

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 9월 28일 (28.09.2017)



(10) 국제공개번호
WO 2017/164705 A1

(51) 국제특허분류:

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2017/003226

(22) 국제출원일:

2017년 3월 24일 (24.03.2017)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2016-0035444 2016년 3월 24일 (24.03.2016) KR

(71) 출원인: 재단법인 대구경북첨단의료산업진흥재단 (DAEGU-GYEONGBUK MEDICAL INNOVATION FOUNDATION) [KR/KR]; 41061 대구시 동구 동내로 88, Daegu (KR). 가천대학교 산학협력단 (GACHON UNIVERSITY OF INDUSTRY-ACADEMIC CO-OPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 13120 경기도 성남시 수정구 성남대로 1342, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 최환근 (CHOI, Hwan Geun); 06548 서울시 서초구 신반포로 32 28-301, Seoul (KR). 안성민 (AHN, Sung-Min); 05536 서울시 송파구 토성로 38-6 106-303, Seoul (KR). 손정범 (SON, Jung Beom); 41061 대구시 동구 동내로 20 길 20-4, Daegu (KR). 김남두 (KIM, Nam Doo); 42214 대구시 수성구 지범로 22 길 20 103-201, Daegu (KR). 김소영 (KIM, So Young); 42098 대구시 수성구 동대구로 300 101-2403, Daegu (KR). 강석용 (KANG, Seock Yong); 04578 서울시 중구 퇴계로 86 길 11, Seoul (KR). 류희윤 (RYU, Hee Yoon); 41441 대구시 북구 관음중앙로 28 길 37-30, Daegu (KR). 김현경 (KIM, Hyunkyung); 41107 대구시 동구 율하서로 85

108-1304, Daegu (KR). 배재현 (BAE, Jae Hyun); 41022 대구시 동구 팔공로 274 203-302, Daegu (KR). 김성환 (KIM, Sunghwan); 22000 인천시 연수구 해송로 143 102-503, Incheon (KR). 손영진 (SON, Youngjin); 37182 경상북도 상주시 동수 1 길 7, Gyeongsangbuk-do (KR).

(74) 대리인: 이원희 (LEE, Won Hee); 06132 서울시 강남구 테헤란로 147 성지하이츠 2차 8층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: NOVEL PYRIDINE DERIVATIVE, METHOD FOR PREPARING SAME, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING FGFR-RELATED DISEASE CONTAINING SAME AS ACTIVE COMPONENT

(54) 발명의 명칭: 신규한 피리딘 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 FGFR 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to a novel pyridine derivative, a method for preparing same, and a pharmaceutical composition which contains same as an active component and is for preventing or treating fibroblast growth factor receptor (FGFR)-related disease. A novel pyridine derivative according to the present invention, an optical isomer thereof, and a pharmaceutically acceptable salt of the pyridine derivative can effectively inhibit a fibroblast growth factor receptor (FGFR), and thus FGFR-related disease, preferably has a useful effect on the prevention and treatment of cancer.

(57) 요약서: 본 발명은 신규한 피리딘 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 FGFR(Fibroblast growth factor receptor) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 신규한 피리딘 유도체, 이의 광학 이성질체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은, FGFR(Fibroblast growth factor receptor)를 효과적으로 저해할 수 있어 FGFR 관련 질환, 바람직하게 암의 예방 또는 치료에 유용한 효과가 있다.

WO 2017/164705 A1

명세서

발명의 명칭: 신규한 피리딘 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 FGFR 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 피리딘 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 FGFR(Fibroblast growth factor receptor) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 섬유모세포 성장인자 수용체(Fibroblast growth factor receptor, FGFR) 티로신 키나아제는 약 800여 개의 아미노산으로 구성되어 있고, 3종의 면역글로불린-유사(immunoglobulin (Ig)-like) 도메인 (D1, D2, D3)을 갖는 제5형 수용체 티로신 키나아제로써 크게 4종의 아류형 FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4가 있다.
- [3]
- [4] 섬유아세포 성장 인자(FGF) 및 그의 수용체(FGFR)는 배아 발생 및 성인 병리생리학의 다양한 측면을 포함하는 각종 생리 과정에서 주요한 역할을 하는 독특하고 다양한 신호전달 시스템의 일부를 이룬다. FGF는 FGFR와 결합을 통해 이동, 증식, 분화 및 생존을 비롯한 광범위 세포 기능을 자극하는 것으로 알려져 있다.
- [5]
- [6] 한편, FGFR의 과발현 또는 FGFR의 돌연변이로부터 암종(예를 들어, 방광, 유방, 자궁경부, 결장직장, 자궁내막, 위, 두경부, 신장, 간, 폐, 난소, 전립선), 조혈 악성종양(예를 들어, 다발성 골수종, 만성 림프구성 림프종, 성인 T 세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 비호지킨 림프종, 골수증식성 신생물 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's Macroglobulinemia)), 교모세포종, 흑색종 및 횡문양종양 등이 발생하는 것으로 알려져 있고, FGFR 유전자 융합이 여러 종류의 암에서 발생하며, FGFR 신호 전달을 활성화함으로써 암세포의 증식을 촉진하는 것으로 알려져 있어, 암을 치료하기 위한 목적으로 FGFR을 겨냥한 약물 개발의 노력이 있어왔다.
- [7]
- [8] 특히, 중요한 암 표적제로서 FGFR-1 내지 -4를 규명하기 위한 많은 수의 시험관내 및 생체내 연구가 수행되는 등의 노력이 있었으나(Heinzle et al., Expert Opin. Ther. Targets 15 (7), 829-846 (2011)), 아직까지 원하는 수준의 유효한 약물 개발이 이루어 지지 않아, 지속적인 노력이 요구되고 있다.
- [9]

- [10] 이에, 본 발명자들은 FGFR을 효과적으로 저해할 수 있고, 이로부터 암, 종양 등의 질환을 치료하기 위한 약물 개발을 하기 위해 노력하던 중, 본 발명에 따른 화합물이 FGFR을 효과적으로 저해할 수 있고, 암세포의 증식을 효과적으로 억제할 수 있음을 확인하여, 이를 유효성분으로써 함유하는 약학적 조성물로 사용시 암, 종양 등의 질환에 유용하게 사용될 수 있음을 알아내어 본 발명을 완성하였다.

[11]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [12] 본 발명의 목적은 FGFR(Fibroblast growth factor receptor) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 유효성분으로 유용한 화합물을 제공하는 것이다.

[13]

- [14] 본 발명의 다른 목적은 상기 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

[15]

- [16] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 FGFR(Fibroblast growth factor receptor) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[17]

- [18] 본 발명의 다른 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[19]

- [20] 본 발명의 다른 목적은 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 FGFR(Fibroblast growth factor receptor) 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.

[21]

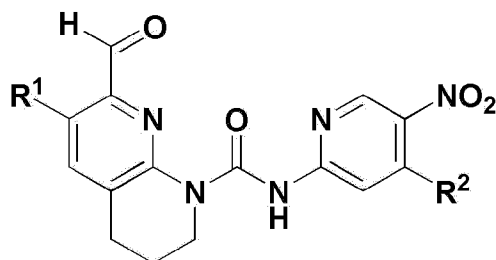
과제 해결 수단

- [22] 상기 목적을 달성하기 위하여,

- [23] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[24] [화학식 1]

[25]



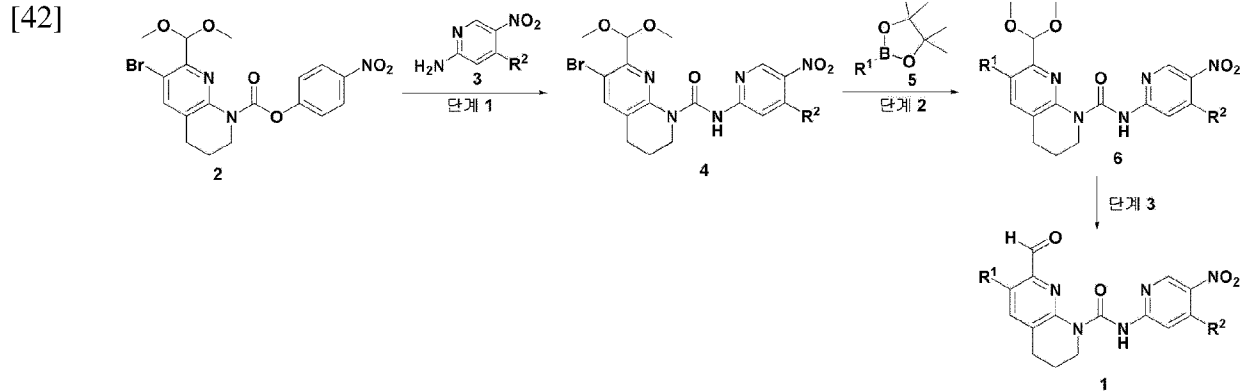
- [26] 상기 화학식 1에 있어서,

- [27] R^1 은 수소, 비치환 또는 치환된 6-10각환의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10각환의 헤테로아릴, 또는 $-(CH_2)_n-R^3$ 이고,
- [28] 상기 치환된 6-10각환의 아릴 및 5-10각환의 헤테로아릴은 독립적으로 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-6각환의 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환되고, 여기서 상기 치환된 5-6각환의 헤테로사이클로알킬은 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환되고,
- [29] 상기 R^3 은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-6각환의 비치환 또는 치환된 헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 헤테로사이클로알킬은 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬 및 옥소기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환되고, 상기 n 은 1-3의 정수이고; 및
- [30]
- [31] R^2 은 수소, $-X-R^4$ 또는 $-NR^5R^6$ 이고,
- [32] 상기 X는 O 또는 S이고,
- [33] 상기 R^4 는 메톡시로 치환되거나 비치환된 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6각환의 비치환된 헤테로사이클로알킬이고,
- [34] 상기 R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로 -H 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환 또는 치환된 6-10각환의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10각환의 헤테로아릴, 비치환 또는 치환된 3-10각환의 사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-6각환의 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R^5 및 R^6 는 함께 비치환 또는 치환된 4-10각환의 고리를 형성하거나, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10각환의 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하되,
- [35] 여기서, 상기 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 고리 또는 치환된 헤테로사이클로알킬 고리는 할로젠, 디 C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된다.
- [36]
- [37] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,
- [38] 화학식 2로 표시되는 화합물과, 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

[39] 상기 단계 1에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물과, 화학식 5로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

[40] 상기 단계 2에서 제조한 화학식 6으로 표시되는 화합물로부터 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[41] [반응식 1]



[43] 상기 반응식 1에서,

[44] R¹ 및 R²는 각각 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[45]

[46] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 FGFR(Fibroblast growth factor receptor) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[47]

[48] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[49]

[50] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

[51]

발명의 효과

[52] 본 발명에 따른 신규한 피리딘 유도체, 이의 광학 이성질체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은, FGFR(Fibroblast growth factor receptor)를 효과적으로 저해할 수 있어 FGFR 관련 질환, 바람직하게 암의 예방 또는 치료에 유용한 효과가 있다.

[53]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[54] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

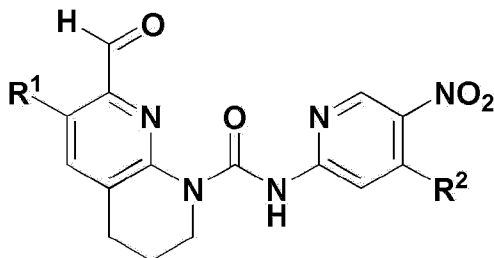
[55] 이하 설명은 발명의 이해를 돕기 위해서 제시하는 것이며, 본 발명이 이하 설명의 내용으로 제한되지 않는다.

[56]

[57] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[58] [화학식 1]

[59]



[60] 상기 화학식 1에 있어서,

[61] R¹은 수소, 비치환 또는 치환된 6-10각환의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10각환의 헤테로아릴, 또는 $-(CH_2)_n-R^3$ 이고,

[62] 상기 치환된 6-10각환의 아릴 또는 5-10각환의 헤테로아릴은 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-6각환의 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환되고, 여기서 상기 치환된 5-6각환의 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환되고,

[63] 상기 R³은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-6각환의 비치환 또는 치환된 헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬 및 옥소기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환되고, 상기 n은 1-3의 정수이고; 및

[64]

[65] R²은 수소, -X-R⁴ 또는 -NR⁵R⁶이고,

[66] 상기 X는 O 또는 S이고,

[67] 상기 R⁴는 메톡시로 치환되거나 비치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6각환의 비치환된 헤테로사이클로알킬이고,

[68] 상기 R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 -H 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환 또는 치환된 6-10각환의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10각환의 헤테로아릴, 비치환 또는 치환된 3-10각환의 사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터

선택되는 1-3개의 헤테로 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-6각환의 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R^5 및 R^6 는 함께 비치환 또는 치환된 4-10각환의 고리를 형성하거나, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10각환의 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하되,

[69] 여기서, 상기 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 고리 또는 치환된 헤테로사이클로알킬 고리는 할로젠, 디 C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된다.

