

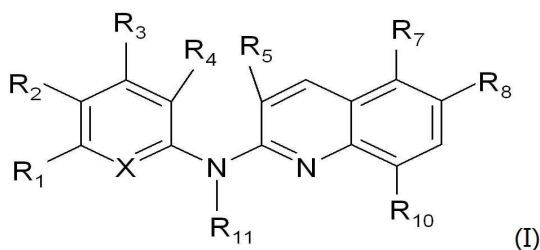
 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0041402 (43) 공개일자 2014년04월04일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 413/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/5377</i> (2006.01) <i>A61P 31/18</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2013-7018457 (22) 출원일자(국제) 2011년12월13일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2013년07월15일 (86) 국제출원번호 PCT/IB2011/055643 (87) 국제공개번호 WO 2012/080953 국제공개일자 2012년06월21일 (30) 우선권주장 10306417.6 2010년12월15일 유럽특허청(EPO)(EP)	(71) 출원인 쏘시에떼 스플리코 프랑스 에프-34293 몽페이외 켄데 5 1919 루트 드 망드 캄뵈 뒤 켄엔에르에스 상프르 나쇼날 드 라 러쉴르쉴 상띠피크 프랑스 파리 에프-75016 뤼 미셀 앙즈 3 (뒷면에 계속) (72) 발명자 타지, 자말 프랑스 에프-34380 클라피에르 4 뤼 콩도르쉴 마위토, 플로랑스 프랑스 에프-78470 쌍 레미 레 세브뤼즈 36 아베 뤼 오쉴 (뒷면에 계속) (74) 대리인 특허법인필엔은지

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **에이즈 치료에 유용한 화합물**

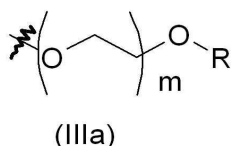
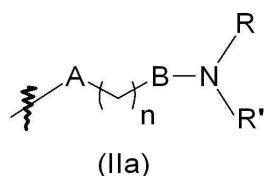
(57) 요약

본 발명은 화합물 (I)에 관한 것으로



에이즈를 예방, 억제 또는 치료하기 위한 약물로서 사용되기 위한 것이다.

본 발명은 나아가 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로, 여기에 X는 CR₀ 또는 N; R₀, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇ 및 R₈은 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 (C₁-C₅)알킬 기, (C₃-C₆)사이클로알킬 기, (C₁-C₅)플루오로알킬 기, (C₁-C₅)알콕시 기, (C₁-C₅)플루오로알콕시 기, -CN 기, -COOR_a 기, -NO₂ 기, -NR_aR_b 기, -NR_a-SO₂-NR_aR_b 기, -NR_a-SO₂-R_a 기, -NR_a-C(=O)-R_a 기, -NR_a-C(=O)-NR_aR_b 기, -SO₂-NR_aR_b 기, -SO₃H 기, -OH 기, -O-SO₂-OR_c 기, -O-P(=O)-(OR_c)(OR_d) 기, -O-CH₂-COOR_c 기 가운데 선택된 기를 나타내고 나아가 하기 가운데 선택된 기가 될 수 있다:



R₅는 수소 원자, (C₁-C₅)알킬 기 또는 (C₃-C₆)사이클로알킬 기를 나타내고; R₁₀은 수소 원자 또는 염소 원자, 및 R₁₁은 수소 원자 또는 (C₁-C₄)알킬 기 또는 그들의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나이다.

(71) 출원인

앵스띠뛰 쿼리

프랑스 에프-75248 파리 세텍 05 뤼 뢰르 26

유니베르시떼 몽펠리에 II

프랑스 몽펠리에 세텍스 5 플레이스 유진 바테일론

(72) 발명자

나즈맹, 로망

프랑스 에프-94240 레이-레-로쎬 4 뤼 드라 코르사
드 바터망 아2

세레흐, 디디에흐

프랑스 에프-34170 카텔노 레 레즈 26 아베뉴 데
사비네

킴포, 노엘리

프랑스 에프-34920 레 트레 레지당스 빌라 보흐에
즈 아32 20 뤼 데 드루아드 롬프

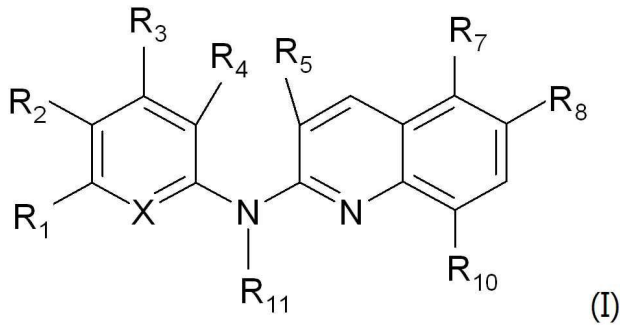
가흐셀, 오드

프랑스 에프-34920 레 크레 르 팔레 방씨 데02 5
아비뉴 몽테로니 다르비아

특허청구의 범위

청구항 1

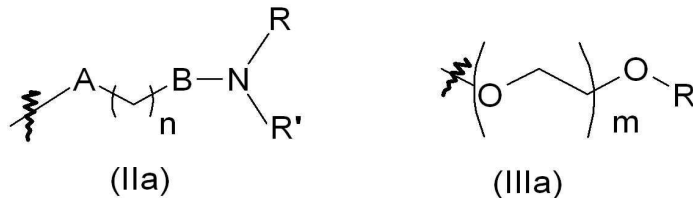
화학식 (I)의 화합물



여기에:

X는 CR₀ 또는 N로, 즉 각각 벤젠 또는 피리딘 기에 속하는 링을 함께 형성하고,

R₀, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇ 및 R₈은 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 (C₁-C₅)알킬 기, (C₃-C₆)사이클로알킬 기, (C₁-C₅)플루오로알킬 기, (C₁-C₅)알콕시 기, (C₁-C₅)플루오로알콕시 기, -CN 기, -COOR_a 기, -NO₂ 기, -NR_aR_b 기, -NR_a-SO₂-NR_aR_b 기, -NR_a-SO₂-R_a 기, -NR_a-C(=O)-R_a 기, -NR_a-C(=O)-NR_aR_b 기, -SO₂-NR_aR_b 기, -SO₃H 기, -OH 기, -O-SO₂-OR_c 기, -O-P(=O)-(OR_c)(OR_d) 기, -O-CH₂-COOR_c 기 중에서 선택된 기를 나타내고, 그리고 하기 가운데 추가적으로 선택된 기가 될 수 있다:



A는 공유결합, 산소 원자 또는 NH,

B는 공유결합 또는 NH,

n은 1, 2, 3, 4 또는 5,

m은 1, 2 또는 3,

R, R', R_a 및 R_b은 독립적으로 수소 원자, (C₁-C₅)알킬 기 또는 (C₃-C₆)사이클로알킬 기를 나타내고,

R 및 R'은 나아가, N, O 및 S 중에서 선택된 헤테로원자를 임의로 더 갖는 포화된 5- 또는 6-원자의 헤테로사이클에 결합된 질소 원자와 함께 형성하고, 상기 헤테로사이클은 하나 또는 그 이상의 R에 의해 임의로 치환되고,

R_c 및 R_d는 독립적으로 수소 원자, Li⁺, Na⁺, K⁺, N⁺(R_e)₄ 또는 벤질 기를 나타내고,

R₅는 수소 원자, (C₁-C₅)알킬 기 또는 (C₃-C₆)사이클로알킬 기를 나타내고,

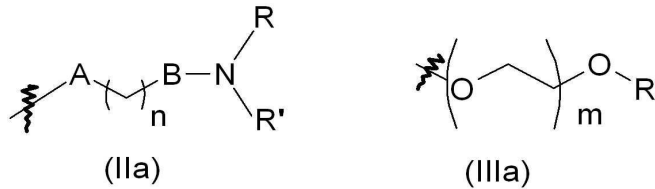
R₁₀은 수소 원자 또는 염소원자, 및

R₁₁은 수소 원자 또는 (C₁-C₄)알킬 기

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나이고,

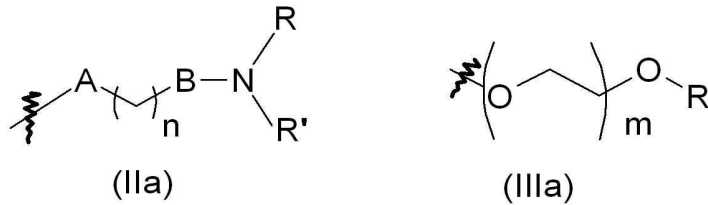
다만 R₅, R₇, R₈ 및 R₁₀의 적어도 3개가 수소 원자와 다르고, 또는 그렇지 않으면

다만 R_7 및 R_8 중 하나가 하기 가운데 선택된 기이고



, $-\text{NR}_a-\text{SO}_2-\text{NR}_b\text{R}_b$ 기, $-\text{NR}_a-\text{SO}_2-\text{R}_a$ 기, $-\text{NR}_a-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_a$ 기 및 $-\text{NR}_a-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_b\text{R}_b$ 기 여기서 R, R', A, B, R_a, R_b, n 및 m 은 상기 정의된 바와 같고, R_7 및 R_8 중 다른 하나는 수소 원자, 또는 그렇지 않으면

다만 R_0, R_1, R_2, R_3 및 R_4 중 하나가 하기 가운데 선택된 기이고

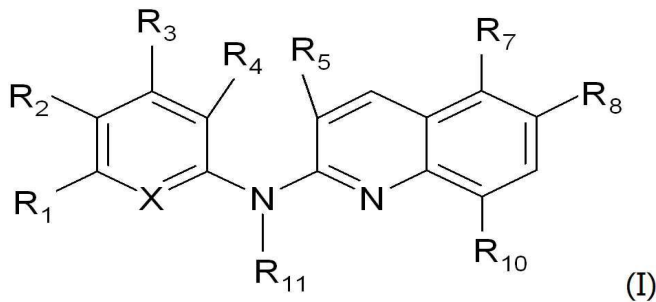


$-\text{NR}_a-\text{SO}_2-\text{NR}_b\text{R}_b$ 기, $-\text{NR}_a-\text{SO}_2-\text{R}_a$ 기, $-\text{NR}_a-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_a$ 기 및 $-\text{NR}_a-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_b\text{R}_b$ 기 여기서 R, R', A, B, R_a, R_b, n 및 m 은 상기 정의된 바와 같은,

이는 에이즈(AIDs)를 예방, 억제 또는 치료하기 위한 제제(agent)로서 사용되기 위한 것임.

청구항 2

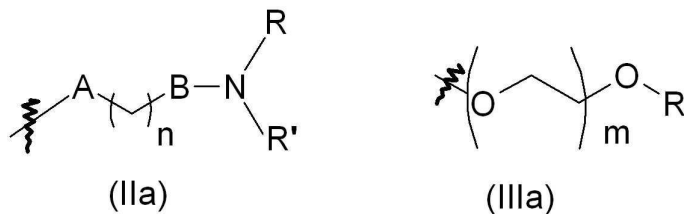
화학식 (I)의 화합물



여기에:

X 는 CR_0 또는 NR_0 , 즉 각각 벤젠 또는 피리딘 기에 속하는 링을 함께 형성하고,

$R_0, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7$ 및 R_8 은 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 또는 (C_1-C_5) 알킬 기, (C_3-C_6) 사이클로알킬 기, (C_1-C_5) 플루오로알킬 기, (C_1-C_5) 알콕시 기, (C_1-C_5) 플루오로알콕시 기, $-\text{CN}$ 기, $-\text{COOR}_a$ 기, $-\text{NO}_2$ 기, $-\text{NR}_b\text{R}_b$ 기, $-\text{NR}_a-\text{SO}_2-\text{NR}_b\text{R}_b$ 기, $-\text{NR}_a-\text{SO}_2-\text{R}_a$ 기, $-\text{NR}_a-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_a$ 기, $-\text{NR}_a-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_b\text{R}_b$ 기, $-\text{SO}_2-\text{NR}_b\text{R}_b$ 기, $-\text{SO}_3\text{H}$ 기, $-\text{OH}$ 기, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{OR}_c$ 기, $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})-(\text{OR}_c)(\text{OR}_d)$ 기, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOR}_c$ 기 중에서 선택된 기를 나타내고, 그리고 하기 가운데 추가적으로 선택된 기가 될 수 있다:



A 는 공유결합, 산소원자 또는 NH ,

B는 공유결합 또는 NH,

n은 1, 2, 3, 4 또는 5,

m은 1, 2 또는 3,

R, R', R_a 및 R_b은 독립적으로 수소 원자, (C₁-C₅)알킬 기 또는 (C₃-C₆)사이클로알킬 기를 나타내고,

R 및 R'은 나아가, N, O 및 S 중에서 선택된 헤테로원자를 임의로 더 갖는 포화된 5- 또는 6-원자의 헤테로사이클에 결합된 질소 원자와 함께 형성하고, 상기 헤테로사이클은 하나 또는 그 이상의 R에 의해 임의로 치환되고,

R_c 및 R_d는 독립적으로 수소 원자, Li⁺, Na⁺, K⁺, N⁺(R_a)₄ 또는 벤질 기를 나타내고,

R₅는 수소 원자, (C₁-C₅)알킬 기 또는 (C₃-C₆)사이클로알킬 기를 나타내고,

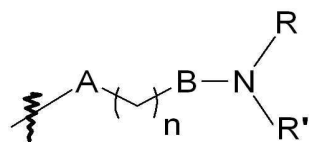
R₁₀은 수소 원자 또는 염소원자, 및

R₁₁은 수소 원자 또는 (C₁-C₄)알킬 기

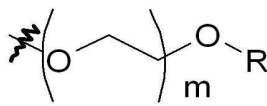
또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나이고,

다만 R₅, R₇, R₈ 및 R₁₀의 적어도 3개가 수소 원자와 다르고, 또는 그렇지 않으면

다만 R₇ 및 R₈중 하나가 하기 가운데 선택된 기이고



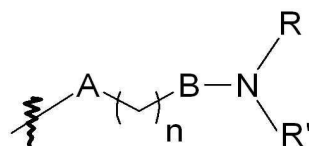
(IIa)



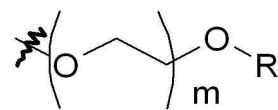
(IIIa)

, -NR_a-SO₂-NR_b 기, -NR_a-SO₂-R_a 기, -NR_a-C(=O)-R_a 기 및 -NR_a-C(=O)-NR_b 기 여기서 R, R', A, B, R_a, R_b, n 및 m은 상기 정의된 바와 같고, R₇ 및 R₈ 중 다른 하나는 수소 원자, 또는 그렇지 않으면

다만 R₀, R₁, R₂, R₃ 및 R₄중 하나가 하기 가운데 선택된 기이고



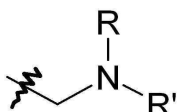
(IIa)

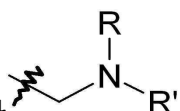


(IIIa)

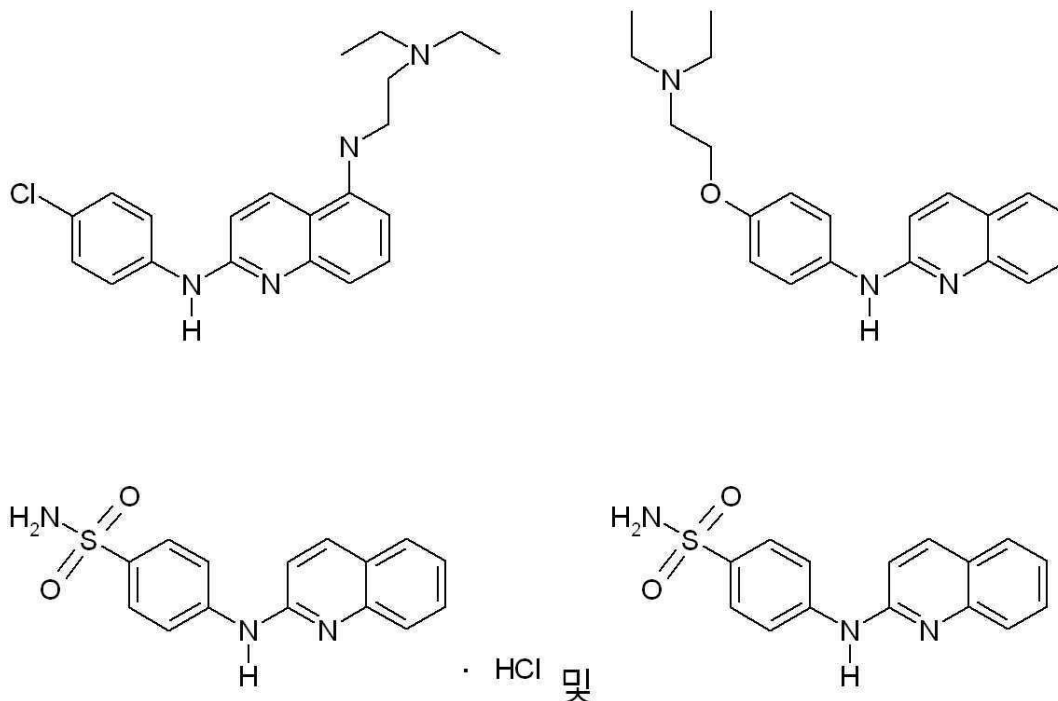
, -NR_a-SO₂-NR_b 기, -NR_a-SO₂-R_a 기, -NR_a-C(=O)-R_a 기 및 -NR_a-C(=O)-NR_b 기 여기서 R, R', A, B, R_a, R_b, n 및 m은 상기 정의된 바와 같음,

그리고 다만 하기 화합물들은 제외되고:

- R₂가 -OH일때 R₁과 R₃ 둘다  라디칼이 아닌 화학식 (I)의 화합물, 여기에 R 및 R'은 상기 정의된 바와 같음,

- R₈이 메톡시 기 일때 R₁과 R₃ 둘다  라디칼이 아닌 화학식 (I)의 화합물, 여기에 R 및 R'은 상기 정의된 바와 같음,

- R₈이 -NH-C(=O)-CH₃ 기 일때 R₂가 -N(CH₃)₂ 기가 아닌 화학식 (I)의 화합물,
- 그리고 하기 화합물들을 제외함



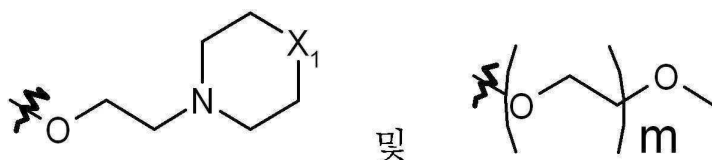
청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 여기에

X는 CR₀ 또는 N로, 즉 각각 벤젠 또는 피리딘 기에 속하는 링을 함께 형성하고,

R₀ 및 R₄는 독립적으로 수소 원자, 불소원자, NO₂ 기, NH₂ 기, 메틸 기, 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, -N-SO₂-N(CH₃)₂ 기, -N-SO₂-CH₃ 기, -N-C(=O)-CH₃ 기 또는 -N-C(=O)-NR_aR_b 기이고,

R₁ 및 R₃는 독립적으로 수소 원자, 메틸 기 또는 트리플루오로메틸 기, 염소원자, 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, 또는 하기 가운데 선택된 기를 나타낸다:



