



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0135359
(43) 공개일자 2015년12월02일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 487/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/47</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/4738</i> (2006.01) <i>A61K 31/5517</i>
 (2006.01)
 <i>C07D 215/227</i> (2006.01) <i>C07D 265/22</i> (2006.01)
 <i>C07D 401/04</i> (2006.01) <i>C07D 405/04</i> (2006.01)
 <i>C07D 409/06</i> (2006.01) <i>C07D 413/04</i> (2006.01)
 <i>C07D 471/04</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 487/04</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/47</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7029249
 (22) 출원일자(국제) 2014년03월13일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2015년10월14일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2014/025289
 (87) 국제공개번호 WO 2014/159837
 국제공개일자 2014년10월02일
 (30) 우선권주장
 61/781,988 2013년03월14일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 컨버진 엘엘씨
 미국 20878 메릴랜드주 게이더스버그 스위트 280
 퍼스트필드 로드 22</p> <p>(72) 발명자
 반카야라파티, 하리프라사드
 미국 84020 유타주 드레이퍼 슈가 베리 로드 사우스 11558
 요시오카, 마코토
 미국 20879 메릴랜드주 게이더스버그 보이즌베리
 로드 18510 아파트먼트 192
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 김영</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 55 항

(54) 발명의 명칭 **브로모도메인-함유 단백질의 억제를 위한 방법 및 조성물**

(57) 요약

본 발명은 브로모도메인-함유 단백질에 결합하고, 다르게는 그의 활성을 조정하는 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 이러한 화합물을 광범위하게 다양한 상태 및 질환을 치료하는데 사용하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4738 (2013.01)

A61K 31/5517 (2013.01)

C07D 215/227 (2013.01)

C07D 265/22 (2013.01)

C07D 401/04 (2013.01)

C07D 405/04 (2013.01)

C07D 409/06 (2013.01)

C07D 413/04 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

(72) 발명자

스트로벨, 제프리 윌리엄

미국 20723 메릴랜드주 로럴 라이트 문 웨이 8580

파디아, 야나 킴첸드

미국 20874 메릴랜드주 저먼타운 모나크 비스타 드
라이브 13628

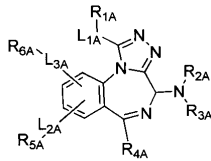
명세서

청구범위

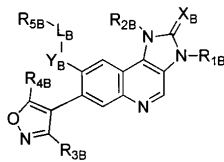
청구항 1

하기 화학식 1A, 화학식 1B, 화학식 1C 또는 화학식 1D의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 이성질체:

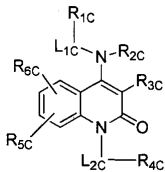
<화학식 1A>



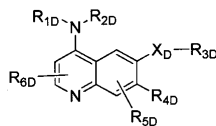
<화학식 1B>



<화학식 1C>



<화학식 1D>



상기 식에서,

R_{1A}는 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF₃, NO₂, COOR_{7A}, NC(O)OR_{7A}, CONR_{7A}R_{8A}, NR_{7A}COR_{8A}, NR_{7A}SO₂R_{8A}, NR_{9A}CONR_{7A}R_{8A} 및 NR_{7A}R_{8A}로부터 선택되고, 여기서 NR_{7A}R_{8A}는 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환 또는 비치환된 모노 또는 바이시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬 및 할로젠으로부터 선택되고;

여기서 R_{7A}, R_{8A} 및 R_{9A}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬 및 할로젠으로부터 선택되거나; 또는

R_{7A} 및 R_{8A}는 임의로 4, 5, 6 또는 7-원 고리를 형성하고;

R_{2A}는 수소, 알킬, C(O)OR_{7A}, CONR_{7A}R_{8A}, NR_{7A}R_{8A}, NR_{7A}COR_{8A}, NR_{7A}SO₂R_{8A} 또는 NR_{9A}CONR_{7A}R_{8A}이고;

R_{3A}는 수소 또는 알킬이고;

R_{4A}는 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이고, 여기서 헤테로시클로알킬은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하고, 여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF₃, NO₂, COOR_{7A}, NC(O)OR_{7A}, CONR_{7A}R_{8A}, NR_{7A}R_{8A}, NR_{7A}COR_{8A}, NR_{7A}SO₂R_{8A} 및 NR_{7A}CONR_{8A}R_{9A}로부터 선택되고, R_{7A}, R_{8A} 및 R_{9A}는 상기 정의된 바와 같고;

R_{5A} 및 R_{6A}는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황이고, 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF₃, NO₂, COOR_{7A}, NC(O)OR_{7A}, CONR_{7A}R_{8A}, NR_{7A}R_{8A}, NR_{7A}COR_{8A}, NR_{7A}SO₂R_{8A}, NR_{7A}CONR_{8A}R_{9A}로부터 선택되고; R_{7A}, R_{8A} 및 R_{9A}는 상기 정의된 바와 같고;

L_{1A}는 -(C-R_{10A}R_{11A})_{nA}- (여기서, R_{10A} 및 R_{11A}는 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되고, nA는 1, 2 또는 3임)이고;

L_{2A} 및 L_{3A}는 독립적으로 -(C-R_{10A}R_{11A})_n-, -CON(R_{7A})-, -SO₂N(R_{7A})-, -R_{7A}CON(R_{8A})- 및 -OCOR(R_{7A}) (여기서, n은 1, 2 또는 3이되; 단, L_{1A}=0 및 L_{2A}=0인 경우, R_{1A}는 적어도 하나의 메틸기로 치환된 페닐 고리이고, R_{2A}는 수소일 수 없음)로부터 선택되고;

R_{1B}는 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하고, 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF₃, NO₂, COOR_{7B}, NC(O)OR_{7B}, CONR_{7B}R_{8B}, NR_{7B}R_{8B}, NR_{7B}COR_{8B}, NR_{7B}SO₂R_{8B} 및 NR_{7B}CONR_{8B}R_{9B}로부터 선택되고;

여기서 R_{7B}, R_{8B} 및 R_{9B}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

NR_{7B}R_{8B}는 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 모노 또는 바이시클릭 고리를 형성하고;

R_{7B} 및 R_{8B}는 4, 5, 6 또는 7-원 고리를 형성할 수 있고;

상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬 및 할로젠으로부터 선택되고;

R_{2B}는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬 기, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬의 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황이고;

여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, COOR_{7B}, NC(O)OR_{7B}, CONR_{7B}R_{8B}, NR_{7B}R_{8B}, NR_{7B}COR_{8B} 및 NR_{7B}SO₂R_{8B}로부터 선택되고;

R_{3B} 및 R_{4B}는 독립적으로 수소 및 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택되고;

R_{5B}는 수소 및 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택되고;

L_B는 -(C-R_{10B}R_{11B})_{nB}- (여기서, R_{10B} 및 R_{11B}는 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되고, nB는 0, 1, 2 또는 3임)이고;

X는 O, S 및 NR_{12B} (여기서, R_{12B}는 수소 또는 알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;

Y는 -(C-R_{10B}R_{11B})_{mB}-, 0, -NR_{7B}R_{8B}, -N(R_{7B})CO-, -SO₂N(R_{7B})- 및 -NR_{7B}CON(R_{8B})-로부터 선택되며, 단, Y가 0이고,

$nB=0$, $mB=0$ 및 R_{5B} 가 메틸인 경우, R_{3B} 및 R_{4B} 는 메틸일 수 없고;

R_{1C} 는 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하고, 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF_3 , NO_2 , $COOR_{7C}$, $NC(O)OR_{7C}$, $CONR_{7C}R_{8C}$, $NR_{7C}R_{8C}$, $NR_{7C}COR_{8C}$, $NR_{7C}SO_2R_{8C}$, $NR_{9C}CONR_{7C}R_{8C}$ 로부터 선택되고;

여기서 R_{7C} , R_{8C} 및 R_{9C} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

$NR_{7C}R_{8C}$ 는 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환 또는 비치환된 모노 또는 바이시클릭 고리를 형성하고;

R_{7C} 및 R_{8C} 는 4, 5, 6 또는 7-원 시클릭 고리계를 형성할 수 있고;

상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬 및 할로젠으로부터 선택되고;

R_{2C} 는 수소 및 알킬 기로부터 선택되고;

R_{3C} 는 수소 또는 알킬이고;

R_{4C} 는 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하고;

여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF_3 , NO_2 , $COOR_{7C}$, $NC(O)OR_{7C}$, $CONR_{7C}R_{8C}$, $NR_{7C}R_{8C}$, $NR_{7C}COR_{8C}$, $NR_{7C}SO_2R_{8C}$, $NR_{7C}CONR_{8C}R_{9C}$ 로부터 선택되고;

R_{7C} , R_{8C} 및 R_{9C} 는 상기 정의된 바와 같고;

R_{5C} 및 R_{6C} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하고;

여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF_3 , NO_2 , $COOR_{7C}$, $NC(O)OR_{7C}$, $CONR_{7C}R_{8C}$, $NR_{7C}R_{8C}$, $NR_{7C}COR_{8C}$, $NR_{7C}SO_2R_{8C}$, $NR_{7C}CONR_{8C}R_{9C}$ 로부터 선택되고;

R_{7C} , R_{8C} 및 R_{9C} 는 상기 정의된 바와 같고;

L_{1C} 는 $-(C-R_{10C}R_{11C})_{nC}-$ (여기서, R_{10C} 및 R_{11C} 는 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되고, nC 는 0, 1, 2 또는 3 임)이고;

L_{2C} 는 $-(C-R_{10C}R_{11C})_n-$, $-CON(R_{7C})-$, $-SO_2N(R_{7C})-$, $-NR_{7C}CON(R_{8C})-$ 및 $-OCON(R_{7C})-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{1C} 및 R_{2C} 는 연결되어 치환 또는 비치환된 시클로알킬 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고, 여기서 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황이고;

여기서, 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF_3 , NO_2 , $COOR_{7C}$, $NC(O)OR_{7C}$, $CONR_{7C}R_{8C}$, $NR_{7C}R_{8C}$, $NR_{7C}COR_{8C}$, $NR_{7C}SO_2R_{8C}$, $NR_{7C}CONR_{8C}R_{9C}$ 로부터 선택되되; 단, $L_{2C}-R_{4C}$ 가 수소이고, $L_{1C}=0$ 및 R_{1C} 가 수소 및 메틸기로 치환된 페닐 고리인 경우, R_{2C} 는 수소일 수 없고;

R_{1D} 는 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하고;

여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF₃, NO₂, COOR_{7D}, NC(O)OR_{7D}, CONR_{7D}R_{8D}, NR_{7D}R_{8D}, NR_{7D}COR_{8D}, NR_{7D}SO₂R_{8D}, NR_{9D}CONR_{7D}R_{8D}로부터 선택되고;

R_{7D}, R_{8D} 및 R_{9D}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

NR_{7D}R_{8D}는 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환 또는 비치환된 모노 또는 바이시클릭 고리를 형성하고;

R_{7D} 및 R_{8D}는 4, 5, 6 또는 7-원 시클릭 고리를 형성할 수 있고;

상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬 및 할로젠으로부터 선택되고;

R_{2D}는 수소 및 치환 또는 비치환된 알킬 기, COR_{7D}, CONR_{7D}R_{8D}, SO₂R_{7D}로부터 선택되며; 단, R_{1D}가 페닐 고리인 경우, R_{2D}는 수소일 수 없고;

R_{3D}는 수소 및 알킬 기, 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고,

여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF₃, NO₂, COOR_{7D}, NC(O)OR_{7D}, CONR_{7D}R_{8D}, NR_{7D}R_{8D}, NR_{7D}COR_{8D}, NR_{7D}SO₂R_{8D}, NR_{7D}CONR_{8D}R_{9D}로부터 선택되고;

R_{7D}, R_{8D} 및 R_{9D}는 상기 정의된 바와 같고;

R_{4D}는 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하고;

여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF₃, NO₂, COOR_{7D}, NC(O)OR_{7D}, CONR_{7D}R_{8D}, NR_{7D}R_{8D}, NR_{7D}COR_{8D}, NR_{7D}SO₂R_{8D}, NR_{7D}CONR_{8D}R_{9D}로부터 선택되고;

R_{7D}, R_{8D} 및 R_{9D}는 상기 정의된 바와 같고;

R_{5D} 및 R_{6D}는 수소, 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하고;

여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF₃, NO₂, COOR_{7D}, NC(O)OR_{7D}, CONR_{7D}R_{8D}, NR_{7D}R_{8D}, NR_{7D}COR_{8D}, NR_{7D}SO₂R_{8D}, NR_{7D}CONR_{8D}R_{9D}로부터 선택되고;

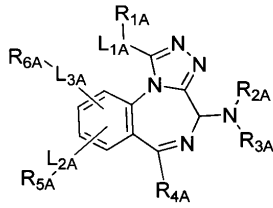
R_{7D}, R_{8D} 및 R_{9D}는 상기 정의된 바와 같고;

X_D는 CH₂, C(O)N(R_{7D})-, O, N-R_{7D} 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R_{7D}는 상기 정의된 바와 같다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 1A의 구조를 갖는 화합물:

<화학식 1A>



상기 식에서, R_{1A}, R_{2A}, R_{3A}, R_{4A}, R_{5A}, R_{6A}, L_{1A}, L_{2A} 및 L_{3A}는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 3

제2항에 있어서, R_{1A}가 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서, R_{2A}가 NC(O)OR_{7A}인 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서, R_{3A}가 수소인 화합물.

청구항 6

제2항에 있어서, R_{4A}가 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 7

제2항에 있어서, R_{5A} 및 R_{6A}가 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 8

제2항에 있어서, L_{1A}가 -(C-R_{10A}R_{11A})_n- (여기서, R_{10A} 및 R_{11A}는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고, n은 1 또는 2임)인 화합물.

청구항 9

제2항에 있어서, L_{2A}가 알킬, CONR_{7A}R_{8A} 및 SO₂NR_{7A}R_{8A}로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 10

제3항에 있어서, R_{3A}가 수소인 화합물.

청구항 11

제3항에 있어서, R_{4A}가 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 12

제3항에 있어서, R_{6A} 및 R_{5A}가 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 13

제3항에 있어서, L_{1A} 가 $-(C-R_{10A}R_{11A})_{nA}-$ (여기서, R_{10A} 및 R_{11A} 는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고, nA 는 1 또는 2임)인 화합물.

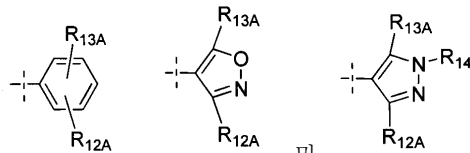
청구항 14

제3항에 있어서, L_{2A} 가 알킬, $-CONR_{7A}R_{8A}$ 및 $-SO_2NR_{7A}R_{8A}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 15

제2항에 있어서, R_{1A} 가 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; R_{2A} 가 $NC(O)OR_{7A}$ 이고; R_{3A} 가 수소이고; R_{4A} 가 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; R_{6A} 및 R_{5A} 가 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; L_{1A} 가 $-(C-R_{10A}R_{11A})_{nA}-$ (여기서, R_{10A} 및 R_{11A} 는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고, nA 는 1 또는 2임)이고; L_{2A} 가 알킬, $-CONR_7R_{8A}$ 및 $-SO_2NR_7R_{8A}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 16

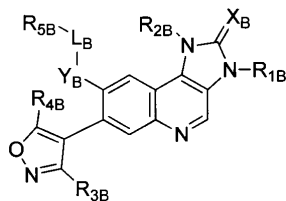


제2항에 있어서, R_{6A} 및 R_{5A} 가 독립적으로 수소, , 및 로부터 선택되고, 여기서 R_{12A} 및 R_{13A} 는 독립적으로 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬 및 할로겐으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서, 하기 화학식 1B의 구조를 갖는 화합물:

<화학식 1B>



상기 식에서, R_{1B} , R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} , L_B , X_B 및 Y_B 는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 18

제17항에 있어서, R_{1B} 가 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 19

제17항에 있어서, R_{2B} 가 수소, 치환 또는 비치환된 알킬 기, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하는 것인 화합물.

청구항 20

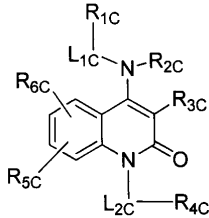
제17항에 있어서, R_{1B} 가 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; R_{2B} 가

수소, 치환 또는 비치환된 알킬 기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하는 것인 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서, 하기 화학식 1C의 구조를 갖는 화합물:

<화학식 1C>



상기 식에서, R_{1C}, R_{2C}, R_{3C}, R_{4C}, R_{5C}, R_{6C}, L_{1C} 및 L_{2C}는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 22

제21항에 있어서, R_{1C}가 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 23

제21항에 있어서, R_{2C}가 수소인 화합물.

청구항 24

제21항에 있어서, R_{3C}가 수소인 화합물.

청구항 25

제21항에 있어서, R_{4C}가 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 26

제21항에 있어서, R_{5C} 및 R_{6C}가 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 27

제21항에 있어서, L_{1C}가 -(C-R_{10C}R_{11C})_n- (여기서, R_{10C} 및 R_{11C}는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고, n은 1 또는 2임)인 화합물.

청구항 28

제21항에 있어서, L_{2C}가 알킬, -CONR_{7C}R_{8C} 및 SO₂NR_{7C}R_{8C}로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 29

제22항에 있어서, R_{3C}가 수소인 화합물.

청구항 30

제22항에 있어서, R_{4C}가 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

합물.

청구항 31

제22항에 있어서, R_{6C} 및 R_{5C}가 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 32

제22항에 있어서, L_{1C}가 -(C-R_{10C}R_{11C})_{nC}- (여기서, R_{10C} 및 R_{11C}는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고, nC는 1 또는 2임)인 화합물.

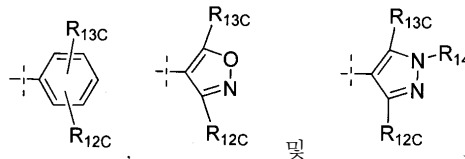
청구항 33

제22항에 있어서, L_{2C}가 알킬, CONR_{7C}R_{8C} 및 SO₂NR_{7C}R_{8C}로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 34

제21항에 있어서, R_{1C}가 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; R_{2C} 및 R_{3C}가 수소이고; R_{4C}가 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; R_{6C} 및 R_{5C}가 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; L_{1C}가 -(C-R_{10C}R_{11C})_{nC}- (여기서, R_{10C} 및 R_{11C}는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고, nC는 1 또는 2임)이고; L_{2C}가 알킬, -CONR_{7C}R_{8C} 및 -SO₂NR_{7C}R_{8C}로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 35



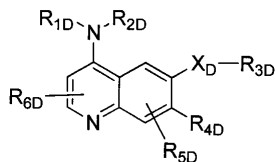
제21항에 있어서, R_{6C} 및 R_{5C}가 독립적으로 수소, , 및 로부터 선택되고,

여기서 R_{12C} 및 R_{13C}는 독립적으로 수소, 히드록실, 술포히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬 및 할로겐으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 36

제1항에 있어서, 하기 화학식 1D의 구조를 갖는 화합물:

<화학식 1D>



상기 식에서, R_{1D}, R_{2D}, R_{3D}, R_{4D}, R_{5D}, R_{6D}, X_D는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 37

제36항에 있어서, R_{1D}가 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 38

제36항에 있어서, R_{2D}가 -COR_{7D}, -CONR_{7D}R_{8D} 및 -SO₂R_{7D}로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 39

제36항에 있어서, R_{3D}가 치환 또는 비치환된 알킬 기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬인 화합물.

청구항 40

제36항에 있어서, R_{4D}가 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 41

제36항에 있어서, R_{5D} 및 R_{6D}가 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 42

제36항에 있어서, X_D가 -C(O)N(R_{7D})-, -O 및 -N-R_{7D}로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 43

제37항에 있어서, R_{2D}가 -COR_{7D}인 화합물.

청구항 44

제37항에 있어서, R_{3D}가 치환 또는 비치환된 알킬인 화합물.

청구항 45

제37항에 있어서, R_{4D}가 치환 또는 비치환된 헤테로아릴인 화합물.

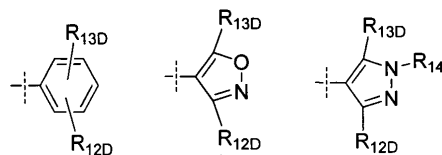
청구항 46

제37항에 있어서, R_{6D} 및 R_{5D}가 수소인 화합물.

청구항 47

제36항에 있어서, R_{1D}가 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고, R_{2D}가 -COR_{7D}이고, R_{3D}가 치환 또는 비치환된 알킬이고, R_{4D}가 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고, R_{6D} 및 R_{5D}가 수소인 화합물.

청구항 48



제36항에 있어서, R_{4D}가 , , 로부터 선택되고, 여기서 R_{12D} 및 R_{13D}는 독립적으로 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬 및 할로젠으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 49

제1항에 청구된 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 50

제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 브로모도메인-함유 단백질이 아세틸화된 단백질에 결합하는 것을 억

제함으로써 조정되는 질병 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 51

제1항에 청구된 화합물의, 브로모도메인-함유 단백질이 아세틸화된 단백질에 결합하는 것을 억제함으로써 매개되는 질병 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 용도.

청구항 52

제1항에 있어서, 브로모도메인-함유 단백질이 아세틸화된 단백질에 결합하는 것을 억제함으로써 매개되는 질병 또는 상태를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 화합물.

청구항 53

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 아세틸화된 단백질이 유전자 발현의 조절에 관여하는 아세틸화된 히스톤인 방법, 용도 또는 화합물.

청구항 54

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 상태가 인간 NUT 중간선 암종, 다발성 골수종, 버킷(Burkitt) 림프종, 골수성 백혈병, T-세포 림프모세포성 백혈병, 간세포 암종, 교아세포종, 신경모세포종, 육종, 유방암, 결장직장암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 골관절염, 류마티스성 관절염, 알츠하이머병 및 HIV 감염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법, 용도 또는 화합물.

청구항 55

하기로부터 선택되는 화합물:

- N1,N3-비스(4-브로모페닐)말론아미드;
- N1,N3-비스(4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)페닐)말론아미드;
- 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-히드록시퀴놀린-2(1H)-온;
- 4-클로로-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- 4-(벤질아미노)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- 4-(2-클로로벤질아미노)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-모르폴리노퀴놀린-2(1H)-온;
- 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(피페리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- 4-(벤질아미노)-1-(벤질술포닐)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온; 및

이들의 염을 투여하는 것을 포함하는, 브로모도메인-함유 단백질이 아세틸화된 단백질에 결합하는 것을 억제함으로써 조정되는 질병 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법:

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 브로모도메인-함유 단백질이 아세틸화된 단백질에 결합하는 것을 억제하는 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 이러한 화합물을 광범위하게 다양한 상태 및 질환을 치료하는데 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 후성(epigenetic) 염색질 리모델링은 유전자 발현의 조절을 위한 중심 메카니즘이다. 후성 변화의 약리학적 조절은 암 및 염증을 위한 새로운 방식의 치료적 개입을 나타낸다. 드러나고 있는 증거는 이러한 후성 조절은 또한 비만뿐만 아니라 대사성, 심혈관계, 신경변성, 정신과 및 감염성 질병을 위한 치료 수단을 제공할 수 있음을

시사한다.

