



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0129729

(43) 공개일자 2015년11월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4375 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/4375 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7024835

(22) 출원일자(국제) 2014년03월12일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년09월10일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/024922

(87) 국제공개번호 WO 2014/159733

국제공개일자 2014년10월02일

(30) 우선권주장

61/782,185 2013년03월14일 미국(US)

(71) 출원인

큐어제닉스 인크.

중국, 광둥 510663, 광저우, 싸이언스 씨티, 인터
내셔널 비즈니스 인큐베이터, 10 플로어, 빌딩 D

(72) 발명자

안 송주

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 아발론 애
비뉴 1002

(74) 대리인

김진희, 김태홍

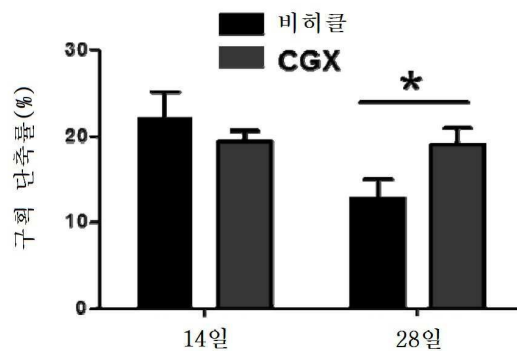
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 섬유증 질환 치료용 화합물

(57) 요약

본 발명은 WNT 신호 전달 경로의 저해제로서의 화합물뿐만 아니라 이를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 화합물의 섬유증의 치료에서의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/47 (2013.01)
A61K 31/497 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
A61K 31/501 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/541 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/20 (2013.01)

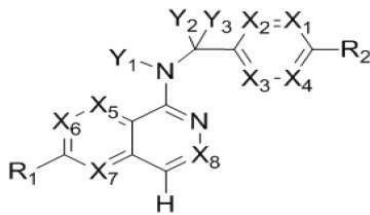
명세서

청구범위

청구항 1

섬유증 관련 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 섬유증 관련 질환을 치료하는 방법으로서,

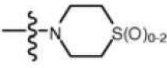
치료적 유효량의 하기 화학식의 화합물 또는 그의 생리적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 섬유증 관련 질환의 치료 방법:

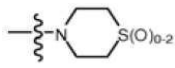


식 중,

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 은 독립적으로 CR₄ 또는 N이고;

Y_1 은 수소 또는 CR₄이고; Y_2 , Y_3 은 독립적으로 수소, 할로 또는 CR₃이며;

R_1 은 몰폴린일, 피페라진일, 퀴놀린일, , 아릴, C₁₋₆ 헤테로사이클, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

R_2 는 수소, 할로, 몰폴린일, 피페라진일, 퀴놀린일, , 아릴, C₁₋₆ 헤테로사이클, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴이며;

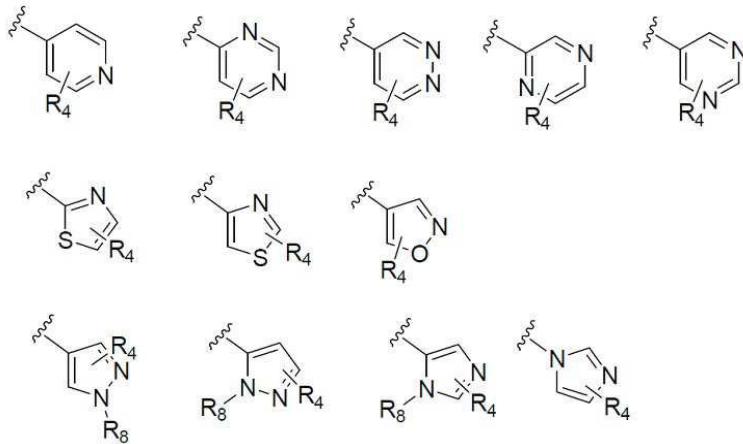
R_3 은 수소; 할로; 사이아노; C₁₋₆ 알킬; 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시이고;

R_4 는 수소, 할로, C₁₋₆알콕시, -S(O)₂R₅, -C(O)OR₅, -C(O)R₅, -C(O)NR₆R₇, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일 또는 C₂₋₆ 알킨일이 되, 이들 각각은 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환될 수 있으며;

R_5 , R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일 또는 C₂₋₆ 알킨일이 되, 이들 각각은 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환될 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 5 또는 6원 헤테로아릴은 하기로부터 선택되는, 섬유증 관련 질환의 치료 방법:



식 중,

R_4 는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, $-S(O)_2R_5$, $-C(O)OR_5$, $-C(O)R_5$, $-C(O)NR_6R_7$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 또는 C_{2-6} 알킨일이 되, 이들 각각은 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환될 수 있고;

R_5 , R_6 및 R_7 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 또는 C_{2-6} 알킨일이 되, 이들 각각은 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환될 수 있으며; 그리고

R_8 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 1 또는 2개의 R_4 기로 치환되는, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 상기 치환체기들 중의 원자는 H , 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}I 및/또는 ^{123}I 인, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기로부터 선택되는, 섬유증 관련 질환의 치료 방법:

N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

N-((5-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-2-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

N-(4-몰폴리노벤질)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

N-((6-몰폴리노피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

N-((6-(2-메틸몰폴리노)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

N-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

4-(5-(((7-페닐퀴나졸린-4-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)티오몰폴린 1,1-다이옥사이드;

N-((6-(6-메틸피리딘-3-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

N-((6-(5-메틸피리딘-3-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

7-페닐-N-((6-(피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 7-페닐-N-((6-(피리딘-3-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 7-페닐-N-((6-(피리딘-2-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 7-페닐-N-((6-(피리다진-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 7-페닐-N-((6-(피라진-2-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 7-페닐-N-((6-(피리미딘-5-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 N-((6-(2-플루오로피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
 N-((6-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
 N-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
 N-((5-(6-메틸피리딘-3-일)피리딘-2-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
 N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
 N-(4-(2-플루오로피리딘-4-일)벤질)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
 N-벤질-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-(4-메틸벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-(4-메톡시벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-(4-플루오로벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-(4-클로로벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-(4-브로모벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
 4-((7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일아미노)메틸)벤조나이트릴; N-(4-몰폴리노벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-(4-페닐벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-(3-플루오로-4-페닐벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-(4-(3-플루오로페닐)벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
 7-(3-플루오로페닐)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 7-(3-클로로페닐)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-m-톨릴퀴나졸린-4-아민;
 3-(4-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸아미노)퀴나졸린-7-일)벤조나이트릴;
 4-(4-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸아미노)퀴나졸린-7-일)벤조나이트릴;
 7-(2-메틸피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 7-(6-메틸피리딘-3-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 7-(5-메틸피리딘-3-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피리딘-2-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피리다진-4-일)퀴나졸린-4-아민;

N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피라진-2-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피리미딘-5-일)퀴나졸린-4-아민;
 7-(2-플루오로피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 7-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 7-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 7-(3-메틸피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-몰폴리노퀴나졸린-4-아민;
 N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
 7-(4-메틸피페라진-1-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 1-(4-(4-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸아미노)퀴나졸린-7-일)피페라진-1-일)에탄온;
 4-(4-(((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)아미노)퀴나졸린-7-일)티오폴폴린 1,1-다이옥사이드;
 7-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 7-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 1-(4-(4-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸아미노)퀴나졸린-7-일)피페리딘-1-일)에탄온;
 N-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-7-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)퀴나졸린-4-아민;
 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 7-(아이소옥사졸-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
 N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(티아졸-2-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-(3-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-(3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-(피라진-2-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-(2-플루오로피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-(4-; (2-메틸; 피리딘-4-일)벤질)-7-몰폴리노퀴나졸린-4-아민;
 2-(3-플루오로페닐)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
 2-(3-플루오로페닐)-N-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
 2-(3-플루오로페닐)-N-(3-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
 N-(3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2-(3-플루오로페닐)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
 N-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-2-(2-메틸피리딘-4-일)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
 N-(3-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2-(2-메틸피리딘-4-일)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
 N-(3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2-(2-메틸피리딘-4-일)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
 N-((2',3-다이메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(피라진-2-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 6-(2-메틸몰폴리노)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 (S)-6-(2-메틸몰폴리노)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 (R)-6-(2-메틸몰폴리노)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 1-(4-(8-((4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)아미노)-2,7-나프티리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄온;

6-(1H-이미다졸-1-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 6-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(1H-테트라졸-5-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 6-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(티아졸-5-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(옥사졸-5-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 N-((2',3-다이메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(5-메틸피리딘-3-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 N-((2',3-다이메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 N-((3-플루오로-2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 N-((2',3-다이메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(5-플루오로피리딘-3-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 N-(3-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(피라진-2-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 N-(3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(피라진-2-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 메틸 4-(8-((4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)아미노)-2,7-나프티리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트;
 4-(8-((4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)아미노)-2,7-나프티리딘-3-일)피페라진-2-온;
 2-(4-(8-((4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)아미노)-2,7-나프티리딘-3-일)피페라진-1-일)아세트나이트릴;
 2-메틸-4-(4-(((6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-일)아미노)메틸)페닐)피리딘 1-옥사이드;
 6-(2-클로로피리딘-4-일)-N-((2',3-다이메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 6-(2-클로로피리딘-4-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 2'-메틸-4-(((6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-일)아미노)메틸)-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온;
 2-(2-메틸피리딘-4-일)-5-(((6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-일)아미노)메틸)벤조나이트릴;
 N-(3-메톡시-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 N-((3-클로로-2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
 2'-메틸-5-(((6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-일)아미노)메틸)-[2,4'-바이피리딘]-3-카보나이트릴;
 N-(4-(2-(다이플루오로메틸)피리딘-4-일)벤질)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 경구 조성물, 주사가능한 조성물 또는 좌제인, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 경구 조성물이고 정제 또는 젤라틴 캡슐인, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 희석제, 윤활제, 결합제, 붕해제, 또는 첨가제, 또는 이들의 조합물을

포함하는, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 희석제는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로스 및/또는 글라이신인, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 윤활제는 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘염 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌글라이콜인, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 12

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 결합제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가메이쓰(tragamayth), 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈인, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 13

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 봉해제는 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨염, 또는 발포성 혼합물인, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 14

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 첨가제는 흡수제, 착색제, 향미제 및/또는 감미제인, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 15

제7항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 주사가 가능한 조성물이고 수성 등장성 용액 또는 현탁액인, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 16

제7항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 좌제이고 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조되는, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 17

제9항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 애주번트를 더 포함하되, 상기 애주번트는 보존제, 안정제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제인, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 가용화제, 안정제, 긴장성 증강제, 완충제 및/또는 보존제를 더 함유하는, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 국소 적용용이고 수용액, 연고, 크림 또는 겔인, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 상기 치료적 유효량은 1일 용량으로 약 0.03 내지 2.5 mg/kg(체중)인, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 화합물의 상기 치료적 유효량은 인간에 대해서 약 0.5mg 내지 약 500mg인, 섬유증 관련

질환의 치료 방법.

청구항 22

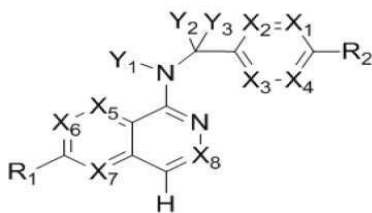
제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 억제학적 조성물은 장으로, 경구로, 비경구로, 국소로 또는 비강 혹은 좌약 형태로 투여되는, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 섬유증 질환은 MI 후의 심근 섬유증 및 비대 성장을 포함하는 심근 리모델링, 폐 섬유증, 간 섬유증, 피부 섬유증 또는 신장 섬유증인, 섬유증 관련 질환의 치료 방법.

청구항 24

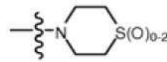
섬유증 질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물의 용도로서, 상기 화합물은 하기 화학식을 갖거나 또는 그의 생리적으로 허용 가능한 염인, 용도:

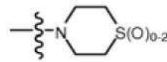


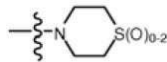
식 중,

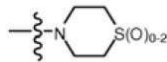
$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8$ 은 독립적으로 CR_4 또는 N이고;

Y_1 은 수소 또는 CR_4 이고; Y_2, Y_3 은 독립적으로 수소, 할로 또는 CR_3 이며;



R_1 은 몰폴린일, 피페라진일, 퀴놀린일, , 아릴, C_{1-6} 헤테로사이클, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴이고;



R_2 는 수소, 할로, 몰폴린일, 피페라진일, 퀴놀린일, , 아릴, C_{1-6} 헤테로사이클, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴이며;

R_3 은 수소; 할로; 사이아노; C_{1-6} 알킬; 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시이고;

R_4 는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, $-S(O)_2R_5$, $-C(O)OR_5$, $-C(O)R_5$, $-C(O)NR_6R_7$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 또는 C_{2-6} 알킨일이 되, 이들 각각은 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환될 수 있으며;

R_5, R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 또는 C_{2-6} 알킨일이되, 이들 각각은 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환될 수 있다.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 섬유증 질환은 MI 후의 심근 섬유증 및 비대 성장을 포함하는 심근 리모델링, 폐 섬유증, 간 섬유증, 피부 섬유증, 또는 신장 섬유증인, 용도.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원에 대한 상호 참조

[0001]

[0002] 본 출원은 미국 가특허 출원 제61/782,185호(출원일: 2013년 3월 14일)의 유익 및 이에 대한 우선권을 주장하며, 이 기초출원의 전체 개시내용은 그의 전문이 참고로 본 명세서에 병합된다.

[0003] **발명의 기술분야**

[0004] 본 발명은 WNT 신호 전달 경로의 억제제로서의 화합물뿐만 아니라 이를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 화합물의 섬유증 질환의 치료에서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 섬유증은 회복 또는 반응 과정에서 기관 또는 조직에서 과도한 섬유 결합 조직의 형성이다. 섬유증은 지속 감염, 자가면역 반응, 알러지 반응, 화학적 상해, 방사선 및 조직 손상을 포함하는 다양한 자극에 의해 유도되는 만성 염증 반응의 최종 결과이다. 섬유증은 세포의 기질(ECM)의 축적 및 개조를 특징으로 한다. 명백한 병인적 및 임상적 차이를 가짐에도 불구하고, 대부분의 만성 섬유증 장애는 성장 인자, 단백질분해 효소, 혈관신생 인자 및 섬유생성 사이토카인의 생산을 지속시키는 지속적 자극을 공통으로 지니며, 이들 인자는 함께 결합 조직 요소들, 특히 콜라겐 및 프로테오글라이칸의 침착을 자극시켜 정상 조직 구조를 지속적으로 리모델링시키고 파괴시킨다.

[0006] 폐 섬유증, 전신성 경화증, 간경변, 심혈관 질환, 진행성 신장 질환 및 황반 변성을 포함하는 섬유증 질환은, 이환율 및 사망률의 주된 원인이고 모든 조직 및 기관계에 영향을 미칠 수 있다. 섬유증 조직 리모델링은 또한 암 전이에 영향을 미치고 이식 수용체에서의 만성 이식 거부를 가속시킬 수 있다.

[0007] WNT 신호전달은 성체 동물에서의 배아발생 및 항상성 둘 다에 중요하다. WNT 경로는 일반적으로 하기 과정을 조절하는 단백질의 네트워크로 구성된다: 1. WNT 단백질의 생산 및 분비; 2. WNT의 세포 수용체와의 결합; 및 3. 상호작용에 의해 촉발된 생화학적 반응의 세포내 전달(Mikels and Nusse, 2006; MacDonald, 2009; Moon, 2005).

[0008] WNT 단백질이 세포 표면 공-수용체 프리즐드(Frizzled) LRP5/6에 결합함으로써 촉발되는 소위 표준 WNT 경로는 핵에 도달하는 β -카테닌 양의 변화를 야기하며, 핵에서 그것은 TCF/LEF 패밀리의 전사 인자와 상호작용하여 특정 유전자의 전사를 촉진한다.

[0009] 다른 세트의 세포내 단백질에 의해 전달되는 비-표준 WNT 경로는 곤충에서의 평면 세포 극성(planar cell polarity) 및 척추동물에서의 낭배형성(gastrulation)과 같은 몇 가지 공정을 제어한다.

[0010] WNT 신호전달은 또한 배아 및 성체 줄기 세포의 다능성 및 분화를 제어하는 역할을 하는 것으로 공지되어 있다(Nusse, 2008). 예를 들어, 낭배형성 동안 원시선(primitive streak)의 형성은 배양체(embryoid body)에서의 국지화된 WNT 활성화와 연관되었다(Ten Berge, 2008). 심장 세포, 체장 베타 세포, 도파민작용 뉴런 그리고 배아 줄기 세포 또는 iPS 세포 유래의 간세포와 같은 많은 세포 유형의 유도체화는 WNT 조절에 의해 영향을 받는다(Yang, 2008; D'Amour, 2006; Inestrosa and Arenas, 2010; Sullivan, 2010). WNT 경로는 골 형성 및 연골형성과 같은 골격 조직 발달에서 특히 중요한 역할을 한다(Hoepfner, 2009; Chun, 2008). WNT 신호전달은 또한 성인 중추신경계의 신경재생과 연관되어 있다(Lie, 2005).

[0011] 질환은 변경된 WNT 경로 활성으로부터 발생할 수 있다. 예를 들어, 표준 WNT 경로의 과활성화는 비정상적인 세포 성장을 야기할 수 있다(Reya and Clevers, 2005). 특히, 결장직장암의 90%는 WNT/ β -카테닌 경로의 억제제인 선종증 결장 폴립증(APC) 유전자의 손실에 의해 개시된다(Kinzler and Vogelstein, 1996). WNT 단백질의 발현 증가 및 정상적으로 WNT 단백질 기능을 억제하는 세포의 저해제의 손실은 WNT-의존적 종양을 야기할 수 있다(Polakakis, 2007). 한편, 비-표준 WNT 경로 역시 특정 암의 진행에서 역할을 하는 것으로 나타났다(Camilli and Weeraratna, 2010). 보다 최근에, WNT 신호전달은 또한 암 줄기세포와 연관되어 있다(Takahashi-Yanaga and Kahn, 2010).

[0012] 증거는 Wnt-매개된 신호 전달 경로를 표적화하는 것이 광범위한 질환에서 치료적으로 유용할 것임을 제시한다(Barker and Clevers, 2006). 표준 Wnt 경로의 항시적 활성화를 초래하는 APC, 베타-카테닌 또는 악신-1(axin-1)의 돌연변이는 결장직장암, 흑색종, 간세포 암종, 위암, 난소암 등을 포함하는 다양한 인간 암에서 중요한 사건이다(Polakakis, 2007). 유전적 또는 화학적 접근법을 이용하는 다양한 암에서의 Wnt 경로의 차단은 비정상적인 세포 성장을 없애는 것으로 나타났다(Herbst and Kolligs, 2007). 더욱이, 이 경로의 저해는 암 세포의 성장을 지속시키고 전이를 가능하게 하는 세포에 직접 영향을 미칠 수 있으며, 전통적인 화학요법에 내성이 있는 것

으로 여겨지는 세포에 직접 영향을 미칠 수 있다.

[0013] 수용체의 하류에 있는 유전자 산물의 돌연변이에 의해 야기되는 활성화 외에도, 다른 기전에 의해 야기된 비정상적인 Wnt 경로 활성화는 광범위한 암과 연관되어 왔다. 이들 암은 폐(소세포 및 비소세포), 유방, 전립선, 카르시노이드, 방광, 암종, 식도, 난소, 자궁경부, 자궁내막, 중피종, 흑색종, 육종, 골육종, 지방육종, 갑상선, 유전종, 급성 골수구성 백혈병(AML) 및 만성 골수구성 백혈병(CML)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 현재 상향조절된 자가분비 또는 측분비 Wnt 신호전달에 의존적인 암 세포의 다수의 예가 있으며, 골육종, 유방암, 두경부암 및 난소암 유래의 세포주들은 자가분비 또는 측분비 Wnt 신호전달에 의해 세포자멸사로부터 보호받는 것으로 나타났다(Kansara, 2009; Bafico, 2004; Akiri, 2009; DeAlmeida, 2007; Chan, 2007; Chen, 2009; Rhee, 2002).

[0014] 더욱이, 비정상적인 Wnt 경로는 섬유증의 발달과 관련되어 왔으며, 이는 폐 섬유증, 예컨대, 특발성 폐 섬유증 및 방사선-유도된 섬유증, 신장 섬유증 및 간 섬유증(Morrissey, 2003; Hwang, 2009; Cheng, 2008), 및 심근 섬유증(심장 섬유증)(Duan J. et al., Wnt1/ β catenin injury response activates the epicardium and cardiac fibroblasts to promote cardiac repair. EMBO J. 2011 Nov 15;31(2):429-42)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

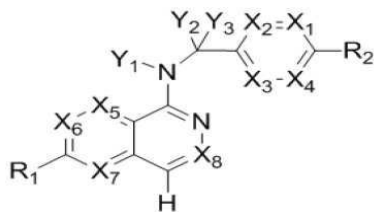
[0015] 비정상적인 WNT 신호전달과 연관된 다른 장애들은, 골다공증 및 골관절염과 같은 골 및 연골장애, 비만 연관된 II형 당뇨병, 그리고 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다(Hoepfner, 2009; Ouchi, 2010; Blom, 2010; Boonen, 2009). WNT 신호전달은 또한 HSC의 자가-재생 및 유지에 기여하며, 기능부전성 WNT 신호전달은 백혈병 및 다양한 다른 혈액 관련 암과 같은 HSC로부터 기인하는 다양한 장애의 원인이다(Reya, 2005).

[0016] 따라서, WNT-의존적 세포 반응을 조절하는 방법 및 화합물의 확인은 상기 경로의 비정상적인 활성화와 연관된 질환의 생리적 기능 및 치료적 치료를 조절하기 위한 길을 제공할 수 있다.

발명의 내용

[0017] 본 발명은 일반적으로 화합물 및 그의 약제학적 조성물(해당 화합물은 WNT 신호전달 저해제로서 이용됨), 그리고 이러한 화합물의 섬유증 질환 등과 같은 질환의 치료를 위한 용도를 제공한다.

[0018] 일 양상에 있어서, 본 발명은 섬유증 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 섬유증 질환을 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 치료적 유효량의 하기 화학식의 화합물 또는 그의 생리적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다:

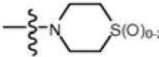


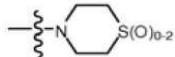
[0019]

[0020] 식 중,

[0021] $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8$ 은 독립적으로 CR_4 또는 N이고;

[0022] Y_1 은 수소 또는 CR_4 이고; Y_2, Y_3 는 독립적으로 수소, 할로 또는 CR_3 이며;

[0023] R_1 은 몰폴린일, 피페라진일, 퀴놀린일, , 아릴, C_{1-6} 헤테로사이클, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

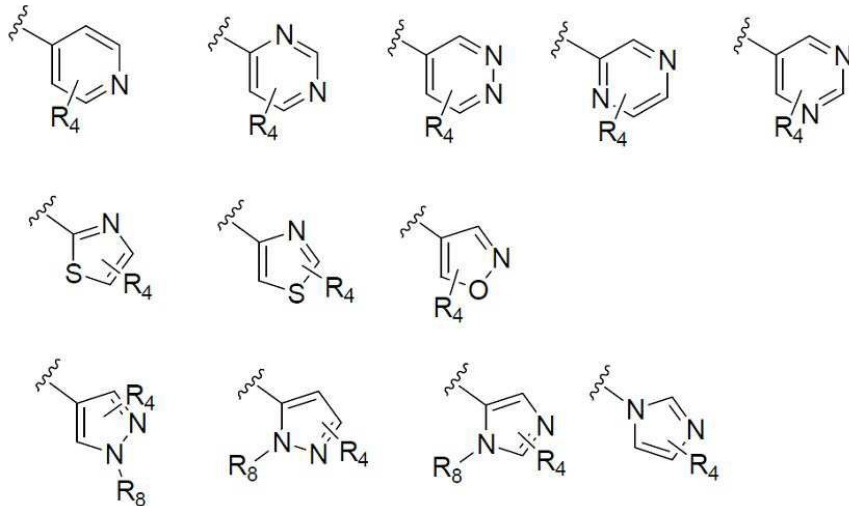
[0024] R_2 는 수소, 할로, 몰폴린일, 피페라진일, 퀴놀린일, , 아릴, C_{1-6} 헤테로사이클, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴이며;

[0025] R_3 은 수소; 할로; 사이아노; C_{1-6} 알킬; 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시이고;

[0026] R_4 는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, $-S(O)_2R_5$, $-C(O)OR_5$, $-C(O)R_5$, $-C(O)NR_6R_7$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 또는 C_{2-6} 알킨일이 되, 이들 각각은 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0027] R_5 , R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 또는 C_{2-6} 알킨일이되, 이들 각각은 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0028] 몇몇 실시형태에 있어서, 5 또는 6원 헤테로아릴은 하기로부터 선택된다:



[0029]

[0030] 식 중,

[0031] R_4 는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, $-S(O)_2R_5$, $-C(O)OR_5$, $-C(O)R_5$, $-C(O)NR_6R_7$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 또는 C_{2-6} 알킨일이 되, 이들 각각은 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0032] R_5 , R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 또는 C_{2-6} 알킨일이되, 이들 각각은 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환될 수 있으며; 그리고

[0033] R_8 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0034] 몇몇 실시형태에 있어서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 1 또는 2개의 R_4 기로 치환된다.

[0035] 몇몇 실시형태에 있어서, 임의의 치환체기 내의 원자는 H , 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}I 및/또는 ^{123}I 이다.