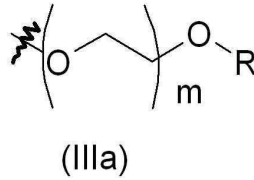
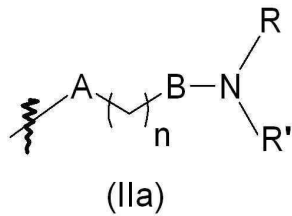
X₁는 O, N(CH₃) 또는 CH₂,

m는 1 또는 2,

R₂는 수소 원자, 불소원자, 메틸 기, 트리플루오로메틸 기, NH₂ 기, 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, -O-CH₂-CH₂-OH 기, -N-SO₂-N(CH₃)₂ 기, -N-SO₂-CH₃ 기, -N-C(=O)-CH₃ 기 또는 -N-C(=O)-NR_aR_b 기이고,

R₅ 수소 원자 또는 메틸 기를 나타내고,

R₇ 는 수소 원자, NH₂ 기, 또는 R₈이 수소 원자일 때, R₇은 나아가 하기 가운데 선택된 기일 수 있다:



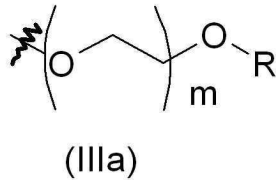
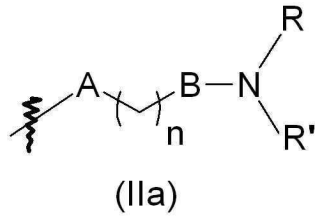
, $-\text{N}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 기, $-\text{N}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 기, $-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$

기 및 $-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 기,

n은 1, 2 또는 3,

A, B, R, R', R_a 및 R_b 는 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같고,

R_8 은 수소 원자, NH_2 기 또는 R_7 이 수소 원자일 때, R_8 은 나아가 하기 가운데 선택된 기일 수 있다:



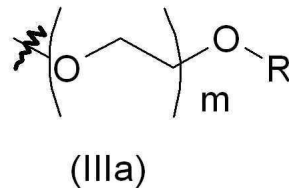
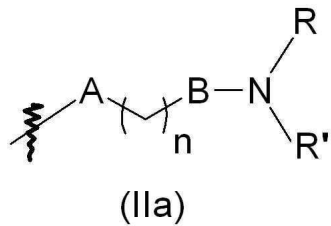
R_{10} 은 수소 원자 또는 염소 원자, 및

R_{11} 은 수소 원자 또는 (C_1-C_4) 알킬 기

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나이고,

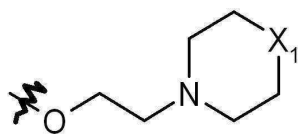
다만 R_5 , R_7 , R_8 및 R_{10} 의 적어도 3개가 수소 원자와 다르고, 또는 그렇지 않으면

다만 R_7 및 R_8 의 하나가 하기 가운데 선택된 기이고:

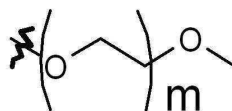


그리고 R_7 및 R_8 의 다른 하나가 수소 원자, R_8 이 수소 원자일 때 R_7 은 나아가 $-\text{N}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 기, $-\text{N}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 기, $-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 기 또는 $-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_a\text{R}_b$ 기가 될 수 있고 여기서 R, R', A, B, R_a , R_b , n 및 m은 상기 정의된 바와 같음, 또는 그렇지 않으면

다만 R_1 또는 R_3 가 하기 가운데 선택된 기이고:



및

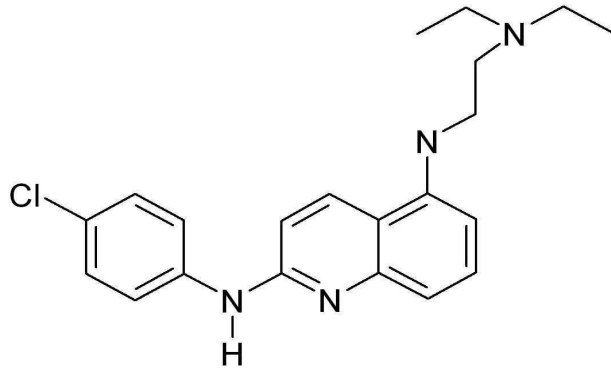


여기서 X_1 및 m은 상기 정의된 바와 같음, 또는 그

렇지 않으면

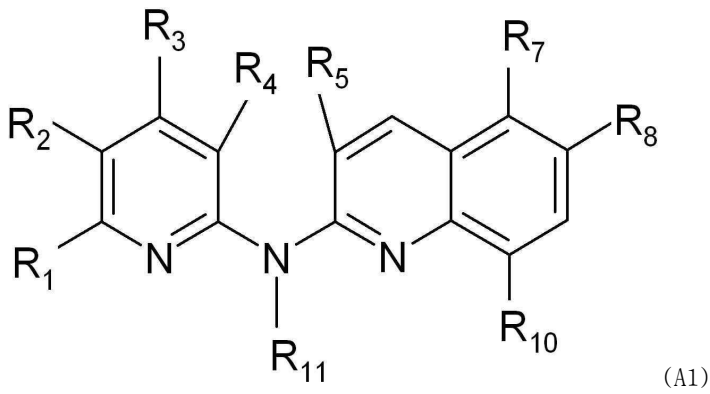
다만 R_0 , R_2 또는 R_4 가 $-\text{N}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 기, $-\text{N}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 기, $-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 기 및 $-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_a\text{R}_b$ 기 가운데 선택된 기이고 여기서 R_a 및 R_b 는 상기 정의된 바와 같음,

그리고 다만 하기 화합물은 제외되고:



청구항 4

제2항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물



여기서:

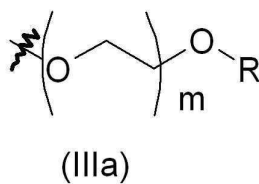
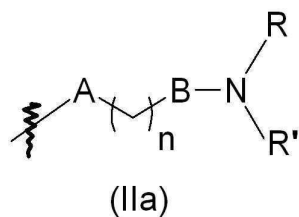
R_1 및 R_3 은 독립적으로 수소 원자, 메틸 기 또는 트리플루오로메틸 기를 나타내고,

R_2 는 수소 원자, 불소 원자, 메틸 기, 트리플루오로메틸 기, NH_2 기, $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 또는 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기이고,

R_4 는 수소 원자, NO_2 기, NH_2 기, 불소 원자, 메틸 기, $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 또는 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기이고,

R_5 는 수소 원자 또는 메틸 기이고,

R_7 는 수소 원자, NH_2 기, 또는 R_8 이 수소 원자일 때, R_7 이 하기 가운데 선택된 기이다:



, $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$

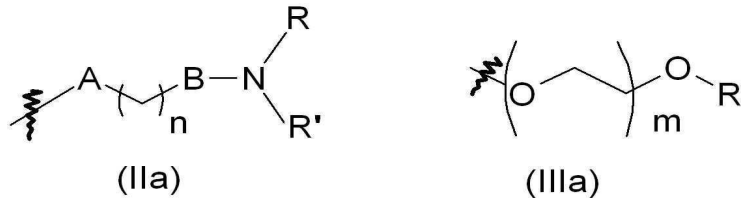
기 및 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기,

n 은 1, 2 또는 3,

m 은 1 또는 2,

A , B , R , R' , R_a 및 R_b 는 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같고,

R_8 는 수소 원자, NH_2 기, 또는 R_7 이 수소 원자일 때, R_8 은 나아가 하기 가운데 선택된 기가 될 수 있다:



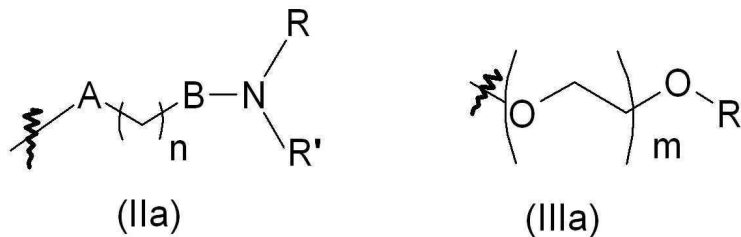
R_{10} 은 수소 원자 또는 염소 원자, 및

R_{11} 은 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같고 유리하게는 수소 원자이고,

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나,

다만 R_5 , R_7 , R_8 및 R_{10} 의 적어도 3개가 수소 원자와 다르고, 또는 그렇지 않으면

다만 R_7 및 R_8 의 하나가 하기 가운데 선택된 기이고:

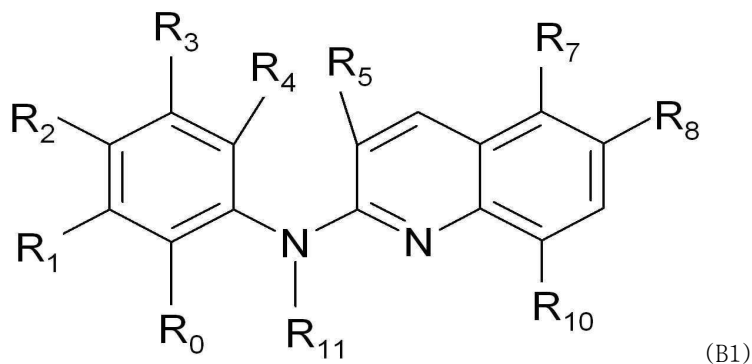


, 및 R_7 및 R_8 의 다른 하나가 수소 원자, R_8 이 수소 원자일 때 R_7 은 나아가 $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 또는 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기가 될 수 있고 여기서 R , R' , A , B , R_a , R_b , n 및 m 은 상기 정의된 바와 같음, 또는 그렇지 않으면

다만 R_2 또는 R_4 는 $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 및 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기 가운데 선택된 기이고 여기서 R_a 및 R_b 는 상기 정의된 바와 같음.

청구항 5

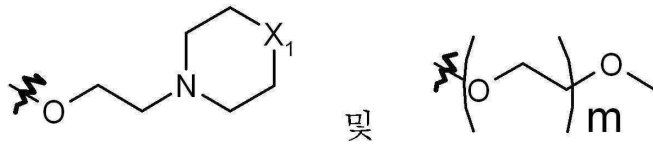
제2항에 있어서 화학식 (I)의 화합물



여기서:

R_0 및 R_4 는 독립적으로 수소 원자, NO_2 기, NH_2 기, 메틸 기, 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 또는 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기이다,

R_1 및 R_3 는 독립적으로 수소 원자, 염소 원자, 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, 또는 하기 가운데 선택된 기를 나타낸다:



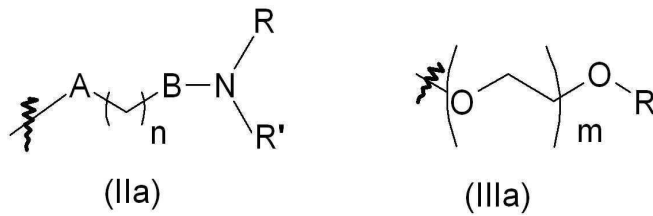
X_1 는 O, $N(CH_3)$ 또는 CH_2 ,

m 는 1 또는 2,

R_2 는 수소 원자, 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, 또는 $-O-CH_2-CH_2-OH$ 기,

R_5 는 수소 원자 또는 메틸 기,

R_7 는 수소 원자, NH_2 기, 또는 R_8 이 수소 원자일 때, R_7 은 하기 가운데 선택된 기이다:

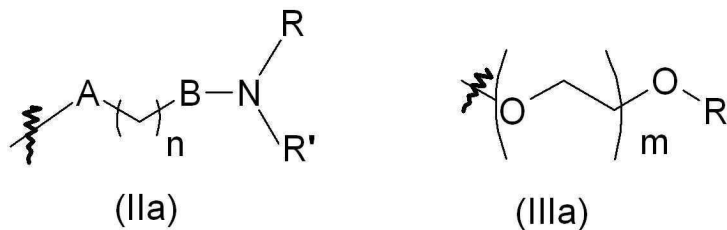


및 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기,

n 은 1, 2 또는 3,

A, B, R, R', R_a 및 R_b 는 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같음,

R_8 은 수소 원자, NH_2 기 또는 R_7 이 수소 원자일 때, R_8 은 나아가 하기 가운데 선택된 기가 될 수 있음:



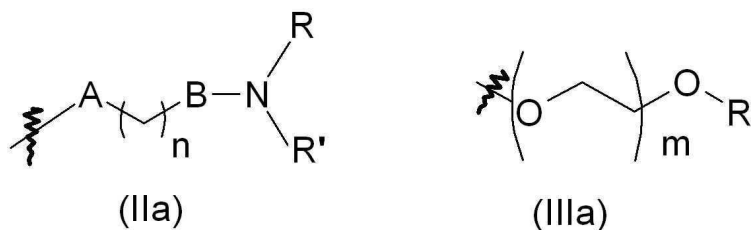
R_{10} 은 수소 원자 또는 염소 원자, 및

R_{11} 은 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같고 유리하게는 수소 원자이고,

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나이고,

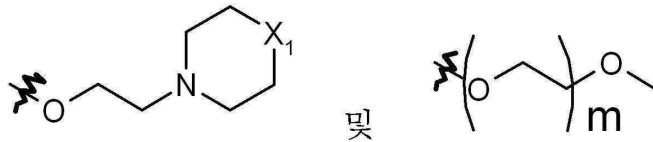
다만 R_5 , R_7 , R_8 및 R_{10} 의 적어도 3개가 수소 원자와 다르고, 또는 그렇지 않으면

다만 R_7 및 R_8 의 하나가 하기 가운데 선택된 기이고:



, 및 R_7 및 R_8 의 어느 하나가 수소 원자, R_8 이 수소 원자일 때 R_7 은 나아가 $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 또는 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기가 될 수 있고, 여기서 R, R', A, B, R_a , R_b , n 및 m은 상기 정의된 바와 같음, 또는 그렇지 않으면

다만 R_1 또는 R_3 가 하기 가운데 선택된 기이고:

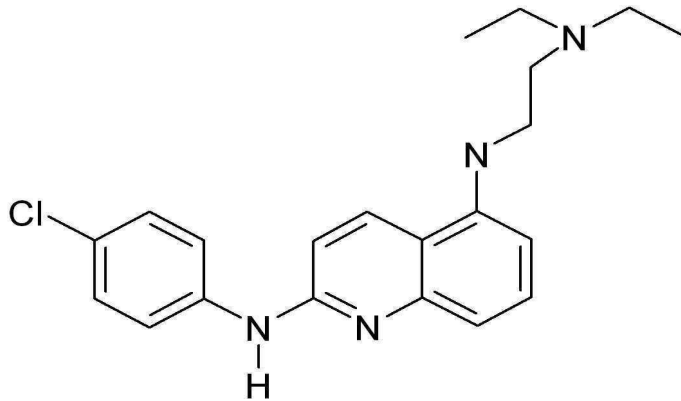


여기에 X_1 및 m 은 상기 정의된 바와 같음, 또는 그

렇지 않으면

다만 R_0 , R_2 또는 R_4 는 $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 및 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기 가운데 선택된 기이고 여기서 R_a 및 R_b 는 상기 정의된 바와 같음,

그리고 다만 하기 화합물은 제외되고:



청구항 6

제2항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물

여기에

X 는 N ,

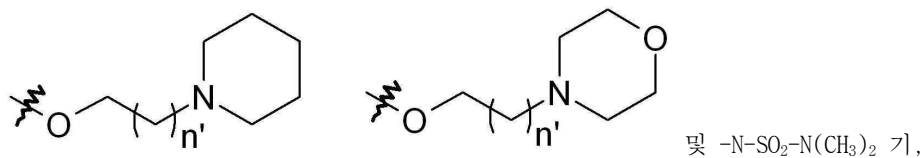
R_1 , R_2 , R_8 및 R_{11} 는 수소 원자,

R_3 는 메틸 기 또는 트리플루오로메틸 기,

R_4 는 수소 원자 또는 NH_2 기,

R_5 는 수소 원자 또는 메틸 기,

R_7 은 수소 원자, NH_2 기, 또는 R_8 이 수소 원자일 때, R_7 은 나아가 하기 가운데 선택된 기가 될 수 있다:



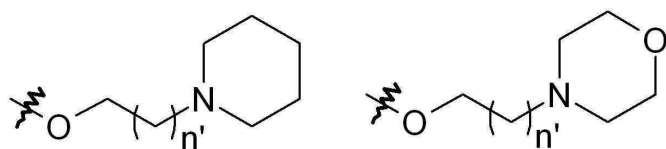
n' 은 0, 1, 또는 2 및 보다 바람직하게는 1, 및

R_{10} 은 수소 원자 또는 염소 원자,

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나,

다만 R_5 , R_7 , R_8 및 R_{10} 의 적어도 3개는 수소 원자와 다르고, 또는 그렇지 않으면

다만 R_7 이 하기 가운데 선택된 기이고:

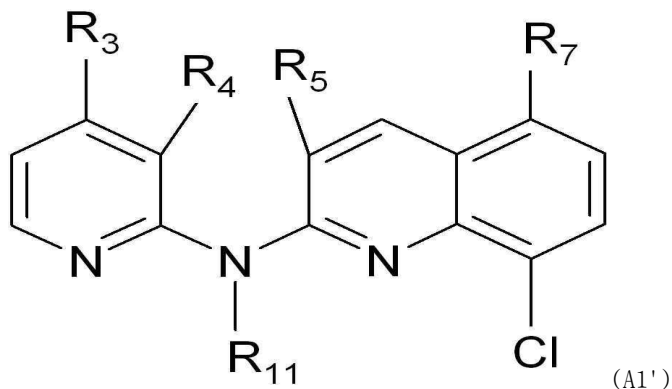


및 $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기 여기에 n' 은 상기 정의된 바

와 같음.

청구항 7

제2항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물



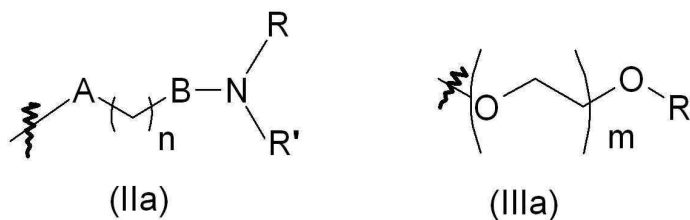
여기에:

R_3 는 수소 원자, 메틸 기 또는 트리플루오로메틸 기, 및 유리하게는 메틸 기 또는 트리플루오로메틸 기이고,

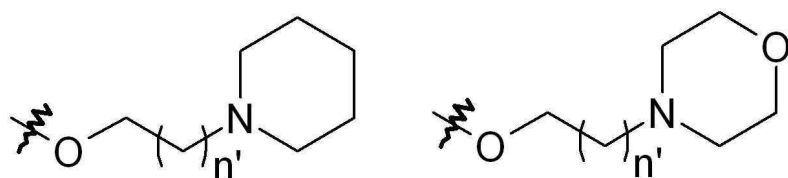
R_4 는 수소 원자, NO_2 기, NH_2 기, 불소 원자, 메틸 기, $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 또는 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기, 및 유리하게는 수소 원자 또는 NH_2 기이고,

R_5 는 수소 원자 또는 메틸 기,

R_7 는 수소 원자, NH_2 기, 또는 하기 가운데 선택된 기이다:



, $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 및 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기, 및 유리하게는 $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, NH_2 기 또는 하기 가운데 선택된 기이다:



n 은 1, 2 또는 3, 및 유리하게는 2,

n' 은 0, 1 또는 2 및 유리하게는 1,

m 은 1 또는 2,

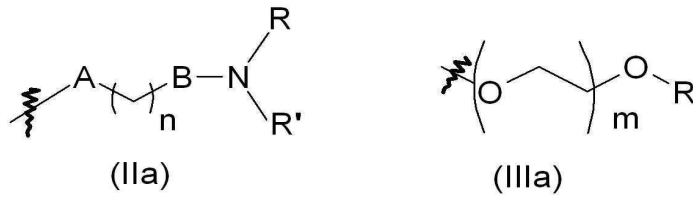
A, B, R, R' , R_a 및 R_b 는 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같음, 및

R_{11} 은 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같고 유리하게는 수소 원자이고,

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나,

다만 R_5 및 R_7 는 수소 원자가 아니고, 또는 그렇지 않으면

다만 R_5 는 수소 원자 및 R_7 는 하기 가운데 선택되고



, $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 및 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기 여기에 R , R' , A , B , R_a , R_b , n 및 m 은 상기 정의된 바와 같음, 또는 그렇지 않으면

다만 R_7 는 수소 원자 및 R_4 는 $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 및 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기 가운데 선택되고 여기에 R_a 및 R_b 는 상기 정의된 바와 같음.