[0003] 진핵 계놈은 히스톤 옥타머 주위에 권취된 이중-가닥의 DNA 나선의 대략 147개의 염기 쌍으로 구성되고 또한 각각 H2A, H2B, H3 및 H4 단백질의 2개의 서브유닛(subunit)으로 이루어진 뉴클레오솜이라 불리는 기본 패키징 단위로 조직화된다. 추가로, 뉴클레오솜은 비교적 느슨한 상태의 진정염색질 또는 치밀하게 충전된 헤테로염색질 구조로 존재할 수 있는 염색질 구조로 패키징된다. 비록 진정염색질 구조의 유전자 모두가 전사되는 것은 아니지만, 헤테로염색질에서 진정염색질로의 전이는 유전자의 전사를 가능케 한다. 이러한 헤테로염색질에서 진정염색질로의 전이는 H3/H4 단백질 중의 리신 잔기의 아세틸화를 비롯하여 히스톤 단백질의 변역후 개질에 의해 제어된다. 히스톤 아세틸화는 히스톤 아세틸트랜스퍼라제 (HAT)에 의해 촉매화되어, 종양 억제 유전자를 포함한 유전자의 전사를 가능케 하는 개방 진정염색질 구조를 생성한다. 역으로, 히스톤 탈아세틸화는 이러한 유전자의 억제를 유발하고, 이러한 활성화는 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)에 의해 촉매화된다. 히스톤 데아세틸라제의 억제는 하나의 암 치료 방식이고, 히스톤 데아세틸라제 억제제인 보리노스타트 (졸린자(Zolinza)[®])는 인간의 피부 T-세포 림프종에 효과적인 약물인 것으로 밝혀졌다.

[0004] 또한, 히스톤 아세틸화는 브로모도메인-함유 단백질에 의해 모니터링된다. 브로모도메인은 아세틸화된 단백질의 아세틸리신 잔기에 결합하고 HAT를 포함한 여러 염색질-관련 단백질에 존재하는 대략 110개의 아미노산-길이의 진화적 보존 모듈이다. 브로모도메인은 먼저 그 명칭이 유도된 드로소필라 브라마(Drosophila Brahma)에서 모티프로서 확인되었으나, 또한 인간 및 효모의 단백질에서 단일-카피 또는 인접 반복 도메인으로서 발견되고, 히스톤 코드로서 공지된 후성 개질의 복잡한 패턴에 특이성을 부여하는 것으로 생각된다 (Cell. 1992 Feb 7;68(3):561-72; J Biomol Screen. 2011 Dec;16(10):1170-85). 인간 계놈은 대략 50종의 브로모도메인-함유 단백질을 코딩하며 (Bioinformatics. 2004 Jun 12;20(9):1416-27), 이들 중 일부는 암, 염증, 비만, 대사성, 심혈관계, 신경병성, 정신과 및 감염성 질병의 원인과 관계가 있을 수 있다 (Med Chem Commun. 2012 Jan 4 3(2):123-134; Curr Opin Drug Discov Devel. 2009 Sep;12(5):659-65; Discov Med. 2010 Dec;10(55):489-99; FEBS Lett. 2010 Aug 4;584(15):3260-8; J Virol. 2006 Sep;80(18):8909-19; J Virol. 2005 Jul;79(14):8920-32; Curr Opin Pharmacol. 2008 Feb;8(1):57-64). 따라서, 브로모도메인-함유 단백질의 억제 및/또는 조절은 이러한 질병에 대한 새로운 방식의 약리학적 개입을 제시할 수 있다. 예를 들어, 특정 계놈 위치에 대해 전사 조절자를 동원함으로써 세포 운명 및 세포 사이클 진행을 제어하는데 중요한 역할을 하는 브로모도메인 및 외부-말단 도메인 (BET) 족의 단백질의 억제 (Front Biosci. 2001 Aug 1;6:D1008-18; J Biol Chem. 2007 May 4;282(18):13141-5)는 특히 암의 치료로서 관심의 대상이다. BET 족의 단백질의 억제는 원종양 유전자 MYC의 발현을 간접적으로 감소시킴으로써 설치류 모델에서 인간 NUT 중간선 암종, 다발성 골수종, 버킷(Burkitt) 림프종 및 급성 골수성 백혈병에 효과적인 것으로 나타났다 (Nature. 2010 Dec 23;468(7327):1067-73; Cell. 2011 Sep 16;146(6):904-1; Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Oct 4;108(40):16669-74). 브로모도메인-함유 단백질은 아세틸화된 히스톤뿐만 아니라 아세틸화된 비-히스톤 단백질, 예컨대 전사 인자 및 HIV-1 Tat 단백질을 포함한 단백질의 아세틸리신 잔기에 결합한다.

[0005] 인간 계놈에 의해 코딩되는 대략 50종의 브로모도메인-함유 단백질 중, BET 단백질은 BRD2, BRD3, BRD4 및 BRDT를 포함하는 소형 단백질 족을 나타내고, 2개의 병렬식 브로모도메인 및 외부말단 도메인을 함유한다 (J Biol Chem. 2007 May 4;282(18):13141-5). BET 단백질은 아세틸화된 뉴클레오솜에 결합하고, 염색질 구조를 개방하고/하거나 전사 개시를 촉진함으로써 기능하는 것으로 생각된다 (Front Biosci. 2001 Aug 1;6:D1008-18). BET 단백질의 억제는 MYC 유전자 (Nature. 2010 Dec 23;468(7327):1067-73; Cell. 2011 Sep 16;146(6):904-1; Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Oct 4;108(40):16669-74)뿐만 아니라 MYCN 유전자 (Cancer Discov. 2013 Mar; 3(3) 308-23)의 발현을 억제함으로써 설치류 모델에서 인간 NUT 중간선 암종, 다발성 골수종, 버킷 림프종 및 급성 골수성 백혈병에 효과적인 방식의 개입인 것으로 나타났다. MYC 및 상동 유전자는 인간 암에서 가장 과발현된 유전자의 일부이지만, 부분적으로는 효과적인 약물 결합 부위의 결여로 인해 지금까지 유전자에 의해 코딩되는 단백질의 활성화에 직접 길항작용을 하는 제약 화합물은 없었다.

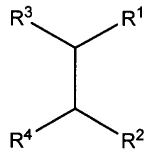
[0006] 따라서, 다양한 암을 비롯하여 다양한 질병 및 상태에 효과적인 방식의 치료를 제공하는 BET 단백질의 브로모도메인을 억제함으로써 MYC 및 상동 유전자의 발현을 간접 억제하는 수단에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 브로모도메인-함유 단백질에 결합하는 아세틸화된 단백질에 결합하고, 다르게는 그를 조절하는 화합물을 포함한다. 본 발명은 또한 이들 화합물로부터 제조된 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0008] 일 양태에 따라, 본 발명은 하기 화학식 I로 나타내는 화합물을 포함한다:

[0009] <화학식 I>



[0010]

[0011] 상기 식에서,

[0012] R^1 및 R^2 는 독립적으로 -H, 할로 또는 알콕시로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 할로 또는 알콕시로 임의로 치환된 C_2-C_6 알켄이거나; 또는

[0013] R^1 및 R^2 는 할로, 알킬, 알콕시, 아릴, $-S(O)_2-R^6$, $-NH-(R^5)-(R^6)$, $S(O)_2-NR^5-R^6$, $C(O)_2-NR^5-R^6$ 로 임의로 치환된 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리, 헤테로사이클, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖고,

[0014] 여기서, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 하나 이상의 히드록실, 알킬, 알콕시, 아미도, 술폰아미도, 할로, 또는 $-C(O)_2$ -알킬로 임의로 치환되고,

[0015] R^5 는 $-C(O)-$ 또는 $-S(O)_2-$ 이고,

[0016] R^6 은 하나 이상의 -H, 알킬, C_2-C_6 알켄, 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클, 또는 헤테로아릴 고리이고, 여기서 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 각각의 C_2-C_6 알켄, 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클, 또는 헤테로아릴은 히드록실, 술폰히드릴, CN, CF_3 , NO_2 , 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 카르복시아미도, 술폰아미도, 또는 모노 또는 디알킬치환된 아민으로 임의로 치환되고;

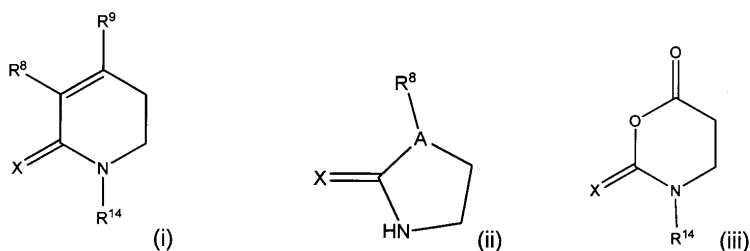
[0017] R^3 및 R^4 는 독립적으로

[0018] 히드록실로 임의로 치환된 C_1-C_7 알킬, 헤테로사이클, 또는 헤테로아릴 (여기서, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 히드록실, 술폰히드릴, CN, CF_3 , NO_2 , 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 카르복시아미도, 술폰아미도, 또는 모노 또는 디알킬치환된 아민으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)이거나; 또는

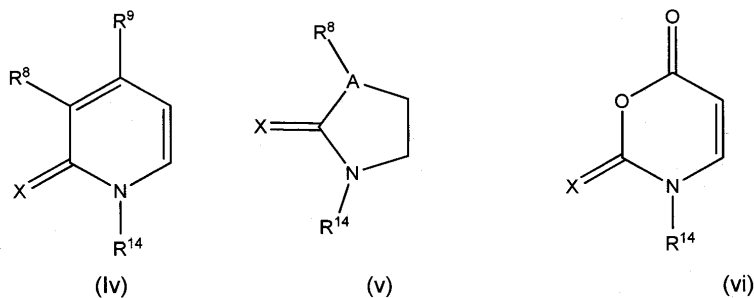
[0019] 히드록실로 임의로 치환된 C_2-C_7 알켄, 헤테로사이클, 또는 헤테로아릴 (여기서, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 히드록실, 술폰히드릴, CN, CF_3 , NO_2 , 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 카르복시아미도, 술폰아미도, 또는 모노 또는 디알킬치환된 아민으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)이거나; 또는

[0020] $-NC(O)R^7$ (여기서, R^7 은 C_1-C_7 알킬 또는 C_2-C_7 알켄임)이거나; 또는

[0021] R³ 및 R⁴는 하기 고리 (i), (ii), (iii), (iv), (v) 또는 (vi)을 형성하고;



[0022]



[0023]

[0024] 여기서,

[0025] A는 N 또는 CH이고;

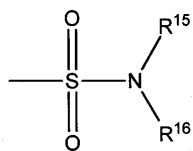
[0026] X는 O, S 또는 NH이고;

[0027] R⁸은

[0028] 할로이거나; 또는

[0029] 아릴로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 헤테로사이클, 또는 헤테로아릴 (여기서, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 히드록실, 술폰히드릴, CN, CF₃, NO₂, 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 카르복시아미도, 술폰아미도, 또는 모노 또는 디알킬치환된 아민으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)이거나; 또는

[0030] 아릴로 임의로 치환된 C₂-C₆ 알켄, 헤테로사이클, 또는 헤테로아릴 (여기서, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 히드록실, 술폰히드릴, CN, CF₃, NO₂, 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 카르복시아미도, 술폰아미도, 또는 모노 또는 디알킬치환된 아민으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)이거나; 또는



[0031] (여기서, R¹⁵ 및 R¹⁶은 알킬 또는 시클로알킬 또는 헤테로사이클이거나, 또는 R¹⁵ 및 R¹⁶은 헤테로사이클을 형성할 수 있음)이거나; 또는

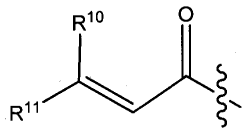
[0032] -C(O)-R¹⁷ (여기서, R¹⁷은 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로사이클임)이거나; 또는

[0033] -S-R¹⁸ (여기서, R¹⁸은 알킬, 아릴, 또는 시클로알킬임)이거나; 또는

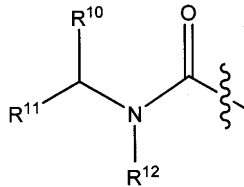
[0034] -S-C(O)-N(R¹⁵)(R¹⁶)이거나; 또는

[0035] 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로사이클 또는 헤테로아릴 (여기서, 5-원 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 하나 이상의 할로, 알킬, 알콕시, 황, 헤

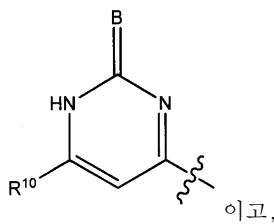
테로사이클 또는 헤테로아릴 고리, 또는 R¹, R², R³ 또는 R⁴ 기 중의 하나 이상으로 임의로 치환됨)이거나; 또는



[0036] 이거나; 또는



[0037] 이거나; 또는



[0038] 이고,

[0039] 여기서, B는 O, S, 또는 NH이고,

[0040] R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 -H; 알킬; 아릴; 헤테로사이클; 헤테로시클릴; 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로사이클, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 상기 아릴, 헤테로사이클, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 히드록실, 술폰히드릴, CN, CF₃, NO₂, 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 카르복시아미도, 술폰아미도, 또는 모노 또는 디알킬치환된 아민으로 임의로 치환되고,

[0041] R¹²는 -H 또는 알킬이고;

[0042] R⁹는 H; OH; 아릴; 헤테로사이클; 헤테로아릴; -SO₂-NH-Z; -NH-Z; 또는 -O-SO₂-R¹³이고,

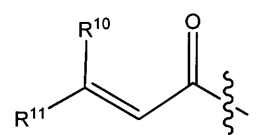
[0043] 여기서, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 하나 이상의 히드록실, 술폰히드릴, CN, CF₃, NO₂, 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 카르복시아미도, 술폰아미도, 모노 또는 디알킬치환된 아민으로 임의로 치환되고,

[0044] R¹³은 헤테로사이클 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 하나 이상의 히드록실, 술폰히드릴, CN, CF₃, NO₂, 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 카르복시아미도, 술폰아미도, 모노 또는 디알킬치환된 아민, 또는 R⁸로 임의로 치환되고,

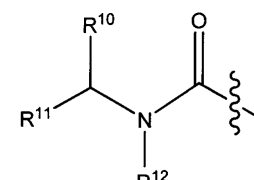
[0045] Z는 알킬, 헤테로아릴, 또는 아릴이고, 여기서 알킬, 헤테로아릴, 또는 아릴은 하나 이상의 히드록실, 술폰히드릴, CN, CF₃, NO₂, 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 카르복시아미도, 술폰아미도, 또는 모노 또는 디알킬치환된 아민으로 임의로 치환되고,

[0046] R¹⁴는 -H, 또는 아릴로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고, 여기서 아릴은 하나 이상의 히드록실, 술폰히드릴, CN, CF₃, NO₂, 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 카르복시아미도, 술폰아미도, 또는 모노 또는 디알킬치환된 아민으로 임의로 치환된다.

[0047]

일 실시양태에 따라, X는 O이다. 일 실시양태에 따라, R⁸은  이고, 여기서, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 -H; 알킬; 아릴; 또는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-원 또는 6-원 헤테로사이클, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴, 5-원 또는 6-원 헤테로사이클, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 알킬, 할로, 알콕시, 또는 -N(CH₃)₂로 임의로 치환된다.

[0048]

대안적인 실시양태에 따라, R⁸은  이고, 여기서, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 -H; 알킬; 아릴; 또는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-원 또는 6-원 헤테로사이클, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴, 5-원 또는 6-원 헤테로사이클, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 알킬, 할로, 알콕시, 또는 -N(CH₃)₂로 임의로 치환되며, R¹²는 H 또는 알킬이다.

[0049]

또 다른 실시양태에 따라, R¹ 및 R²는 하나 이상의 히드록실, 술폰히드릴, CN, CF₃, NO₂, 할로, 알킬, 아릴, 알콕시, 카르복시아미도, 술폰아미도, 또는 모노 또는 디알킬치환된 아민으로 치환된 6-원 아릴 고리를 형성하고, R³ 및 R⁴는 고리 (i)을 형성한다. 이러한 실시양태에 따라, R⁹는 -O-SO₂-R¹³일 수 있다. 또 다른 이러한 실시양태에 따라, R⁸은 -S-R¹⁸일 수 있다. 또 다른 이러한 실시양태에 따라, R⁸은 -S-C(O)-N(R¹⁵R¹⁶)일 수 있다.

[0050]

일 실시양태에 따라, R¹¹은 하나 이상의 알킬, 할로, -OCH₃, 또는 -N(CH₃)₂로 임의로 치환된 페닐이다.

[0051]

일 실시양태에 따라, R⁹는 -SO₂-NH-Z, -NH-Z, 또는 -O-SO₂-R¹³이다.

[0052]

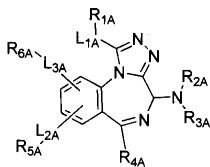
일 실시양태에 따라, R¹ 및 R²는 임의로 치환된 6-원 아릴 고리를 형성한다.

[0053]

또 다른 양태에 따라, 하기 화학식 1A, 1B, 1C 및 1D의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 이성질체가 제공된다.

[0054]

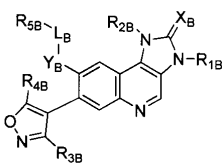
<화학식 1A>



[0055]

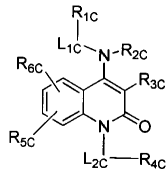
[0056]

<화학식 1B>



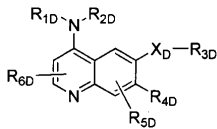
[0057]

[0058] <화학식 1C>



[0059]

[0060] <화학식 1D>



[0061]

[0062] 이러한 실시양태에 따라, R_{1A}는 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF₃, NO₂, COOR_{7A}, NC(O)OR_{7A}, CONR_{7A}R_{8A}, NR_{7A}COR_{8A}, NR_{7A}SO₂R_{8A}, NR_{9A}CONR_{7A}R_{8A} 및 NR_{7A}R_{8A}로부터 선택되고, 여기서 NR_{7A}R_{8A}는 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환 또는 비치환된 모노 또는 바이시클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬 및 할로젠으로부터 선택되고;

[0063] 여기서 R_{7A}, R_{8A} 및 R_{9A}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬 및 할로젠으로부터 선택되거나; 또는

[0064] R_{7A} 및 R_{8A}는 임의로 4, 5, 6 또는 7-원 고리를 형성하고;

[0065] R_{2A}는 수소, 알킬, C(O)OR_{7A}, CONR_{7A}R_{8A}, NR_{7A}R_{8A}, NR_{7A}COR_{8A}, NR_{7A}SO₂R_{8A}, 또는 NR_{9A}CONR_{7A}R_{8A}이고;

[0066] R_{3A}는 수소 또는 알킬이고;

[0067] R_{4A}는 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이고, 여기서 헤테로시클로알킬은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하고, 여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF₃, NO₂, COOR_{7A}, NC(O)OR_{7A}, CONR_{7A}R_{8A}, NR_{7A}R_{8A}, NR_{7A}COR_{8A}, NR_{7A}SO₂R_{8A} 및 NR_{7A}CONR_{8A}R_{9A}로부터 선택되고, R_{7A}, R_{8A} 및 R_{9A}는 상기 정의된 바와 같고;

[0068] R_{5A} 및 R_{6A}는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황이고, 상기 치환은 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF₃, NO₂, COOR_{7A}, NC(O)OR_{7A}, CONR_{7A}R_{8A}, NR_{7A}R_{8A}, NR_{7A}COR_{8A}, NR_{7A}SO₂R_{8A}, NR_{7A}CONR_{8A}R_{9A}로부터 선택되고; R_{7A}, R_{8A} 및 R_{9A}는 상기 정의된 바와 같고;

[0069] L_{1A}는 -(C-R_{10A}R_{11A})_{nA}- (여기서, R_{10A} 및 R_{11A}는 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되고, nA는 1, 2 또는 3임)이고;

[0070] L_{2A} 및 L_{3A}는 독립적으로 -(C-R_{10A}R_{11A})_n-, -CON(R_{7A})-, -SO₂N(R_{7A})-, -R_{7A}CON(R_{8A})- 및 -OCON(R_{7A})- (여기서, n은 1, 2 또는 3이되; 단, L_{1A}=0 및 L_{2A}=0인 경우, R_{1A}는 적어도 하나의 메틸기로 치환된 페닐 고리이고, R_{2A}는 수소일 수 없음)로부터 선택되고;

- [0071] R_{1B} 는 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하고, 상기 치환은 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF_3 , NO_2 , $COOR_{7B}$, $NC(O)OR_{7B}$, $CONR_{7B}R_{8B}$, $NR_{7B}R_{8B}$, $NR_{7B}COR_{8B}$, $NR_{7B}SO_2R_{8B}$ 및 $NR_{9B}CONR_{7B}R_{8B}$ 로부터 선택되고;
- [0072] 여기서 R_{7B} , R_{8B} 및 R_{9B} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;
- [0073] $NR_{7B}R_{8B}$ 는 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 모노 또는 바이시클릭 고리를 형성하고;
- [0074] R_{7B} 및 R_{8B} 는 4, 5, 6 또는 7-원 고리를 형성할 수 있고;
- [0075] 상기 치환은 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬 및 할로젠으로부터 선택되고;
- [0076] R_{2B} 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬 기, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬의 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황이고;
- [0077] 상기 치환은 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, $COOR_{7B}$, $CONR_{7B}R_{8B}$, $NR_{7B}R_{8B}$, $NR_{7B}COR_{8B}$ 및 $NR_{7B}SO_2R_{8B}$ 로부터 선택되고;
- [0078] R_{3B} 및 R_{4B} 는 독립적으로 수소 및 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택되고;
- [0079] R_{5B} 는 수소 및 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택되고;
- [0080] L_B 는 $-(C-R_{10B}R_{11B})_{nB}-$ (여기서, R_{10B} 및 R_{11B} 는 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되고, nB 는 0, 1, 2 또는 3임) 이고;
- [0081] X 는 O, S 및 NR_{12B} (여기서, R_{12B} 는 수소 또는 알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고;
- [0082] Y 는 $-(C-R_{10B}R_{11B})_{mB}-$, O, $-NR_{7B}R_{8B}$, $-N(R_{7B})CO-$, $-SO_2N(R_{7B})-$ 및 $-NR_{7B}CON(R_{8B})-$ 로부터 선택되며, 단, Y 가 O이고, $nB=0$, $mB=0$ 및 R_{5B} 는 메틸인 경우, R_{3B} 및 R_{4B} 는 메틸일 수 없고;
- [0083] R_{1C} 는 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하고, 상기 치환은 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF_3 , NO_2 , $COOR_{7C}$, $NC(O)OR_{7C}$, $CONR_{7C}R_{8C}$, $NR_{7C}R_{8C}$, $NR_{7C}COR_{8C}$, $NR_{7C}SO_2R_{8C}$, $NR_{9C}CONR_{7C}R_{8C}$ 로부터 선택되고;
- [0084] 여기서 R_{7C} , R_{8C} 및 R_{9C} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;
- [0085] $NR_{7C}R_{8C}$ 는 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환 또는 비치환된 모노 또는 바이시클릭 고리를 형성하고;
- [0086] R_{7C} 및 R_{8C} 는 4, 5, 6 또는 7-원 시클릭 고리계를 형성할 수 있고;
- [0087] 상기 치환은 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬 및 할로젠으로부터 선택되고;
- [0088] R_{2C} 는 수소 및 알킬 기로부터 선택되고;
- [0089] R_{3C} 는 수소 또는 알킬이고;
- [0090] R_{4C} 는 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치

