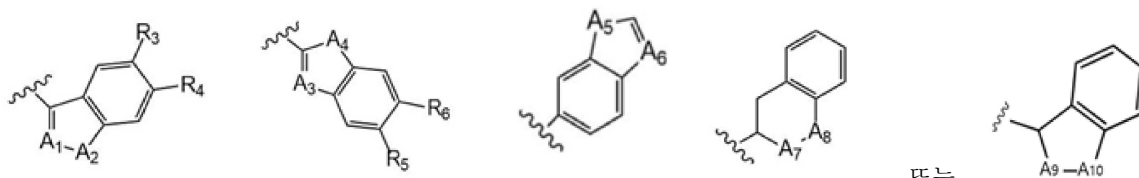
[0231]

[0232] 상기 화학식 5에서,

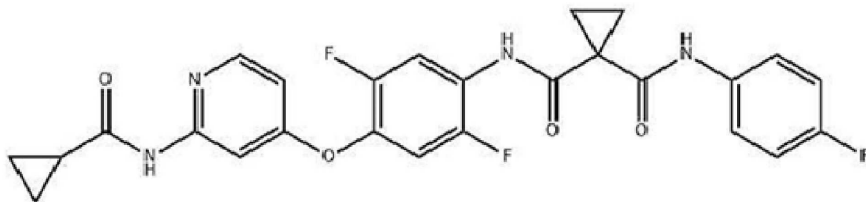
[0233] R은
이고,

[0234] n은 0, 1, 또는 2이되,

[0235] 상기 R₃ 내지 R₆은 각각 독립적으로 할로겐 원소, 수소(H), 하이드록시기(OH), 치환 또는 비치환된 C₁-C₅ 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₅ 알킬기, 또는 니트로기(NO₂)이고,



- [0236] 상기 A₁, A₃, 및 A₆은 각각 독립적으로 N, CH, CMe, 또는 CPh이고,
- [0237] 상기 A₂, A₄, 및 A₅는 각각 독립적으로 O, S, NH, NMe, NEt, 또는 CH₂이고,
- [0238] 상기 A₇ 내지 A₁₀은 각각 독립적으로 C=O, 또는 NH이고,
- [0239] 상기 '치환 또는 비치환된'은 할로겐 원소, 니트릴기, 니트로기, 하이드록시기, 카보닐기, 에스테르기, 및 이민기로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 것임.
- [0240] 본 발명에 있어서, 상기 알티라티닙 유도체의 제조방법은 실온에서 15시간 내지 90시간 동안 아미드 커플링 반응시키는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0241] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 알티라티닙 유도체는 하기 반응식 1에 따른 반응으로 합성되는 것일 수 있으며, 보다 바람직하게는 "step d 내지 f: 아미드 커플링(Amide Coupling)"에 따른 반응으로 합성되는 것일 수 있다.
- [0242] 본 발명에 있어서, 상기 유기 용매는 디옥산(dioxane), 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol), 아세토나이트릴(acetonitrile), 테트라히드로푸란(tetrahydrofuran, THF), 다이메틸폼아마이드(dimethylformamide, DMF), 다이메틸설폭사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO), 및 디클로로에틸렌(dichloroethylene, DCE)로 이루어진 군에서 하나 이상 선택될 수 있으며, 바람직하게는 다이메틸폼아마이드일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0244] 또한, 본 발명은 본 발명의 다른 양태로 본 발명에 따른 알티라티닙(Altiratinib) 유도체 또는 이의 염을 유효 성분으로 포함하는, 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하며, 본 발명에서 상기 염은 바람직하게는 상기 알티라티닙 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.
- [0245] 본 발명에 있어서, "알티라티닙(Altiratinib; ALT)"은 항암 효과가 있는 것으로 알려진 공지된 약물로, 화학 분자 데이터베이스인 PubChem에 ID54576299로 등록되어 있다. 상기 데이터베이스에 개시된 알티라티닙의 구조식은 하기 화학식 6과 같다.
- [0246] [화학식 6]



- [0247]
- [0248] 본 발명에 있어서, "색소침착(pigmentation)"은 피부의 변색(색소침착) 또는 비정상적으로 착색된 세포의 증식으로 유발된 피부의 모든 질환 또는 질병을 의미하며, "과색소침착(hyperpigmentation)"과 상호교환적으로 사용될 수 있다. 피부 색소침착은 과다하거나 원치 않는 색소 침착을 포함한다. 노화, 환경 스트레스 및 UV 노출과 같은 요인은 피부 색소침착의 잠재적인 원인이 될 수 있다. 본 발명의 피부 색소침착은 환자의 기본적인 색소침착에 비해 피부 및/또는 모낭에서 생합성되고 모발 또는 피부에 침착된 하나 이상의 다양한 종류의 멜라닌의 증가에 기인할 수 있으며, 구체적인 예로는 기미, 주근깨, 흑자, 검버섯, 점, 밀크커피 반점, 오타모반, 청색모반, 과다 색소침착 반점, 약물 사용 후의 과다 색소침착, 임신성 갈색반(gravidic chloasma), 상처 또는 피부염으로 인한 염증 후 과다 색소침착, 노인성 색소반, 및 일광흑색종(solar lentigines)으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0249] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 알티라티닙 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하기 특성 중 하나 이상을 만족함으로써 멜라닌 생성을 억제할 수 있다: (a) CRTC3(CREB Regulated Transcription Coactivator 3)의 전사 활성화 기능을 억제함; (b) MITF(Microphthalmia-associated transcription factor)의 발현을 억제함; (c) 티로시네이스(tyrosinase), DCT(Dopachrome tautomerase), 또는 TRP1(tyrosinase related protein 1)의 발현을 억제함; 또는 (d) 티로시네이스의 활성을 억제함.

- [0250] 본 명세서에 있어서, "멜라닌(melanin)"은 동물의 피부나 눈 등의 조직에 존재하는 흑색 또는 갈색 색소를 총칭한다. 특히 멜라닌은 사람의 피부색을 결정하는 중요한 요소로써 인종에 따라서 멜라닌 발현 유전자가 다르고, 이에 따라 멜라닌 세포의 양 및 분포가 조절되어 피부색이 결정된다. 멜라닌은 자외선을 차단하여 피부를 보호하는 역할을 하지만, 과도한 멜라닌 생성은 기미, 주근깨, 피부 반점 등 피부 색소침착의 원인이 되며, 더 나아가 피부노화와 피부암 병인에 관여한다.
- [0251] 본 명세서에 있어서, "CRTC3(CREB Regulated Transcription Coactivator 3)"는 CREB의 전사 보조인자(transcriptional coactivator)로서, 탈인산화(dephosphorylation)되면 핵 내로 이동하여 CREB과 결합해 표적 유전자의 발현을 활성화한다. 따라서, CRTC3의 전사 활성화 기능을 억제한다는 것은 CRTC3의 발현 자체를 억제하는 것, CRTC3의 탈인산화를 억제하는 것(즉, CRTC3의 인산화를 촉진하는 것), CRTC3의 핵 내로의 이동을 저해하는 것, CRTC3의 CREB과의 결합을 저해하는 것, 및/또는 CRTC3의 표적 유전자의 전사 촉진 기능을 저해하는 것을 모두 포함하는 개념이다.
- [0252] 본 명세서에 있어서, "MITF(Microphthalmia-associated transcription factor)"는 멜라닌세포에서 멜라닌 합성을 유도하는 인자들의 유전자 발현을 촉진하는 전사인자이다. 즉, MITF의 발현이 증가하거나 기능이 활성화될수록 멜라닌 합성 유도 인자들의 발현이 촉진되어 멜라닌 생성이 유도되며, 반대로 MITF의 발현이 감소하거나 기능이 억제될수록 멜라닌 생성은 억제된다.
- [0253] 본 명세서에 있어서, 티로시네이스(tyrosinase), DCT(Dopachrome tautomerase), 및 TRP1(tyrosinase related protein 1)는 MITF에 의해 발현이 촉진되어 멜라닌세포의 멜라닌 합성에 관여하는 단백질들이다. 특히 티로시네이스는 티로신을 산화시켜 멜라닌 합성을 유도하는 효소로, 티로시네이스의 발현 또는 활성 증가는 멜라닌 생성을 더욱 촉진한다.
- [0254] 따라서, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 CRTC3, MITF, 티로시네이스, DCT, 및 TRP1로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 멜라닌 합성 관여 인자의 돌연변이를 수반하는 색소침착을 앓는 환자의 치료에 사용되는 것일 수 있다. 다시 말해, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 상기 돌연변이를 수반하는 색소침착을 앓는 환자에서 특히 효과적으로 멜라닌 생성을 억제하는 것일 수 있다. 여기서 "돌연변이"란, 상기 멜라닌 합성 관여 인자들의 활성 증가 또는 발현 증가를 포함한다.
- [0255] 본 발명에 따른 조성물 내의 상기 알티라티닙 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 함량은 질환의 증상, 증상의 진행 정도, 환자의 상태 등에 따라서 적절히 조절 가능하며, 예컨대, 전체 조성물 중량을 기준으로 0.0001 내지 99.9중량%, 또는 0.001 내지 50중량%일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 함량비는 용매를 제거한 건조량을 기준으로 한 값이다.
- [0256] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 부형제는 예를 들어, 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 흡착제, 보습제, 필름-코팅 물질, 및 제어방출첨가제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0257] 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 서방형 과립제, 장용과립제, 액제, 점안제, 엘실릭제, 유제, 현탁액제, 주정제, 트로키제, 방향수제, 리모나아데제, 정제, 서방형정제, 장용정제, 설하정, 경질캡셀제, 연질캡셀제, 서방캡셀제, 장용캡셀제, 환제, 틱크제, 연조엑스제, 건조엑스제, 유동엑스제, 주사제, 캡슐제, 관류액, 경고제, 로션제, 파스타제, 분무제, 흡입제, 패취제, 멸균주사용액, 또는 에어로졸 등의 외용제 등의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 상기 외용제는 크림, 젤, 패치, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니먼트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 등의 제형을 가질 수 있다.
- [0258] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 올리고당, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.
- [0259] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 증진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.
- [0260] 본 발명에 따른 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 환제, 트로키제의 첨가제로 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 유당, 백당, 포도당, 과당, 디-만니톨, 침강탄산칼슘, 합성규산알루미늄, 인산일수소칼슘, 황산칼슘, 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 정제 라놀린, 미결정셀룰로오스, 텍스트린, 알긴산나트륨, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로

오스나트륨, 카올린, 요소, 콜로이드성실리카겔, 히드록시프로필스타치, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC) 1928, HPMC 2208, HPMC 2906, HPMC 2910, 프로필렌글리콜, 카제인, 젖산칼슘, 프리모젤 등 부형제; 젤라틴, 아라비아고무, 에탄올, 한천가루, 초산프탈산셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 포도당, 정제수, 카제인나트륨, 글리세린, 스테아린산, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 텍스트린, 히드록시셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 히드록시메칠셀룰로오스, 정제셀락, 전분호, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제가 사용될 수 있으며, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 옥수수전분, 한천가루, 메칠셀룰로오스, 벤토나이트, 히드록시프로필스타치, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 알긴산나트륨, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 구연산칼슘, 라우릴황산나트륨, 무수규산, 1-히드록시프로필셀룰로오스, 텍스트란, 이온교환수지, 초산폴리비닐, 포름알데히드처리 카제인 및 젤라틴, 알긴산, 아밀로오스, 구아르고무(Guar gum), 중조, 폴리비닐피롤리돈, 인산칼슘, 겔화전분, 아라비아고무, 아밀로펙틴, 펙틴, 폴리인산나트륨, 에칠셀룰로오스, 백당, 규산마그네슘알루미늄, 디-소르비톨액, 경질무수규산 등 봉해제; 스테아린산칼슘, 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 수소화식물유(Hydrogenated vegetable oil), 탈크, 석송자, 카올린, 바셀린, 스테아린산나트륨, 카카오지, 살리실산나트륨, 살리실산마그네슘, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 4000, PEG 6000, 유동파라핀, 수소첨가대두유(Lubri wax), 스테아린산알루미늄, 스테아린산아연, 라우릴황산나트륨, 산화마그네슘, 마크로골(Macrogol), 합성규산알루미늄, 무수규산, 고급지방산, 고급알코올, 실리콘유, 파라핀유, 폴리에틸렌글리콜 지방산에테르, 전분, 염화나트륨, 초산나트륨, 올레인산나트륨, dl-로이신, 경질무수규산 등의 활택제가 사용될 수 있다.

[0261] 본 발명에 따른 액제의 첨가제로는 물, 묽은 염산, 묽은 황산, 구연산나트륨, 모노스테아린산슈크로스류, 폴리옥시에틸렌소르비톨지방산에스테르류(트윈에스테르), 폴리옥시에틸렌모노알킬에테르류, 라놀린에테르류, 라놀린에스테르류, 초산, 염산, 암모니아수, 탄산암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 프롤아민, 폴리비닐피롤리돈, 에칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨 등이 사용될 수 있다.

[0262] 본 발명에 따른 시럽제에는 백당의 용액, 다른 당류 혹은 감미제 등이 사용될 수 있으며, 필요에 따라 방향제, 착색제, 보존제, 안정제, 현탁화제, 유화제, 점조제 등이 사용될 수 있다.

[0263] 본 발명에 따른 유제에는 정제수가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 유화제, 보존제, 안정제, 방향제 등이 사용될 수 있다.

[0264] 본 발명에 따른 현탁제에는 아카시아, 트라가칸타, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 미결정셀룰로오스, 알긴산나트륨, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC), HPMC 1828, HPMC 2906, HPMC 2910 등 현탁화제가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 계면활성제, 보존제, 안정제, 착색제, 방향제가 사용될 수 있다.

[0265] 본 발명에 따른 주사제에는 주사용 증류수, 0.9% 염화나트륨주사액, 링겔주사액, 텍스트로스주사액, 텍스트로스+염화나트륨주사액, 피이지(PEG), 락테이트 링겔주사액, 에탄올, 프로필렌글리콜, 비휘발성유-참기름, 면실유, 낙화생유, 콩기름, 옥수수기름, 올레인산에칠, 미리스탄 이소프로필, 안식향산벤젠과 같은 용제; 안식향산나트륨, 살리실산나트륨, 초산나트륨, 요소, 우레탄, 모노에칠아세트아마이드, 부타졸리딘, 프로필렌글리콜, 트윈류, 니정틴산아미드, 헥사민, 디메틸아세트아마이드와 같은 용해보조제; 약산 및 그 염(초산과 초산나트륨), 약염기 및 그 염(암모니아 및 초산암모늄), 유기화합물, 단백질, 알부민, 켈톤, 검류와 같은 완충제; 염화나트륨과 같은 등장화제; 중아황산나트륨(NaHSO_3) 이산화탄소가스, 메타중아황산나트륨($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$), 아황산나트륨(Na_2SO_3), 질소가스(N_2), 에틸렌디아민테트라초산과 같은 안정제; 소듐비셀파이드 0.1%, 소듐포름알데히드 설폭실레이트, 치오우레아, 에틸렌디아민테트라초산디나트륨, 아세톤소듐비셀파이드와 같은 황산화제; 벤질알코올, 클로로부탄올, 염산프로카인, 포도당, 글루콘산칼슘과 같은 무통화제; 시엠티나트륨, 알긴산나트륨, 트윈 80, 모노스테아린산알루미늄과 같은 현탁화제를 포함할 수 있다.