[0036] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물은, N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

[0037] N-((5-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-2-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

[0038] N-(4-몰폴리노벤질)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

[0039] N-((6-몰폴리노피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

[0040] N-((6-(2-메틸몰폴리노)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

[0041] N-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

[0042] 4-(5-(((7-페닐퀴나졸린-4-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)티오몰폴린 1,1-다이옥사이드;

[0043] N-((6-(6-메틸피리딘-3-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

[0044] N-((6-(5-메틸피리딘-3-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

- [0045] 7-페닐-N-((6-(피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0046] 7-페닐-N-((6-(피리딘-3-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0047] 7-페닐-N-((6-(피리딘-2-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0048] 7-페닐-N-((6-(피리다진-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0049] 7-페닐-N-((6-(피라진-2-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0050] 7-페닐-N-((6-(피리미딘-5-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0051] N-((6-(2-플루오로피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0052] N-((6-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0053] N-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0054] N-((5-(6-메틸피리딘-3-일)피리딘-2-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0055] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0056] N-(4-(2-플루오로피리딘-4-일)벤질)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0057] N-벤질-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0058] N-(4-메틸벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0059] N-(4-메톡시벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0060] N-(4-플루오로벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0061] N-(4-클로로벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0062] N-(4-브로모벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0063] N-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0064] 4-((7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일아미노)메틸)벤조나이트릴; N-(4-몰폴리노벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0065] N-(4-페닐벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0066] N-(3-플루오로-4-페닐벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0067] N-(4-(3-플루오로페닐)벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0068] 7-(3-플루오로페닐)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0069] 7-(3-클로로페닐)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0070] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-m-톨릴퀴나졸린-4-아민;
- [0071] 3-(4-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸아미노)퀴나졸린-7-일)벤조나이트릴;
- [0072] 4-(4-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸아미노)퀴나졸린-7-일)벤조나이트릴;
- [0073] 7-(2-메틸피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0074] 7-(6-메틸피리딘-3-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0075] 7-(5-메틸피리딘-3-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0076] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피리딘-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0077] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0078] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0079] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피리다진-4-일)퀴나졸린-4-아민;

- [0080] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피라진-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0081] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피리미딘-5-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0082] 7-(2-플루오로피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0083] 7-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0084] 7-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0085] 7-(3-메틸피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0086] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-몰폴리노퀴나졸린-4-아민;
- [0087] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0088] 7-(4-메틸피페라진-1-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0089] 1-(4-(4-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸아미노)퀴나졸린-7-일)피페라진-1-일)에탄온;
- [0090] 4-(4-(((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)아미노)퀴나졸린-7-일)티오폴폴린 1,1-다이옥사이드;
- [0091] 7-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0092] 7-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0093] 1-(4-(4-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸아미노)퀴나졸린-7-일)피페리딘-1-일)에탄온;
- [0094] N-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-7-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0095] 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0096] 7-(아이소옥사졸-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0097] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(티아졸-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0098] N-(3-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0099] N-(3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0100] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-(피라진-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0101] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-(2-플루오로피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0102] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-몰폴리노퀴나졸린-4-아민;
- [0103] 2-(3-플루오로페닐)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
- [0104] 2-(3-플루오로페닐)-N-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
- [0105] 2-(3-플루오로페닐)-N-(3-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
- [0106] N-(3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2-(3-플루오로페닐)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
- [0107] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
- [0108] N-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-2-(2-메틸피리딘-4-일)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
- [0109] N-(3-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2-(2-메틸피리딘-4-일)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
- [0110] N-(3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2-(2-메틸피리딘-4-일)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
- [0111] N-((2',3-다이메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(피라진-2-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0112] 6-(2-메틸몰폴리노)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0113] (S)-6-(2-메틸몰폴리노)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0114] (R)-6-(2-메틸몰폴리노)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0115] 1-(4-(8-((4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)아미노)-2,7-나프티리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄온;

- [0116] 6-(1H-이미다졸-1-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0117] 6-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0118] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(1H-테트라졸-5-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0119] 6-(5-메틸-1,3,4-옥사다이아졸-2-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0120] 6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0121] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(티아졸-5-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0122] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(옥사졸-5-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0123] N-((2',3-다이메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(5-메틸피리딘-3-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0124] N-((2',3-다이메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0125] N-((3-플루오로-2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0126] N-((2',3-다이메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(5-플루오로피리딘-3-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0127] N-(3-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(피라진-2-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0128] N-(3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(피라진-2-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0129] 메틸 4-(8-((4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)아미노)-2,7-나프티리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트;
- [0130] 4-(8-((4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)아미노)-2,7-나프티리딘-3-일)피페라진-2-온;
- [0131] 2-(4-(8-((4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)아미노)-2,7-나프티리딘-3-일)피페라진-1-일)아세트나이트릴;
- [0132] 2-메틸-4-(4-(((6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-일)아미노)메틸)페닐)피리딘 1-옥사이드;
- [0133] 6-(2-클로로피리딘-4-일)-N-((2',3-다이메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0134] 6-(2-클로로피리딘-4-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0135] 2'-메틸-4-(((6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-일)아미노)메틸)-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온;
- [0136] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-5-(((6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-일)아미노)메틸)벤조나이트릴;
- [0137] N-(3-메톡시-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0138] N-((3-클로로-2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0139] 2'-메틸-5-(((6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-일)아미노)메틸)-[2,4'-바이피리딘]-3-카보나이트릴;
- [0140] N-(4-(2-(다이플루오로메틸)피리딘-4-일)벤질)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민으로부터 선택된다.
- [0141] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 경구 조성물, 주사가능한 조성물 또는 좌제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 경구 조성물이고 정제 또는 젤라틴 캡슐이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 희석제, 율활제, 결합제, 붕해제, 또는 첨가제, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 희석제는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로스 및/또는 글라이신이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 율활제는 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘염 혹은 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글라이콜이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 결합제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가메이쓰(tragamayth), 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 붕해제는 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨염, 또는 발포성 혼합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 첨가제는 흡수제, 착색제, 향미제 및/또는 감미제이다.
- [0142] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 주사가능한 조성물이고 수성 등장성 용액 또는 현탁액이다.
- [0143] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 좌제이고 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 애주번트를 더 포함하되, 여기서 애주번트는 보존제, 안정제, 습윤제 또는 유

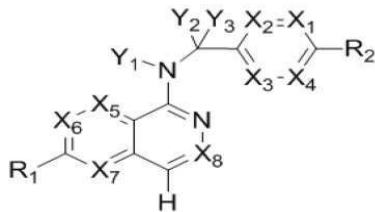
화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 가용화제, 안정제, 긴장성 증강제, 완충제 및/또는 보존제를 더 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 국소 적용을 위한 것이고, 수용액, 연고, 크림 또는 젤이다.

[0144] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물의 치료적 유효량은 1일 용량으로 약 0.03 내지 2.5 mg/kg(체중)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물의 치료적 유효량은 인간에 대해서 약 0.5mg 내지 약 500mg이다.

[0145] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 장으로, 경구로, 비경구로, 국소로 또는 비강 혹은 좌약 형태로 투여된다.

[0146] 몇몇 실시형태에 있어서, 섬유증 질환은 MI 후의 심근 섬유증 및 비대 성장을 포함하는 심근 리모델링, 폐 섬유증, 간 섬유증, 피부 섬유증 또는 신장 섬유증이다.

[0147] 또 다른 양상에서, 본 발명은 섬유증 질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물의 용도를 제공하되, 여기서 상기 화합물은 하기 하기 화학식을 갖거나 또는 그의 생리적으로 허용 가능한 염이다:

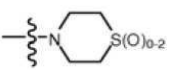



[0148]

[0149] 식 중,

[0150] $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8$ 은 독립적으로 CR_4 또는 N이고;

[0151] Y_1 은 수소 또는 CR_4 이고; Y_2, Y_3 은 독립적으로 수소, 할로 또는 CR_3 이며;

[0152] R_1 은 몰폴린일, 피페라진일, 퀴놀린일, , 아릴, C_{1-6} 헤테로사이클, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0153] R_2 는 수소, 할로, 몰폴린일, 피페라진일, 퀴놀린일, , 아릴, C_{1-6} 헤테로사이클, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴이며;

[0154] R_3 은 수소; 할로; 사이아노; C_{1-6} 알킬; 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시이고;

[0155] R_4 는 수소, 할로, C_{1-6} 알콕시, $-S(O)_2R_5$, $-C(O)OR_5$, $-C(O)R_5$, $-C(O)NR_6R_7$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 또는 C_{2-6} 알킨일이 되, 이들 각각은 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환될 수 있으며;

[0156] R_5, R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일 또는 C_{2-6} 알킨일이되, 이들 각각은 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0157] **참고에 의한 편입**

[0158] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 마치 각각 개별적인 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참고로 편입되는 것으로 구체적으로 그리고 개별적으로 나타난 것과 동일한 정도로 참고로 편입된다.

도면의 간단한 설명

[0159] 본 발명의 신규한 특징은 특별히 첨부된 청구범위에 기술되어 있다. 본 발명의 특징과 이점의 더 좋은 이해는 예시적인 실시형태를 기술하는 본 발명의 원리가 이용되는 이하의 상세한 설명과 첨부 도면을 참조함으로써 얻어질 것이다:

도 1은 CGX가 심근경색(MI) 후 심장 기능을 증가시킨 것을 나타낸다. 심장 기능의 척도로서의 구획 단축률(Fractional shortening)은, 심장초음파에 의해 구하였고, MI(평균 + SEM) 후 7일과 14일 또는 28일 사이의 차이 퍼센트로서 그래프화한다. 비히클 대조군에 대해서 N=9, CGX군에 대해서 N=10. *: 대응표본 t-검정(paired t-test)에서 $P < 0.05$.

도 2는 CGX가 MI 후 생존을 개선시킨 것을 나타낸다. 비히클 대조군 또는 CGX-처리군에 대한 마우스 MI의 생존율이 도시되어 있다. 대조군에 대해서 N=9, CGX군에 대해서 N=10.

도 3은 CGX가 MI 후 경색 크기를 저감시킨 것을 나타낸다. MI 후 28일째에, 심장을 절개하여 촬영하였다. 백색 영역으로 표시된 경색 면적은 CGX-처리 동물에서 상당히 더 작다. 표시된 사진은 각 군으로부터 1마리의 동물의 대표이다.

도 4는 CGX가 MI 후 심근 섬유증을 감소시킨 것을 나타낸다. MI 후 28일째에, 심장 조직을 포르말린 고정하고, 파라핀 포매 후 박편화하였다. 메이슨의 트라이크롬(Masson's Trichrome) 방법이 콜라겐 섬유(청색) 및 심장 근육(적색 염색)을 검출하는데 이용된다. 모의대조군(Sham)은 동맥 결찰을 지니지 않으며, 비히클은 결찰을 지니고 비히클로 처리된 반면, CGX는 결찰을 지니고 CGX로 처리되었다. 사진은 각 군으로부터 1마리의 동물의 대표이다.

도 5는 CGX가 블레오마이신 투여 후 생존을 개선시킨 것을 나타낸다. 마우스들을 15일 동안 1일 1회 CGX(10 mg/kg) 또는 비히클로 처리하였다. 두 군에 대해서 N = 8.

도 6은, CGX가 블레오마이신 투여 후 BALF 내에서 총 단백질 및 콜라겐을 저감시키는 것을 도시한다. 마우스들은 15일 동안 1일 1회 CGX(10 mg/kg) 또는 비히클로 처리되었다. BALF는 총 단백질 및 콜라겐량의 측정을 위하여 관류로 수집되었다. 좌측: 총 단백질; 우측: 가용성 콜라겐. 두 군에 대해서 N = 8. 결과(평균 + SEM)는 스튜던트의 t-검정에 의해 분석되었고, P값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 간주되었다.

도 7은 CGX가 블레오마이신 투여 후 폐의 전체 형상을 개선시킨 것을 나타낸다. 폐 조직 단면을 H.E. 염색에 의해 염색하였다. 좌측: 비히클 대조군; 우측: CGX-처리.

도 8은 CGX가 블레오마이신 투여 후 폐의 콜라겐 침착을 저감시킨 것을 나타낸다. 폐 조직 단면을 콜라겐을 위하여 메이슨 트라이크롬으로 염색하였다(청색). 좌측: 비히클 대조군; 우측: CGX-처리.

도 9는 CGX가 블레오마이신 투여 후 폐에서 근섬유아세포(α -SMA)를 저감시킨 것을 나타낸다. 폐 조직 단면을 α -SMA를 위하여 면역조직화학 염색에 의해 염색하였다(암갈색). 좌측: 비히클 대조군; 우측: CGX-처리.

도 10은 CGX가 횡근 대동맥의 협착에 의해 유도된 심장 비대 마우스 모델에서 심장 기관의 중량을 저감시킨 것을 나타낸다.

도 11은 CGX가 횡근 대동맥이 협착된 마우스들의 생존을 증가시킨 것을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0160] 본 발명의 수 개의 양상은 예시를 위한 실시예 적용을 참조하여 이하에 기술된다. 수많은 구체적인 상세, 관계 및 방법이 본 발명의 충분한 이해를 제공하기 위하여 제시됨이 이해되어야 한다. 그러나 관련 기술의 당업자라면, 구체적인 상세들 중 하나 이상 없이 또는 기타 방법으로 수행될 수 있음을 쉽게 인식할 것이다. 본 발명은, 몇몇 행위가 기타 행위 혹은 사건과 상이한 순서로 및/또는 동시에 일어날 수 있으므로, 행위들 혹은 사건들의 예시적인 수순으로 제한되는 것은 아니다.

[0161] 게다가, 모든 예시된 행위 혹은 사건이 본 발명에 따라서 방법을 수행하는데 필요로 되는 것은 아니다.

[0162] 본 명세서에서 이용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 기술할 목적이며, 본 발명의 제한을 위해 의도된 것은 아니다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 단수 형태는, 문맥이 명백하게 달리 표시하지 않는 한, 복수 형태도 포함하도록 의도된다. 또한, 용어 "포함하는"(including), "포함하다"(includes), "갖는"(having), "갖는다"(has), "구비하는"(with) 또는 이들의 변형어가 상세한 설명 및/또는 청구범위에서 이용되는 정도까지, 이러한 용어는 용어 "포함하는"(comprising)과 유사한 방식으로 포함되도록 의도된다.

[0163] 용어 "약" 또는 "대략"은 당업자에 의해 결정되는 바와 같은 특정 값에 대한 허용 가능한 오차 범위 내를 의미하며, 이는 그 값이 측정되거나 결정되는 방식, 즉, 측정 시스템의 한계에 따라서 부분적으로 좌우될 것이다. 예를 들어, "약"은 당업계의 실시예 따라서 1 또는 1 초과의 표준 편차 내를 의미할 수 있다. 대안적으로,

"약"은 주어진 값의 20%까지, 바람직하게는 10%까지, 더욱 바람직하게는 5%까지, 더욱더 바람직하게는 1%까지의 범위를 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 혹은 공정과 관련하여, 이 용어는 그 값의 소정 크기 차수 이내, 바람직하게는, 5배 이내, 더 바람직하게는 2배 이내를 의미할 수 있다. 특정 값이 본 출원 명세서 및 청구범위에 기술되는 경우, 달리 기술하지 않는 한, 특정 값에 대한 허용 가능한 오차 범위 내를 의미하는 용어 "약"이 가정되어야 한다.

[0164] I. 정의 및 약어

[0165] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 이용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 일반적으로 본 발명이 속하는 당업계에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 같은 의미를 갖는다. 일반적으로, 본 명세서에서 이용되는 명명법 및 세포 배양, 분자 유전학, 유기 화학 및 핵산 화학 및 교잡에서의 실험 절차는 당업계에서 잘 알려지고 통상적으로 이용되는 것들이다. 표준 수법이 핵산 및 펩타이드 합성을 위하여 이용된다. 그 수법 및 절차는, 일반적으로 본 명세서 전체를 통해서 제공되는 각종 일반적으로 문헌 및 당업계에서의 통상적인 방법에 따라서 수행된다. 본 명세서에서 이용되는 명명법 및 분석 화학 및 이하에 기재된 유기 합성의 실험실 절차는 당업계에 충분히 알려져 있고 통상적으로 이용되는 것들이다. 표준 수법 혹은 그의 변형이 화학 합성 및 화학 분석을 위하여 이용된다.

[0166] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "WNT 신호전달 경로" 또는 "WNT 경로"란 WNT 단백질의 세포성 수용체에의 결합이 세포 거동의 변화를 야기하는 경로를 지칭한다. WNT 경로는 프리즐드(Frizzled), 디셰벨드(Disheveled), 악신(Axin), APC, GSK3 β , β -카테닌, LEF/TCF 전사 인자, 및 WNT 단백질의 합성 및 분비와 관련된 분자들을 포함하는 다양한 단백질을 포함한다. 기능성 WNT의 분비와 연관된 단백질의 예는, Wls/Evi(wwntless/evenness interrupted), 호저(Porcn) 및 Vps35p를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. Wls/Evi는 골지체에 존재하는 7 통과 막관통(pass transmembrane) 단백질이며, Wg(초파리) MOM-2(예쁜꼬마선충(c. elegans)) 및 Wnt3A의 분비에 필요하다. 그것은 구조와 기능이 둘 다 알려져 있지 않은 보존된 구조적 모티프를 함유한다. 호저(Porcn)는 팔미토일 전이효소의 막-결합 O-아실트랜스페라제(MBOAT) 패밀리 구성원이다. Wnt의 지방산 변형은 그의 기능에 매우 중요하다. Wnt는 하나 또는 2개의 고도로 보존된 부위 상에서 팔미토일화된다. 따라서 Porcn의 저해제는 모든 기능성 Wnt 신호전달을 차단할 수 있다. Vps35p는 세포내 단백질 수송과 관련된 레트로머 복합체로 불리는 다중단백질 복합체의 서브유닛이다. Vps35p는 소포 내로의 동원을 위해 WNT와 같은 표적 단백질에 결합하는 기능을 한다.

[0167] "WNT 경로 저해제" 또는 "WNT 신호전달 저해제"는 WNT 신호전달 활성을 저해하고 전형적으로 약 800 g/mol 이하의 분자량을 갖는 작은 유기 분자이다.

[0168] 용어 "WNT 경로를 저해하는 방법"은 기능성 WNT 단백질의 생산과 연관되거나 또는 WNT 단백질에 대한 세포 반응과 연관된 공지된 생화학적 사건을 저해하는 방법을 가리킨다. 본 명세서에서 논의된 바와 같이, 작은 유기 분자들은 이 정의에 따라 WNT 반응을 저해할 수 있다.

[0169] "WNT 단백질"은 표준 또는 비-표준 WNT 신호전달을 활성화하기 위해 프리즐드 및 LRP5/6 공-수용체에 결합하는 단백질이다. WNT 단백질의 구체적인 예는 하기를 포함한다: WNT-1(NM005430), WNT-2(NM003391), WNT-2B/WNT-13(NM004185), WNT-3(NM030753), WNT3a(NM033131), WNT-4(NM030761), WNT-5A(NM003392), WNT-5B(NM032642), WNT-6(NM006522), WNT-7A(NM004625), WNT-7B(NM058238), WNT-8A(NM058244), WNT-8B(NM003393), WNT-9A/WNT-14(NM003395), WNT-9B/WNT-15(NM003396), WNT-10A(NM025216), WNT-10B(NM003394), WNT-11(NM004626), WNT-16(NM016087).

[0170] "WNT 경로 장애"는 비정상적인 WNT 신호전달을 갖는 병태 또는 질환 상태이다. 일 양상에 있어서, 비정상적인 WNT 신호전달은 정상 세포 또는 조직에서의 WNT 신호전달 수준을 초과하는, 질병에 걸린 것으로 의심되는 세포 또는 조직에서의 WNT 신호전달 수준이다. 하나의 특정 양상에 있어서, WNT-매개 장애는 암 또는 섬유증을 포함한다.

[0171] 용어 "암"은 조절되지 않은 세포 증식을 특징으로 하는 인간에서의 병리적 상태를 지칭한다. 그 예는 비제한적으로 암종, 림프종, 모세포종 및 백혈병을 포함한다. 암의 더욱 특별한 예는 폐(소세포 및 비소세포), 유방, 전립선, 카르시노이드, 방광, 위, 췌장, 간(간세포), 간모세포종, 결장직장, 두경부 편평상피 세포 암종, 식도, 난소, 자궁경부, 자궁내막, 중피종, 흑색종, 육종, 골육종, 지방육종, 갑상선, 유전종, 급성 골수성 백혈병(AML) 및 만성 골수성 백혈병(CML)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0172] 용어 "섬유증"은 전형적으로 섬유아세포 세포의 제어되지 않은 증식 및 조직 경화를 특징으로 하는 인간에서의

병리적 상태를 지칭한다. 구체적인 예는 비제한적으로 폐 섬유증(특발성 폐 섬유증 및 방사선-유도 섬유증), 신장 섬유증, 및 간경변증을 포함하는 간 섬유증을 포함한다.

[0173] "저해하는" 또는 "치료하는" 또는 "치료"는 감소, 치료적 처치 및 예방적 혹은 방지적 치료를 지칭하며, 여기서 목적은 목표로 하는 병리적 장애 또는 병태를 감소시키거나 예방하는 것이다. 일례에서, WNT 신호전달 저해제의 투여 후, 암 환자는 종양 크기의 감소를 경험할 수 있다. "치료" 또는 "치료하는"은 (1) 질환의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 대상에서 질환을 저해하는 것, (2) 질환의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 대상에서 질환을 개선하는 것 및/또는 (3) 질환의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 대상 또는 환자에서 어떤 측정가능한 질환의 감소에 영향을 미치는 것을 포함한다. WNT 경로 저해제가 성장을 막고/막거나 암 세포를 사멸할 수 있는 정도까지, 그것은 세포정지성 및/또는 세포독성일 수 있다.

[0174] 용어 "치료적 유효량"은 대상 또는 포유동물에서 WNT 경로 장애를 "치료하는"데 효과적인 WNT 경로 저해제의 양을 지칭한다. 암의 경우, 약물의 치료적 유효량은 암 세포의 수를 감소, 종양 크기를 감소, 말초기관 내로의 암 세포 침윤을 저해, 종양 전이를 억제, 어느 정도까지 종양 성장을 저해 및/또는 암과 연관된 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화할 수 있다.

[0175] 하나 이상의 추가의 치료제 "와의 병용" 투여는 임의의 순서로 동시(병행) 및 연속적인 투여를 포함한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "약제학적 조합"은 활성 성분들을 혼합하거나 조합하여 얻어진 생성물을 지칭하며, 활성 성분들의 고정된 조합 및 고정되지 않은 조합을 포함한다. 용어 "고정된 조합"은 활성 성분, 예컨대, 화학식 (1)의 화합물과 공동-제제가 단일체 또는 단일 복용량의 형태로 동시에 환자에게 투여되는 것을 의미한다. 용어 "고정되지 않은 조합"은 활성 성분들, 예컨대, 화학식 (1)의 화합물과 공동-제제가 별개의 독립체로서 특정 시간 제한 없이 동시에, 병행하여 또는 순차적으로 환자에게 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 환자의 체내에서 활성 성분들의 치료적 유효 수준들을 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예컨대, 3종 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.

[0176] "화학치료제"는 암의 치료에 유용한 화합물이다. 예는, 비제한적으로, 젬시타빈, 이리노테칸, 독소루비신, 5-플루오로우라실, 시토신 아라비노사이드("아라-C"), 사이클로포스파마이드, 티오테파, 부설판, 사이톡신, 탁솔(TAXOL), 메토트렉세이트, 시스플라틴, 펠팔란, 빈블라스틴 및 카보플라틴을 포함한다.

[0177] 자체로 혹은 다른 치환체의 일부로서의 용어 "알킬"은, 달리 기술하지 않는 한, 완전 포화되거나, 모노- 또는 폴리포화되어 있을 수 있고 지정된 탄소 원자의 개수를 가진(즉, C₁-C₁₀은 1 내지 10개의 탄소를 의미함) 2가- 및 다가 라디칼을 포함할 수 있는, 직쇄 혹은 분지쇄의, 또는 환식 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합을 의미한다. 포화 탄화수소 라디칼의 예는, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, t-부틸, 아이소부틸, sec-부틸, 사이클로헥실, (사이클로헥실)메틸, 사이클로프로필메틸, 예를 들어, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등의 동족체 및 이성질체를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 불포화 알킬기는 1개 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 가진 것이다. 불포화 알킬기의 예는, 비닐, 2-프로펜일, 크로틸, 2-아이소펜텐일, 2-(뷰타다이엔일), 2,4-펜타다이엔일, 3-(1,4-펜타다이엔일), 에티닐, 1- 및 3-프로핀일, 3-부틴일, 및 기타 고차의 동족체 및 이성질체를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 용어 "알킬은", 달리 표시하지 않는 한, 또한 이하에 더욱 상세히 정의되는 알킬의 유도체, 예컨대, "헤테로알킬"을 포함하는 것을 의미한다. 탄화수소기로 제한되는 알킬기는, "호모알킬"이라 지칭된다.

[0178] 자체로 혹은 다른 치환체의 일부로서의 용어 "알킬렌"은 -CH₂CH₂CH₂CH₂-로 예시되지만 이로 제한되지 않는, 알칸으로부터 유도되는 2가 라디칼을 의미하며, "헤테로알킬렌"으로서 이하에 기재된 기들을 더 포함한다. 전형적으로, 알킬(또는 알킬렌)기는 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 것이며, 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 기들이 본 발명에서 바람직하다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은, 일반적으로 8개 이하의 탄소 원자를 가진 단쇄 알킬 혹은 알킬렌기이다.

[0179] 용어 "알콕시," "알킬아미노" 및 "알킬티오"(또는 티오알콕시)는 그들의 통상의 의미로 사용되며, 각각 산소 원자, 아미노기 혹은 황 원자를 통해서 분자의 나머지 부분에 부착된 알킬기를 지칭한다.

[0180] 용어 "헤테로알킬"은, 자체로 혹은 다른 용어와 조합하여, 달리 기술하지 않는 한, O, N, Si 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자와 기술된 개수의 탄소 원자로 이루어진, 안정한 직쇄 혹은 분지쇄, 또는 환식 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합을 의미하며, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N 및 S 그리고 Si는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 또는 알킬기가 분자의 나머지 부분에 부착되는 위치에 배치될 수 있다. 그 예는

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 2개 까지의 헤테로원자는, 예를 들어, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 등과 같이 연속적일 수 있다. 마찬가지로, 자체로 혹은 다른 치환체의 일부로서의 용어 "헤테로알킬렌"은 헤테로알킬로부터 유래되는 2가 라디칼을 의미하며, 제한적이지 않지만, 예로서 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 및 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 를 들 수 있다. 헤테로알킬렌기에 대해서, 헤테로원자는 또한 사슬 말단 중 한쪽 혹은 양쪽을 점유할 수 있다(예컨대, 알킬렌옥시, 알킬렌다이옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌다이아미노 등). 또한 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기에 대해서, 연결기의 무 배향은 그 연결기의 화학식이 기재되는 방향으로 표시된다. 예를 들어, 화학식 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ -은 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ - 및 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ 둘 다를 나타낸다.

[0181] 일반적으로 "아실 치환체"는 또한 위에 기재된 기로부터 선택된다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "아실 치환체"는 본 발명의 화합물의 다환식 핵에 직접 또는 간접적으로 부착된 카보닐 탄소의 원자가를 충족시키는, 상기 다환식 핵에 부착된 기를 지칭한다.