[70]

[71] 바람직하게,

[72] R^1 은 수소, 비치환 또는 치환된 6-8각환의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-8각환의 헤테로아릴, 또는 $-(CH_2)_n-R^3$ 이고,

[73] 상기 치환된 6-8각환의 아릴 또는 5-8각환의 헤테로아릴은 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-6각환의 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환되고, 여기서 상기 치환된 5-6각환의 헤테로사이클로알킬은 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환되고,

[74] 상기 R^3 은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-6각환의 비치환 또는 치환된 헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 헤테로사이클로알킬은 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬 및 옥소기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환되고, 상기 n은 1-3의 정수이고; 및

[75]

[76] R^2 는 수소, $-X-R^4$ 또는 $-NR^5R^6$ 이고,

[77] 상기 X는 O 또는 S이고,

[78] 상기 R^4 는 메톡시로 치환되거나 비치환된 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

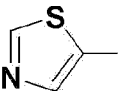
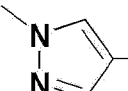
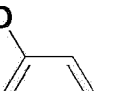
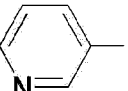
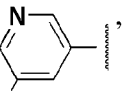
[79] 상기 R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로 -H 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환 또는 치환된 6-8각환의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-8각환의 헤테로아릴, 비치환 또는 치환된 3-8각환의 사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-8각환의 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R^5 및 R^6 는 함께 비치환 또는 치환된 4-8각환의 고리를 형성하거나, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-8각환의

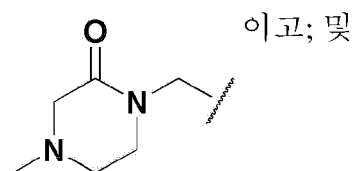
헤테로사이클로알킬 고리를 형성하되,

- [80] 여기서, 상기 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 고리 또는 치환된 헤테로사이클로알킬 고리는 할로젠, 디메틸아미노, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된다.

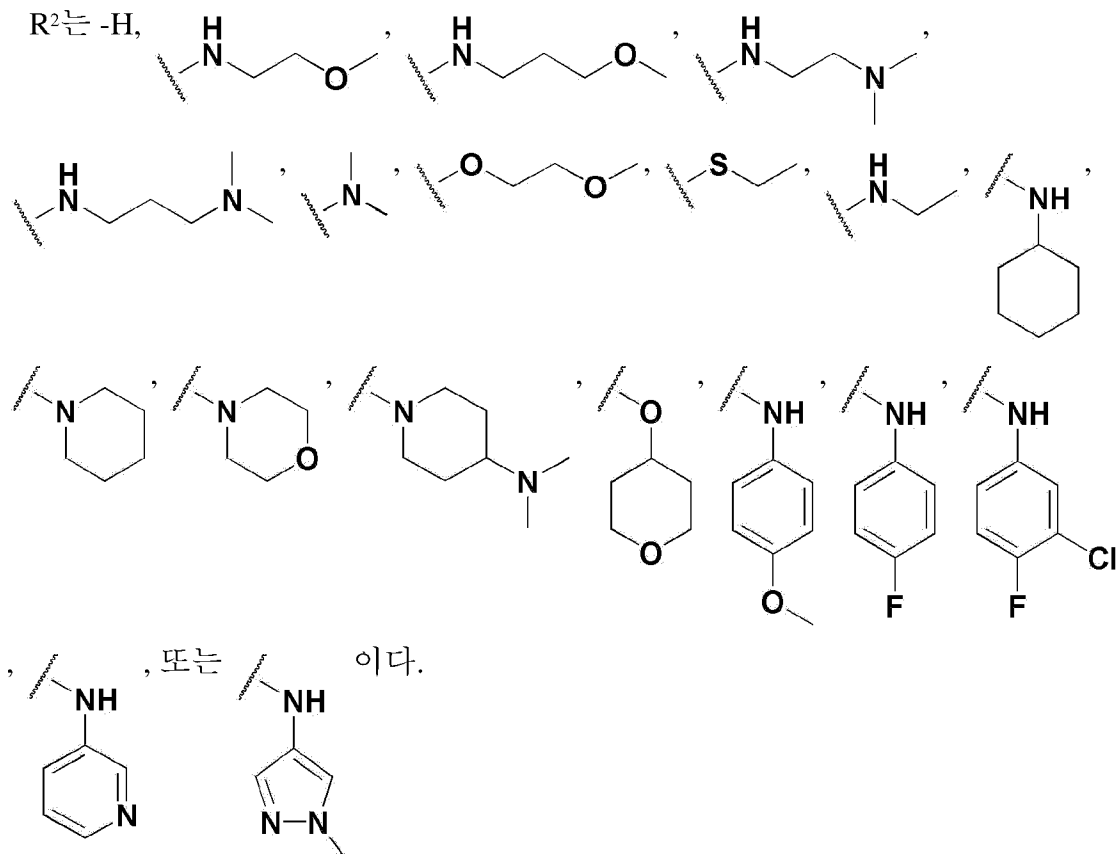
[81]

[82] 보다 바람직하게,

[83] R^1 은 -H, , , , , , 또는



[84]



[85]

[86] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 바람직한 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다.

[87]

[88] (1)

- 7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(싸이아졸-5-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [89] (2)
7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [90] (3)
N-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-(싸이아졸-5-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [91] (4)
7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(3-메톡시페닐)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [92] (5)
7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(피리딘-3-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [93] (6)
N-(4-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(5-플루오로피리딘-3-일)-7-포밀-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [94] (7)
N-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [95] (8)
6-(5-플루오로피리딘-3-일)-7-포밀-N-(4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [96] (9)
7-포밀-N-(5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [97] (10)
7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [98] (11)
7-포밀-N-(4-((4-메톡시페닐)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [99] (12)
7-포밀-N-(4-((3-메톡시페닐)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [100] (13)
N-(4-(에틸싸이오)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

- [101] (14)
7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-N-(4-모폴리노-5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [102] (15)
7-(디메톡시메틸)-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-N-(5-니트로-4-(피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [103] (16)
N-(4-((4-플루오로페닐)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [104] (17)
N-(4-(사이클로헥실아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [105] (18)
7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [106] (19)
N-(4-(에틸아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [107] (20)
7-포밀-N-(4-((4-메톡시페닐)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;
- [108] (21)
N-(4-(2-(디메틸아미노)에틸아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드 ; 및
- [109] (22)
N-(4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드.
- [110]
- [111] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, F, Cl, Br 및 I로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 할로겐이 치환되거나 비치환된 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산,

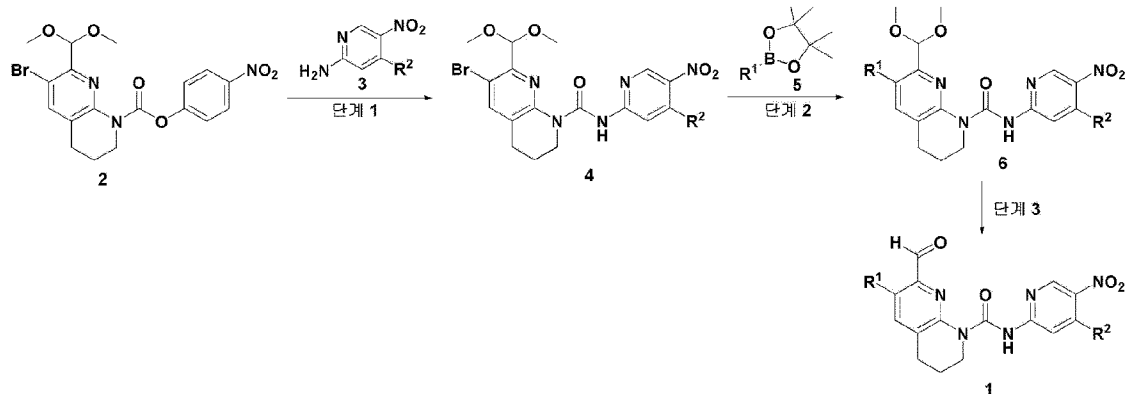
메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 다이하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 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, β -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

- [112] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.
- [113] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 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. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.
- [114]
- [115] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.
- [116]
- [117] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,
- [118] 화학식 2로 표시되는 화합물과, 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및
- [119] 상기 단계 1에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물과, 화학식 5로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);
- [120] 상기 단계 2에서 제조한 화학식 6으로 표시되는 화합물로부터 화학식 1로

표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[121] [반응식 1]

[122]



[123] 상기 반응식 1에서,

[124] 상기 R¹ 및 R²는 독립적으로 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[125]

[126] 이하, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 단계별로 상세히 설명한다.

[127]

[128] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 화학식 2로 표시되는 화합물과, 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

[129] 이때, 상기 단계에서 사용 가능한 용매로는 H₂O, 에탄올, 테트라하이드로퓨란(THF), 메틸렌클로라이드, 톨루엔, 아세트니트릴 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 H₂O 또는 테트라하이드로퓨란(THF)을 사용할 수 있다.

[130] 또한, 상기 단계에서 반응온도는 0°C에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-20시간 동안 반응하는 것이 바람직하다.

[131]

[132] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물과, 화학식 5로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

[133] 이때, 상기 단계에서 사용 가능한 용매로는 디메틸포름아미드(DMF), 물, 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란(THF), 메틸렌클로라이드, 톨루엔, 아세트니트릴 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 디메틸포름아미드(DMF)를 사용할 수 있다.

[134] 또한, 상기 단계에서 반응온도는 0°C에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는

것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-30시간 동안 반응하는 것이 바람직하다.

[135]

[136] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 3은 상기 단계 2에서 제조한 화학식 6으로 표시되는 화합물로부터 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

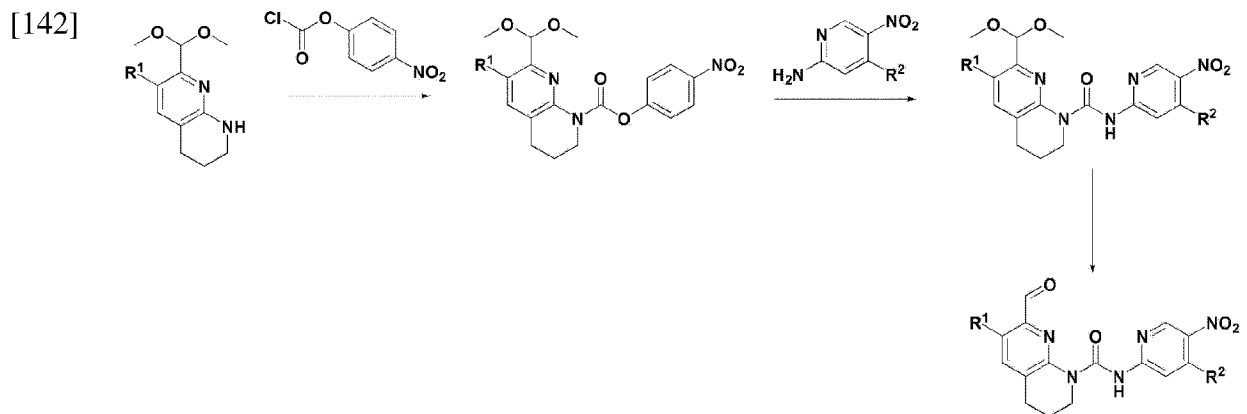
[137] 이때, 상기 단계에서 사용 가능한 용매로는 디메틸포름아미드(DMF), 물, 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란(THF), 메틸렌클로라이드, 톨루엔, 아세토니트릴 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 디메틸포름아미드(DMF)를 사용할 수 있다.

[138] 또한, 상기 단계에서 반응온도는 0°C에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 0.5-30시간 동안 반응하는 것이 바람직하다.

[139]

[140] 한편, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 또 다른 일례로 상기 반응식 1의 제조방법에서 스즈키(Suzuki) 반응이 빠진 형태로 본 발명의 화합물을 제조할 수 있는데, 하기 반응식 2와 같이 수행하여 제조될 수 있다.

[141] [반응식 2]



[143] 상기 반응식 2의 제조방법에 있어서,

[144] R¹ 및 R²는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[145] 또한, 반응식 1의 제조 단계와 유사하게 수행할 수 있으나, 이에 본 발명이 제한되는 것은 아니다.