[0266] 본 발명에 따른 좌제에는 카카오지, 라놀린, 위템솔, 폴리에틸렌글리콜, 글리세로젤라틴, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 스테아린산과 올레인산의 혼합물, 수바날(Subanal), 면실유, 낙화생유, 야자유, 카카오버터+콜레스테롤, 레시틴, 라네트왁스, 모노스테아린산글리세롤, 트윈 또는 스펀, 임하우젠(Imhausen), 모놀렌(모노스테아린산프로필렌글리콜), 글리세린, 아덱스솔리두스(Adeps solidus), 부티룸 테고-G(Buytyrum Tego-G), 세베스파마 16 (Cebes Pharma 16), 헥사라이드베이스 95, 코토마(Cotomar), 히드록코테 SP, S-70-XXA, S-70-XX75(S-70-XX95), 히드록코테(Hydrokote) 25, 히드록코테 711, 이드로포스탈 (Idropostal), 마사에스트라리움(Massa estrarium, A, AS, B, C, D, E, I, T), 마사-MF, 마수폴, 마수폴-15, 네오수포스탈-엔, 파라마운드-B,

수포시로(OSI, OSIX, A, B, C, D, H, L), 좌제기제 IV 타입 (AB, B, A, BC, BBG, E, BGF, C, D, 299), 수포스탈 (N, Es), 웨코비 (W, R, S, M, Fs), 테제스터 트리글리세라이드 기제 (TG-95, MA, 57)와 같은 기제가 사용될 수 있다.

[0267] 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.

[0268] 경구 투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순회석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[0270] 또한, 본 발명은 알티라티닙(Altiratinib) 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는, 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0271] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

[0272] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 본 발명이 속하는 기술분야에 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0273] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구 복용, 피하 주사, 복강 투여, 정맥 주사, 근육 주사, 척수 주위 공간(경막내) 주사, 설하 투여, 볼점막 투여, 직장 내 삽입, 질 내 삽입, 안구 투여, 귀 투여, 비강 투여, 흡입, 입 또는 코를 통한 분무, 피부 투여, 경피 투여 등에 따라 투여될 수 있다.

[0274] 본 발명의 약학적 조성물은 치료할 질환, 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 질환의 중증도 등의 여러 관련 인자와 함께 활성성분인 약물의 종류에 따라 결정된다.

[0275] 본 발명에서 "개체"란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐 (mouse), 쥐 (rat), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류를 의미한다.

[0276] 본 발명에서 "투여"란 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명에서 "투여"란 개체에 주사하거나 섭취시키는 것은 물론, 도포하는 것도 포함하는 개념이다.

[0277] 본 발명에서 "예방"이란 목적하는 질환의 발병을 억제하거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 그에 따른 대사 이상 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미하며, "개선"이란 본 발명에 따른 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 감소시키는 모든 행위를 의미한다.

[0279] 또한, 본 발명은 본 발명의 다른 양태로 본 발명에 따른 알티라티닙 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 멜라닌세포의 CRTC3 억제용 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 CRTC3 억제용 조성물은 in vivo, ex vivo, 및/또는 in vitro 용 조성물일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 상기 CRTC3 억제용 조성물은 in vitro 및/또는 ex vivo 용 조성물일 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 CRTC3 억제용 조성물은 in vitro 및/또는 ex vivo에서 멜라닌세포의 CRTC3를 억제하는데 사용되는 조성물일 수 있다.

- [0280] 본 발명에 있어서, "CRTC3 억제"란 CRTC3의 발현 억제 및 전사 활성화 기능 억제를 포함하는 개념이며, CRTC3의 전사 활성화 기능 억제의 의미는 상술한 바와 같다. 즉, 상기 알티라티닙 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하기 특성 중 하나 이상을 만족함으로써 CRTC3의 전사 활성화 기능을 억제하는 것일 수 있다: (a) CRTC3 인산화를 촉진함; 또는 (b) CRTC3의 핵(nuclear) 내 이동을 억제함.
- [0282] 또한, 본 발명은 본 발명의 다른 양태로 본 발명에 따른 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는, 색소침착의 예방 또는 개선용 화장품 조성물을 제공하며, 상기 염은 알티라티닙 유도체의 화장품학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.
- [0283] 본 명세서에 있어서 "화장품학적으로 허용 가능한 염"이란 화장품학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 구체적인 예는 상술한 염의 예를 포함하며, 하드로브로마이드, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄술포네이트 (메실레이트) 및 p-톨루엔술포네이트 (토실레이트)염 등을 추가로 들 수 있다.
- [0284] 본 발명에 따른 화장품 조성물의 제형은 세럼, 화장수, 페이스트, 패치, 젤, 스킨로션, 스킨소프너, 스킨토너, 아스트린젠트, 로션, 밀크로션, 모이스처 로션, 영양로션, 크림, 맛사지크림, 영양크림, 미스트, 모이스처 크림, 핸드크림, 핸드로션, 파운데이션, 에센스, 영양에센스, 팩, 비누, 오일, 파운데이션, 메이크업 베이스, 왁스, 스프레이, 클렌징폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 클렌징오일, 클렌징밤, 바디로션 또는 바디클렌저 제형일 수 있다.
- [0285] 본 발명의 화장품 조성물은 수용성 비타민, 유용성 비타민, 고분자 펩티드, 고분자 다당, 및 스펅고 지질로 이루어진 군에서 선택된 조성물을 더 포함할 수 있다.
- [0286] 수용성 비타민으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 예를 들어 비타민 B1, 비타민 B2, 비타민 B6, 피리독신, 엽산피리독신, 비타민 B12, 판토텐산, 니코틴산, 니코틴산아미드, 엽산, 비타민 C, 비타민 H 등을 들 수 있으며, 그들의 염 (티아민염산염, 아스코르빈산나트륨염 등)이나 유도체 (아스코르빈산-2-인산나트륨염, 아스코르빈산-2-인산마그네슘염 등)도 본 발명에서 사용할 수 있는 수용성 비타민에 포함된다. 수용성 비타민은 미생물 변환법, 미생물의 배양물로부터의 정제법, 효소법 또는 화학 합성법 등의 통상의 방법에 의해 수득할 수 있다.
- [0287] 유용성 비타민으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 예를 들어 비타민 A, 카로틴, 비타민 D2, 비타민 D3, 비타민 E (d1-알파 토크페롤, d-알파 토크페롤, d-알파 토크페롤) 등을 들 수 있으며, 그들의 유도체 (팔미틴산아스코르빈, 스테아르산아스코르빈, 디팔미틴산아스코르빈, 아세트산d1-알파 토크페롤, 니코틴산d1-알파 토크페롤비타민 E, DL-판토텐일알코올, D-판토텐일알코올, 판토텐일에틸에테르 등) 등도 본 발명에서 사용되는 유용성 비타민에 포함된다. 유용성 비타민은 미생물 변환법, 미생물의 배양물로부터의 정제법, 효소 또는 화학 합성법 등의 통상의 방법에 의해 취득할 수 있다.
- [0288] 고분자 펩티드로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 예를 들어 콜라겐, 가수 분해 콜라겐, 젤라틴, 엘라스틴, 가수 분해 엘라스틴, 케라틴 등을 들 수 있다. 고분자 펩티드는 미생물의 배양액으로부터의 정제법, 효소법 또는 화학 합성법 등의 통상의 방법에 의해 정제 취득할 수 있으며, 또는 통상 돼지나 소 등의 진피, 누에의 견섬유 등의 천연물로부터 정제하여 사용할 수 있다.
- [0289] 고분자 다당으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 예를 들어 히드록시에틸셀룰로오스, 크산탄검, 히알루론산나트륨, 콘드로이틴 황산 또는 그 염 (나트륨염 등) 등을 들 수 있다. 예를 들어, 콘드로이틴 황산 또는 그 염 등은 통상 포유 동물이나 어류로부터 정제하여 사용할 수 있다.
- [0290] 스펅고 지질로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 예를 들어 세라미드, 피토스펙고신, 스펅고당지질 등을 들 수 있다. 스펅고 지질은 통상 포유류, 어류, 패류, 효모 또는 식물 등으로부터 통상의 방법에 의해 정제하거나 화학 합성법에 의해 취득할 수 있다.
- [0291] 본 발명의 화장품 조성물에는 상기 필수 성분과 더불어 필요에 따라 통상 화장품에 배합되는 다른 성분을 배합해도 된다.
- [0292] 이외에 첨가해도 되는 배합 성분으로서는 유지 성분, 보습제, 에몰리엔트제, 계면 활성제, 유기 및 무기 안료, 유기 분체, 자외선 흡수제, 방부제, 살균제, 산화 방지제, 식물 추출물, pH 조정제, 알콜, 색소, 향료, 혈행 촉진

진제, 냉감제, 제한(制汗)제, 정제수 등을 들 수 있다.

- [0293] 유지 성분으로서는 에스테르계 유지, 탄화수소계 유지, 실리콘계 유지, 불소계 유지, 동물 유지, 식물 유지 등을 들 수 있다.
- [0294] 에스테르계 유지로서는 트리2-에틸헥산산글리세릴, 2-에틸헥산산세틸, 미리스틴산이소프로필, 미리스틴산부틸, 팔미틴산이소프로필, 스테아르산에틸, 팔미틴산옥틸, 이소스테아르산이소세틸, 스테아르산부틸, 리놀레산에틸, 리놀레산이소프로필, 올레인산에틸, 미리스틴산이소세틸, 미리스틴산이소스테아릴, 팔미틴산이소스테아릴, 미리스틴산옥틸도데실, 이소스테아르산이소세틸, 세바신산디에틸, 아디핀산디이소프로필, 네오펜탄산이소알킬, 트리(카프릴, 카프린산)글리세릴, 트리2-에틸헥산산트리메틸올프로판, 트라이소스테아르산트리메틸올프로판, 테트라2-에틸헥산산펜타엘리슬리톨, 카프릴산세틸, 라우린산데실, 라우린산헥실, 미리스틴산데실, 미리스틴산미리스틸, 미리스틴산세틸, 스테아르산스테아릴, 올레인산데실, 리시노올레인산세틸, 라우린산이소스테아릴, 미리스틴산이소트리데실, 팔미틴산이소세틸, 스테아르산옥틸, 스테아르산이소세틸, 올레인산이소테실, 올레인산옥틸도데실, 리놀레산옥틸도데실, 이소스테아르산이소프로필, 2-에틸헥산산세토스테아릴, 2-에틸헥산산스테아릴, 이소스테아르산헥실, 디옥탄산에틸렌글리콜, 디올레인산에틸렌글리콜, 디카프린산프로필렌글리콜, 디(카프릴, 카프린산)프로필렌글리콜, 디카프린산프로필렌글리콜, 디카프린산네오펜틸글리콜, 디옥탄산네오펜틸글리콜, 트리카프릴산글리세릴, 트리온데실산글리세릴, 트리아소팔미틴산글리세릴, 트리아소스테아르산글리세릴, 네오펜탄산옥틸도데실, 옥탄산이소스테아릴, 이소노난산옥틸, 네오데칸산헥실데실, 네오데칸산옥틸도데실, 이소스테아르산이소세틸, 이소스테아르산이소스테아릴, 이소스테아르산옥틸데실, 폴리글리세린올레인산에스테르, 폴리글리세린이소스테아르산에스테르, 시트르산트리이소세틸, 시트르산트리이소알킬, 시트르산트리이소옥틸, 락트산라우릴, 락트산미리스틸, 락트산세틸, 락트산옥틸데실, 시트르산트리에틸, 시트르산아세틸트리에틸, 시트르산아세틸트리부틸, 시트르산트리옥틸, 말산디이소스테아릴, 히드록시스테아르산 2-에틸헥실, 숙신산디2-에틸헥실, 아디핀산디이소부틸, 세바신산디이소프로필, 세바신산디옥틸, 스테아르산콜레스테릴, 이소스테아르산콜레스테릴, 히드록시스테아르산콜레스테릴, 올레인산콜레스테릴, 올레인산디히드록콜레스테릴, 이소스테아르산피트스테릴, 올레인산피트스테릴, 12-스테알로일히드록시스테아르산이소세틸, 12-스테알로일히드록시스테아르산스테아릴, 12-스테알로일히드록시스테아르산이소스테아릴 등의 에스테르계 등을 들 수 있다.
- [0295] 탄화 수소계 유지로서는 스쿠알렌, 유동 파라핀, 알파-올레핀올리고머, 이소파라핀, 세레신, 파라핀, 유동 이소파라핀, 폴리부텐, 마이크로크리스탈린왁스, 와셀린 등의 탄화 수소계 유지 등을 들 수 있다.
- [0296] 실리콘계 유지로서는 폴리메틸실리콘, 메틸페닐실리콘, 메틸시클로폴리실록산, 옥타메틸폴리실록산, 데카메틸폴리실록산, 도데카메틸시클로실록산, 디메틸실록산·메틸세틸옥시실록산 공중합체, 디메틸실록산·메틸스테알록시실록산 공중합체, 알킬 변성 실리코유, 아미노 변성 실리코유 등을 들 수 있다.
- [0297] 불소계 유지로서는 퍼플루오로폴리에테르 등을 들 수 있다.
- [0298] 동물 또는 식물 유지로서는 아보카도유, 아르몬드유, 올리브유, 참깨유, 쌀겨유, 새플라워유, 대두유, 옥수수유, 유채유, 행인(杏仁)유, 팜핵유, 팜유, 피마자유, 해바라기유, 포도종자유, 면실유, 야자유, 쿠쿠이너트유, 소맥배아유, 쌀 배아유, 시아버터, 월견초유, 마커테이미아너트유, 메도홈유, 난황유, 우지(牛脂), 마유, 밍크유, 오렌지라피유, 호호바유, 캔테리러왁스, 카르나바왁스, 액상 라놀린, 경화피마자유 등의 동물 또는 식물 유지를 들 수 있다.
- [0299] 보습제로서는 수용성 저분자 보습제, 지용성 분자 보습제, 수용성 고분자, 지용성 고분자 등을 들 수 있다.
- [0300] 수용성 저분자 보습제로서는 세린, 글루타민, 솔비톨, 만니톨, 피롤리돈-카르복실산나트륨, 글리세린, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜B(중합도 $n = 2$ 이상), 폴리프로필렌글리콜(중합도 $n = 2$ 이상), 폴리글리세린B(중합도 $n = 2$ 이상), 락트산, 락트산염 등을 들 수 있다.
- [0301] 지용성 저분자 보습제로서는 콜레스테롤, 콜레스테롤에스테르 등을 들 수 있다.
- [0302] 수용성 고분자로서는 카르복시비닐폴리머, 폴리아스파라긴산염, 트라가칸트, 크산탄검, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 수용성 키틴, 키토산, 텍스트린 등을 들 수 있다.
- [0303] 지용성 고분자로서는 폴리비닐피롤리돈·에이코센 공중합체, 폴리비닐피롤리돈·헥사데센 공중합체, 니트로셀룰로오스, 텍스트린지방산에스테르, 고분자 실리콘 등을 들 수 있다.
- [0304] 에멀리언트제로서는 장쇄아실글루타민산콜레스테릴에스테르, 히드록시스테아르산콜레스테릴, 12-히드록시스테아

르산, 스테아르산, 로진산, 라놀린지방산콜레스테릴에스테르 등을 들 수 있다.