환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하고;

- [0091] 여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF₃, NO₂, COOR_{7C}, NC(O)OR_{7C}, CONR_{7C}R_{8C}, NR_{7C}R_{8C}, NR_{7C}COR_{8C}, NR_{7C}SO₂R_{8C}, NR_{7C}CONR_{8C}R_{9C}로부터 선택되고;
- [0092] R_{7C}, R_{8C} 및 R_{9C}는 상기 정의된 바와 같고;
- [0093] R_{5C} 및 R_{6C}는 독립적으로 수소, 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하고;
- [0094] 여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF₃, NO₂, COOR_{7C}, NC(O)OR_{7C}, CONR_{7C}R_{8C}, NR_{7C}R_{8C}, NR_{7C}COR_{8C}, NR_{7C}SO₂R_{8C}, NR_{7C}CONR_{8C}R_{9C}로부터 선택되고;
- [0095] R_{7C}, R_{8C} 및 R_{9C}는 상기 정의된 바와 같고;
- [0096] L_{1C}는 -(C-R_{10C}R_{11C})_n- (여기서, R_{10C} 및 R_{11C}는 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택되고, nC는 0, 1, 2 또는 3 임)이고;
- [0097] L_{2C}는 -(C-R_{10C}R_{11C})_n-, -CON(R_{7C})-, -SO₂N(R_{7C})-, -NR_{7C}CON(R_{8C})- 및 -OCON(R_{7C})-로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0098] R_{1C} 및 R_{2C}는 연결되어 치환 또는 비치환된 시클로알킬 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고, 여기서 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황이고;
- [0099] 여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF₃, NO₂, COOR₇, NC(O)OR₇, CONR₇R₈, NR₇R₈, NR₇COR₈, NR₇SO₂R₈, NR₇CONR₈R₉로부터 선택되되; 단, L_{2C}-R_{1C}는 수소이고, L_{1C}=0 및 R_{1C}가 수소 및 메틸기로 치환된 페닐 고리인 경우, R_{2C}는 수소일 수 없고;
- [0100] R_{1D}는 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하고;
- [0101] 여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF₃, NO₂, COOR_{7D}, NC(O)OR_{7D}, CONR_{7D}R_{8D}, NR_{7D}R_{8D}, NR_{7D}COR_{8D}, NR_{7D}SO₂R_{8D}, NR_{7D}CONR_{8D}R_{9D}로부터 선택되고;
- [0102] R_{7D}, R_{8D} 및 R_{9D}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;
- [0103] NR_{7D}R_{8D}는 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 치환 또는 비치환된 모노 또는 바이시클릭 고리를 형성하고;
- [0104] R_{7D} 및 R_{8D}는 4, 5, 6 또는 7-원 시클릭 고리를 형성할 수 있고;
- [0105] 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬 및 할로젠으로부터 선택되고;
- [0106] R_{2D}는 수소 및 치환 또는 비치환된 알킬 기, COR_{7D}, CONR_{7D}R_{8D}, SO₂R_{7D}로부터 선택되되; 단, R_{1D}가 페닐 고리인 경우, R_{2D}는 수소일 수 없고,
- [0107] R_{3D}는 수소 및 알킬 기, 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고,
- [0108] 여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF₃, NO₂, COOR_{7D},

NC(O)OR_{7D} , $\text{CONR}_{7D}\text{R}_{8D}$, $\text{NR}_{7D}\text{R}_{8D}$, $\text{NR}_{7D}\text{COR}_{8D}$, $\text{NR}_{7D}\text{SO}_2\text{R}_{8D}$, $\text{NR}_{7D}\text{CONR}_{8D}\text{R}_{9D}$ 로부터 선택되고;

[0109]

R_{7D} , R_{8D} 및 R_{9D} 는 상기 정의된 바와 같고;

[0110]

R_{4D} 는 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하고;

[0111]

여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF_3 , NO_2 , COOR_{7D} , NC(O)OR_{7D} , $\text{CONR}_{7D}\text{R}_{8D}$, $\text{NR}_{7D}\text{R}_{8D}$, $\text{NR}_{7D}\text{COR}_{8D}$, $\text{NR}_{7D}\text{SO}_2\text{R}_{8D}$, $\text{NR}_{7D}\text{CONR}_{8D}\text{R}_{9D}$ 로부터 선택되고;

[0112]

R_{7D} , R_{8D} 및 R_{9D} 는 상기 정의된 바와 같고;

[0113]

R_{5D} 및 R_{6D} 는 수소, 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함하고;

[0114]

여기서 상기 치환은 수소, 히드록실, 술폰히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬, 할로젠, CN, CF_3 , NO_2 , COOR_{7D} , NC(O)OR_{7D} , $\text{CONR}_{7D}\text{R}_{8D}$, $\text{NR}_{7D}\text{R}_{8D}$, $\text{NR}_{7D}\text{COR}_{8D}$, $\text{NR}_{7D}\text{SO}_2\text{R}_{8D}$, $\text{NR}_{7D}\text{CONR}_{8D}\text{R}_{9D}$ 로부터 선택되고;

[0115]

R_{7D} , R_{8D} 및 R_{9D} 는 상기 정의된 바와 같고;

[0116]

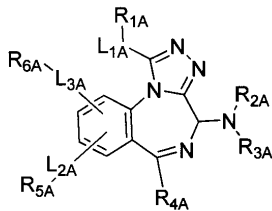
X_D 는 CH_2 , $\text{C(O)N(R}_{7D})-$, O, N- R_{7D} 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R_{7D} 는 상기 정의된 바와 같다.

[0117]

또 다른 양태에 따라, 하기 화학식 1A의 화합물이 제공된다.

[0118]

<화학식 1A>



[0119]

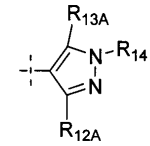
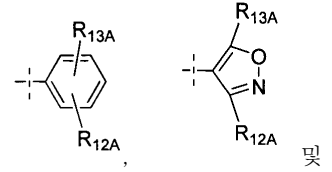
[0120]

일 실시양태에 따라, R_{1A} 는 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 이러한 실시양태에 따라, R_{3A} 는 수소일 수 있다. 일 실시양태에 따라, R_{4A} 는 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, R_{6A} 및 R_{5A} 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, R_{10A} 및 R_{11A} 는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고, n은 1 또는 2이다. 일 실시양태에 따라, L_{2A} 는 알킬, $-\text{CONR}_{7A}\text{R}_{8A}$ 및 $-\text{SO}_2\text{NR}_{7A}\text{R}_{8A}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0121]

대안적인 실시양태에 따라, R_{2A} 는 NC(O)OR_{7A} 이다. 일 실시양태에 따라, R_{3A} 는 수소이다. 일 실시양태에 따라, R_{4A} 는 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, R_{5A} 및 R_{6A} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, L_{1A} 는 $-(\text{C-R}_{10A}\text{R}_{11A})_{nA}-$ (여기서, R_{10A} 및 R_{11A} 는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고, nA는 1 또는 2임)이다. 일 실시양태에 따라, L_{2A} 는 알킬, $\text{CONR}_{7A}\text{R}_{8A}$ 및 $\text{SO}_2\text{NR}_{7A}\text{R}_{8A}$ 로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, R_{1A} 는 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; R_{2A} 및 R_{3A} 는 수소이고; R_{4A} 는 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; R_{6A} 및 R_{5A} 는 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; L_{1A} 는 $-(\text{C-R}_{10A}\text{R}_{11A})_{nA}-$ (여기서, R_{10A} 및 R_{11A} 는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고, nA는 1 또는 2임)이고; L_{2A} 는 알킬, $-\text{CONR}_{7A}\text{R}_{8A}$ 및 $-\text{SO}_2\text{NR}_{7A}\text{R}_{8A}$ 로 이루어진 군

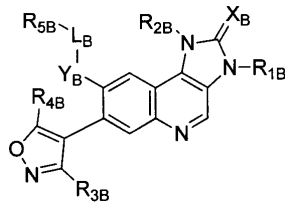
으로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, R_{6A} 및 R_{5A}는 독립적으로 수소,



로부터 선택되고, 여기서 R_{12A} 및 R_{13A}는 독립적으로 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0122] 또 다른 양태에 따라, 하기 화학식 1B의 구조를 갖는 화합물이 제공된다.

[0123] <화학식 1B>

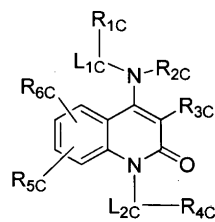


[0124]

[0125] 일 실시양태에 따라, R_{1B}는 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, R_{2B}는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬 기 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함한다. 일 실시양태에 따라, R_{3B}는 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; R_{4B}는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬 기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 헤테로원자로서 질소, 산소 또는 황을 포함한다.

[0126] 또 다른 양태에 따라, 하기 화학식 1C의 구조를 갖는 화합물이 제공된다.

[0127] <화학식 1C>

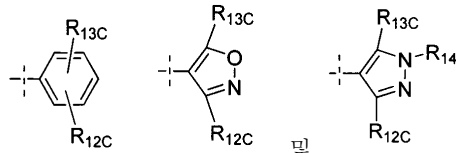


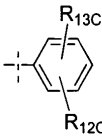
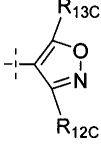
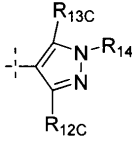
[0128]

[0129] 일 실시양태에 따라, R_{1C}는 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 이러한 실시양태에 따라, R_{3C}는 수소이다. 일 실시양태에 따라, R_{4C}는 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, R_{6C} 및 R_{5C}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, L_{1C}는 -(C-R_{10C}R_{11C})_{nC}- (여기서, R_{10C} 및 R_{11C}는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고, nC는 1 또는 2임)이다. 일 실시양태에 따라, L_{2C}는 알킬, CONR_{7C}R_{8C} 및 SO₂NR_{7C}R_{8C}로부터 선택된다.

[0130] 대안적인 실시양태에 따라, R_{2C}는 수소이다. 일 실시양태에 따라, R_{3C}는 수소이다. 일 실시양태에 따라, R_{4C}는 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, R_{5C} 및

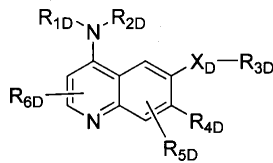
R_{6C}는 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, L_{1C}는 -(C-R_{10C}R_{11C})_n- (여기서, R_{10C} 및 R_{11C}는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고, n은 1 또는 2임)이다. 일 실시양태에 따라, L_{2C}는 알킬, -CONR_{7C}R_{8C} 및 SO₂NR_{7C}R_{8C}로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, R_{3C}는 수소이다. 일 실시양태에 따라, R_{1C}는 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; R_{2C} 및 R_{3C}는 수소이고; R_{4C}는 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; R_{6C} 및 R_{5C}는 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; L_{1C}는 -(C-R_{10C}R_{11C})_{nc}- (여기서, R_{10C} 및 R_{11C}는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되고, nC는 1 또는 2임)이고; L_{2C}는 알킬, -CONR_{7C}R_{8C} 및 -SO₂NR_{7C}R_{8C}로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, R_{6C} 및



R_{5C}는 독립적으로 수소, ,  및 로부터 선택되고, 여기서, R_{12C} 및 R_{13C}는 독립적으로 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0131] 또 다른 양태에 따라, 하기 화학식 1D의 화합물이 제공된다.

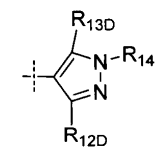
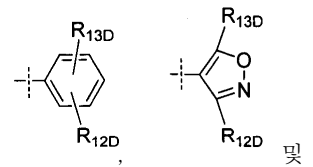
[0132] <화학식 1D>



[0133] 일 실시양태에 따라, R_{1D}는 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, R_{2D}는 -COR_{7D}이다. 일 실시양태에 따라, R_{3D}는 치환 또는 비치환된 알킬이다. 일 실시양태에 따라, R_{4D}는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 일 실시양태에 따라, R_{6D} 및 R_{5D}는 수소이다.

[0135] 대안적인 실시양태에 따라, R_{2D}는 -COR_{7D}, -CONR_{7D}R_{8D} 및 -SO₂R_{7D}로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, R_{3D}는 치환 또는 비치환된 알킬 기, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 일 실시양태에 따라, R_{4D}는 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, R_{5D} 및 R_{6D}는 독립적으로 수소 및 알킬로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, X_D는 -C(O)N(R_{7D})-, -O 및 -N-R_{7D}로부터 선택된다. 일 실시양태에 따라, R_{1D}는 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고, R_{2D}는 -COR_{7D}이고, R_{3D}는 치환 또는 비치환된 알킬이고, R_{4D}는 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테

로아릴로부터 선택되고, R_{5D} 및 R_{6D}는 수소이다. 일 실시양태에 따라, R_{4D}는



로부터 선택되고, 여기서 R_{12D} 및 R_{13D}는 독립적으로 수소, 히드록실, 술프히드릴, 알콕시, 티오알콕시, 알킬 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0136] 또 다른 양태에 따라, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 본 발명의 제약 조성물은 광범위하게 다양한 상태 또는 질환, 특히 유전자 발현의 조절에 관여하는 아

세틸화된 단백질에 의해 매개되는 질환을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

- [0137] 또 다른 양태에 따라, 본 발명은 유전자 발현의 조절에 관여하는 아세틸화된 단백질에 의해 매개되는 질환의 치료가 필요한 포유동물에서 그러한 질환의 치료, 예방, 발병 지연, 또는 진행 감속을 위한 방법을 포함한다. 상기 방법은 대상체에게 치료유효량의 본원에 제공되는 화합물을 비롯하여 그의 염, 또는 그러한 화합물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0138] 본 발명의 범주는 양태 및 실시양태의 모든 조합을 포함한다.
- [0139] 하기 정의는 규정되는 용어를 명확히 하고자 하는 것이지 제한하고자 하는 것이 아니다. 본원에 사용되는 특정 용어가 구체적으로 규정되지 않는 경우, 그러한 용어는 불특정한 것으로 간주되어서는 안된다. 오히려, 용어는 그의 허용되는 의미 내에서 사용된다.
- [0140] 본 명세서 전반에 걸쳐 사용되는 바와 같이, 바람직한 수의 원자, 예컨대 탄소 원자는, 예를 들어, 명시된 수의 탄소 원자를 함유하는 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭하는 문구 "C_x-C_y 알킬"로 나타낼 것이다. 유사한 전문용어가 다른 바람직한 용어 및 범위에 또한 적용될 것이다. 따라서, 예를 들어, C₁₋₆ 알킬은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 나타낸다.
- [0141] 본원에 사용되는 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 지칭하며, 이는 임의로 치환될 수 있고, 복수의 치환이 허용된다. 본원에 사용되는 "알킬"의 예로는 이로 제한되지 않으나 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, tert-부틸, 이소펜틸 및 n-펜틸이 포함된다.
- [0142] 본원에 사용되는 용어 "알켄"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 불포화 탄화수소를 지칭한다. 용어 "저급 알켄"은 5개 내지 20개의 탄소 원자, 예컨대 2개 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 알켄을 지칭하는 반면, 용어 "고급 알켄"은 20개 초과인 탄소 원자, 예컨대 21개 내지 100개의 탄소 원자를 포함하는 알켄을 지칭한다. 용어 "치환된 알켄"은 그의 수소 원자 중 하나 이상이 할로젠과 같은 하나 이상의 치환기로 교체된 알켄을 지칭한다.
- [0143] 본원에 사용되는 용어 "알킨"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 포함하는 불포화 탄화수소를 지칭한다. 용어 "저급 알킨"은 5개 내지 20개의 탄소 원자, 예컨대 2개 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 알킨을 지칭하는 반면, 용어 "고급 알킨"은 20개 초과인 탄소 원자, 예컨대 21개 내지 100개의 탄소 원자를 포함하는 알킨을 지칭한다. 용어 "치환된 알킨"은 그의 수소 원자 중 하나 이상이 할로젠과 같은 하나 이상의 치환기로 교체된 알킨을 지칭한다.
- [0144] 본원에 사용되는 용어 "시클로알킬"은 완전 포화된 임의로 치환된 모노시클릭, 바이시클릭, 또는 다리결합(bridged) 탄화수소 고리를 지칭하며, 이들은 복수의 치환이 허용된다. 바람직하게는, 상기 고리는 3 내지 12-원, 보다 바람직하게는 5- 내지 6-원이다. 본원에 사용되는 일례의 "시클로알킬" 기로는 이로 제한되지 않으나 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸이 포함된다.
- [0145] 본원에 사용되는 용어 "알콕시"는 기 -OR^a (여기서, R^a는 본원에 정의된 바와 같은 "알킬"임)를 지칭한다.
- [0146] 본원에 사용되는 용어 "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 임의로 하나 이상의 불포화도를 함유하고 또한 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 모노- 또는 폴리시클릭 고리계를 지칭하며, 이들은 임의로 치환될 수 있고, 복수의 치환이 허용된다. 일례의 헤테로원자로는 질소, 산소 또는 황 원자를 비롯하여 N-옥시드, 황 옥시드, 및 디옥시드가 포함된다. 바람직하게는, 상기 고리는 3 내지 12-원, 바람직하게는 5 또는 6-원이고, 완전 포화되거나 또는 하나 이상의 불포화도를 갖는다. 이러한 고리는 임의로 하나 이상의 또 다른 헤테로시클릭 고리(들) 또는 시클로알킬 고리(들)에 융합될 수 있다. 본원에 사용되는 "헤테로시클릭" 기의 예로는 이로 제한되지 않으나 테트라히드로푸란, 피란, 테트라히드로피란, 1,4-디옥산, 1,3-디옥산, 피페리딘, 피롤리딘, 모르폴린, 테트라히드로티오피란 및 테트라히드로티오펜이 포함된다.
- [0147] 본원에 사용되는 용어 "아릴"은 단일 벤젠 고리 또는 융합된 벤젠 고리계를 지칭하며, 이들은 임의로 치환될 수 있고, 복수의 치환이 허용된다. 사용되는 "아릴" 기의 예로는 이로 제한되지 않으나 페닐, 2-나프틸, 1-나프틸, 안트라센 및 페난트렌이 포함된다. 바람직한 아릴 고리는 5- 내지 10-구성원을 갖는다. 용어 "아릴"은 또한, 시클릭 탄화수소 또는 헤테로사이클 (예를 들어, 시클로헥산 또는 디옥산 고리) 또는 헤테로아

릴 (예를 들어, 피리딘)이 방향족 고리 (벤젠 고리와 같은 아릴)와 융합되어 있는 융합된 벤젠 고리계를 포함한다.

[0148] 본원에 사용되는 용어 "헤테로아릴"은, 임의로 치환될 수 있고 복수의 치환이 허용되는 모노시클릭 5 내지 7원 방향족 고리, 또는 이러한 방향족 고리를 2개 포함하는 융합된 바이시클릭 방향족 고리계를 지칭하거나, 또는 시클로알킬 또는 헤테로사이클 (예를 들어, 시클로헥산 또는 디옥산 고리)이 헤테로아릴 고리와 융합되어 있는 융합된 바이시클릭 고리계를 지칭한다. 바람직하게는, 헤테로아릴 고리는 5- 내지 10-구성원을 함유한다. 이들 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 질소, 황 및/또는 산소 원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 고리는 1개 내지 3개의 질소, 1개 내지 3개의 산소, 및 1개 또는 2개의 황 원자를 함유한다. N-옥시드, 황 옥시드, 및 디옥시드는 허용되는 헤테로원자 치환이다. 본원에 사용되는 "헤테로아릴" 기의 예로는 이로 제한되지 않으나 푸란, 티오펜, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 테트라졸, 티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 티아디아졸, 이소티아졸, 피리딘, 피리다진, 피라진, 피리미딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴놀살린, 벤조푸란, 벤조사졸, 벤조티오펜, 인돌, 인다졸, 벤즈이미다졸, 이미다조피리딘, 피라졸로피리딘 및 피라졸로피리미딘이 포함된다.

[0149] 본원에 사용되는 용어 "할로겐"은 플루오린, 클로린, 브로민 또는 아이오딘을 지칭한다.

[0150] 본원에 사용되는 용어 "할로알킬"은 적어도 하나의 할로겐으로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 본원에 사용되는 분지형 또는 직쇄형 "할로알킬" 기의 예로는 이로 제한되지 않으나, 독립적으로 하나 이상의 할로겐, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸 및 t-부틸이 포함된다. 용어 "할로알킬"은 -CF₃와 같은 퍼플루오로알킬 기와 같은 치환기를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0151] 본원에 사용되는 용어 "설포히드릴"은 -SH 기를 지칭한다.

[0152] 본원에 사용되는 용어 "카르복시아미도"는 -NH-C(O)-W (여기서, W는 수소 또는 비치환 또는 치환된 알킬, 알켄, 알킨, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클 기임)를 지칭한다.

[0153] 본원에 사용되는 용어 "아민"은 그의 통상의 의미로 주어지며, 1차, 2차 및 3차 아민을 포함한다.

[0154] 본원에 사용되는 용어 "아미도"는 화학식 -C(O)NR¹⁵R¹⁶ (여기서, R¹⁵ 및 R¹⁶은 알킬, 시클로알킬 또는 헤테로사이클이거나 또는 R¹⁵ 및 R¹⁶은 시클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있음)의 기를 지칭한다. 본원에 사용되는 용어 "설포아미도"는 기 -SO₂-NR¹⁵R¹⁶을 지칭한다.