[146]

[147] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 FGFR(Fibroblast growth factor receptor) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[148]

[149] 여기서, FGFR(Fibroblast growth factor receptor) 관련 질환은 하기에 제한되지 않으나, FGFR 효소의 이상, 변형, 과발현 등과 같은 정상적인 활성이 아닌

현상으로부터 발현될 수 있는 모든 질병을 말한다. 특히, FGFR 관련 질환의 예로 암을 들 수 있는데, 암 세포의 세포증식과 관련되어 FGFR의 이상 활성화로부터 기인한 경우, 본 발명의 화합물, 이의 광학이성질체 및 이로부터 허용 가능한 염은 FGFR의 활성을 나노몰의 단위로 효과적으로 억제할 수 있어, 상기 FGFR 관련 질환으로 언급된 질병의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[150]

[151] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[152]

[153] 여기서, 상기 화합물은 FGFR(Fibroblast growth factor receptor)을 억제하여 암을 예방 또는 치료하는 것을 특징으로 할 수 있고, 상기 암은 대장암, 간암, 위암, 유방암, 결장암, 골암, 췌장암, 두부 또는 경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 식도암, 소장암, 항문부근암, 결장암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 호지킨병, 전립선암, 방광암, 신장암, 수뇨관암, 신장세포암종, 신장골반암종 중추신경계 종양 및 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 것이 될 수 있다.

[154]

[155] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

[156]

[157] 여기서, 상기 화합물은 FGFR(Fibroblast growth factor receptor)을 억제하여 암을 예방 또는 개선하는 것을 특징으로 할 수 있고, 상기 암은 대장암, 간암, 위암, 유방암, 결장암, 골암, 췌장암, 두부 또는 경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 식도암, 소장암, 항문부근암, 결장암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 호지킨병, 전립선암, 방광암, 신장암, 수뇨관암, 신장세포암종, 신장골반암종 중추신경계 종양 및 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 것이 될 수 있다.

[158]

[159] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다.

[160]

경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 외에

마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용 액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

- [161] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁 용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [162] 또한, 본 발명의 화합물의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 약 0.001-100 mg/kg/일이며, 바람직하게는 0.01-35 mg/kg/일이다. 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.07-7000 mg/일이며, 바람직하게는 0.7-2500 mg/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[163]

- [164] 본 발명에 따른 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은, 본 발명에서 FGFR 관련 질환의 치료에 유용한 효과가 있음을 실험을 통해 확인하였다.

[165]

- [166] 먼저, 본 발명에 따른 화합물의 FGFR 4 효소에 대한 저해활성을 평가하기 위해 하기와 같은 실험을 수행한 결과, 본 발명의 실시예 화합물은 FGFR 4에 대한 저해활성이 있는 것으로 확인되며, 나노몰 단위의 우수한 저해활성을 갖는 것으로 나타내는 것을 확인할 수 있어 본 발명에 따른 화합물은 FGFR 관련 질환뿐 아니라, 이로부터 유도되는 암, 예를들어 대장암, 간암, 위암, 유방암, 결장암, 골암, 췌장암, 두부 또는 경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 식도암, 소장암, 항문부근암, 결장암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 호지킨병, 전립선암, 방광암, 신장암, 수뇨관암, 신장세포암종, 신장골반암종 중추신경계 종양 및 백혈병 또는 고형 종양의 원위 전위인 암의 예방 및 치료의 용도로 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다(실험예 1 참조).

[167]

- [168] 또한, 본 발명에 따른 화합물이 세포 외 신호조절 키나제 활성 억제를 통하여 암세포 증식 억제 효과를 평가를 구체적으로, 인간의 간암 세포주인 Huh-7 세포주를 대상으로 실험을 수행한 결과, 본 발명의 실시예 화합물이 인간 간암 세포주 Huh7에서 암세포 증식을 효과적으로 억제하는 것을 확인할 수 있어, FGFR 관련 질환뿐 아니라, 이로부터 유도되는 암, 예를들어 대장암, 간암, 위암, 유방암, 결장암, 골암, 췌장암, 두부 또는 경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 식도암,

소장암, 항문부근암, 결장암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 호지킨병, 전립선암, 방광암, 신장암, 수뇨관암, 신장세포암종, 신장골반암종 중추신경계 종양 및 백혈병 또는 고형 종양의 원위 전위인 암의 예방 및 치료의 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

[169]

발명의 실시를 위한 형태

[170] 이하, 본 발명을 제조예, 실시예 및 실험예에 의하여 상세히 설명한다.

[171] 단, 하기 제조예, 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 이에 한정되는 것은 아니다.

[172]

[173] 본 발명의 제조예 및 실시예에서 합성된 화합물은 하기의 HPLC 조건에 의해 정제하거나 또는 구조 분석을 실시하였다.

[174] 분석용(analytical) HPLC 조건:

[175] Gradient condition(5-100% B로 7분, 이동속도=1.0 ml/min), YMC-Park Pro C18, 150×4.6 mm 컬럼, 용매A(0.1% TFA in 물), 용매B(CH₃CN).

[176]

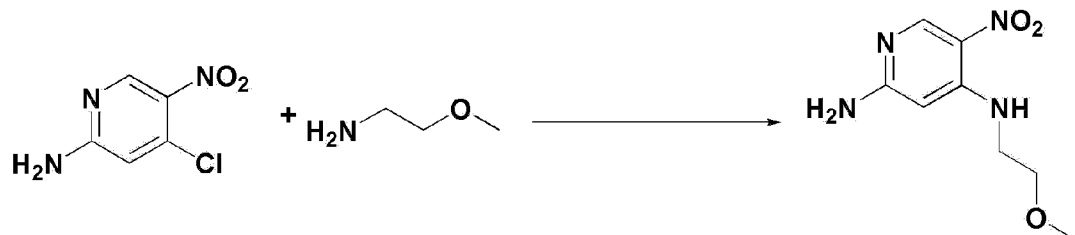
[177] 정제용(preparative) HPLC 조건:

[178] Gradient condition(용매A(0.1% TFA in 물), 용매B(CH₃CN)), Luna 10u C18, 250×21.2 mm 컬럼.

[179]

[180] <제조예 1> N4-(2-메톡시에틸)-5-니트로피리딘-2,4-디아민의 제조

[181]



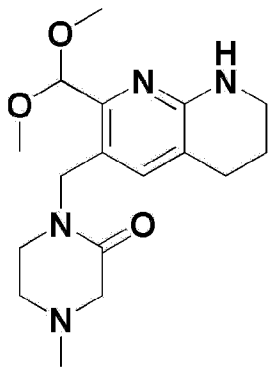
[182] 4-클로로-5-니트로피리딘-2-아민(1g, 5.76 mmol)과 디아이소프로필에틸아민(4 ml, 23.05 mmol)를 디메틸폼아미드(11ml)에 녹인 후, 2-메톡시에틸아민(2 ml, 23.05 mmol)를 첨가하고 40°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 상온으로 냉각시킨 후, 에틸아세테이트와 물로 추출하여 유기층을 합하였다. 상기 합하여진 유기층을 소금물로 씻어주고, 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 하에서 농축하여 목적화합물(868 mg)을 수득하였다.

[183] MS (m/z) : 213 [M+H].

[184]

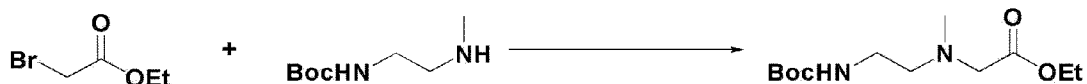
[185] <제조예 2> 1-((2-(디메톡시메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)메틸)-4-메틸피페라진-2-온의 제조

[186]



[187] 단계 1: 에틸 2-((2-(tert-부톡시카보닐아미노)에틸)(메틸아미노)아세테이트의 제조

[188]



[189] 테트라하이드로퓨란(48 ml)에 Tert-부틸(2-(메틸아미노)에틸)카바메이트(4.0 g, 23.0 mmol) 및 트리에틸아민(9.62 ml, 69.0 mmol)을 녹인 혼합용액에 에틸 브로모아세테이트 (2.54 ml, 22.9 mmol)를 0°C에서 첨가한 후, 상기 반응 혼합액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 포화 소듐바이카보네이트 수용액으로 추출하여 유기층을 합하였다. 상기 합하여진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하여 액체로써 목적화합물 (6.0g, 100%)을 수득하였다.

[190] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.18 (br s, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.27 (t, 3H).

[191]

[192] 단계 2: 에틸 2-((2-아미노에틸)(메틸)아미노)아세테이트의 제조

[193]



[194] 테트라하이드로퓨란(30 ml) 및 에탄올 (150 ml)에 상기 단계 1에서 제조한 화합물(6.0g, 22.6 mmol)을 녹인 혼합용액에 진한 염산(20 ml)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 감압하에 농축한 후, 에탄올(100 ml)을 첨가하여 60°C에서 70분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 상온으로 냉각시킨 후, 감압하에 농축하여 목적화합물을 수득하였다.

[195] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (br s 3H), 4.19 (q, 2H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.44 (br s, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

[196]

[197] 단계 3: 6-브로모-7-(디메톡시메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘의 제조

[198]



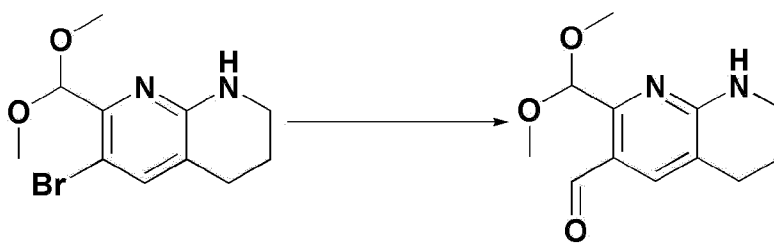
[199] 상기 단계 2에서 제조한 화합물(12 g, 57.6 mmol)을 아세트나이트릴(192 ml)에 녹인 후, N-브로모숙신이미드(NBS)(10.77 g, 60.5 mmol)을 실온에서 천천히 첨가하였다. 상기 반응 혼합액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 감압하에 농축하였다. 상기로부터 수득된 반응 잔류물을 디에틸에테르 및 얼음물로 추출한 뒤, 상기로부터 합하여진 유기층을 소금물로 씻어주고, 황산나트륨으로 건조한 뒤, 감압하에 농축하고, MPLC로 정제하여 노란색 고체의 목적화합물(11g, 66%)을 수득하였다.

[200] MS (m/z) : 288 [M+H]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.17 (br s, 1H), 3.44 (s, 6H), 3.37 (br t, 2H), 2.69 (t, 2H), 1.86 (m, 2H).

[201]

[202] 단계 4: 2-(디메톡시메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-카르보알데하이드의 제조

[203]



[204] 테트라하이드로퓨란(200 ml)에 상기 단계 3에서 제조한 화합물(7.5g, 26.1 mmol)을 녹인 용액에 메틸리튬(1.6 M in ether, 16.3 ml, 26.1 mmol)을 -78°C에서 천천히 적가하였다. 반응혼합물을 5분 동안 교반한 후, n-부틸리튬(1.6 M in hexane, 18 ml, 28.7 mmol)을 천천히 적가하였다. 상기 혼합물을 20분 동안 교반한 후, 테트라하이드로퓨란(50 ml)을 -78°C에서 첨가하였다. 순차적으로 n-부틸리튬(1.6 M in hexane, 24.5 ml, 39.0 mmol)를 첨가하고 반응혼합물을 20분 동안 교반하였다. 이어서 n-부틸리튬(1.6 M in hexane, 3.3 ml, 5.2 mmol)을 첨가하고 반응혼합물을 -78°C에서 10분 동안 교반하였다. 디메틸폼아마이드(1.05 ml, 18.6 mmol)을 첨가하고 반응혼합물을 45분 동안 -78°C에서 교반한 후, 실온으로 온도를 서서히 높여주었다. 반응혼합물을 포화 염화암모늄 수용액에 부어준 후, 디클로로메탄을 이용하여 추출하였다. 상기로부터 합하여진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 다음 감압 하에 농축하여 목적화합물을 수득하였다.

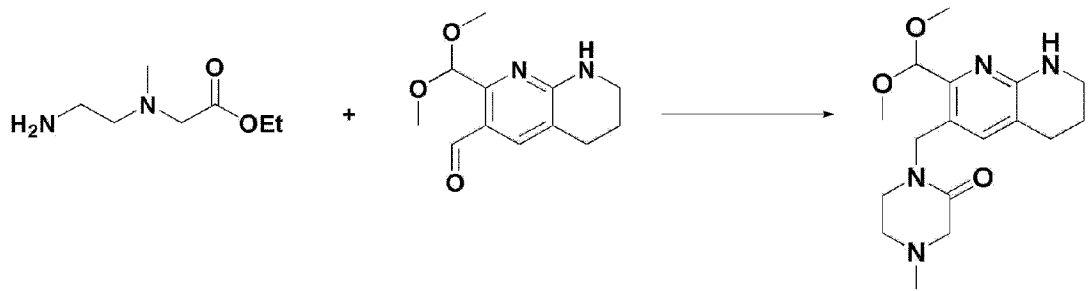
[205] MS (m/z) : 237 [M+H].