- [0305] 계면 활성제로서는 비이온성 계면 활성제, 음이온성 계면 활성제, 양이온성 계면 활성제, 양성 계면 활성제 등을 들 수 있다.
- [0306] 비이온성 계면 활성제로서는 자기 유화형 모노스테아르산글리세린, 프로필렌글리콜지방산에스테르, 글리세린지방산에스테르, 폴리글리세린지방산에스테르, 솔비탄지방산에스테르, POE (폴리옥시에틸렌)솔비탄지방산에스테르, POE 솔비탄지방산에스테르, POE 글리세린지방산에스테르, POE 알킬에테르, POE 지방산에스테르, POE 경화피마자유, POE 피마자유, POE · POP (폴리옥시에틸렌 · 폴리옥시프로필렌) 공중합체, POE · POP 알킬에테르, 폴리에테르변성실리콘, 라우린산알카놀아미드, 알킬아민옥시드, 수소첨가대두인지질 등을 들 수 있다.
- [0307] 음이온성 계면 활성제로서는 지방산비누, 알파-아실술폰산염, 알킬술폰산염, 알킬알릴술폰산염, 알킬나프탈렌술폰산염, 알킬황산염, POE 알킬에테르황산염, 알킬아미드황산염, 알킬인산염, POE 알킬인산염, 알킬아미드인산염, 알킬로일알킬타우린염, N-아실아미노산염, POE 알킬에테르카르복실산염, 알킬술포숙신산염, 알킬술포아세트산나트륨, 아실화 가수분해 콜라겐펩티드염, 퍼플루오로알킬인산에스테르 등을 들 수 있다.
- [0308] 양이온성 계면 활성제로서는 염화알킬트리메틸암모늄, 염화스테아릴트리메틸암모늄, 브롬화스테아릴트리메틸암모늄, 염화세토스테아릴트리메틸암모늄, 염화디스테아릴디메틸암모늄, 염화스테아릴디메틸벤질암모늄, 브롬화베헤닐트리메틸암모늄, 염화벤잘코늄, 스테아르산디에틸아미노에틸아미드, 스테아르산디메틸아미노프로필아미드, 라놀린 유도체 제 4급 암모늄염 등을 들 수 있다.
- [0309] 양성 계면 활성제로서는 카르복시베타인형, 아미드베타인형, 술포베타인형, 히드록시술포베타인형, 아미드술포베타인형, 포스포베타인형, 아미노카르복실산염형, 이미다졸린 유도체형, 아미드아민형 등의 양성 계면 활성제 등을 들 수 있다.
- [0310] 유기 및 무기 안료로서는 규산, 무수규산, 규산마그네슘, 탈크, 세리사이트, 마이카, 카올린, 벵갈라, 클레이, 벤토나이트, 티탄피막운모, 옥시염화비스무트, 산화지르코늄, 산화마그네슘, 산화아연, 산화티탄, 산화알루미늄, 황산칼슘, 황산바륨, 황산마그네슘, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 산화철, 군청, 산화크롬, 수산화크롬, 칼라민 및 이들의 복합체등의 무기 안료; 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리프로필렌, 폴리스티렌, 폴리우레탄, 비닐수지, 요소수지, 페놀수지, 불소수지, 규소수지, 아크릴수지, 멜라민수지, 에폭시수지, 폴리카보네이트수지, 디비닐벤젠 · 스티렌 공중합체, 실크파우더, 셀룰로오스, CI 피그먼트옐로우, CI 피그먼트오렌지 등의 유기 안료 및 이들의 무기 안료와 유기 안료의 복합 안료 등을 들 수 있다.
- [0311] 유기 분체로서는 스테아르산칼슘 등의 금속비누; 세틸린산아연나트륨, 라우릴린산아연, 라우릴린산칼슘 등의 알킬인산금속염; N-라우로일-베타-알라닌칼슘, N-라우로일-베타-알라닌아연, N-라우로일글리신칼슘 등의 아실아미노산 다가금속염; N-라우로일-타우린칼슘, N-팔미토일-타우린칼슘 등의 아미드술폰산 다가금속염; N-엡실론-라우로일-L-리진, N-엡실론-팔미토일리진, N-알파-파리토일올니틴, N-알파-라우로일아르기닌, N-알파-경화우지지방산아실아르기닌 등의 N-아실염기성아미노산; N-라우로일글리실글리신 등의 N-아실폴리펩티드; 알파-아미노카프릴산, 알파-아미노라우린산 등의 알파-아미노지방산; 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 나일론, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리스티렌, 디비닐벤젠 · 스티렌 공중합체, 사불화에틸렌 등을 들 수 있다.
- [0312] 자외선 흡수제로서는 파라아미노벤조산, 파라아미노벤조산에틸, 파라아미노벤조산아밀, 파라아미노벤조산옥틸, 살리실산에틸렌글리콜, 살리신산페닐, 살리신산옥틸, 살리신산벤질, 살리신산부틸페닐, 살리신산호모메틸, 계피산벤질, 파라메톡시계피산-2-에톡시에틸, 파라메톡시계피산옥틸, 디파라메톡시계피산모노-2-에틸헥산글리세릴, 파라메톡시계피산이소프로필, 디이소프로필 · 디이소프로필계피산에스테르 혼합물, 우로카닌산, 우로카닌산에틸, 히드록시메톡시벤조페논, 히드록시메톡시벤조페논술폰산 및 그 염, 디히드록시메톡시벤조페논, 디히드록시메톡시벤조페논디술폰산나트륨, 디히드록시벤조페논, 테트라히드록시벤조페논, 4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄, 2,4,6-트리아닐리노-p-(카르보-2'-에틸헥실-1'-옥시)-1,3,5-트리아진, 2-(2-히드록시-5-메틸페닐)벤조트리아졸 등을 들 수 있다.
- [0313] 살균제로서는 히노키티올, 트리클로산, 트리클로로히드록시디페닐에테르, 크로르헥시딘글루콘산염, 페녹시에탄올, 레조르신, 이소프로필메틸페놀, 아줄렌, 살리칠산, 진크필리티온, 염화벤잘코늄, 감광소 301 호, 모노니트로파이어콜나트륨, 운데시렌산 등을 들 수 있다.
- [0314] 산화 방지제로서는 부틸히드록시아니솔, 갈릭산프로필, 엘리스르빈산 등을 들 수 있다. pH 조정제로서는 시트르산, 시트르산나트륨, 말산, 말산나트륨, 프말산, 프말산나트륨, 숙신산, 숙신산나트륨, 수산화나트륨, 인산일수

소나트륨 등을 들 수 있다. 알코올로서는 세틸알코올 등의 고급 알코올을 들 수 있다.

- [0315] 또한, 이외에 첨가해도 되는 배합 성분은 이에 한정되는 것은 아니며, 또, 상기 어느 성분도 본 발명의 목적 및 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서 배합 가능하지만, 총중량에 대하여 0.01-5% 중량 백분율 또는 0.01-3% 중량 백분율로 배합될 수 있다.
- [0316] 본 발명의 제형이 로션, 페이스트, 크림 또는 겔인 경우에는 담체 성분으로서 동물성유, 식물성유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.
- [0317] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.
- [0318] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액의 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용매화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.
- [0319] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.
- [0320] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클렌징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아미드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 리놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.
- [0321] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 화장료 조성물을 이를 필요로 하는 개체의 피부에 적용하는 단계를 포함하는, 색소침착을 예방 또는 개선하기 위한 피부 미용방법을 제공한다. 본 명세서에 있어서 "적용"이란 투여, 주사, 또는 도포 등 화장료 조성물을 피부에 제공할 수 있는 모든 수단을 포함한다.
- [0323] 또한, 본 발명은 본 발명의 다른 양태로 알티라티닙 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 색소침착의 예방 또는 개선용 국소 적용 제제를 제공한다. 상기 국소 적용 제제는 크림, 젤, 로션, 파우더, 파우더 스프레이, 오일, 물-온 제형, 연고, 폼, 스프레이, 스틱 또는 팅처(tincture) 형태일 수 있다.
- [0325] 또한, 본 발명은 본 발명의 다른 양태로 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는, 색소침착의 예방 또는 개선용 식품 조성물 및 건강기능식품을 제공하며, 상기 염은 식품학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.
- [0326] 본 명세서에서 사용된 용어, "식품학적으로 허용 가능한 염"이란 식품학적으로 허용되는 유기산, 무기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다.
- [0327] 본 발명의 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효성분의 혼합량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시 본 발명의 알티라티닙 유도체 또는 이의 염은 원료에 대하여 15 중량% 이하, 또는 10 중량% 이하의 양으로 첨가될 수 있다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.
- [0328] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료

수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.

[0329] 본 발명에 따른 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당 및 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스 및 수크로오스와 같은 디사카라이드, 텍스트린 및 시클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드, 및 자일리톨, 소르비톨 및 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 mL당 일반적으로 약 0.01-0.20g, 또는 약 0.04-0.10g이다.

[0330] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일쥬스, 과일쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01-0.20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0331] 본 명세서에 있어서, "건강기능식품"이란 특정보건용 식품(food for special health use, FoSHU)와 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미하는데, 상기 식품은 비만의 예방 또는 개선에 유용한 효과를 얻기 위하여 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상, 환 등의 다양한 형태로 제조될 수 있다.

[0332] 본 발명의 건강기능식품은 당업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조 시에는 당업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나다.

[0333] 상기 건강기능식품은 이너뷰티 푸드(inner beauty) 형태로 섭취함으로써 더욱 우수한 효과를 갖는 장점을 가진다. 상기 이너뷰티(inner beauty)는 '먹는 화장품 또는 뷰티 푸드'로 일컬어지는 푸드로, 피부에 좋은 여러 가지 성분을 몸속으로 흡수시켜 피부 체질을 건강하게 바꾸는 식품을 지칭하며, 피부 타입에 맞는 화장품을 고르듯 피부 컨디션과 라이프스타일을 고려해 개개인에게 맞는 이너 뷰티 푸드를 선택하여 섭취할 수 있다. 예를 들면, 상기 화장료 조성물을 포함하는 화장품과 알티라티닙 유도체 또는 이의 염을 포함하는 이너뷰티 푸드를 혼용할 경우, 화장품 또는 약제만 사용하는 것에 비해 효과가 월등히 높아져 더욱 효과적인 색소침착 예방 또는 개선 효과는 물론 미백 효과를 볼 수 있는 장점을 가질 수 있다.

[0335] 또한, 본 발명은 본 발명의 다른 양태로 알티라티닙 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 색소침착의 예방 또는 개선용 의약품 조성물을 제공한다

[0336] 본 발명에서 사용되는 용어, "의약품"은 사람이나 동물의 질병을 진단, 치료, 개선, 경감, 처치 또는 예방할 목적으로 사용되는 물품들 중 의약품보다 작용이 경미한 물품들을 의미하는 것으로, 예를 들어 약사법에 따르면 의약품이란 의약품의 용도로 사용되는 물품을 제외한 것으로, 사람·동물의 질병 치료나 예방에 쓰이는 제품, 인체에 대한 작용이 경미하거나 직접 작용하지 않는 제품 등이 포함된다.

[0337] 본 발명의 알티라티닙 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 의약품 첨가물로 사용하는 경우, 이를 그대로 첨가하거나 다른 의약품 또는 의약품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 함께 사용되는 다른 성분들과의 혼합비율은 사용 목적(예를 들어, 예방, 개선 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다.

[0338] 본 발명의 의약품 조성물의 예로는 마스크, 연고제, 크림, 로션, 에센스, 스프레이, 샴푸, 린스 등의 두피 모발 케어 조성물, 바디 클렌저, 폼, 비누 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0339] 본 발명의 알티라티닙 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 의약품 조성물의 총 중량에 대하여 그 함량이 제한되는 것은 아니나, 0.001 중량% 내지 0.1 중량%, 보다 바람직하게는 0.0001 중량% 내지 1 중량%로 포함될 수 있다.