청구항 8

제2항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물

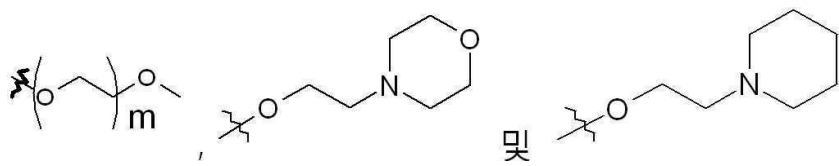
여기에:

X 는 CR_0 이고,

R_0 , R_1 , R_4 , R_8 및 R_{11} 은 독립적으로 수소 원자이고,

R_2 는 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기 또는 $-O-CH_2-CH_2-OH$ 기,

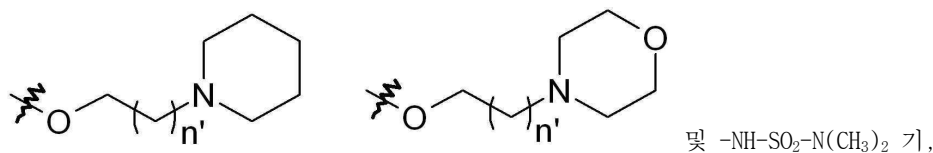
R_3 는 수소 원자, 염소 원자, 또는 하기 가운데 선택된 기:



m 은 1 또는 2 및 보다 바람직하게는 2,

R_5 는 수소 원자 또는 메틸 기,

R_7 는 수소 원자, NH_2 기, 또는 R_8 이 수소 원자일 때, R_7 는 나아가 하기 가운데 선택된 기일 수 있다:



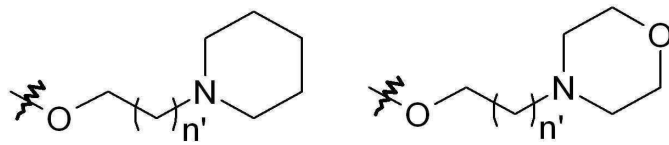
n' 은 0, 1, 또는 2, 및 보다 바람직하게는 1, 및

R_{10} 은 수소 원자 또는 염소 원자,

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나,

다만 R_5 , R_7 , R_8 및 R_{10} 의 적어도 3개는 수소 원자와 다르고, 또는 그렇지 않으면

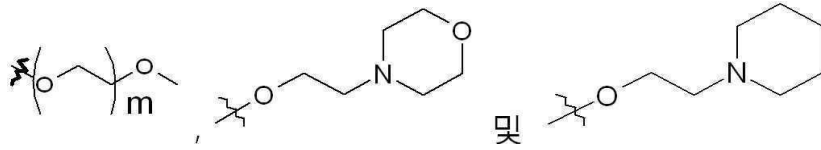
다만 R_7 는 하기 가운데 선택된 기이고:



및 $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기 여기에 n' 은 상기 정의된 바

와 같음, 또는 그렇지 않으면

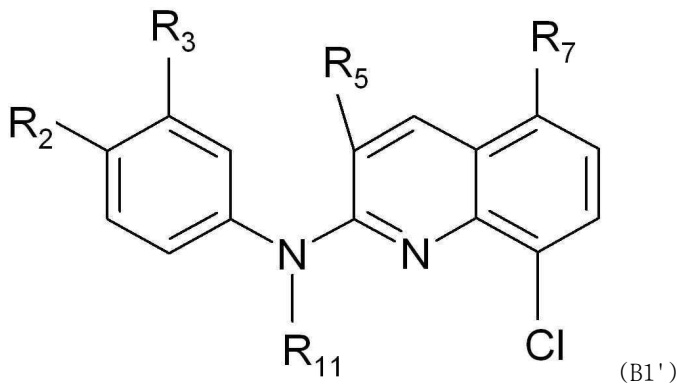
다만 R_3 는 하기 가운데 선택되고:



, 여기에 m 은 상기 정의된 바와 같음.

청구항 9

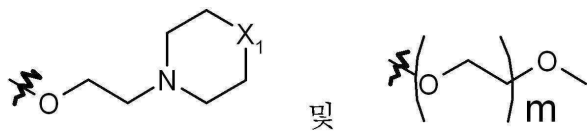
제2항에 있어서, 화학식 (I)의 화학식



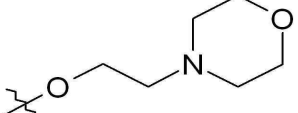
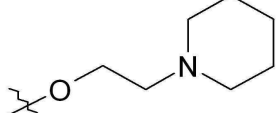
여기에:

R_2 는 수소 원자, 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, 또는 $-O-CH_2-CH_2-OH$ 기 및 유리하게는 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, 또는 $-O-CH_2-CH_2-OH$ 기이고,

R_3 는 수소 원자, 염소 원자, 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, 또는 하기 가운데 선택된 기이다:



및 유리하게는 염소 원자, 수소 원자, $-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-$

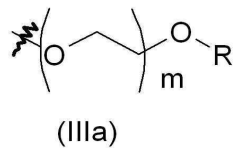
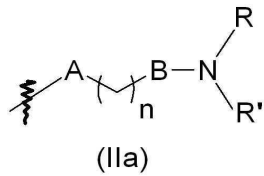
CH_2-O-CH_3 기,  또는  이고,

X_1 은 0, $N(CH_3)$ 또는 CH_2 및 유리하게는 0 또는 CH_2 ,

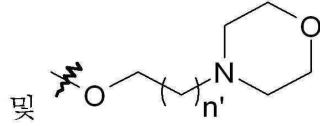
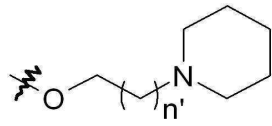
m 은 1 또는 2 및 유리하게는 2,

R_5 는 수소 원자 또는 메틸 기,

R_7 은 수소 원자, NH_2 기, 또는 R_8 이 수소 원자일 때, R_7 은 하기 가운데 선택된 기:



, $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 및 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기 및 유리하게는 수소 원자, NH_2 기, $-NH-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, 또는



가운데 선택된 기이고,

n' 은 0, 1, 또는 2, 및 보다 바람직하게는 1,

n 은 1, 2 또는 3, 및 유리하게는 2,

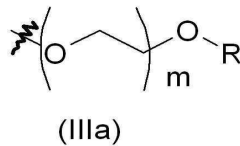
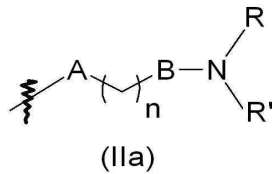
R , R' , A , B , R_a 및 R_b 는 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같음, 및

R_{11} 은 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같고 유리하게는 수소 원자,

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나,

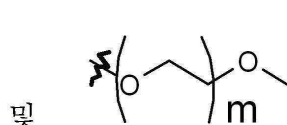
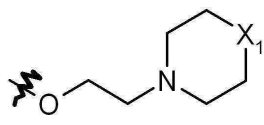
다만 R_5 및 R_7 은 수소 원자가 아니고, 또는 그렇지 않으면

다만 R_5 는 수소 원자 및 R_7 은 하기 가운데 선택된 기이고:



, $N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 및 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기 여기에 R , R' , A , B , R_a , R_b , n 및 m 은 상기 정의한 바와 같음, 또는 그렇지 않으면

다만 R_7 은 수소 원자 및 R_3 는 하기 가운데 선택된 기이고:



여기에 X_1 및 m 은 상기 정의한 바와 같음.

청구항 10

하기 가운데 선택된 화합물

- (1) 8-클로로-5-(2-몰폴리노에톡시)-N-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-2-아민
- (2) N2-(8-클로로-5-(2-몰폴리노에톡시)퀴놀린-2-일)-4-메틸피리딘-2,3-디아민
- (3) 8-클로로-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)-N-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-2-아민
- (4) 8-클로로-3-메틸-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)-N-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-2-아민
- (5) N2-(8-클로로-3-메틸-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-2-일)-4-메틸피리딘-2,3-디아민
- (6) N,N-디메틸-N'-[2-[(4-트리플루오로메틸피리딘-2-일)아미노]-8-클로로-5-퀴놀리닐]설파마이드
- (7) N,N-디메틸-N'-[2-[(4-트리플루오로메틸피리딘-2-일)아미노]-3-메틸-5-퀴놀리닐]설파마이드
- (8) 8-클로로-3-메틸-N2-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-2,5-디아민
- (9) N,N-디메틸-N'-[2-[(4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)아미노]-8-클로로-3-메틸-5-퀴놀리닐]설파마이드

- (10) N'-[2-[(3-아미노-4-메틸피리딘-2-일)아미노]-8-클로로-5-퀴놀리닐] N,N-디메틸설파미드
- (11) N'-[2-[(3-아미노-4-메틸피리딘-2-일)아미노]-8-클로로-3-메틸-5-퀴놀리닐]-N,N-디메틸설파미드
- (12) N2-(3-아미노-4-메틸피리딘-2-일)-8-클로로-3-메틸퀴놀린-2,5-디아민
- (13) N'-[2-[(3-아미노-4-메틸피리딘-2-일)아미노]-3-메틸-5-퀴놀리닐]-N,N-디메틸설파미드
- (14) 8-클로로-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)-N-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-2-아민
- (15) 8-클로로-3-메틸-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)-N-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-2-아민
- (16) 8-클로로-N-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-2-아민
- (17) 8-클로로-N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-5-(2-몰폴리노에톡시)퀴놀린-2-아민
- (18) 8-클로로-N2-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-3-메틸퀴놀린-2,5-디아민
- (19) N'-[2-[(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노]-3-메틸-5-퀴놀리닐]-N,N-디메틸설파미드
- (20) N'-[2-[(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노]-8-클로로-5-퀴놀리닐]-N,N-디메틸설파미드
- (21) N'-[2-[(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노]-8-클로로-3-메틸-5-퀴놀리닐]-N,N-디메틸설파미드
- (22) 2-(4-((8-클로로퀴놀린-2-일)아미노)페녹시)에탄올
- (23) 8-클로로-N-(4-메톡시-3-(2-몰폴리노에톡시)페닐)퀴놀린-2-아민
- (24) 8-클로로-N-(4-메톡시-3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)페닐)퀴놀린-2-아민
- (25) 8-클로로-N-(4-메톡시-3-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)퀴놀린-2-아민
- (26) N-[3-메틸-2-[(4-트리플루오로메틸피리딘-2-일)아미노]-5-퀴놀리닐]-메탄설포나미드
- (27) N-[2-[(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노]-3-메틸-5-퀴놀리닐]-메탄설포나미드
- 및 브롬화수소산염(hydrobromide), 타르타르산염(tartrate), 시트르산염(citrate), 트리플루오로아세트산염(trifluoroacetate), 아스코르브산염(ascorbate), 염화수소산염(hydrochloride), 타르타르산염(tartrate), 트리플레이트(triflate), 말레산염(maleate), 메실레이트(mesylate), 포름산염(formate), 아세트산염(acetate) 및 푸마르산염(fumarate)과 같은, 그들의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제2항 내지 제10항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 화합물 중 적어도 하나를 포함하는 약학 조성물(pharmaceutical composition).

청구항 12

약제(medicament)로서 사용을 위한 제2항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물.

청구항 13

적어도 하나의 비이상적 스플라이싱(splicing)으로 인한 질병을 겪고 있는 대상을 치료하기 위한 약제로서 사용을 위한 제2항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물.

청구항 14

에이즈를 예방, 억제 또는 치료하기 위한 약물(agent)로서 사용을 위한 제2항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물.

명세서

기술분야

본 발명은 스플라이싱 과정 중의 변화로 인한 질병의 치료에 유용한 조성물의 제조를 위한 신규한 화합물에 관

한 것이다.

배경 기술

- [0002] 에립티신(ellipticine) 유도체 및 아자-에립티신(aza-ellipticine) 유도체와 같은 임의의 인돌 유도체 화합물은 이미 유전자 발현, 특히 DNA 복제시 오류를 수정하기 위해 삽입하는 분자로 공지되어 있다. 그들은 보다 구체적으로 암, 백혈병 또는 에이즈와 같은 질병을 치료하는 것으로 개시되어 있다(특히, 특허 FR 2 627 493, FR 2 645 861, FR 2 436 786를 참조).
- [0003] 에이즈의 현재 치료법과 관련해, HIV 활용 분자에 감염된 환자 내 바이러스 부하를 감소할 목적으로 다양한 접근들이 바이러스 단백질 성숙과 관련된 프로테아제 또는 바이러스 역 트랜스크립타제(reverse transcriptase)의 효소 활성을 억제하고자 한다. 역 트랜스크립타제 억제제와 관련해, 이들은 천연에서 뉴클레오시드(NRTIs), 비-뉴클레오시드(NNRTIs) 또는 뉴클레오티드일 수 있다. 이들 화합물을 사용하는 목적은 레트로바이러스 게놈의 DNA 복제본이 생산되는 것을 막고, 결과적으로, 숙주 세포의 게놈에 삽입되는 것을 막기 위함이다. 프로테아제 억제제 (PIs)는 바이러스 단백질의 적절한 성숙을 간섭하고 파편 감염능을 가지는 불완전한 입자를 생산하도록 한다. 바이러스가 세포로 유입되는 것을 억제하는 그것의 능력을 위해 사용되는 또 다른 유형의 항-레트로바이러스 화합물이 있다. 이들 유입 억제제는 CD4 세포막을 가지는 바이러스 글리코단백질 gp41 또는 gp120의 융합을 간섭하는 펩티드 또는 HIV 세포의 공동-수용체(co-receptors) CCR5 및 CXCR4 타겟하는 분자일 수 있다. HIV 인테그라제(integrase)와 닮은 세포상 단백질을 없애는 것 또한 이러한 효소 활성을 억제하는 신규의 항-HIV 분자를 개발하기 위해 이용되어 왔다. 비록 수많은 인테그라제 억제제가 임상 시험 단계에 있으나, 아직 시장에서 활용되고 있는 분자는 없다.
- [0004] 내세포성 스플라이싱 과정은 세포의 번역 기전에 사용될 수 있는 성숙 메신저 RNAs를 생산하기 위해 프리-메신저 RNAs 내 인트론을 제거하는 단계를 포함한다 (SHARP, *Cell*, vol. 77, p. 805-815, 1994). 대체 스플라이싱의 경우, 동일한 전구체가 별개의 기능을 하는 단백질을 코딩하는 메신저 RNAs의 원천일 수 있다 (BLACK, *Annu. Rev. Biochem.* vol. 72, p. 291-336, 2003). 5' 및 3' 스플라이싱 영역의 정확한 선택은 그러므로 조직의 유형에 따라 또는 유기체의 발달 동안 유전자의 발현 조절을 이끌어낼 수 있고 다양성을 발생시키는 기전이다. 이러한 선택과 관련된 요소들은, 하나 또는 두개의 RNA 인지 모티프(RRM) 및 RS 도메인이라 불리는 아르기닌 및 세린 잔기가 풍부한 도메인의 존재로 특징화되는, SR이라 불리는 단백질 군집을 포함한다 (MANLEY ' TACKE, *Genes Dev.*, vol. 10, p. 1569-1579, 1996). ESE (exonic splicing enhancer) 또는 ISE (intronic splicing enhancer)이라 불리는, 프리-mRNA의 짧은 엑손 또는 인트론 서열에 결합함으로써, SR 단백질은 투여량-의존적 방식으로, 서브-옵티멀 스플라이싱 영역을 활성화할 수 있고 그리고 엑손을 포함할 수 있다 (GRAVELEY, *RNA*, vol. 6, p. 1197-1211, 2000). 대체 스플라이싱에서의 SR 단백질의 활성은 대응 유전자의 불활성화가 치명적인 한 특이적이다 (WANG *et al.*, *Mol. Cell*, vol. 7, p. 331-342, 2001).
- [0005] 인간 게놈의 시퀀싱 및 EST (expressed sequence tag) 뱅크의 분석은 90-94%의 유전자가 대체 스플라이스된 변이체의 형태로 발현된다는 것을 밝혀냈다 (Wang *et al.*, *Nature* vol. 456, p. 470-474, 2008; Pan *et al.*, *Nat. Genet.*, vol. 40, p. 1413-1425, 2008). 이러한 기전은 그러므로 스플라이싱 조절에 관련된 요소들에 영향을 줄 수 있는 변형(modification) 및 이러한 조절을 위해 필요한 서열에 영향을 주는 돌연변이에 대한 바람직한 타겟이다. 현재, 유전병을 일으키는 점 돌연변이 중 대략 50%가 비정상 스플라이싱을 유도한다고 예측된다. 이러한 돌연변이는 스플라이싱 영역을 비활성화 또는 생성함으로써 뿐만 아니라, 특정 유전자의 스플라이싱 인핸서 또는 스플라이싱 사일렌서와 같은 조절 요소를 변형 또는 발생시킴으로써 스플라이싱을 간섭할 수 있다 (CARTEGNI *et al.*, *Nat. Rev. Genet.*, vol. 3, p. 285-298, 2002; TAZI *et al.*, *TIBS*, vol. 40, p. 469-478, 2005).
- [0006] 현재 다양한 유형의 분자 사용에 기초하는 이들 스플라이싱 결점을 보완하는 전략들이 개발되고 있다 (TAZI *et al.*, cited above, 2005).
- [0007] 한가지 전략은 비정상 스플라이싱, 예를 들어 이러한 스플라이싱 유형을 간섭하는 단백질의 과발현에 기초하는 비정상 스플라이싱을 보완 또는 제거하는 신규한 분자를 개발하는 것을 목표로 한다 (NISSIM-RAFINIA *et al.*, *Hum. Mol. Genet.*, vol. 9, p. 1771-1778, 2000; HOFINANN *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 97, p. 9618-9623, 2000).
- [0008] 다른 전략은 스플라이싱 이벤트의 억제 또는 활성을, 각각, 가능하게 하는 안티센스 올리고뉴클레오티드 (SAZANI *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, vol. 20, p. 1228-1233, 2002; SAZANI & KOLE, *Prog. Mol. Subcell.*

Biol., vol. 31, p. 217-239, 2003) 또는 PNA (CARTEGNI *et al.*, *Nat. Struct. Biol.*, vol. 10, p. 120-125, 2003)의 사용에 기초한다.