[0182] 용어 "사이클로알킬" 및 "헤테로사이클로알킬"은, 그들 자체로 혹은 다른 용어와 조합하여, 달리 기술하지 않는 한, 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 환식 버전을 의미한다. 부가적으로, 헤테로사이클로알킬에 대해서, 헤테로원자는 헤테로사이클이 분자의 나머지 부분에 부착되는 위치를 점유할 수 있다. 사이클로알킬의 예는, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥센일, 3-사이클로헥센일, 사이클로헵틸 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 헤테로사이클로알킬의 예는 1-(1,2,5,6-테트라하이드로피리딘), 1-피페리딘일, 2-피페리딘일, 3-피페리딘일, 4-몰폴린일, 3-몰폴린일, 테트라하이드로퓨란-2-일, 테트라하이드로퓨란-3-일, 테트라하이드로티오펜-2-일, 테트라하이드로티오펜-3-일, 1-피페라진일, 2-피페라진일 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0183] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은, 이들 자체로 혹은 다른 치환체의 일부로서, 달리 기술하지 않는 한, 플루오르, 염소, 브로민 또는 요오드 원자를 의미한다. 부가적으로, "할로알킬" 등과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하도록 의미한다. 예를 들어, 용어 "할로(C_1-C_4)알킬"은, 제한적이지 않지만, 트라이플루오로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하도록 의미한다.

[0184] 용어 "아릴"은, 달리 기술하지 않는 한, 함께 축합되거나 공유 결합되는, 단일 고리 혹은 다수의 고리(바람직하게는 1 내지 3개의 고리)일 수 있는 다중불포화, 방향족, 탄화수소 치환체를 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 아릴기(또는 고리)를 지칭하며, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자(들)는 선택적으로 4차화된다. 헤테로아릴기는 헤테로원자를 통해서 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴기의 비제한적인 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-바이페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라진일, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-아이소옥사졸릴, 4-아이소옥사졸릴, 5-아이소옥사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티엔일, 3-티엔일, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-벤조티아졸릴, 퓨린일, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-아이소퀴놀릴, 5-아이소퀴놀릴, 2-퀴녹살린일, 5-퀴녹살린일, 3-퀴놀릴 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 위에서 언급된 아릴 및 헤테로아릴 고리계의 각각에 대한 치환체는 이하에 기재된 허용 가능한 치환체의 군으로부터 선택된다.

[0185] 간략화를 위하여, 용어 "아릴"은, 다른 용어와 조합하여 이용될 경우(예컨대, 아릴옥시, 아릴티옥시, 아릴알킬), 위에서 정의된 바와 같은 아릴 고리와 헤테로아릴 고리를 둘 다 포함한다. 이와 같이 해서, 용어 "아릴알킬"은, 아릴기가 알킬기에 부착된 라디칼(예컨대, 벤질, 페네틸, 피리디메틸 등), 예를 들어, 탄소 원자(예컨대, 메틸렌기)가 예를 들어 산소 원자에 의해 교체된 알킬기를 포함하는 것들(예컨대, 페녹시메틸, 2-피리디닐옥시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등)을 포함하도록 의미한다.

[0186] 상기 용어(예컨대, "알킬," "헤테로알킬," "아릴" 및 "헤테로아릴")의 각각은 표시된 라디칼의 치환된 형태와 비치환 형태 둘 다를 포함한다. 각 유형의 라디칼에 대한 바람직한 치환체가 이하에 제공된다.

[0187] 알킬, 및 헤테로알킬 라디칼에 대한 치환체들(알킬렌, 알켄일, 헤테로알킬렌, 헤테로알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알켄일 및 헤테로사이클로알켄일로서 흔히 지칭되는 것들을 포함함)은 각각 일반적으로 "알킬 치환체" 및 "헤테로알킬 치환체"로 지칭되며, 이들은, 제한적이지 않지만, 0 내지 $(2m+1)$ (여기서 m 은 이러한 라디칼 내 탄소 원자의 총 수임) 범위의 개수의 $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N}-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{할로젠}$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$,

$-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$, $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}'')=\text{NR}''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ 및 $-\text{NO}_2$ 로부터 선택된 다양한 기 중 하나 이상일 수 있다. R' , R'' , R''' 및 R'''' 은 각각 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 예컨대, 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된 아릴, 치환 또는 비치환 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시기, 또는 아릴알킬기를 지칭한다. 본 발명의 화합물이 하나보다 많은 R기를 포함할 경우, 예를 들어, R기의 각각은 이들 기 중 하나 보다 많은 기가 존재할 경우 각각의 R' , R'' , R''' 및 R'''' 기가 되도록 독립적으로 선택된다. R' 및 R'' 이 동일한 질소 원자에 부착된 경우, 이들은 질소 원자와 조합하여 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, $-\text{NR}'\text{R}''$ 은, 제한적이지 않지만, 1-피롤리딘 및 4-몰폴린을 포함하는 것을 의미한다. 치환체들의 이상의 논의로부터, 당업자라면, 용어 "알킬"이 수소 이외의 다른 기에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기, 예를 들어, 할로알킬(예컨대, $-\text{CF}_3$ 및 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$) 및 아실(예컨대, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 등)을 포함하도록 의미하는 것을 이해할 것이다.

[0188]

알킬 라디칼에 대해서 기재된 치환체와 마찬가지로, 아릴 치환체 및 헤테로아릴 치환체는 각각 일반적으로 "아릴 치환체" 및 "헤테로아릴 치환체"로서 지칭되고, 방향족 고리계 상의 개방 원자가(open valence)의 0 내지 총 개수 범위의 수의, 예를 들어, 할로겐, $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N}-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, -할로겐, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}'')=\text{NR}''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ 및 $-\text{NO}_2$, $-\text{R}'$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}(\text{Ph})_2$, 플루오로(C_1-C_4)알콕시, 및 플루오로(C_1-C_4)알킬로부터 선택되고 다양하며; 여기서 R' , R'' , R''' 및 R'''' 은 바람직하게는 독립적으로 수소, (C_1-C_8)알킬 및 헤테로알킬, 비치환 아릴 및 헤테로아릴, (비치환 아릴)-(C_1-C_4)알킬, 및 (비치환 아릴)옥시-(C_1-C_4)알킬로부터 선택된다. 본 발명의 화합물이 1개 초과인 R기를 포함할 경우, 예를 들어, R기의 각각은 이들 기 중 하나보다 많은 기가 존재할 경우 각 R' , R'' , R''' 및 R'''' 기가 되도록 독립적으로 선택된다.

[0189]

아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자들 상의 아릴 치환체들 중 2개는 선택적으로 화학식 $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CRR}')_q-$ U-의 치환체로 교체될 수 있고, 여기서 T 및 U는 독립적으로 $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CRR}'-$ 또는 단일 결합이며, q는 0 내지 3의 정수이다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자들 상의 치환체들 중 2개는 선택적으로 화학식 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$ 의 치환체로 교체될 수 있고, 여기서 A 및 B는 독립적으로 $-\text{CRR}'-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 4의 정수이다. 그와 같이 형성된 새로운 고리의 단일 결합들 중 하나는 선택적으로 이중 결합으로 교체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자들 상의 치환체들 중 2개는 선택적으로 화학식 $-(\text{CRR}')_s-\text{X}-(\text{CR}''\text{R}''')_d-$ 의 치환체로 교체될 수 있으며, 여기서, s 및 d는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X는 $-\text{O}-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 이다. 치환체 R , R' , R'' 및 R'''' 은 바람직하게는 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 (C_1-C_6) 알킬로부터 선택된다.

[0190]

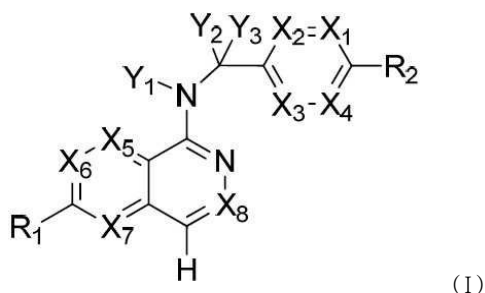
본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S), 인(P) 및 규소(Si)를 포함한다.

[0191]

II. 조성물

[0192]

일 양상에 있어서, 본 발명은, WNT 신호전달 저해제로서의 화합물을 제공하되, 해당 화합물은 하기 화학식 I의 구조를 갖거나 또는 그의 생리적으로 허용 가능한 염이다:



[0193]

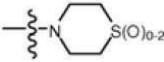
[0194]


식 중,

[0195] X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8은 독립적으로 CR₄ 또는 N이고;

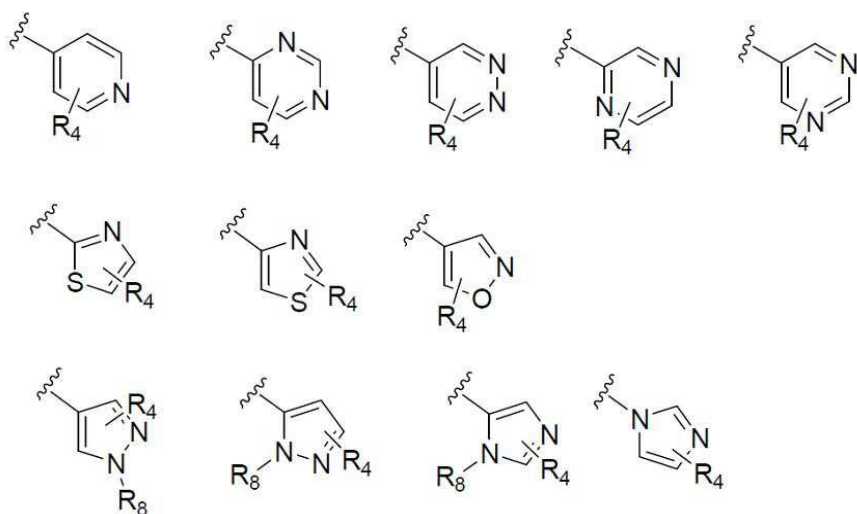
[0196] Y₁은 수소 또는 CR₄이며;

[0197] Y₂, Y₃은 독립적으로 수소, 할로 또는 CR₃이고;

[0198] R₁은 몰폴린일, 피페라진일, 퀴놀린일, , 아릴, C₁₋₆ 헤테로사이클, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴이며;

[0199] R₂는 수소, 할로, 몰폴린일, 피페라진일, 퀴놀린일, , 아릴, C₁₋₆ 헤테로사이클, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴이고;

[0200] 여기서 5 또는 6원 헤테로아릴은 이하의 선택된 기들을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니며:



[0201]

[0202] R₁ 및 R₂는 1 내지 2개의 R₄기로 독립적으로 그리고 선택적으로 치환될 수 있고;

[0203] R₃은 수소; 할로; 사이아노; C₁₋₆ 알킬; 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시이며;

[0204] R₄는 수소, 할로, C₁₋₆알콕시, -S(O)₂R₅, -C(O)OR₅, -C(O)R₅, -C(O)NR₆R₇, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일 또는 C₂₋₆ 알킨일이며, 이들 각각은 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0205] R₅, R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알켄일 또는 C₂₋₆ 알킨일이며, 이들 각각은 할로, 아미노, 하이드록실, 알콕시 또는 사이아노로 선택적으로 치환될 수 있으며; 그리고

[0206] R₈은 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이다.

[0207] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 임의의 치환체기들(예컨대, CH₂) 중 H 원자는 모든 적절한 동위원소 변종, 예컨대, H, ²H 및 ³H를 포함한다.

[0208] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 임의의 치환체기들 중 다른 원자는 ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶I 및/또는 ¹²³I를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 모든 적절한 동위원소 변종을 포함한다.

[0209] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물의 예는 하기를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다:

[0210] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;

- [0211] N-((5-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-2-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0212] N-(4-몰폴리노벤질)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0213] N-((6-몰폴리노피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0214] N-((6-(2-메틸몰폴리노)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0215] N-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0216] 4-(5-(((7-페닐퀴나졸린-4-일)아미노)메틸)피리딘-2-일)티오몰폴린 1,1-다이옥사이드;
- [0217] N-((6-(6-메틸피리딘-3-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0218] N-((6-(5-메틸피리딘-3-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0219] 7-페닐-N-((6-(피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0220] 7-페닐-N-((6-(피리딘-3-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0221] 7-페닐-N-((6-(피리딘-2-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0222] 7-페닐-N-((6-(피리다진-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0223] 7-페닐-N-((6-(피라진-2-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0224] 7-페닐-N-((6-(피리미딘-5-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0225] N-((6-(2-플루오로피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0226] N-((6-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0227] N-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0228] N-((5-(6-메틸피리딘-3-일)피리딘-2-일)메틸)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0229] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0230] N-(4-(2-플루오로피리딘-4-일)벤질)-7-페닐퀴나졸린-4-아민;
- [0231] N-벤질-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0232] N-(4-메틸벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0233] N-(4-메톡시벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0234] N-(4-플루오로벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0235] N-(4-클로로벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0236] N-(4-브로모벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0237] N-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0238] 4-((7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-일아미노)메틸)벤조나이트릴; N-(4-몰폴리노벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0239] N-(4-페닐벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0240] N-(3-플루오로-4-페닐벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0241] N-(4-(3-플루오로페닐)벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0242] 7-(3-플루오로페닐)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0243] 7-(3-클로로페닐)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0244] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-m-톨릴퀴나졸린-4-아민;
- [0245] 3-(4-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸아미노)퀴나졸린-7-일)벤조나이트릴;

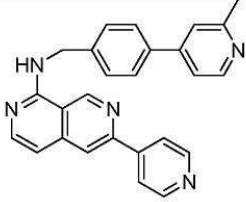
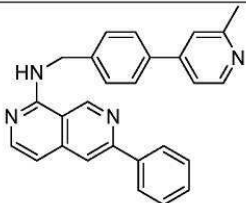
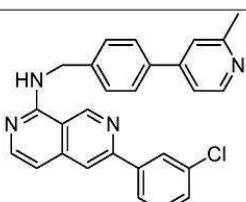
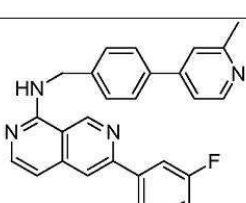
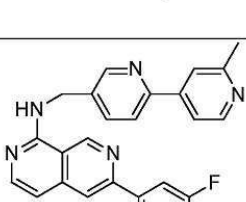
- [0246] 4-(4-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸아미노)퀴나졸린-7-일)벤조나이트릴;
- [0247] 7-(2-메틸피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0248] 7-(6-메틸피리딘-3-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0249] 7-(5-메틸피리딘-3-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0250] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피리딘-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0251] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피리딘-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0252] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0253] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피리다진-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0254] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피라진-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0255] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피리미딘-5-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0256] 7-(2-플루오로피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0257] 7-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0258] 7-(2-메톡시피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0259] 7-(3-메틸피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0260] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-몰폴리노퀴나졸린-4-아민;
- [0261] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(피페리딘-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0262] 7-(4-메틸피페라진-1-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0263] 1-(4-(4-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸아미노)퀴나졸린-7-일)피페라진-1-일)에탄온;
- [0264] 4-(4-(((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)아미노)퀴나졸린-7-일)티오폴폴린 1,1-다이옥사이드;
- [0265] 7-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0266] 7-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0267] 1-(4-(4-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸아미노)퀴나졸린-7-일)피페리딘-1-일)에탄온;
- [0268] N-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-7-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0269] 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0270] 7-(아이소옥사졸-4-일)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0271] N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)-7-(티아졸-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0272] N-(3-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0273] N-(3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-(2-메틸피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0274] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-(피라진-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0275] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-(2-플루오로피리딘-4-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0276] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-7-몰폴리노퀴나졸린-4-아민;
- [0277] 2-(3-플루오로페닐)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
- [0278] 2-(3-플루오로페닐)-N-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
- [0279] 2-(3-플루오로페닐)-N-(3-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
- [0280] N-(3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2-(3-플루오로페닐)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
- [0281] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;

- [0282] N-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-2-(2-메틸피리딘-4-일)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
- [0283] N-(3-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2-(2-메틸피리딘-4-일)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
- [0284] N-(3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2-(2-메틸피리딘-4-일)피리도[3,4-b]피라진-5-아민;
- [0285] N-((2',3-다이메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(피라진-2-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0286] 6-(2-메틸몰폴리노)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0287] (S)-6-(2-메틸몰폴리노)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0288] (R)-6-(2-메틸몰폴리노)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0289] 1-(4-(8-((4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)아미노)-2,7-나프티리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄올;
- [0290] 6-(1H-이미다졸-1-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0291] 6-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0292] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(1H-테트라졸-5-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0293] 6-(5-메틸-1,3,4-옥사다리아졸-2-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0294] 6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0295] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(티아졸-5-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0296] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(옥사졸-5-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0297] N-((2',3-다이메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(5-메틸피리딘-3-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0298] N-((2',3-다이메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0299] N-((3-플루오로-2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0300] N-((2',3-다이메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(5-플루오로피리딘-3-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0301] N-(3-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(피라진-2-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0302] N-(3-플루오로-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(피라진-2-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0303] 메틸 4-(8-((4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)아미노)-2,7-나프티리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트;
- [0304] 4-(8-((4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)아미노)-2,7-나프티리딘-3-일)피페라진-2-온;
- [0305] 2-(4-(8-((4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)아미노)-2,7-나프티리딘-3-일)피페라진-1-일)아세트나이트릴;
- [0306] 2-메틸-4-(4-(((6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-일)아미노)메틸)페닐)피리딘 1-옥사이드;
- [0307] 6-(2-클로로피리딘-4-일)-N-((2',3-다이메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0308] 6-(2-클로로피리딘-4-일)-N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0309] 2'-메틸-4-(((6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-일)아미노)메틸)-2H-[1,4'-바이피리딘]-2-온;
- [0310] 2-(2-메틸피리딘-4-일)-5-(((6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-일)아미노)메틸)벤조나이트릴;
- [0311] N-(3-메톡시-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0312] N-((3-클로로-2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-5-일)메틸)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0313] 2'-메틸-5-(((6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-일)아미노)메틸)-[2,4'-바이피리딘]-3-카보나이트릴;
- [0314] N-(4-(2-(다이플루오로메틸)피리딘-4-일)벤질)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민;
- [0315] 또는 그의 생리적으로 허용 가능한 염.
- [0316] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물의 예는 실시예 1 내지 5 및 표 1에서 제공되는 화합물을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 당업자라면 기타 화합물이 실시예 1 내지 5와 같은 전략에 의해 제조될 수 있다

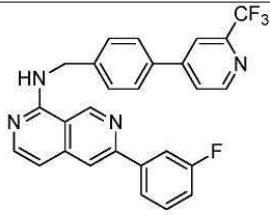
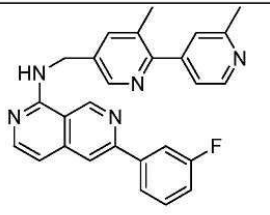
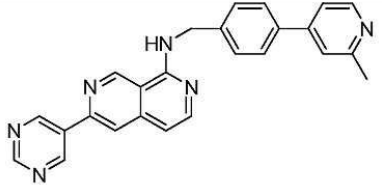
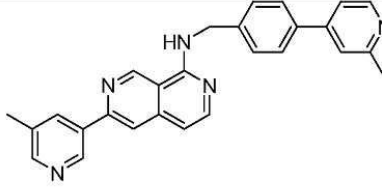
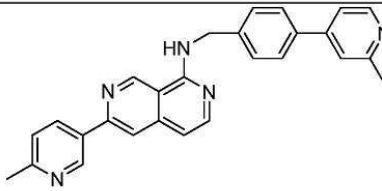
는 것을 명백하게 이해하고 알 수 있다.

표 1

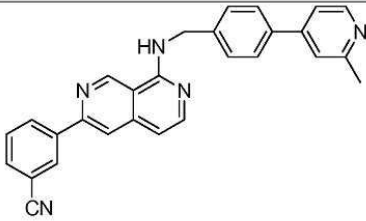
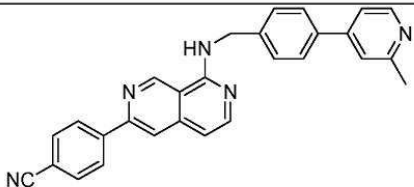
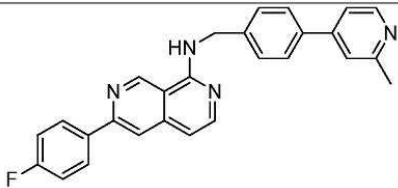
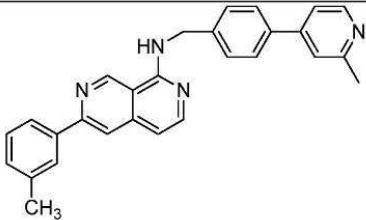
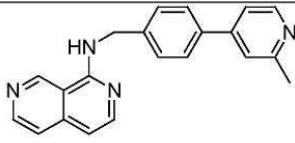
화합물 표

번호	화합물 구조	화합물 물리적 특성 규명
6		MS m/z=404.2 (M+1);
7		MS m/z=403.2 (M+1);
8		MS m/z=437.2 (M+1);
9		MS m/z=421.2 (M+1); ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (s, 1H), 8.76 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95-8.18 (m, 6H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.35 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.92 (d, J=6.0Hz, 1H), 2.70 (s, 3H)
10		MS m/z=422.2 (M+1);

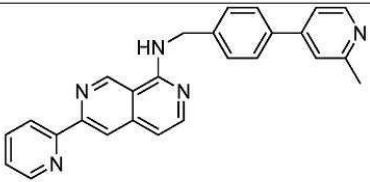
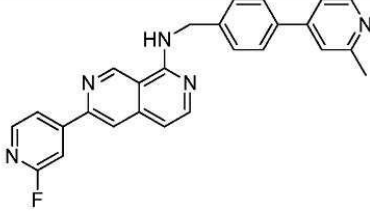

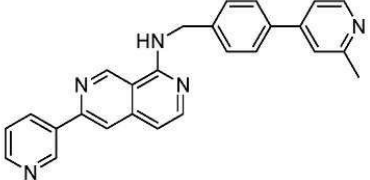
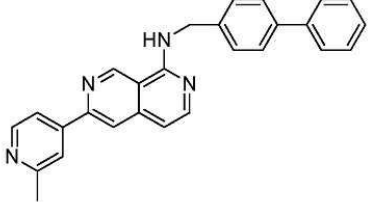
[0317]

11		MS m/z=475.2 (M+1);
12		MS m/z=436.2 (M+1);
13		MS m/z=405.2 (M+1);
14		MS m/z=418.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ2.46 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.94 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 5.94 (br, 1H), 6.97 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 4.20 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.51 (m, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).
15		MS m/z=418.2 (M+1);

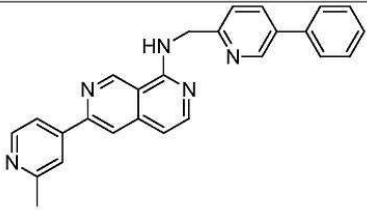
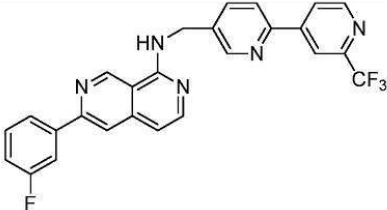
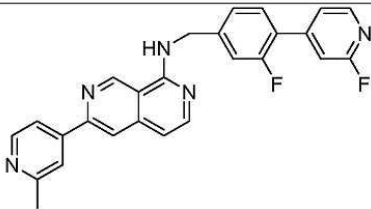
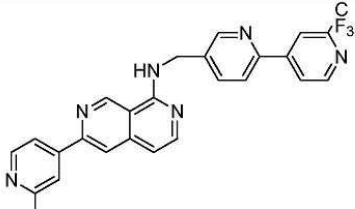
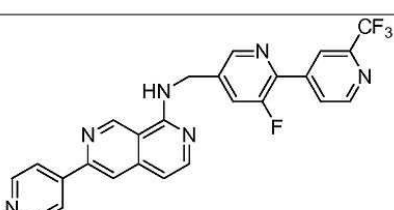
[0318]

16		MS m/z=428.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ2.64 (s, 3H), 4.96 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 5.99 (br, 1H), 7.31 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H).
17		MS m/z=428.2 (M+1);
18		MS m/z=420.2 (M+1);
19		MS m/z=417.2 (M+1);
20		MS m/z=326.1 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ2.58 (s, 3H), 4.90 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 5.96 (br, 1H), 6.91 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 4H), 7.62 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.02 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.40 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.7Hz, 1H), 9.50 (s, 1H).