[0155] 본원에 사용되는 용어 "제약상 허용되는"은 제약 조성물의 수용자에게 해롭지 않고 제형의 다른 성분들과 상용성인 담체(들), 희석제(들), 부형제(들) 또는 본 발명의 화합물의 염 형태를 지칭한다.

[0156] 본원에 사용되는 용어 "제약 조성물"은 임의로 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 혼합된 본 발명의 화합물을 지칭한다. 바람직하게는, 제약 조성물은 제조 및 상업화 목적에 적합해지도록 환경 조건에 대해 일정한 정도의 안정성을 나타낸다.

[0157] 본원에 사용되는 용어 "유효량", "치료량" 및 "유효 용량"은 원하는 약리학적 또는 치료 효과를 유발하여 질환의 효과적인 치료를 초래하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 질환의 치료는 질환의 발병 또는 진행뿐만 아니라 상기 질환과 관련된 증상의 발병 또는 진행을 지연 또는 예방함으로써 드러날 수 있다. 질환의 치료는 또한, 증상의 감소 또는 제거, 질환 진행의 역전뿐만 아니라 환자의 웰빙에 대한 임의의 다른 기여에 의해 드러날 수도 있다. 유효 용량은 환자의 상태, 질환 증상의 중증도, 및 제약 조성물이 투여되는 방식과 같은 인자들에 따라 다양할 수 있다. 유효 용량은 단위 용량으로서, 또는 24시간에 걸쳐 투여될 수 있는 1회 이상의 용량으로서 투여될 수 있다.

[0158] 일 실시양태에 따라, 상기 화합물은 본원에 제공되는 화학식 I, 화학식 1A, 화학식 1B, 화학식 1C 또는 화학식 1D로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 비롯하여 표 1 내지 6 및 10에 나타난 화합물이다.

[0159] 일 실시양태에 따라, 상기 화합물은 하기로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 및 그의 염이다:

[0160] 6-클로로-3-신나모일-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;

[0161] 6-클로로-3-(3-(2-클로로-6-플루오로페닐)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;

- [0162] 6-클로로-3-(3-(2,4-디클로로페닐)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0163] 6-클로로-4-페닐-3-(3-o-톨릴아크릴로일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0164] 6-클로로-3-(3-(2-메톡시페닐)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0165] 6-클로로-3-(3-(3,4-디메톡시페닐)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0166] 6-클로로-4-페닐-3-(3-(티오펜-2-일)아크릴로일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0167] 6-클로로-3-(3-(4-(디메틸아미노)페닐)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0168] 6-브로모-3-(3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0169] 6-브로모-3-(3-(2,5-디메톡시페닐)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0170] 6-클로로-3-신나모일-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0171] 6-클로로-4-(피리딘-3-일)-3-(3-o-톨릴아크릴로일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0172] 6-클로로-N-(2-메틸벤질)-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드;
- [0173] 6-클로로-3-신나모일-4-페닐-1,8-나프티리딘-2(1H)-온;
- [0174] 6-클로로-3-(3-(2-클로로-6-플루오로페닐)아크릴로일)-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0175] 6-클로로-3-(3-(3-플루오로-5-메틸피리딘-4-일)아크릴로일)-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0176] 6-클로로-3-신나모일-N-(3-메톡시페닐)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-4-술폰아미드;
- [0177] 6-클로로-3-신나모일-2-옥소-N-(피리딘-3-일)-1,2-디히드로퀴놀린-4-술폰아미드;
- [0178] 6-클로로-3-(3-(2-클로로-6-플루오로페닐)부트-2-에노일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0179] 3-신나모일-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0180] 6-클로로-3-(2-메틸옥사졸-4-일)-4-(피페리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0181] 6-클로로-3-(2-메틸옥사졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0182] 6-클로로-3-(2-메틸옥사졸-4-일)-4-모르폴리노퀴놀린-2(1H)-온;
- [0183] 5-(2-클로로비닐)-4-(4-에틸피페라진-1-일)-3-(2-메틸옥사졸-4-일)-6-비닐피리딘-2(1H)-온;
- [0184] 6-클로로-3-(2-메틸옥사졸-4-일)-4-(1H-피롤-1-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0185] 6-클로로-3-(2-메틸옥사졸-4-일)-4-(1H-피라졸-1-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0186] 6-클로로-3-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0187] 6-클로로-3-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(피페리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0188] 6-클로로-3-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-모르폴리노퀴놀린-2(1H)-온;
- [0189] 6-클로로-3-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0190] 6-클로로-3-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0191] 6-클로로-3-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0192] 6-클로로-3-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(피리딘-2-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0193] 6-클로로-3-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(1H-피롤-1-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0194] 6-클로로-3-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(푸란-3-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0195] 6-클로로-3-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0196] 6-클로로-3-(이속사졸-4-일)-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0197] 6-클로로-3-(1H-피라졸-4-일)-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;

- [0198] 6-클로로-3-(푸란-3-일)-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0199] 6-클로로-4-(피리딘-4-일)-3-(티오펜-3-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0200] 6-클로로-3-(1H-이미다졸-4-일)-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0201] 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(모르폴리노술폰닐)-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0202] 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일술폰닐)-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0203] N-(3-신나모일-2-옥소-4-(피리딘-3-일)-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)-5-메틸이속사졸-3-카르복사아미드;
- [0204] 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(모르폴리노술폰닐)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0205] 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일술폰닐)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0206] 4-(6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-에틸-N-메틸벤즈아미드;
- [0207] 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(2-플루오로-5-(모르폴린-4-카르보닐)페닐)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0208] N-시클로펜틸-3-(6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)벤젠술폰아미드;
- [0209] 3-(6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드;
- [0210] 3-(6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)벤젠술폰아미드;
- [0211] 3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-카르보닐)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0212] 5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(2-(피리딘-3-일)에틸리덴)인돌린-2-온;
- [0213] 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1-(피리딘-3-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온;
- [0214] 6-(3-클로로이속사졸-5-일)-3-(모르폴리노술폰닐)-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0215] 3-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-6-(모르폴리노술폰닐)-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0216] 6-(3-클로로이속사졸-5-일)-3-신나모일-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0217] (E)-메틸 5-(3-신나모일-2-옥소-4-(피리딘-3-일)-1,2-디히드로퀴놀린-6-일)-2-메틸옥사졸-4-카르복실레이트;
- [0218] 6-(3-클로로이속사졸-5-일)-3-신나모일-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0219] 3-신나모일-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(페닐아미노)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0220] 3-신나모일-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(피리딘-3-일아미노)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0221] N-(3-벤조일-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)-2-메톡시벤젠술폰아미드;
- [0222] N-(3-신나모일-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)피리딘-3-술폰아미드;
- [0223] N-(3-벤조일-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)피리딘-3-술폰아미드;
- [0224] N-(3-신나모일-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)-2-메톡시벤젠술폰아미드;
- [0225] 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(모르폴린-4-카르보닐)-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0226] 6-클로로-3-(3-클로로이속사졸-5-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0227] N-(6-클로로-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-5-메틸이속사졸-3-카르복사아미드;
- [0228] 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-3-(모르폴린-4-카르보닐)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0229] 6-클로로-4-(4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-(2-메틸옥사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0230] 6-클로로-4-(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)-3-(2-메틸옥사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0231] 6-클로로-3-(2-메틸옥사졸-4-일)-4-(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0232] 6-클로로-3-(2-메틸옥사졸-4-일)-4-(4-펜에틸피페라진-1-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0233] 3-브로모-6-클로로-4-히드록시-1-(4-메톡시벤질)퀴놀린-2(1H)-온;

- [0234] 6-클로로-1H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4-디온;
- [0235] 1-벤질-6-클로로-1H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4-디온;
- [0236] 6-클로로-1-(4-메톡시벤질)-1H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4-디온;
- [0237] 1-벤질-6-클로로-3-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-4-일 트리플루오로메탄술포네이트;
- [0238] 3-아세틸-6-브로모-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0239] 6-브로모-3-신나모일-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0240] 6-클로로-4-히드록시-1-(4-메톡시벤질)-3-(2-메틸옥사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0241] 6-클로로-1-(4-메톡시벤질)-3-(2-메틸옥사졸-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-4-일 4-메틸벤젠술포네이트;
- [0242] -클로로-1-(4-메톡시벤질)-3-(2-메틸옥사졸-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-4-일 벤젠술포네이트;
- [0243] 6-클로로-1-(4-메톡시벤질)-3-(2-메틸옥사졸-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-4-일 4-플루오로벤젠술포네이트;
- [0244] 6-클로로-1-(4-메톡시벤질)-3-(2-메틸옥사졸-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-4-일 4-클로로벤젠술포네이트;
- [0245] 6-클로로-1-(4-메톡시벤질)-3-(2-메틸옥사졸-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-4-일 나프탈렌-2-술포네이트;
- [0246] 6-클로로-1-(4-메톡시벤질)-3-(2-메틸옥사졸-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-4-일 퀴놀린-8-술포네이트;
- [0247] 6-클로로-1-(4-메톡시벤질)-3-(2-메틸옥사졸-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-4-일 바이페닐-4-술포네이트;
- [0248] N-(4-(2-클로로비닐)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-5-히드록시헥사-1,5-디엔-3-일)-N-(헵타-2,4,6-트리엔일)포름아미드;
- [0249] N1,N3-비스(4-브로모페닐)말론아미드;
- [0250] N1,N3-비스(4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)페닐)말론아미드;
- [0251] 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-히드록시퀴놀린-2(1H)-온;
- [0252] 4-클로로-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0253] 4-(벤질아미노)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0254] 4-(2-클로로벤질아미노)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0255] 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-모르폴리노퀴놀린-2(1H)-온;
- [0256] 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(피페리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0257] 4-(벤질아미노)-1-(벤질술포닐)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온.
- [0258] 본 발명의 화합물은 다형성상(polymorphism)으로 알려진 특성인 하나 초과와 형태로 결정화할 수 있으며, 이러한 다형성(polymorphic) 형태 ("다형체(polymorph)")는 본 발명의 범주 내에 있다. 다형형상은 일반적으로 온도, 압력 또는 이들 둘 모두의 변화에 대한 반응으로서 일어날 수 있다. 다형형상은 또한 결정화 공정의 변화로부터 초래될 수도 있다. 다형체는 x-선 회절 패턴, 용해도 및 융점과 같은 관련 기술분야에 공지된 다양한 물리적 특성에 의해 식별될 수 있다.
- [0259] 본원에 기재된 특정 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유하거나, 또는 여러 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명의 범주는 입체이성질체의 혼합물뿐만 아니라 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체/부분입체이성질체 풍부한 혼합물을 포함한다. 또한, 본 발명의 화학식으로 나타낸 화합물의 개별 이성질체뿐만 아니라 그의 완전 또는 부분 평형화된 임의의 혼합물이 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명은 또한, 상기 화학식으로 나타낸 화합물의 개별 이성질체를 하나 이상의 키랄 중심이 반전된 그의 이성질체와의 혼합물로서 포함한다.
- [0260] 본 발명은 본원에 기재된 화합물의 염 또는 용매화물을 비롯하여 염의 용매화물과 같은 그의 조합을 포함한다. 본 발명의 화합물은 용매화된, 예를 들어 수화된 형태뿐만 아니라 비용매화된 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 모든 이러한 형태를 포괄한다. 본 발명의 염은 본원에 나타낸 화합물의 비-독성 염을 포함하는 제약상 허용

되는 염일 수 있다.

- [0261] 적합한 제약상 허용되는 염의 예로는 무기산 부가염, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 술페이트, 포스페이트 및 니트레이트; 유기산 부가염, 예컨대 아세테이트, 갈락타레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 락테이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 아스코르베이트; 산성 아미노산과의 염, 예컨대 아스파르테이트 및 글루타메이트; 알칼리금속 염, 예컨대 나트륨 염 및 칼륨 염; 알칼리토금속 염, 예컨대 마그네슘 염 및 칼슘 염; 암모늄 염; 유기 염기성 염, 예컨대 트리메틸아민 염, 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피콜린 염, 디시클로헥실아민 염, 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민 염; 및 염기성 아미노산과의 염, 예컨대 리신 염 및 아르기닌 염이 포함된다. 염은 일부의 경우 수화물 또는 에탄올 용매화물일 수 있다.
- [0262] 비록 본 발명의 화합물을 벌크 활성 화합물질의 형태로 투여하는 것이 가능하지만, 화합물을 제약 조성물 또는 제형 형태로 투여하는 것이 바람직하다. 따라서, 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 양태는 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 혼합하는 것을 포함하는 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0263] 본원에 나타난 화합물을 투여할 수 있는 방식은 다양할 수 있다. 일 실시양태에 따라, 상기 화합물은 경구로 투여될 수 있다. 바람직한 제약 조성물은 정제, 캡슐, 카플렛, 시럽, 용액 및 현탁액의 형태로 경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 이러한 경구 제형은 변형된 방출 투여 형태, 예컨대 지속방출용(time-release) 정제 및 캡슐 제형으로 제공될 수 있다. 또한, 제약 조성물은 주사를 통해, 즉, 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 동맥내, 경막내 및 뇌실내 투여될 수 있다. 정맥내 투여가 바람직한 주사 방법이다. 주사에 적합한 담체는 관련 기술분야의 숙련자에게 널리 공지되어 있으며, 5% 텍스트로스 용액, 염수, 및 포스페이트 완충 염수를 포함한다.
- [0264] 또한, 제약 조성물은 다른 수단, 예를 들어 직장 투여를 사용하여 투여될 수 있다. 좌제와 같은 직장 투여에 유용한 제형은 관련 기술분야의 숙련자에게 널리 공지되어 있다. 또한, 상기 화합물은 흡입에 의해, 예를 들어 에어로졸의 형태로; 국소적으로, 예컨대 로션 형태로; 경피로, 예컨대 경피 패치를 사용하여 (예를 들어, 노바티스(Novartis) 및 알자 코퍼레이션(Alza Corporation)으로부터 상업적으로 입수가능한 기술을 사용하여); 분말 주사에 의해; 또는 흡착, 설하 또는 비내 흡수에 의해 투여될 수 있다. 제약 조성물은 단위 용량 형태로, 또는 다중 또는 서브유닛 용량으로 제형화될 수 있다.
- [0265] 본원에 기재된 제약 조성물의 투여는 간헐적이거나, 또는 점진적, 지속적, 불변적 또는 제어된 속도로 할 수 있다. 제약 조성물은 온혈 동물, 예를 들어 인간과 같은 포유동물에게 투여될 수 있다. 또한, 제약 조성물이 투여되는 하루중 시간 및 하루당 회수는 다양할 수 있다.
- [0266] 본원에 제공되는 화합물은 또한, 브로모도메인-함유 단백질이 아세틸화된 단백질에 결합하는 것을 억제함으로써 매개되는 질병 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0267] 유전자 발현의 조절에 관여하는 아세틸화된 단백질에 의해 매개되는 질환의 치료가 필요한 포유동물에서 그러한 질환의 치료, 예방, 발병 지연 또는 진행 감속을 위한 방법이 또한 제공된다. 상기 방법은 대상체에게 치료유효량의 본원에 제공되는 화합물을 비롯하여 그의 염, 또는 그러한 화합물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0268] 일 실시양태에 따라, 상기 방법은 표 1 내지 6 및 10에 제공된 적어도 하나의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에 따라, 상기 방법은 하기 화합물 중 적어도 하나를 투여하는 것을 포함한다:
- [0269] 6-브로모-4-페닐-3-(6-페닐-2-티옥소-1,2-디히드로피리미딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0270] 6-클로로-4-페닐-3-(6-페닐-2-티옥소-1,2-디히드로피리미딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0271] 6-클로로-3-(6-(피리딘-4-일)-2-티옥소-1,2-디히드로피리미딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0272] 6-클로로-3-(6-페닐-2-티옥소-1,2-디히드로피리미딘-4-일)-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0273] 6-클로로-3,4-디(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0274] 6-클로로-3-(피리딘-3-일)-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;

- [0275] 6-클로로-3-(피리딘-2-일)-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0276] 6-클로로-3-(5-(4,4-디메틸-4,5-디히드로옥사졸-2-일)피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0277] 2,5-디메톡시-N-((2-메톡시나프탈렌-1-일)메틸)아닐린;
- [0278] N-(6-브로모-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)프로피온아미드;
- [0279] N-(6-브로모-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)아세트아미드;
- [0280] N-(6-브로모-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)벤즈아미드;
- [0281] 3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일티오)-6-클로로-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0282] 3-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)-6-클로로-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0283] 6-클로로-4-페닐-3-(토실메틸)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0284] 3-(4-알릴-5-(티오펜-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)-6-클로로-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0285] 6-클로로-3-(4-(4-메톡시페닐)-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일티오)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0286] 4-페닐-3-(피리딘-2-일티오)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0287] 3-(4-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일티오)-6-클로로-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0288] 4-(2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온;
- [0289] 3-(4-에틸-5-(모르폴리노메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0290] 6-클로로-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0291] 6-브로모-3-(5-(4-메톡시페닐)-4,5-디히드로이속사졸-3-일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0292] 6-클로로-3-(5-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일티오)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0293] N-(6-브로모-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-2-클로로벤즈아미드;
- [0294] N-(6-브로모-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-3-클로로벤즈아미드;
- [0295] N-(6-브로모-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)벤젠술폰아미드;
- [0296] N-(6-브로모-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-4-메틸벤젠술폰아미드;
- [0297] N-(6-브로모-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-3-메톡시프로판아미드;
- [0298] 4-메틸-N-(6-메틸-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)벤젠술폰아미드;
- [0299] N-((6-브로모-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)메틸)-4-메틸벤젠술폰아미드;
- [0300] 6-클로로-3-(1-(메틸술폰일)-5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-3-일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0301] 6-클로로-3-(6-옥소-4-프로필-1,6-디히드로피리미딘-2-일티오)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0302] 6-클로로-3-(5-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일티오)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0303] 3-(5-벤질-6-메틸-4-옥소-4,5-디히드로피리미딘-2-일티오)-6-클로로-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0304] 에틸 2-(6-브로모-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)아세테이트;
- [0305] 4-메틸-N-((6-메틸-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)메틸)벤젠술폰아미드;
- [0306] 6-클로로-4-페닐-3-(페닐술폰일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0307] N-(6-브로모-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-2-(디에틸아미노)아세트아미드;
- [0308] 2-(6-메틸-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)아세트산;
- [0309] 6-클로로-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일 모르폴린-4-카르보디티오에이트;
- [0310] 6-클로로-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일 디에틸카르바모디티오에이트;

- [0311] 6-클로로-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일티오)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0312] 3-(벤조[d]티아졸-2-일티오)-7-클로로-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0313] 3-(5-아미노-1,3,4-티아디아졸-2-일티오)-7-클로로-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0314] 7-클로로-3-(3-(메틸티오)-1,2,4-티아디아졸-5-일티오)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0315] 1-(6-클로로-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-(3-(디에틸아미노)프로필)피페리딘-3-카르복사미드;
- [0316] 3-(6-클로로-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)-N-메틸-5-페닐-4,5-디히드로-1H-피라졸-1-카르보티오아미드;
- [0317] 3-아세틸-6-브로모-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0318] 6-클로로-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일티오)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0319] 6-클로로-4-페닐-3-(4-프로폭시피리미딘-2-일티오)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0320] 3-(4-아미노-5-p-톨릴-4H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)-6-클로로-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0321] 3-(4-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일티오)-6-클로로-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0322] 6-클로로-3-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일티오)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0323] 1-(6-클로로-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)퀴놀살린-2(1H)-온;
- [0324] 3-(4-아미노-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일티오)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0325] 5-(2-메톡시벤질)-5-메틸-3-(2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-일)이미다졸리딘-2,4-디온;
- [0326] 6-브로모-4-페닐-3-(2,2,2-트리플루오로아세틸)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0327] 4-페닐-3-(퀴나졸린-4-일옥시)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0328] 3-(4-메틸-5-(트리플루오로메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0329] 3-(3-플루오로페녹시)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0330] 3-(5-(4-플루오로페닐)-2H-테트라졸-2-일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온;
- [0331] 2-(6-(4-클로로페닐)-8-메톡시-1-메틸-4H-벤조[f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-4-일)-N-에틸아세트아미드;
- [0332] tert-부틸
2-(4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일)아세테이트;
- [0333] 2-메톡시-N-(3-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-6-일)벤젠술폰아미드;
- [0334] N1,N3-비스(4-브로모페닐)말론아미드;
- [0335] N1,N3-비스(4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)페닐)말론아미드;
- [0336] 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-히드록시퀴놀린-2(1H)-온;
- [0337] 4-클로로-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0338] 4-(벤질아미노)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0339] 4-(2-클로로벤질아미노)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온;
- [0340] 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-모르폴리노퀴놀린-2(1H)-온;
- [0341] 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(피페리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온; 또는
- [0342] 4-(벤질아미노)-1-(벤질술폰)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온.
- [0343] 본원에 제공되는 화합물은 다양한 질환 및 상태의 치료에 사용될 수 있고, 그 자체가 그러한 질환 또는 상태를

치료 또는 예방하는데 유용한 다양한 다른 적합한 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 일 실시양태는 본 발명의 화합물을 다른 치료 화합물과 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 이러한 제약 활성제의 조합은 함께 또는 별도로 투여될 수 있고, 별도로 투여되는 경우, 투여는 동시에 또는 순차적으로, 임의의 순서로 일어날 수 있다. 화합물 또는 제제의 양 및 상대적 투여 타이밍은 원하는 치료 효과를 달성하기 위해 선택될 것이다. 본 발명의 화합물을 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것은 다음과 같은 동반 투여에 의한 조합일 수 있다: (1) 양쪽 화합물을 포함하는 단위 제약 조성물; 또는 (2) 각각 한쪽 화합물을 포함하는 별도의 제약 조성물. 다르게는, 조합은 어느 한쪽 치료제를 1차 투여하고 나머지를 2차 투여하는 순차적 방식으로 별도로 투여될 수 있다. 이러한 순차적 투여는 시간상 근접한 것이거나 또는 시간상 떨어진 것일 수 있다.

[0344]

본 발명의 또 다른 양태는 대상체에게 치료 또는 예방 유효량의 본 발명의 화합물 및 화학요법, 방사선 요법, 유전자 요법 또는 면역요법을 포함한 하나 이상의 다른 요법을 투여하는 것을 포함하는 조합 요법을 포함한다.