- [0009] 또 다른 전략은 관심있는 프리-mRNA의 스플라이싱 효율성에 영향을 주는 화합물의 식별에 기초한다 (ANDREASSI *et al.*, *Hum. Mol. Genet.*, vol. 10, p. 2841-2849, 2001).
- [0010] 마지막으로, 돌연변이 엑손을 대체할 트랜스-스플라이싱의 사용에 기초한 전략이 기재된 바 있다 (LIU *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, vol. 20, p. 47-52, 2002).
- [0011] 비정상 스플라이싱을 보완 또는 제거하는 상기 언급된 개발 전략의 단점 중 하나는 그들의 생산 비용이다. 실로, 그들의 안정성을 개선하기 위해 변형되어야 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의, 및 PNA 분자 생산 비용은 높다.
- [0012] 상기 언급된 개발 전략의 또 다른 단점은 그것이 예를 들어, 트랜스-스플라이싱의 사용에 기초한 전략을 위한 것과 같은, 발현 벡터의 사용을 필요로 한다는 것이다.
- [0013] 본 출원인에 의해 출원된 것으로, 프랑스 출원 FR0310460 및 FR0400973의 우선권의 이익을 향유하는, 국제 출원 WO05023255은 세포 내 프리-메신저RNA 스플라이싱 공정과 관련된 질병을 치료하기 위한 인돌 유도체의 용도를 개시하였다.
- [0014] 그러므로 최근 그러한 인돌 유도체는 전이성 암 치료 및 에이즈 치료에 특히 효과적임을 입증하였다 (BAKKOUR *et al.*, *PLoS Pathogens*, vol. 3, p. 1530-1539, 2007).
- [0015] 그러나, 기술된 화합물들은 DNA 염기들 사이에 삽입되고 그에 따라 세포 독성을 유도하는 단점이 있는 4개 링을 갖는 플랫 구조를 가진다.

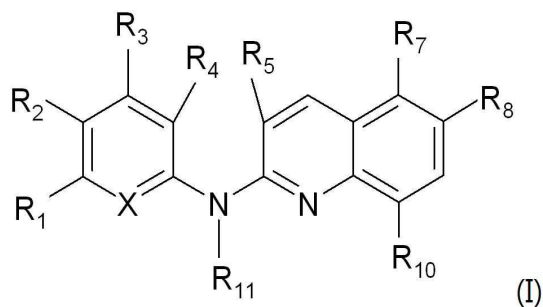
발명의 내용

해결하려는 과제

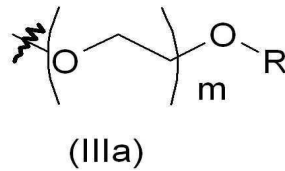
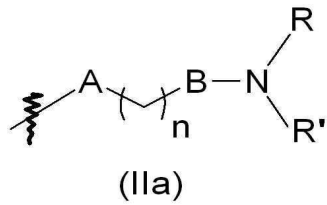
- [0016] 이들 인돌 유도체가 DNA 염기들 사이에 삽입되는 위험을 최소화하기 위해, 본 발명자들은 스플라이싱 공정과 관련된 질병을 치료하는데 특히 효과적인 신규한 화합물을 개발하였으며, 놀랍게도, 이는 공지된 인돌 유도체보다 명백하게 낮은 세포 독성을 가진다. 게다가, 이들 화합물은 선택적으로 임의의 스플라이싱을 억제할 수도 있다.

과제의 해결 수단

- [0017] 첫번째 양태에 따르면, 본 발명의 대상-물질은 에이즈를 예방, 억제 또는 치료하는 약물로서 사용을 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.



- [0018]
- [0019] 여기서:
- [0020] X는 CR₀ 또는 N로, 즉 각각 벤젠 또는 피리딘 기에 속하는 링을 함께 형성하고,
- [0021] R₀, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇ 및 R₈은 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 또는 (C₁-C₅)알킬 기, (C₃-C₆)사이클로알킬 기, (C₁-C₅)플루오로알킬 기, (C₁-C₅)알콕시 기, (C₁-C₅)플루오로알콕시 기, -CN 기, -COOR_a 기, -NO₂ 기, -NR_aR_b 기, -NR_a-SO₂-NR_aR_b 기, -NR_a-SO₂-R_a 기, -NR_a-C(=O)-R_a 기, -NR_a-C(=O)-NR_aR_b 기, -SO₂-NR_aR_b 기, -SO₃H 기, -OH 기, -O-SO₂-OR_c 기, -O-P(=O)-(OR_c)(OR_d) 기, -O-CH₂-COOR_c 기 중에서 선택된 기를 나타내고, 그리고 하기 가운데 추가적으로 선택된 기가 될 수 있다:



[0022]

[0023] A는 공유결합, 산소 원자 또는 NH,

[0024] B는 공유결합 또는 NH,

[0025] n은 1, 2, 3, 4 또는 5,

[0026] m은 1, 2 또는 3,

[0027] R, R', R_a 및 R_b은 독립적으로 수소 원자, (C₁-C₅)알킬 기 또는 (C₃-C₆)사이클로알킬 기를 나타내고,

[0028] R 및 R'은 나아가, N, O 및 S 중에서 선택된 헤테로원자를 임의로 더 갖는 포화된 5- 또는 6-원자의 헤테로사이클에 결합된 질소 원자와 함께 형성하고, 상기 헤테로사이클은 하나 또는 그 이상의 R에 의해 임의로 치환되고,

[0029] R_c 및 R_d는 독립적으로 수소 원자, Li⁺, Na⁺, K⁺, N⁺(R_a)₄ 또는 벤질 기를 나타내고,

[0030] R₅는 수소 원자, (C₁-C₅)알킬 기 또는 (C₃-C₆)사이클로알킬 기를 나타내고,

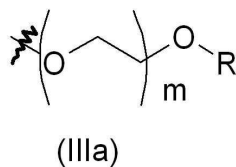
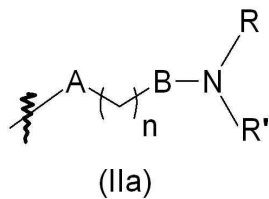
[0031] R₁₀은 수소 원자 또는 염소원자, 및

[0032] R₁₁은 수소 원자 또는 (C₁-C₄)알킬 기,

[0033] 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나이고,

[0034] 다만 R₅, R₇, R₈ 및 R₁₀의 적어도 3개가 수소 원자이고, 또는 그렇지 않으면

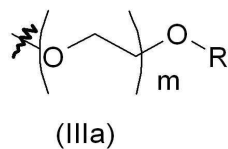
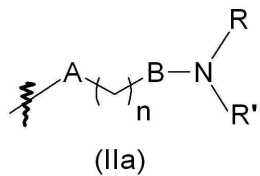
[0035] 다만 R₇ 및 R₈중 하나가 하기 가운데 선택된 기이고



[0036]

, -NR_a-SO₂-NR_aR_b 기, -NR_a-SO₂-R_a 기, -NR_a-C(=O)-R_a 기 및 -NR_a-C(=O)-NR_aR_b 기 여기서 R, R', A, B, R_a, R_b, n 및 m은 상기 정의된 바와 같고, R₇ 및 R₈ 중 다른 하나는 수소 원자, 또는 그렇지 않으면

[0037] 다만 R₀, R₁, R₂, R₃ 및 R₄중 하나가 하기 가운데 선택된 기이고



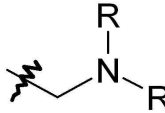
[0038]

, -NR_a-SO₂-NR_aR_b 기, -NR_a-SO₂-R_a 기, -NR_a-C(=O)-R_a 기 및 -NR_a-C(=O)-NR_aR_b 기 여기서 R, R', A, B, R_a, R_b, n 및 m은 상기 정의된 바와 같다.

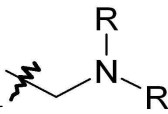
[0039] 추가적인 양태에 따르면, 본 발명의 대상-물질은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에 관한 것으로, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나이고,

[0040] 그리고 다만 하기 화합물들은 제외되고:

[0041]

- R_2 가 -OH일때 R_1 과 R_3 둘다  라디칼이 아닌 화학식 (I)의 화합물, 여기에 R 및 R'은 상기 정의된 바와 같음,

[0042]

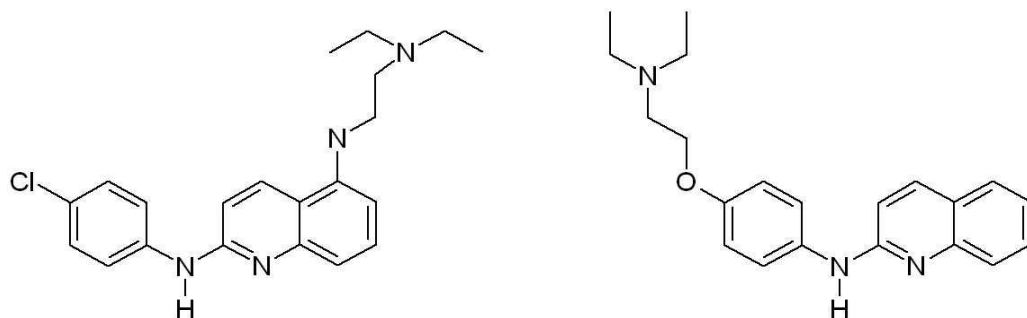
- R_8 이 메톡시 기 일때 R_1 과 R_3 둘다  라디칼이 아닌 화학식 (I)의 화합물, 여기에 R 및 R'은 상기 정의된 바와 같음,

[0043]

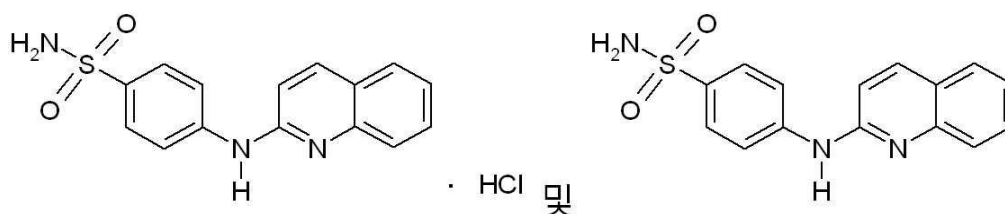
- R_8 이 -NH-C(=O)-CH₃ 기 일때 R_2 가 -N(CH₃)₂ 기가 아닌 화학식 (I)의 화합물,

[0044]

- 그리고 하기 화합물들을 제외함



[0045]



[0046]

보다 구체적인 실시예에 따르면, 하기와 같이 본 발명은 특히 화학식 (I)의 화합물에 초점을 맞춘다:

[0047]

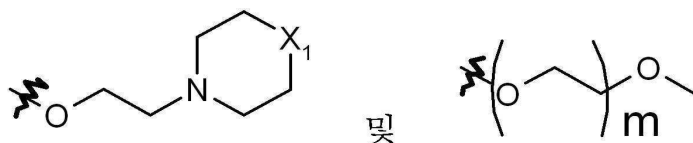
X는 CR₀ 또는 N로, 즉 각각 벤젠 또는 피리딘 기에 속하는 링을 함께 형성하고,

[0048]

R₀ 및 R₄는 독립적으로 수소 원자, 불소원자, NO₂ 기, NH₂ 기, 메틸 기, 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, -N-SO₂-N(CH₃)₂ 기, -N-SO₂-CH₃ 기, -N-C(=O)-CH₃ 기 또는 -N-C(=O)-NR_aR_b 기이고,

[0049]

R₁ 및 R₃는 독립적으로 수소 원자, 메틸 기 또는 트리플루오로메틸 기, 염소원자, 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, 또는 하기 가운데 선택된 기를 나타낸다:



[0050]

X₁는 O, N(CH₃) 또는 CH₂,

[0052]

m는 1 또는 2,

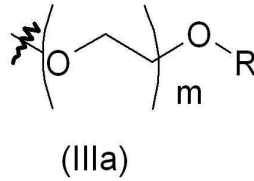
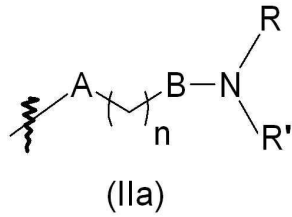
[0053]

R₂는 수소 원자, 불소원자, 메틸 기, 트리플루오로메틸 기, NH₂ 기, 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, -O-

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ 기, $-\text{N-SO}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ 기, $-\text{N-SO}_2\text{-CH}_3$ 기, $-\text{N-C(=O)-CH}_3$ 기 또는 $-\text{N-C(=O)-NR}_a\text{R}_b$ 기이고,

[0054] R_5 수소 원자 또는 메틸 기를 나타내고,

[0055] R_7 는 수소 원자, NH_2 기, 또는 R_8 이 수소 원자일 때, R_7 은 나아가 하기 가운데 선택된 기일 수 있다:

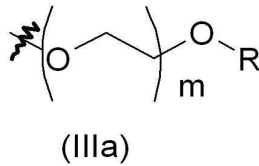
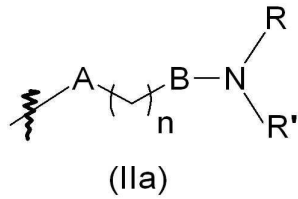


[0056] , $-\text{N-SO}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ 기, $-\text{N-SO}_2\text{-CH}_3$ 기, $-\text{N-C(=O)-CH}_3$ 기 및 $-\text{N-C(=O)-N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 기,

[0057] n 은 1, 2 또는 3,

[0058] A, B, R, R', R_a 및 R_b 는 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같고,

[0059] R_8 은 수소 원자, NH_2 기 또는 R_7 이 수소 원자일 때, R_8 은 나아가 하기 가운데 선택된 기일 수 있다:



[0060] ,

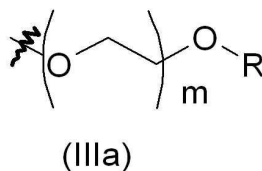
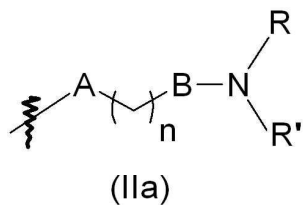
[0061] R_{10} 은 수소 원자 또는 염소 원자, 및

[0062] R_{11} 은 수소 원자 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알킬 기,

[0063] 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나이고,

[0064] 다만 R_5 , R_7 , R_8 및 R_{10} 의 적어도 3개가 수소 원자이고, 또는 그렇지 않으면

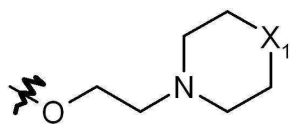
[0065] 다만 R_7 및 R_8 의 하나가 하기 가운데 선택된 기이고:



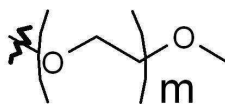
[0066]

[0067] 그리고 R_7 및 R_8 의 다른 하나가 수소 원자, R_8 이 수소 원자일 때 R_7 은 나아가 $-\text{N-SO}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ 기, $-\text{N-SO}_2\text{-CH}_3$ 기, $-\text{N-C(=O)-CH}_3$ 기 또는 $-\text{N-C(=O)-NR}_a\text{R}_b$ 기가 될 수 있고 여기서 R, R', A, B, R_a , R_b , n 및 m은 상기 정의된 바와 같음, 또는 그렇지 않으면

[0068] 다만 R_1 또는 R_3 가 하기 가운데 선택된 기이고:



및

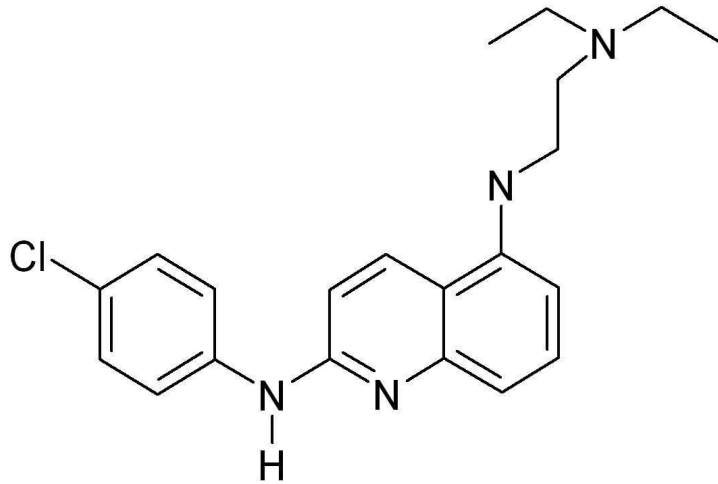


[0069] 여기서 X_1 및 m은 상기 정의된 바와 같음, 또는 그렇지 않으면

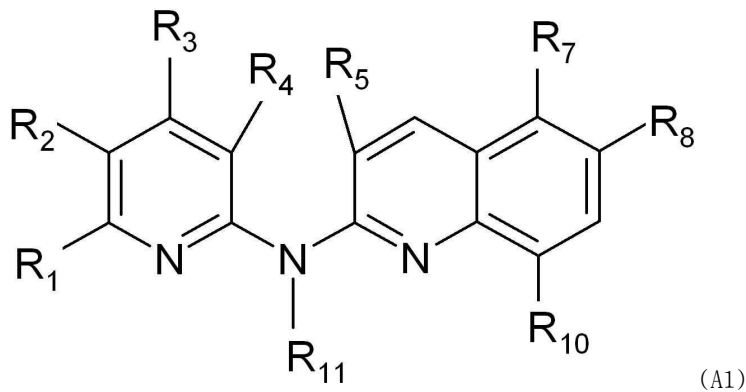
[0070] 다만 R_0 , R_2 또는 R_4 가 $-\text{N-SO}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ 기, $-\text{N-SO}_2\text{-CH}_3$ 기, $-\text{N-C(=O)-CH}_3$ 기 및 $-\text{N-C(=O)-NR}_a\text{R}_b$ 기 가운데 선택된

기이고 여기서 R_a 및 R_b 는 상기 정의된 바와 같음,

그리고 다만 하기 화합물은 제외되고:



구체적인 실시예에 따르면, 하기와 같이 본 발명의 추가적인 대상-물질은 화학식 (A1)의 화합물이다,



여기서:

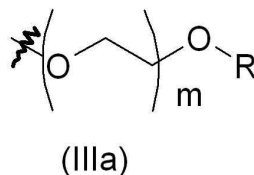
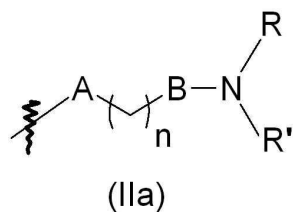
R_1 및 R_3 은 독립적으로 수소 원자, 메틸 기 또는 트리플루오로메틸 기를 나타내고,

R_2 는 수소 원자, 불소 원자, 메틸 기, 트리플루오로메틸 기, NH_2 기, $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 또는 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기이고,

R_4 는 수소 원자, NO_2 기, NH_2 기, 불소 원자, 메틸 기, $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 또는 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기이고,

R_5 는 수소 원자 또는 메틸 기이고,

R_7 는 수소 원자, NH_2 기, 또는 R_8 이 수소 원자일 때, R_7 이 하기 가운데 선택된 기이다:



기 및 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기,

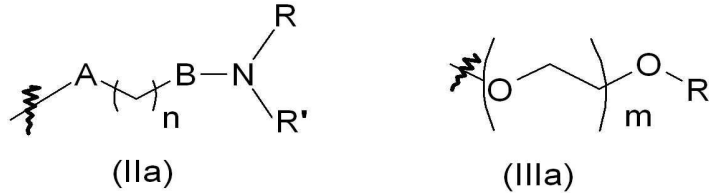
, $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$

[0082] n은 1, 2 또는 3,

[0083] m은 1 또는 2,

[0084] A, B, R, R', R_a 및 R_b는 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같고,

[0085] R₈는 수소 원자, NH₂ 기, 또는 R₇이 수소 원자일 때, R₈은 나아가 하기 가운데 선택된 기가 될 수 있다:



[0086]