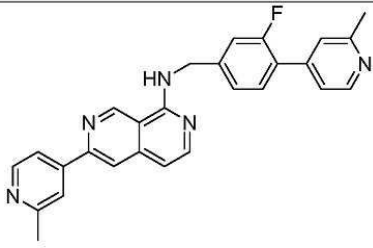
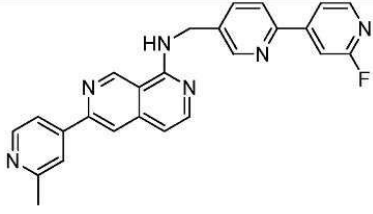
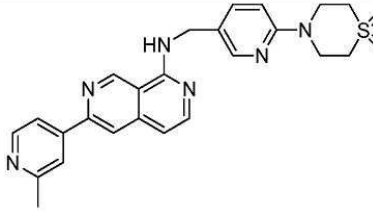
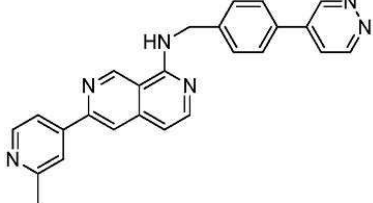
[0319]

21		MS m/z =404.2 (M+1);
22		MS m/z =422.2 (M+1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.64 (s, 3H), 4.96 (d, J = 5.40 Hz, 2H), 5.96 (br, 1H), 7.01 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.25 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H).
23		MS m/z =421.2 (M+1);
24		MS m/z =404.2 (M+1);
25		MS m/z =403.2 (M+1);

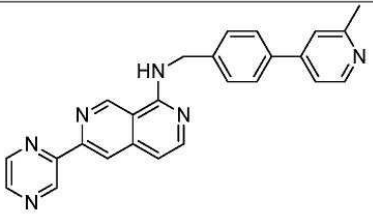
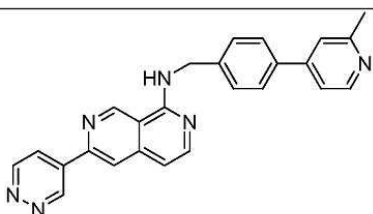
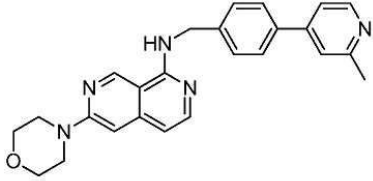
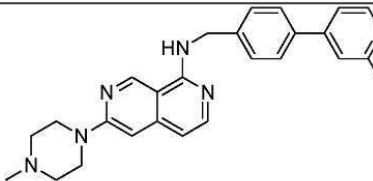
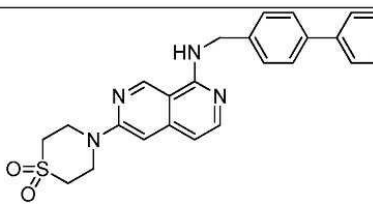
[0320]

26		MS m/z=404.2 (M+1);
27		MS m/z=476.2 (M+1);
28		MS m/z=440.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 2.61 (s, 3H), 4.88 (d, J = 5.70 Hz, 2H), 5.98 (br, 1H), 6.92 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.37 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.11 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.4Hz, 1H), 9.26 (s, 1H).
29		MS m/z=473.2 (M+1);
30		MS m/z=497.2 (M+1);

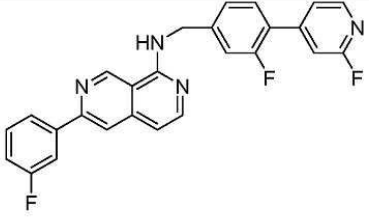
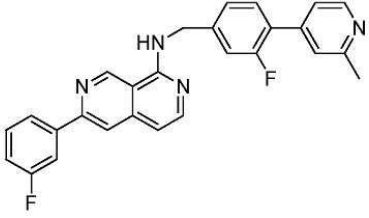
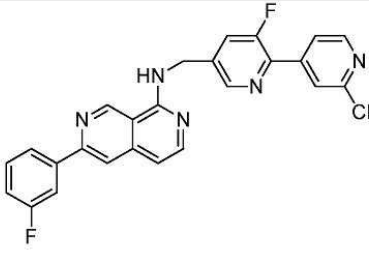
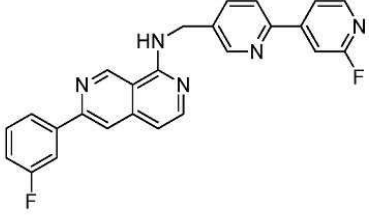
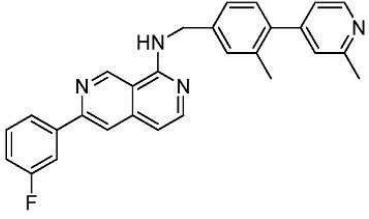
[0321]

31		MS m/z=436.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ2.63 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 4.96 (d, J = 5.70 Hz, 2H), 6.02 (br, 1H), 7.02 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.78 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 8.64 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 9.34 (s, 1H).
32		MS m/z=423.2 (M+1);
33		MS m/z=461.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ2.69 (s, 3H), 3.06 (t, 4H), 4.18 (t, 4H), 4.79 (d, J = 5.40 Hz, 2H), 5.85 (br, 1H), 6.76 (d, J = 8.70 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 7.69 (q, 1H), 7.76 (q, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H).
34		MS m/z=405.2 (M+1);

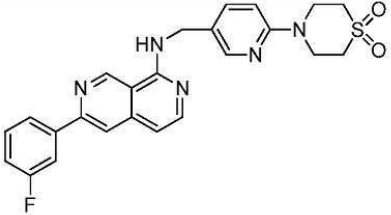
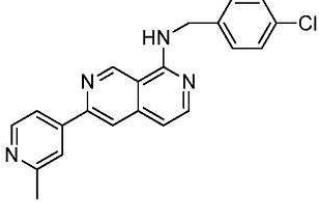
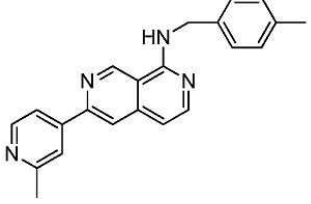
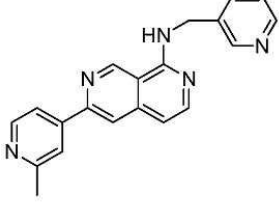

[0322]

35		MS m/z=405.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ2.64 (s, 3H), 4.96 (d, J = 5.40 Hz, 2H), 5.96 (br, 1H), 7.05 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.67 (m, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.71 (d, J = 1.50 Hz, 1H).
36		MS m/z=405.2 (M+1);
37		MS m/z=412.2 (M+1);
38		MS m/z=425.2 (M+1);
39		MS m/z=460.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ2.56 (s, 3H), 3.13 (t, 4H), 4.28 (t, 4H), 4.81 (s, 2H), 6.79 (d, J = 6.30 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.60 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H).

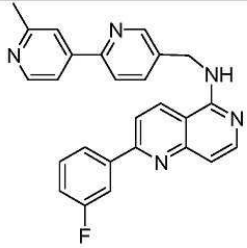
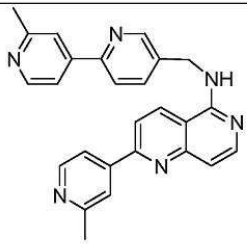

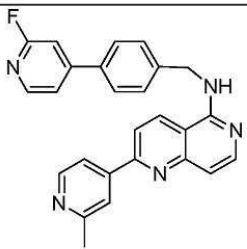
[0323]

40		MS m/z=443.2 (M+1);
41		MS m/z=439.2 (M+1);
42		MS m/z=494.2 (M+1);
43		MS m/z=426.2 (M+1);
44		MS m/z=435.2 (M+1);

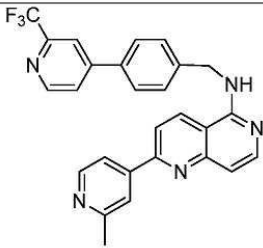
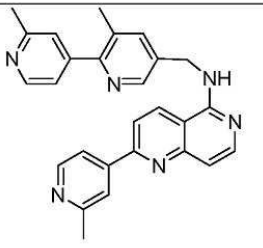
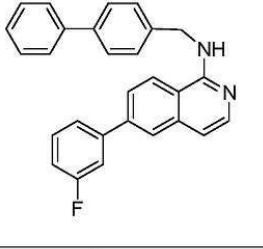
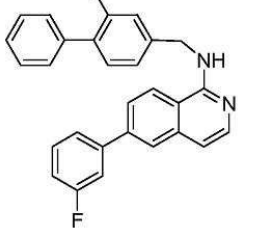
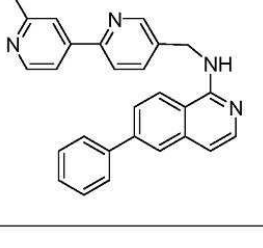
[0324]

45		MS m/z=464.2 (M+1);
46		MS m/z=361.2 (M+1);
47		MS m/z=341.1 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ2.31 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 9.56 (s, 1H).
48		MS m/z=328.1 (M+1);
49		MS m/z = 330.1(M+1);

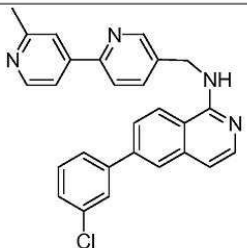
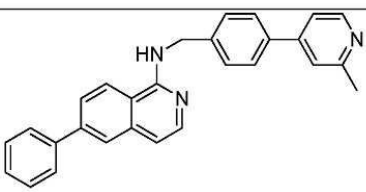
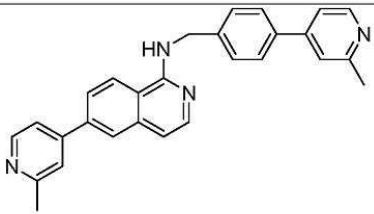
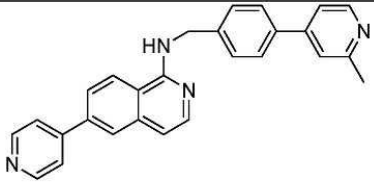
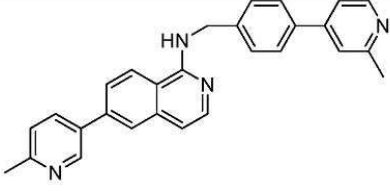
[0325]

50		MS m/z=422.2 (M+1); ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.02-8.37 (m, 8H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.42 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.93 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.69 (s, 3H).
51		MS m/z=419.2 (M+1);
52		MS m/z=422.2 (M+1);
53		MS m/z=422.2 (M+1);

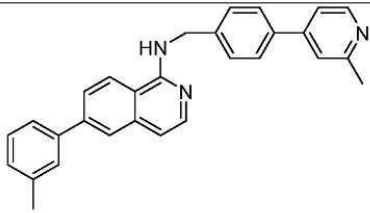
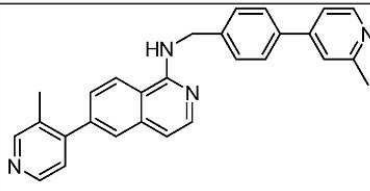


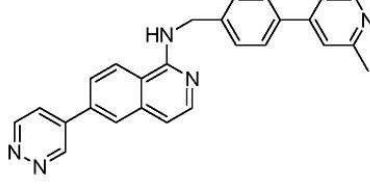
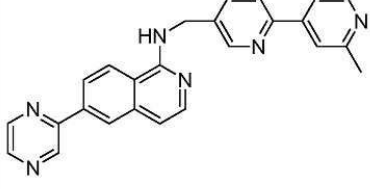
[0326]

54		MS m/z=472.2 (M+1);
55		MS m/z=433.2 (M+1);
56		MS m/z=405.2 (M+1);
57		MS m/z=423.2 (M+1);
58		MS m/z=403.2 (M+1);

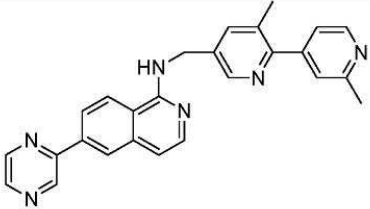
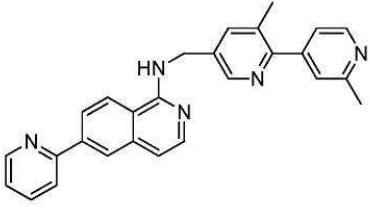
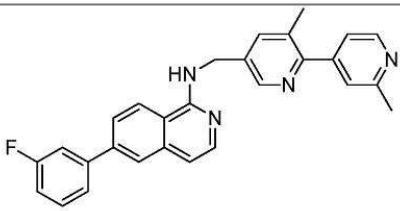
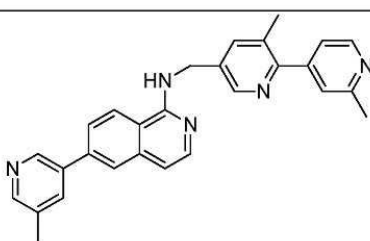
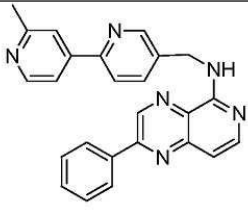
[0327]

59		MS m/z=437.2 (M+1);
60		MS m/z=402.2 (M+1);
61		MS m/z=417.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ2.45 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.94 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 5.93 (br, 1H), 7.00 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.80 (m, 2H), 8.20 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.53 (m, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).
62		MS m/z=403.2 (M+1);
63		MS m/z=417.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ2.63 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.93 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.88 (m, 3H), 8.07 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.40 Hz, 1H).

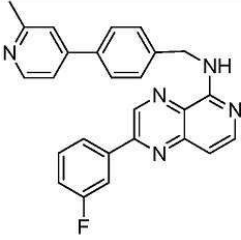
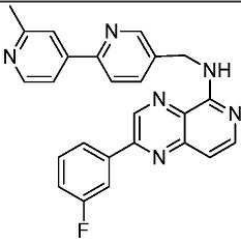
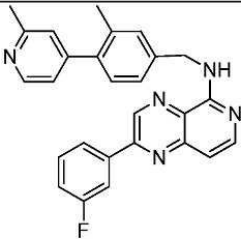
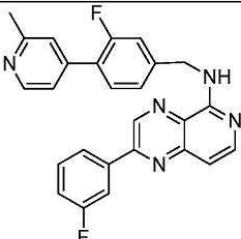
[0328]

64		MS m/z=416.2 (M+1);
65		MS m/z=417.2 (M+1);
66		MS m/z=403.2 (M+1);
67		MS m/z=404.2 (M+1);
68		MS m/z=404.2 (M+1);
69		MS m/z=405.2 (M+1); ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.52 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.92 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.84-8.86 (m, 1H), 8.75-8.82 (m, 4H), 8.56 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.40 (d, J=6.8Hz, 1H),

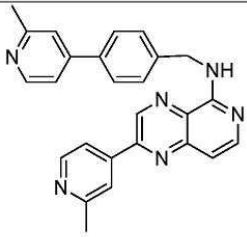
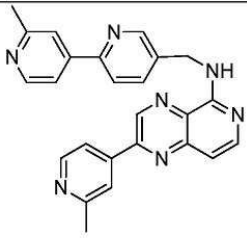
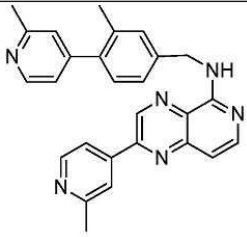
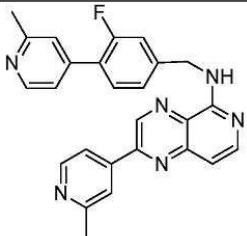
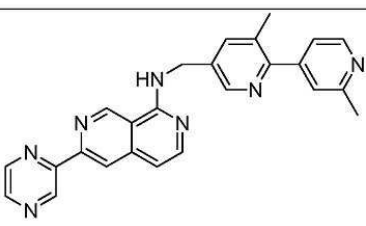
[0329]

		5.76 (s, 1H), 5.00 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.73 (s, 1H).
70		MS m/z=419.2 (M+1);
71		MS m/z=418.2 (M+1);
72		MS m/z=435.2 (M+1);
73		MS m/z=432.2 (M+1);
74		MS m/z=405.2 (M+1);

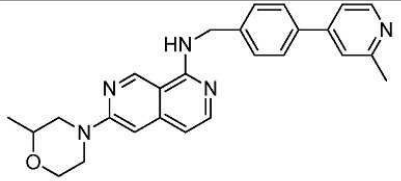
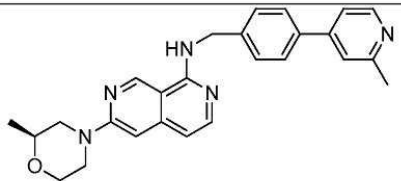
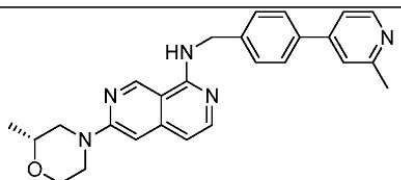
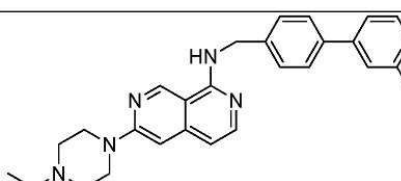
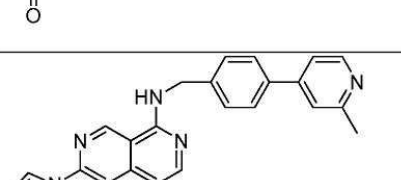
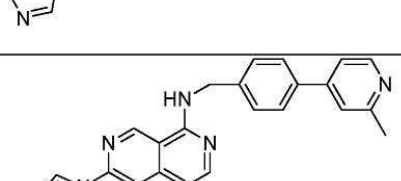
[0330]

75		MS $m/z=422.2$ (M+1);
76		MS $m/z=423.2$ (M+1);
77		MS $m/z=436.2$ (M+1);
78		MS $m/z=440.2$ (M+1);

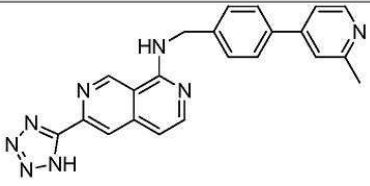

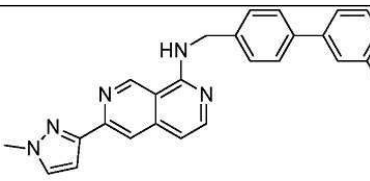
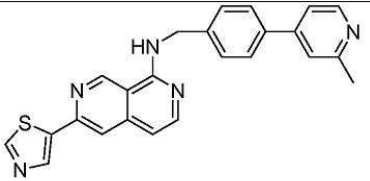
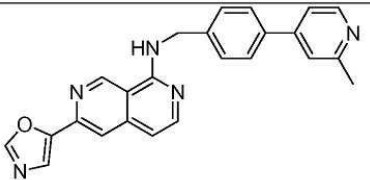
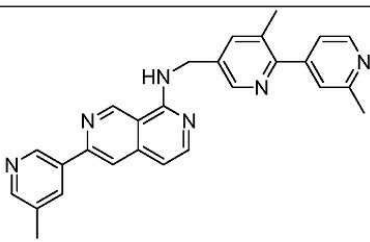
[0331]

79		MS m/z=419.2 (M+1);
80		MS m/z=420.2 (M+1);
81		MS m/z=433.2 (M+1);
82		MS m/z=437.2 (M+1);
83		MS m/z=420.2 (M+1);

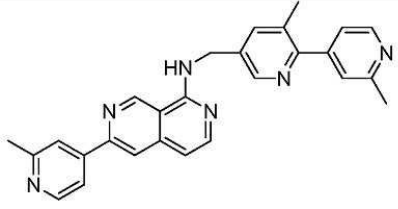
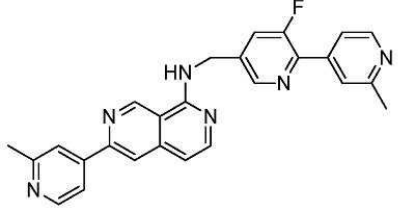
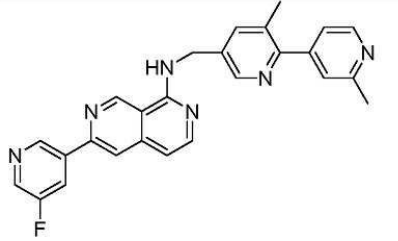
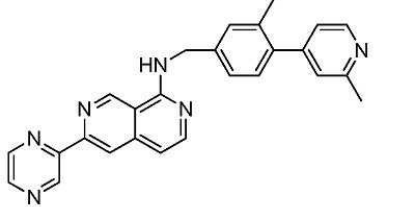
[0332]

84		MS m/z=426.2 (M+1);
85		MS m/z=426.2 (M+1);
86		MS m/z=426.2 (M+1);
87		MS m/z=453.2 (M+1);
88		MS m/z=393.1 (M+1);
89		MS m/z=407.2 (M+1);

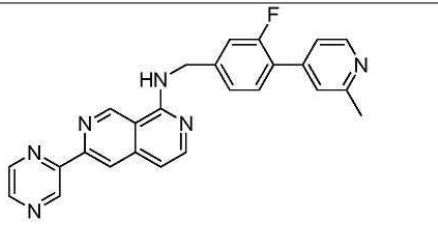
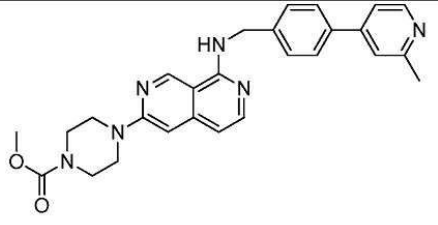
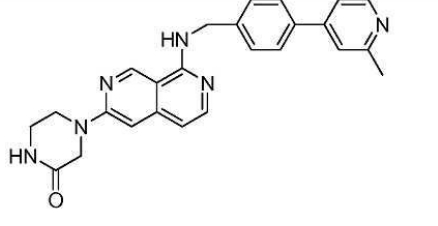
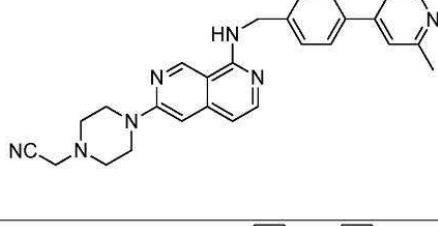
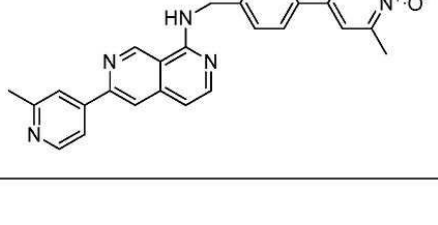
[0333]

90		MS m/z=395.1 (M+1);
91		MS m/z=409.2 (M+1);
92		MS m/z=407.2 (M+1);
93		MS m/z=410.2 (M+1);
94		MS m/z=394.1 (M+1);
95		MS m/z=433.2 (M+1);

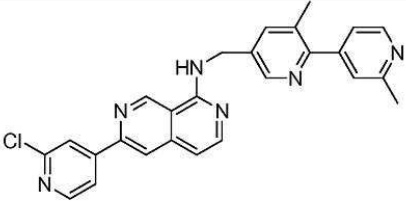
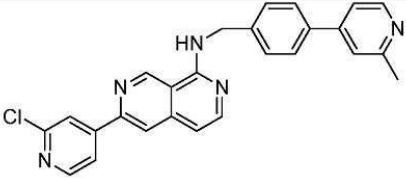

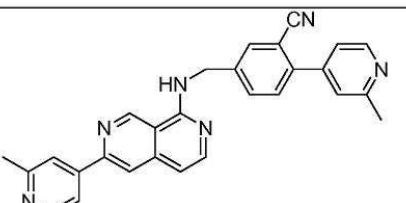
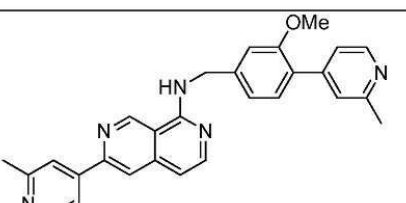
[0334]

96		MS m/z=433.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ2.30 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.86 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.98 (br, 1H), 6.94 (d, J = 5.7Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.70 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.14 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.56 (m, 2H), 9.25 (s, 1H).
97		MS m/z=437.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ2.31 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.90 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.00 (br, 1H), 6.94 (d, J = 5.7Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.70 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.14 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.54 (m, 1H), 9.25 (s, 1H).
98		MS m/z=437.2 (M+1);
99		MS m/z=419.2 (M+1);

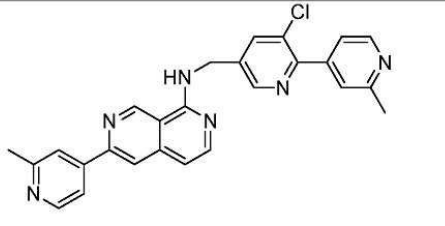
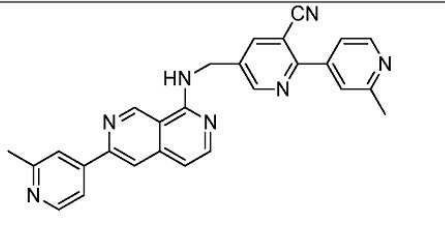
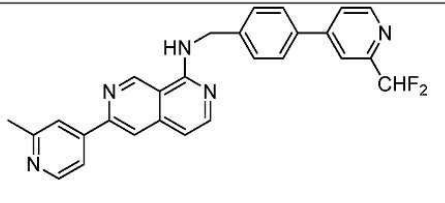
[0335]

100		MS m/z=423.2 (M+1);
101		MS m/z= 469.2(M+1);
102		MS m/z=425.2 (M+1);
103		MS m/z=450.2 (M+1);
104		MS m/z=434.2 (M+1);

[0336]

105		MS m/z=453.2 (M+1);
106		MS m/z=438.2 (M+1);
107		MS m/z=435.2 (M+1);
108		MS m/z=443.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ2.30 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.98 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.00 (br, 1H), 7.03 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 8.66 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 9.30 (s, 1H).
109		MS m/z=448.2 (M+1);

[0337]

110		MS m/z=453.2 (M+1);
111		MS m/z=444.2 (M+1);
112		MS m/z=454.2 (M+1);

III. 의료 및 약제학적 용도

본 발명의 화합물은 약제로서 표시된다. 본 발명의 추가의 양상에 따르면, 약제로서 이용하기 위하여, 이상에서 기재된 바와 같이(하지만 적용 가능하다면, 어떠한 단서 없이도), 본 발명의 화합물이 제공된다. 또한 약제로서 이용하기 위하여, (하지만 적용 가능하다면, 어떠한 단서 없이도) 본 발명의 화합물의 합성 형태가 제공된다.

의심할 여지를 없애기 위하여, 본 발명의 화합물이 약리 활성을 지닐 수 있지만, 본 발명의 화합물의 소정의 약제학적으로-허용 가능한(예컨대 "보호된") 유도체가 존재하거나 제조될 수 있어 그러한 활성을 지니지 않을 수 있지만, 비경구적으로 혹은 경구적으로 투여될 수 있고 그 후 본 발명의 화합물을 형성하도록 체내에서 대사될 수도 있다. 그러한 화합물(일부 약리 활성을 지닐 수 있음, 단 이러한 활성은 대사되는 "활성" 화합물의 것보다 현저하게 낮음)은 따라서 본 발명의 화합물의 "전구약물"로서 기재될 수 있다.

"본 발명의 화합물의 전구약물"이란, 실험적으로 검출 가능한 양으로, 경구 혹은 비경구 투여 후에 미리 결정된 시간(예컨대, 약 1시간) 내에 본 발명의 화합물을 형성하는 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물의 모든 전구약물은 본 발명의 범주 내에 포함된다.

또한, 본 발명의 소정의 화합물은 그와 같이 최소의 약리 활성을 지니거나 전혀 지니지 않을 수 있지만, 비경구로 혹은 경구로 투여될 수 있고, 그 후 그와 같이 약리 활성을 지니는 본 발명의 화합물을 형성하도록 체내에서 대사될 수 있다. 그러한 화합물(또한 일부 약리 활성을 지닐 수 있지만 그 활성은 대사되는 본 발명의 "활성" 화합물의 것보다 현저하게 낮은 화합물을 포함함)은 또한 "전구약물"로 기재될 수 있다.

이와 같이 해서, 본 발명의 화합물들은 이들이 약리 활성을 지니고/지니거나 약리 활성을 지니는 화합물을 형성하기 위하여 경구 혹은 비경구 투여 후 신체에서 대사되기 때문에 유용하다.