[206]

[207] 단계 5: 1-((2-(디메톡시메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘

-3-일)-4-메틸피페라진-2-온의 제조

[208]



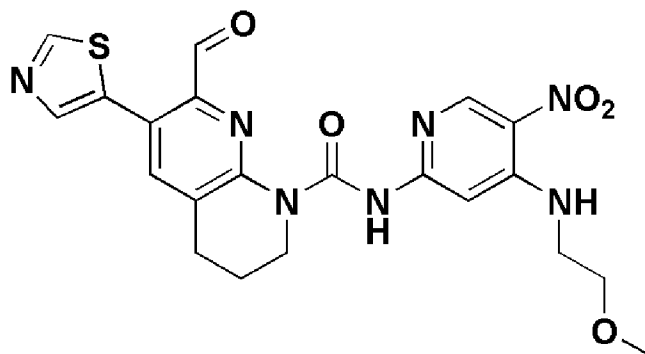
[209] 상기 단계 4에서 제조한 화합물(1.23 g, 5.21 mmol), 에틸 2-((2-아미노에틸)(메틸)아미노)아세테이트 디하이드로클로라이드(1.82 g, 7.81 mmol) 및 트리에틸아민(3.63 ml, 26.0 mmol)을 1,2-디클로로에탄(13ml)에 녹인 후, 상기 용액에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(1.65 g)을 첨가하고 상온에서 21시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(1.1 g)을 첨가하고 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 이후, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(552 mg)을 첨가하고 4°C에서 2.5일 동안 교반하였다. 반응혼합물을 상온으로 승온한 다음 포화 소듐바이카보네이트 수용액으로 중화하였다. 반응물을 디클로로메탄을 이용하여 추출하고, 상기로부터 합하여진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 하에 농축하고, MPLC로 정제하여 목적화합물(1 g, 57%)을 수득하였다.

[210] MS (m/z) : 335 [M+H].

[211]

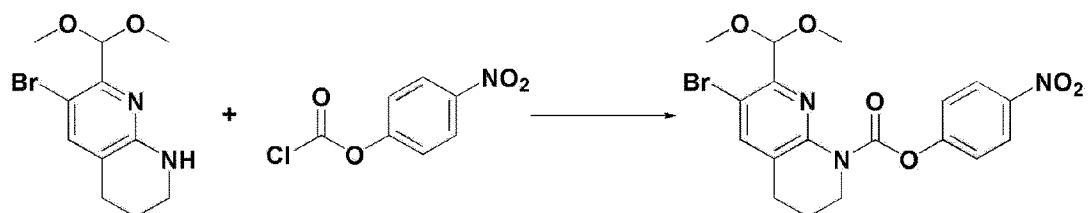
[212] <실시예 1> 7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(싸이아졸-5-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[213]



[214] 단계 1: 4-니트로페닐 6-브로모-7-(디메톡시메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복실레이트의 제조

[215]



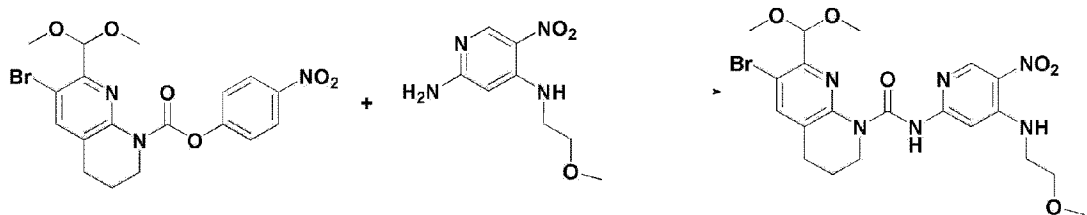
[216] 4-니트로페닐 카보노클로리데이트(1.404 g, 6.96 mmol)가 녹아있는 디클로로메탄(23 ml)의 혼합 용액에 상기 제조예 2의 단계 3에서 제조한 화합물(2 g, 6.96 mmol) 및 피리딘(0.620 ml, 7.66 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 반응 혼합액을 디클로로메탄과 소금물로 추출하여 유기층을 합하였다. 합하여진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하여 액체로써 목적화합물(3.15g, 100%)을 수득하였다.

[217] MS (m/z) : 452 [M+H].

[218]

[219] 단계 2: 6-브로모-7-(디메톡시메틸)-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-닐)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아마이드의 제조

[220]



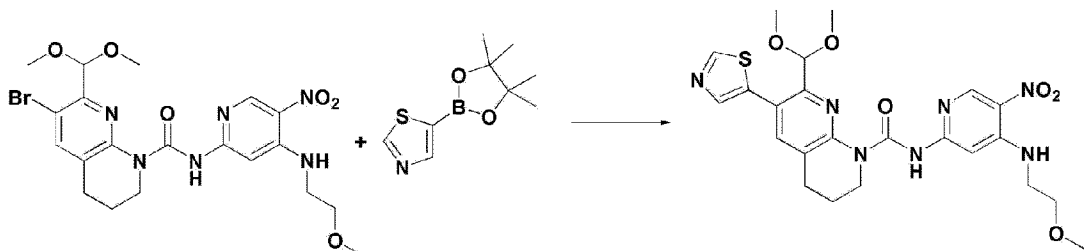
[221] 상기 제조예 1에서 제조한 화합물(0.663 g, 3.12 mmol) 및 소듐하이드라이드(0.375 g, 9.37 mmol)을 디메틸포름아마이드(1.3 mL)에 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 이후, 상기 단계 1에서 제조한 화합물(2.118 g, 4.68 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합액을 40°C에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합액을 에틸아세테이트 및 소금물로 추출하여 유기층을 합하였다. 합하여진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하고, MPLC로 정제하여 황색 고체의 목적화합물(0.610g, 37%)을 수득하였다.

[222] MS (m/z) : 525 [M+H].

[223]

[224] 단계 3: 7-(디메톡시메틸)-N-(4-(2-메톡시에틸아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(싸이아졸-5-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아마이드의 제조

[225]



[226] 상기 단계 2에서 제조한 화합물(50 mg, 0.095 mmol)이 녹아있는 디메톡시에탄(1.5 ml)의 혼합 용액에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)싸이아졸(40 mg, 0.190 mmol),

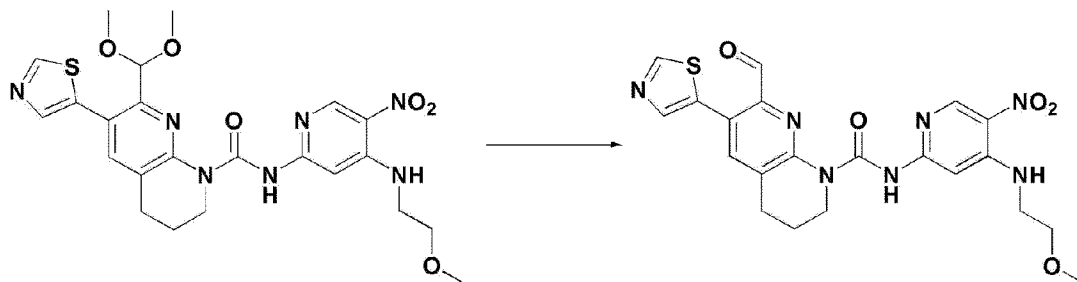
Pd(dppf)Cl₂(12 mg, 9.52 μ mol) 및 1M Na₂CO₃(0.286 ml, 0.286 mmol in H₂O)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합액을 120°C에서 30분 동안 극초단파(microwave)하에서 교반하였다. 상기 반응 혼합액을 디클로로메탄 및 소금물로 추출하여 유기층을 합하였다. 합하여진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하고, MPLC로 정제하여 황색 고체의 목적화합물(18.1 mg, 34%)을 수득하였다.

[227] MS (m/z) : 529 [M+H].

[228]

[229] 단계 4: 7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(싸이아졸-5-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[230]



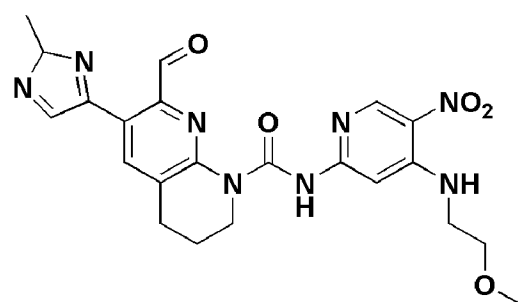
[231] 테트라하이드로푸란(1 ml)에 상기 단계 3에서 제조한 화합물(18 mg, 0.034 mmol)이 녹아있는 혼합 용액에 물(0.4 ml) 및 Conc.HCl(10.33 μ l, 0.340 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 이용하여 반응 혼합물을 중화시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기로부터 합하여진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하고, prep로 정제하여 황색 고체의 목적화합물(2.8 mg, 17%)을 수득하였다.

[232] MS (m/z) : 483 [M+H]; HPLC: 5.782 min

[233]

[234] <실시예 2> 7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[235]



[236] 상기 실시예 1의 단계 3에서 사용한, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)싸이아졸을 대신하여 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2H-이미다졸을 사용한

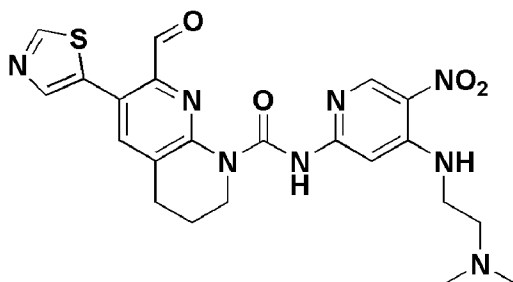
것을 제외하고, 실시예 1과 유사하게 수행하여 목적화합물을 제조하였다.

[237] MS(m/z) : 481 [M+1], ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.94 (s, 1H) , 10.24 (s, 1H) , 9.14 (s, 1H) , 8.45 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 2H) , 7.65 (s, 1H) , 4.12 (s, 2H) , 4.01 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.59 (s, 2H) , 3.44 (s, 3H) , 2.97 (m, 2H) , 2.08 (m, 2H); HPLC: 5.502 min.

[238]

[239] <실시예 3> N-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-(싸이아졸-5-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[240]



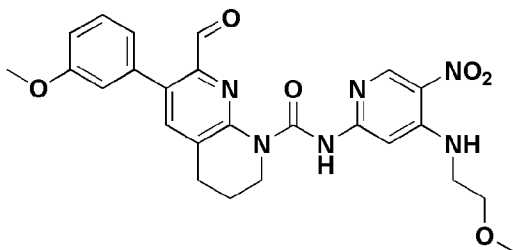
[241] 상기 실시예 1의 단계 2에서 사용한, N⁴-(2-메톡시에틸)-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 대신하여 N⁴-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[242] MS(m/z) : 497 [m+1], ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.61 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.01-1.96 (m, 2H); HPLC: 4.543 min.

[243]

[244] <실시예 4> 7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(3-메톡시페닐)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[245]



[246] 상기 실시예 1의 단계 3에서 사용한, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)싸이아졸을 대신하여 2-(3-메톡시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 유사하게 수행하여 목적화합물을 제조하였다.

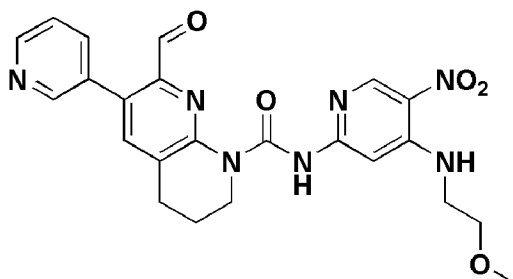
[247] MS(m/z) : 507 [m+1], ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.69 (s, 1H), 9.93 (s, 1H),

8.94 (s, 1H), 8.43 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 3.54-3.50(m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.97 (t, 2H), 1.97 (m, 2H); HPLC: 6.520 min.

[248]

[249] <실시예 5> 7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(피리딘-3-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[250]



[251] 상기 실시예 1의 단계 3에서 사용한, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)싸이아졸을 대신하여 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

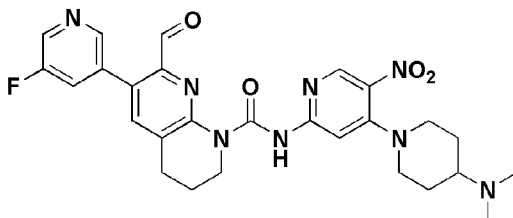
[252] MS(m/z) : 478 [M+1], ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.68 (s, 1H) , 10.12 (s, 1H) , 9.10 (s, 1H) , 8.91 (m, 1H), 8.82 (m, 1H) , 8.60 (m, 1H) , 8.26 (d, 1H) , 7.84 (m, 1H) , 7.74 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.22 (m, 2H) , 3.72 (m, 2H) , 3.62 (m, 2H) , 3.45 (s, 3H) , 3.03 (m, 2H), 2.13 (m, 2H); HPLC: 5.008 min.