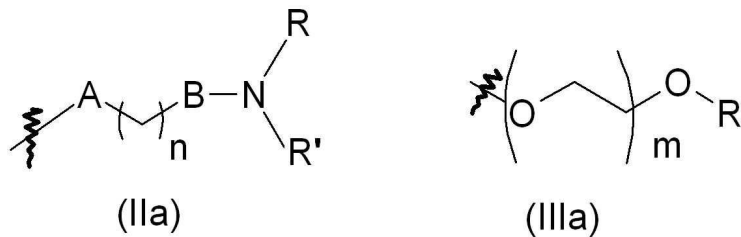
[0087] R₁₀은 수소 원자 또는 염소 원자, 및

[0088] R₁₁은 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같고 유리하게는 수소 원자이고,

[0089] 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나,

[0090] 다만 R₅, R₇, R₈ 및 R₁₀의 적어도 3개가 수소 원자와 다르고, 또는 그렇지 않으면

[0091] 다만 R₇ 및 R₈의 하나가 하기 가운데 선택된 기이고:

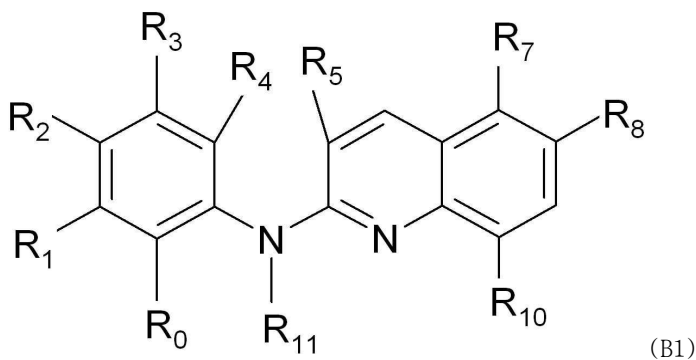


[0092]

, 및 R₇ 및 R₈의 다른 하나가 수소 원자, R₈이 수소 원자일 때 R₇은 나아가 -N-SO₂-N(CH₃)₂ 기, -N-SO₂-CH₃ 기, -N-C(=O)-CH₃ 기 또는 -N-C(=O)-NR_aR_b 기가 될 수 있고 여기서 R, R', A, B, R_a, R_b, n 및 m은 상기 정의된 바와 같음, 또는 그렇지 않으면

[0093] 다만 R₂ 또는 R₄는 -N-SO₂-N(CH₃)₂ 기, -N-SO₂-CH₃ 기, -N-C(=O)-CH₃ 기 및 -N-C(=O)-NR_aR_b 기 가운데 선택된 기이고 여기서 R_a 및 R_b는 상기 정의된 바와 같음,

[0094] 또 다른 구체적 실시예에 따르면, 하기와 같이 본 발명의 추가적인 대상-물질은 화학식 (B1)의 화합물이다,



[0095]

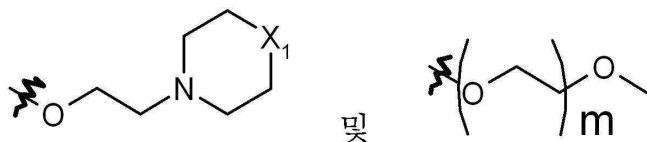
여기서:

[0096]

[0097] R₀ 및 R₄는 독립적으로 수소 원자, NO₂ 기, NH₂ 기, 메틸 기, 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, -N-SO₂-N(CH₃)₂ 기, -N-SO₂-CH₃ 기, -N-C(=O)-CH₃ 기 또는 -N-C(=O)-NR_aR_b 기이다,

[0098] R₁ 및 R₃는 독립적으로 수소 원자, 염소 원자, 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, 또는 하기 가운데 선택된 기

를 나타낸다:



[0099]

[0100]

X_1 는 O, $N(CH_3)$ 또는 CH_2 ,

[0101]

m 는 1 또는 2,

[0102]

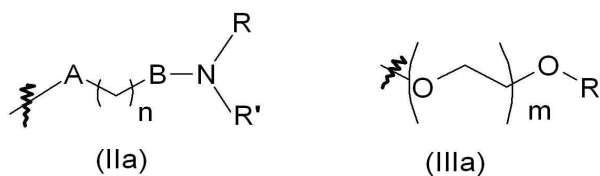
R_2 는 수소 원자, 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, 또는 $-O-CH_2-CH_2-OH$ 기,

[0103]

R_5 는 수소 원자 또는 메틸 기,

[0104]

R_7 는 수소 원자, NH_2 기, 또는 R_8 이 수소 원자일 때, R_7 은 하기 가운데 선택된 기이다:



[0105]

, $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 및 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기,

[0106]

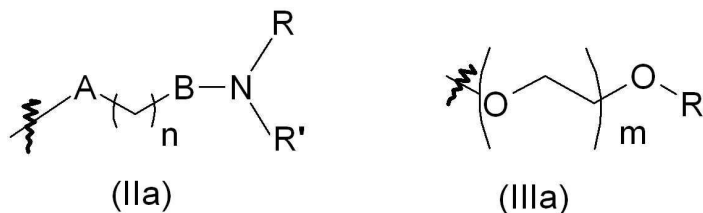
n 은 1, 2 또는 3,

[0107]

A, B, R, R' , R_a 및 R_b 는 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같음,

[0108]

R_8 은 수소 원자, NH_2 기 또는 R_7 이 수소 원자일 때, R_8 은 나아가 하기 가운데 선택된 기가 될 수 있음:



[0109]

[0110]

R_{10} 은 수소 원자 또는 염소 원자, 및

[0111]

R_{11} 은 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같고 유리하게는 수소 원자이고,

[0112]

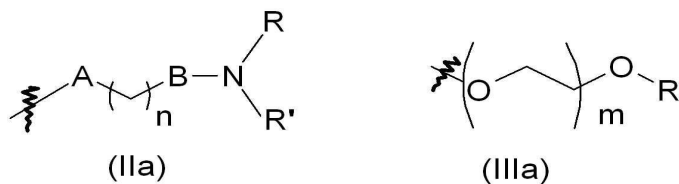
또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나이고,

[0113]

다만 R_5 , R_7 , R_8 및 R_{10} 의 적어도 3개가 수소 원자와 다르고, 또는 그렇지 않으면

[0114]

다만 R_7 및 R_8 의 하나가 하기 가운데 선택된 기이고:

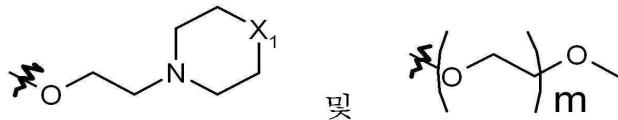


[0115]

, 및 R_7 및 R_8 의 어느 하나가 수소 원자, R_8 이 수소 원자일 때 R_7 은 나아가 $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 또는 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기가 될 수 있고, 여기서 R, R' , A, B, R_a , R_b , n 및 m은 상기 정의된 바와 같음, 또는 그렇지 않으면

[0116]

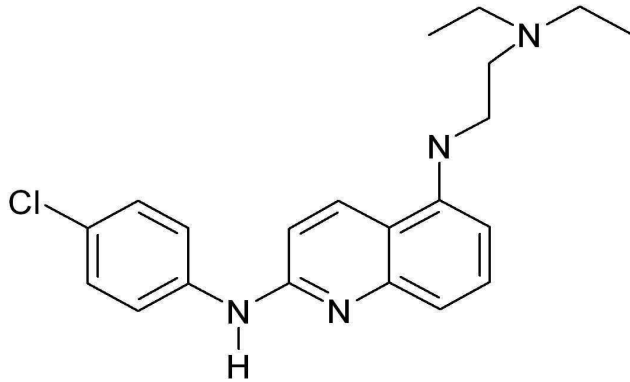
다만 R_1 또는 R_3 가 하기 가운데 선택된 기이고:



[0117] 여기에 X_1 및 m 은 상기 정의된 바와 같음, 또는 그렇지 않으면

[0118] 다만 R_0 , R_2 또는 R_4 는 $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 및 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기 가운데 선택된 기이고 여기서 R_a 및 R_b 는 상기 정의된 바와 같음,

[0119] 그리고 다만 하기 화합물은 제외되고:



[0120] 보다 구체적인 실시예에 따르면, 하기와 같이 본 발명은 특히 화학식 (A1)의 화합물에 초점을 맞춘다, 여기에:

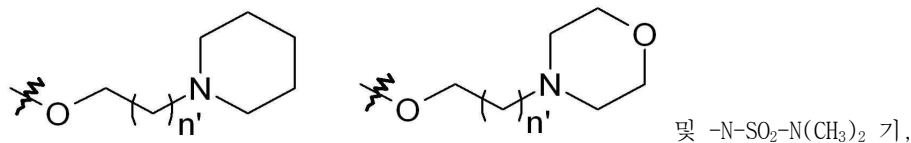
[0121] R_1 , R_2 , R_8 및 R_{11} 는 수소 원자,

[0122] R_3 는 메틸 기 또는 트리플루오로메틸 기,

[0123] R_4 는 수소 원자 또는 NH_2 기,

[0124] R_5 는 수소 원자 또는 메틸 기,

[0125] R_7 은 수소 원자, NH_2 기, 또는 R_8 이 수소 원자일 때, R_7 은 나아가 하기 가운데 선택된 기가 될 수 있다:



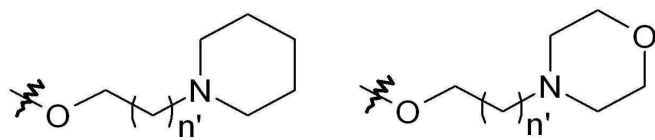
[0127] n' 은 0, 1, 또는 2 및 보다 바람직하게는 1, 및

[0128] R_{10} 은 수소 원자 또는 염소 원자,

[0129] 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나,

[0130] 다만 R_5 , R_7 , R_8 및 R_{10} 의 적어도 3개는 수소 원자와 다르고, 또는 그렇지 않으면

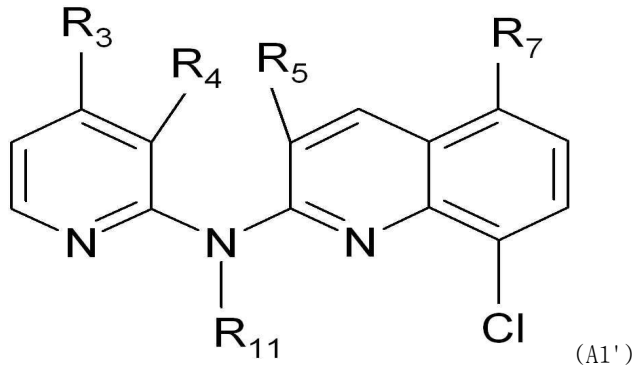
[0131] 다만 R_7 이 하기 가운데 선택된 기이고:



[0132] 및 $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기 여기에 n' 은 상기 정의된 바와 같음.

[0133] 계속해서 이러한 보다 구체적 실시예에 따르면, 하기와 같이 본 발명은 보다 특히 화학식 (A1')의 화합물에 초

점을 맞춘다,



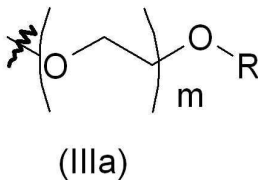
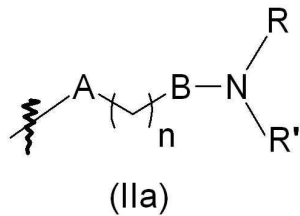
여기에:

R₃는 수소 원자, 메틸 기 또는 트리플루오로메틸 기, 및 유리하게는 메틸 기 또는 트리플루오로메틸 기이고,

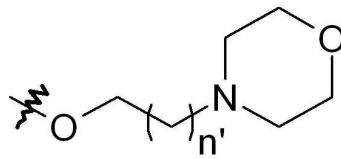
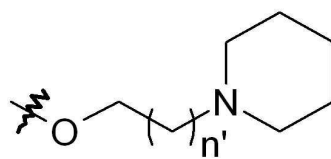
R₄는 수소 원자, NO₂ 기, NH₂ 기, 불소 원자, 메틸 기, -N-SO₂-N(CH₃)₂ 기, -N-SO₂-CH₃ 기, -N-C(=O)-CH₃ 기 또는 -N-C(=O)-NR_aR_b 기, 및 유리하게는 수소 원자 또는 NH₂ 기이고,

R₅는 수소 원자 또는 메틸 기,

R₇는 수소 원자, NH₂ 기, 또는 하기 가운데 선택된 기이다:



, -N-SO₂-N(CH₃)₂ 기, -N-SO₂-CH₃ 기, -N-C(=O)-CH₃ 기 및 -N-C(=O)-NR_aR_b 기, 및 유리하게는 -N-SO₂-N(CH₃)₂ 기, NH₂ 기 또는 하기 가운데 선택된 기이다:



n은 1, 2 또는 3, 및 유리하게는 2,

n'은 0, 1 또는 2 및 유리하게는 1,

m은 1 또는 2,

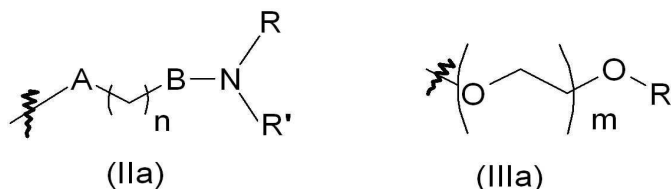
A, B, R, R', R_a 및 R_b는 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같음, 및

R₁₁은 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같고 유리하게는 수소 원자이고,

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나,

다만 R₅ 및 R₇는 수소 원자가 아니고, 또는 그렇지 않으면

다만 R₅는 수소 원자 및 R₇는 하기 가운데 선택되고



[0151] (IIa) (IIIa) , $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 및 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기 여기에 R, R', A, B, R_a, R_b, n 및 m은 상기 정의된 바와 같음, 또는 그렇지 않으면

[0152] 다만 R₇은 수소 원자 및 R₄는 -N-SO₂-N(CH₃)₂ 기, -N-SO₂-CH₃ 기, -N-C(=O)-CH₃ 기 및 -N-C(=O)-NR_aR_b 기 가운데 선택되고 여기에 R_a 및 R_b는 상기 정의된 바와 같음.

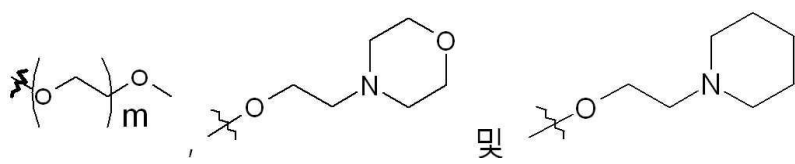
[0153] 또 다른 보다 구체적 실시예에 따르면, 하기와 같이 본 발명은 특히 화학식 (B1)의 화합물에 초점을 맞춘다.

[0154] 여기에:

[0155] R_0 , R_1 , R_4 , R_8 및 R_{11} 은 독립적으로 수소 원자이고,

[0156] R₉는 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기 또는 -O-CH₂-CH₂-OH 기,

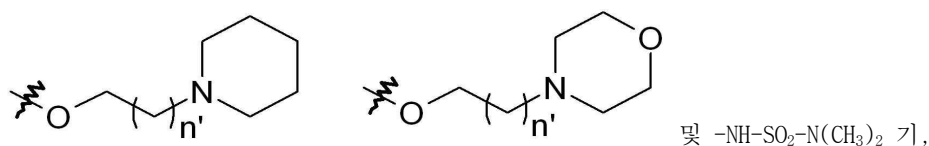
[0157] R₃는 수소 원자, 염소 원자, 또는 하기 가운데 선택된 기:



[0159] m은 1 또는 2 및 보다 바람직하게는 2,

[0160] R₅는 수소 원자 또는 메틸 기,

[0161] R₇은 수소 원자, NH₂ 기, 또는 R₈이 수소 원자일 때, R₇은 나아가 하기 가운데 선택된 기일 수 있다:



[0162] 및 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 가,

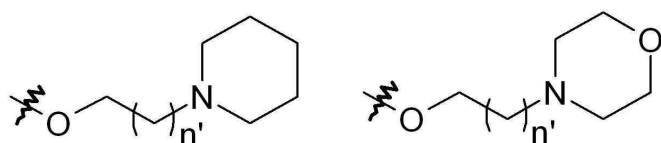
[0163] n'은 0, 1, 또는 2, 및 보다 바람직하게는 1, 및

[0164] R₁₀은 수소 원자 또는 염소 원자,

[0165] 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나,

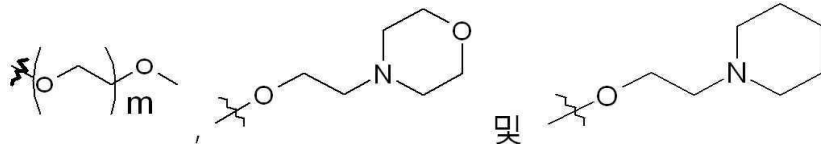
[0166] 다만 R₅, R₇, R₈ 및 R₁₀의 적어도 3개는 수소 원자와 다르고, 또는 그렇지 않으면

[0167] 다만 R₇는 하기 가운데 선택된 기이고:



[0168] 및 $-N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기 여기에 n' 은 상기 정의된 바와 같음, 또는 그렇지 않으면

[0169] 다만 R₃는 하기 가운데 선택되고:

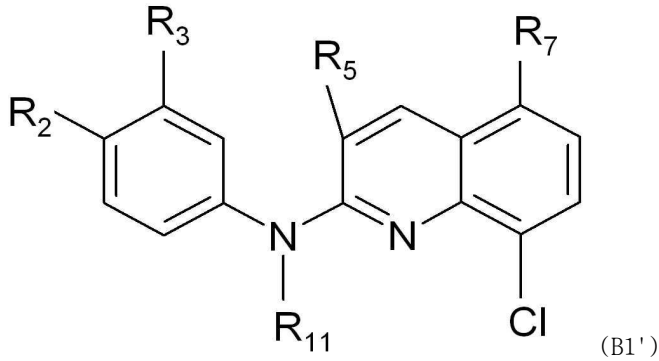


[0170]

, 여기에 m은 상기 정의된 바와 같음.