본 발명의 화합물(단서(들) 없이 위에서 정의된 바와 같음)은 암의 치료에서 유용할 수 있다. "암"이란, 세포의 제어되지 않은 성장(예컨대, 비제어된 분할), 침습(예컨대 이웃하는 조직 내로의 직접적인 성장) 또는 전이로부터 발생하는 임의의 질환을 의미한다. "비제어된 성장"이란, 암 세포의 수 및/또는 크기의 증가(본 명세서에서는 "증식"이라고도 지칭됨)를 포함한다. "전이"란 대상체의 신체 내의 원시 종양 부위로부터 대상체의 신체 내의 하나 이상의 영역(여기서 세포가 이어서 2차 종양을 형성함)으로의 암세포의 이동 혹은 이전(예컨대 침습)을 의미한다. 이와 같이 해서, 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 암을 가진 대상체에서 2차 종양의 형성을 부분적으로 혹은 전체적으로 저해하기 위한 화합물 또는 방법을 제공한다.

유리하게는, 본 발명의 화합물은 암 세포의 증식 및/또는 전이를 선택적으로 저해할 수 있다.

"선택적으로"란 본 발명의 화합물이 비-암 세포의 기능(예컨대 증식)을 조절하는 것보다 큰 정도로 암 세포의

증식 및/또는 전이를 저해할 수 있는 것을 의미한다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 암 세포의 증식 및/또는 전이만을 저해한다.

[0348] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하되, 상기 화합물은 유리 형태 혹은 약제학적으로 허용 가능한 염 형태이다. 이러한 조성물은 경구 조성물, 주사가 가능한 조성물 또는 좌제일 수 있다. 그리고 조성물은 혼합, 과립화 혹은 코팅 방법에 의해 통상의 방법으로 제조될 수 있다.

[0349] 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 조성물은 경구 조성물이고, 이것은 정제 또는 젤라틴 캡슐일 수 있다. 바람직하게는, 경구 조성물은 a) 희석제, 예컨대, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로스 및/또는 글라이신; b) 윤활제, 예컨대, 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글라이콜과 함께; 정제를 위하여, c) 결합제, 예컨대, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가메이스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및 또는 폴리비닐피롤리돈; 그리고 필요한 경우, d) 붕해제, 예컨대, 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는 e) 첨가제, 예컨대, 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제와 함께 본 발명의 화합물을 포함한다.

[0350] 본 발명의 다른 실시형태에 있어서, 조성물은 주사가 가능한 조성물이고, 수성 등장성 용액 또는 현탁액일 수 있다.

[0351] 본 발명의 또 다른 실시형태에 있어서, 조성물은 좌제이고 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조될 수 있다.

[0352] 바람직하게는, 조성물은 멸균화되고/되거나 에주버트를 함유한다. 이러한 에주버트는 안정제, 습윤제 혹은 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염, 완충제 및/또는 이들의 임의의 조합물일 수 있다.

[0353] 대안적으로 또는 부가적으로, 조성물은 가용화제, 안정제, 긴장성 증강제, 완충제 및/또는 보존제와 같이 상이한 용도용의 기타 치료상 가치있는 물질을 더 함유할 수 있다.

[0354] 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 조성물은 경피 적용을 위하여 적합한 제형일 수 있다. 이러한 제형은 유효량의 본 발명의 화합물 및 담체를 포함한다. 바람직하게는, 담체는 숙주의 피부를 통한 통과를 돕기 위하여 흡수성의 약리적으로 허용 가능한 용매를 포함할 수 있다. 제형을 수용하는 경피 기구가 또 사용될 수 있다. 경피 기구는 베킹 부재(backing member), 화합물을 선택적으로 담체와 함께 수용하는 저장소, 선택적으로 제어된 미리 결정된 속도로 연장된 시간 기간에 걸쳐서 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 배리어 및 피부에 해당 기구를 고정하는 수단을 포함하는 밴드 형태일 수 있다. 다르게는, 매트릭스 경피 제형이 또한 이용될 수 있다.

[0355] 본 발명의 다른 실시형태에 있어서, 조성물은 피부 및 눈 등에 국소 적용을 위하여 적합한 제형일 수 있고, 당업계에 충분히 공지된 수용액, 연고, 크림 또는 젤일 수 있다.

[0356] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 세포로부터의 WNT 분비를 저해하는 방법을 제공한다.

[0357] 일 실시형태에 있어서, 세포는 포유동물 내에 포함되어 있고, 투여량은 치료적 유효량이다. 다른 실시형태에 있어서, WNT 신호전달의 저해는 세포의 성장의 저해를 더욱 초래한다. 추가의 실시형태에 있어서, 세포는 암 세포이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 세포는 섬유생성 세포이다.

[0358] 세포 증식은 당업자에게 공지된 방법을 이용해서 측정된다. 예를 들어, 세포 증식을 측정하기 위한 편리한 검정은 프로메가사(Promega)(위스콘신주의 매디슨시)로부터 상업적으로 입수 가능한 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)(상표명) 검정이다. 검정 절차는 다수 웰 접시 상에서 배양된 세포에 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)(상표명) 시약을 첨가하는 것을 포함한다. 발광광도계(luminometer) 또는 영상화 장치(imaging device)에 의해 측정된 발광 신호는 존재하는 ATP의 양에 비례하고 이는 배양액에 존재하는 생균수에 직접 비례한다. 게다가, 세포 증식은 당업계에 공지된 콜로니 형성 검정을 이용해서 측정될 수 있다.

[0359] 본 발명은 또한 유효량의 본 발명의 화합물을 이용한 WNT 신호전달 경로와 관련된 암 또는 섬유증을 치료하는 방법을 제공한다. 당업자는 당업계에 공지된 수개의 수법 중 하나를 이용해서 암 세포를 분석함으로써 암이 Wnt 경로와 관련되는지의 여부를 용이하게 결정할 수 있다. 예를 들어, 당업자는 면역 및 핵산 검출 방법을 이용해서 Wnt 신호전달에 내포된 단백질 또는 mRNA의 수준의 일탈에 대해서 암 세포를 조사할 수 있었다.

[0360] Wnt 경로와 관련된 암 또는 섬유증은 Wnt 신호전달 경로의 하나 이상의 성분의 활성이 기준 수준으로부터 상향 조절되는 것들을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, Wnt 경로를 저해하는 것은 Wnt 분비를 저해하는 것을 포함할

수 있다. 다른 예로서, Wnt 경로를 저해하는 것은 세포 표면 수용체의 하류 성분을 저해하는 것을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, Wnt 분비를 저해하는 것은 기능적 WNT의 분비에 연루된 단백질을 중 어느 하나의 활성을 저해하는 것을 포함할 수 있다.

[0361] 또한, 본 발명은 치료적 유효량의 WNT 저해제를 대상체에게 투여함으로써 WNT 경로 장애로 고통받고 있는 대상체에서 해당 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에 있어서, 장애는 WNT 신호전달의 일탈적인, 예컨대, 증가된 활성과 연관된 세포 증식 장애이다. 다른 실시형태에 있어서, 장애는 증가된 양의 WNT 단백질에 기인한다. 또 다른 실시형태에 있어서, 세포 증식 장애는 암이며, 그 예로는 폐(소세포 및 비소세포)암, 유방암, 전립선암, 유암종, 방광암, 위암, 췌장암, 간(간세포)암, 간모세포종, 결장직장암, 두부암 및 경부 편평 세포암종, 식도암, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 중피종, 흑색종, 육종, 골육종, 지방육종, 갑상선암, 급성 골수성 백혈병(AML) 및 만성 골수성 백혈병(CML)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 또 다른 실시형태에 있어서, 세포 증식 장애는 섬유증이고, 그 예로는 폐 섬유증, 예컨대, 특발성 폐 섬유증 및 방사선-유도 섬유증, 신장 섬유증 및 간 경화증을 포함하는 간 섬유증을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 또 다른 실시형태에 있어서, 장애는 골관절염, 파킨슨병, 망막증, 황반 변성이다.

[0362] 치료적 용도를 위하여, 본 발명의 화합물은 단독으로 당업계에 공지된 임의의 허용가능한 방식을 통해서 치료적 유효량으로 투여될 수 있었다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 치료적 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령과 상대적 건강, 이용되는 화합물의 역가 및 기타 인자에 따라서 광범위하게 변할 수 있다. 일반적으로, 만족스러운 결과는 0.03 내지 2.5 mg/kg(대상체의 체중)의 1일 용량으로 전신으로 얻어지는 것을 나타낸다. 일 실시형태에 있어서, 인간보다 큰 포유류용의 표시된 1일 용량은 약 0.5mg 내지 약 500mg의 범위 내이다. 바람직하게는, 화합물은 1일 4회까지의 분할된 용량으로 혹은 지연 형태(retard form)로 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 경구 투여를 위한 적절한 단위 투약 용량은 약 1 내지 500mg 활성 성분을 포함한다.

[0363] 대안적으로, 본 발명의 화합물은 약제학적 조합물 등과 같은 1종 이상의 치료제와 조합하여 활성 성분으로서 치료적 유효량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 당업계에 공지된 화학요법제와 함께 이용될 경우 상승 효과가 있을 수 있다. 공동-투여된 화합물의 투약량은 이용되는 공동 약물, 이용되는 특정 약물, 치료 중인 병태 등의 유형에 따라서 다양할 수 있었다.

[0364] 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물은 임의의 통상의 경로에 의해 투여될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 정제 혹은 캡슐의 형태로 장을 통해, 예컨대, 경구로 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 주사가 가능한 용액 또는 현탁액의 형태로 비경구적으로 투여된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 국소적으로, 그리고 로션, 젤, 연고 혹은 크림의 형태로, 또는 비강 또는 좌제 형태로 투여된다.

[0365] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 또한, a) 유리 형태 혹은 약제학적으로 허용 가능한 염 형태의 본 명세서에 개시된 바와 같은 본 발명의 화합물인 제1 제제 및 b) 적어도 1종의 공동-제제를 포함하는, 약제학적 조합물, 바람직하게는, 키트를 제공한다. 게다가, 키트는 그의 투여를 위한 설명서를 포함할 수 있다.

[0366] 본 발명의 조합물은 시험관내 혹은 생체내에서 이용될 수 있다. 바람직하게는, 투여의 바람직한 치료적 유익은, 세포, 조직 혹은 유기체를, 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 제제를 포함하는 단일 조성물 혹은 약리 제형과 접촉시킴으로써, 또는 세포를 2종 이상의 개별의 조성물 혹은 제형과 접촉시킴으로써 달성될 수 있으며, 여기서 하나의 조성물은 하나의 제제를 포함하고 다른 하나의 조성물은 다른 제제를 포함한다. 이 조합물의 제제들은 동시에 혹은 소정 시간 기간 내에 개별적으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 개별적인 투여는 바람직한 치료적 유익을 초래할 수 있다. 본 발명의 화합물은 다른 제제에 선행, 다른 제제와 동시에 및/또는 수 분 내지 수 주 범위의 간격만큼 다른 제제를 뒤따를 수 있다. 당업자라면, 일반적으로 각 전달 시간 간격을 확실하게 할 수 있었으며, 여기서 개별적으로 투여되는 제제들은 여전히 세포, 조직 또는 유기체에 유리하게 병용 효과를 발휘할 수 있었다. 일 실시형태에 있어서, 세포, 조직 혹은 유기체를 후보 약물로서 실질적으로 동시에 2, 3, 4 또는 그 이상의 양상과, 즉, 약 1분 미만에 접촉시킬 수 있는 것이 상정된다. 다른 실시형태에 있어서, 하나 이상의 제제는 약 1분 내지 14일 투여될 수 있다.

[0367] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 염 혹은 유도체를 제조하는 방법을 제공한다.

[0368] 일 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 이하의 실시예에 기재된 합성 방법들 중 하나에 따라서 제조될 수 있다. 기재된 반응에 있어서, 반응성 작용기, 예를 들어 하이드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카복시기(여기서 이들은 최상 산물에서 바람직함)는, 반응에서 그들의 바람직하지 않은 관여를 피하기 위하여 보호될 수 있다. 통상의 보호기는 표준 관행에 따라서 이용될 수 있다(예컨대, 문헌[T.W. Greene and P. G. M. Wuts in

"Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991] 참조). 기재된 합성 방법에서 이용하기 위한 적절한 이탈기는 할로젠 이탈기 및 당업계에 공지된 기타 통상의 이탈기를 포함한다. 바람직하게는, 이탈기는 클로로 또는 브로모이다.

[0369] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 또한 수화물의 형태로 얻어질 수 있거나, 또는 그들의 결정이 예를 들어 결정화를 위하여 이용되는 용매(용매화물로서 존재)를 포함한다. 염은 통상 적절한 염기성 제제로, 바람직하게는, 알칼리 금속 탄산염, 알칼리 금속수소 탄산염 또는 알칼리 금속수산화물로, 더욱 바람직하게는 탄산칼륨 또는 수산화나트륨으로 처리함으로써 유리 형태로 화합물로 전환될 수 있다. 염기성 부가염의 형태의 본 발명의 화합물은 염산 등과 같은 적절한 산으로 처리함으로써 대응하는 유리 산으로 전환될 수 있다. 유리 형태의 신규한 화합물과 그들의 염(예를 들어 신규한 화합물의 정제 혹은 식별에 있어서 중간생성물로서 이용될 수 있는 염들을 포함함) 간의 밀접한 관계에 비추어, 유리 화합물이란 임의의 언급은 적절하게는 대응하는 염을 또한 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[0370] 염-형성기를 가진 본 화합물의 염은 당업계에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 이와 같이 해서 화학식 (I)의 화합물의 산 부가염은 산 혹은 적절한 음이온 교환 시약에 의한 처리에 의해 얻어질 수 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 유기 혹은 무기 산과 함께 염기성 질소 원자를 지니는 화학식 (I)의 화합물로부터 산 부가염으로서 형성될 수 있다.

[0371] 바람직하게는, 적절한 무기 산은, 염산, 황산 또는 인산 등과 같은 할로젠 산을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0372] 바람직하게는, 적절한 유기 산은 카복실산, 인산, 설폰산 또는 설파산, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 글라이콜산, 락트산, 푸마르산, 숙신산, 아디프산, 피멜산, 수베르산, 아젤라산, -말산, 타르타르산, 시트르산, 아미노산, 예컨대, 글루탐산 또는 아스파르트산, 말레산, 하이드록시말레산, 메틸말레산, 사이클로헥산카복실산, 아다만탄카복실산, 벤조산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 프탈산, 페닐아세트산, 만델산, 신남산, 메탄- 또는 에탄-설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 에탄-1,2-다이설폰산, 벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 1,5-나프탈렌-다이설폰산, 2-, 3- 또는 4-메틸벤젠설폰산, 메틸황산, 에틸황산, 도데실황산, N-사이클로헥실설파산, N-메틸-, N-에틸- 또는 N-프로필-설파산, 또는 기타 유기 프로톤산, 예컨대, 아스코르브산을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0373] 대안적으로, 또한 단리 혹은 정제를 위하여 약제학적으로 허용 불가능한 염, 예를 들어, 피크르산염 또는 과염소산염을 이용하는 것이 가능하다. 치료적 용도를 제외하고, 단지 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유리 화합물이 이용되며, 적합하다면, 약제학적 제제의 형태이다.

[0374] 또 다른 실시형태에 있어서, 비산화된 형태의 본 발명의 화합물은 0 내지 80℃에서 적절한 불활성 유기 용매 중에서 환원제로 처리함으로써 본 발명의 화합물의 N-옥사이드로부터 제조될 수 있다. 바람직하게는, 환원제는 황, 이산화황, 트라이페닐 포스핀, 수소화붕소리튬, 수소화붕소나트륨, 삼염화인, 삼브로민화물 등이다. 바람직하게는, 비활성 유기 용매는 아세토나이트릴, 에탄올, 수성 다이옥산 등이다.

[0375] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물의 전구약물 유도체는 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다(추가 상세에 대해서는, 문헌[Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985] 참조). 바람직한 실시형태에 있어서, 적절한 전구약물은 본 발명의 비유도체화 화합물을 1,1-아실옥시알킬 카바노클로리데이트, 파라-나이트로페닐 카보네이트 등과 같은 적절한 카바미드화제와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0376] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물의 보호된 유도체는 당업계에 공지된 수단에 의해 제조될 수 있다. 보호기의 작성 및 그의 제거에 적용가능한 수법의 상세한 설명은 문헌[T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999]에서 발견될 수 있다.

[0377] 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 그의 개별적인 입체이성질체로서 제조될 수 있다. 그 방법은 화합물의 라세미 혼합물을 광학적으로 활성인 분할제와 반응시켜 1쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 이 부분입체이성질체들을 분리하여 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수하는 것을 포함한다. 거울상이성질체들의 분할은 본 발명의 화합물의 공유적 입체이성질체 유도체를 이용해서 혹은 결정성 입체이성질체염 등과 같은 해리성 복합체를 이용함으로써 수행될 수 있다. 부분입체이성질체는 융점, 비점, 용해도, 반응성 등에 의해 제시된 별개의 물성을 지니며, 이들 차이점을 이용해서 용이하게 분리될 수 있다. 부분입체이성질체는 분별 결정화, 크로마토그래피에 의해 또는 용해도차에 기초한 분리/분할 수법에 의해 분리될 수 있다. 광학적으로 순

수한 거울상이성질체는 이어서, 분리시약과 함께, 라세미화를 초래하지 않는 임의의 실질적인 수단에 의해 회수된다. 화합물의 입체이성질체의 그들의 라세미 혼합물로부터의 분리에 적용 가능한 수법의 더욱 상세한 설명은, 문헌[Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981]에서 찾을 수 있다.

[0378] 결론적으로, 본 발명의 화합물은 실시예들에 기재된 공정에 의해 제조될 수 있었다;

[0379] 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 염은 본 발명의 화합물로부터 전환될 수 있다;

[0380] 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 N-옥사이드는 본 발명의 화합물의 산화되지 않은 형태로부터 전환될 수 있다;

[0381] 선택적으로 본 발명의 화합물의 개별적인 이성질체는 이성질체들의 혼합물로부터 분해된다; 및

[0382] 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 전구약물 유도체는 본 발명의 비유도된 화합물로부터 전환될 수 있다.

[0383] 출발 물질의 생성이 특별히 기재되지 않는 한, 화합물은 공지이거나 또는 이하의 실시예에서 개시된 바와 같이 혹은 당업계에 공지된 방법과 유사하게 제조될 수 있다. 당업자라면 상기 변형은 본 발명의 화합물의 제조를 위한 단지 대표적인 방법일 뿐이며 기타 충분히 공지된 방법이 마찬가지로 이용될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0384] IV. 섬유증 질환의 치료

[0385] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 심근경색 후의 섬유형성 및 비대성 리모델링, 경피증, 전신 경화증, 경피증-유사 장애, 전신성 경피증, 간 간경변, 간질성 폐 섬유증, 듀프이트렌 구축(Dupuytren's contracture), 켈로이드, 만성 신장 질환, 만성 이식편 거부, 및 기타 반흔/상처 치유 이상증, 수술후 유착, 및 반응성 섬유증을 포함하는 섬유증 또는 섬유성 질환(또는 섬유증 질환)의 예방 및/또는 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공하며, 이는 이를 필요로 하는 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체, 그의 기타 이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 그의 라세미체 형태로서의 그의 광학적 활성 형태, 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 다형체, 또는 이들의 조합물을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0386] 1. 섬유증 질환

[0387] 섬유증은 손상된 조직에서 상처 치유 과정의 일부로서 일어날 수 있는 섬유 조직의 비정상 축적이다. 섬유증의 예는 간 섬유증, 폐 섬유증(예컨대, 규폐증, 석면증, 특발성 폐 섬유증), 심근 섬유증, 경구 섬유증, 심막내 심근 섬유증, 섬유형성 및 심근경색 후의 비대성 리모델링, 복막위 섬유증, 델타형 섬유증, 신장 섬유증(당뇨병성 신장질환을 포함) 및 사구체경화증을 포함한다. 간 섬유증은, 예를 들어, 만성 간 손상에 대한 손상-치유 과정의 일부로서 일어난다. 섬유증은 혈색소증, 윌슨 질환, 알코올 중독, 주혈흡충증, 바이러스성 간염, 담관 폐색증, 독소예의 노출 및 대사 장애의 합병증으로서 일어날 수 있다. 섬유증 조직의 형성은 손상된 조직을 감싸기 위하여 신체에 의한 시도를 나타내는 것으로 여겨진다. 간 섬유증은 정상 간에서의 것과는 질적으로 구별될 수 있는 세포와 기질의 축적을 특징으로 한다. 치료하지 않고 방치된, 간 섬유증은 간경변(피포성 소결절의 존재에 의해 규정됨), 간부전 및 사망으로 진행된다. 심내막심근 섬유증은 제한적인 심근증의 발병을 특징으로 하는 특발성 장애이다. 심내막심근 섬유증에서, 기저 과정은 심장의 심장내막면의 패치 섬유증을 생성하여, 추종 저감을 초래하여, 궁극적으로 심내막심근면이 더욱 일반적으로 관여하게 됨에 따라서 제한적인 생리기능을 초래한다. 심장내막 섬유증은 주로 우심실과 좌심실의 유입로와 연루되어, 우심방 판막에 영향을 미쳐, 삼첨판 및 승모판 폐쇄부전을 초래할 수 있다. 경구 점막하 섬유증은, 점막하 조직(고유판 및 더 깊은 결합 조직)의 염증 및 진행성 섬유증을 특징으로 하는 구강의 만성 쇠약 질환이다. 이 결과 현저한 강직으로 되어 궁극적으로 입을 열 수 없게 된다. 협착 점막은 가장 흔히 관련된 부위이지만, 구강의 임의의 부분, 심지어 인두가 관련될 수도 있다. 복막위 섬유증은 복막후강 전체를 통한, 전형적으로 제4 및 제5번 요추의 전방 표면에 걸쳐서 센터링된 광범위한 섬유증의 발병을 특징으로 한다, 이 섬유증은 복막위 구조, 특히 요관의 죄임 및 폐색을 초래한다. 대부분의 경우에, 병인은 알려져 있지 않다.

[0388] 경피증은 1백만명의 사람당 대략 19개 사례를 발생하는 섬유증 질환이다. 경피증의 원인은 알려져 있지 않다. 비정상(즉, 이상)은 내피 세포의 자가면역 및 변형에 연루되어, 섬유아세포 기능에 연루되는 것으로 여겨진다. 실제로, 전신 경화증은 아마도 진단 5년 이내에 50%의 사망률을 지니는 가장 중증의 자가면역 질환일 것이다.

[0389] 경피증은 피부 및 장기의 섬유증을 특징으로 하여, 기관 부전 및 사망을 초래하는 결합 조직의 질환이다. 경피증은 광범위한 징후와 다양한 치료적 암시를 가진다. 이것은 국소화된 경피증, 전신 경화증, 경피증-유사 장애

및 전신성 경피증을 포함한다.

[0390] 국소화된 경피증은 피부에 제한된 징후 및 섬유증에 관련된 희귀한 피부과 질환이지만, 전신 경화증은 소정 범위의 피부 질환의 장기 연루 및 변형을 위한 다양한 위험을 가진 멀티-시스템 질환이다. 전신 경화증은 확산될 수 있거나 제한될 수 있다. 제한된 전신 경화증은 또한 CREST(석회화증, 레이노드의 식도 기능장애(Raynaud's esophageal dysfunction), 손발가락경화증, 모세혈관확장증)라 불린다. 전신 경화증은 경피증 폐 질환, 경피증 신장 위기, 심장 징후, 피로 혹은 제한된 CREST를 포함하는 근육 약화, 위장 운동장애 및 경련, 그리고 중추, 말초 및 자율 신경계에서의 이상을 포함한다. 경피증-유사 장애는 공업적 환경 노출과 관련되는 것으로 여겨진다. 사인 질환에 있어서, 피부 변화 없는 장기 침범이 있다.

[0391] 경피증, 특히 전신 경화증의 주된 증상 혹은 징후는 섬유증에 의한 부적절한 과도한 콜라겐 합성과 침착, 내피 기능이상, 경련, 함몰 및 폐쇄이다. 진단의 면에서, 중요한 임상적 파라미터는 기관절 부근의 피부 비후화이다. 레이노드 현상은 경피증의 빈번한 거의 보편적인 성분이다. 이것은 냉각 노출 시 피부의 색 변화에 의해 진단된다. 허혈 및 피부 비후는 레이노드 질환의 증상이다.

[0392] 수개의 기본적인 생물학적 과정은 질환의 개시, 중증도 및 진행에 연루되고, 혈관 기능장애, 내피 세포 활성화 및 손상, 백혈구 축적, 자가-항체 생성 및 결정적으로 사망을 초래할 수 있는 미세아 섬유형성 반응을 포함한다. 섬유아세포는 이 질환의 발병에 중추적인 역할을 한다. 경피증 환자로부터 얻어진 원발성 섬유아세포는, 생체내에서 보여지는 질환의 다수의 특징적인 특성, 특히 콜라겐 및 파이프록틴의 현저하게 증가된 세포의 기질 합성과 침착, 그리고 TGF-베타 및 CTGF 등과 같은 변형 성장 인자 및 사이토카인 생산을 나타낸다 ("Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro" J. Clin. Invest. 54, p. 880-89 LeRoy (1974)) [2].

[0393] 최근의 연구는 섬유증으로 초래되는 비정상적 상처 회복에서 WNT 신호전달에 연루된다. 섬유증 질환 환자에서, 경로의 성분의 상승된 발현이 있다. 동물 모델에서, WNT 표준 신호전달의 활성화는 섬유형성을 초래하는 손상 회복에 관여한다(Lam AP, Gottardi CJ. Curr Opin Rheumatol. 2011 Nov;23(6):562-7).

[0394] 몇가지 유형의 섬유증은 WNT 경로와 연관되어 왔다. 예를 들어, 특발성 폐 섬유증(IPF) 환자는 폐에서 WNT/ β -카테닌 신호전달의 이상적 활성화를 지닌다(Königshoff et al., PLoS One. 2008 May 14;3(5):e2142). 또한, β -카테닌의 핵 수준의 상당한 증가가 건강한 개체의 피부의 섬유아세포에 비해서 전신 경화증 피부의 섬유아세포에서 일어나는 것으로 판명되었다. 더욱이 β -카테닌의 핵 축적은 β -카테닌의 섬유아세포-특이적 안정화를 가진 마우스에서의 섬유증의 발달의 직접적인 암시를 지니는 것으로 밝혀졌다. 이와 대조적으로, β -카테닌의 섬유아세포-특이적 결손은 블레오마이신-유도 피부 섬유증을 상당히 저감시켰다(Beyer C et al., Ann Rheum Dis. 2012 May;71(5):761-7).