[253]

[254] <실시예 6>

N-(4-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(5-플루오로피리딘-3-일)-7-포밀-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[255]



[256] 상기 실시예 1의 단계 2에서 사용한, N⁴-(2-메톡시에틸)-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 대신하여 4-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-5-니트로피리딘-2-아민을 사용하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 사용한, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)싸이아졸을 대신하여 3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

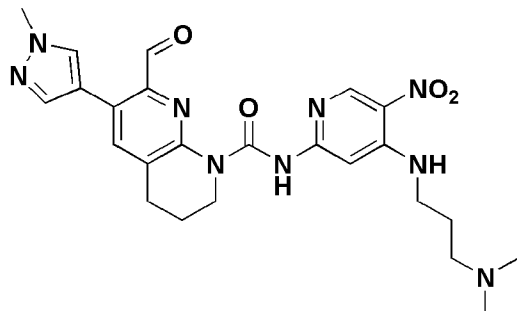
[257] MS(m/z) : 549 [m+1], ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.75 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.68-2.40 (m, 7H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H); HPLC: 4.977 min.

[258]

[259] <실시예 7>

N-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[260]



[261] 상기 실시예 1의 단계 2에서 사용한, N⁴

-(2-메톡시에틸)-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 대신하여 N⁴

-(3-(디메틸아미노)프로필)-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 사용하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 사용한,

5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)싸이아졸을 대신하여

2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2H-이미다졸을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

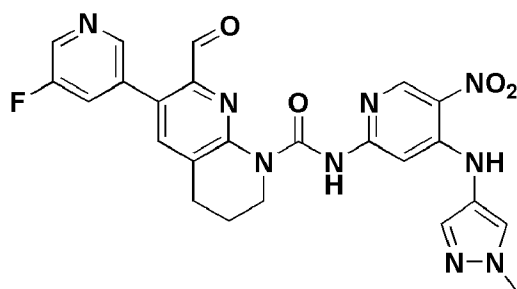
[262] MS(m/z) : 508 [m+1], ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.68 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.51 (t, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.07-2.02 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H); HPCL: 4.479 min.

[263]

[264] <실시예 8>

6-(5-플루오로피리딘-3-일)-7-포밀-N-(4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[265]



[266] 상기 실시예 1의 단계 2에서 사용한, N⁴

-(2-메톡시에틸)-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 대신하여 N⁴

-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 사용하고, 상기 실시예 1의 단계 3에서 사용한,

5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)싸이아졸을 대신하여

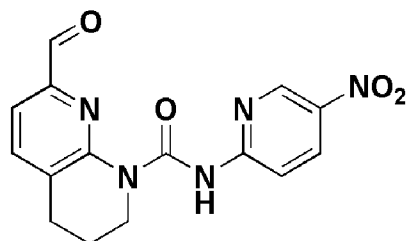
3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[267] MS(m/z) : 518 [m+1], ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.77 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H); HPLC: 6.687 min.

[268]

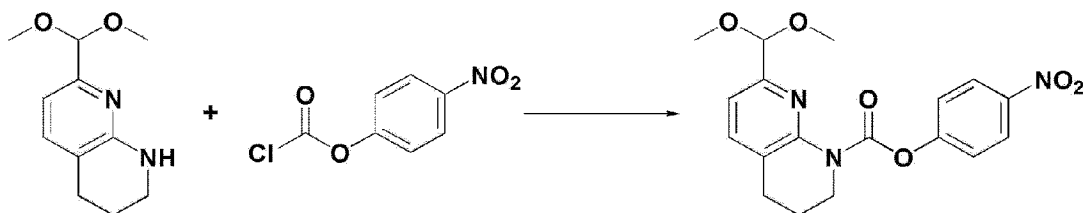
[269] <실시예 9> 7-포밀-N-(5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복사미드의 제조

[270]



[271] 단계 1: 4-니트로페닐 7-(디메톡시메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복실레이트의 제조

[272]

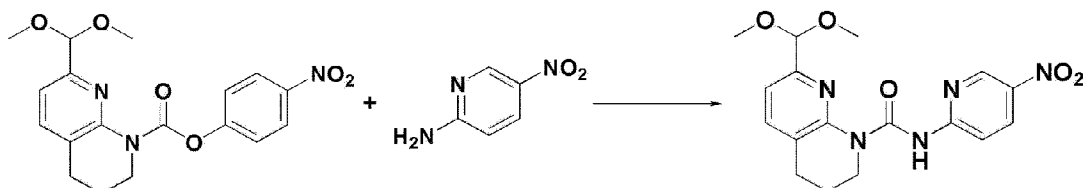


[273] 상기 실시예 1의 단계 1에서 사용한, 상기 제조예 2의 단계3에서 제조한 화합물을 대신하여 7-(디메톡시메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1의 단계 1과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[274]

[275] 단계 2: 7-(디메톡시메틸)-N-(5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복사미드의 제조

[276]



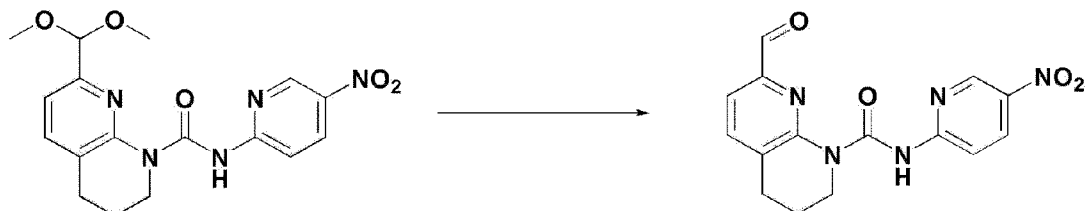
[277] 5-니트로피리딘-2-아민 및 소듐하이드라이드를 디메틸포름아마이드에

첨가하고 10분 동안 교반하였다. 이후, 상기 단계 1에서 제조한 화합물을 첨가하고, 반응 혼합액을 40°C에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합액을 에틸아세테이트 및 소금물로 추출하여 유기층을 합하였다. 합하여진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하고, MPLC로 정제하여 황색 고체의 목적화합물을 제조하였다.

[278]

[279] 단계 3: 7-포밀-N-(5-니트로피리딘-2-닐)-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아마이드의 제조

[280]



[281]

테트라하이드로푸란(1 ml)에 상기 단계 2에서 제조한 화합물(15 mg, 0.04 mmol)이 녹아있는 혼합 용액에 물(0.5 ml) 및 Conc.HCl(20 μ l)을 첨가한 후, 반응 혼합액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 이용하여 반응 혼합물을 중화시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기로부터 합하여진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하고, prep로 정제하여 황색 고체의 목적화합물(3.8 mg, 29%)을 제조하였다.

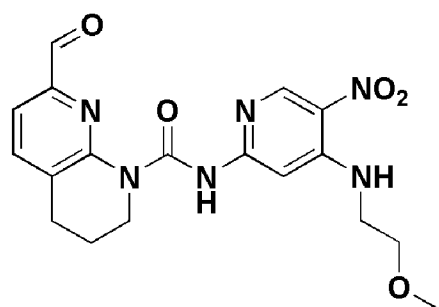
[282]

MS(m/z) : 328 [M+1], ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.86 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.97 (m, 2H).

[283]

[284] <실시예 10> 7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[285]



[286]

상기 실시예 9의 단계 2에서 사용한, 5-니트로피리딘-2-아민을 대신하여 N⁴-(2-메톡시에틸)-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 9와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

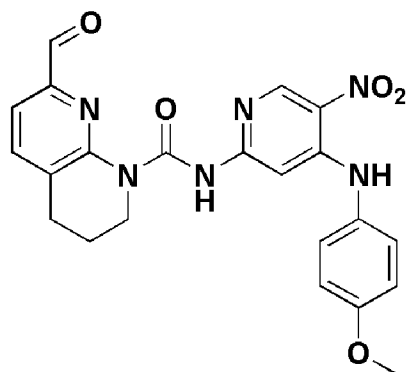
[287]

MS(m/z) : 401 [M+1], ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 15.49 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 3.75 (t, 4H), 3.46 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 2.08 (s, 2H); HPLC: 6.245 min.

[288]

[289] <실시예 11> 7-포밀-N-(4-((4-메톡시페닐)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[290]



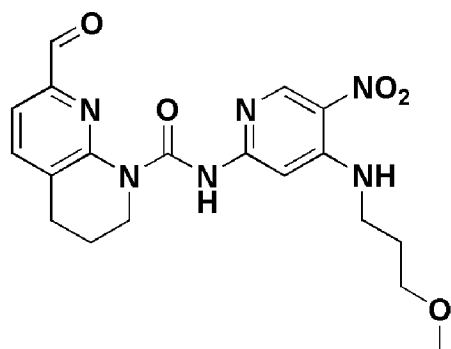
[291] 상기 실시예 9의 단계 2에서 사용한, 5-니트로피리딘-2-아민을 대신하여 N⁴-(4-메톡시페닐)-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 9와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[292] MS(m/z) : 449 [M+1], ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.20 (s, 1H) , 10.04 (s, 1H) , 9.86 (s, 1H) , 9.24 (s, 1H) , 7.70 (t, 2H) , 7.62 (d, 1H) , 7.28 (d, 2H) , 7.05 (d, 2H) , 4.03 (m, 2H) , 3.88 (s, 3H) , 2.94 (m, 2H) , 2.02 (m, 2H); HPLC: 7.537 min.

[293]

[294] <실시예 12> 7-포밀-N-(4-((3-메톡시프로필)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[295]



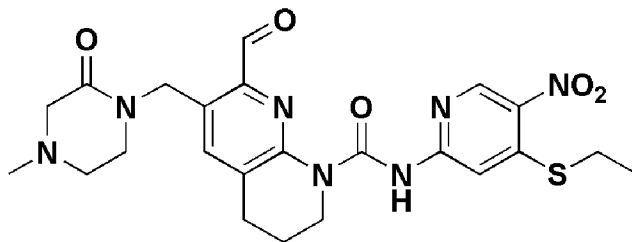
[296] 상기 실시예 9의 단계 2에서 사용한, 5-니트로피리딘-2-아민을 대신하여 N⁴-(3-메톡시프로필)-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 9와 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[297] MS(m/z) : 415 [M+1], ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.47 (s, 1H) , 10.03 (s, 1H) , 9.45 (s, 1H) , 9.17 (s, 1H) , 7.80 (d, 1H) , 7.66 (d, 1H) , 7.34 (s, 1H) , 4.09 (s, 2H) , 3.66 (m, 4H) , 3.44 (s, 3H) , 2.98 (m, 2H) , 2.10 (m, 4H); HPLC: 6.270 min.

[298]

[299] <실시예 13> N-(4-(에틸싸이오)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[300]



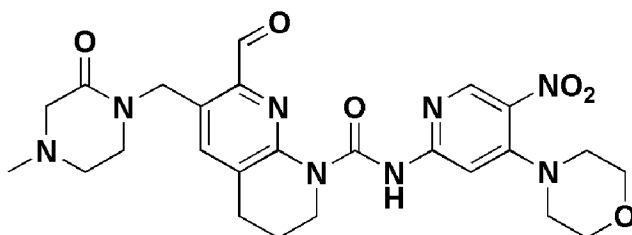
[301] 상기 실시예 9의 단계 1에서 사용한, 7-(디메톡시메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘을 대신하여 상기 제조예 2에서 제조한 화합물을 사용하고, 상기 실시예 9의 단계 2에서 사용한, 5-니트로피리딘-2-아민을 대신하여 4-(에틸싸이오)-5-니트로피리딘-2-아민을 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 9와 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[302] MS(m/z) : 514 [M+1], ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.00 (s, 1H) , 10.24 (s, 1H) , 9.12 (s, 1H) , 8.37 (s, 1H), 7.69 (s, 1H) , 5.19 (m, 2H) , 4.10 (m, 2H) , 3.74 (m, 2H) , 3.68 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.08 (q, 2H) , 2.97 (m, 2H) , 2.84 (s, 3H) , 2.03 (m, 2H) , 1.48 (t, 3H); HPLC: 5.612 min.