[0171]

계속해서 이러한 보다 구체적인 실시예에 따르면, 하기와 같이 본 발명은 보다 특히 화학식 (B1')의 화합물들에 초점을 맞춘다,



[0172]

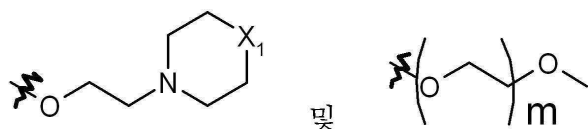
여기에:

[0173]

R₂는 수소 원자, 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, 또는 -O-CH₂-CH₂-OH 기 및 유리하게는 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, 또는 -O-CH₂-CH₂-OH 기이고,

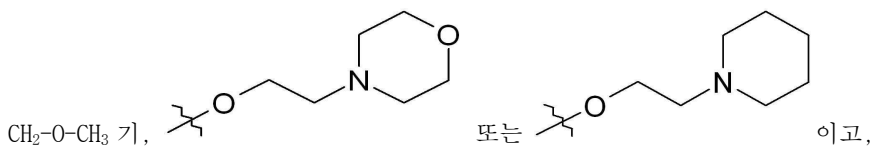
[0174]

R₃는 수소 원자, 염소 원자, 메톡시 기, 트리플루오로메톡시 기, 또는 하기 가운데 선택된 기이다:



[0176]

및 유리하게는 염소 원자, 수소 원자, -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-



[0177]

X₁은 0, N(CH₃) 또는 CH₂ 및 유리하게는 0 또는 CH₂,

[0178]

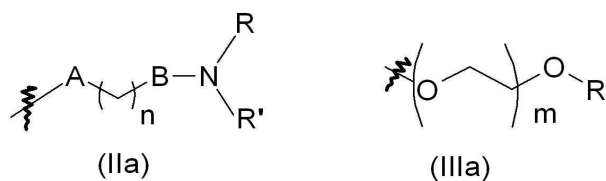
m은 1 또는 2 및 유리하게는 2,

[0179]

R₅는 수소 원자 또는 메틸 기,

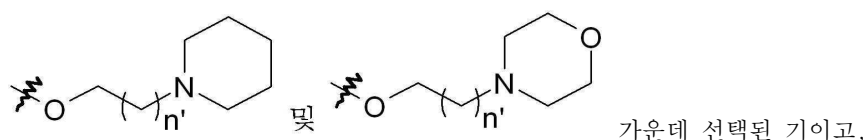
[0180]

R₇는 수소 원자, NH₂ 기, 또는 R₈이 수소 원자일 때, R₇은 하기 가운데 선택된 기:

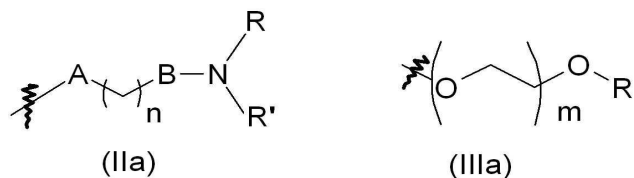


[0181]

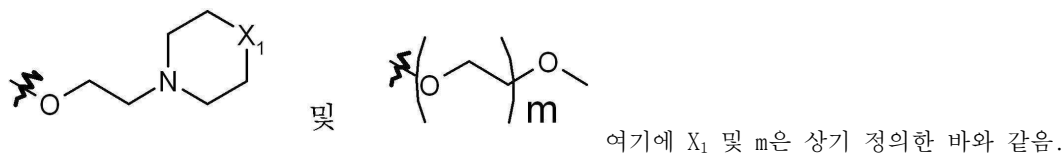
-N-C(=O)-NR_aR_b 기 및 유리하게는 수소 원자, NH₂ 기, -NH-SO₂-N(CH₃)₂ 기, 또는



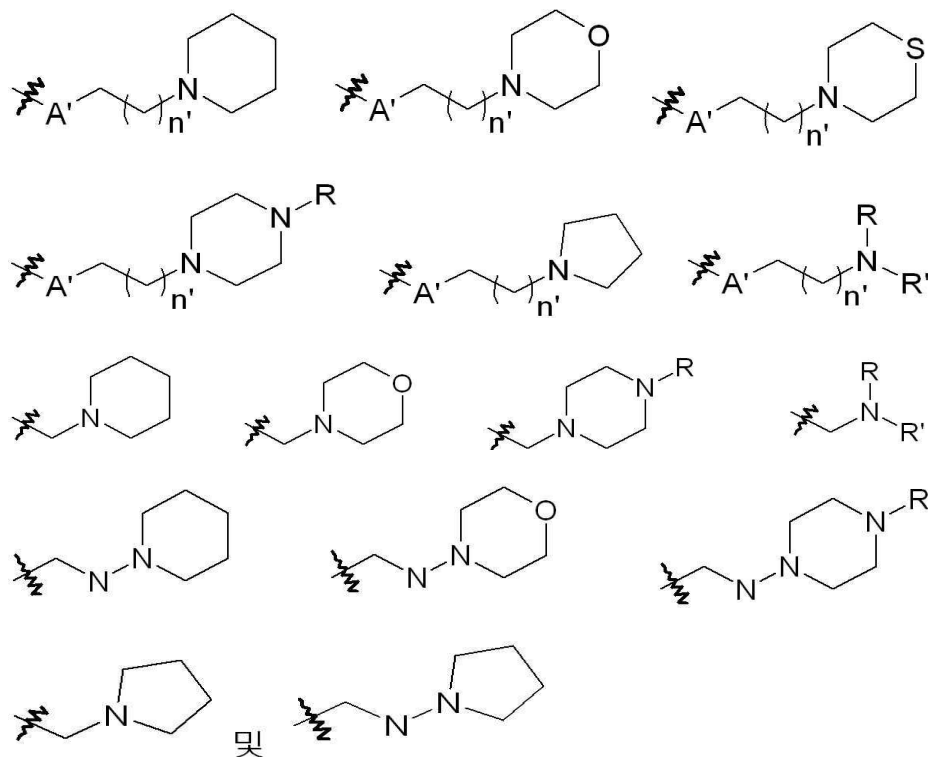
- [0182] n' 은 0, 1, 또는 2, 및 보다 바람직하게는 1,
 [0183] n 은 1, 2 또는 3, 및 유리하게는 2,
 [0184] R , R' , A , B , R_a 및 R_b 는 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같음, 및
 [0185] R_{11} 은 화학식 (I)에서 상기 정의된 바와 같고 유리하게는 수소 원자,
 [0186] 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나,
 [0187] 다만 R_5 및 R_7 은 수소 원자가 아니고, 또는 그렇지 않으면
 [0188] 다만 R_5 는 수소 원자 및 R_7 은 하기 가운데 선택된 기이고:



- [0189] , $N-SO_2-N(CH_3)_2$ 기, $-N-SO_2-CH_3$ 기, $-N-C(=O)-CH_3$ 기 및 $-N-C(=O)-NR_aR_b$ 기 여기에 R , R' , A , B , R_a , R_b , n 및 m 은 상기 정의한 바와 같음, 또는 그렇지 않으면
 [0190] 다만 R_7 은 수소 원자 및 R_3 은 하기 가운데 선택된 기이고:



- [0192] 바람직한 실시예에서, 화학식 (I), (A1), (B1), (A1') 및 (B1')의 상기 정의된 화합물들에서, 화학식 (IIa)의 기(group)는 하기 가운데 선택된 기이다 :



- [0198] 여기에 A' 은 0 또는 NH , n' 은 0, 1, 2, 3, 또는 4 및 R 과 R' 은 화학식 (I), (A1), (B1), (A1') 및 (B1')에서

상기 정의한 바와 같다. 바람직하게는, R_8 위치에서, 라디칼 A' 은 0이다.

- [0199] 본 발명의 바람직한 실시예에 따르면, 화학식 (I)의 신규한 화합물은, 하기로부터 선택된다:
- [0200] - (1) 8-클로로-5-(2-몰폴리노에톡시)-N-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-2-아민
- [0201] - (2) N2-(8-클로로-5-(2-몰폴리노에톡시)퀴놀린-2-일)-4-메틸피리딘-2,3-디아민
- [0202] - (3) 8-클로로-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)-N-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-2-아민
- [0203] - (4) 8-클로로-3-메틸-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)-N-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-2-아민
- [0204] - (5) N2-(8-클로로-3-메틸-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-2-일)-4-메틸피리딘-2,3-디아민
- [0205] - (6) N,N-디메틸-N'-[2-[(4-트리플루오로메틸피리딘-2-일)아미노]-8-클로로-5-퀴놀리닐]설파미드
- [0206] - (7) N,N-디메틸-N'-[2-[(4-트리플루오로메틸피리딘-2-일)아미노]-3-메틸-5-퀴놀리닐]설파미드
- [0207] - (8) 8-클로로-3-메틸-N2-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-2,5-디아민
- [0208] - (9) N,N-디메틸-N'-[2-[(4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)아미노]-8-클로로-3-메틸-5-퀴놀리닐]설파미드
- [0209] - (10) N'-[2-[(3-아미노-4-메틸피리딘-2-일)아미노]-8-클로로-5-퀴놀리닐] N,N-디메틸설파미드
- [0210] - (11) N'-[2-[(3-아미노-4-메틸피리딘-2-일)아미노]-8-클로로-3-메틸-5-퀴놀리닐]-N,N-디메틸설파미드
- [0211] - (12) N2-(3-아미노-4-메틸피리딘-2-일)-8-클로로-3-메틸퀴놀린-2,5-디아민
- [0212] - (13) N'-[2-[(3-아미노-4-메틸피리딘-2-일)아미노]-3-메틸-5-퀴놀리닐]-N,N-디메틸설파미드
- [0213] - (26) N-[3-메틸-2-[(4-트리플루오로메틸피리딘-2-일)아미노]-5-퀴놀리닐]-메탄설폰아미드
- [0214] - (14) 8-클로로-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)-N-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-2-아민
- [0215] - (15) 8-클로로-3-메틸-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)-N-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)퀴놀린-2-아민
- [0216] - (16) 8-클로로-N-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-2-아민
- [0217] - (17) 8-클로로-N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-5-(2-몰폴리노에톡시)퀴놀린-2-아민
- [0218] - (18) 8-클로로-N2-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-3-메틸퀴놀린-2,5-디아민
- [0219] - (19) N'-[2-[(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노]-3-메틸-5-퀴놀리닐]-N,N-디메틸설파미드
- [0220] - (20) N'-[2-[(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노]-8-클로로-5-퀴놀리닐]-N,N-디메틸설파미드
- [0221] - (21) N'-[2-[(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노]-8-클로로-3-메틸-5-퀴놀리닐]-N,N-디메틸설파미드
- [0222] - (22) 2-(4-((8-클로로퀴놀린-2-일)아미노)페녹시)에탄올
- [0223] - (23) 8-클로로-N-(4-메톡시-3-(2-몰폴리노에톡시)페닐)퀴놀린-2-아민
- [0224] - (24) 8-클로로-N-(4-메톡시-3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)페닐)퀴놀린-2-아민
- [0225] - (25) 8-클로로-N-(4-메톡시-3-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)퀴놀린-2-아민
- [0226] - (27) N-[2-[(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아미노]-3-메틸-5-퀴놀리닐]-메탄설폰아미드
- [0227] - 및 그들의 약학적으로 허용가능한 염.

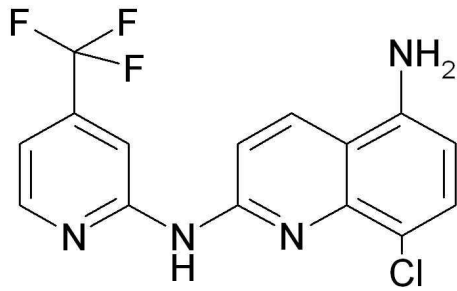
[0228] 본 발명은 따라서 화합물 (1) 내지 (27) 및 브롬화수소산염(hydrobromide), 타르타르산염(tartrate), 시트르산염(citrate), 트리플루오로아세테이트(trifluoroacetate), 아스코르브산염(ascorbate), 염화수소산염(hydrochloride), 타르타르산염(tartrate), 트리플레이트(triflate), 말레산염(maleate), 메실레이트

(mesylate), 포름산염(formate), 아세트산염(acetate) 및 푸마르산염(fumarate)과 같은 그들의 약학적으로 허용가능한 염으로 확장한다.

- [0229] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명의 대상-물질은 약제로서 용도를 위해, 화학식 (I), (A1), (A1'), (B1) 및 (B1')의 화합물에, 여기에 X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, 및 R₁₀은 화학식 (I), (A1), (A1'), (B1), 및 (B1')의 화합물에서 상기 정의한 바와 같고, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나, , 및 화합물 (1) 내지 (27) 중 하나 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나에 관한 것이다.
- [0230] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명의 대상-물질은 에이즈 예방, 억제 또는 치료를 위한 약물로서 용도를 위해, 상기 정의한 바와 같이 화학식 (I), (A1), (A1'), (B1) 및 (B1')의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나, 및 화합물 (1) 내지 (27) 중 하나 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나에 관한 것이다.
- [0231] 여기에서 사용된 것처럼 “예방” 용어는, 주어진 현상의, 다시 말해 본 발명에서, 에이즈와 같이 적어도 하나의 기형적 스플라이싱에 의한 결과인 질병, 발병의 위험을 감소시킴 또는 발생을 늦춤을 의미한다.
- [0232] 발명의 화합물들은 자유 염기 또는 약학적으로 허용가능한 산과 함께 염이 추가된 형태로 존재할 수 있다.
- [0233] 화학식 (I)의 화합물의 적절한 생리적으로 허용가능한 산 추가 염은 브롬화수소산염, 타르타르산염, 시트르산염, 트리플루오로아세테이트, 아스코르브산염, 염화수소산염, 타르타르산염, 트리플레이트, 말레산염, 메실레이트, 포름산염, 아세트산염 및 푸마르산염을 포함한다.
- [0234] 화학식 (I), (A1), (A1'), (B1) 및 (B1')의 화합물들 및 또는 그들의 염은 용매 화합물 또는 수화물을 형성할 수 있고 발명은 모든 그러한 용매 화합물 및 수화물을 포함한다.
- [0235] "수화물" 및 "용매 화합물" 용어는 단순히, 수화물 또는 용매 화합물의 형태로 있을 수 있는, 즉 하나 또는 그 이상의 물 또는 용매 분자들과 결합 또는 조합된, 발명에 따른 화합물들 (I)을 의미한다. 이는 단지 그러한 화합물들의 화학적 특징으로, 이러한 형태의 모든 유기 화합물에 적용될 수 있다.
- [0236] 본 발명의 맥락에서, 용어:
- [0237] - “할로젠”은 염소, 불소, 브롬, 또는 요오드를 의미하는 것으로 이해되고, 특히 염소, 불소 또는 브롬을 나타낸다.,
- [0238] - 여기에 사용된 “(C₁-C₅)알킬”은 각각 C₁-C₅ 보통, 2차 또는 3차 포화 탄화수소를 나타낸다. 실시예들은 그러나 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 부틸, 펜틸에 한정되지 않음,
- [0239] - 여기에 사용된 “(C₃-C₆)사이클로알킬”은 각각 고리형 포화 탄화수소를 나타낸다. 실시예들은 그러나 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실에 한정되지 않음,
- [0240] - 여기에 사용된 “(C₁-C₅)알콕시”는 각각 0-(C₁-C₅)알킬 절반을 나타내고, 여기에 알킬은 상기 정의한 바와 같다. 실시예들은 그러나 메톡시, 에톡시, 1-프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, 펜톡시에 한정되지 않음.
- [0241] - “플루오로알킬 기” 및 “플루오로알콕시 기”는 상기 정의된 바와 같이 각각 알킬기 및 알콕시 기를 나타내고, 상기 기들은 적어도 하나의 불소 원자에 의해 치환된다. 실시예들은 트리플루오로메틸 또는 퍼플루오로프로필(perfluoropropyl)과 같은, 퍼플루오로알킬(perfluoroalkyl) 기들이다.
- [0242] - 여기에 사용된 “포화된 5- 또는 6-원자 헤테로사이클”은 각각 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 포화된 고리를 나타낸다. 실시예들은 그러나 모폴린(morpholine), 피페라진(piperazine), 티오모폴린(thiomorpholine), 피페리딘(piperidine), 피롤리딘(pyrrolidine)에 한정되지 않음,
- [0243] - “환자”는 인간들 또는 고양이나 개와 같은 포유류에 확장될 수 있다.
- [0244] 화학식 (I), (A1), (A1'), (B1) 및 (B1')의 화합물은 하나 또는 그 이상의 비대칭 탄소 원자를 포함할 수 있다. 그들은 그러므로 거울상이성질체(enantiomers) 또는 부분입체이성질체(diastereoisomers)의 형태로 존재할 수 있다. 이들 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 그들의 혼합물, (라세믹 혼합물 포함), 은 본 발명의 범주에 포함된다.

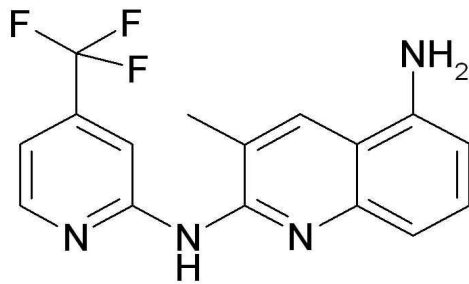
[0245] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명의 대상-물질은 하기 가운데 선택된 것과 같은 화합물에 관한 것이다:

[0246] (i)



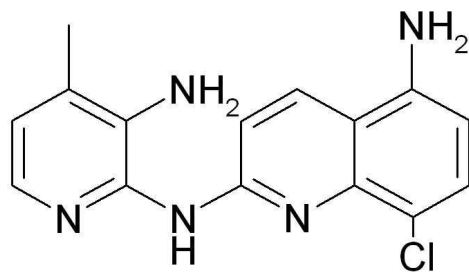
[0247]

[0248] (ii)



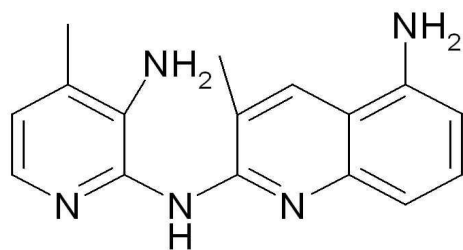
[0249]

[0250] (iii)



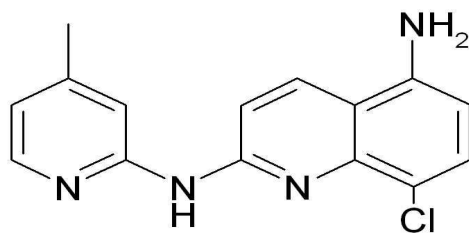
[0251]

[0252] (iv)



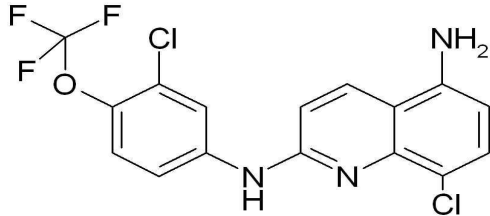
[0253]

[0254] (v)



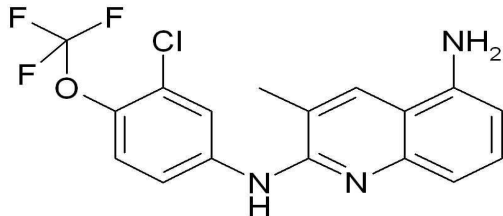
[0255]

[0256] (vi)



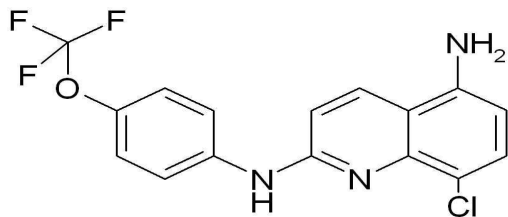
[0257]

[0258] (vii)



[0259]

[0260] (viii)



[0261]

, 또는, 브롬화수소산염, 타르타르산염, 시트르산염, 트리플루오로아세트산염, 아스코르브산염, 염화수소산염, 타르타르산염, 트리플레이트, 말레산염, 메실레이트, 포름산염, 아세트산염 및 푸마르산염과 같은, 그들의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나.

[0262]

또 다른 양태에 따르면, 본 발명의 대상-물질은, 약제로서 용도를 위한, 화합물 (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) 또는 (viii) 또는 그들의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나이다.

[0263]

또 다른 양태에 따르면, 본 발명의 대상-물질은, 에이즈 억제, 예방 또는 치료를 위해 약물로서 용도를 위한, 화합물 (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) 또는 (viii) 또는 그들의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나이다.