[0345]

본 발명의 화합물은 브로모도메인-함유 단백질이 아세틸화된 단백질에 결합하는 것을 억제함으로써 매개되는 다양한 상태 또는 질환을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다. 상기 화합물 및 그의 제약 조성물은 특히, 다양한 유형의 암, 염증, 비만, 대사성, 심혈관계, 신경병성, 정신과 및 감염성 질병의 치료 또는 예방에 유용하다. 일 실시양태에 따라, 상기 화합물 및 그의 제약 조성물은 특히, 전신 또는 조직 염증, 감염 또는 저산소증에 대한 염증성 반응, 세포 활성화 및 증식, 지질 대사, 섬유증 및 바이러스 감염의 치료 또는 예방에 유용하다. 일 실시양태에 따라, 상기 화합물 및 그의 제약 조성물은 특히, 다양한 만성 자가면역 및 염증성 상태, 예컨대 류마티스성 관절염, 골관절염, 급성 통풍, 건선, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 염증성 장 질환 (크론병 및 궤양성 대장염), 천식, 만성 폐쇄성 기도 질환, 폐렴, 심근염, 심막염, 근염, 습진, 피부부염, 탈모, 백반증, 수포성 피부 질환, 신염, 맥관염, 아테롬성경화증, 우울증, 망막염, 포도막염, 공막염, 간염, 췌장염, 원발성 담즙성 간경변, 경화성 담관염, 에디슨병, 뇌하수체염, 갑상선염, 제I형 당뇨병, 및 이식된 기관의 급성 거부반응의 치료 또는 예방에 유용하다. 일 실시양태에 따라, 상기 화합물 및 그의 제약 조성물은 특히, 광범위하게 다양한 급성 염증성 상태, 예컨대 급성 통풍, 거대세포 동맥염, 루푸스 신염을 포함한 신염, 사구체신염과 같은 기관 관련된 맥관염, 거대세포 동맥염을 포함한 맥관염, 베게너 육아종증, 결절성 다발동맥염, 바켓병, 가와사키병, 다카야수 동맥염, 기관 관련된 맥관염, 및 이식된 기관의 급성 거부반응의 치료 또는 예방에 유용하다. 일 실시양태에 따라, 상기 화합물 및 그의 제약 조성물은 특히, 박테리아, 바이러스, 진균, 기생충 또는 그의 독소에 의한 감염에 대한 염증성 반응, 예컨대 패혈증, 패혈증 증후군, 패혈성 쇼크, 내독소혈증, 전신 염증성 반응 증후군 (SIRS), 다발성-기관 기능부전 증후군, 독성 쇼크 증후군, 급성 폐 손상, ARDS (성인 호흡곤란 증후군), 급성 신부전, 전격 간염, 화상, 급성 췌장염, 수술후 증후군, 유육종증, 헤르크스하이머 반응, 뇌염, 척수염, 수막염, 말라리아 및 바이러스 감염과 관련된 SIRS, 예컨대 인플루엔자, 헤르페스 대상포진, 헤르페스 단순포진 및 코로나바이러스를 포함하는 질병 또는 상태의 치료 또는 예방에 유용하다. 일 실시양태에 따라, 상기 화합물 및 그의 제약 조성물은 특히, 허혈-재관류 손상과 관련된 상태, 예컨대 심근경색, 뇌혈관성 허혈 (뇌졸중), 급성 관상 증후군, 신장 재관류 손상, 기관 이식, 관상 동맥 바이패스 이식, 심폐 바이패스 절차, 폐, 신장, 간, 위장 또는 말초 사지 색전증의 치료 또는 예방에 유용하다. 일 실시양태에 따라, 상기 화합물 및 그의 제약 조성물은 특히, APO-A1의 조절을 통한 지질 대사의 장애, 예컨대 콜레스테롤과잉혈, 아테롬성경화증 및 알츠하이머병의 치료 또는 예방에 유용하다. 일 실시양태에 따라, 상기 화합물 및 그의 제약 조성물은 특히, 섬유증 상태, 예컨대 특발성 폐 섬유증, 신장 섬유증, 시술후 협착, 켈로이드 형성, 경피증 및 심장 섬유증의 치료 또는 예방에 유용하다. 일 실시양태에 따라, 상기 화합물 및 그의 제약 조성물은 특히, 헤르페스 바이러스, 인간 유두종 바이러스, 아데노바이러스 및 포스바이러스 및 기타 DNA 바이러스와 같은 바이러스 감염의 치료 또는 예방에 유용하다. 일 실시양태에 따라, 상기 화합물 및 그의 제약 조성물은 특히, 전신 염증성 반응 증후군과 관련된 질병, 예컨대 패혈증, 화상, 췌장염, 주요 외상, 출혈 및 허혈의 치료 또는 예방에 유용하다. 일 실시양태에 따라, 상기 화합물 및 그의 제약 조성물은 특히, 급성 폐 손상, ARDS, 급성 신장, 간, 심장 및 위장 손상 및 치사성을 포함하는, 다기관 기능부전 증후군, 쇼크 발병, SIRS의 치료 또는 예방에 유용하다. 일 실시양태에 따라, 상기 화합물 및 그의 제약 조성물은 특히, 패혈증, 패혈증 증후군, 패혈성 쇼크 및 내독소혈증, 급성 또는 만성 췌장염, 헤르페스 단순포진 감염 및 재활성화, 입술 발진, 헤르페스 대상포진 감염 및 재활성화, 수두, 대상포진, 인간 유두종 바이러스, 경부 신생물, 아데노바이러스 감염, 예컨대 급성 호흡기 질환, 포스바이러스 감염, 예를 들어 우두 및 천연두 및 아프리카 돼지열 바이러스의 치료 또는 예방에 유용하고, 피부 또는 경부 상피의 인간 유두종 바이러스 감염을 치료하는데 유용하다. 일 실시양태에 따라, 상기 화합물 및 그의 제약 조성물은 특히, 다양한 형태의 암, 백혈병 및 림프종, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 버킷 림프종, 다발성 골수종, T-세포 림프모세포성 백혈병, 및 혼합-직계성 백혈병 유전자 (MLL)의 위치전이를 수반하는 기타 혈액 암; 충실성 종양, 예컨대 간세포 암종, 교아세포종, 신경모세포종, NUT 중간선 암종, 육종, 유방, 결장직

장, 폐, 췌장 및 전립선 암; 골관절염 및 류마티스성 관절염; 알츠하이머병; 및 HIV 감염의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0346]

본 발명은 또한, 본 발명의 화합물의 제조 방법과 함께 그의 제조 시 중간체로서 유용한 화합물의 합성 방법을 제공한다. 상기 화합물은 하기 기재된 방법에 따라 용이하게 이용가능한 출발 물질 및 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 이들 반응에서, 그 자체는 본 기술분야의 숙련자에게 공지되어 있으나 여기에 상세히 기재하지는 않은 변형이 사용될 수 있다. 유기 합성 관련 기술분야의 숙련자라면 본 발명의 화합물을 생성하는 여러 수단이 존재함을 이해할 것이다. 예시적 합성 방법, 예컨대 하기 표 1, 2, 3, 4, 5 및 6에 나타난 특정의 선택된 화합물에 대한 것들을 본원에 기술한다.

표 1

화합물	구조	화합물	구조
1.		75.	
2.		76.	
3.		77.	
4.		78.	
5.		79.	

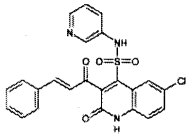
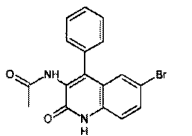
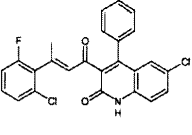
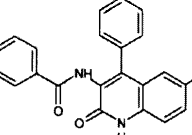
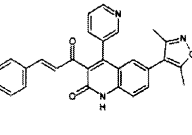
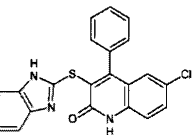
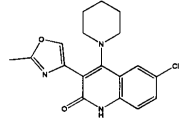
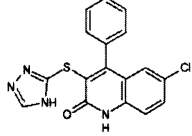
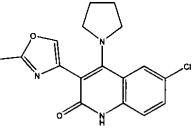
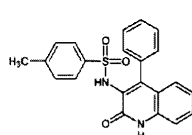
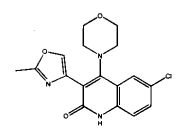
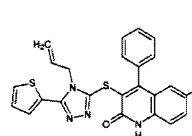
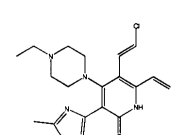
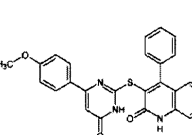
[0347]

화합물	구조	화합물	구조
6.		80.	
7.		81.	
8.		82.	
9.		83.	
10.		84.	
11.		85.	

[0348]

화합물	구조	화합물	구조
12.		86.	
13.		87.	
14.		88.	
15.		89.	
16.		90.	
17.		91.	

[0349]

화합물	구조	화합물	구조
18.		92.	
19.		93.	
20.		94.	
21.		95.	
22.		96.	
23.		97.	
24.		98.	

[0350]

화합물	구조	화합물	구조
25.		99.	
26.		100.	
27.		101.	
28.		102.	
29.		103.	
30.		104.	
31.		105.	

[0351]

화합물	구조	화합물	구조
32.		106.	
33.		107.	
34.		108.	
35.		109.	
36.		110.	
37.		111.	
38.		112.	
39.		113.	

[0352]

화합물	구조	화합물	구조
40.		114.	
41.		115.	
42.		116.	
43.		117.	
44.		118.	
45.		119.	
46.		120.	
47.		121.	

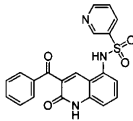
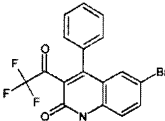
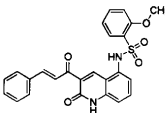
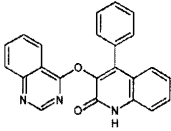
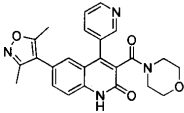
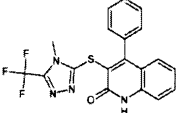
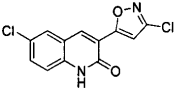
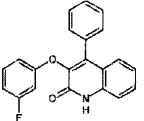
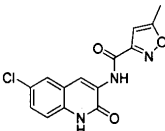
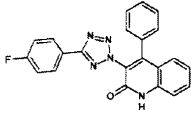
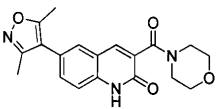
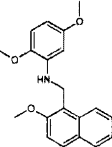
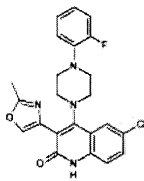
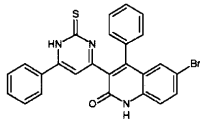
[0353]

화합물	구조	화합물	구조
48.		122.	
49.		123.	
50.		124.	
51.		125.	
52.		126.	
53.		127.	
54.		128.	
55.		129.	

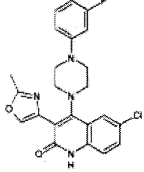
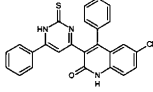
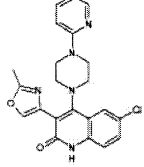
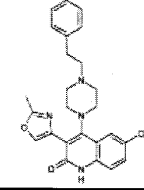
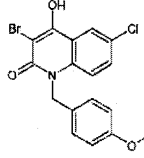
[0354]

화합물	구조	화합물	구조
56.		130.	
57.		131.	
58.		132.	
59.		133.	
60.		134.	
61.		135.	
62.		136.	
63.		137.	

[0355]

화합물	구조	화합물	구조
64.		138.	
65.		139.	
66.		140.	
67.		141.	
68.		142.	
69.		143.	
70.		144.	

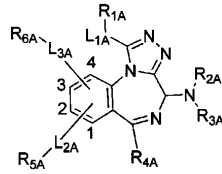
[0356]

화합물	구조	화합물	구조
71.		145.	
72.			
73.			
74.			

[0357]

표 2


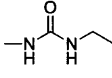

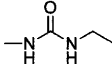

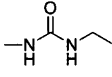

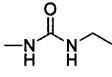

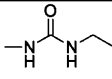

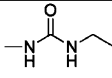

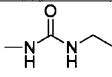

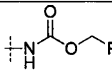

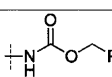

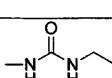

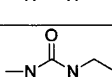

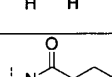
화학식 1A의 화합물



화학식 1A

R _{1A}	R _{2A}	R _{3A}	R _{4A}	R _{5A}	R _{6A}	L _{1A}	위치, L _{2A}	L _{3A}
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-

[0358]

	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-

[0359]

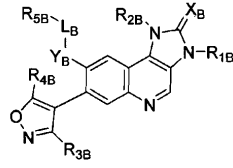
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-NHCOCH ₃	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
	H		Ph	-NHCOCH ₃	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
	H		Ph	-NHCOCH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
	H		Ph	-NHCOCH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
	H		Ph	-NHCOCH ₃	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
	H		Ph	-NHCOCH ₃	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
	H		Ph	-NHCOCH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
	H		Ph	-NHCOCH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
	H		Ph	-NHCOCH ₃	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂

[0360]

Ph	H		Ph	-NHCOCH ₃	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
Ph	H		Ph	-NHCOCH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
Ph	H		Ph	-NHCOCH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂

[0361]

표 3



화학식 1B

R _{1B}	R _{2B}	R _{3B}	R _{4B}	R _{5B}	X _B	Y _B	L _B
H		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-O-	-CH ₂ CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-O-	-CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-N(CH ₃) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-N(CH ₃) ₃ -	-CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-N(CH ₃)CO-	-CH ₂ CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-N(CH ₃)CO-	-CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	=O	-N(CH ₃)CO-	-CH ₂ CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-CON(CH ₃) ₂ -	=O	-N(CH ₃)CO-	-CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ OH		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-O-	-CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-O-	-CH ₂ -

[0362]

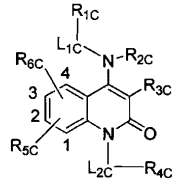
-CH ₂ CONH ₂		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-N(CH ₃) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ OH		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-N(CH ₃) ₃ -	-CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-N(CH ₃)CO-	-CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CONH ₂		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-N(CH ₃)CO-	-CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ OH		-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	=O	-N(CH ₃)CO-	-CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CONH ₂		-CH ₃	-CH ₃	-CON(CH ₃)-	=O	-N(CH ₃)CO-	-CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-O-	-CH ₂ CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-O-	-CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-N(CH ₃) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-N(CH ₃) ₃ -	-CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-N(CH ₃)CO-	-CH ₂ CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-N(CH ₃)CO-	-CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	=O	-N(CH ₃)CO-	-CH ₂ CH ₂ -

[0363]

H		-CH ₃	-CH ₃	-CON(CH ₃)-	=O	-N(CH ₃)CO-	-CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ OH		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-O-	-CH ₂ CH ₂ -

[0364]



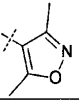

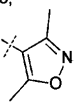

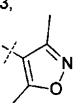

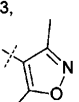

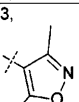

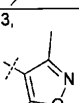

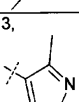

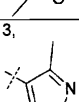
표 4



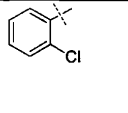
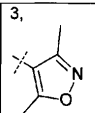
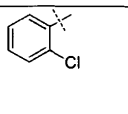
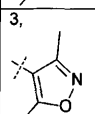
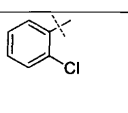
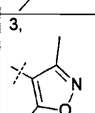
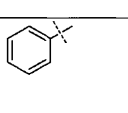
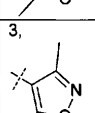
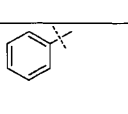
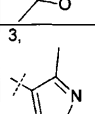
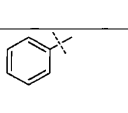
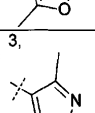
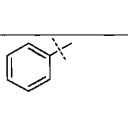
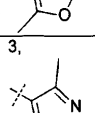
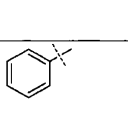
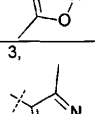
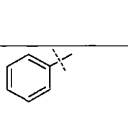
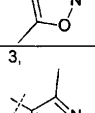
화학식 1C

R _{1c}	R _{2c}	R _{3c}	R _{4c}	위치, R _{5c}	위치, R _{5c}	L _{1c}	L _{2c}
	H	H	H	H	3,	-CH ₂ -	결합
	CH ₃	H	H	H	3,	-CH ₂ -	결합
	H	H	H	2, CH ₃	3,	-CH ₂ -	결합
	CH ₃	H	H	2, CH ₃	3,	-CH ₂ -	결합
	H	H	H	H	3,	-CH ₂ -	-CH ₂ -

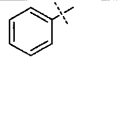
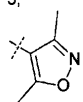
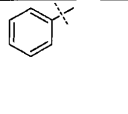
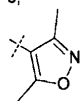
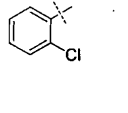
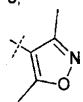
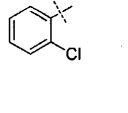
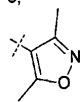
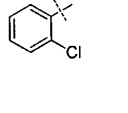
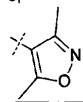
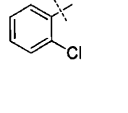
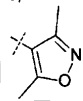
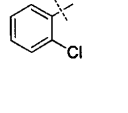
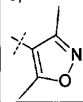
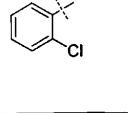
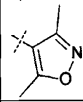
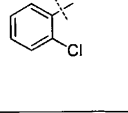
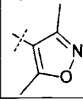
[0365]

							
	CH ₃	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	결합
	CH ₃	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	결합
	H	H	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	결합
	CH ₃	H	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	결합
	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -























[0366]

	CH ₃	H	H	H	3,		-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	2, CH ₃	3,		-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	H	2, CH ₃	3,		-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	H	3,		-CH ₂ -	결합
	CH ₃	CH ₃	H	H	3,		-CH ₂ -	결합
	H	CH ₃	H	2, CH ₃	3,		-CH ₂ -	결합
	CH ₃	CH ₃	H	2, CH ₃	3,		-CH ₂ -	결합
	H	CH ₃	H	H	3,		-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	H	H	3,		-CH ₂ -	-CH ₂ -

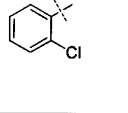
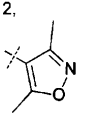
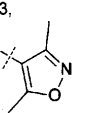
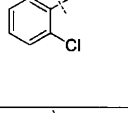
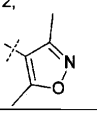
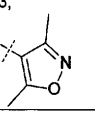
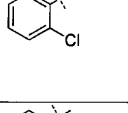
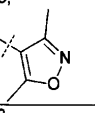
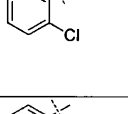
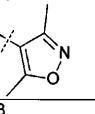
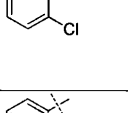
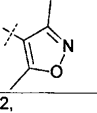
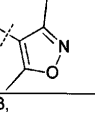
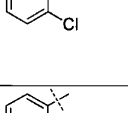
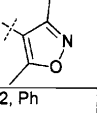
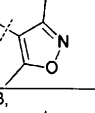
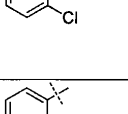
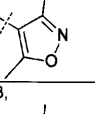
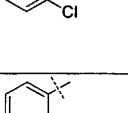
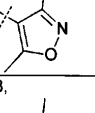



[0367]

	H	CH ₃	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	H	H	3, 	-CH ₂ -	결합
	CH ₃	CH ₃	H	H	3, 	-CH ₂ -	결합
	H	CH ₃	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	결합
	CH ₃	CH ₃	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	결합
	H	CH ₃	H	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	H	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -


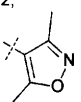
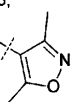

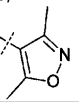

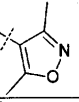

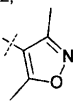
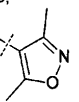

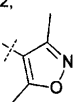
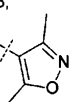

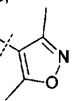

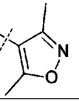

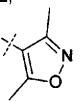
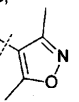

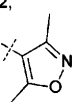
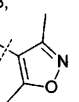
[0368]

	CH ₃	CH ₃	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	결합
	CH ₃	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	결합
	H	H	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	결합
	CH ₃	H	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	결합
	H	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -

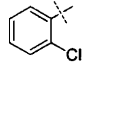
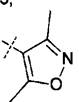
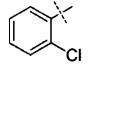
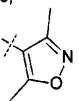
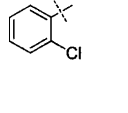
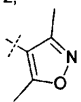
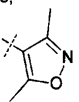
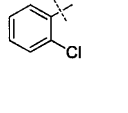
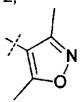
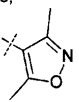
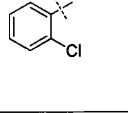
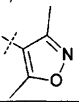
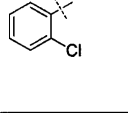
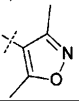
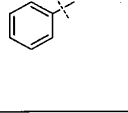
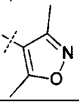
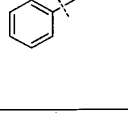
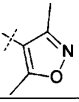
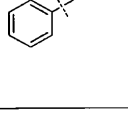
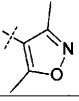
[0369]

	H	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	결합
	CH ₃	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	결합
	H	H	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	결합
	CH ₃	H	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	결합
	H	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	결합


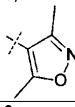

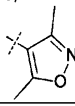

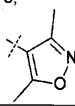

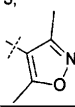

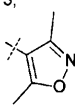

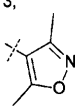

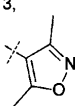

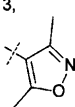

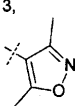
[0370]

	CH ₃	CH ₃	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	결합
	H	CH ₃	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	결합
	CH ₃	CH ₃	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	결합
	H	CH ₃	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	결합
	CH ₃	CH ₃	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	결합

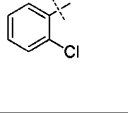
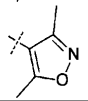
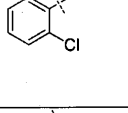
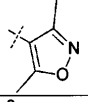
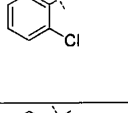
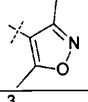
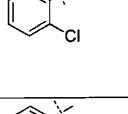
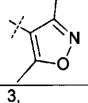
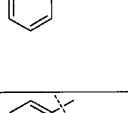
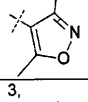
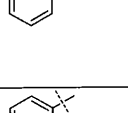
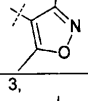
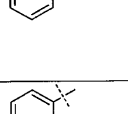
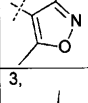
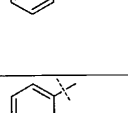
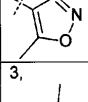
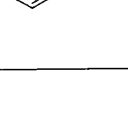
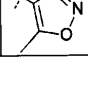
[0371]