[303]

[304] <실시예 14> 7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-N-(4-모폴리노-5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[305]



[306] 상기 실시예 13에서 사용한 4-(에틸싸이오)-5-니트로피리딘-2-아민을 대신하여 4-모폴리노-5-니트로피리딘-2-아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

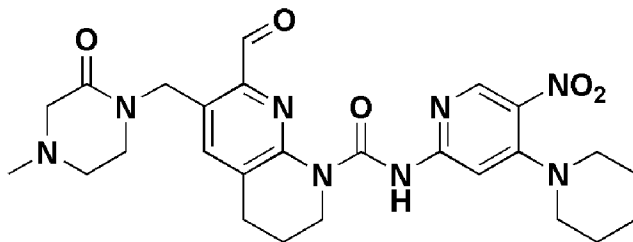
[307] MS(m/z) : 539 [m+1], ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.82 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 4H), 3.37-3.36 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 4H), 3.20 (s, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.67-2.65 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.06-2.03 (m, 2H); HPLC: 4.803 min.

[308]

[309] <실시예 15>

7-(디메톡시메틸)-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-N-(5-니트로-4-(피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[310]



[311] 상기 실시예 13에서 사용한 4-(에틸싸이오)-5-니트로피리딘-2-아민을 대신하여 5-니트로-4-(피페리딘-1-일)피리딘-2-아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

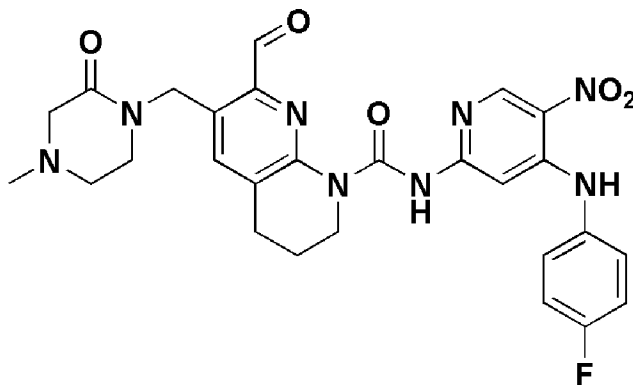
[312] MS(m/z) : 537 [m+1], ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.69 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 4H), 3.20 (s, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 4H); HPLC: 5.051 min.

[313]

[314] <실시예 16>

N-(4-((4-플루오로페닐)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[315]



[316] 상기 실시예 13에서 사용한 4-(에틸싸이오)-5-니트로피리딘-2-아민을 대신하여 N⁴-(4-플루오로페닐)-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

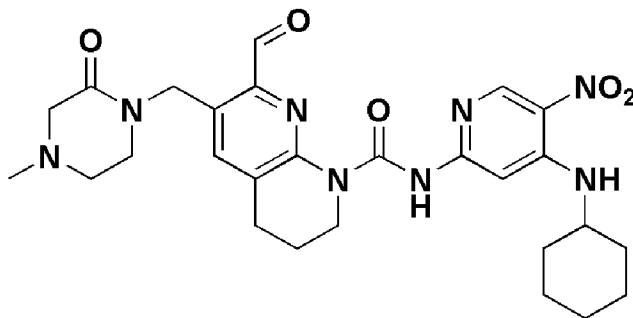
[317] MS(m/z) : 563 [m+1], ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.78 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.02-4.00 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 2H); HPLC: 5.485 min.

[318]

[319] <실시예 17>

N-(4-(사이클로헥실아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[320]



[321] 상기 실시예 13에서 사용한 4-(에틸싸이오)-5-니트로피리딘-2-아민을 대신하여 N⁴-사이클로헥실-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

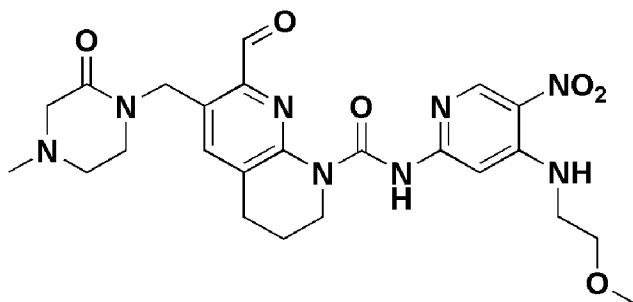
[322] MS(m/z) : 551 [M+1], ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.84 (s, 1H) , 10.20 (s, 1H) , 9.11 (s, 1H) , 8.46 (m, 2H), 7.77 (s, 1H) , 7.71 (s, 1H) 5.13 (m, 2H) , 4.07 (m, 2H) , 3.83 (m, 2H) , 3.72 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 2.96 (m, 2H) , 2.90 (s, 3H) , 2.10 (m, 2H) , 2.03 (m, 2H) , 1.80 (m, 2H) , 1.68(m, 1H) 1.47 (m, 4H); HPLC: 5.609 min.

[323]

[324] <실시예 18>

7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[325]



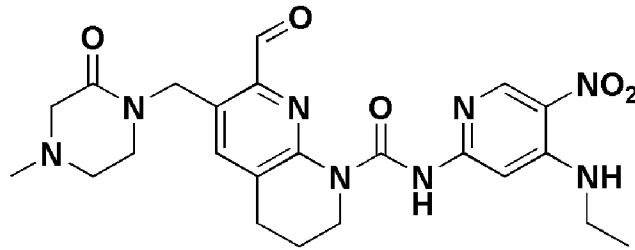
[326] 상기 실시예 13에서 사용한 4-(에틸싸이오)-5-니트로피리딘-2-아민을 대신하여 N⁴-(2-메톡시에틸)-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[327] MS(m/z) : 526 [m+1], ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.65 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.44 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.01-3.98 (m, 4H), 3.62 (t, 2H), 3.54-3.50 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.97-1.94 (m, 2H); HPLC: 4.732 min.

[328]

[329] <실시예 19> N-(4-(에틸아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[330]



[331] 상기 실시예 13에서 사용한 4-(에틸싸이오)-5-니트로피리딘-2-아민을 대신하여 N⁴-에틸-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

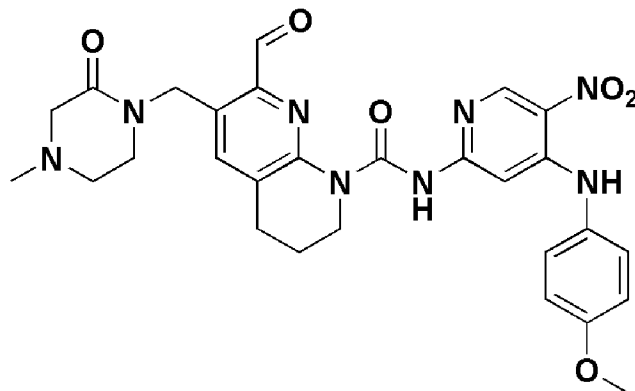
[332] MS(m/z) : 497 [M+1], ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.63 (s, 1H) , 10.09 (s, 1H) , 8.94 (s, 1H) , 8.45 (t, 1H) , 7.66 (s, 2H) , 4.96 (s, 2H) , 4.00 (m, 2H) , 3.54 (s, 2H) , 3.40 (m, 2H) , 3.16 (s, 2H) , 2.95 (m, 2H); HPLC: 4.705 min.

[333]

[334] <실시예 20>

7-포밀-N-(4-((4-메톡시페닐)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[335]



[336] 상기 실시예 13에서 사용한 4-(에틸싸이오)-5-니트로피리딘-2-아민을 대신하여 N⁴-(4-메톡시페닐)-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

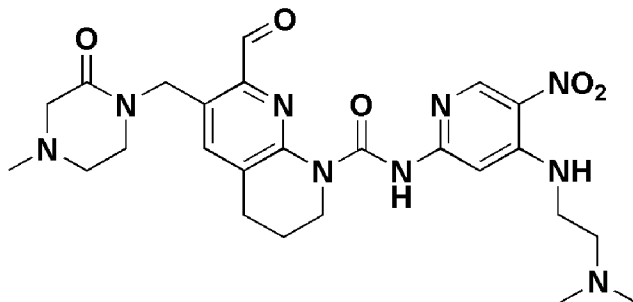
[337] MS(m/z) : 575 [M+1], ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.59 (s, 1H) , 10.07 (s, 1H) , 9.75 (s, 1H) , 8.99 (s, 1H) , 7.63 (d, 2H) , 7.30 (d, 2H) , 7.06 (d, 2H) , 4.94 (s, 2H) , 3.98 (m, 2H) , 3.87 (m, 2H) , 3.82 (s, 3H) , 3.16 (s, 2H) , 2.91 (m, 2H) , 2.90 (s, 3H) , 2.50 (m, 2H) , 1.89 (m, 2H); HPLC: 5.441 min.

[338]

[339] <실시예 21>

N-(4-(2-(디메틸아미노)에틸아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드의 제조

[340]



[341] 상기 실시예 13에서 사용한 4-(에틸싸이오)-5-니트로피리딘-2-아민을 대신하여 N⁴-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

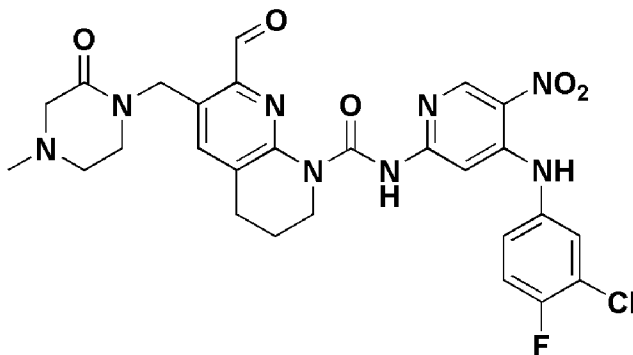
[342] MS(m/z) : 540 [m+1], ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.71 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.07-2.03 (m, 2H); HPLC: 3.998 min.

[343]

[344] <실시예 22>

N-(4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티피리딘-1(2H)-카복사아미드의 제조

[345]



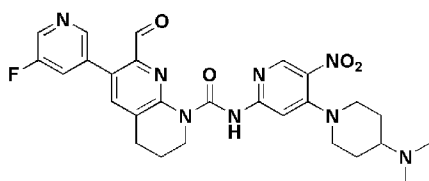
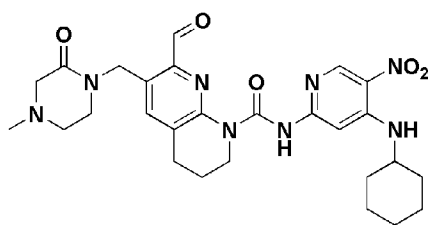
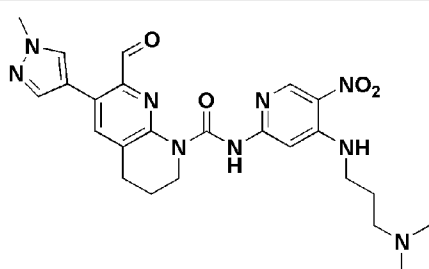
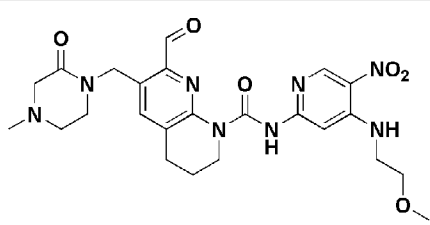
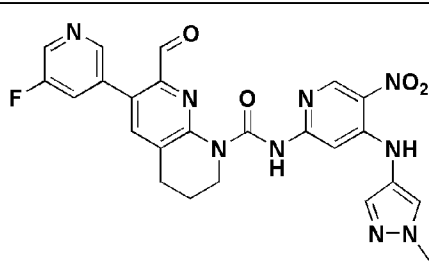
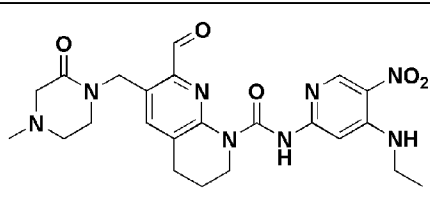
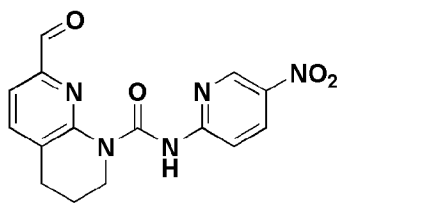
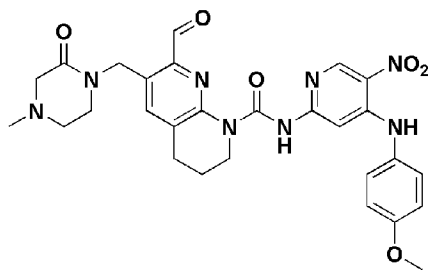
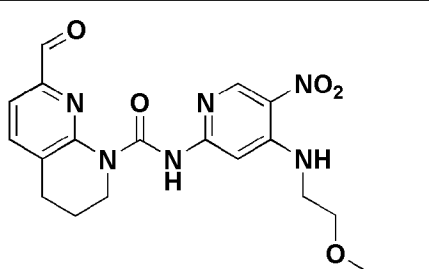
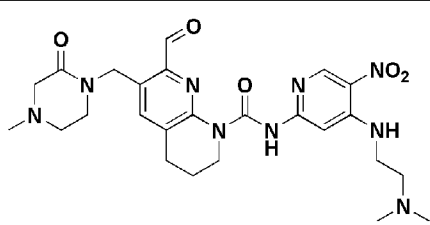
[346] 상기 실시예 13에서 사용한 4-(에틸싸이오)-5-니트로피리딘-2-아민을 대신하여 N⁴-(3-클로로-4-플루오로페닐)-5-니트로피리딘-2,4-디아민을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 13과 유사하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