[0264]

본 발명의 신규한 화합물, 즉 화학식 (I), (A1), (B1), (A1') 및 (B1')의 화합물, 화합물 (1) 내지 (27) 중의 하나 또는 그들의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나, 및 화학식 (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) 또는 (viii)의 특정 화합물들은 에이즈를 억제, 예방 또는 치료하기 위한 약물로서 유용할 뿐만 아니라 조로 (premature aging)의 억제, 예방 또는 치료 및 암의 억제, 예방 또는 치료에 유용하며, 더욱 구체적으로 결장 직장 암(colorectal cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 비-소 세포 폐암(lung cancer including non-small cell)을 포함한 폐암(lung cancer), 유방암(breast cancer), 방광암(bladder cancer), 담낭암(gall bladder cancer), 간암(liver cancer), 갑상선암(thyroid cancer), 흑색종(melanoma), 자궁경부암(uterine/cervical cancer), 식도암(oesophageal cancer), 신장암(kidney cancer), 난소암(ovarian cancer), 전립선암(prostate cancer), 두경부암(head and neck cancer) 및 위암(stomach cancer), 등의 억제, 예방 또는 치료에 유용하다.

[0265]

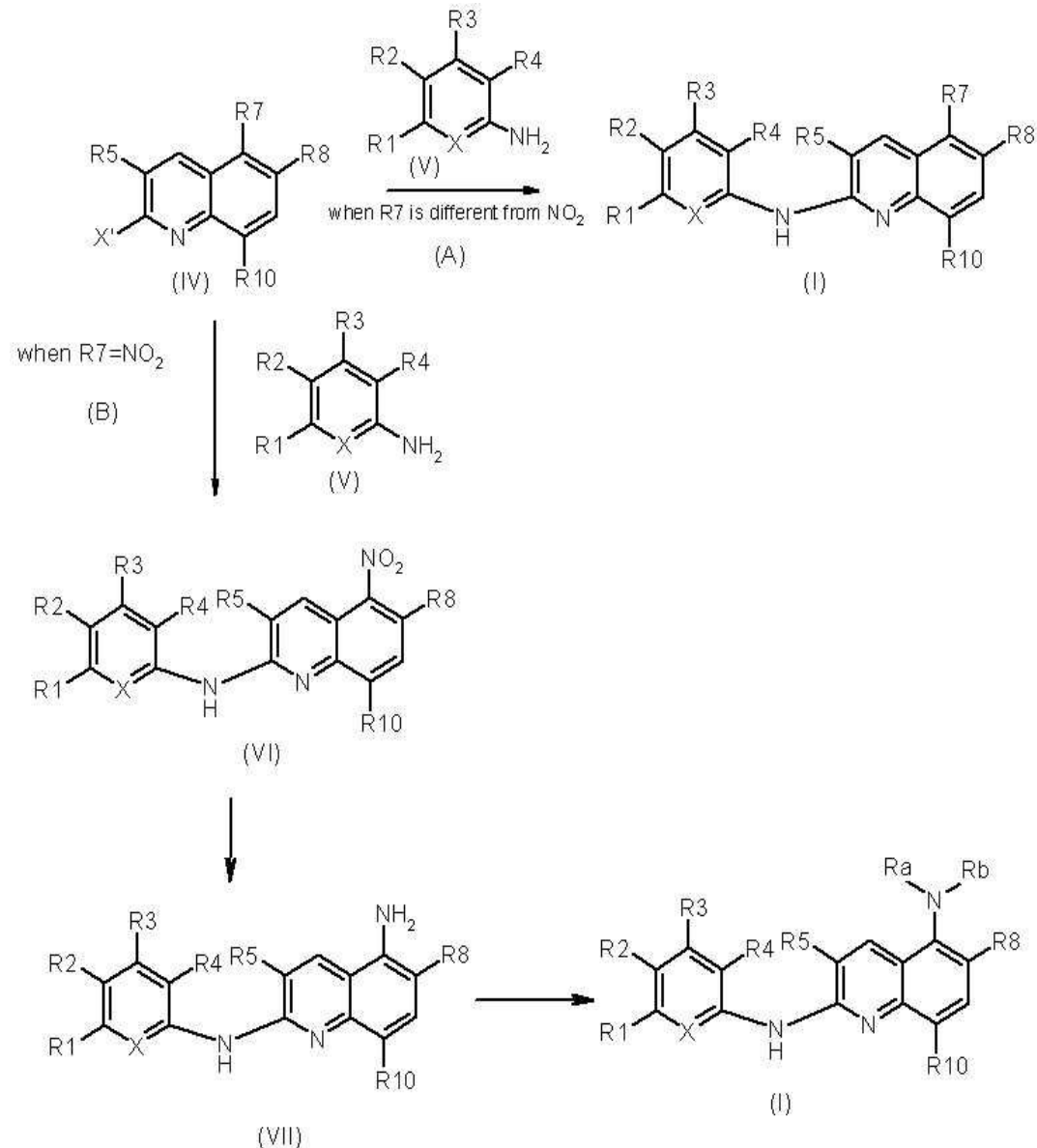
본 발명의 일 양태에 따르면 상기 화합물은 조로 및 핵 라민 A 유전자(nuclear lamin A gene)의 비정상적 스플라이싱과 관련되어 있을 가능성이 있는 질병을 억제, 예방 및/또는 치료하는 데에 유용할 수 있다. 모두 중에서, 상기 질병에 Hutchinson Guilford Progeria Syndrome (HGPS), 선천성 조로증(progeria), HIV 감염과 관련된 조로(premature aging), 근위축증(muscular dystrophy), Charcot-Marie-Tooth 장애(disorder), 워너 증후군(Werner syndrome) 뿐만 아니라, 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 인슐린 저항성 제2형 당뇨병(insulin resistant type II diabetes), 백내장(cataract), 골다공증(osteoporosis) 및 제한적 피부병증(restrictive

dermopathy)과 같은 피부 노화가 포함될 수 있다.

[0266] 본 발명의 화합물은 본 기술분야의 통상의 기술자에 의해 실행된 유기 합성의 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 하기 개괄된 일반적 반응 시퀀스는 본 발명의 화합물을 제조하는 데에 유용한 일반적 방법을 나타내며 범주 또는 유용성에 제한되는 것을 의미하는 것은 아니다.

[0267] 일반적인 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식(scheme) 1에 따라 제조될 수 있다.

[0268] 상기 반응식에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물을 회수하는 데에 두가지 경로가 이용가능하다.



[0269]

[0270] 반응식(Scheme) 1

[0271] (A) 경로는 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X, R₇, R₈ 및 R₁₀이 상기 정의된 바와 같고 R₇이 -NO₂ 또는 -NR_aR_b(R_a 및 R_b가 상기 정의된 바와 같음)와 다른 화학식 (I)의 화합물을 얻기 위해서, R₅, R₇, R₈ 및 R₁₀이 상기 정의된 바와 같고, X'은 염소 원자 또는 브롬 원자, 및 R₇은 -NO₂와 다른 화학식 (IV)의 화합물로부터 수행된다.

[0272] (B) 경로는 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X, R₈ 및 R₁₀이 상기 정의된 바와 같고 R₇이 -NO₂ 또는 -NR_aR_b(R_a 및 R_b가 상기 정의된 바와 같음)인 화학식 (I)의 화합물을 얻기 위해서, R₅, R₈ 및 R₁₀이 상기 정의된 바와 같고, X'은 염소 원자

또는 브롬 원자, 및 R₇은 -NO₂인 화학식 (IV)의 화합물로부터 수행된다.

[0273]

(A) 경로에 따르면, 화학식 (IV)의 화합물을 *tert*-부탄올과 같은 양성자성 용매(protic solvent)에 넣는다. 그 다음 R₁, R₂, R₃, R₄, 및 X가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (V)의 화합물을, Cs₂CO₃ 또는 K₂CO₃와 같은 무기 염기의 존재 하에서 화학식 (IV)의 화합물의 관점에서 1 내지 1.5의 몰 비(molar ratio)로, 화학식 (IV)의 화합물의 총량 대비 2mol% 내지 10mol% 양으로 X-포스 (2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl)) 또는 잔트포스 (4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene))와 같은 디포스파인의 존재하에서 1 내지 2의 몰 비로, 그리고 화학식 (IV)의 화합물의 총량 대비 2 mol% 내지 10mol% 양으로 Pd(OAc)₂ 또는 Pd₂dba₃와 같은, 촉매의 존재하에서, 첨가한다. 이후, 상기 반응 혼합물을 80 내지 120℃의 온도, 예를 들어 90℃에서 가열하고, 불활성 기체(inert gas) 및 예를 들어 아르곤 하에서, 15 내지 25 시간 동안, 예를 들어 20 시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔여물은 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매로 희석하였다. 유기상은 물로 세척하고, 다른 용기에 옮겨 황산 마그네슘으로 건조한다. 최종적으로 고형물은 화학식 (I)의 화합물 또는, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X, R₈ 및 R₁₀이 상기 정의된 바와 같은 화학식 (VI)의 화합물을 제공하기 위해 밤새 진공 건조한다. R₀ 또는 R₁ 또는 R₂ 또는 R₃ 또는 R₄가 -NO₂일 때, 그 다음 환원 단계가 (B) 경로 아래에 묘사된것 처럼 수행된다.

[0274]

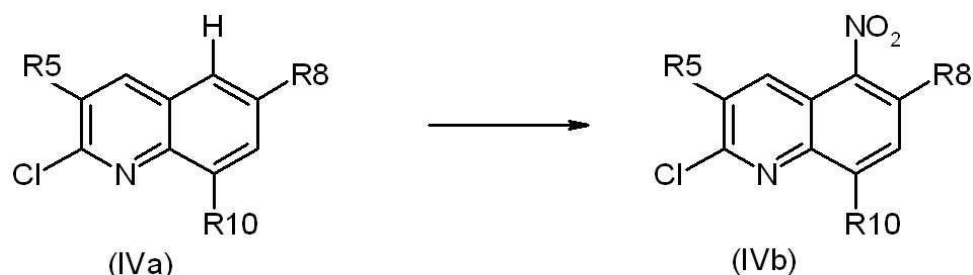
화학식 (IV) 및 (V)의 시작 화합물은 상업적으로 이용가능하거나 본 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

[0275]

(B) 경로에 따르면, 화학식 (VI)의 화합물 및 염화제일주석 2수화물(tin (II) chloride dihydrate)을 3 내지 8 당량 비율로 에탄올과 같은 양성자성 용매에 넣는다. 이후, 상기 반응 혼합물을 40 내지 80℃의 온도, 예를 들어 60℃에서 가열하고, 15 내지 25시간 동안, 예를 들어 20시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔여물은 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매로 희석한다. 유기상은 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X, R₈ 및 R₁₀가 상기 정의한 바와 같은 화학식 (VII)의 화합물을 제공하기 위해, 1N NaOH 수용액으로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축한다.

[0276]

R₇이 니트로 기인 화학식 (IV)의 화합물을, (즉 R₅, R₈ 및 R₁₀이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (IVb)의 화합물), 얻기 위해 반응식 2에서 묘사된 반응이 수행될 수 있다.



[0277]

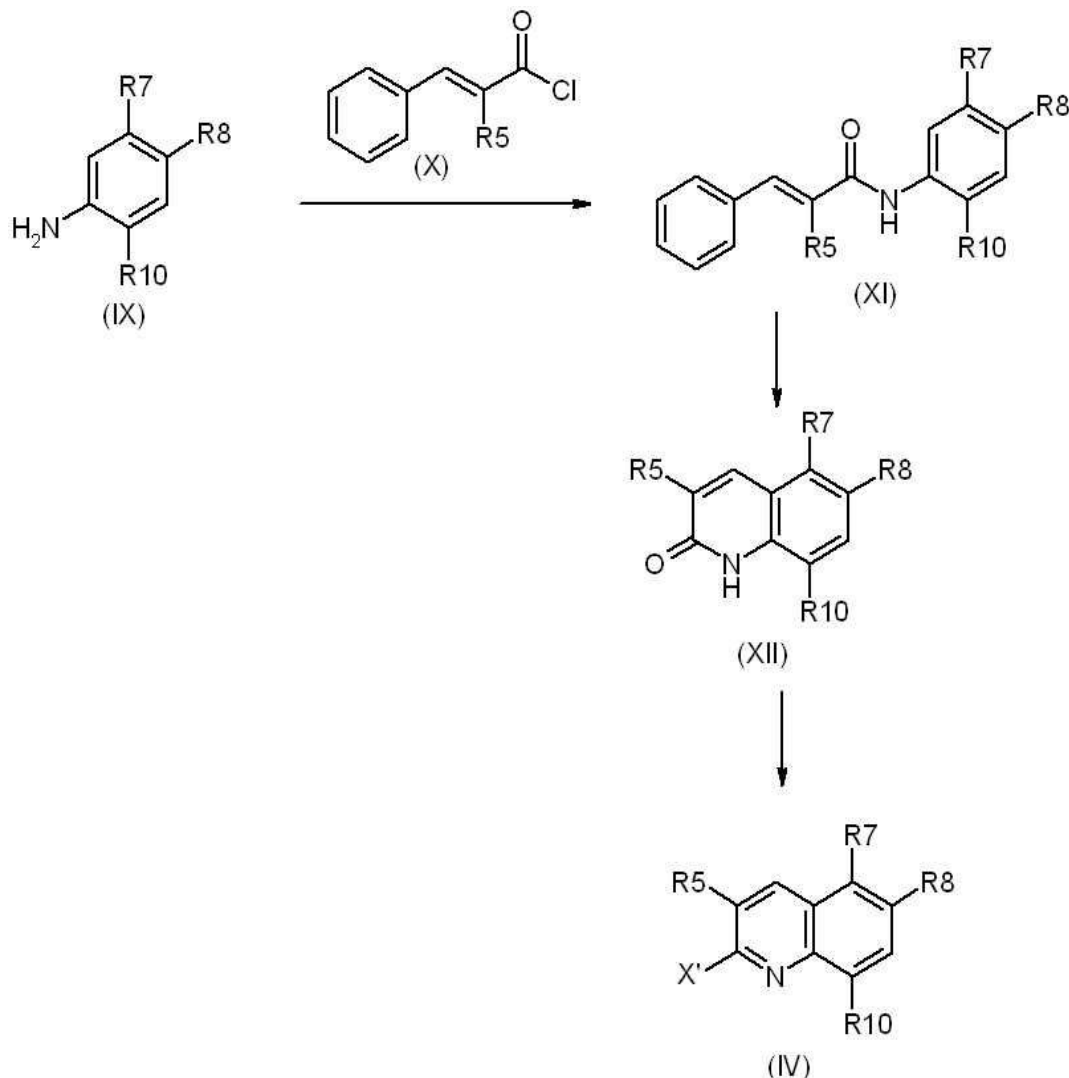
[0278]

반응식 2

[0279]

반응식 2에 따르면, R₅, R₈ 및 R₁₀이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (IVa)의 화합물을 황산에 넣는다. 질산의 혼합물을 3 내지 8 당량 비율로, 예를 들어 6 당량, 및 황산을 1 내지 4 당량의 비율로, 예를 들어 2 당량, 0℃에서 첨가한다. 이후, 상기 반응 혼합물을 30 내지 80℃의 온도, 예를 들어 40℃에서 가열하고, 15 내지 60분 동안, 예를 들어 30분 동안 교반한다. 화학식 (IVb)의 화합물을 제공하기 위해 물이 그다음 첨가되고, 고형물은 여과 및 건조되어 수집된다.

[0280] 화학식 (IV)의 화합물을 얻기 위해, 하기 반응의 순서가 반응식 3 아래에 보여진 것처럼 수행될 수 있다.



[0281]

[0282] 반응식 3

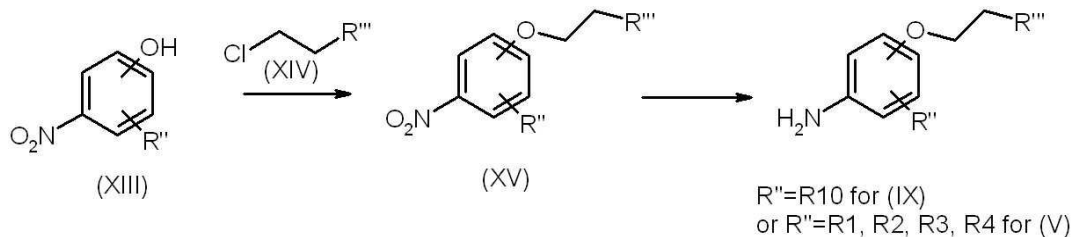
[0283] R_7 , R_8 및 R_{10} 이 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IX)의 화합물을 1 내지 2의 몰 비로, Cs_2CO_3 또는 K_2CO_3 와 같은 무기 염기가 있는 아세톤 및 물의 혼합물에 넣는다. 0°C 에서, R_5 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 (X)의 화합물을 화학식 (IX)의 화합물의 관점에서 1 내지 1.5의 몰 비로 넣는다. 상기 반응 혼합물은 상온에서 웜-업(warm-up)하도록 허용되고 2시간 내지 18시간 동안, 예를 들어 18시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물은 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매로 추출한다. 유기상은 R_5 , R_7 , R_8 및 R_{10} 이 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XI)의 화합물을 위해, 다른 용기에 옮기고, 황산마그네슘으로 건조하며, 여과하고 감압 하에서 농축한다.

[0284] 화학식 (XI)의 화합물은 5 및 10의 몰 비로, 예를 들어 6, 염화알루미늄(aluminium trichloride)이 있는 클로로벤젠과 같은 비양성자성 용매에 넣는다. 이후, 상기 반응 혼합물을 100 내지 150°C 의 온도, 예를 들어 125°C 에서 가열하고, 1 내지 4시간 동안, 예를 들어 2시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 물 및 얼음 혼합물로 희석하고 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매로 추출한다. 유기상은 R_5 , R_7 , R_8 및 R_{10} 이 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XII)의 화합물에, 다른 용기에 옮기고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축한다.

[0285] 화학식 (XII)의 화합물은 POCl_3 가 2 내지 10의 몰 비로 있는, 예를 들어 5, 및 염화트리에틸벤질암모늄(triethylbenzylammonium chloride)이 2 내지 10의 몰 비로 있는, 예를 들어 5, 아세트니트릴과 같은 비양성자성 용매에 넣는다. 이후, 상기 반응 혼합물을 100 내지 120°C 의 온도, 예를 들어 120°C 에서 가열하고, 1 내지 4시간 동안, 예를 들어 3시간 동안 교반한다. 이후, 상기 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔여물에 물을 첨가한

후, 15 내지 60분 동안, 예를 들어 30분 동안, 상온에서 교반한다. 이후, 결과 침전물은 물로 세척하고 화학식 (IV)의 화합물을 제공하기 위해 여과한다.

[0286] 방향족 고리에 산소 원자로 사슬 연결된 화학식 (V)의 화합물(반응식 1) 또는 화학식 (IX)의 화합물(반응식 3)은, 하기와 같이 반응식 4에 따라 얻어진다.



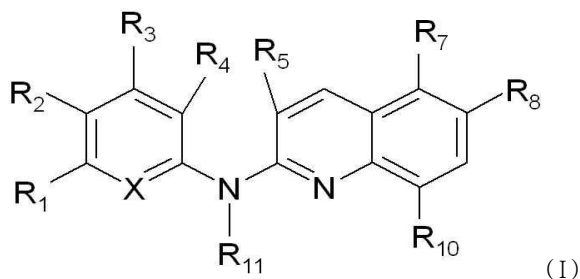
[0287]

[0288] **반응식 4**

[0289] R''이 반응식 4에서 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XIII)의 화합물을, N,N-디메틸포름아미드와 같은 극성 용매에 넣는다. R'''은 -(O-CH₂-CH₂)_f-O-R 또는 -B-NRR', f는 0, 1 또는 2 및 B, R 및 R'은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XIV)의 화합물은, 물 비가 1 내지 2인 Cs₂CO₃ 또는 K₂CO₃와 같은 유기 염기가 있고, 비율이 1.5 내지 3인 예를 들어 2.2 당량인 요오드화 칼륨이 있는, 화학식 (XIII)의 화합물의 관점에서 1 내지 1.5 물 비로 그다음 첨가한다. 이후, 상기 반응 혼합물을 60 내지 100℃의 온도, 예를 들어 80℃에서 가열하고, 15 내지 25시간 동안, 예를 들어 20시간 동안 교반한다. 이후, 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 결과 잔여물은 에틸아세테이트와 같은 유기 용매로 회석한다. R'' 및 R'''이 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XV)의 화합물을 제공하기 위해 유기상을 1% NaOH 수용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축한다.