[0395] 표준 WNT 경로와 잘 알려진 섬유형성 경로인, 형질전환 성장인자- β (TGF- β) 경로 간의 관계는 최근에 이루어졌다. 표준 Wnt 경로의 활성화가 시험관내 섬유아세포를 자극시키고 생체내에서 섬유증을 유발하지만, TGF- β 는 WNT 길항제 DKK-1의 발현을 감소시킴으로써 표준 WNT 신호전달을 자극한다. DKK-1의 유전자이식 과발현은 구성적으로 활성화된 TGF- β 수용체 신호전달에 의해 유도된 피부 섬유증을 개선시킨다. 이러한 지견은 표준 WNT 경로가 TGF- β -매개 섬유증에서 필요한 것을 입증할 뿐만 아니라, 섬유증의 두 주된 경로 간의 신규한 상호작용을 암시하였다(Akhmetshina et al., Nat Commun. 2012 Mar 13;3:735).

[0396] 또 다른 양상에서, 본 발명은 본 명세서에서 제공된 Wnt 저해제와 치료 기준에 이용되는 약물을 이용하는 섬유증에 대한 병용물을 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 본 명세서에서 제공된 Wnt 저해제와 치료 기준 약물, 예컨대, 스테로이드(프레드니손) 또는 에스브리에트(Esbriet)(퍼페니돈)의 병용을 이용하는 폐 섬유증의 치료를 위한 병용물을 제공한다.

[0397] 2. 급성 심근경색

[0398] 심근경색은 관상 동맥 질환의 중요한 합병증이고, 통상 관상 동맥 혈전증에 부차적인 관상 혈류의 중대한 저감으로부터 기인된다. 급성 심근경색 후 심장 조직의 두 중요한 병리학적 변화는 심장 조직의 비대 성장과 섬유증이다. 두 변화("리모델링")는 심부전의 발병에 상당히 기여한다. 정맥내 혈전용해제 요법은 폐색된 관상 동맥으로의 흐름을 회복시키는 광범위하게 이용되어 왔다. 혈전용해제는 피브린-혈소판 혈전을 용해시킬 수 있는 약물이고, 이에 따라서 병에 걸린 혈관을 통해 재차 혈액이 흐르는 것을 허용한다. 이러한 제제는 스트렙토키나제(streptokinase), 유로키나제(urokinase), 프로유로키나제(prourokinase), 레테플라제(reteplase), 알테플라제

(alteplase) 및 조직형 플라스미노겐 활성화제(t-PA)를 포함한다. 혈전용해제로 치료되었다고 해서 급성 심근경색 환자의 사망률은 여전히 높다.

- [0399] 본 명세서에서 "급성 심근경색"은 심근의 즉각적 혹은 갑작스러운(만성이 아닌) 경색, 즉, 색적 혹은 혈전에 의해 동맥의 적어도 부분적인 차단으로 인한 관상 동맥의 폐색의 결과로서 불충분한 동맥 혈류를 의미한다.
- [0400] 줄기 세포 사멸을 제어하는 구별 및 형태형성의 중요한 조절자이지만, WNT 경로는 심장을 형성하는 중요한 신호들 중 하나이다. 실제로, 심장의 기관 발생은 WNT 신호전달에 의해 치밀하게 제어된다(Tzahor, Dev Cell. 2007 Jul;13(1):10-3).
- [0401] 이 지견은 WNT 경로의 조절인자를 이용해서 배양액 중 인간 ES 세포로부터의 중배엽의 유도 및 후속의 심장 분화에 이용되었다. 초기 단계에서, 표준 WNT 신호전달의 활성화는 중배엽 유도를 증대시키지만, 후자의 심장 분화는 표준 신호의 저해를 요구한다. WNT 경로의 2상 제어는 인간 ES 또는 iPS 세포로부터의 심장근육세포의 효과적인 생성을 허용하고, WNT 신호전달의 조절인자는 기본적인 연구 혹은 심장 회복 응용을 위한 유용한 툴 혹은 약물로서 상정된다(Paige, J Bone Miner Res. 2011 Jan;26(1):19-26; Lian, Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jul 3;109(27):E1848-57).
- [0402] 심근경색 시, 심장은 그 자체를 재생시키기 위한 시도에서 심장 발달에 연루된 수개의 신호전달 경로를 재활성화시킨다. 표준 WNT 신호전달의 저해가 경색후 사망률 및 기능 감퇴를 상당히 저감시키는 것으로 판명되었다, 또한, WNT 신호전달은 표준 WNT 경로의 WNT-의존적 활성화를 차단하는 가용성 프리즐드 관련 단백질(soluble frizzled-related protein: sFRP)에 의해 좌심실(LV) 리모델링 동안 활성화된다. 동물 연구에서, 심장에 주입된 sFRP는 LV 리모델링을 감쇠시켰다. 특히, sFRP는 골수-유래 단백질 세포로부터 분비되어 인간 심부전 환자의 이러한 세포의 치료적 작용을 위한 기전으로서 역할할 수 있다(Bergmann, Circ Res. 2010 Nov 12;107(10):1198-208).
- [0403] WNT 신호전달이 심장 리모델링 과정에서 내포되는 세포 기전은 섬유증에 대한 그의 작용에 관련될 수 있다. 위에서 언급된 바와 같이, WNT 경로는 각종 기관의 섬유증에서 주된 역할을 한다. 심부전의 치료적 발전에서의 그의 잠재성을 더욱 효과적으로 활용하고 그의 역할을 학습할 필요가 많이 있다(Dawson K, Aflaki M, Nattel S. Role of the Wnt-Frizzled System in Cardiac Pathophysiology: A Rapidly Developing, Poorly Understood Area with Enormous Potential. J Physiol. 2012 Dec 3. [Epub ahead of print]).
- [0404] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "혈전" 또는 "색전"이란 혈관 내의 혈병(blood clot)을 지칭한다. 동맥의 "적어도 부분적인" 폐색은 동맥이 동맥의 단면적을 저감시키는 색전 또는 혈전을 포함하는 것을 의미한다.
- [0405] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 상승작용적 효과를 제공하기 위하여 본 명세서에서 제공되는 화학식 (I)의 화합물과 혈전용해제를 병용하는 병용 요법을 제공한다.
- [0406] "혈전용해제"란: 본 명세서에서 폐색 혈전을 용해시키거나 파괴하는 것을 돕는데 효과적인 임의의 제제를 의미한다. 혈전용해제는 당업계에 공지된 혈전용해제들로부터 선택될 수 있다. 이들은, 스트렙토키나제, 유로키나제, 프로유로키나제, 알테플라제, 레테플라제, 아니스트레프라제(anistreplase) 및 조직 플라스미노겐 활성화제(t-PA) 그리고 이들의 생물학적으로 활성인 변이체를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 두 가지 혹은 수 가지의 혈전용해제의 조합이 또한 이용될 수 있다.
- [0407] 활성 성분들은 바람직하게는 가능한 한 신속하게, 바람직하게는 급성 심근경색의 증상의 발생 후 6시간 이내에 동시에 투여된다. 예컨대 정맥내 볼루스 혹은 주입으로서 부여될 수 있는 혈전용해 요법 동안 기타 약물을 피하는 것이 바람직하다면, 화학식(I)의 화합물은 혈전용해제의 투여 후 순차로 투여될 수 있다.
- [0408] 혈전용해 요법 동안 혹은 직후에 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것이 바람직하지만, 화학식 (I)의 화합물 투여가 혈전용해 요법으로부터, 바람직하게는 급성 심근경색의 증상의 발생 후 5일 이내, 바람직하게는 3일 이내, 더욱 바람직하게는 48시간 이내에 개시된다면, 병용의 상승작용적 효과가 여전히 얻어진다.
- [0409] 활성 성분의 투여 경로는, 경장, 예컨대, 경구 혹은 직장 또는 비경구, 예컨대, 정맥내, 근육내, 복강내 또는 경피를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 심근경색의 치료에 있어서, 활성 성분은 바람직하게는, 비경구적으로 투여되며, 정맥내 경로가 특히 바람직하다. 단일 혹은 다회 용량이 부여될 수 있다. 바람직하게는, 활성 성분은 연속 주입을 통해서 투여된다.
- [0410] 바람직하게는, 상기 방법은 환자에게 조합량으로 투여하는 것을 포함하며, 이는 심근경색 환자의 사망률을 저감

시키는데 있어서 상승작용적으로 효과적이다.

- [0411] 화학식 (I)의 화합물은 약 0.05 내지 0.4 $\mu\text{g/kg}$ /분인 주입물을 이용해서 정맥내로 투여될 수 있다. 정맥내 볼루스를 위하여 적절한 용량은 약 5 내지 30 $\mu\text{g/kg}$ 의 범위이다. 급성 심근경색 환자의 치료에서, 정맥내 볼루스에 이어서 연속 주입이 필요로 될 수 있다.
- [0412] 화학식 (I)의 화합물은, 환자의 성별, 체중 및 병태에 따라서, 1일 1회 또는 1회 수회 용량으로 나누어서 부여되는 약 0.1 내지 8mg 범위의 매일 용량으로 남성에게 경구 투여될 수 있다. 대상체에게 투여될 화학식 (I)의 화합물의 유효량은 치료될 병태, 투여 경로, 성별, 체중 및 환자의 상태에 따라 좌우된다.
- [0413] 바람직한 혈전용해제는 스트렙토키나제, 유로키나제, 프로유로키나제, 알테플라제, 레테플라제, 아니스트레플라제 및 조직 플라스미노겐 활성화제(t-PA) 및 그의 생물학적으로 활성인 변이체뿐만 아니라 이들의 임의의 조합물을 포함한다. 혈전용해제는 이들 제제를 위한 통상적인 용량 범위, 예를 들어, 제제가 혈전용해 요법으로 단일 요법으로서 투여될 경우 1일 용량을 이용해서 투여될 수 있다. 이 범위는 물론 이용되는 혈전용해제에 따라 다양하다. 통상의 용량 범위의 예는 다음과 같다: 유로키나제 - 500,000 내지 6,250,000 단위/환자; 스트렙토키나제 - 140,000 to 2,500,000 단위/환자; 프로유로키나제 - 5,000 내지 100,000 단위/환자; 아니스트레플라제 10 내지 100 단위/환자; t-PA - 0.5 내지 2.0 mg/kg 체중.
- [0414] 혈전용해 요법은, 전형적으로 정맥내 볼루스 단독으로서 혹은 그 후 정맥내에 의해 혹은 주입 단독으로 부여된다. 주입은 1시간 미만 내지 약 12시간, 전형적으로 약 1 내지 3시간 범위의 시간에 걸쳐서 통상 투여된다. 예를 들어, 혈전용해 요법은 총 용량의 10%까지 1 내지 5분에 걸쳐서 볼루스 주사로 그리고 이어서 나머지 90%를 그 다음 시간 동안 일정한 주입으로서 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0415] 증상이 소망의 수준으로 완화된 경우, 치료는 중지될 수 있다.
- [0416] 병용은 1종 이상의 활성 성분, 예컨대, 항응혈제, 또는 혈관확장술 등과 같은 수술적 방법으로 보완될 수 있다.
- [0417] 활성 성분들은 당업계에 공지된 원리를 이용해서 본 발명에 따른 치료에 적합한 약제학적 투약 형태로 제형화될 수 있다. 이들은 그와 같이 혹은 바람직하게는 정제, 과립, 캡슐, 좌제, 에멀전, 현탁액 혹은 용액의 형태로 적절한 약제학적 부형제와 병용하여 환자에게 부여되며, 이에 의해 제형 내 활성 화합물의 함량은 중량으로 약 0.5 내지 100%이다. 조성물을 위하여 적절한 성분을 선택하는 것은 당업자에게 통상적인 것이다. 적절한 담체, 용매, 겔 형성 성분, 분산 형성 성분, 항산화제, 착색제, 감미제, 습윤 화합물, 방출 제어 성분 및 당해 기술 분야에서 통상적으로 이용되는 기타 성분이 또한 이용될 수 있음은 명백하다.
- [0418] 활성 성분은 동일 약제학적 제형으로 제형화될 수 있다. 바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물과 혈전용해제의 이러한 약제학적 조성물은 정맥내 투여에 적합하다. 이러한 조성물은 이들 화합물을 임의의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정제와, 예컨대, 주입 농축물 혹은 수용액, 또는 주입용의 멸균수 혹은 수성 주입 비히클로 재구성되기에 적합한 분말의 형태로 혼합함으로써 보관용으로 제조될 수 있다.
- [0419] 대안적으로, 활성 성분은 별도의 약제학적 투약 형태로서 제형화될 수 있다. 두 약제학적 투약 형태의 조합물은 본 발명의 방법에서 이용하기 위한 단일 의약품 혹은 키트로서, 선택적으로 의약품의 올바른 사용을 지시하는 패키지 삽입물과 함께 포장될 수 있다.
- [0420] 주사 혹은 주입 제형 등과 같은 정맥내 투여에 적합한 제형은 활성 성분 및 비히클의 멸균 등장성 용액, 바람직하게는 수용액을 포함한다. 전형적으로 화학식 (I)의 화합물의 정맥내 주입 용액은 약 0.01 내지 0.1 mg/ml의 화학식 (I)의 화합물을 포함한다. 사용 전 보관되는 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 조성물은 바람직하게는 주입 농축 제품이며, 이는 주입 용의 멸균수 혹은 수성 주입 비히클로 재구성될 수 있다.
- [0421] 정제 형태의 화학식 (I)의 화합물의 경구 투여를 위하여, 적절한 담체 및 부형제는 예컨대 락토스, 옥수수 전분, 스테아르산 마그네슘, 인산칼슘 및 탭크를 포함한다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위하여, 유용한 담체 및 부형제는 예컨대 락토스, 옥수수 전분, 스테아르산 마그네슘 및 탭크를 포함한다. 조절된 방출 경구 조성물을 위하여 방출 제어 성분이 이용될 수 있다. 전형적인 방출 제어 성분은 친수성 겔 형성 중합체, 예컨대, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 알킨산 또는 이들의 혼합물; 식물성 지방 및 오일, 예컨대, 식물성 고형 오일, 예를 들어, 수소첨가된 대두유, 경화된 피마자유 또는 피마자 종자유(상표명 쿠티나 HR(Cutina HR) 하에 판매됨), 면실유(상표명 스테로텍스(Sterotex) 또는 루브리탭(Lubritab) 하에 판매됨) 또는 이들의 혼합물; 지방산 에스터, 예컨대, 포화 지방산의 트라이글라이세라이드 또는 그들의 혼합물, 예컨대, 글라이세릴 트라이스테아레이트, 글라이세릴 트라이팔미테이트, 글라이세릴 트라이

미리스테이트, 글라이세릴 트라이베헤네이트(상표명 콤프리톨(Compritol)로 판매됨) 및 글라이세릴 팔미토스테아르산 에스터를 포함한다.

[0422] 정제는 화학식 (I)의 화합물을 담체 및 부형제와 혼합하고, 이러한 분말형태의 혼합물을 정제로 압착시킴으로써 제조될 수 있다. 캡슐은 화학식 (I)의 화합물을 담체 및 부형제와 혼합하고 이러한 분말형태의 혼합물을 캡슐, 예컨대, 경질 젤라틴 캡슐 내에 넣음으로써 제조될 수 있다. 전형적으로, 정제 또는 캡슐은 화학식 (I)의 화합물을 약 0.1 내지 8mg, 더욱 전형적으로 0.2 내지 5mg 포함한다.

[0423] 임상 시험에서 이용되는 바와 같은 혈전용해제 조성물은 일반적으로 당업계에 공지된 담체로서의 물 약제학적 애주번트, 즉, 용액의 pH를 조절하기 위한 등장화제; 산, 염기 혹은 완충제 물질; 및 혈전용해제용의 안정제이다. 사용 전에 보관되는 바와 같은 상기 혈전용해제 조성물은 바람직하게는 멸균 동결건조된 제품이며, 이는 주 사용 멸균수로 재구성될 수 있다.

[0424] 조성물 중의 혈전용해제의 농도는 혈전용해제의 속성에 좌우된다. 예를 들어, 조직 플라스미노겐 활성화제는 투약 형태 당 20mg 내지 100mg의 양으로 존재할 수 있다. 동결건조된 제품 내 조직 플라스미노겐 활성화제의 농도는 전형적으로 1.5 내지 2% (w/w)이다. pH 조절제로서, 인산 및 선택적으로 수산화나트륨이 이용될 수 있으므로, 주 사용 멸균수로 재구성 시, 약 7.3의 pH에 도달한다. 혈전용해제용의 안정제로서, 아미노산, 예를 들어, 조직 플라스미노겐 활성화제의 경우에 L-아르기닌이 이용될 수 있다. 안정제는 동결건조된 혈전용해제의 벌크, 전형적으로 약 70% 내지 약 80% (w/w)를 구성한다.

[0425] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 본 명세서에서 제공되는 화합물(예컨대, 화학식 (I)의 화합물)과 혈류역학제제, 예컨대, ACE 저해제 및 베타 차단제, 그리고 치료 기준인 기타 약물의 병용 요법을 제공한다. 모든 심부전 환자에 대한 1차 요법은 안지오텐신-전환 효소(angiotensin-converting enzyme: ACE) 저해제(즉, 에날라프릴, 캅토프릴, 리시노프릴, 라미프릴)이다. 경구 루프 이뇨제, 베타-차단제, 안지오텐신 수용체 차단제, 혈관확장제 및 알도스테론 수용체 길항제 등과 같은 기타 약물이 또한 빈번하게 사용되고, 본 명세서에서 제공되는 WNT 저해제와 병용될 수 있다.

[0426] 본 발명의 바람직한 실시형태들이 본 명세서에 표시되고 기술되었지만, 당업자에게는 이러한 실시형태들이 단지 예로서 제공된 것이 명백할 것이다. 많은 변형, 변화 및 치환이 이제 본 발명으로부터 벗어나는 일 없이 당업자에게 떠오를 것이다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 실시형태에 대한 각종 대안이 본 발명을 실시함에 있어서 이용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 이하의 청구범위가 본 발명의 범위를 정의하고 이에 따라서 이들 청구범위의 범주 내의 방법 및 구조 그리고 그들의 등가물이 커버되는 것이 의도된다.

[0427] **참고문헌:**

Akiri G, Cherian MM, Vijayakumar S, Liu G, Bafico A, Aaronson SA. Wnt pathway aberrations including autocrine Wnt activation occur at high frequency in human non-small-cell lung carcinoma. *Oncogene*. 2009 May 28;28(21):2163-72.

[0428]

- Bafico A, Liu G, Goldin L, Harris V, Aaronson SA. An autocrine mechanism for constitutive Wnt pathway activation in human cancer cells. *Cancer Cell*. 2004 Nov;6(5):497-506.
- Barker N, Clevers H. Mining the Wnt pathway for cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Dec;5(12):997-1014.
- Blom AB, van Lent PL, van der Kraan PM, van den Berg WB. To seek shelter from the WNT in osteoarthritis? WNT-signaling as a target for osteoarthritis therapy. *Curr Drug Targets*. 2010 May;11(5):620-9.
- Boonen RA, van Tijn P, Zivkovic D. Wnt signaling in Alzheimer's disease: up or down, that is the question. *Ageing Res Rev*. 2009 Apr;8(2):71-82.
- Camilli TC, Weeraratna AT. Striking the target in Wnt-y conditions: intervening in Wnt signaling during cancer progression. *Biochem Pharmacol*. 2010 Sep 1;80(5):702-11.
- Chan SL, Cui Y, van Hasselt A, Li H, Srivastava G, Jin H, Ng KM, Wang Y, Lee KY, Tsao GS, Zhong S, Robertson KD, Rha SY, Chan AT, Tao Q. The tumor suppressor Wnt inhibitory factor 1 is frequently methylated in nasopharyngeal and esophageal carcinomas. *Lab Invest*. 2007 Jul;87(7):644-50.
- Chen B, Dodge ME, Tang W, Lu J, Ma Z, Fan CW, Wei S, Hao W, Kilgore J, Williams NS, Roth MG, Amatruda JF, Chen C, Lum L. Small molecule-mediated disruption of Wnt-dependent signaling in tissue regeneration and cancer. *Nat Chem Biol*. 2009 Feb;5(2):100-7.
- Cheng JH, She H, Han YP, Wang J, Xiong S, Asahina K, Tsukamoto H. Wnt antagonism inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(1):G39-49.
- Chun JS, Oh H, Yang S, Park M. Wnt signaling in cartilage development and degeneration. *BMB Rep*. 2008 Jul 31;41(7):485-94.
- Chien AJ, Moon RT. WNTS and WNT receptors as therapeutic tools and targets in human disease processes. *Front Biosci*. 2007 Jan 1;12:448-57.
- DeAlmeida VI, Miao L, Ernst JA, Koeppen H, Polakis P, Rubinfeld B. The soluble wnt receptor Frizzled-8CRD-hFc inhibits the growth of teratocarcinomas in vivo. *Cancer Res*. 2007 Jun 1;67(11):5371-9.
- D'Amour KA, Bang AG, Eliazar S, Kelly OG, Agulnick AD, Smart NG, Moorman MA, Kroon E, Carpenter MK, Baetge EE. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*. 2006 Nov;24(11):1392-401.
- Herbst A, Kolligs FT. Wnt signaling as a therapeutic target for cancer. *Method Mol Biol*. 2007;361:63-91.
- Ten Berge, D. et al. WNT signaling mediates self-organization and axis formation in embryoid bodies. *Cell Stem Cell* 3, 508–518, 2008.
- Yang L, Soonpaa MH, Adler ED, Roepke TK, Kattman SJ, Kennedy M, Henckaerts E, Bonham K, Abbott GW, Linden RM, Field LJ, Keller GM. Human cardiovascular progenitor cells develop from a KDR+ embryonic-stem-cell-derived population. *Nature*. 2008 May 22;453(7194):524-8.

[0429]

[0430]

- Hoepfner LH, Secreto FJ, Westendorf JJ. Wnt signaling as a therapeutic target for bone diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2009 Apr;13(4):485-96.
- Hwang I, Seo EY, Ha H. Wnt/beta-catenin signaling: a novel target for therapeutic intervention of fibrotic kidney disease. *Arch Pharm Res*. 2009 Dec;32(12):1653-62.
- Inestrosa NC, Arenas E. Emerging roles of Wnts in the adult nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Feb;11(2):77-86.
- Lie DC, Colamarino SA, Song HJ, Désiré L, Mira H, Consiglio A, Lein ES, Jessberger S, Lansford H, Dearie AR, Gage FH. WNT signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature* 437 (7063): 1370-5, 2005.
- Kansara M, et al. Wnt inhibitory factor 1 is epigenetically silenced in human osteosarcoma, and targeted disruption accelerates osteosarcomagenesis in mice. *J Clin Invest*. 2009 Apr;119(4):837-51
- MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*. 2009 Jul;17(1):9-26.
- Mikels AJ, Nusse R. Wnts as ligands: processing, secretion and reception. *Oncogene*. 2006 Dec 4;25(57):7461-8.
- Moon RT. Wnt/beta-catenin pathway. *Sci STKE*.;2005(271):cm1.
- Morrissey EE. Wnt signaling and pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*. 2003 May;162(5):1393-7.
- Nusse R. WNT signaling and stem cell control". *Cell Res*. 18 (5): 523-7, 2008
- Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, Oshima Y, Gokce N, Shibata R, Akasaki Y, Shimono A, Walsh K. Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. *Science*. 2010 Jul 23;329(5990):454-7.
- Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature*. 2005 Apr 14;434(7035):843-50.
- Rhee CS, Sen M, Lu D, Wu C, Leoni L, Rubin J, Corr M, Carson DA. Wnt and frizzled receptors as potential targets for immunotherapy in head and neck squamous cell carcinomas. *Oncogene*. 2002 Sep 26;21(43):6598-605.
- Sullivan GJ, et al. Generation of functional human hepatic endoderm from human induced pluripotent stem cells. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):329-35.
- Takahashi-Yanaga F, Kahn M. Targeting Wnt signaling: can we safely eradicate cancer stem cells? *Clin Cancer Res*. 2010 Jun 15;16(12):3153-62.

실시예들

본 발명은 본 발명의 화합물의 제조를 예시하는 이하의 실시예들에 의해 더욱 예시되지만, 이들로 제한되지 않는다.

약어정의 또는 설명

DCM 다이클로로메탄

DIEA N,N'-다이아이소프로필에틸아민

DMF N,N-다이메틸폼아마이드

eq. 당량

TEA 트라이에틸아민

[0439] THF 테트라하이드로퓨란

[0440] RT 실온

[0441] EA 에틸 아세테이트

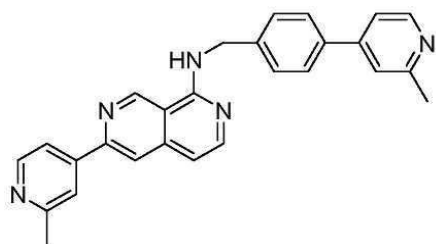
[0442] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)

[0443] s-Phos 2-다이사이클로헥실포스포노-2',6'-다이에톡시바이페닐

[0444] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐

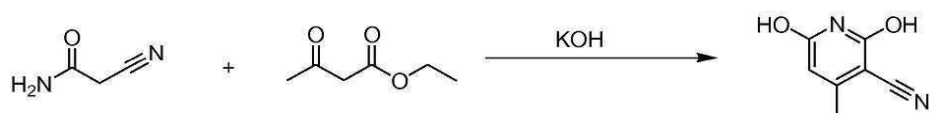
[0445] 실시예 1

[0446] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민(화합물 번호 1)의 합성



[0447]

[0448] 단계 1:



[0449]

[0450] 2-사이아노아세트아마이드(50g, 601.8 mmol) 및 에틸 아세토아세테이트(75ml, 601.8 mmol)를 MeOH에 용해시켰다. KOH(37.0g, 1.1 eq)를 MeOH에 용해시키고, 이 혼합물에 적가 방식으로 첨가하자, 일부 백색 고체가 발생하였다. 이 혼합물을 오일욕에서 8시간 동안 환류 하에 가열시키고 나서, 실온까지 냉각시켰다. 얻어진 고체를 여과시키고 나서, 온수에 재용해시키고, 그 후 재차 여과시켰다. 이 여과액에 6N HCl을 첨가하여 pH<7까지 중화시켰다. 백색 고체가 재차 생성되었고, 여과시켰다. 얻어진 고체를 MeOH, 물 및 MeOH로 더욱 세척하고 나서, 진공에 의해 건조시켜 최종 생성물 3-에티닐-4-메틸피리딘-2,6-다이올(수율 ~41%)을 얻었다.