- [0341] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 약학적 조성물, CRT3 억제용 조성물, 화장료 조성물, 국소 적용 제제, 식품 조성물, 또는 의약품 조성물을 포함하는, 색소침착의 예방 또는 개선용 키트를 제공한다.
- [0342] 본 발명에 따른 "키트"는 본 발명의 목적, 즉, 색소침착의 예방, 개선, 또는 치료; 피부미백; 또는 피부미용 등의 달성에 필요한 당 업계에 공지된 도구 및/또는 시약 등을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 키트는 본 발명에 따른 색소침착을 예방 또는 개선하기 위한 피부 미용방법이 기재된 지시서를 더 포함하거나, 또는, 본 발명에 따른 조성물을 투여, 도포, 또는 흡수시키는데 필요한 기구, 예컨대 주사기, 솜, 면봉, 시트지, 퍼프 등을 더 포함할 수 있다.
- [0343] 본 명세서에서 사용되는 용어 "유효성분"은 단독으로 목적으로 하는 활성을 나타내거나 또는 그 자체는 활성이 없는 담체 등과 함께 목적으로 하는 활성을 나타낼 수 있는 성분을 의미한다.
- [0345] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.
- [0347] **[실험방법]**
- [0348] **1. 세포 배양**
- [0349] 마우스 멜라닌세포주인 Mel-Ab 세포는 10% FBS, 1% P/S, 100nM TPA, 및 1nM CT를 함유한 Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) 배지로 배양하였다. 실험을 위해 100mm 디쉬(dish)에 7×10^5 개 세포를 씨딩(seeding)한 후 37℃ 및 5% CO₂ 조건에서 6일 동안 배양하였으며, 배양 기간 동안 48 내지 72시간 마다 기존 배지를 새로운 배지로 교체하였다. 다른 마우스 멜라닌세포주인 B16F10은 10% FBS 및 1% P/S를 함유한 DMEM 배지로, 위와 동일한 조건으로 배양하였다.
- [0350] 인간 1차 멜라닌세포(human primary melanocytes; hMC, normal human melanocytes; NHM)는 인간 멜라닌세포 성장 보조제(Human Melanocyte Growth Supplement; Gibco)를 첨가한 Medium 254(Gibco) 배지에서 배양하였다. 37℃ 및 5% CO₂ 조건에서 배양하였으며, 2 내지 3일마다 배지를 교체했다. 세포의 컨플루언시(confluency)가 70% 이상에 도달하였을 때 실험을 진행하였다.
- [0352] **2. 멜라닌 함량 측정**
- [0353] 10 μM의 FSK(Forskolin)으로 1시간 전 처리 또는 전처리 하지 않은 Mel-Ab, B16F10, hMC에 알티라티닙 또는 알티라티닙 유도체 화합물을 처리하였으며, 72 시간 배양하였다. 멜라닌 함량을 측정하기 전 현미경(Olympus, Tokyo, Japan)으로 세포를 확인하여 세포의 상태를 확인 후, 세포배양액을 제거하고 PBS로 세척한 세포를 550 μl의 1N NaOH에 용해시키고 100℃에서 30분 동안 가열하였다. 이후 실온에서 잠시 식힌 뒤, 5분 동안 13,000rpm에서 원심 분리 하였다. 마이크로플레이트 리더를 사용하여 405nm에서 상층액의 흡광도를 측정하였다. 세포 내 멜라닌 함량은 알티라티닙 또는 알티라티닙 유도체 화합물 및 FSK를 처리하지 않은 세포 대조군에 대한 백분율로 표시하였다.
- [0355] **3. 세포독성 분석**
- [0356] B16F10 세포는 1.2×10^5 cells/well로 6 well cell culture plate에 seeding 하였다. 24시간 후, 10% FBS, 1% A.A(antibiotic antimycotic)가 포함된 DMEM 배지로 교체하고 1시간 후 약물을 처리하였다. Mel-ab 세포는 3×10^5 cells/well로 6 well cell culture plate에 seeding 하였다. 이후 1×PBS로 세척한 후 CT(Cefixime Tellurite) 및 TPA(Tissue type plasminogen activator)가 빠진 10% FBS, 1% A.A.가 포함된 DMEM 배지로 교체하였으며, 1시간 후 약물을 처리하였다. hMC 세포는 6.0×10^5 cells/well로 6 well cell culture plate에 seeding 하였다.
- [0357] 24시간 후 HMGS(Human Melanocyte Growth Supplement) 및 1% A.A.가 포함된 Media 254 배지로 교체하였으며, 1

시간 후 약물을 처리하였다. 약물 처리 후 72시간 동안 배양하였다.

[0358]

세포 생존력은 MTT 분석을 이용하여 측정하였다. 약물 처리 72시간 후 배지를 제거하고 PBS로 세척을 하였다. 이 후 PBS에 녹인 MTT 용액을 배지에 2.5 mg/ml이 되도록 첨가하였으며, 37℃, 5% CO₂ 환경에서 2시간 배양하였다. 생성된 formazan crystals을 DMSO에 용해시켰다. 마이크로플레이트 리더(Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)를 이용하여 565 nm에서 흡광도를 측정하였다. 세포 생존력은 약물을 처리하지 않은 세포 대조군에 대한 백분율로 표시하였다.

[0360]

4. 인공 지질 막 투과도 분석(PAMPA; Parallel artificial membrane permeability assay)

[0361]

알티라티닙 유도체의 피부 투과도를 측정하기 위하여 SKIN PAMPA Explorer Test system(Pion Inc.)를 제조사의 설명에 따라 사용하였다. Acceptor plate의 막을 hydration buffer(Pion Inc., #120706)로 상온에서 15-18시간 동안 incubation하고 Deep well plate에 pH 7.4의 PRISMA HT buffer(Pion Inc., #110151)를 분주하고 시험 물질을 섞어서 준비하였다. PRISMA HT buffer를 U.V plate에 well당 150 µl씩 분주한 후 흡광도를 측정하여 blank 값을 얻고, Deep well plate에 있는 혼합물을 well당 150 µl씩 U.V plate로 분주한 후 흡광도를 측정하여 initial 값을 얻었다. Stirwell PAMPA sandwich(Pion Inc., #120657)의 donor plate에 Acceptor plate의 혼합물을 200 µl씩 분주하고 Acceptor plate에 PRISMA HT buffer를 200 µl씩 각 well에 분주하였다. Acceptor plate와 donor plate를 합치고 25℃에서 5시간 incubation한 후 acceptor plate와 donor plate를 분리한 후 각각 150 µl씩 U.V plate로 옮긴 후 흡광도를 측정하여 donor 값과 acceptor 값을 얻었다. Microplate reader를 통해 각 샘플들의 흡광도를 측정한 후 PAMPA explorer program을 이용하여 투과도 값(P_e , 10⁻⁶ cm/sec)을 분석하고 Microsoft excel 프로그램을 이용하여 replicates(n=3)의 평균, 표준편차를 계산하였다.

[0363]

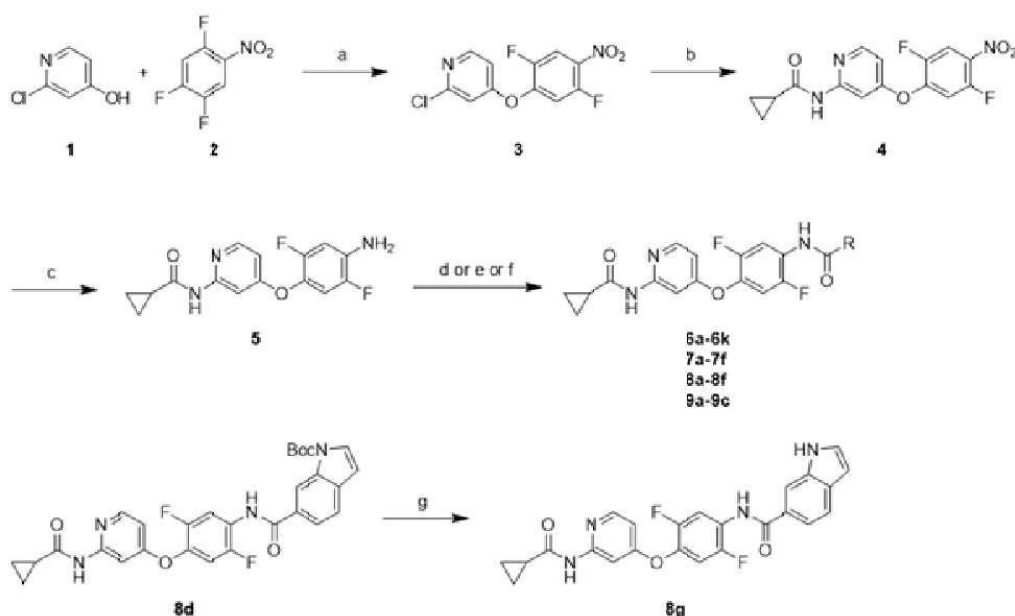
[실시예]

[0364]

실시예 1. 알티라티닙 유도체의 합성

[0365]

[반응식 1]



[0367]

[0369]

시약 및 조건: (a) NaH, DMF, 57%; (b) cyclopropanecarboxamide, Pd₂(dba)₃, *rac*-BINAP, K₃PO₄, 1,4-dioxane, 100° C, 37%; (c) Zn, NH₄Cl, MeOH, THF, 0° C, 83%; (d) acids, TBTU, *i*Pr₂NEt, DMF, 6-61%; (e) acids,

HATU, *i*Pr₂NEt, DMF, 5-60%; (f) acids, DCC, HOBt, THF, 60° C, 8-17%; (g) 4M HCl in 1,4-dioxane, CH₂Cl₂, 2% (2-step 수율).

[0370] 알티라티닙(Altiratinib)의 합성은 페놀(화합물 1) 및 아릴 플루오라이드(화합물 2)의 친핵성 방향족 치환으로 시작하였다. 아릴 클로라이드(화합물 3)와 사이클로프로판카복사마이드의 Pd-촉매 스즈키 커플링으로 화합물 4를 생성하였고 아연 및 염화암모늄을 사용한 니트로 환원으로 아닐린(화합물 5)을 생성하였다. 다양한 바이사이클릭 헤테로사이클을 포함하는 산과 아닐린(화합물 5)의 아미드 커플링 반응으로 알티라티닙 유도체들을 생성하였다. 구체적인 합성 경로는 하기와 같다 (단, 화합물 ALT-005는 중간체로 이에 대한 합성은 하기에 별도로 기술함):

[0372] **step a: O-아릴화(O-Arylation)**

[0373] DMF(430.0 μL)에서 sodium hydride의 현탁액(분산액 중 60%, 40.1 mg, 1.00 mmol)에 DMF(1000.0 μL)에서 2-chloropyridin-4-ol(100.0 mg, 0.77 mmol) 용액을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, DMF(500.0 μL)에서 1,2,4-trifluoro-5-nitrobenzene(150.0 mg, 0.85 mmol)의 용액을 동일한 온도에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 혼합물 중 대부분의 DMF를 제거한 다음, ethyl acetate와 10% 수성 lithium chloride 사이에 분배하였다. 형성된 침전물을 흡인 여과를 통해 제거한 다음 층을 분리하였다. 유기층을 추가의 10% 수성 lithium chloride(×2), 포화 수성 sodium bicarbonate 및 염수(brine)로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조하고 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(25% EtOAc/*n*-hexane)로 정제하여 125.8 mg(57%)의 황색 고체 2-chloro-4-(2,5-difluoro-4-nitrophenoxy)pyridine(화합물 3)을 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 9.3, 6.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1H); LCMS (ESI), *m/z* = 328.07 [M+1+CH₃CN]⁺.

[0375] **step b: Buchwald-Hartwig 아민화(amination)**

[0376] Pd₂(dba)₃(61.3 mg, 0.07 mmol), *rac*-BINAP(83.0 mg, 0.13 mmol), K₃PO₄(592.0 mg, 2.79 mmol)의 혼합물에 1,4-dioxane(3720.0 μL)에서 2-chloro-4-(2,5-difluoro-4-nitrophenoxy)pyridine(화합물 3, 320.0 mg, 1.12 mmol) 및 1,4-dioxane(3720.0 μL)에서 cyclopropanecarboxamide(380.0 mg, 4.47 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C로 가열하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 냉각시키고 셀라이트 패드(Celite pad)를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(25%에서 30% EtOAc/*n*-hexane)로 정제하여 150.1 mg(37%)의 황색 고체 N-(4-(2,5-difluoro-4-nitrophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(화합물 4)를 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26-8.22 (m, 2H), 8.02 (dd, *J* = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 10.7, 6.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.10-1.06 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H); LCMS (ESI), *m/z* = 336.08 [M+1]⁺.

[0378] **step c: 니트로 환원(Nitro Reduction)**

[0379] 메탄올(2237.0 μL) 및 THF(2237.0 μL)에서 N-(4-(2,5-difluoro-4-nitrophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(화합물 4, 150.0 mg, 0.45 mmol)의 용액에 NH₄Cl(239.0 mg, 4.47 mmol) 및 zinc dust(293.0 mg, 4.47 mmol)를 0°C에서 첨가하고 혼합물을 동일한 온도에서 30분간 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 가온하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 잘 세척한 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하고 잔류물을 ethyl acetate와 물 사이에 분배하였다. 유기층을 추가의 물 및 염수로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 NH₂ 실리카겔 크로마토그래피(30% EtOAc/*n*-hexane)로 정제하여 113.0 mg(83%)의 백색 고체 N-(4-(4-amino-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-

yl)cyclopropanecarboxamide(화합물 5)를 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.83 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 11.2, 7.5 Hz, 1H), 6.75-6.67 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 2.00-1.94 (m, 1H), 0.79-0.77 (m, 4H); LCMS (ESI), m/z = 306.11 $[\text{M}+1]^+$.

[0381] **step d 또는 e: 아미드 커플링(Amide Coupling)-A**

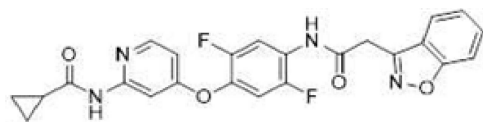
[0382] DMF에 *N*-(4-(4-amino-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(화합물 5, 1.0 equiv)의 용액에 커플링 시약으로 산(1.2 equiv), *N,N*-diisopropylethylamine(DIPEA, 5.0 equiv) 및 TBTU(*O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate, step d)(1.2 equiv) 또는 HATU(1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate, step e)(1.2 equiv)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 ethyl acetate로 희석하고 10% 수성 lithium chloride($\times 3$) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압 농축하였다.

[0384] **step f: 아미드 커플링(Amide Coupling)-B**

[0385] THF에 *N*-(4-(4-amino-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(화합물 5, 1.0 equiv)의 용액에 커플링 시약으로 산(1.2 equiv), 1-hydroxybenzotriazole (1.1 equiv) 및 DCC (*N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide)(1.1 equiv)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 ethyl acetate로 희석하고 10% 수성 lithium chloride($\times 3$) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압 농축하였다.

[0387] 1-1. *N*-(4-(4-(2-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(ALT-001, 화합물 6d)

[0388] [화합물 6d]

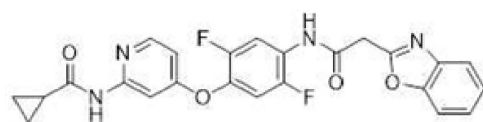


[0389]

[0390] step d를 통해 22시간 동안 TBTU를 사용한 2-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)acetic acid(17.4 mg, 0.10 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 NH_2 실리카겔 크로마토그래피(30% EtOAc/*n*-hexane)로 12.6 mg(32%)의 옅은 황색 고체 *N*-(4-(4-(2-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(순도 95%, 화합물 6d)을 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 2H), 8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 10.5, 6.9 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.07-1.03 (m, 2H), 0.91-0.84 (m, 2H); LCMS (ESI), m/z = 465.22 $[\text{M}+1]^+$.