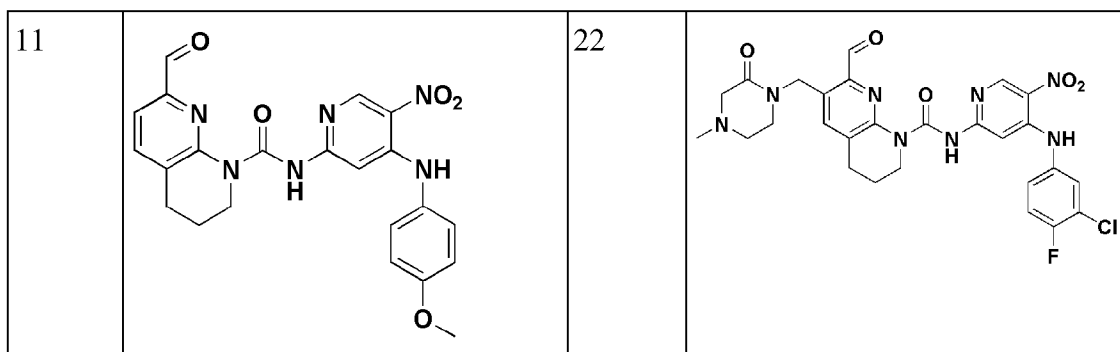
[347] MS(m/z) : 597 [m+1], ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.69 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (t, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 4.97-4.91 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.57 (br s, 2H), 2.92-2.91 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.90-1.86 (m, 2H); HPLC: 5.779 min.

[348]

[349] 상기 실시예 1-22에서 제조한 화합물의 화학구조를 하기 표 1에 나타냈다.

실시예	구조식	실시예	구조식
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	

6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	



[351]

[352] <실험예 1> FGFR 4 저해활성 평가

[353] 본 발명에 따른 화합물의 FGFR 4 효소에 대한 저해활성을 평가하기 위해
하기와 같은 실험을 수행하였다.

[354]

[355] 구체적으로, 본 발명에 따른 실시예 화합물의 FGFR 4 효소활성을 Reaction
Biology사에 의뢰하여 수행하였으며, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[356]

[357] [표2]

실시예	FGFR4(uM)
1	66.9 nM
10	3.39 nM
11	2.24 nM
12	1.13 nM
18	6.84 nM

[358]

[359] 표 2를 살펴보면, 본 발명에 따른 실시예 화합물이 나노몰의 단위농도로 FGFR
4를 저해하는 것을 확인할 수 있다.

[360]

[361] 따라서, 상기 실험예 1에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물, 이의 광학
이성질체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 FGFR을 효과적으로 저해할 수
있고, 이로부터 FGFR 관련질환, 예를 들어 암의 예방 및 치료에 유용하게 사용될
수 있다.

[362]

[363] <실험예 2> 암세포 증식 억제활성 평가

[364] 본 발명에 따른 화합물의 암세포 증식에 대한 억제활성을 평가하기 위해
하기와 같은 실험을 수행하였다.

[365]

[366] Huh-7 세포를, 96-웰 플레이트에 $3 \times 10^3/80 \mu\text{l}$ /웰이 되도록 심어 하루 동안 부착시킨다. 다음날, 3배수로 연속 희석된 9가지 농도(0.0015 - $10 \mu\text{M}$)의 실시예 화합물 및 DMSO 대조군이 포함된 배양액을 $20 \mu\text{l}$ /웰씩 첨가하고 최종농도가 0 - $10 \mu\text{M}$ 이 되도록 한 뒤, 37°C CO_2 배양기에서 72시간 동안 배양한다. 72시간 후, CellTiter-Glo 용액 $50 \mu\text{l}$ 를 각 웰에 첨가하고 2분간 오비탈 셰이킹한 후 10분간 빛이 들지 않는 곳에서 방치한다. 그 후, 어두운 곳에서 각 웰로부터 $100 \mu\text{l}$ 를 화이트 플레이트로 옮겨주고 TECAN 마이크로플레이트 판독기로 integration time 500 ms 조건에서 발광(luminescence)을 측정한다. GI_{50} (Growth inhibition 50%)은 그래프패드 프리즘 6 소프트웨어를 사용하여 계산한다. GI_{50} 을 도출하기 위하여, 화합물을 세포배양액에 첨가하는 시각에 별도로 심은 웰의 발광을 ($3 \times 10^3/100 \mu\text{l}$ /웰) 위와 같은 방법으로 측정한다. T_0 (Time zero)일 때 발광값을 0% 기준으로 하였다. 상기 실험의 결과값을 하기 표3에 나타내었다.

[367]

[368] [표3]

실시예	Huh7 (μM)
1	C
3	C
4	C
5	C
10	C
11	C
12	C
13	B
14	B
15	B
16	B
17	B
18	C
19	A
20	B
21	C
22	B

[369] (상기 표 3에서, 각각 A: $\text{GI}_{50} < 1 \mu\text{M}$, B: $1 \mu\text{M} \leq \text{GI}_{50} \leq 10 \mu\text{M}$, C: $\text{GI}_{50} > 10 \mu\text{M}$ 이다)

[370]

[371] 표 3을 살펴보면, 본 발명의 실시예 화합물이 인간의 간암 세포주인 Huh-7의 증식을 우수하게 저해하고 있는 것을 확인할 수 있다.

[372]

[373] 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 상기 실험예 2에서 확인한 바와 같이, μM 이하의 단위로 암세포의 증식을 억제할 수 있어, 암 질환, 예를 들어 간암의 예방 및 치료를 위한 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[374]

산업상 이용가능성

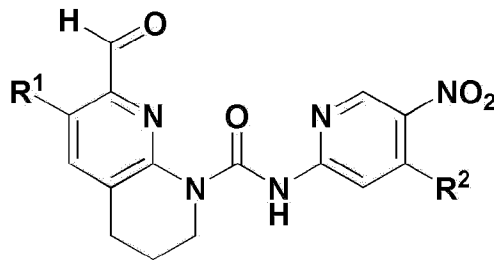
[375] 본 발명에 따른 신규한 피리딘 유도체, 이의 광학 이성질체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은, FGFR(Fibroblast growth factor receptor)를 효과적으로 저해할 수 있어 FGFR 관련 질환, 바람직하게 암의 예방 또는 치료에 유용한 효과가 있다.

[376]

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에 있어서,

R^1 은 수소, 비치환 또는 치환된 6-10각환의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10각환의 헤테로아릴, 또는 $-(CH_2)_n-R^3$ 이고,

상기 치환된 6-10각환의 아릴 또는 5-10각환의 헤테로아릴은 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-6각환의 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환되고, 여기서 상기 치환된 5-6각환의 헤테로사이클로알킬은 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환되고,

상기 R^3 은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-6각환의 비치환 또는 치환된

헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 헤테로사이클로알킬은 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬 및 옥소기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환되고, 상기 n 은 1-3의 정수이고; 및

R^2 는 수소, $-X-R^4$ 또는 $-NR^5R^6$ 이고,

상기 X는 O 또는 S이고,

상기 R^4 는 메톡시로 치환되거나 비치환된 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 5-6각환의 비치환된 헤테로사이클로알킬이고,

상기 R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로 -H 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환 또는 치환된 6-10각환의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10각환의 헤테로아릴, 비치환 또는 치환된 3-10각환의 사이클로알킬, 또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-6각환의 헤테로사이클로알킬이거나,

또는 R⁵ 및 R⁶는 함께 비치환 또는 치환된 4-10각환의 고리를 형성하거나, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-10각환의 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하되, 여기서, 상기 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 고리 또는 치환된 헤테로사이클로알킬 고리는 할로젠, 디C₁₋₃알킬아미노, C₁₋₃ 알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된다).

[청구항 2]

제1항에 있어서,

R¹은 수소, 비치환 또는 치환된 6-8각환의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-8각환의 헤테로아릴, 또는 -(CH₂)_n-R³이고,

상기 치환된 6-8각환의 아릴 또는 5-8각환의 헤테로아릴은 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-6각환의 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환되고, 여기서 상기 치환된 5-6각환의 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환되고,

상기 R³은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-6각환의 비치환 또는 치환된

헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 헤테로사이클로알킬은 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬 및 옥소기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환되고, 상기 n은 1-3의 정수이고; 및

R²는 수소, -X-R⁴ 또는 -NR⁵R⁶이고,

상기 X는 O 또는 S이고,

상기 R⁴는 메톡시로 치환되거나 비치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

상기 R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 -H 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환 또는 치환된 6-8각환의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터

선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된

5-8각환의 헤테로아릴, 비치환 또는 치환된 3-8각환의 사이클로알킬,

또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1-3개의 헤테로 원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-8각환의 헤테로사이클로알킬이거나,

또는 R⁵ 및 R⁶는 함께 비치환 또는 치환된 4-8각환의 고리를 형성하거나,

또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의

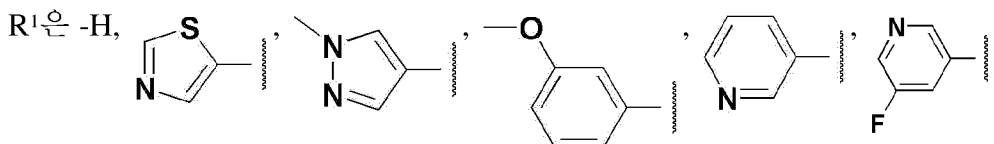
헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-8각환의

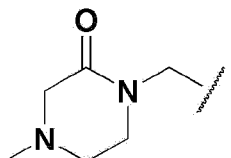
헤테로사이클로알킬 고리를 형성하되,

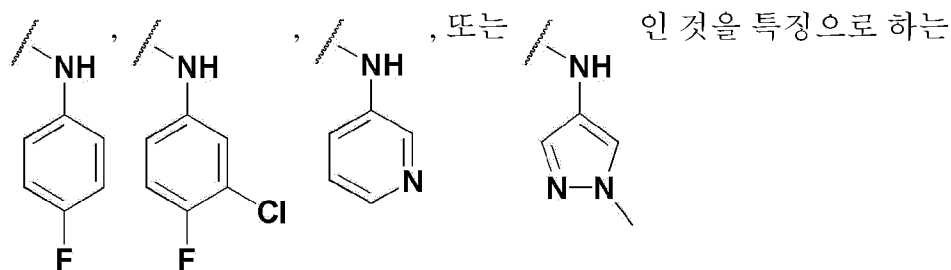
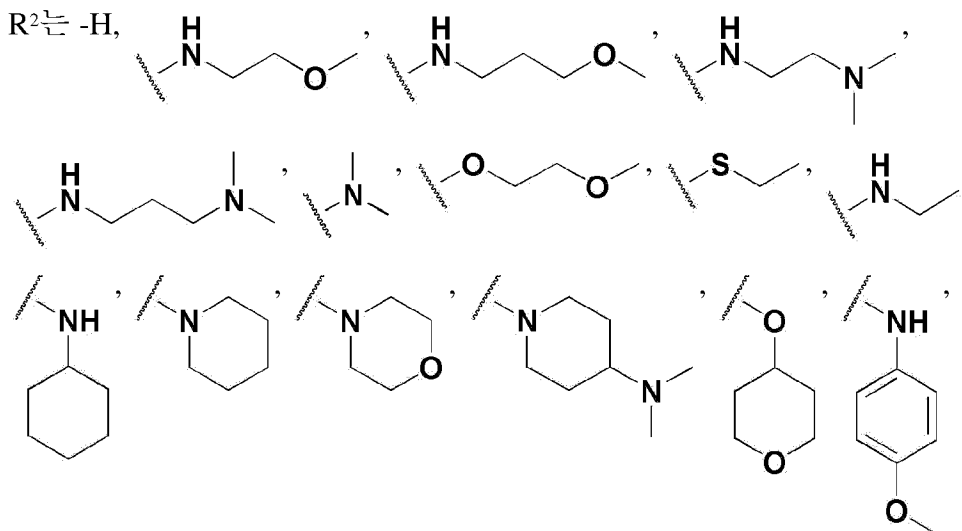
여기서, 상기 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 고리 또는 치환된 헤테로사이클로알킬 고리는 할로젠, 디메틸아미노, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 3]