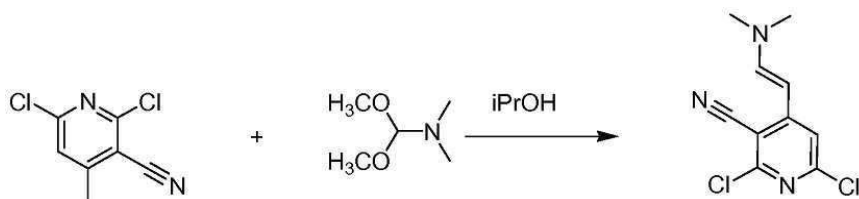
[0451] 단계 2:



[0452]

[0453] 3-에티닐-4-메틸피리딘-2,6-다이올(28.0g, 195.2 mmol)을 POCl_3 (60.0ml)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 압력관 내에 밀봉하고 180℃까지 6시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시킨 후, 과잉의 POCl_3 를 진공 하에 제거하였다. 이 혼합물에 서서히 설펑을 첨가하자, 고체가 생성되었다. 고체를 여과하고 진공 하에 건조시켜 최종 생성물 2,6-다이클로로-4-메틸피리딘-3-카보나이트릴(수율 ~92%)을 추가의 정제 없이 얻었다.

[0454] 단계 3:



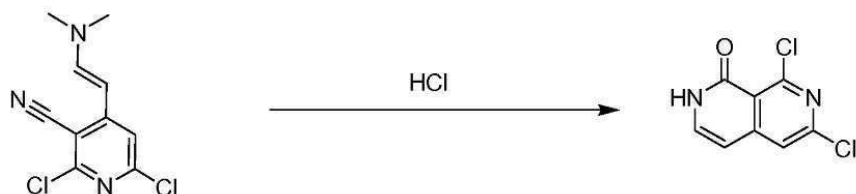
[0455]

[0456]

아이소프로필 알코올 200ml 중 2,6-다이클로로-4-메틸피리딘-3-카보나이트릴(20.0g, 107.5mmol)을 N,N-다이메틸폼아마이드 다이메틸아세틸(12.82g, 107.5mmol)에 첨가하고, 이 반응물을 65℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시킨 후, 석출물을 여과에 의해 수집하고, 아이소프로필 알코올을 50ml로 세척하고 나서, 공기 건조시켜, 생성물인 2,6-다이클로로-4-((E)-2-(다이메틸아미노)비닐)피리딘-3-카보나이트릴(수율 ~26%)을 추가의 정제 없이 얻었다.

[0457]

단계 4:



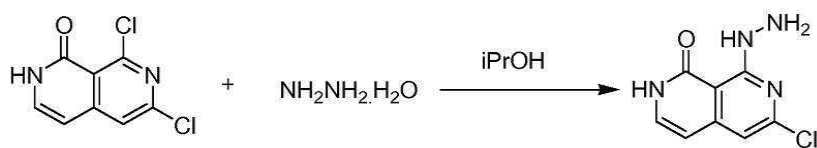
[0458]

[0459]

2,6-다이클로로-4-((E)-2-(다이메틸아미노)비닐)피리딘-3-카보나이트릴(4.0g, 16.6mmol)을 밀봉관 내 진한 HCl 20ml에 첨가하였다. 이 반응물을 45℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시킨 후, 이 용액에 빙수를 첨가하여 진한 황색 슬러리를 얻었다. 석출물을 여과에 의해 수집하고, 냉수, 에터 및 에틸 아세테이트로 세척하고 나서, 진공 하에 건조시켜 밝은 황색 고체 6,8-다이클로로-2,7-나프티리딘-1(2H)-온(수율 ~80%)을 얻었다. MS m/z 215.0 (M + 1). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.75 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (t, J=6.6Hz, 1H), 6.52 (d, J=6.6Hz, 1H).

[0460]

단계 5:



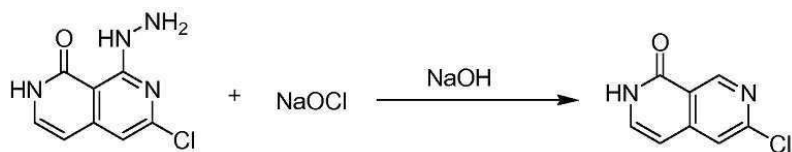
[0461]

[0462]

6,8-다이클로로-2,7-나프티리딘-1(2H)-온(3.0g, 13.96 mmol)을 iPrOH(120ml)에 용해시켜 일종의 현탁액을 형성하였다. 이 용액을 빙욕에서 0℃로 냉각시키고 나서 하이드라진 용액(5.6g, 80%, 10eq)을 적가 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고 나서, 오일욕에서 55℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후, 여과시켜 고체를 직접 얻었고, 이어서 이 고체를 MeOH 70ml로 세척하고 진공 건조시켰다. 생성물인 6-클로로-8-하이드라진일-2,7-나프티리딘-1(2H)-온(수율 ~98%)은 추가의 정제 없이 그대로 다음 단계의 반응에서 이용하였다.

[0463]

단계 6:

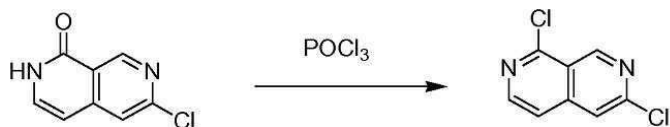


[0464]

[0465]

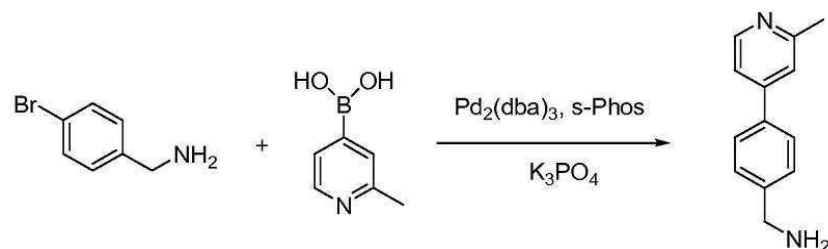
6-클로로-8-하이드라진일-2,7-나프티리딘-1(2H)-온(1.50g, 7.12 mmol)을 MeCN(90ml)에 용해시켜 일종의 현탁액을 형성하였다. 1N NaOH(17.80ml, 2.5 eq)를 첨가하고 나서, 이 혼합물에 동등량의 물(107.80ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃까지 가열하고, 맑은 용액이 될 때까지 교반하였다. 이 용액을 0℃까지 재차 냉각시키고, NaOCl(11.05g, 12% 용액, 2.5 eq)을 적가 첨가하고 나서, 이 반응물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응이 수행된 후, 이 용액을 0℃까지 냉각시키고 나서, 1N HCl에 첨가하여 중화시켰다(pH ~6). 석출물을 수집하고, 여과액을 100ml x 2 EA로 추출하였다. 유기 층을 합하여 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 추가의 조질의 생성물을 얻었다. 합한 고체 물질인 6-클로로-2,7-나프티리딘-1(2H)-온(수율 ~93%)은 추가의 정제 없이 다음 반응에 이용하였다. MS m/z 181.1 (M + 1).

단계 7:



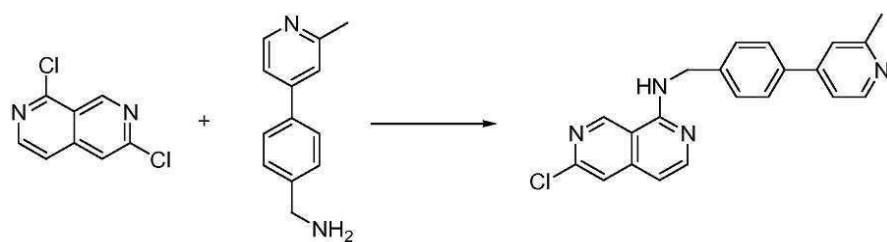
6-클로로-2,7-나프티리딘-1(2H)-온(400mg, 2.2 mmol)을 압력관 속에서 POCl_3 (20.0mℓ)에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 160℃까지 4시간 동안 가열하여 맑은 용액을 얻었다. 이 용액을 실온까지 냉각시키고, DCM에 부은 후, 세빙을 서서히 첨가하였다. 이 혼합물에 포화 NaHCO_3 를 첨가하여 반응에서 생성된 HCl을 중화시켰다. DCM을 진공 중 제거하고, 남은 수용액을 100mℓ x 2 EA에 의해 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수로 한번 세척하고, Na_2SO_4 에 의해 건조시키고 나서 진공 하에 증발시켜 고체 1,6-다이클로로-2,7-나프티리딘(수율 ~73%)을 얻고, 이것을 추가의 정제 없이 다음 반응 단계에 이용하였다. MS m/z 199.0 ($M + 1$).

단계 8:



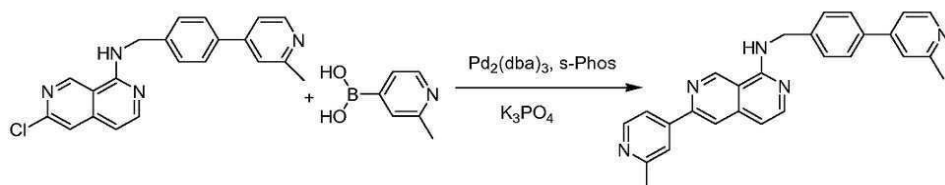
(4-브로모페닐)메탄아민(1.00g, 5.37 mmol) 및 2-메틸피리딘-4-일-4-보론산(883.30mg, 6.45 mmol)을 BuOH(10.0mℓ) 및 물(2.0mℓ)에 용해시켰다. K_3PO_4 (2.28g, 10.75 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (120.20mg, 0.27 mmol) 및 S-phos(220.70mg, 0.54 mmol)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 압력관 내에 밀봉하고 125℃까지 1시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 물속에 붓고, 100mℓ x 3 EA로 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 진공 하에 농축시켜 조질의 생성물을 얻었다. 얻어진 고체를 DCM 중 10% MeOH(~2N NH_3 를 함유)를 이용하는 실리콘 겔 칼럼에 의해 정제시켜 순수한 (4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)메탄아민(수율 ~ 89%)을 얻었다. MS m/z 199.1 ($M + 1$).

단계 9:



1,6-다이클로로-2,7-나프티리딘(160mg, 0.80 mmol) 및 (4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)메탄아민(239.10mg, 1.21 mmol)을 BuOH(5.0mℓ)에 용해시키고 115℃까지 하룻밤 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시킨 후, 유기 용매를 진공 하에 제거하였다. 조질의 생성물을 EA/헥산(1:1)을 이용하는 실리콘 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 고체 N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-클로로-2,7-나프티리딘-1-아민(수율 ~90%)을 얻었다. MS m/z 361.1 ($M + 1$).

[0475] 단계 10:

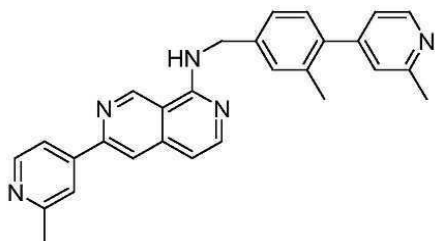


[0476]

[0477] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-클로로-2,7-나프티리딘-1-아민(50.00mg, 0.14 mmol) 및 2-메틸피리딘-4-일-4-보론산(56.90mg, 0.42 mmol)을 BuOH(3.0ml) 및 물(0.6ml)에 용해시켰다. K₃PO₄(88.20mg, 0.028 mmol), Pd₂(dba)₃(6.20mg, 0.014 mmol) 및 S-phos(11.40mg, 0.011 mmol)를 N₂ 하에 이 혼합물에 첨가하였다. 이 반응물을 압력관 내에 밀봉시키고, 105℃까지 하룻밤 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 물에 붓고, EA로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수로 세척하고, Na₂SO₄에 의해 건조시키고 나서, 진공 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 DCM 중 5% MeOH를 이용하는 분취-TLC에 의해 더욱 정제시켜 최종 생성물 N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민(수율 ~70%)을 얻었다. MS *m/z* 418.2 (*M* + 1). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.46 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.94 (d, *J* = 5.10 Hz, 2H), 5.94 (br, 1H), 6.97 (d, *J* = 5.70 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 4.20 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.10 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 6.00 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.51 (m, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

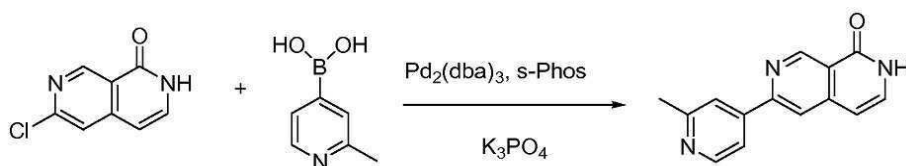
[0478] 실시예 2

[0479] N-(3-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민(화합물 번호 2)의 합성



[0480]

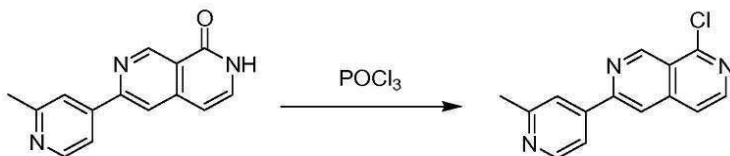
[0481] 단계 1:



[0482]

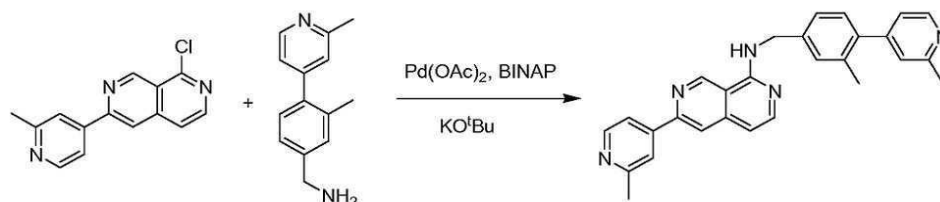
[0483] 6-클로로-2,7-나프티리딘-1(2H)-온(200mg, 1.10 mmol) 및 2-메틸피리딘-4-일-4-보론산(227.60mg, 1.66 mmol)을 BuOH(5.0ml) 및 물(1.0ml)에 용해시켰다. K₃PO₄(705.20g, 3.32 mmol), Pd₂(dba)₃(49.60mg, 0.22 mmol) 및 S-phos(91.00mg, 0.11 mmol)를 N₂ 하에 첨가하였다. 압력 관의 반응 혼합물을 130℃까지 1시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 물에 붓고, EA로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 진공 하에 농축시켜 조질물을 얻었다. 이 조질의 생성물을 DCM 중 5% MeOH를 이용하는 칼럼에 의해 정제시켜 최종 화합물 6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1(2H)-온(수율 ~61%)을 얻었다. MS *m/z* 238.1 (*M* + 1).

단계 2:



6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1(2H)-온(150mg, 0.63 mmol)을 POCl₃(15.0ml)에 용해시키고, 압력관을 밀봉하고 나서 160℃까지 4시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시킨 후, 과잉의 POCl₃를 진공 하에 제거하였다. 이 혼합물에 설페를 서서히 첨가하고 나서, pH ~7.5까지 중화되도록 NaHCO₃에 첨가하였다. 이 용액을 EA로 3회 추출하고, 유기 층을 합하여 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조질물을 EA/헥산(1:1)을 이용하는 칼럼에 의해 정제시켜 화합물 1-클로로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘(수율 ~55%)을 얻었다. MS *m/z* 256.1 (M + 1).

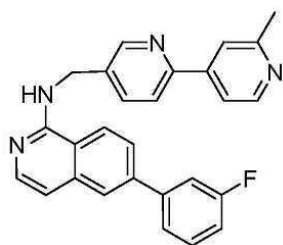
단계 3:



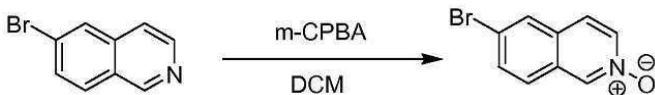
1-클로로-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘(10.00mg, 0.039 mmol) 및 (3-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)메탄아민(10.00mg, 0.047 mmol)을 톨루엔(1.0ml)에 용해시켰다. KO^tBu(8.80mg, 0.078 mmol), Pd(OAc)₂(0.90mg, 0.0039 mmol) 및 BINAP(4.90mg, 0.0078 mmol)를 이 혼합물에 N₂ 하에 첨가하였다. 이 반응물을 100℃까지 하룻밤 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 물에 붓고, EA로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 진공 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 EA/헥산(4:1)에 의한 분취-TLC에 의해 정제시켜 N-(3-메틸-4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-6-(2-메틸피리딘-4-일)-2,7-나프티리딘-1-아민(8.8mg, 수율 ~52%)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.31 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 4.91 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 5.88 (br, 1H), 7.00 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.77 (d, J = 4.50 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H). MS *m/z* 432.2 (M + 1).

실시예 3

6-(3-플루오로페닐)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)아이소퀴놀린-1-아민(화합물 번호 3)의 합성

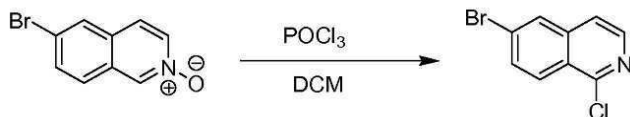


단계 1:



[0495] 6-브로모아이소퀴놀린(1.80g, 8.66 mmol)을 DCM(40ml)에 용해시키고 나서, 이 반응물을 0℃로 냉각시켰다. m-CPBA(2.30g, 1.3 eq, 77% 최대)를 조금씩 서서히 첨가하였다. 이 반응물을 실온까지 가온시켜 일종의 백색 현탁액을 얻었다. 4시간째에, DCM 100ml를 이 용액에 첨가하고, 포화 Na₂CO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 분리된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공 하 제거하여 황색 고체 N-옥사이드 6-브로모아이소퀴놀린을 추가의 정제 없이 얻었다(1.82g, 수율 ~93%).

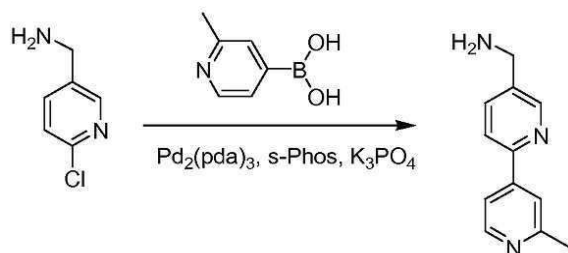
[0496] 단계 2:



[0497]

[0498] N-옥사이드 6-브로모아이소퀴놀린(1.82g, 8.12 mmol)을 건조 DCM(80ml)에 용해시키고, POCl₃(1.12ml, 1.5 eq)를 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응물을 45℃까지 2시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시킨 후, DCM 및 과잉의 POCl₃를 진공 하에 제거하였다. 얻어진 조질물을 DCM 100ml에 재용해시키고, 포화 Na₂CO₃, 물 및 염수로 세척하였다. 분리된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 갈색 고체를 얻었다. 얻어진 조질물을 DCM 중 2% MeOH를 이용하는 플래쉬 칼럼에 의해 정제시켜 담황색 고체 6-브로모-1-클로로아이소퀴놀린(1.27g, 수율 ~65%)을 얻었다. MS m/z 242.0 (M + 1).

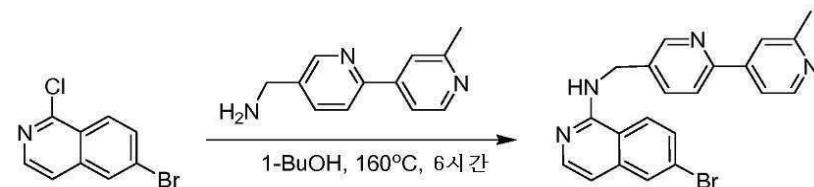
[0499] 단계 3:



[0500]

[0501] (6-클로로피리딘-3-일)메탄아민(300mg, 2.1 mmol) 및 2-메틸피리딘-4-일보론산(345mg, 2.52 mmol)을 n-부탄올(10 ml) 및 물(2ml)을 구비한 압력관 내에서 용해시켰다. K₃PO₄(893mg, 4.2mmol), Pd₂(dba)₃(96.3mg, 0.105 mmol) 및 S-phos(86.4mg, 0.21mmol)를 질소 보호 하에 첨가하였다. 이 반응물을 125℃까지 30분 동안 가열하고 나서 실온까지 냉각시켰다. 이 용액을 물에 붓고 EA로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 진공 하에 농축시켰다. 이 조질물을 DCM 중 10% MeOH(~2N NH₃를 함유)를 이용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 더욱 정제시켜 순수한 (6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메탄아민(0.19g, 수율 ~45%)을 얻었다. MS m/z 200.1 (M + 1).

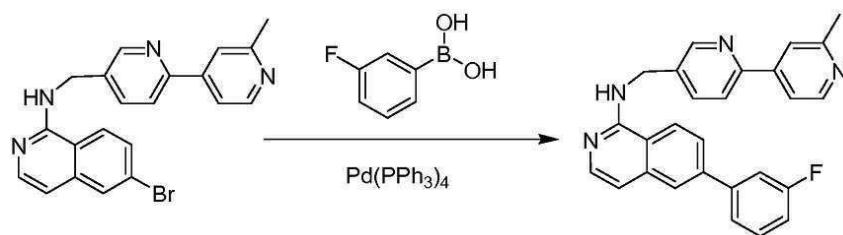
[0502] 단계 4:



[0503]

[0504] 6-브로모-1-클로로아이소퀴놀린(100mg, 0.41mmol) 및 (6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메탄아민(165mg, 0.82mmol)을 밀봉된 관속에서 n-BuOH 0.5ml 중에 용해시켰다. 이 반응물을 160℃까지 6시간 동안 가열하고 실온까지 냉각시켰다. 얻어진 조질물을 DCM 중 8% MeOH(~2N NH₃를 함유)를 이용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 순수한 6-브로모-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)아이소퀴놀린-1-아민(116mg, ~70%)을 얻었다. MS m/z 405.2 (M + 1).

[0505] 단계 5:

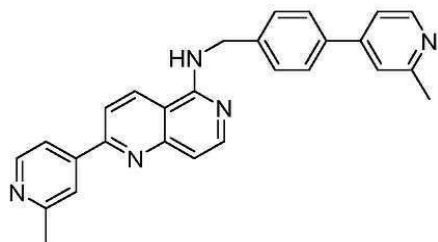


[0506]

[0507] 6-브로모-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)아이소퀴놀린-1-아민(20mg, 0.05mmol), 3-플루오로페닐보론산(10.5mg, 0.075mmol), Na₂CO₃(21mg, 0.2mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(5.8mg, 0.005mmol)을 압력관에 첨가하였다. 이 관에 다이옥산/물(3:1, 2mℓ)을 첨가하고, 125℃까지 10분 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시킨 후, 이 용액을 물 50mℓ로 희석시키고, EA로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조질물을 DCM 중 10% MeOH(~2N NH₃를 함유)를 이용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 더욱 정제시켜 순수한 6-(3-플루오로페닐)-N-((6-(2-메틸피리딘-4-일)피리딘-3-일)메틸)아이소퀴놀린-1-아민(15.8mg, ~75%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.71 (s, 3H), 5.00 (d, J=5.6Hz, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.75-7.83 (m, 3H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.27-8.31 (m, 2H), 8.39 (s, 2H), 8.72 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.79 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.91 (d, J=1.6Hz, 1H), 10.02 (s, 1H). MS m/z 421.2 (M + 1).

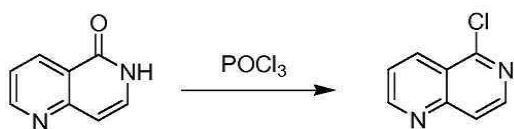
[0508] 실시예 4

[0509] N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1,6-나프티리딘-5-아민(화합물 번호 4)의 합성



[0510]

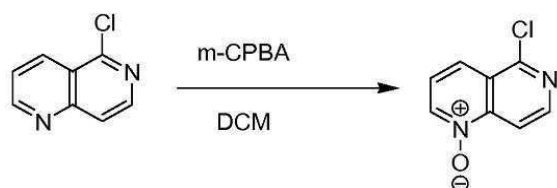
[0511] 단계 1:



[0512]

[0513] 1,6-나프티리딘-5(6H)-온(2.9g, 19.84 mmol)을 POCl₃(40mℓ)에 용해시키고, 100℃까지 24시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각 후, 과잉의 POCl₃를 진공 하에 제거하였다. 포화 Na₂CO₃ 용액 중 소량의 쉐빙을 서서히 첨가하고, 많은 기포 및 고체가 발생되었다. 얻어진 고체를 여과시키고, 이 용액을 EA로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 합한 고체를 진공 하에 더욱 건조시켜 추가의 정제 없이 5-클로로-1,6-나프티리딘(2.6g, 수율 ~80%)을 얻었다. MS m/z 165.1 (M + 1).

[0514] 단계 2:



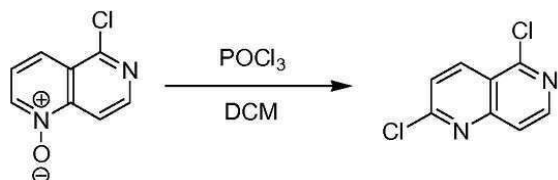
[0515]

[0516]

5-클로로-1,6-나프티리딘(1.5g, 9.11 mmol)을 DCM(45mℓ)에 용해시키고, 빙욕에 의해 냉각시키고, m-CPBA(3.7g, 2 eq, 77% 최대)를 조금씩 서서히 첨가하였다. 이 반응물을 실온까지 가온시키고, 3시간 동안 지속시켰다. 추가의 DCM 100mℓ를 이 용액에 첨가하고, 포화 Na₂CO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 황색 고체 N-옥사이드 5-클로로-1,6-나프티리딘(1.25g, 수율 ~76%)을 얻었다.