[0392] 1-2. *N*-(4-(4-(2-(benzo[*d*]oxazol-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(ALT-002, 화합물 7a)

[0393] [화합물 7a]



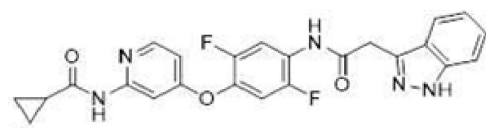
[0394]

[0395] step d를 통해 76시간 동안 TBTU를 사용한 2-(benzo[*d*]oxazol-2-yl)acetic acid (17.4 mg, 0.10 mmol)의 아미

드 커플링 반응 후 NH_2 실리카겔 크로마토그래피(30%에서 50% EtOAc/*n*-hexane)로 8.5 mg(27%)의 아이보리색 고체 *N*-(4-(4-(2-(benzo[d]oxazol-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(순도 98%, 화합물 7a)를 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 12.3, 7.2$ Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 10.9, 7.4$ Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 6.77 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 0.86-0.77 (m, 4H); LCMS (ESI), $m/z = 465.16$ $[\text{M}+1]^+$.

1-3. *N*-(4-(4-(2-(1*H*-indazol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(ALT-003, 화합물 6a)

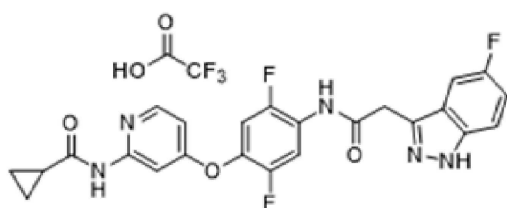
[화합물 6a]



step e를 통해 42시간 동안 HATU를 사용한 2-(1*H*-indazol-3-yl)acetic acid(17.3 mg, 0.10 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 NH_2 실리카겔 크로마토그래피(60% EtOAc/*n*-hexane)로 1.4 mg(5%)의 백색 고체 *N*-(4-(4-(2-(1*H*-indazol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(순도 99%, 화합물 6a)를 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19-8.12 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.70 (dd, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 1.89-1.83 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 4H); LCMS (ESI), $m/z = 464.23$ $[\text{M}+1]^+$.

1-4. *N*-(4-(2,5-difluoro-4-(2-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-yl)acetamido)phenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(TFA 염, ALT-004, 화합물 6b)

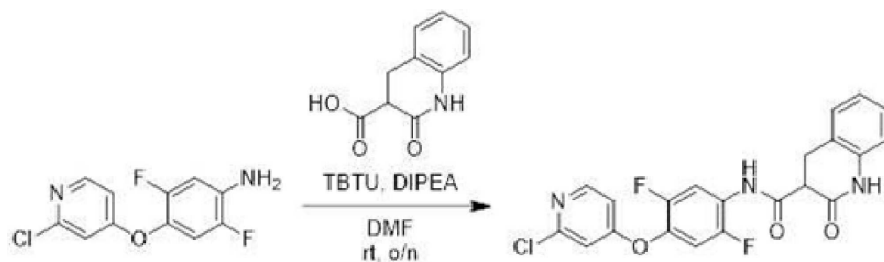
[화합물 6b]



step d를 통해 76시간 동안 TBTU를 사용한 2-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-yl)acetic acid(2-(benzo[d]oxazol-2-yl)acetic acid(19.0 mg, 0.10 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 prep-HPLC(0.1% TFA와 함께 20% 에서 100% 물/acetoneitrile)로 2.4 mg(6%)의 무색 오일 *N*-(4-(2,5-difluoro-4-(2-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-yl)acetamido)phenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(순도 96%, 화합물 6b)를 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26-8.21 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 10.5, 7.1$ Hz, 1H), 7.24 (td, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.11-1.00 (m, 4H); LCMS (ESI), $m/z = 482.08$ $[\text{M}+1]^+$.

1-5. *N*-(4-((2-chloropyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-

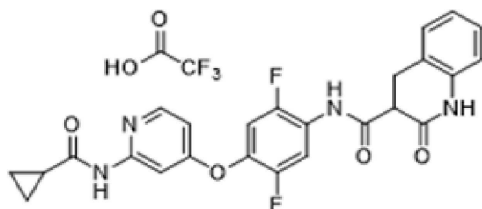
carboxamide (ALT-005)



DMF(520.0 μ L)에서 4-((2-chloropyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluoroaniline (20.0 mg, 0.08 mmol)의 용액에 커플링 시약으로 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxylic acid(22.4 mg, 0.12 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine(67.9 μ L, 0.39 mmol) 및 TBTU (50.0 mg, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 ethyl acetate로 희석하고 10% 수성 lithium chloride($\times 3$) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조하고 감압 농축하였다. 조 혼합물(crude mixtrure)을 dichloromethane(5.0 mL)으로 재결정화하여 27.0 mg(79%)의 황색 고체 *N*-(4-((2-chloropyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxamide(순도 98%, ALT-005)를 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.49 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 12.5, 7.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 12.1, 6.6 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 16.2, 12.3 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 16.1, 6.6 Hz, 1H); LCMS (ESI), m/z = 430.10 $[\text{M}+1]^+$.

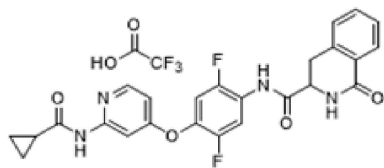
1-6. *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxamide(TFA 염, ALT-006, 화합물 9a)

[화합물 9a]



step d를 통해 19시간 동안 TBTU를 사용한 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxylic acid(18.8 mg, 0.1 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 prep-HPLC(0.1% TFA와 함께 20% 에서 100% 물/acetonitrile)로 24.0 mg(61%)의 옅은 황색 고체 *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxamide(순도 99%, 화합물 9a)를 수득하였다. 화합물 9a는 ALT-008의 TFA salt이다; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.94 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.97 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 12.1, 6.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 15.6, 12.5 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 16.0, 6.6 Hz, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 0.83-0.76 (m, 4H); LCMS (ESI), m/z = 479.12 $[\text{M}+1]^+$.

1-7. *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxamide(TFA 염, ALT-007, 화합물 9b)



[0422]

[0423] [화합물 9b]

[0427]

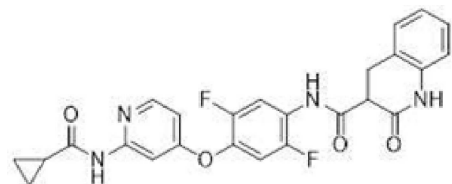
step d를 통해 88시간 동안 TBTU를 사용한 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid(18.8 mg, 0.1 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 prep-HPLC(0.1% TFA와 함께 20% 에서 100% 물/acetonitrile)로 2.6 mg(7%)의 옅은 황색 고체 *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxamide(순도 97%, 화합물 9b)를 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 12.0, 7.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 6.6, 2.5 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 16.2, 6.1 Hz, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.10-0.99 (m, 4H); LCMS (ESI), m/z = 479.10 $[\text{M}+1]^+$.

[0429]

1-8. *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxamide(ALT-008)

[0430]

[ALT-008]



[0431]

[0432]

sat와 함께 5.0 mg(0.01 mmol)의 *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxamide TFA 염(ALT-006)을 처리하였다. 수성 NaHCO_3 용액은 ethyl acetate와 물 사이에 분배된 잔류물을 제공하였다. 유기층을 추가의 물로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 3.4 mg(85%)의 옅은 황색 고체 *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxamide(순도 99%, ALT-008)를 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.92 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.24-8.20 (m, 2H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 12.1, 6.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 15.8, 12.3 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 16.1, 6.6 Hz, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 0.83-0.76 (m, 4H); LCMS (ESI), m/z = 479.12 $[\text{M}+1]^+$.

[0434]

1-9. *N*-(4-(4-(2-(1H-indol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(ALT-009, 화합물 6f)

[0435] [화합물 6f]

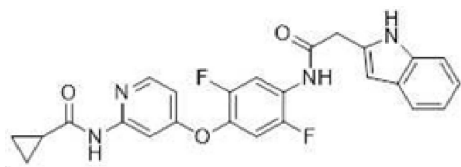


[0436]

[0437] step e를 통해 17시간 동안 HATU를 사용한 2-(1*H*-indol-3-yl)acetic acid (27.5 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 NH₂ 실리카겔 크로마토그래피(60% EtOAc/*n*-hexane)로 4 mg(6%)의 옅은 황색 고체 *N*-(4-(4-(2-(1*H*-indol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(순도 96%, 화합물 6f)를 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 - 8.31 (m, 3H), 8.09 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.82 (dd, *J* = 10.6, 6.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.07 - 1.02 (m, 2H), 0.89 - 0.83 (m, 2H); LCMS (ESI), *m/z* = 463.14 [M+1]⁺.

[0439] 1-10. *N*-(4-(4-(2-(1*H*-indol-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(ALT-010, 화합물 7c)

[0440] [화합물 7c]



[0441]

[0442] step e를 통해 30시간 동안 HATU를 사용한 2-(1*H*-indol-2-yl)acetic acid (27.5 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 NH₂ 실리카겔 크로마토그래피(85% EtOAc/*n*-hexane)로 22.3 mg(36%)의 옅은 갈색 고체 *N*-(4-(4-(2-(1*H*-indol-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(순도 97%, 화합물 7c)를 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.75 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 0.77 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H); LCMS (ESI), *m/z* = 463.13 [M+1]⁺.

[0444] 1-11. *N*-(4-(4-(2-(benzo[*d*]isothiazol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(ALT-011, 화합물 6e)

[0445] [화합물 6e]



[0446]

[0447] step e를 통해 48시간 동안 HATU를 사용한 2-(benzo[*d*]isothiazol-3-yl)acetic acid (30.4 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 NH₂ 실리카겔 크로마토그래피(40% EtOAc/*n*-hexane)로 16 mg(25%)의 옅은 황색 고체 *N*-(4-(4-(2-(benzo[*d*]isothiazol-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-

yl)cyclopropanecarboxamide(순도 97%, 화합물 6e)를 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 3H), 8.11 (dd, J = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.51 (m, 4H), 6.75 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 0.81 - 0.74 (m, 4H); LCMS (ESI), m/z = 481.12 $[\text{M}+1]^+$.

[0449] 1-12. *N*-(4-(4-(3-(benzo[d]oxazol-2-yl)propanamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(ALT-012, 화합물 7f)

[0450] [화합물 7f]

[0451]

[0452] step e를 통해 17시간 동안 HATU를 사용한 3-(benzo[d]oxazol-2-yl)propanoic acid (30.1 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 NH_2 실리카겔 크로마토그래피(45% EtOAc/*n*-hexane)로 38.4 mg(60%)의 옅은 황색 고체 *N*-(4-(4-(3-(benzo[d]oxazol-2-yl)propanamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(순도 98%, 화합물 7f)을 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 2H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.08 - 3.05 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 0.77 (d, J = 5.7 Hz, 4H); LCMS (ESI), m/z = 479.13 $[\text{M}+1]^+$.

[0454] 1-13. *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)benzo[d]thiazole-6-carboxamide(ALT-013, 화합물 8c)

[0455] [화합물 8c]

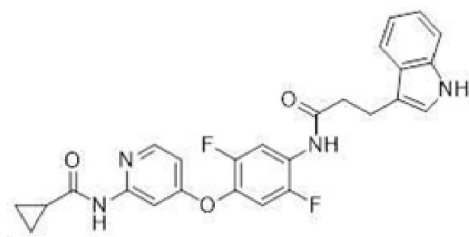
[0456]

[0457] step e를 통해 21시간 동안 HATU를 사용한 benzo[d]thiazole-6-carboxylic acid(28.2 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 NH_2 실리카겔 크로마토그래피(35% EtOAc/*n*-hexane)로 6.2 mg(10%)의 황색 고체 *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)benzo[d]thiazole-6-carboxamide(순도 96%, 화합물 8c)을 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.94 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.83 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 2H), 8.13 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 11.6, 7.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 10.3, 7.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 0.78 (d, J = 6.1 Hz, 4H); LCMS (ESI), m/z = 467.06 $[\text{M}+1]^+$.

[0459] 1-14. *N*-(4-(4-(3-(1*H*-indol-3-yl)propanamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-

yl)cyclopropanecarboxamide(ALT-014, 화합물 6i)

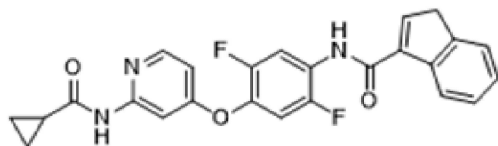
[화합물 6i]



step e를 통해 18시간 동안 HATU를 사용한 3-(1*H*-indol-3-yl)propanoic acid (29.8 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 NH_2 실리카겔 크로마토그래피(50% EtOAc/*n*-hexane)로 27.1 mg(42%)의 옅은 황색 고체 *N*-(4-(4-(3-(1*H*-indol-3-yl)propanamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(순도 96%, 화합물 6i)을 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.92 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 12.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 7.01 – 6.96 (m, 1H), 6.75 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.04 – 3.00 (m, 2H), 2.83 – 2.79 (m, 2H), 2.00 – 1.94 (m, 1H), 0.80 – 0.75 (m, 4H); LCMS (ESI), $m/z = 477.16$ $[\text{M}+1]^+$.

1-15. *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-1*H*-indene-3-carboxamide (ALT-015, 화합물 9c)

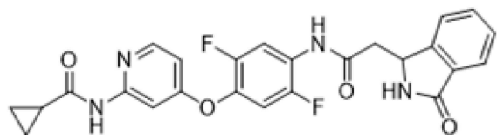
[화합물 9c]



step e를 통해 50시간 동안 HATU를 사용한 1*H*-indene-3-carboxylic acid (25.2 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 실리카겔 크로마토그래피(50% EtOAc/*n*-hexane)로 5.2 mg(9%)의 옅은 황색 고체 *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-1*H*-indene-3-carboxamide(순도 96%, 화합물 9c)를 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 11.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 7.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.27 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.99 – 1.96 (m, 1H), 0.78 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H); LCMS (ESI), $m/z = 448.13$ $[\text{M}+1]^+$.

1-16. *N*-(4-(2,5-difluoro-4-(2-(3-oxoisindolin-1-yl)acetamido)phenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide (ALT-016, 화합물 6j)

[화합물 6j]



[0474]

[0476]

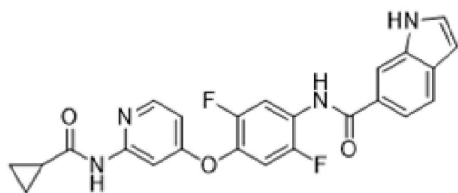
step f를 통해 72시간 동안 DCC를 사용한 2-(3-oxoisindolin-1-yl)acetic acid (22.6 mg, 0.12 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 NH_2 실리카겔 크로마토그래피(3% MeOH/ CH_2Cl_2)로 8 mg(17%)의 옅은 황색 고체 *N*-(4-(2,5-difluoro-4-(2-(3-oxoisindolin-1-yl)acetamido)phenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(순도 98%, 화합물 6j)을 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.94 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.26 - 8.16 (m, 2H), 7.70 - 7.59 (m, 4H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 5.04 - 4.97 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 15.2, 5.5 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 15.2, 8.3 Hz, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 0.77 (d, J = 5.4 Hz, 4H); LCMS (ESI), m/z = 479.10 $[\text{M}+1]^+$.