	H	CH ₃	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	결합
	CH ₃	CH ₃	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	결합
	H	CH ₃	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -

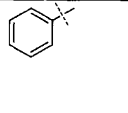
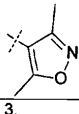
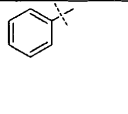
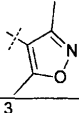
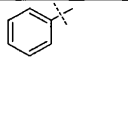
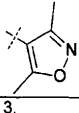
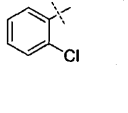
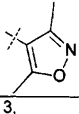
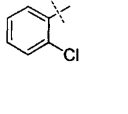
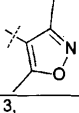
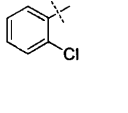
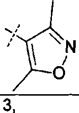
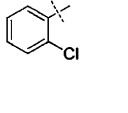
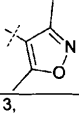
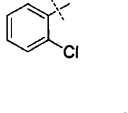
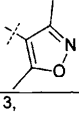
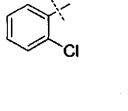
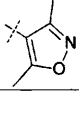
[0372]

	CH ₃	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -

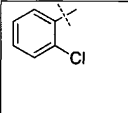
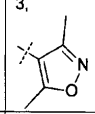
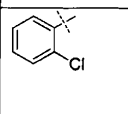
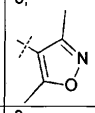
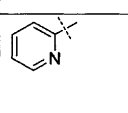
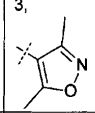
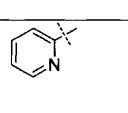
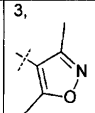
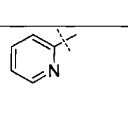
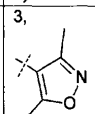
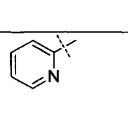
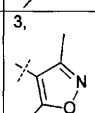
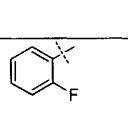
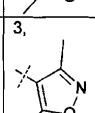
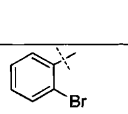
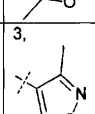
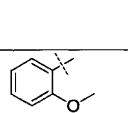
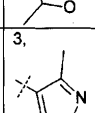
[0373]

	H	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -

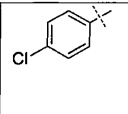
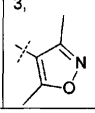
[0374]

	CH ₃	CH ₃	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -

[0375]

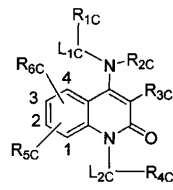
	H	CH ₃	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	결합
	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	결합
	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	결합

[0376]

	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	결합
---	---	---	---	---	--	--------------------	----

[0377]

표 5

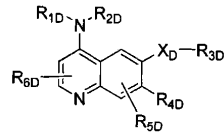


화학식 1C

$R_{1c}-L_{1c}-N-R_{2c}$	R_{3c}	$-L_{2c}-R_{4c}$	위치, R_{5c}	위치, R_{6c}
	H	H	H	
	H	H	H	
	H	H	H	

[0378]

표 6



화학식 1D

R _{1D}	R _{2D}	R _{3D}	R _{4D}	R _{5D}	R _{6D}	X _D
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-























[0379]

	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-CH ₂ -
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		H	H	-CH ₂ -
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-CH ₂ -
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-CH ₂ -























[0380]

	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-NH-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		H	H	-NH-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-NH-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-NH-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-NH-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-

[0381]

	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		H	H	-O-

[0382]

	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-CH ₂ -
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		H	H	-CH ₂ -
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-CH ₂ -
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-CH ₂ -
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-NH-

[0383]

	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		H	H	-NH-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-NH-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-NH-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-NH-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH ₃	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-

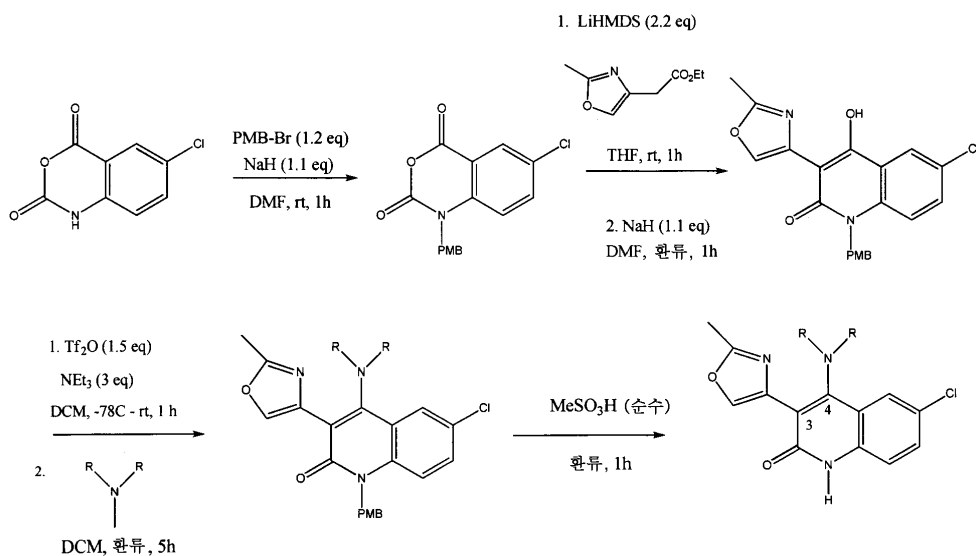
[0384]

[0385]

실시예 1 (표 1의 화합물 21-41)

[0386]

하기에 나타낸 합성반응식에 따라 표 1에 나타낸 화합물 21-41을 제조할 수 있다. 유기 합성 관련 기술분야의 숙련자는 반응식에 따른 3개의 위치 (예를 들어, (-NH-R-R)) 및 4개의 위치에 다른 치환기가 도입될 수 있음을 인지할 것이다.



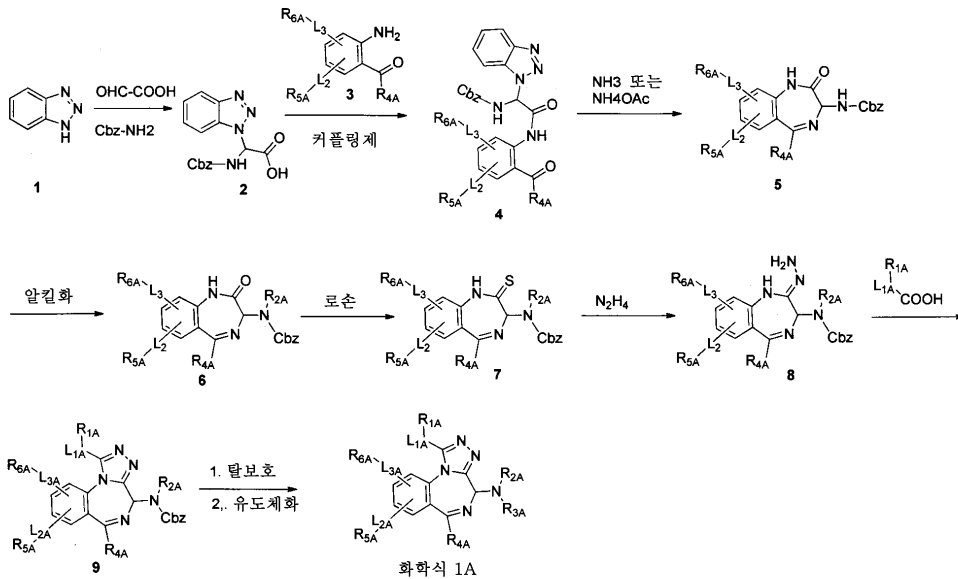
[0387]

[0388]

실시예 2: 합성반응식 - 화학식 1A

[0389]

하기에 나타낸 합성반응식에 따라 화학식 1A의 화합물을 제조할 수 있다.



[0390]

[0391]

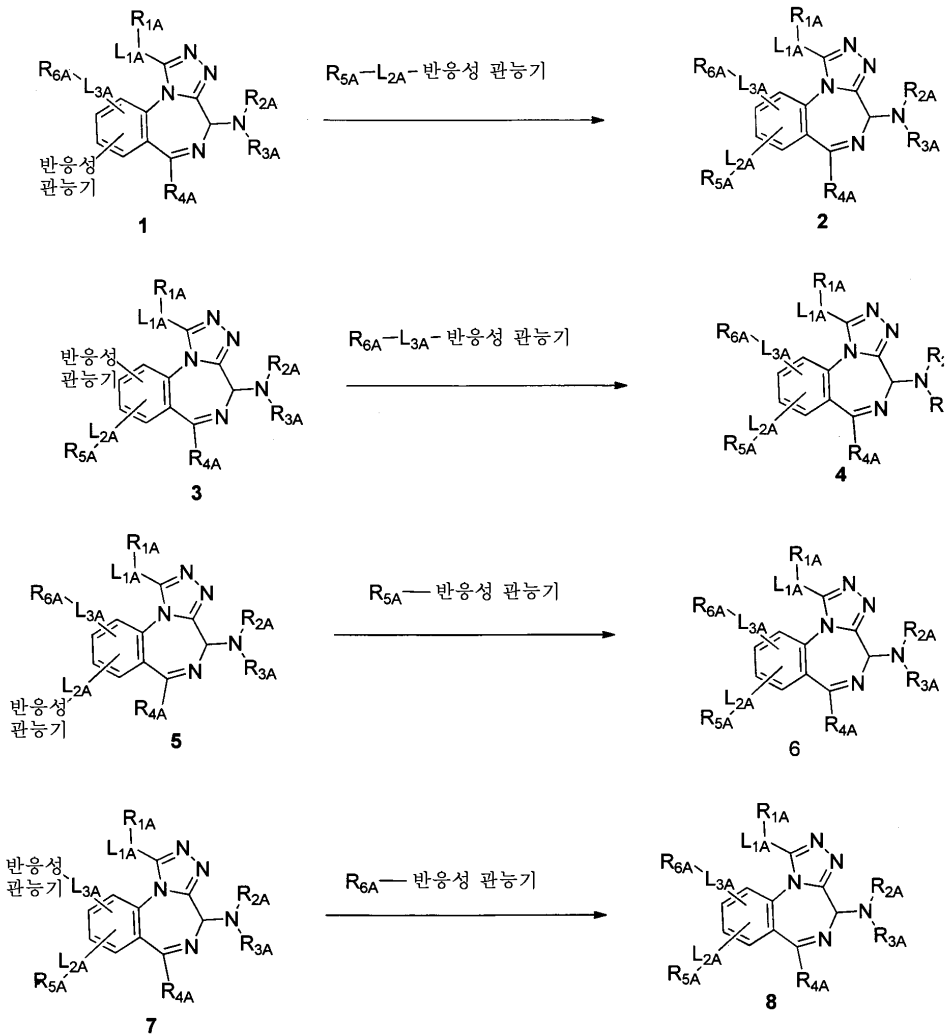
벤조트리아졸 1을 2-옥소아세트산 및 Cbz-NH2와 반응시켜 화합물 2를 얻을 수 있고, 이를 커플링 시약의 존재 하에 아닐린 유도체 3과 커플링시켜 화합물 4를 수득할 수 있다. 화합물 4를 암모니아 또는 암모니아 등가물로 처리하여 화합물 5를 수득할 수 있다. 화합물 5를 알킬화시켜 화합물 6을 생성하고, 후속적으로 화합물 6을 로손 시약으로 처리하여 화합물 7을 생성할 수 있다. 화합물 7을 히드라진과 반응시켜 히드라진 유도체 8을 생성할 수 있고, 이를 원하는 카복시산으로 처리하여 화합물 9를 얻을 수 있다. Cbz 기의 탈보호에 이어 적절한 유도체화에 의해 목적하는 화학식 1A의 화합물이 생성될 것이다.

[0392]

실시예 3 - 합성반응식

[0393]

화합물 1, 3, 5, 7을 하기에 나타낸 바와 같은 반응기를 갖는 적절한 측쇄와 반응시킴으로써 목적하는 화학식 1A의 화합물을 제조할 수 있다.



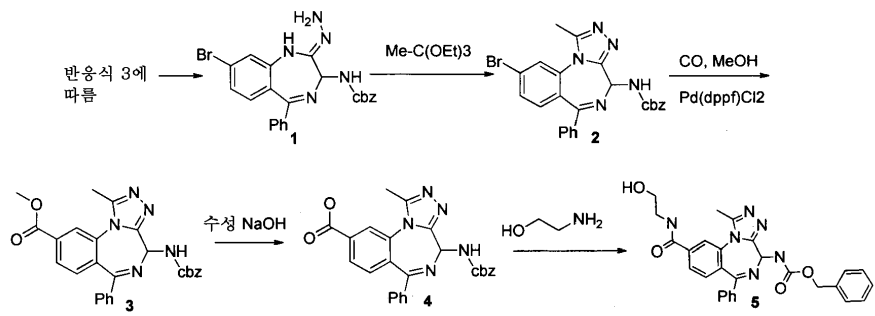
[0394]

[0395]

[0396]

실시예 4 - 합성반응식

실시예 2의 반응식에 따라 화합물 1을 제조할 수 있다. 화합물 1을 1,1,1-트리에톡시에탄올로 처리하여 화합물 2를 얻고, 이를 팔라듐 촉매를 사용하여 일산화탄소와 추가로 반응시켜 카르복시산 에스테르 유도체 3을 수득할 수 있다. 화합물 4를 2-아미노에탄올과 커플링시키면 원하는 화학식 1A의 화합물 5가 생성될 것이다.



[0397]

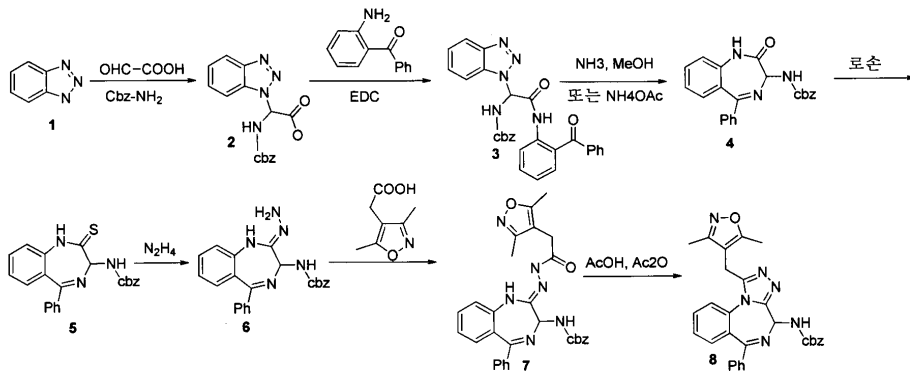
[0398]

[0399]

실시예 5 - 합성반응식

벤조트리아졸 1을 2-옥소아세트산 및 Cbz-NH2와 반응시켜 화합물 2를 얻을 수 있고, 이를 커플링 시약 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드의 존재 하에 아닐린 유도체 3과 커플링시켜 화합물 4를 수득할 수 있다. 화합물 4를 메탄올 중의 암모니아 또는 암모니아 아세이트로 처리하여 화합물 5를 수득할 수 있다. 화합물 4를 로손 시약으로 처리하여 화합물 5를 생성시킬 수 있고, 후속적으로 화합물 7을 히드라진과 반응시켜

히드라진 유도체 6을 생성시킬 수 있고, 이를 2-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)아세트산으로 처리하여 화합물 7을 얻을 수 있다. 화합물 7을 아세트산과 아세트산 무수물의 혼합물의 존재 하에 고리화시키면 화학식 1A의 화합물 8이 생성될 것이다.



[0400]

[0401]

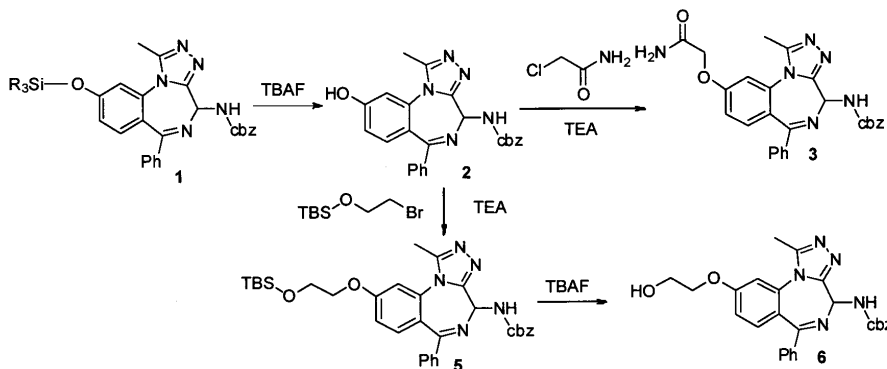
실시예 6 - 합성반응식

[0402]

TBAF를 사용한 실릴 보호기의 탈보호에 의해 유리(free) 페놀성 유도체가 생성될 것이고, 그런 다음 이를 트리에틸아민의 존재 하에 2-클로로아세트아미드로 처리하여 화학식 1A의 화합물 3을 생성할 수 있다.

[0403]

추가로, 화합물 2를 트리에틸아민의 존재 하에 (2-브로모에톡시)(tert-부틸)디메틸실란과 반응시켜 화합물 5를 얻을 수도 있다. 실릴 보호기의 탈보호에 의해 원하는 화학식 1A의 화합물 6이 생성될 것이다.



[0404]

[0405]

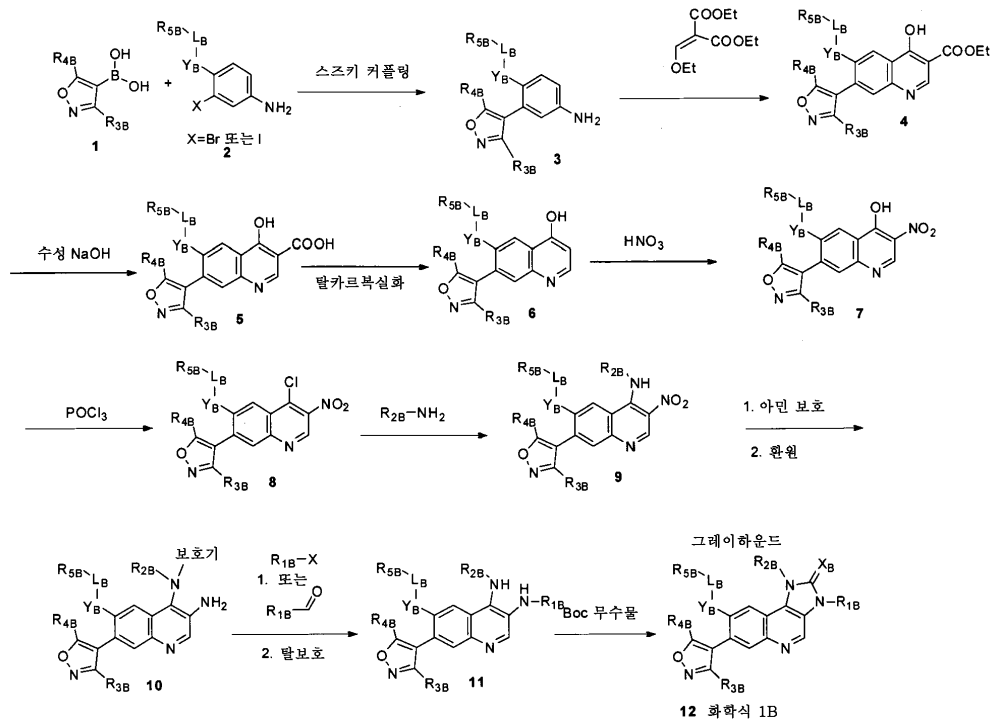
실시예 7 - 합성반응식 - 화학식 1B

[0406]

하기 나타낸 합성반응식에 따라 화학식 1B의 화합물을 제조할 수 있다.

[0407]

치환된 이속사졸 보론산을 스즈키(Suzuki) 커플링 조건을 사용하여 3-아이오도 또는 3-브로모 아닐린 유도체 2와 반응시켜 상응하는 아미노 화합물을 얻을 수 있다. 화합물 2를 가열 조건으로 적절한 온도에서 디에틸 에톡시메틸렌말로네이트와 반응시켜 화합물 4를 얻을 수 있다. 화합물 4의 가수분해에 의해 화합물 5가 생성될 것이고, 후속적 탈카르복실화에 의해 화합물 6이 수득될 것이다. 화합물 6의 니트로화에 의해 상응하는 니트로 유도체 7이 생성될 것이고, 이를 POCl3로 처리하여 클로로 화합물 8을 얻을 수 있다. 그런 다음, 클로로 화합물을 적절한 아민으로 처리하여 화합물 9를 생성시킬 수 있고, 후속적 아민 보호에 의해 화합물 10이 생성될 것이다. 할라이드 또는 알데히드를 사용한 환원성 알킬화에 의한 화합물 10의 알킬화에 의해 화합물 11이 생성될 것이다. 화합물 10 상의 보호기의 탈보호에 이어 di-tert-부틸 디카르보네이트를 사용한 고리화에 의해 원하는 화학식 1B의 화합물이 생성될 것이다.



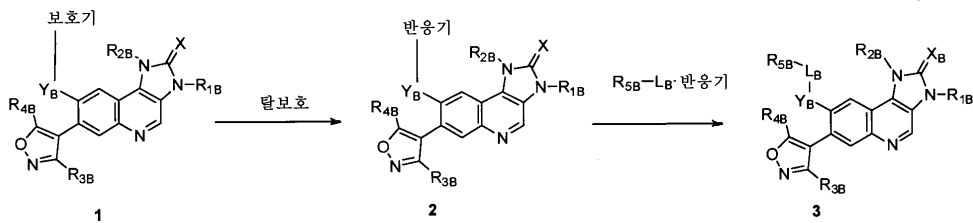
[0408]

[0409]

실시예 8 - 합성반응식

[0410]

화합물 1의 탈보호에 의해 화합물 2가 생성될 것이고, 이어서 이를 적절한 측쇄와 반응시켜 원하는 화학식 1B의 화합물 3을 수득할 수 있다.