[0517]

단계 3:



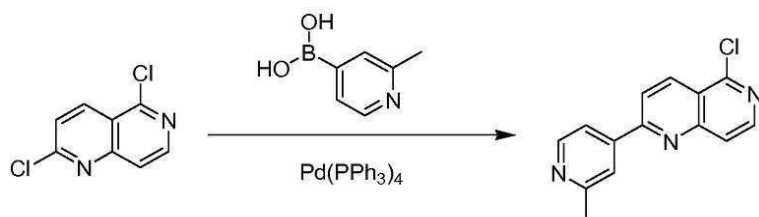
[0518]

[0519]

N-옥사이드 5-클로로-1,6-나프티리딘(1.2g, 6.64mmol)을 건조 DCM(30mℓ)에 용해시키고, Et₃N(1.85mℓ, 13.29mmol)을 첨가하고 나서 건조 DCM 5mℓ 중 POCl₃(0.93mℓ, 9.97 mmol)를 적가 첨가하였다. 이 반응물을 48℃까지 2시간 동안 가열하였다. 추가의 DCM 100mℓ를 이 용액에 첨가하고, 포화 Na₂CO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 진공 하에 농축시켜 황색 고체를 얻었다. 조질물을 EA/헥산(1:4)을 이용하는 실리콘 칼럼에 의해 더욱 정제시켜 백색 고체 2,5-다이클로로-1,6-나프티리딘(0.6g, 수율 ~45%)을 얻었다. MS m/z 199.0 (M + 1)

[0520]

단계 4:



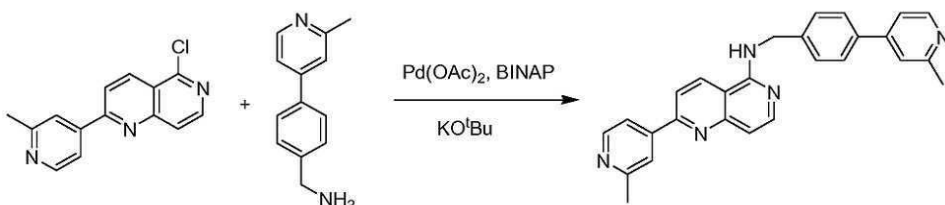
[0521]

[0522]

2,5-다이클로로-1,6-나프티리딘(200mg, 1.0mmol), 2-메틸피리딘-4-일-4-보론산(137mg, 1.0mmol), Na₂CO₃(424mg, 4.0mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(116mg, 0.1mmol)을 플라스크에 첨가하고, 다이옥산 16mℓ 및 물 4mℓ를 더욱 첨가하였다. 이 반응물을 매우 잘 교반하고, 90℃까지 4시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시킨 후, 이 용액을 물 100mℓ로 희석시키고, EA로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 조질물을 EA/헥산(1:1)을 이용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 더욱 정제시켜 고체 5-클로로-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1,6-나프티리딘(143mg, 수율 ~56%)을 얻었다. MS m/z 256.1 (M + 1)

[0523]

단계 5:



[0524]

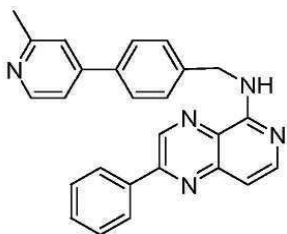
[0525]

5-클로로-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1,6-나프티리딘(20.00mg, 0.078 mmol) 및 (4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)메탄아민(25mg, 0.118 mmol)을 톨루엔(2.0mℓ)에 용해시켰다. KO^tBu(13.2mg, 0.118 mmol), Pd(OAc)₂(2.7mg, 0.012 mmol) 및 BINAP(15.0mg, 0.024 mmol)를 이 혼합물에 N₂ 하에 첨가하였다. 이 반응물을 100℃까지 하룻밤 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 물에 붓고, EA로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 나서, 진공 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 DCM 중 8% MeOH에 의한 분취-TLC에 의해 정제시켜 N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1,6-나프티리딘-5-아민(31mg,

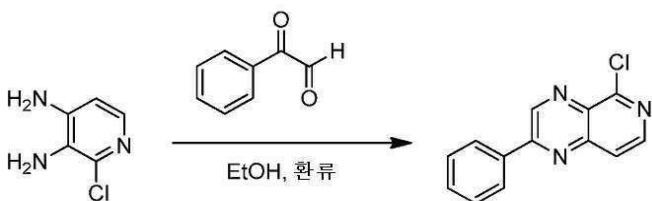
수율 ~61%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.12 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.77-8.83 (m, 2H), 8.49 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.93 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.72 (s, 6H). MS m/z 432.2 ($M + 1$).

실시예 5

N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2-페닐피리도[4,3-b]피라진-5-아민(화합물 번호 5)의 합성

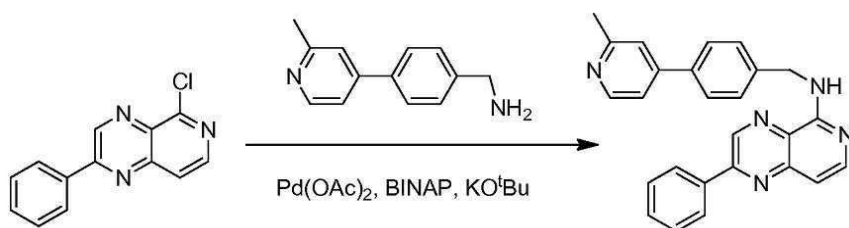


단계 1:



에탄올 20mL에 페닐 글라이옥살 1수화물(940mg, 6.99mmol) 및 2-클로로-3,4-다이아미노피리딘(1000mg, 6.99mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 하룻밤 동안 환류시켰다. 이 반응물을 냉각시킨 후, 조질의 석출된 생성물을 여과시키고, 에탄올 15mL로 세척하고 나서, 진공 하에 건조시켜 5-클로로-2-페닐피리도[3,4-b]피라진을 추가의 정제 없이 얻었다(1.28g, 수율 ~76%), MS m/z 241.0 ($M + 1$); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.82 (s, 1H), 8.64 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.38-8.43 (m, 2H), 8.07 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.68 (m, 3H).

단계 2:



N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2-페닐피리도[3,4-b]피라진-5-아민(50mg, 0.21mmol) 및 (4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)메탄아민(42mg, 0.21mmol)을 톨루엔(4.0mL)에 용해시켰다. KO^tBu (24mg, 0.21 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.5mg, 0.021 mmol) 및 BINAP(26.4mg, 0.042 mmol)를 이 혼합물에 N_2 하에 첨가하였다. 이 반응물을 100°C까지 하룻밤 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물을 물에 붓고, EA로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 나서, 진공 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 DCM 중 7% MeOH를 이용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-(4-(2-메틸피리딘-4-일)벤질)-2-페닐피리도[4,3-b]피라진-5-아민(61mg, 수율 ~72%)을 얻었다. MS m/z =404.2 ($M+1$); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.77 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 8.35-8.39 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.60-7.65 (m, 5H), 7.14 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.90 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.71 (s, 3H).

실시예 6

[0536]

WNT 경로 레포터 유전자 검정

[0537]

물질 및 방법: NIH3T3 마우스 섬유아세포 세포(미국 미생물 보존센터(American Type Culture Collection), 버지니아주의 머내서스시)를 5 카피의 TCF 요소에 의해 촉진되는 루시페라제 유전자를 함유하는 플라스미드로 형질감염시켰다. 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 제오신(김코/인비트로젠사(Gibco/Invitrogen), 캘리포니아주의 칼스배드시)을 이용하여 선택된 안정적인 세포를 대기압에서 5% CO₂로 37°C에서 10% FBS(인비트로젠사), 50 단위/ml 페니실린 및 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 스트렙토마이신(인비트로젠사)이 첨가된 돌베코의 변형된 이글 배지(인비트로젠사, 캘리포니아주의 칼스배드시)에서 배양한다. 현탁 HEK293 세포(ATCC)를 CMV 촉진자에 의해 촉진되는 전장 인간 WNT-3a cDNA 서열을 함유하는 플라스미드로 형질감염시켰고, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 G418이 보충된 프리스타일(FreeStyle) 293 배지(인비트로젠사)에서 안정한 세포를 선택하였다.

[0538]

NIH3T3 TCF-Luc 세포 및 293 WNT3a 세포를 0.5% FBS가 보충된 DMEM 배지를 가진 96-웰 플레이트에서 공동배양하였다. 16시간 후, 개통벌레 루시페라제 활성을 스테디-글로(Steady-Glo)(상표명) 루시페라제 분석 시스템(프로메가사(Promega))으로 측정한다. 공동-배양 동안 상기 세포를 상이한 농도의 본 발명의 화합물로 처리하였다. IC₅₀은 화합물이 발광 세기를 50%로 감소시킬 때의 농도로서 정의하였다. 세포 양 및 생존력을 정규화하기 위해, 다음에 셀타이터 글로(CellTiter Glo) 검정을 이중 플레이트에서 수행한다.

[0539]

본 특허에 제시된 모든 화합물은 WNT 경로 리포터 유전자 검정에서 IC₅₀ < 5 μM 을 갖는다. 선택적 예를 하기 표 2에 열거하였다.

표 2

화합물 번호	IC ₅₀ (μM)
1	<0.003
2	<0.003
3	0.010

[0540]

4	0.005
5	0.070
9	0.010
14	0.003
16	0.015
20	0.050
22	0.005
23	0.020
28	<0.003
33	0.050
35	<0.003
37	0.020
39	0.070
47	1.25
50	0.035
61	0.005
63	0.005
68	0.025
69	0.015
70	<0.003
75	0.005
84	0.015
96	0.001
97	0.001
104	0.005

108	0.008
110	0.002

실시예 7

WNT 경로 저해제의 기계론적 연구

1차 검정에서 공동-배양된 Wnt-3a 세포에 의해 유도된 TCF 리포터 유전자 활성을 저해했던 화합물을 기계론적 연구에서 추적관찰하여 상기 화합물의 작용점을 확인하였다. 2가지 상이한 활성제를 평가하였는데, 하나는 정제된 재조합 Wnt-3a 단백질(스텝RD사(StemRD Inc.), 캘리포니아주의 벨링게임시)이고, 다른 하나는 GSK-3b 저해제 6-브로모인디루빈-3'-옥심(스텝RD사, 캘리포니아주의 벨링게임시)이었다

이러한 기계론적 연구의 결과들은, 본 발명에서의 활성 화합물들 중 일부가 재조합 WNT-3a 단백질에 의해 TCF 리포터 유전자 활성화를 저해하지 않았기 때문에, 수용체와의 WNT-3a 상호작용 이전 한 지점에서 이들이 WNT 경로 활성화를 저해하는 것을 나타내었다. 이러한 작용의 후보는, Wls/Evi(wntless/evenness interrupted), 호저

(Porcn) 및 Vps35p를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 활성 화합물의 직접적인 표적은, WNT-3a 발현 세포 내로의 Porcn의 형질감염이 화합물의 저해 효과를 없앴기 때문에 Porcn과 가장 유사하였다.

[0547] 실시예 8

[0548] 심근경색 동물 모델에서의 CGX의 효능

[0549] 심근경색(MI) 모델: 심근경색 모델은 좌측 관상 동맥 결찰에 의해 마우스에서 형성하였으며, 이는 좌심실(LV)의 전외측 벽에서 경색을 발생시켰다.

[0550] 약물 치료: 결찰 전 1일로부터 시작하여, 2.5 mg/kg CGX를 28일 동안 1일 1회 복강내에 부여하였다

[0551] 도 1, 도 2 및 도 3의 데이터는 MI 후 14일 또는 28일째의 구획 단축률로서 심장초음파에 의해 측정된 심장 기능이 CGX 처치에 의해 유의하게 강화된 것을 나타낸다. CGX 처치는 또한, 심장 기능 개선 및 경색 면적의 크기의 저감과 같이, MI 후 동물 생존을 개선시켰다. 콜라겐에 대한 심장 조직의 조직학 검사는 또한 CGX 처치가 28일 후에 비히클 대조군에 비해서 심근 섬유증을 상당히 저감시킨 것을 나타내었다.

[0552] 실시예 9

[0553] 폐 섬유증 동물 모델에서의 CGX의 효능

[0554] 폐 섬유증 동물 모델: 폐 섬유증 마우스 모델은 블레오마이신의 기관내 투여(10 mg/g 체중)에 의해 Balb/c 마우스에서 확립되었다. 블레오마이신 투여 전 1일에 시작하여, 동물은 WNT 저해제 CGX 화합물로 1일 1회 10mg/kg으로 경구로 또는 동일 용적의 비히클로 처리되었다. 처리는 15일 동안 매일 반복되었다. 폐포 세척액(BALF) 및 폐 조직은 단백질 측정 및 조직학을 위하여 각각 15일에 수거되었다.

[0555] 콜라겐 검정: 서콜(Sircol) 콜라겐 검정은 제조사의 지시에 따라서 수행하였다. 샘플은 BALF로부터 얻었다.

[0556] 조직학 분석: 폐 조직은 포르말린 고정되었고, 탈수 후 파라핀으로 포매하였다. 알파 평활근 액틴(a-SMA)에 대한 H.E. 염색, 메이슨 트라이크롬 염색 및 면역조직화학적 염색은 파라핀 박편에 대해서 수행되었다.

[0557] 도 5, 도 6, 도 7, 도 8 및 도 9의 데이터는 CGX 처치가 블레오마이신-유도 폐 섬유증 후 동물 생존을 개선시킨 것을 나타낸다. BALF 내 총 단백질 및 콜라겐의 양은 CGX 처치에 의해 유의하게 저감되었는 바, 이는 섬유생성 반응의 저감을 나타낸다. 폐 조직의 조직학 검사는 CGX 처치에 의한 전체 폐 구조의 개선, 콜라겐 침착의 저감 및 근섬유아세포 침윤 감소를 나타내었다.

[0558] 실시예 11

[0559] 심장 비대 동물 모델에서의 CGX의 효능

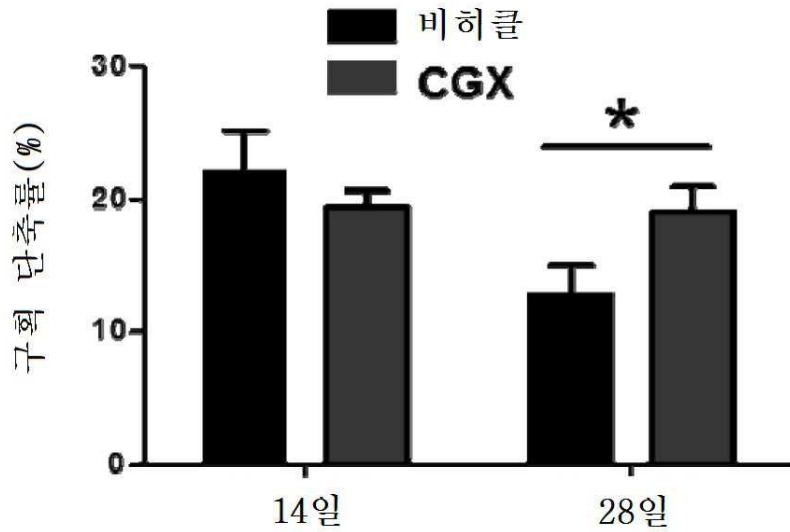
[0560] 심장 비대 모델: 부하-유발 심장 비대 모델은 횡근 대동맥 협착에 의해 마우스에서 형성되었다(Webpage: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287666).

[0561] 약물 치료: 2.5 mg/kg CGX는 28일 동안 1일 1회 복강내로 부여되었다.

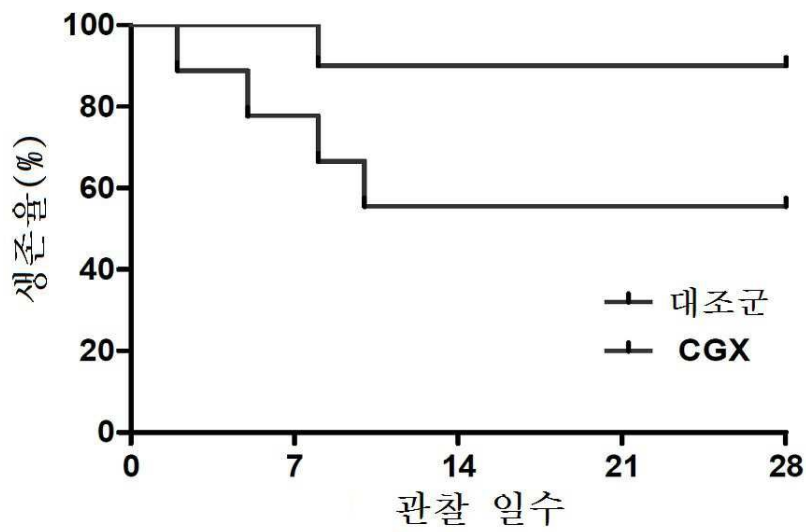
[0562] 도 10의 데이터는 심장의 중량이 비히클 대조군에 비해서 CGX 처치에 의해 저감된 것을 나타낸다. 도 11의 데이터는 CGX 처치가 또한, 심장 기능 개선을 통하는 등과 같이, 횡근 대동맥의 협착 후 동물 생존을 개선시킨 것을 나타낸다.

도면

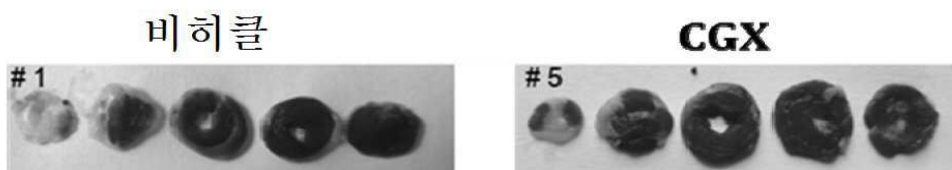
도면1



도면2



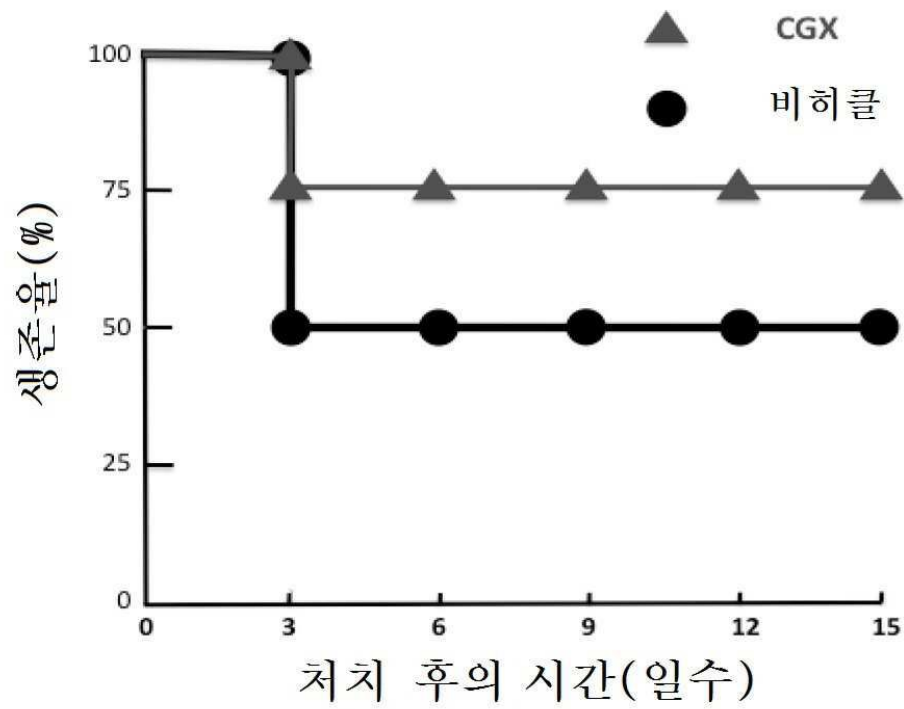
도면3



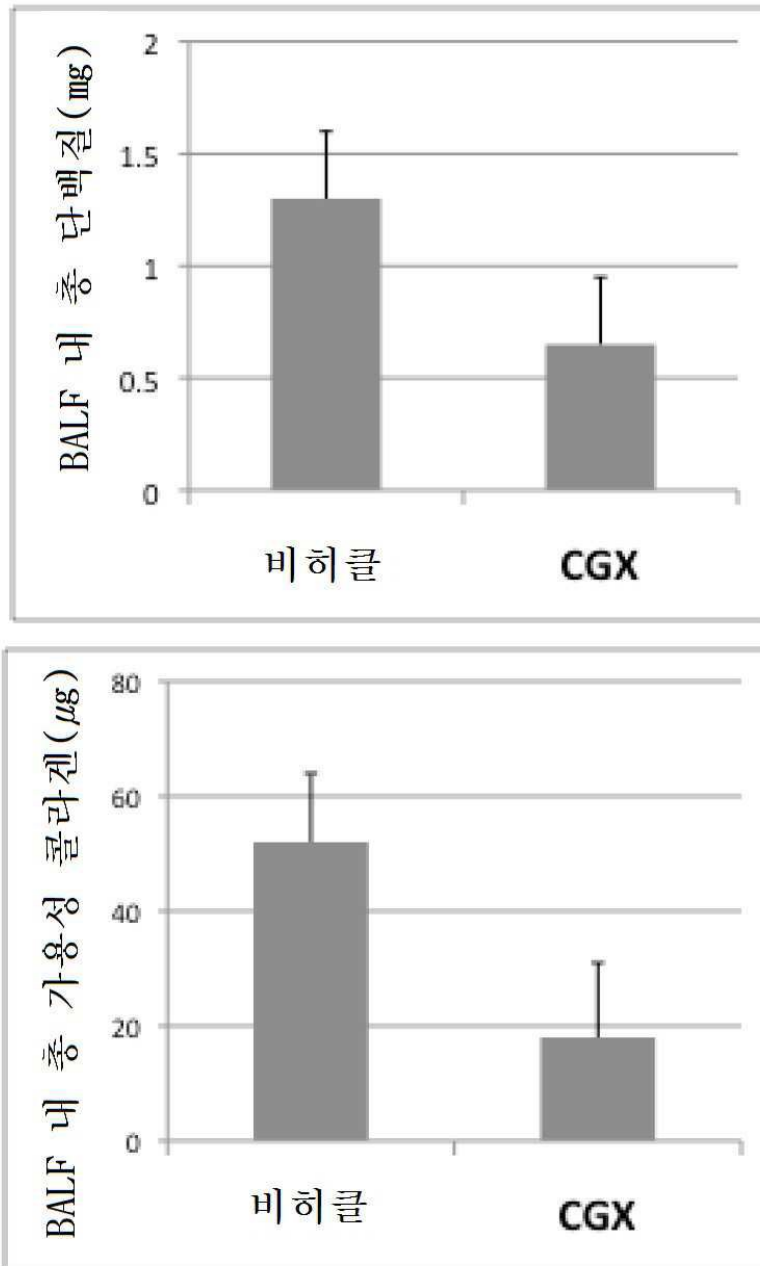
도면4



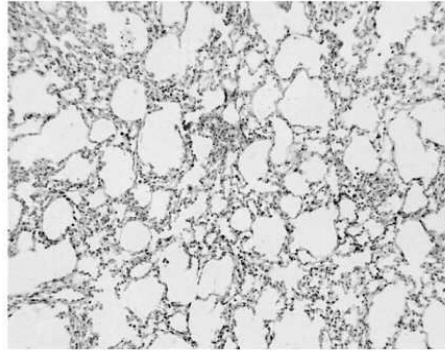
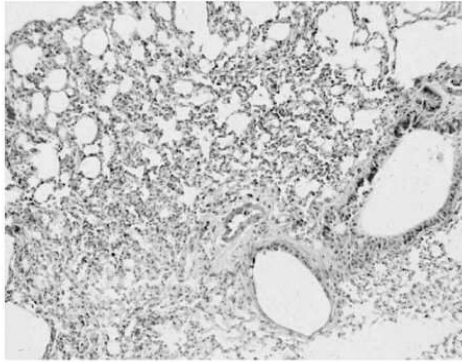
도면5



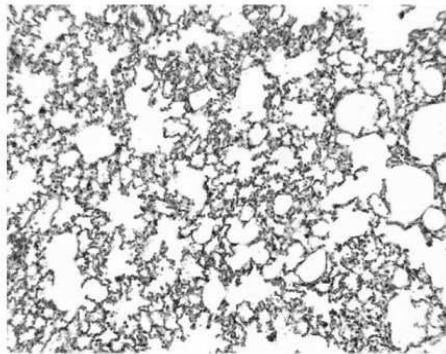
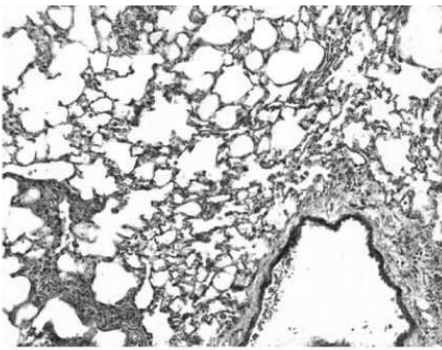
도면6



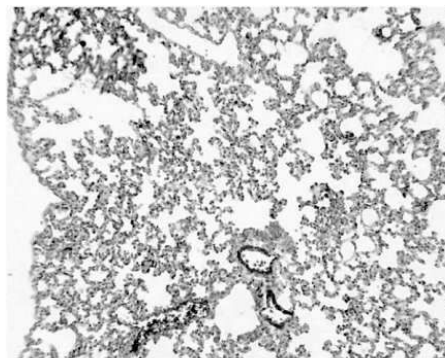
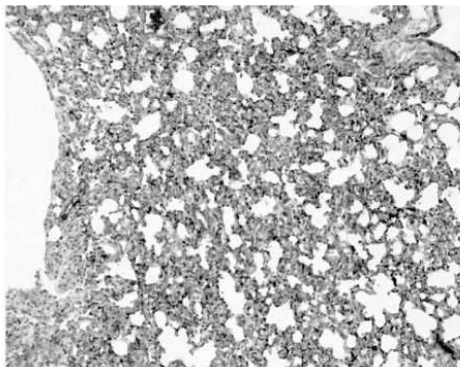
도면7



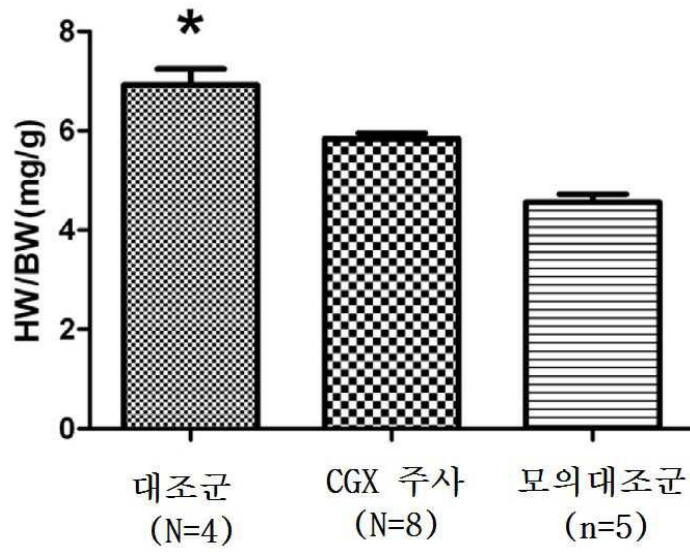
도면8



도면9



도면10



도면11