[0478]

1-17. *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-1*H*-indole-6-carboxamide (ALT-017, 화합물 8g)

[0479]

[화합물 8g]



[0481]

[0483]

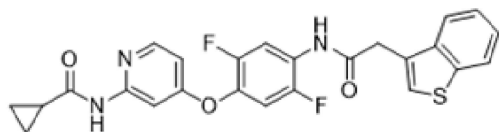
step f를 통해 72시간 동안 DCC를 사용한 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1*H*-indole-6-carboxylic acid (82.0 mg, 0.31 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 prep-HPLC(0.1% TFA와 함께 20% 에서 100% 물/acetonitrile)로 혼합물로서 10.5mg(7%)의 *tert*-butyl 6-((4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)carbamoyl)-1*H*-indole-1-carboxylate(화합물 8d, 화합물 8d는 Boc protected 중간체임)를 수득하였다. in CH_2Cl_2 (736.0 μL)에 녹인 *tert*-butyl 6-((4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)carbamoyl)-1*H*-indole-1-carboxylate 혼합물(10.5 mg) 용액에 1,4-dioxane (190 μL , 0.76 mmol)에 녹인 4M HCl을 실온에서 첨가하고 혼합물을 19시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 NH_2 실리카겔 크로마토그래피(100% EtOAc/*n*-hexane)로 정제하여 2.9mg(2%, 2-step 수율)의 베이지 (beige)색 고체 *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-1*H*-indole-6-carboxamide(순도 98%, 화합물 8g)를 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ 10.73 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.57 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 10.7, 7.3 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 6.61 - 6.57 (m, 1H), 1.98 - 1.94 (m, 1H), 0.91 - 0.86 (m, 2H), 0.86 - 0.79 (m, 2H); LCMS (ESI), m/z = 490.45 $[\text{M}^+ \text{ACN} + 1]^+$.

[0485]

1-18. *N*-(4-(4-(2-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-

yl)cyclopropanecarboxamide (ALT-018, 화합물 6h)

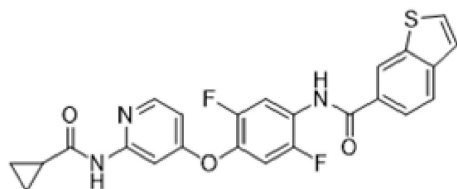
[0486] [화합물 6h]



[0490] step e를 통해 31시간 동안 HATU를 사용한 2-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)acetic acid (30.2 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 NH₂ 실리카겔 크로마토그래피(25% EtOAc/*n*-hexane)로 14.3 mg(22%)의 백색 고체 *N*-(4-((2-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(순도 97%, 화합물 6h)을 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 6.75 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.00 – 1.94 (m, 1H), 0.78 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H); LCMS (ESI), *m/z* = 480.00 [M+1]⁺.

1-19. *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)benzo[*b*]thiophene-6-carboxamide (ALT-019, 화합물 8f)

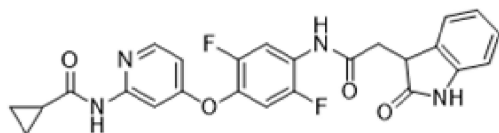
[0493] [화합물 8f]



[0497] step e를 통해 30시간 동안 HATU를 사용한 benzo[*b*]thiophene-6-carboxylic acid (28.0 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 NH₂ 실리카겔 크로마토그래피(20% EtOAc/*n*-hexane)로 4.5 mg(7%)의 백색 고체 *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)benzo[*b*]thiophene-6-carboxamide(순도 95%, 화합물 8f)를 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.06 – 7.97 (m, 3H), 7.89 (dd, *J* = 11.7, 7.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 6.80 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 2.00 – 1.96 (m, 1H), 0.79 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H); LCMS (ESI), *m/z* = 466.00 [M+1]⁺.

1-20. *N*-(4-(2,5-difluoro-4-(2-(2-oxoindolin-3-yl)acetamido)phenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide (ALT-020, 화합물 6k)

[0500] [화합물 6k]



[0502]

[0504]

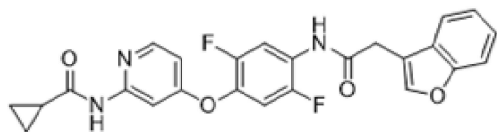
step f를 통해 22시간 동안 DCC를 사용한 32-(2-oxoindolin-3-yl)acetic acid (22.6 mg, 0.12 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 NH_2 실리카겔 크로마토그래피(95% EtOAc/*n*-hexane)로 4 mg(8%)의 백색 고체 *N*-(4-(2,5-difluoro-4-(2-(2-oxoindolin-3-yl)acetamido)phenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(순도 98%, 화합물 6k)을 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 12.3, 7.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 10.8, 7.4$ Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 6.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.11 (dd, $J = 16.1, 4.9$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 16.1, 7.9$ Hz, 1H), 1.97 - 1.94 (m, 1H), 0.81 - 0.74 (m, 4H); LCMS (ESI), $m/z = 479.00$ $[\text{M}+1]^+$.

[0506]

1-21. *N*-(4-(4-(2-(benzofuran-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide (ALT-021, 화합물 6g)

[0507]

[화합물 6g]



[0509]

[0511]

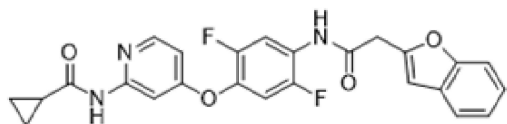
step e를 통해 30시간 동안 HATU를 사용한 2-(benzofuran-3-yl)acetic acid (27.7 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 NH_2 실리카겔 크로마토그래피(45% EtOAc/*n*-hexane)로 8.8 mg(14%)의 백색 고체 *N*-(4-(4-(2-(benzofuran-3-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(순도 98%, 화합물 6g)을 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 12.3, 7.2$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 1.99 - 1.96 (m, 1H), 0.78 (d, $J = 5.5$ Hz, 4H); LCMS (ESI), $m/z = 464.00$ $[\text{M}+1]^+$.

[0513]

1-22*N*-(4-(4-(2-(benzofuran-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide (ALT-022, 화합물 7d)

[0514]

[화합물 7d]



[0516]

[0518]

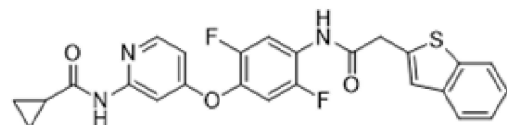
step e를 통해 30시간 동안 HATU를 사용한 2-(benzofuran-2-yl)acetic acid (27.7 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 NH₂ 실리카겔 크로마토그래피(35% EtOAc/*n*-hexane)로 6.5 mg(11%)의 옅은 황색 고체 *N*-(4-(4-(2-(benzofuran-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide (순도 99%, 화합물 7d)을 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 12.3, 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 3H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.76 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.00 – 1.96 (m, 1H), 0.81 – 0.74 (m, 4H); LCMS (ESI), *m/z* = 464.00 [M+1]⁺.

[0520]

1-23. *N*-(4-(4-(2-(benzo[*b*]thiophen-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide (ALT-023, 화합물 7e)

[0521]

[화합물 7e]



[0523]

[0525]

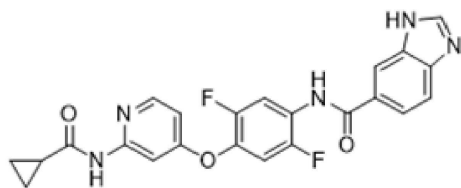
step e를 통해 21시간 동안 HATU를 사용한 2-(benzo[*b*]thiophen-2-yl)acetic acid (30.2 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 NH₂ 실리카겔 크로마토그래피(35% EtOAc/*n*-hexane)로 5.5mg(8%)의 황색 고체 *N*-(4-(4-(2-(benzo[*b*]thiophen-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(순도 96%, 화합물 7e)을 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ 9.78 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 12.6, 7.3 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 13.7, 4.8 Hz, 2H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 4H), 6.69 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 1.98 – 1.97 (m, 1H), 0.91 – 0.87 (m, 2H), 0.85 – 0.80 (m, 2H); LCMS (ESI), *m/z* = 480.00 [M+1]⁺.

[0527]

1-24. *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole-6-carboxamide (ALT-024, 화합물 8a)

[0528]

[화합물 8a]



[0530]

[0532]

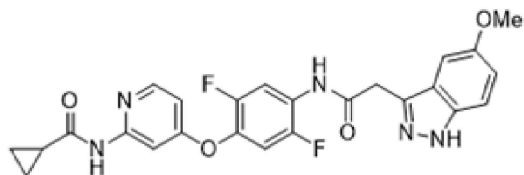
step f를 통해 18시간 동안 DCC를 사용한 1*H*-benzo[*d*]imidazole-6-carboxylic acid (25.5 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 실리카겔 크로마토그래피(5% MeOH/CH₂Cl₂)로 3.8 mg(6%)의 백색 고체 *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole-6-carboxamide(순도 96%, 화합물 8a)를 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.80 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 10.3, 7.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 2.01 – 1.97 (m, 1H), 0.82 – 0.76 (m, 4H); LCMS (ESI), *m/z* = 450.00 [*M*+1]⁺.

[0534]

1-25. *N*-(4-(2,5-difluoro-4-(2-(5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)acetamido)phenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide (ALT-025, 화합물 6c)

[0535]

[화합물 6c]



[0537]

[0539]

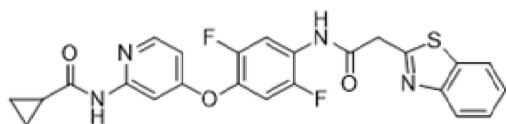
step e를 통해 21시간 동안 HATU를 사용한 2-(5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)acetic acid (32.4 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 실리카겔 크로마토그래피(75% EtOAc/*n*-hexane)로 12.8mg(19%)의 진한 주황색(dar orange) 고체 *N*-(4-(2,5-difluoro-4-(2-(5-methoxy-1*H*-indazol-3-yl)acetamido)phenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(순도 97%, 화합물 6c)을 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.73 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 12.4, 7.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 10.9, 7.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.00 – 1.94 (m, 1H), 0.81 – 0.72 (m, 4H); LCMS (ESI), *m/z* = 493.90 [*M*+1]⁺.

[0541]

1-26. *N*-(4-(4-(2-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(ALT-026, 화합물 7b)

[0542]

[화합물 7b]



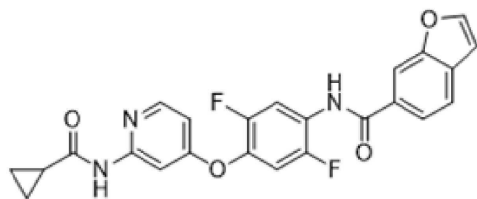
[0544]

[0546]

step e를 통해 30시간 동안 HATU를 사용한 2-(benzo[d]thiazol-2-yl)acetic acid (30.4 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 실리카겔 크로마토그래피(75% EtOAc/*n*-hexane)로 5.7 mg(9%)의 황색 고체 *N*-(4-(4-(2-(benzo[d]thiazol-2-yl)acetamido)-2,5-difluorophenoxy)pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide(순도 98%, 화합물 7b)을 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 12.5, 7.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 10.9, 7.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.02 – 1.98 (m, 1H), 0.91 – 0.87 (m, 2H), 0.86 – 0.80 (m, 2H); LCMS (ESI), m/z = 481.20 [$M+1$] $^+$.

[0548]

1-27. *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)benzofuran-6-carboxamide (ALT-027, 화합물 8e)



[0550]

[0551]

[화합물 8e]

[0553]

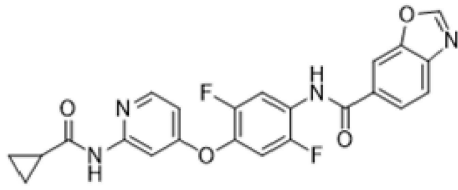
step e를 통해 18시간 동안 HATU를 사용한 benzofuran-6-carboxylic acid (25.5 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 실리카겔 크로마토그래피(35% EtOAc/*n*-hexane)로 8 mg(13%)의 백색 고체 *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)benzofuran-6-carboxamide(순도 95%, 화합물 8e)을 수득하였다; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.93 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.29 – 8.23 (m, 2H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 3H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 10.3, 7.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 0.79 (d, J = 5.8 Hz, 4H); LCMS (ESI), m/z = 450.00 [$M+1$] $^+$.

[0555]

1-28. *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)benzo[d]oxazole-6-carboxamide(ALT-028, 화합물 8b)

[0556]

[화합물 8b]



[0558]

[0560]

step e를 통해 30시간 동안 HATU를 사용한 benzo[d]oxazole-6-carboxylic acid (25.6 mg, 0.16 mmol)의 아미드 커플링 반응 후 실리카겔 크로마토그래피(50% EtOAc/*n*-hexane)로 27.8 mg(47%)의 옅은 황색 고체 *N*-(4-((2-(cyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-difluorophenyl)benzo[d]oxazole-6-carboxamide(순도 99%, 화합물 8b)을 수득하였다; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.95 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 11.5, 7.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 10.3, 7.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 0.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 4H); LCMS (ESI), *m/z* = 451.16 [M+1]⁺.

[0562]

실시예 2. 알티라티닙 유도체의 피부 투과도 향상 효과 확인

[0563]

알티라티닙 유도체의 피부 투과도 측정을 위한 SKIN-PAMPA assay는 표 1에 나타낸 바와 같이, 화합물이 침전을 형성하지 않는 최대 농도인 25μM로 pH 8.5 조건에서 진행하였다.

표 1

Compound	침전 형성 정도 (50 μM)	침전 형성 정도 (25 μM)	test conc (μM)
Altiratinib	+	-	25
Altiratinib-002	-	-	25
Altiratinib-003	-	-	25

[0564]

[0565]

그 결과, 표 2 및 도 1에 나타낸 바와 같이, pH 8.5에서 ALT-002(화합물 7a) 및 ALT-003(화합물 6a)은 알티라티닙에 비해 현저히 개선된 피부투과도를 가질 것으로 예상되었다.