[0411]

[0412]

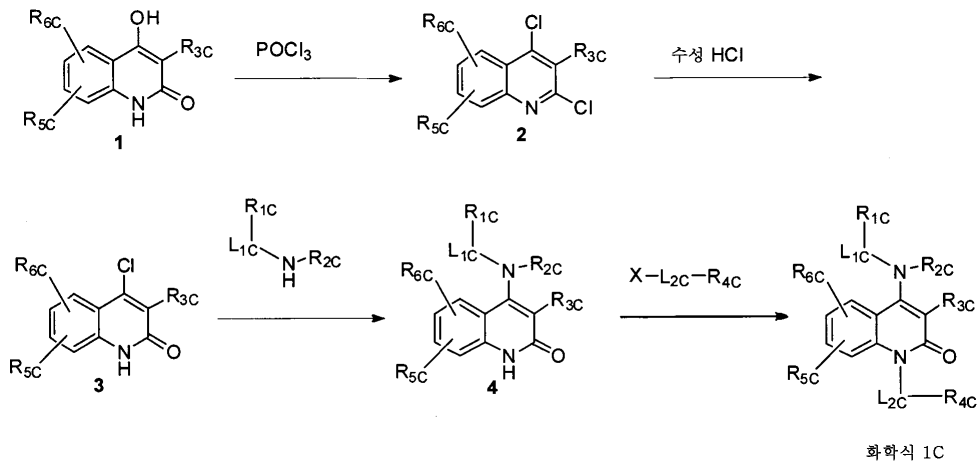
실시예 9 - 합성반응식 - 화학식 1C

[0413]

하기 나타낸 합성반응식에 따라 화학식 1C의 화합물을 제조할 수 있다.

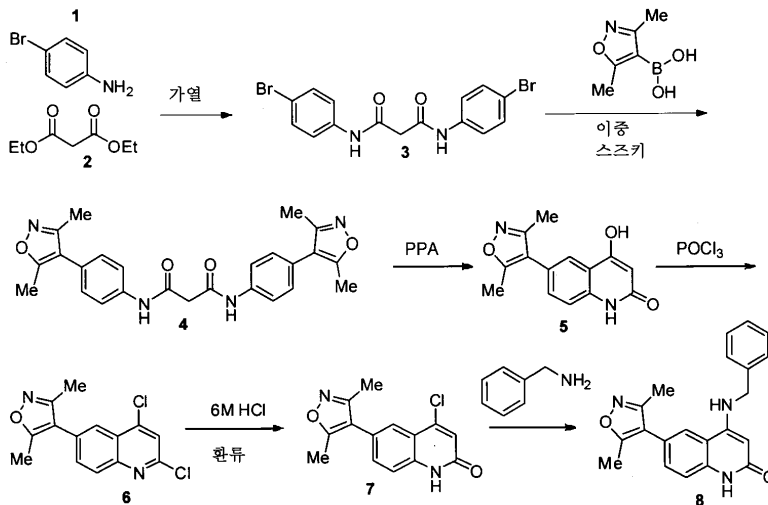
[0414]

4-히드록시퀴놀린-2(1H)-온 유도체 1과 POCl3의 반응에 의해 상응하는 디클로로 화합물 2가 생성될 것이고, 후속적으로 화합물 2를 HCl 수용액으로 처리하여 화합물 3을 얻는다. 적절한 아민을 사용한 화합물 3의 알킬화에 의해 상응하는 아미노 유도체 4가 생성될 것이고, 이를 추가로 유도체화시켜 화학식 1C의 화합물을 수득할 수 있다.



실시예 10 - 합성반응식

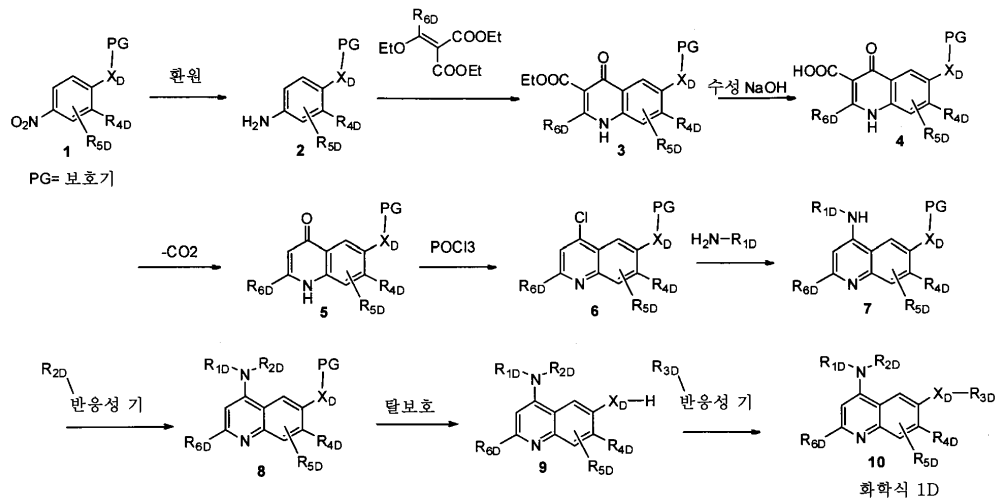
4-브로모아닐린을 가열 조건 하에 디에틸 말로네이트와 반응시키면 화합물 3이 생성될 것이고, 이어서 이를 스즈키 반응 조건 하에 (3,5-디메틸이속사졸-4-일)보론산으로 처리하여 화합물 4를 수득할 수 있다. 화합물 4를 폴리인산을 사용한 가열에 의해 고리화시켜 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-히드록시퀴놀린-2(1H)-온을 생성할 수 있다. 추가로 화합물 5를 POCl3와 반응시키면 디클로로 화합물 6이 수득될 것이고, 화합물 6을 HCl 수용액으로 처리하면 화합물 7이 얻어질 것이다. 화합물 7을 벤질아민과 반응시키면 원하는 화학식 1C의 화합물 8이 생성될 것이다.



실시예 11- 합성반응식 - 화학식 1D

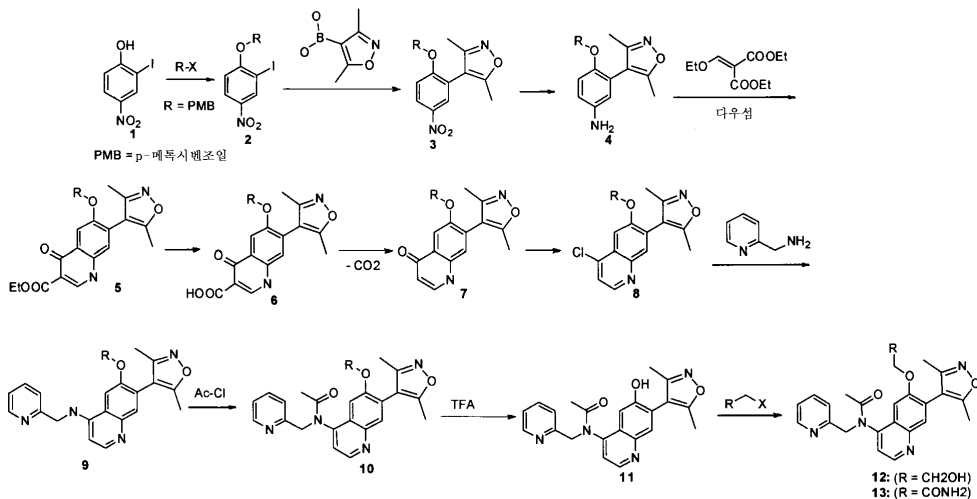
하기 나타낸 합성반응식에 따라 화학식 1D의 화합물을 제조할 수 있다.

치환된 니트로벤젠 유도체를 환원시켜 상응하는 아미노 화합물을 얻을 수 있다. 그런 다음, 화합물 2를 가열 조건으로 적절한 온도에서 디에틸 에톡시메틸렌말로네이트와 반응시켜 화합물 3을 얻을 수 있다. 화합물 3의 가수분해에 의해 화합물 4가 생성될 것이고, 후속적으로 탈카복실화에 의해 화합물 5가 수득될 것이다. 화합물 7을 POCl3와 반응시켜 클로로 화합물 6을 수득할 수 있다. 그런 다음, 상기 클로로 화합물을 적절한 아민으로 처리하여 화합물 7을 생성할 수 있고, 후속적으로 화합물 7의 유도체화에 의해 화합물 8을 생성할 수 있다. 화합물 8의 탈보호에 이은 적절한 유도체화에 의해 화학식 1D의 화합물 10이 생성될 것이다.



실시예 12 - 합성반응식

2-아이오도-4-니트로페놀을 p-메톡시벤조일 클로라이드와 반응시켜 PMB 보호된 유도체 2를 생성시킬 수 있고, 이어서 이를 스즈키 반응 조건 하에 (3,5-디메틸아속사졸-4-일)보론산으로 처리하여 화합물 3을 수득할 수 있다. 니트로 화합물 3을 아미노 유도체 4로 환원시킨 후, 이를 가열 조건으로 적절한 온도에서 디에틸 에톡시 메틸렌말로네이트로 처리하여 화합물 5를 얻을 수 있다. 에스테르 유도체 5의 가수분해에 의해 화합물 6이 생성될 것이고, 후속적으로 탈카복실화에 의해 화합물 7이 수득될 것이다. 화합물 7을 POCl3로 처리하여 클로로 화합물 8을 얻을 수 있다. 그런 다음, 상기 클로로 화합물을 피리딘-2-일메탄아민으로 처리하여 화합물 9를 생성할 수 있고, 후속적으로 아세틸 클로라이드를 사용한 아민의 아실화에 의해 화합물 10이 생성될 것이다. 화합물 10의 페놀 보호기의 탈보호에 의해 페놀성 화합물 11이 생성될 것이고, 이를 추가로 적절한 알킬 할라이드를 사용하여 유도체화시켜 상응하는 화학식 1D의 화합물 12 및 13을 생성할 수 있다.



실시예 13: 6-클로로-3-(3-(2-메톡시페닐)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (화합물 5 - 표 1)

(2-아미노-5-클로로페닐)(페닐)메탄은 (10 g)을 밀봉된 튜브에서 EAA로 180 °C에서 5시간 동안 처리하여 3-아세틸-6-클로로-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (4.5 g)을 수득하였다. 후속적으로, 3-아세틸-6-클로로-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온의 일부 (200 mg)를 실온에서 에탄올 및 물 중의 NaOH (25 당량) 및 2-메톡시벤조일알데히드로 16시간 동안 처리하여 6-클로로-3-(3-(2-메톡시페닐)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (60 mg)을 수득하였다 (LCMS (m/z) = 415.10).

실시예 14: 6-클로로-3-(3-(3,4-디메톡시페닐)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (화합물 6 - 표 1)

- [0429] 3-아세틸-6-클로로-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (200 mg)(실시에 1 참조)을 실온에서 에탄올 및 물 중의 NaOH 및 3,4-디메톡시벤즈알데히드로 16시간 동안 처리하여 6-클로로-3-(3-(3,4-디메톡시페닐)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (55 mg)을 수득하였다 (LCMS (m/z) = 445.11).
- [0430] **실시에 15: 6-클로로-4-페닐-3-(3-(티오펜-2-일)아크릴로일)퀴놀린-2(1H)-온 (화합물 7 - 표 1)**
- [0431] 3-아세틸-6-클로로-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (200 mg)(실시에 1 참조)을 실온에서 에탄올 및 물 중의 NaOH 및 티오펜-2-카르보알데히드로 16시간 동안 처리하여 6-클로로-4-페닐-3-(3-(티오펜-2-일)아크릴로일)퀴놀린-2(1H)-온 (55 mg)을 수득하였다 (LCMS (m/z) = 391.04).
- [0432] **실시에 16: 6-클로로-3-(3-(4-(디메틸아미노)페닐)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (화합물 8 - 표 1)**
- [0433] 3-아세틸-6-클로로-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (200 mg)을 실온에서 에탄올 및 물 중의 NaOH 및 4-(디메틸아미노)벤즈알데히드로 16시간 동안 처리하여 6-클로로-3-(3-(4-(디메틸아미노)페닐)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (40 mg)을 수득하였다 (LCMS (m/z) = 428.13).
- [0434] **실시에 17: 6-브로모-3-(3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (화합물 9 - 표 1)**
- [0435] (2-아미노페닐)(페닐)메탄온 (500 mg)을 KBr, 물리브덴산암모늄, 및 AcOH 중의 과붕산 나트륨과 0°C에서 16시간 동안 반응시켜 (2-아미노-5-브로모페닐)(페닐)메탄온 (80 mg)을 수득하였다. (2-아미노-5-브로모페닐)(페닐)메탄온의 일부 (200 mg)를 밀봉된 튜브에서 EAA로 180°C에서 10시간 동안 처리하고 후속적으로 세척하여 3-아세틸-6-브로모-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (80 mg)을 수득하였다. 3-아세틸-6-브로모-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온의 일부 (300 mg)를 실온에서 에탄올 및 물 중의 NaOH 및 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르보알데히드로 16시간 동안 처리하여 6-브로모-3-(3-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (120 mg)을 수득하였다.
- [0436] **실시에 18: 6-브로모-3-(3-(2,5-디메톡시페닐)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (화합물 10 - 표 1)**
- [0437] 3-아세틸-6-브로모-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (200 mg) (실시에 5 참조)을 실온에서 에탄올 및 물 중의 NaOH 및 2,5-디메톡시벤즈알데히드로 16시간 동안 처리하여 6-브로모-3-(3-(2,5-디메톡시페닐)아크릴로일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (55 mg)을 수득하였다 (LCMS (m/z) = 489.06).
- [0438] **실시에 19: 6-클로로-3-신나모일-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온 (화합물 11 - 표 1)**
- [0439] 4-클로로아닐린 (2 g)을 DCM 중의 AlCl₃ 및 BC₁₃의 존재 하에 이소니코티노니트릴로 0°C에서 45°C로 16시간 동안 처리하여 (2-아미노-5-클로로페닐)(피리딘-4-일)메탄온 (300 mg)을 수득하였다. (2-아미노-5-클로로페닐)(피리딘-4-일)메탄온의 일부 (200 mg)를 밀봉된 튜브에서 EAA로 180°C에서 6시간 동안 처리하여 3-아세틸-6-클로로-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온 (60 mg)을 수득하였다. 3-아세틸-6-클로로-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온의 일부 (200 mg)를 실온에서 에탄올 및 물 중의 NaOH 및 벤즈알데히드로 16시간 동안 처리하여 6-클로로-3-신나모일-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온 (55 mg)을 수득하였다 (LCMS (m/z) = 386.08).
- [0440] **실시에 20: 6-클로로-4-(피리딘-3-일)-3-(3-o-톨릴아크릴로일)퀴놀린-2(1H)-온 (화합물 12 - 표 1)**
- [0441] 3-아세틸-6-클로로-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온 (200 mg) (실시에 7 참조)을 실온에서 에탄올 및 물 중의 NaOH 및 2-메틸벤즈알데히드로 16시간 동안 처리하여 6-클로로-4-(피리딘-3-일)-3-(3-o-톨릴아크릴로일)퀴놀린-2(1H)-온 (100 mg)을 수득하였다.
- [0442] **실시에 21: 6-클로로-N-(2-메틸벤질)-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드 (화합물 13 - 표 1)**
- [0443] (2-아미노-5-클로로페닐)(페닐)메탄온 (1 g)을 밀봉된 튜브에서 디에틸 말로네이트 및 피페리딘으로 180°C에서 6시간 동안 처리하여 에틸 6-클로로-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (400 mg)를 수득하였다. 수득한 에틸 6-클로로-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트의 일부 (380 mg)를 4시간 동안 실온에서 NaOH 수용액으로 처리하였다. 그런 다음, 생성된 혼합물을 12시간 동안 100°C로 가열하여 6-클로로-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복시산 (200 mg)을 수득하였다. 수득한 6-클로로-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복시산 (200 mg)을 CCl₄ 환류액 중에서 COCl₂와 3시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 아세톤에 용해시키고, 0°C의 아세톤 중의 TEA 및 o-톨릴메탄아민의 용액에 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하여 6-클로로-N-(2-메틸벤질)-2-옥소-4-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드 (60 mg)를 수

득하였다 (LCMS (m/z) = 402.11).

[0444] 실시예 22: 6-클로로-3-신나모일-4-페닐-1,8-나프티리딘-2(1H)-온 (화합물 14 - 표 1)

[0445] 5-클로로피리딘-2-아민 (20 g)을 DCM 중의 피발로일 클로라이드/TEA로 0°C에서 2시간 동안 처리하여 N-(5-클로로피리딘-2-일)피발아미드 (15 g)를 수득하였다. 수득한 N-(5-클로로피리딘-2-일)피발아미드의 일부 (10 g)를 THF 중의 N-메톡시-N-메틸벤즈아미드, t-부틸 리튬으로 -78°C에서 3시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하고, 결정화시켜 N-(3-벤조일-5-클로로피리딘-2-일)피발아미드 (4.5 g)를 수득하였다. 수득한 N-(3-벤조일-5-클로로피리딘-2-일)피발아미드 (4.5 g)를 환류 온도에서 5시간 동안 1,4 디옥산 중의 3N HCl과 반응시켜 (2-아미노-5-클로로피리딘-3-일)(페닐)메탄온 (2.5 g)을 수득하였다. (2-아미노-5-클로로피리딘-3-일)(페닐)메탄온의 일부 (2.0 g)를 EAA로 170°C에서 밤새 처리하여 3-아세틸-6-클로로-4-페닐-1,8-나프티리딘-2(1H)-온 (400 mg)을 수득하였다. 수득한 3-아세틸-6-클로로-4-페닐-1,8-나프티리딘-2(1H)-온의 일부 (350 mg)를 실온에서 에탄올 중의 NaOH 수용액 및 벤즈알데히드와 8시간 동안 반응시켜 6-클로로-3-신나모일-4-페닐-1,8-나프티리딘-2(1H)-온 (100 mg)을 수득하였다.

[0446] 실시예 23: 6-클로로-3-(3-(2-클로로-6-플루오로페닐)아크릴로일)-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온 (화합물 15 - 표 1)

[0447] 3-아세틸-6-클로로-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온 (200 mg) (실시예 7 참조)을 실온에서 에탄올 및 물 중의 NaOH 및 3,4-디메톡시벤즈알데히드로 16시간 동안 처리하여 6-클로로-3-(3-(2-클로로-6-플루오로페닐)아크릴로일)-4-(피리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온 (100 mg)을 수득하였다 (LCMS (m/z) = 439.3).

[0448] 실시예 24: 6-클로로-3-(3-(3-플루오로-5-메틸피리딘-4-일)아크릴로일)-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온 (화합물 16 - 표 1)

[0449] 3-플루오로-5-메틸피리딘 (1.6 g)을 새로 제조된 LDA 및 메틸포르메이트로 -78°C에서 5시간 동안 처리하여 3-플루오로-5-메틸이소니코틴알데히드 (700 mg)를 수득하였다. 3-아세틸-6-클로로-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온 (250 mg)을 실온에서 에탄올 및 NaOH 수용액 중의 3-플루오로-5-메틸이소니코틴알데히드 (3 당량)와 14시간 동안 반응시켜 6-클로로-3-(3-(3-플루오로-5-메틸피리딘-4-일)아크릴로일)-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온 (50 mg)을 수득하였다 (LCMS (m/z) = 420.1).

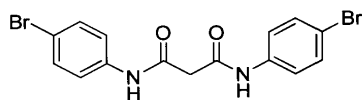
[0450] 실시예 25: 6-클로로-3-(3-(2-클로로-6-플루오로페닐)부트-2-에노일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (화합물 19 - 표 1)

[0451] (2-아미노-5-클로로페닐)(페닐)메탄온 (2 g)을 3-아세틸-6-클로로-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (800 mg)으로 전환시키고, 이를 또한 6-클로로-3-(3-(2-클로로-6-플루오로페닐)부트-2-에노일)-4-페닐퀴놀린-2(1H)-온 (225 mg)으로 전환시켰다.

[0452] 실시예 26: 3-신나모일-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온 (화합물 20 - 표 1)

[0453] 4-브로모아닐린 (40 mg)을 DCM 중의 $BCl_3/AICl_3$ 의 존재 하에 이소니코티노니트릴로 0°C에서 45°C로 16시간 동안 처리하여 (2-아미노-5-브로모페닐)(피리딘-3-일)메탄온 (7 g)을 수득하였다. 수득한 (2-아미노-5-브로모페닐)(피리딘-3-일)메탄온의 일부 (100 mg)를 밀봉된 튜브에서 에탄올 중의 EAA와 180°C에서 12시간 동안 반응시켜 3-아세틸-6-브로모-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온 (20 mg)을 수득하였다. 상기 언급된 반응을 반복하여 추가의 3-아세틸-6-브로모-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온을 수득하였다. 수득한 3-아세틸-6-브로모-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온의 일부 (400 mg)를 실온에서 에탄올 중의 NaOH (수용액) 및 벤즈알데히드로 16시간 동안 처리하여 6-브로모-3-신나모일-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온 (130 mg)을 수득하였다. 6-브로모-3-신나모일-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온의 일부 (940 mg)를 THF 중에서 3,5-디메틸이속사졸-4-일보론산, $Pd(dppf)_2Cl_2$, N-메틸디시클로헥실 아민, NaOH로 70°C에서 16시간 동안 처리하여 3-신나모일-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(피리딘-3-일)퀴놀린-2(1H)-온 (6 mg)을 수득하였다 (LCMS (m/z) = 448.04).

[0454] 실시예 27: N1,N3-비스(4-브로모페닐)말론아미드



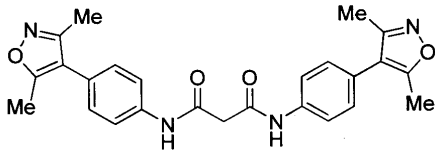
[0455]

[0456] 4-브로모아닐린 (20 mmol) 및 디에틸말로네이트 (10 mmol)를 20시간 동안 150°C로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 에탄올로 희석하고, 여과하여 원하는 생성물을 황색 고체 (1.10 g)로서 얻었다.

δ_H (DMSO- d_6 , 400 MHz) 10.32 (s, 2 H, 2 x NH₂), 7.58 (d, 4 H, J = 9.6, Ar), 7.51 (d, 4 H, J = 9.6, Ar), 3.48 (s, 2 H, CH₂); δ_C (DMSO- d_6 , 100 MHz) 165.9, 138.7, 132.0, 121.4, 115.4, 46.4.

[0457]

[0458] 실시예 28: N1,N3-비스(4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)페닐)말론아미드

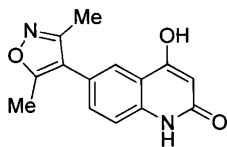


[0459]

[0460] N1,N3-비스(4-브로모페닐)말론아미드 (0.50 mmol) 및 이속사졸 보론산 (1.08 mmol)을 톨루엔/EtOH (8 mL/8:2)에 용해시켰다. 2M Na₂CO₃ (735 μ L) 및 팔라듐 테트라키스 (113 mg)를 첨가하고, 5시간 동안 90°C로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, EtOAc와 H₂O 사이에 분배시켰다. 유기 부분을 H₂O, NaCl 포화용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피에 의해 원하는 생성물을 황색 고체 (117 mg)로서 얻었다.