제1항에 있어서,



또는  이고; 및



화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 4]

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

(1)

7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(싸이아졸-5-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(2)

7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(3)

N-(4-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-(싸이아졸-5-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(4)

7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(3-메톡시페닐)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(5)

7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(피리딘-3-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(6)

N-(4-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-5-니트로피리딘-2-일)-6-(5-플루오로피리딘-3-일)-7-포밀-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(7)

N-(4-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(8)

6-(5-플루오로피리딘-3-일)-7-포밀-N-(4-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(9)

7-포밀-N-(5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(10)

7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(11)

7-포밀-N-(4-((4-메톡시페닐)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(12)

7-포밀-N-(4-((3-메톡시페닐)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(13)

N-(4-(에틸싸이오)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(14)

7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-N-(4-모폴리노-5-니트로피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(15)

7-(디메톡시메틸)-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-N-(5-니트로-4-(피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(16)

N-(4-((4-플루오로페닐)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(17)

N-(4-(사이클로헥실아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(18)

7-포밀-N-(4-((2-메톡시에틸)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(19)

N-(4-(에틸아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(20)

7-포밀-N-(4-((4-메톡시페닐)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티리딘-1(2H)-카복스아미드;

(21)

N-(4-(2-(디메틸아미노)에틸아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티피리딘-1(2H)-카복스아미드; 및

(22)

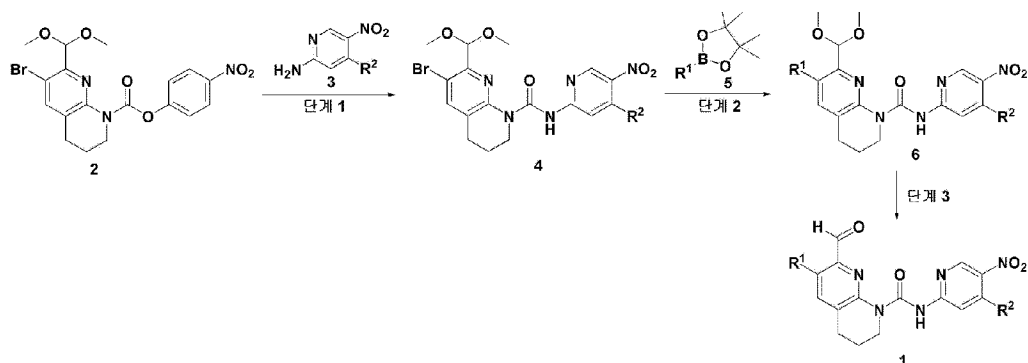
N-(4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-5-니트로피리딘-2-일)-7-포밀-6-((4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)메틸)-3,4-디하이드로-1,8-나프티피리딘-1(2H)-카복스아미드.

[청구항 5] 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물과, 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및 상기 단계 1에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물과, 화학식 5로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 제조한 화학식 6으로 표시되는 화합물로부터 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

R^1 및 R^2 는 각각 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[청구항 6] 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 FGFR(Fibroblast growth factor receptor) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 7] 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 화합물은 FGFR(Fibroblast growth factor receptor)을 억제하여 암을 예방 또는 치료하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

[청구항 9] 제7항에 있어서, 상기 암은 대장암, 간암, 위암, 유방암, 결장암, 췌장암, 두부 또는 경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 식도암, 소장암, 항문부근암, 결장암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 호지킨병, 전립선암, 방광암, 신장암, 수뇨관암, 신장세포암종, 신장골반암종 중추신경계 종양 및 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

[청구항 10] 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/003226

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i, C07D 401/12(2006.01)i, C07D 401/14(2006.01)i, C07D 417/14(2006.01)i, A61K 31/4375(2006.01)i, A61K 31/44(2006.01)i, A61K 31/444(2006.01)i, A61K 31/427(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 471/04; C07D 471/02; C07D 487/04; C07D 413/14; A61P 35/00; C07D 498/04; A61K 31/44; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 417/14; A61K 31/4375; A61K 31/444; A61K 31/427

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus), Google & Keywords: formylidihydronaphthyridine, FGFR, cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015-059668 A1 (NOVARTIS AG.) 30 April 2015 See page 54, lines 4-17, page 156, lines 14-20; claims 1-15; examples 1, 3, 25; and diagram 5.	1-10
A	US 5663181 A (BRU-MAGNIEZ, N. et al.) 02 September 1997 See the entire document.	1-10
A	WO 2013-061080 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LIMITED) 02 May 2013 See the entire document.	1-10
A	KR 10-2011-0046514 A (GENENTECH, INC.) 04 May 2011 See the entire document.	1-10
A	HIERRO, C. et al., "Fibroblast Growth Factor (FGF) Receptor/FGF Inhibitors: Novel Targets and Strategies for Optimization of Response of Solid Tumors", Seminars in Oncology, 2015, vol. 42, no. 6, pages 801-819 See the entire document.	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 JULY 2017 (06.07.2017)

Date of mailing of the international search report

07 JULY 2017 (07.07.2017)

Name and mailing address of the ISA/KR



Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/003226

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2015-059668 A1	30/04/2015	AR 098145 A1	04/05/2016
		AU 2014-338549 A1	14/04/2016
		AU 2014-338549 A8	21/04/2016
		CA 2927252 A1	30/04/2015
		CN 105683188 A	15/06/2016
		CR 20160191 A	01/07/2016
		DO P2016000094 A	15/07/2016
		EA 201690848 A1	31/08/2016
		EP 3060563 A1	31/08/2016
		IL 244819 A	31/05/2016
		JP 2016-534072 A	04/11/2016
		KR 10-2016-0075644 A	29/06/2016
		MX 2016005394 A	12/08/2016
		PE 05462016 A1	26/05/2016
		PH 12016500756 A1	30/05/2016
		SG 11201602183 A	30/05/2016
		SV 2016005186 A	21/11/2016
		US 2015-0119385 A1	30/04/2015
		US 2016-0102092 A1	14/04/2016
		US 2017-0066766 A1	09/03/2017
		US 9266883 B2	23/02/2016
		US 9533988 B2	03/01/2017
		WO 2016-054483 A1	07/04/2016
US 05663181 A	02/09/1997	CN 1125444 A	26/06/1996
		EP 0705261 A1	02/09/1998
		FR 2706898 A1	30/12/1994
		JP 08-511793 A	10/12/1996
		KR 10-1996-0702836 A	23/05/1996
		US 5364860 A	15/11/1994
		WO 95-00513 A1	05/01/1995
WO 2013-061080 A1	02/05/2013	AR 088567 A1	18/06/2014
		AU 2012-328170 A1	22/05/2014
		CA 2853390 A1	02/05/2013
		CL 2014001065 A1	25/07/2014
		CN 104011051 A	27/08/2014
		CO 6940422 A2	09/05/2014
		CR 20140190 A	26/05/2014
		EA 201490891 A1	30/09/2014
		EC SP14013325 A	30/04/2015
		EP 2776435 A1	17/09/2014
		IN 948MUN2014 A	24/04/2015
		JP 2014-534211 A	18/12/2014
		KR 10-2014-0096034 A	04/08/2014
		MX 2014004855 A	21/08/2014
		NZ 622702 A	26/08/2016
		SG 11201401055 A	26/09/2014
		TW 201333004 A	16/08/2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/003226

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2011-0046514 A	04/05/2011	UA 111386 C2	25/04/2016
		US 2014-0288053 A1	25/09/2014
		US 2016-0235744 A1	18/08/2016
		US 9309242 B2	12/04/2016
		UY 34418 A	31/05/2013
		AU 2009-276339 A1	04/02/2010
		AU 2009-276339 A8	03/03/2011
		AU 2009-276339 B2	07/06/2012
		CA 2729045 A1	04/02/2010
		CN 102171194 A	31/08/2011
		EP 2318377 A1	11/05/2011
		EP 2318377 B1	21/08/2013
		IL 210462 A	31/03/2011
		JP 2011-529920 A	15/12/2011
		US 2010-0069357 A1	18/03/2010
		US 2012-0165313 A1	28/06/2012
		US 8163763 B2	24/04/2012
		WO 2010-014939 A1	04/02/2010

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 471/04(2006.01)i, C07D 401/12(2006.01)i, C07D 401/14(2006.01)i, C07D 417/14(2006.01)i, A61K 31/4375(2006.01)i, A61K 31/44(2006.01)i, A61K 31/444(2006.01)i, A61K 31/427(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 471/04; C07D 471/02; C07D 487/04; C07D 413/14; A61P 35/00; C07D 498/04; A61K 31/44; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 417/14; A61K 31/4375; A61K 31/444; A61K 31/427

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부검색 시스템), STN (Registry, Caplus), Google & 키워드: 포밀다하이드로나프티리딘, FGFR, 암

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2015-059668 A1 (NOVARTIS AG) 2015.04.30 페이지 54, 라인 4-17, 페이지 156, 라인 14-20; 청구항 1-15; 실시예 1, 3, 25; 및 도식 5 참조.	1-10
A	US 5663181 A (BRU-MAGNIEZ, N. 등) 1997.09.02 전체 문헌 참조.	1-10
A	WO 2013-061080 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LIMITED) 2013.05.02 전체 문헌 참조.	1-10
A	KR 10-2011-0046514 A (제넨테크, 인크.) 2011.05.04 전체 문헌 참조.	1-10
A	HIERRO, C. 등, "Fibroblast Growth Factor (FGF) receptor/FGF inhibitors: novel targets and strategies for optimization of response of solid tumors", Seminars in Oncology, 2015, 42권, 6호, 페이지 801-819 전체 문헌 참조.	1-10

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2017년 07월 06일 (06.07.2017)

국제조사보고서 발송일

2017년 07월 07일 (07.07.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

박정민

전화번호 +82-42-481-3516



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2015-059668 A1	2015/04/30	AR 098145 A1 AU 2014-338549 A1 AU 2014-338549 A8 CA 2927252 A1 CN 105683188 A CR 20160191 A DO P2016000094 A EA 201690848 A1 EP 3060563 A1 IL 244819 A JP 2016-534072 A KR 10-2016-0075644 A MX 2016005394 A PE 05462016 A1 PH 12016500756 A1 SG 11201602183 A SV 2016005186 A US 2015-0119385 A1 US 2016-0102092 A1 US 2017-0066766 A1 US 9266883 B2 US 9533988 B2 WO 2016-054483 A1	2016/05/04 2016/04/14 2016/04/21 2015/04/30 2016/06/15 2016/07/01 2016/07/15 2016/08/31 2016/08/31 2016/05/31 2016/11/04 2016/06/29 2016/08/12 2016/05/26 2016/05/30 2016/05/30 2016/11/21 2015/04/30 2016/04/14 2017/03/09 2016/02/23 2017/01/03 2016/04/07
US 05663181 A	1997/09/02	CN 1125444 A EP 0705261 A1 FR 2706898 A1 JP 08-511793 A KR 10-1996-0702836 A US 5364860 A WO 95-00513 A1	1996/06/26 1998/09/02 1994/12/30 1996/12/10 1996/05/23 1994/11/15 1995/01/05
WO 2013-061080 A1	2013/05/02	AR 088567 A1 AU 2012-328170 A1 CA 2853390 A1 CL 2014001065 A1 CN 104011051 A CO 6940422 A2 CR 20140190 A EA 201490891 A1 EC SP14013325 A EP 2776435 A1 IN 948MUN2014 A JP 2014-534211 A KR 10-2014-0096034 A MX 2014004855 A NZ 622702 A SG 11201401055 A TW 201333004 A	2014/06/18 2014/05/22 2013/05/02 2014/07/25 2014/08/27 2014/05/09 2014/05/26 2014/09/30 2015/04/30 2014/09/17 2015/04/24 2014/12/18 2014/08/04 2014/08/21 2016/08/26 2014/09/26 2013/08/16

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2011-0046514 A	2011/05/04	UA 111386 C2	2016/04/25
		US 2014-0288053 A1	2014/09/25
		US 2016-0235744 A1	2016/08/18
		US 9309242 B2	2016/04/12
		UY 34418 A	2013/05/31
		AU 2009-276339 A1	2010/02/04
		AU 2009-276339 A8	2011/03/03
		AU 2009-276339 B2	2012/06/07
		CA 2729045 A1	2010/02/04
		CN 102171194 A	2011/08/31
		EP 2318377 A1	2011/05/11
		EP 2318377 B1	2013/08/21
		IL 210462 A	2011/03/31
		JP 2011-529920 A	2011/12/15
		US 2010-0069357 A1	2010/03/18
		US 2012-0165313 A1	2012/06/28
		US 8163763 B2	2012/04/24
		WO 2010-014939 A1	2010/02/04