표 2

Name (concentration)	Pe (10-6cm/sec)					BCS code
	1st	2nd	3rd	Svg	SD	
ALT (25 μM)	0	0	0	0	-	Low
ALT002 (25 μM)	1.12	0.88	1.1	1.03	0.13	High
ALT003 (25 μM)	0.97	0.94	1	0.97	0.03	Low*

[0566]

[0567]

실시예 3. 알티라티닙 유도체의 멜라닌 생성 억제 효과 확인

[0568]

피부의 과다 색소침착은 피부 조직 내 멜라닌세포(melanocyte)에 의한 멜라닌(melanin) 생성이 증가하면서 멜라닌이 과도하게 축적되어 발생하는 현상이므로, 알티라티닙 유도체 화합물들이 멜라닌세포의 멜라닌 합성을 억제

하는지 확인하였다.

[0569] 또한, 포스콜린(Forskolin, FSK)은 아데닐산 고리화효소(adenyl cyclase)를 활성화하여 cAMP 생산을 유도하고, cAMP는 멜라닌 생성 효소들의 발현을 증가시켜 결과적으로 멜라닌 생성이 유도된다. 따라서, 세포에 자극을 주지 않은 상태(FSK를 처리 안 한 상태)에서 알티라티닙 유도체 화합물들의 멜라닌 생성 억제 효과 뿐만 아니라 알티라티닙 유도체 화합물들의 FSK 처리로 유도된 멜라닌 생성 억제 효과도 확인하였다.

[0570] 마우스 멜라닌세포주인 Me1-Ab 세포에서 알티라티닙 유도체 화합물들의 멜라닌 생성 억제 효과를 확인한 결과를 표 3, 및 도 2 내지 도 3에, ALT-001 내지 ALT-014 알티라티닙 유도체의 멜라닌 생성 억제 효과를 FSK를 처리하지 않은 세포 대조군에 대한 백분율로 표시한 결과를 표 4 및 도 4에 나타내었다. 표 3 내지 표 4 및 도 2 내지 도 4에 나타난 바와 같이, 알티라티닙(Altiratinib; ALT) 유도체 화합물 중 ALT-002(화합물 7a), ALT-003(화합물 6a), 및 ALT-013(화합물 8c)이 알티라티닙과 동등하거나 향상된 멜라닌 생성 억제 효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었으며, 이는 포스콜린 즉, cAMP에 의해 유도되는 멜라닌 생성을 알티라티닙 유도체 화합물들이 억제할 수 있음을 보여준다.

표 3

Melanin						
Melab		CTRL	0.1 uM	1 uM	FSK	+ 0.1 uM + 1 uM
ALT		100.00	102.23	91.82	271.43	234.37 218.73
ALT1		100.00	94.72	82.73	231.34	227.18 211.73
ALT2		100.00	97.62	91.74	249.47	205.68 194.16
ALT3		100.00	96.88	86.49	253.33	219.82 194.57
ALT6		100.00	94.37	92.96	234.89	197.20 171.40
ALT13		100.00	94.52	93.19	235.81	193.09 179.47

[0571]

표 4

Melanin				
Melab		FSK	+ 0.1 uM	+ 1 uM
ALT		100.00	78.38169	69.25717
ALT1		100.00	96.83116	85.06419
ALT2		100.00	70.70421	62.99765
ALT3		100.00	78.14953	61.67781
ALT6		100.00	72.05779	52.93627
ALT13		100.00	68.54661	58.51683

[0572]

[0573] 또한, 다른 마우스 멜라닌세포주인 B16F10에서 알티라티닙 유도체의 멜라닌 생성 억제 효과를 확인한 결과를 표 5 및 도 5 내지 도 6에, ALT-001 내지 ALT-014 알티라티닙 유도체의 멜라닌 생성 억제 효과를 FSK를 처리하지 않은 세포 대조군에 대한 백분율로 표시한 결과를 표 6에 나타내었다. 표 5 내지 표 6 및 도 5 내지 도 6에 나타난 바와 같이, 멜라닌 생성 억제 효과는 알티라티닙 유도체 화합물 중 ALT-002(화합물 7a) 및 ALT-003(화합물 6a)이 알티라티닙과 동등하거나 향상된 멜라닌 생성 억제 효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

표 5

Melanin				
B16F10	CTRL	FSK	+ 0.1 uM	+ 1 uM
ALT	100.00	398.64	271.65	256.55
ALT2	100.00	514.76	526.39	252.89
ALT3	100.00	514.76	475.05	307.00
ALT6	100.00	548.77	523.00	383.90
ALT9	100.00	405.55	367.10	392.28

[0574]

표 6

Melanin		
B16F10	+ 0.1 uM	+ 1 uM
ALT	57.47811	52.42109
A2	102.8031	36.86134
A3	90.42464	49.90873
A6	94.25794	63.26256
A9	87.41492	95.65591

[0575]

[0576] 나아가, 마우스 멜라닌세포주에서 알티라티닙과 동등하거나 향상된 효과를 나타낸 화합물 ALT-002(화합물 7a) 및 ALT-003(화합물 6a)의 인간 1차 멜라닌세포(human primary melanocytes; hMC)에서 멜라닌 생성 억제 효과를 알티라티닙과 비교한 결과, 도 7에 나타난 바와 같이, 알티라티닙과 유사하거나 향상된 효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

[0577] 또한, 알티라티닙 유도체 ALT-015 내지 ALT-028의 인간 1차 멜라닌세포에서 멜라닌 생성 억제 효과를 알티라티닙과 비교한 결과, 도 8에 나타난 바와 같이, ALT-024 및 ALT-028가 알티라티닙과 유사한 효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

[0579] 실시예 4. 알티라티닙 유도체의 세포 독성 확인

[0580] 마우스 멜라닌세포주인 Me1-Ab 세포에 대한 알티라티닙 유도체의 세포 독성을 확인한 결과, 표 7, 도 9 및 도 10에 나타난 바와 같이, 알티라티닙 유도체 화합물 중 ALT-002(화합물 7a), ALT-003(화합물 6a), 및 ALT-013(화합물 8c)이 알티라티닙보다 개선된 세포 독성(10uM에서 10% 이내의 독성)을 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

표 7

MTT				
Melab	0 uM	0.1 uM	1 uM	10 uM
ALT	100.00	99.34	97.46	27.95
ALT1	100.00	98.47	102.85	97.80
ALT2	100.00	99.69	110.33	106.89
ALT3	100.00	104.80	98.57	94.95
ALT4	100.00	95.07	100.69	74.54
ALT5	100.00	100.57	91.07	73.30
ALT6	100.00	98.10	79.81	79.84
ALT7	100.00	104.64	102.35	71.06
ALT8	100.00	98.45	85.56	86.34
ALT9	100.00	97.78	89.88	86.66
ALT10	100.00	92.49	81.74	72.60
ALT11	100.00	98.95	92.64	72.51
ALT12	100.00	99.25	88.51	89.71
ALT13	100.00	98.34	96.67	101.40
ALT14	100.00	102.03	96.31	83.17

[0581]

[0582]

또한, 다른 마우스 멜라닌세포주인 B16F10에 대한 알티라티닙 유도체의 세포 독성을 확인한 결과, 표 8, 도 11 및 도 12에 나타난 바와 같이, 알티라티닙 유도체 화합물 중 ALT-002(화합물 7a) 및 ALT-003(화합물 6a), 및 ALT-013(화합물 8c)이 알티라티닙보다 개선된 세포 독성(10uM에서 10% 이내의 독성)을 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

표 8

MTT				
B16F10	0 uM	0.1 uM	1 uM	10 uM
ALT	100.00	99.23	96.51	48.27
ALT1	100.00	99.90	96.32	80.58
ALT2	100.00	104.86	98.86	92.90
ALT3	100.00	104.61	102.82	94.98
ALT4	100.00	89.40	92.97	73.06
ALT5	100.00	95.82	89.02	71.43
ALT6	100.00	95.83	81.54	67.08
ALT7	100.00	96.30	78.51	62.34
ALT8	100.00	99.01	95.91	85.26
ALT9	100.00	100.61	90.43	68.20
ALT10	100.00	100.41	95.13	91.53
ALT11	100.00	98.38	99.06	70.13
ALT12	100.00	107.22	99.95	78.76
ALT13	100.00	106.89	103.08	90.35
ALT14	100.00	92.65	87.75	76.18

[0583]

[0584]

또한, 인간 1차 멜라닌세포(human primary melanocytes; hMC)에 대한 알티라티닙 유도체의 세포 독성을 확인한 결과, 표 9, 도 13 및 도 14에 나타난 바와 같이, 알티라티닙 유도체 화합물 중 ALT-002(화합물 7a) 및 ALT-003(화합물 6a)이 알티라티닙보다 개선된 세포 독성(10 uM에서 10% 이내의 독성)을 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

다.

표 9

MTT				
bMC	0 μ M	0.1 μ M	1 μ M	10 μ M
ALT	100.00	107.39	80.38	12.37
ALT1	100.00	101.97	114.19	71.16
ALT2	100.00	105.75	103.42	98.82
ALT3	100.00	99.98	101.55	70.61
ALT4	100.00	97.56	88.14	53.69
ALT5	100.00	91.23	87.85	75.28
ALT6	100.00	98.17	89.91	74.79
ALT7	100.00	96.28	94.04	75.61
ALT8	100.00	93.31	82.95	79.57
ALT9	100.00	100.29	81.23	50.91
ALT10	100.00	104.04	55.34	39.90
ALT11	100.00	94.22	84.83	70.02
ALT12	100.00	98.90	86.05	54.11
ALT13	100.00	93.99	100.69	73.15
ALT14	100.00	101.07	80.86	18.38

[0585]

[0586]

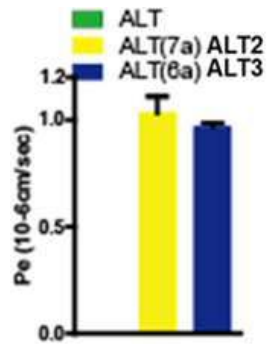
본 발명자들은 신규한 알티라티닙 유도체 화합물을 합성하였으며, 합성한 신규한 알티라티닙 유도체 화합물이 알티라티닙과 멜라닌 생성 억제 효과에서 유사하거나 향상된 효과를 나타내나, 세포 독성 현저히 낮으며, 현저히 개선된 피부투과도를 가지는 것을 확인하였다. 이에, 본 발명자들은 본 발명에 따른 신규한 알티라티닙 유도체 화합물의 피부 색소침착 치료제로서의 가능성을 확인하였다. 특히, 알티라티닙 유도체 중 ALT-002(화합물 7a)이 마우스 멜라닌 세포주 및 인간 멜라닌 세포 모두에서 10 μ M의 농도에서도 세포 독성을 나타내지 않으나, 멜라닌 생성 억제 효과는 알티라티닙과 유사하거나 향상된 효과를 나타냈으며, ALT-003(화합물 6a) 및 ALT-013(화합물 8c)은 마우스 멜라닌 세포주 및 인간 멜라닌 세포에서 알티라티닙과 유사하거나 향상된 멜라닌 생성 억제 효과를 나타냈으며, 인간 멜라닌 세포에서 ALT-002보다는 세포 독성이 강하나 알티라티닙(10 μ M에서 88% 독성)보다는 훨씬 낮은 독성 (10 μ M에서 30% 독성)을 나타내는 것을 확인하였는바, 본 발명에 따른 신규한 알티라티닙 유도체 화합물들이 피부 색소침착의 예방 또는 치료에 유용하게 활용될 것으로 기대된다.

[0588]

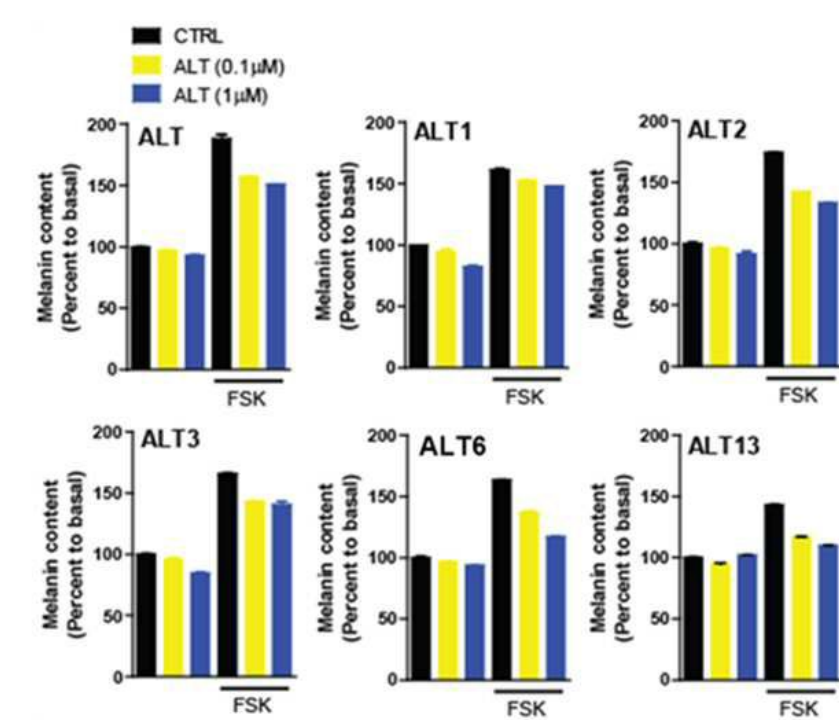
전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