[0461]

[0462] 실시예 29: 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-히드록시퀴놀린-2(1H)-온

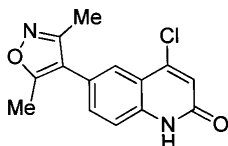


[0463]

[0464] N1,N3-비스(4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)페닐)말론아미드 (117 mg)를 폴리인산 (5 eq. 중량 기준)으로 처리하고, 5시간 동안 140°C로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, H₂O로 희석하고, 여과하여 원하는 생성물을 백색 고체 (65 mg)로서 얻었다.

[0465]

[0466] 실시예 30: 4-클로로-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온



[0467]

[0468] 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-히드록시퀴놀린-2(1H)-온 (40 mg)을 NEt₃ (65 μ L), POCl₃ (0.5 mL)로 처리하고, 3시간 동안 65°C로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, EtOAc와 H₂O 사이에 분배시켰다. 유기 부분을 H₂O, NaCl 포화용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피에 의해 원하는 중간체를 갈색 고체로서 얻었다. 상기 고체를 디옥산 (2 mL)에 용해시키고, 6M HCl (2 mL)을 첨가하고, 4시간 동안 환류시켰다. 반응물을 냉각시키고, H₂O로 희석하고, 고체 K₂CO₃를 사용하여 pH 9로 중화시키고, 여과하여 원하는 생성물을 크

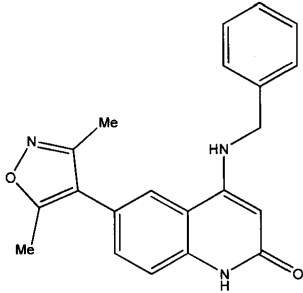
림 고체 (34 mg)로서 얻었다.

δ_H (DMSO- d_6 , 400 MHz) 12.15 (s, 1 H, NH), 7.78 (s, 1 H, Ar), 7.67 (d, 1 H, J = 8.4, Ar), 7.48 (d, 1 H, J = 8.4, Ar), 6.89 (s, 1 H, CH), 2.42 (s, 3 H, Me), 2.24 (s, 3 H, Me).

[0469]

[0470]

실시예 31: 4-(벤질아미노)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온



[0471]

[0472]

4-클로로-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온을 DMSO와 벤질아민의 1:1 혼합물 중에서 120°C로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, EtOAc와 H₂O 사이에 분배시켰다. 유기 부분을 H₂O, NaCl 포화용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피에 의해 원하는 생성물을 동결건조 후 크림 고체 (10 mg)로서 얻었다.

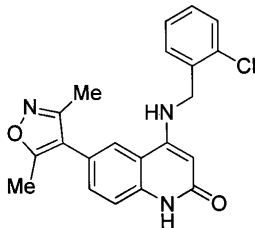
δ_H

(DMSO- d_6 , 400 MHz) 10.86 (s, 1 H, NH), 7.99 (s, 1 H, Ar), 7.71 (t, 1 H, J = 5.2, NH), 7.56 (d, 1 H, J = 8.8, Ar), 7.40-7.21 (m, 6 H, Ar), 5.16 (s, 1 H, CH), 4.46 (d, 2 H, J = 5.2, CH₂), 2.42 (s, 3 H, Me), 2.26 (s, 3 H, Me).

[0473]

[0474]

실시예 32: 4-(2-클로로벤질아미노)-6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)퀴놀린-2(1H)-온



[0475]

[0476]

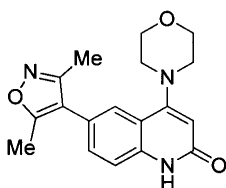
실시예 16에 나타낸 것과 유사한 절차에 의해 원하는 생성물을 크림 고체 (15 mg)로서 얻었다.

δ_H (DMSO- d_6 , 400 MHz) 10.94 (s, 1 H, NH), 8.01 (s, 1 H, Ar), 7.18 (t, 1 H, J = 5.6, NH), 7.53-7.47 (m, 2 H, Ar), 7.39-7.30 (m, 4 H, Ar), 5.06 (s, 1 H, CH), 4.52 (d, 2 H, J = 5.6, CH₂), 2.44 (s, 3 H, Me), 2.28 (s, 3 H, Me).

[0477]

[0478]

실시예 33: 6-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-모르폴리노퀴놀린-2(1H)-온



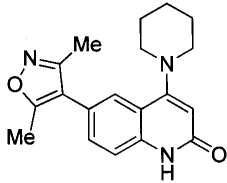
[0479]

[0480] 실시예 16에 나타난 것과 유사한 절차에 의해 원하는 생성물을 백색 고체 (12 mg)로서 얻었다.

δ_H (DMSO- d_6 , 400 MHz) 11.51 (s, 1 H, NH), 7.60 (s, 1 H, Ar), 7.54 (d, 1 H, J = 8.8, Ar), 7.40 (d, 1 H, J = 8.8, Ar), 5.94 (s, 1 H, CH), 3.88-3.80 (m, 4 H, Ar), 3.12-3.05 (m, 4 H, Ar), 2.43 (s, 3 H, Me), 2.25 (s, 3 H, Me).

[0481]

[0482] 실시예 34: 6-(3,5-디메틸이소자졸-4-일)-4-(피페리딘-1-일)퀴놀린-2(1H)-온



[0483]

[0484] 실시예 16에 나타난 것과 유사한 절차에 의해 원하는 생성물을 크림 고체 (6 mg)로서 얻었다.

δ_H (DMSO- d_6 , 400 MHz) 11.43 (s, 1 H, NH), 7.55-7.50 (m, 2 H, Ar), 7.38 (d, 1 H, J = 8.4, CH₂), 5.87 (s, 1 H, CH), 3.20-3.01 (m, 4 H, Ar), 2.44 (s, 3 H, Me), 2.26 (s, 3 H, Me), 1.79-1.70 (m, 4 H, Ar), 1.67-1.58 (m, 2 H, Ar).

[0485]

[0486] 생물학적 분석

[0487] 실시예 35: 시험관내 세포 생존력

[0488]

MV4-11 급성 골수성 백혈병 세포 (미국 버지니아주 머내서스 소재의 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection))를 대략 30,000 세포/웰로 10% 소태아혈청 (FBS)을 보충한 RPMI-1640 배지를 함유하는 96-웰 투명 바닥 분석 플레이트에 첨가하고, 5% CO₂ 및 95% 습도로 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 함유하지 않는 대조군 웰을 포함시켜 백그라운드 형광 시그널을 측정하였다. 시험 화합물을 10 - 20 μ M로 용해시키고, DMSO로 2배 희석하여 화합물의 작업 스톱 용액을 생성하였다. 후속적으로, 작업 스톱 용액의 분취물을 기저 RPMI-1640 배지에서 100배 희석한 다음, 이를 추가로 세포 함유 분석 플레이트로 10배 더 희석하여 0.04 μ M - 20 μ M 범위의 10가지의 시험 농도를 제공하였다. 72시간의 인큐베이션 기간 후, 제조사의 프로토콜에 따라 알라마르블루(AlamarBlue)[®] 분석 (미국 캘리포니아주 칼즈베드 소재의 라이프 테크놀로지스(Life Technologies))에 의해 세포의 생존력을 결정하였다. 용량 반응 곡선을 생성하기 전에, 데이터는 무(無) 세포 대조군 값을 사용하여 백그라운드 감하고 (평균 +/- 표준 편차), 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)를 사용하여 시험 화합물의 형광 값 대 Log₁₀ 농도를 플롯팅하였다. 그런 다음, 생성된 S자형 곡선을 그래프로 합치시키고, 다음의 방정식 및 4 파라미터 (4PL) 알고리즘을 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다: 4(PL) F(x) = (A-D) / (1 + (x/c)^B + D (여기서, A = 하부 점근선 (기저 반응), D = 상부 점근선 (최대 반응), C = A와 D 사이의 중간 반응을 유발하는 약물 농도, B = 곡선의 기울기). 선택된 화합물에 대한 결과를 하기 표 7에 나타낸다.

표 7

화합물 (표 1)	시험관내 세포 생존력 (IC ₅₀)	
	MV4-11 세포 (AML)	MM1.S 세포 (다발성 골수종)
1	0.11 μM	
5	1.49 μM	2.53 μM
6	3.57 μM	31.9 μM
7	2.3 μM	
8	10.31 μM	
9	5.52 μM	
10	1.75 μM	3 μM
11	0.97 μM	4.21 μM
12	1.04 μM	2.44 μM
13	4.73 μM	3.1 μM
14	0.71 μM	14.1 μM
15	1.18 μM	
16	0.4 μM	
21	8.6 μM	
22	1.8 μM	
81	3 μM	
127	5.45 μM	
147	0.22 μM	
148	0.25 μM	

[0489]

[0490]

실시예 36: MYC 종양유전자의 유전자 발현 변화

[0491]

대략 1×10^6 MV4-11을 10% FBS를 보충한 RPMI 배지에서 1시간 동안 10 μM의 시험 화합물 또는 비히클 대조군으로서의 DMSO에 노출시켰다. 노출된 세포로부터 알엔이지(RNeasy)[®] 미니 키트(Mini Kit) (네덜란드 벤로 소재의 퀴아겐(Qiagen))를 사용하여 전체 RNA를 제조하고, 제조사의 프로토콜에 따라 큐스크립트(qScript)[™] cDNA 슈퍼믹스(SuperMix) (미국 메릴랜드 게이더스버그 소재의 콰타 바이오사이언시스(Quanta BioSciences))를 사용하여 역전사를 수행하여 상보적 DNA (cDNA)를 획득하였다. 대략 50 ng의 전체 RNA 및 퍼펙타(PerfeCTa)[®] SYBR[®] 그린 패스트믹스(Green FastMix)[®] (콰타 바이오사이언시스)로부터 유도된 cDNA를 사용하여 95℃에서 10분 동안의 변성에 이어 95℃에서 10초 동안의 변성 40 사이클 및 60℃에서 30초 동안의 어닐링/신장으로 이루어진 열 프로파일로 MX3000 7500 리얼-타임 PCR 시스템 (미국 캘리포니아주 산타 클라라 소재의 애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies)) 상에서 정량 폴리머라제 연쇄 반응을 수행하였다. 전방향 프라이머 5'- CTG GTG CTC CAT GAG GAG A -3' 및 역방향 프라이머 5'- CCT GCC TCT TTT CCA CAG AA -3'을 사용함으로써 MYC 유전자의 발현을 검출하는 반면, GAPDH 퍼펙타[®] 참조 유전자 분석 프라이머 (콰타 바이오사이언시스)로 GAPDH 유전자의 발현을 측정하였다. MX 프로 소프트웨어 (애질런트 테크놀로지스)로 임계 역치 (CT) 값을 획득하고, 1 CT 값 변화를 유전자 발현의 2배 차이에 상응하는 것으로 가정하여 비히클 대조군과 비교한 MYC 및 GAPDH 유전자 모두의 유전자 발현 배수 변화를 계산하였다. 그런 다음, 샘플-대-샘플 로딩 차이를 고려하기 위해, MYC 유전자 발현 배수 변화를 GAPDH 유전자에 대한 값으로 나누었다. 선택된 화합물에 대한 결과를 하기 표 8에 나타낸다.

표 8

화합물 (표 1)	MYC 종양유전자의 유전자 발현 변화 (시험관내)
	MV4-11 세포 (AML) - 배수 변화
1	-1.4/-1.3
2	-1.4
3	-1.4
4	-1.4
5	-1.6
6	-1.7
7	-1.3

[0492]

8	-1.3
10	-1.3
11	-3.0
12	-2.8
13	-1.3
14	-3.0
15	-2.3
21	-1.2
22	-1.1
23	-1.0
24	-1.2
70	-1.2
71	-1.1
72	-1.3
73	-1.5
74	-1.0
75	-1.5
76	-1.3
77	-1.2
78	-1.5
79	-1.1
80	-1.3
81	-1.9
82	-1.2
90	-3.0
91	-1.3
92	-1.5
93	-1.6
94	-1.2
95	-1.4
96	-1.3
97	-1.5
98	-1.5

[0493]

99	-1.4
100	-1.0
101	-1.5
102	-1.1
143	-1.2
144	-1.6/-1.7
145	-1.6/-1.6

[0494]

[0495]

실시예 37: 증폭된 발광 근접 균질 분석 (ALPHA)

[0496]

브로모도메인 1 및 브로모도메인 2 모두를 함유하는 BRD4 단백질과 시험 화합물간의 상호작용을 실온에서 알파스크린(AlphaScreen)[®] 분석을 사용하여 N-말단 His 태그 (미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 비피에스 바이오사이언스(BPS Bioscience))를 갖는 인간 BRD4 단백질로 측정하였다. 다양한 농도의 시험 화합물 및 25 nM BRD4를 함유하는 BRD 분석 완충제 (비피에스 바이오사이언스) 중의 반응 혼합물 9 µl를 30분 동안 인큐베이션한 후, 5% DMSO의 존재 하에 1 µl의 20 µM 히스톤 H4 펩티드 (잔기 1 - 21)와 30분 동안 더 인큐베이션하였다. 시험 화합물 (표 4 참조)을 스크리닝 목적을 위해 10 µM 또는 31.6 µM에서 분석하고, 8가지 상이한 농도 (10 nM - 10 µM)를 IC₅₀ 측정에 사용하였다. 인큐베이션 후, 10 µg/ml의 글루타티온 수여(Glutathione Acceptor) 비드 및 10 µg/ml의 스트렙타비딘 공여(Streptavidin Donor) 비드 (미국 매사추세츠주 월섬 소재의 퍼킨엘머(PerkinElmer))를 함유하는 BRD 검출 완충제(Detection Buffer) (비피에스 바이오사이언스) 20 µl를 첨가하고, 혼합물을 암실에서 50분 동안 인큐베이션하였다. 각 농도에서 엔스파이어(EnSpire)[®] 알파 멀티모드 플레이트 리더 모델(Alpha Multimode Plate Reader Model) 2390 (퍼킨엘머)을 사용하여 2회 결합 측정을 하였다. 그래프패드 프리즘 (미국 캘리포니아주 라 호이아)을 사용하여 알파스크린 데이터를 분석하였다. 화합물의 부재 하에, 각 데이터 세트의 알파스크린 시그널 (A_t)을 100% 활성으로 규정하였다. 히스톤 H4 펩티드 리간드의 부재 하에서, 각 데이터 세트의 알파스크린 시그널 (A_b)을 0% 활성으로 규정하였다. 각 화합물 존재 하의 % 활성을 다음 방정식에 따라 계산하였다: % 활성 = [(A-A_b)/(A_t-A_b)]×100 (여기서, A = 화합물 존재 하의 알파스크린 시그널 ; A_b = 히스톤 펩티드 리간드 부재 하의 알파스크린 시그널; 및 A_t = 화합물 부재 하의 알파스크린 시그널임). 억제율은 다음 방정식에 따라 계산하였다: % 억제 = 100 - % 활성.

[0497]

표 1로부터 선택된 화합물의 억제 효과를 하기 표 9에 나타낸다.

표 9

화합물 (표 1)	BRD4-BD1-BD2	
	IC ₅₀	억제 (%)
1	2.43 µM	87%
83	442 nM	99%
84	372 nM	98%
85	876 nM	99%
86	670 nM	99%
87	139 nM	99%
88	864 nM	98%
89	586 nM	99%
90	11.2 µM	62%
97	5.8 µM	59%
98	6.7 µM	64%
121	7.3 µM	68%
122	26.8 µM	65%
124	17.3 µM	50%
126	23.6 µM	50%
128	16.3 µM	64%
132	3.7 µM	92%
143		99%
144	0.049 µM	>90%
145	1.44 µM	72%

[0498]

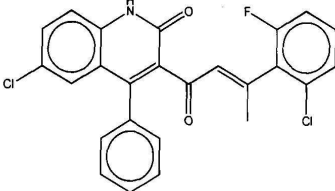
[0499] 실시예 38: 증폭된 발광 근접 균질 분석 (ALPHA)

[0500] 재조합 BRD4-BD1-BD2 및 BET 리간드를 사용하여 알파스크리닝 기술에 의해 분석을 수행하였다. 상기 분석으로부터 알파스크리닝 시그널은 브로모도메인에 결합하는 BET 리간드의 양과 상관관계를 갖는다. 모든 반응물에서 DMSO의 최종 농도가 5%이도록, 화합물을 50% DMSO에 희석시키고 희석물 1 µl를 반응물 10 µl에 첨가하였다. 모든 반응은 실온에서 수행하였다. BRD 분석 완충제 중의 반응 혼합물 9 µl는 2.5 nM BRD4-BD1-BD2 및 나타낸 양의 억제제를 함유하였고, 반응 혼합물을 30분 동안 인큐베이션한 다음, 1 µl의 BET 리간드 (표 2.3.1)를 첨가한 후 30분 더 인큐베이션하였다. 음성 대조군 (블랭크)의 경우에는, BET 리간드 대신에 분석 완충제 1 µl를 첨가하였다. BET 리간드와 30분 동안 인큐베이션한 후, 10 µg/ml의 글루타티온 수역 비드 및 10 µg/ml의 스트렙타비딘 공역 비드를 함유하는 BRD 검출 완충제 20 µl를 첨가하고, 최종 30 µl의 혼합물을 암실에서 50분 동안 인큐베이션하였다.

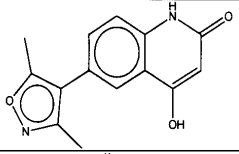
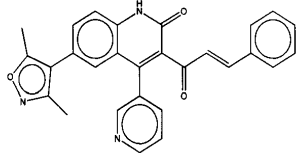
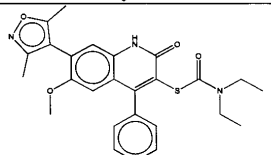
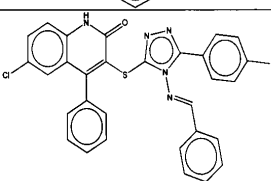
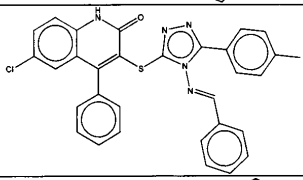
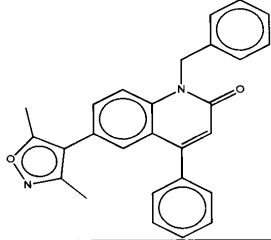
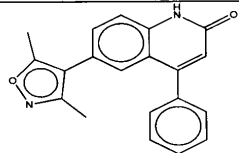
[0501] 엔스파이어 알파 2390 멀티라벨(EnSpire Alpha 2390 Multilabel) 리더 (퍼킨엘머)를 사용하여 알파스크리닝 시그널을 측정하였다. 각 농도에서 2회 결합 실험을 수행하였다. 컴퓨터 소프트웨어인 그래프패드 프리즘을 사용하여 알파스크리닝 데이터를 분석하였다. 화합물의 부재 하에, 각 데이터 세트의 알파스크리닝 시그널 (A_i)을 100% 활성으로 규정하였다. BET 리간드의 부재 하에, 각 데이터 세트의 알파스크리닝 시그널 (A_b)을 0% 활성으로 규정하였다. 각 화합물 존재 하의 % 활성을 다음 방정식에 따라 계산하였다: % 활성 = [(A-A_b)/(A_i-A_b)]×100 (여기서, A = 화합물 존재 하의 알파스크리닝 시그널, A_b = BET 리간드 부재 하의 알파스크리닝 시그널, 및 A_i = 화합물 부재 하의 알파스크리닝 시그널임). 특정 화합물에 대한 억제율은 다음 방정식에 따라 계산하였다: % 억제 = 100 - % 활성.

[0502] 선택된 화합물의 억제 효과를 하기 표 10에 나타낸다.

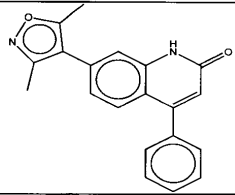
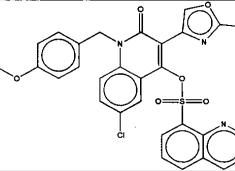
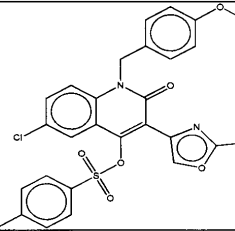
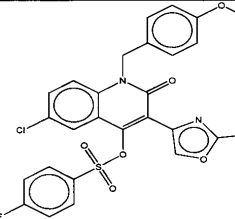
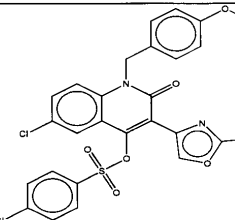
표 10

화합물 구조	10 µM에서의 억제 (%)
	50

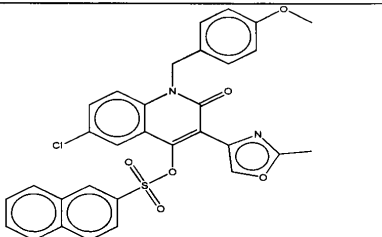
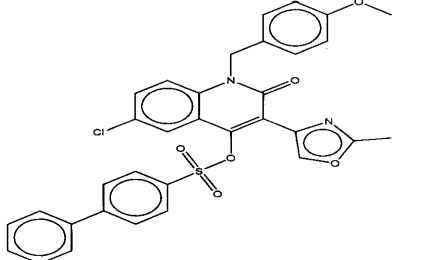
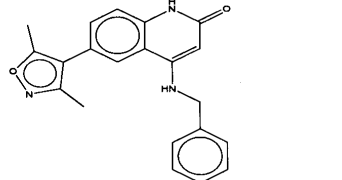
[0503]

	51
	62
	65
	70
	71
	74
	82

[0504]

	<p>85</p>
	<p>98</p>
	<p>98</p>
	<p>99</p>
	<p>99</p>
	<p>99</p>

[0505]

	<p>99</p>
	<p>99</p>
	<p>99</p>

[0506]

[0507]

관찰되는 구체적인 약리학적 반응은 선택되는 특정의 활성 화합물에 따라 및 그에 의존하여 또는 제약 담체의 존재 여부뿐만 아니라 제형의 유형 및 사용되는 투여 방식에 따라 변화할 수 있고, 이러한 예상되는 변화 또는 그 결과의 차이는 본 발명의 실시예에 따라 포함된다.

[0508]

비록 본원에 본 발명의 특정 실시양태를 예시하고 상세히 기재하지만, 본 발명은 그로 한정되지 않는다. 상기 상세한 설명은 본 발명의 일례로서 제공되는 것이며, 본 발명의 어떠한 한정을 구성하는 것으로 간주되어서는 안된다. 관련 기술분야의 숙련자에게 변경은 명백할 것이며, 본 발명의 취지로부터 벗어나지 않는 모든 변경은 첨부된 특허청구범위의 범주와 함께 포함되도록 의도된다.