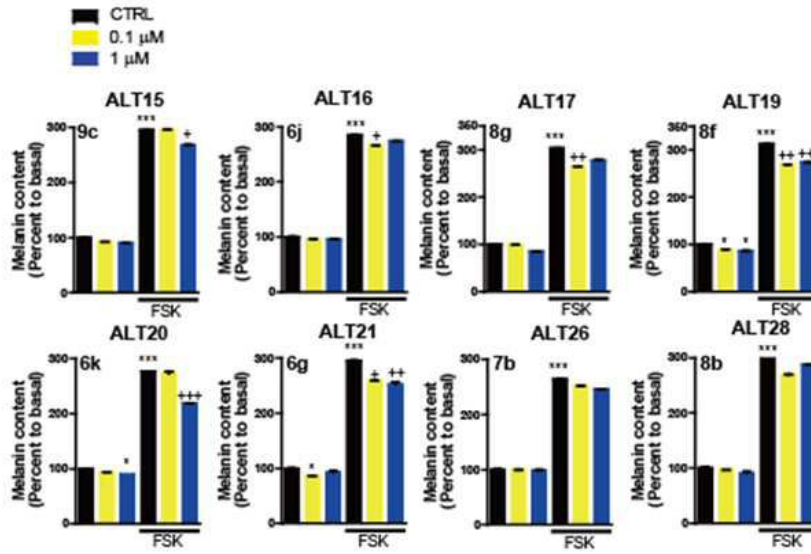
도면1



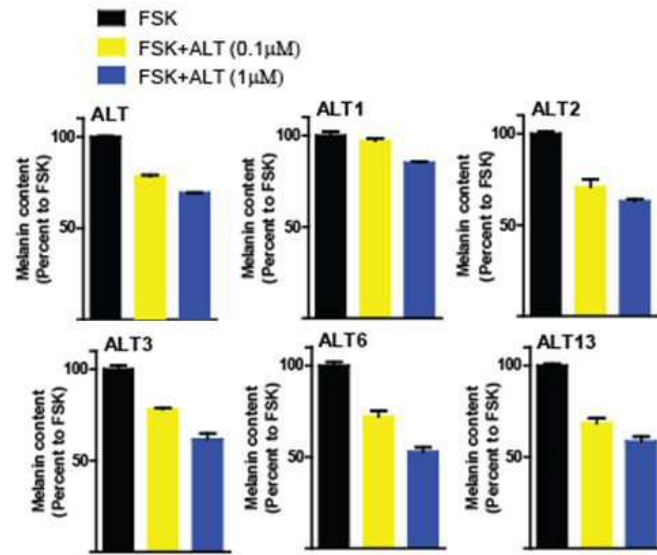
도면2



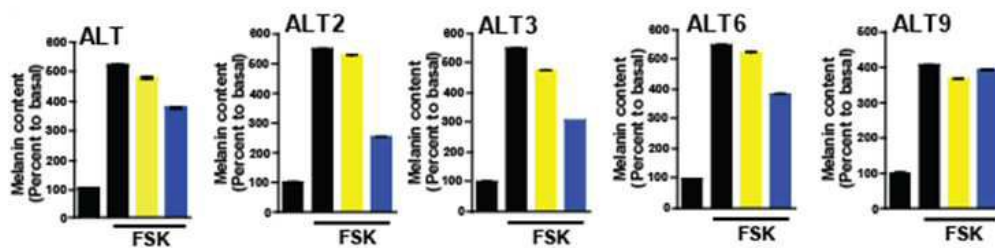
도면3



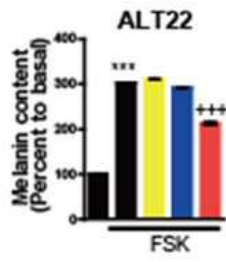
도면4



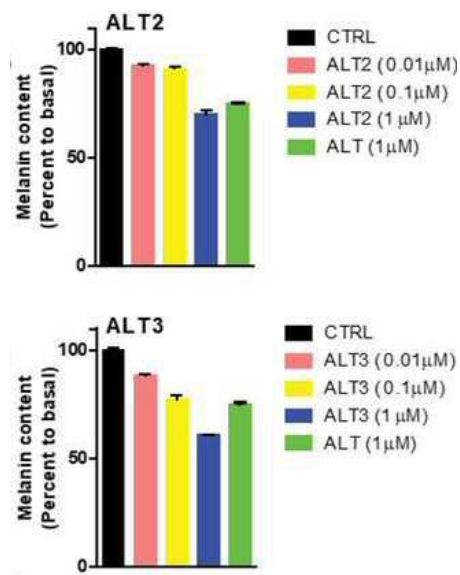
도면5



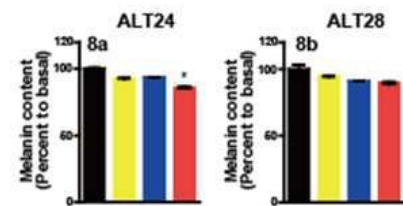
도면6



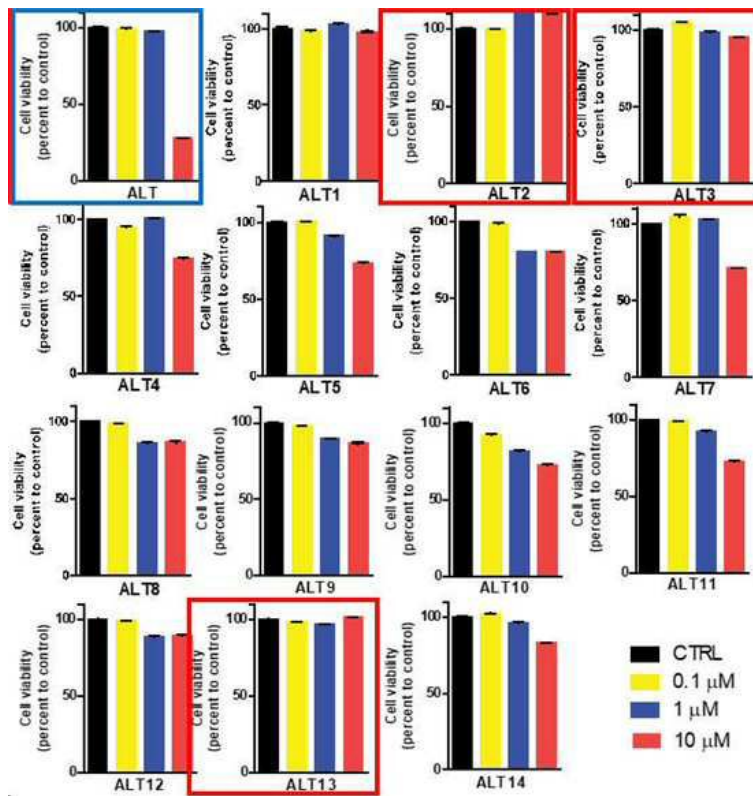
도면7



도면8

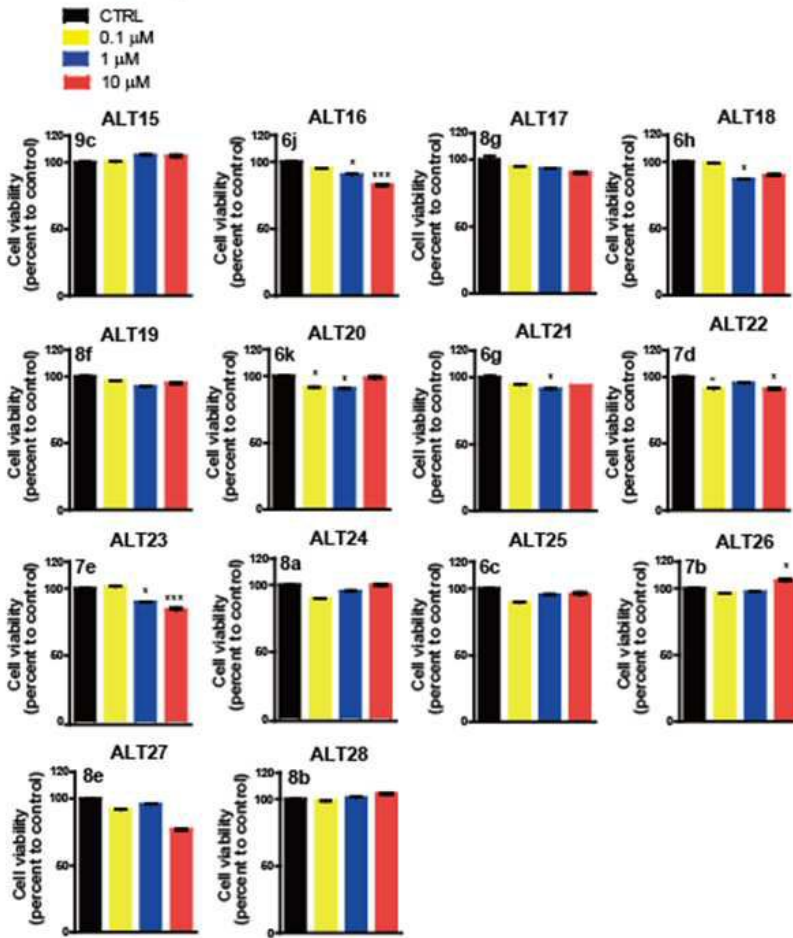


도면9

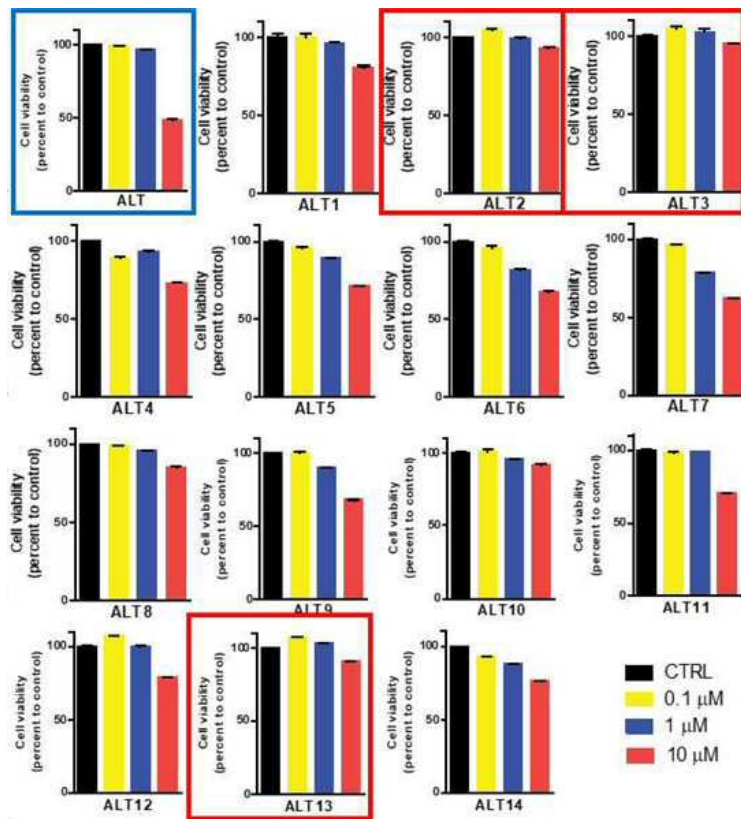


도면10

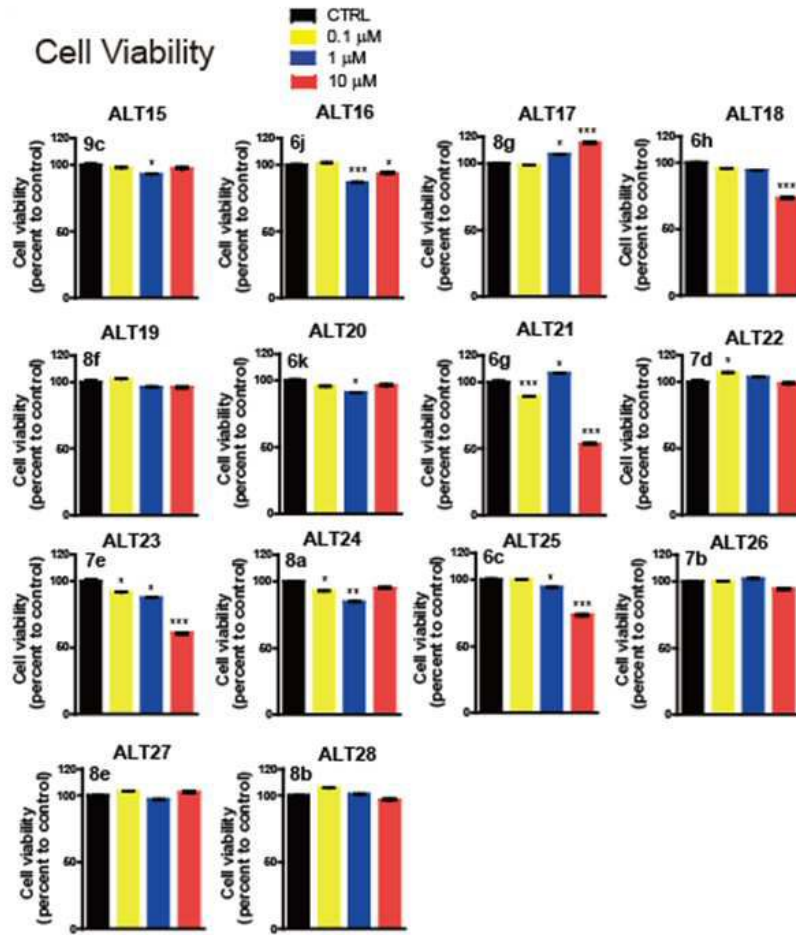
Cell Viability



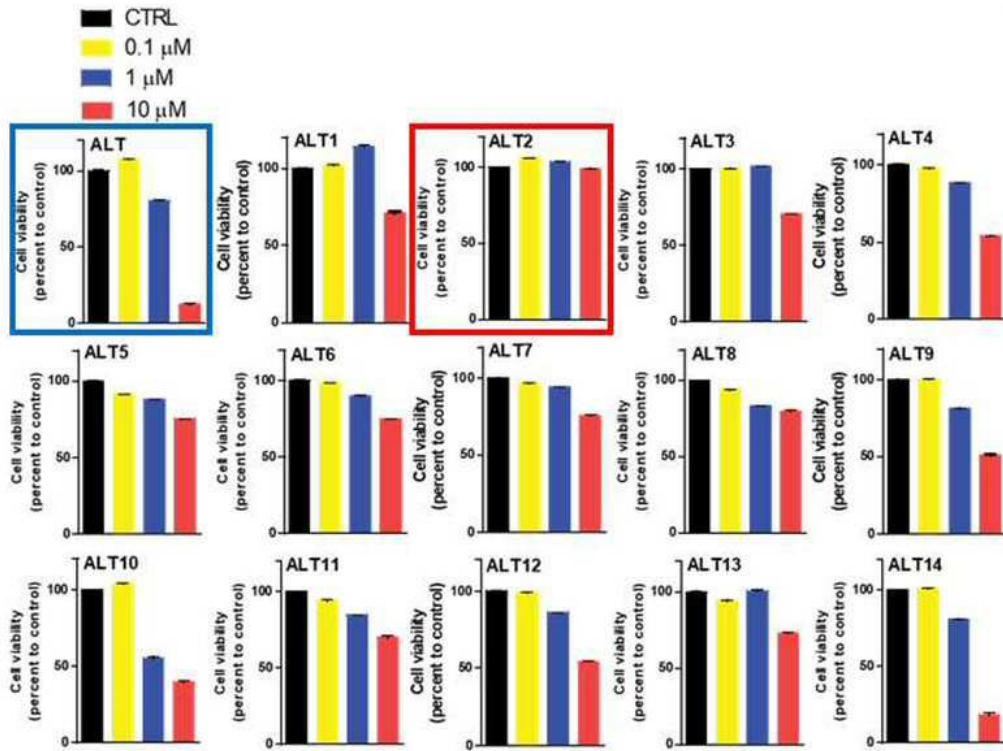
도면11



도면12



도면13



도면14