[0290] 화학식 (XV)의 화합물 및 3 내지 8 당량 비율의 염화제일주석 2수화물(tin (II) chloride dihydrate)을 에탄올과 같은 양성자성 용매에 넣는다. 이후, 상기 반응 혼합물을 40 내지 80℃의 온도, 예를 들어 60℃에서 가열하고, 15 내지 25시간 동안, 예를 들어 20시간 동안 교반한다. 이후, 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 결과 잔여물은 에틸아세테이트와 같은 유기 용매로 회석한다. 화학식 (V) 또는 (IX)의 화합물을 제공하기 위해 유기상을 1N NaOH 수용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축한다.

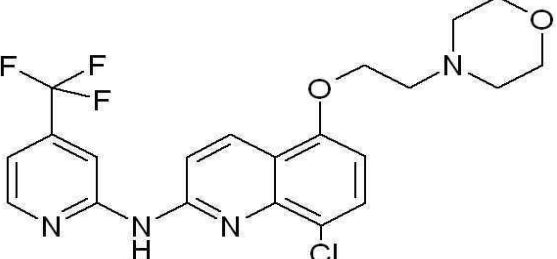
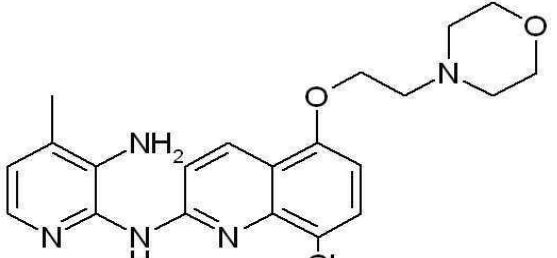
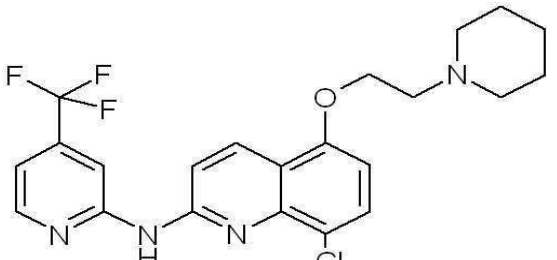
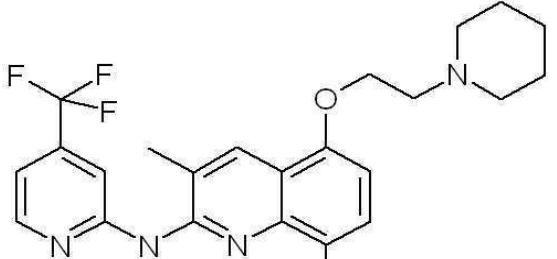
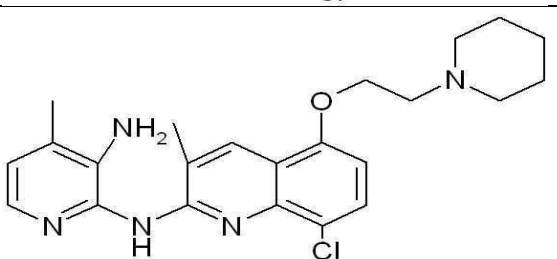
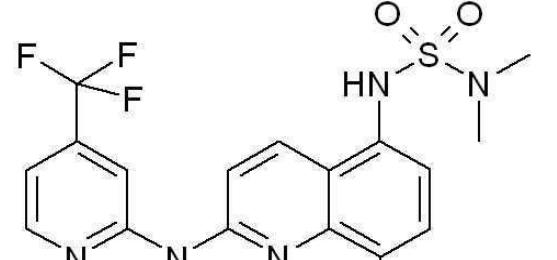
[0291] 본 발명에 따른 화학식 (I)의 몇몇 화합물의 화학 구조 및 분광 데이터(spectroscopic data)는 하기 표 I 및 표 II에 각각 기재하였다.

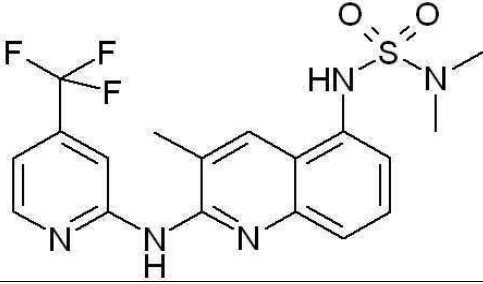
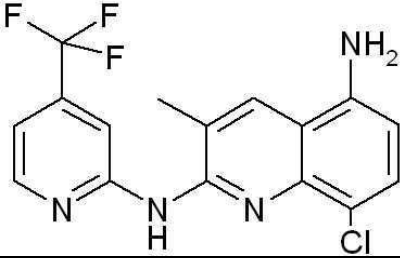
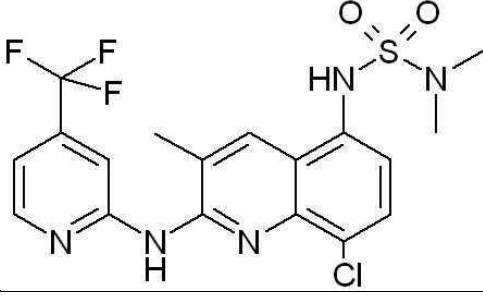
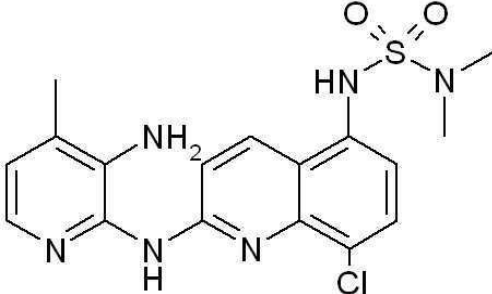
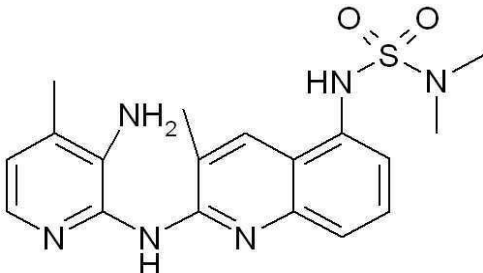
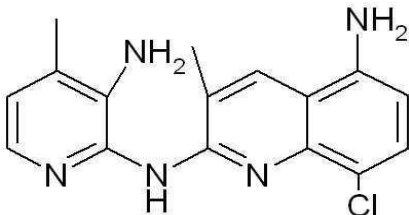


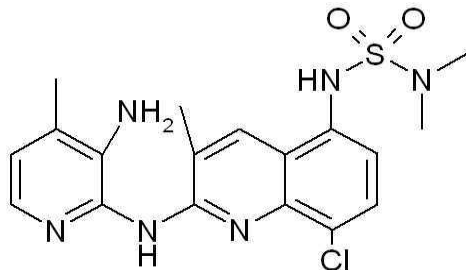
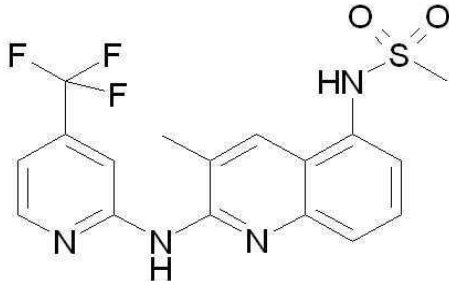
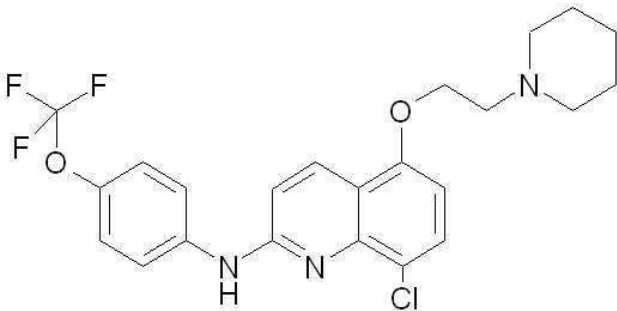
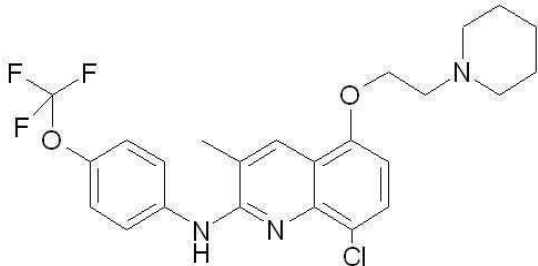
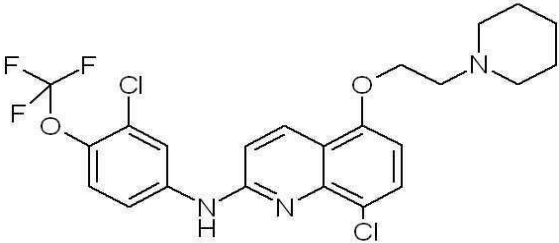
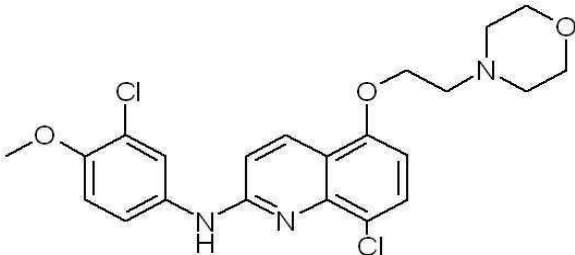
[0292]

표 1

[0293]

화학식 (A1)	
1	
2	
3	
4	
5	
6	

7	
8	
9	
10	
11	
12	

13	
26	
화학식 (B1)	
14	
15	
16	
17	

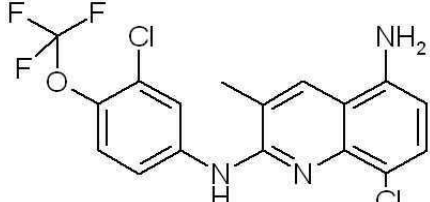
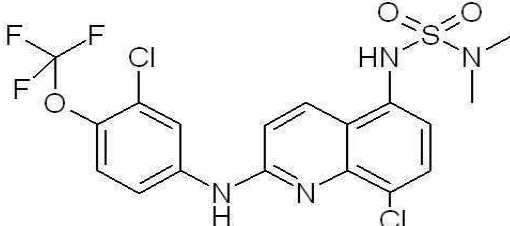
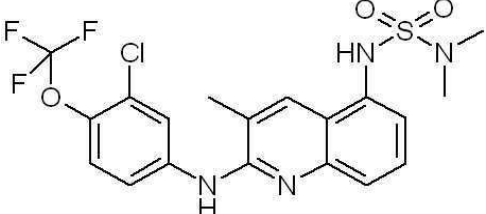
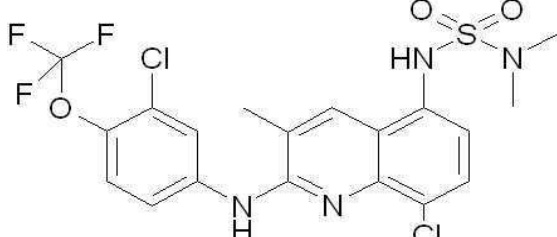
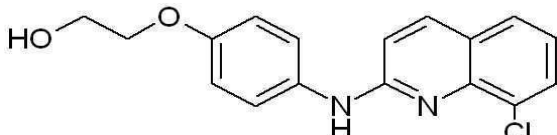
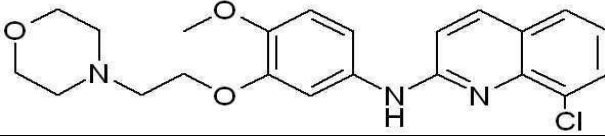
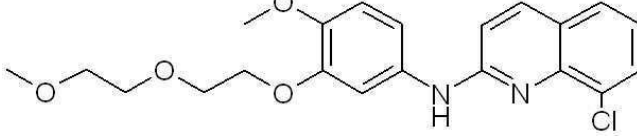
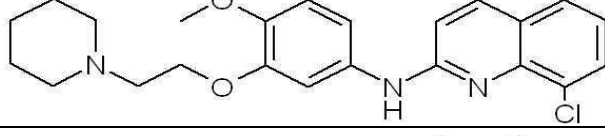
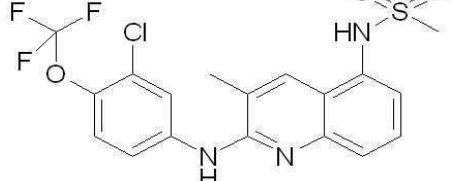
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
27	

표 2

[0294]

Ex	특징
1	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.55 (s, 1H), 8.49 – 8.37 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 4.7, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.0, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 4.27 (t, <i>J</i> = 5.6, 2H), 3.81 – 3.69 (m, 4H), 2.93 (t, <i>J</i> = 5.7, 2H), 2.70 – 2.58 (m, 4H) ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) δ 154.14, 153.54, 152.65, 148.80, 143.96, 140.86, 133.52, 129.83, 123.39, 117.53, 112.69, 104.06, 67.19, 66.98, 57.75, 54.36 [M+H] ⁺ = 453.2
2	¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.29 (d, <i>J</i> = 8.0, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 5.4, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.6, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 9.7, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 3.6, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 9.0, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.71 (s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.25 (s, 3H) [M+H] ⁺ = 414.2
3	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.56 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 6.2, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.6, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.5, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.0, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.59 (s, 4H), 1.64 (s, 5H), 1.48 (s, 2H) ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) δ 153.5, 152.7, 148.5, 143.6, 133.3, 129.7, 123.0, 117.2, 113.0, 112.9, 112.4, 109.6, 103.7, 66.0, 57.6, 54.9, 25.7, 23.5 [M+H] ⁺ = 451.1
4	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.78 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 5.1, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 5.0, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 4.27 (t, <i>J</i> = 5.9, 2H), 2.94 (t, <i>J</i> = 5.8, 2H), 2.62 (s, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.66 (s, 5H), 1.48 (s, 2H) ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) δ 148.4, 132.2, 128.5, 113.3, 109.9, 103.7, 66.6, 57.6, 54.9, 25.7, 23.6, 17.3 [M+H] ⁺ = 465.2
5	[M+H] ⁺ = 426.2
6	[M+H] ⁺ = 446.1
7	[M+H] ⁺ = 426.1
8	[M+H] ⁺ = 353.1
9	[M+H] ⁺ = 460.1
10	[M+H] ⁺ = 407.1
11	[M+H] ⁺ = 387.2
12	[M+H] ⁺ = 314.1
13	[M+H] ⁺ = 421.2
26	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.30 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.1, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.1, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> = 7.9, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.9, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 5.0, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.54 (s, 3H) [M+H] ⁺ = 397.2

14	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.32 (d, <i>J</i> = 9.0, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.9, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.5, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 9.0, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.5, 1H), 4.24 (t, <i>J</i> = 5.8, 2H), 2.90 (t, <i>J</i> = 5.8, 2H), 2.58 (s, 4H), 1.63 (s, 4H), 1.46 (s, 2H) ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) δ 153.4, 144.0, 138.6, 133.0, 129.5, 121.9, 120.3, 116.8, 111.4, 103.1, 66.6, 57.6, 54.9, 25.8, 23.6 [M+H] ⁺ = 466.1
15	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.20 - 8.11 (m, 3H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.9, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.60 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.65 (s, 4H), 1.47 (s, 2H) ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) δ 153.19, 152.81, 143.89, 143.15, 139.19, 131.96, 128.43, 122.75, 121.93, 120.09, 119.28, 117.33, 103.50, 67.40, 66.94, 58.06, 55.32, 26.20, 24.35, 17.75. [M+H] ⁺ = 480.2
16	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 2.0, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 1.9, 9.1, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.8, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 5.7, 2H), 2.91 (t, <i>J</i> = 5.7, 2H), 2.59 (s, 4H), 1.64 (s, 4H), 1.46 (s, 2H). [M+H] ⁺ = 500.0
17	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.31 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.8, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 9.1, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.8, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.5, 1H), 4.25 (t, <i>J</i> = 5.4, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 2.92 (t, <i>J</i> = 5.5, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 5H) ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) δ 156.13, 154.04, 153.27, 143.58, 136.51, 132.15, 129.06, 123.71, 122.89, 118.50, 116.18, 104.15, 100.01, 67.00, 66.85, 57.54, 56.39, 54.17. [M+H] ⁺ = 448.2
18	[M+H] ⁺ = 402.1
19	[M+H] ⁺ = 495.0
20	[M+H] ⁺ = 475.1
21	[M+H] ⁺ = 509.1
22	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 8.8, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 1.2, 7.6, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 1.0, 8.0, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 4.8, 12.7, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.8, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.8, 2H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8.8, 2H), 4.93 - 4.84 (m, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 2H)
23	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 1.9, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 1.2, 7.6, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 1.0, 7.9, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> = 7.8, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.6, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 2.9, 8.8, 2H), 4.29 (t, <i>J</i> = 6.1, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 - 3.68 (m, 4H), 2.88 (t, <i>J</i> = 6.1, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 4H) [M+H] ⁺ = 414.1
24	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.86 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.2, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 1.2, 7.6, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 1.1, 8.0, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> = 7.8, 1H), 7.05 (td, <i>J</i> = 2.3, 8.8, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.9, 2H), 4.30 (dd, <i>J</i> = 3.8, 9.0, 2H), 3.92 (t, <i>J</i> = 5.1, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.38 (d, <i>J</i> = 1.8, 3H) [M+H] ⁺ = 403.2

25	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, J = 8.9, 1H), 7.82 (d, J = 2.0, 1H), 7.70 (d, J = 7.6, 1H), 7.55 (d, J = 7.9, 1H), 7.19 (t, J = 7.8, 1H), 6.99 (dd, J = 2.3, 8.5, 1H), 6.87 (d, J = 8.8, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.27 (t, J = 6.4, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.87 (t, J = 6.4, 2H), 2.54 (s, 4H), 1.61 (s, 4H), 1.45 (d, J = 5.2, 2H) [M+H] ⁺ = 412.1
27	[M+H] ⁺ = 446.1

발명의 효과

[0295] 본 발명은 스플라이싱 과정 중의 변화로 인한 질병의 치료에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0296] 하기 실시예는 실례로 제공되는 것이며 이로써 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0297] 하기 실시예는 본 발명에 따른 몇몇 화합물의 제조법을 상세히 예시한 것이다. 수득한 생산물의 구조는 NMR 스펙트라(spectra)로 확인하였다.

[0298] 실시예

실시예 1

[0299] : 표 I의 화합물 (2)

[0300] 4-클로로-3-니트로페놀 (5 g, 28.8 mmol, 1 eq.)을 4-(2-클로로-에틸)모폴린 (16 g, 86.4 mmol, 3 eq.), Cs_2CO_3 (65 g, 0.20 mmol, 7 eq.), KI (10.5 g, 63.4 mmol, 2.2 eq.)과 함께 디메틸 포름아미드 (96 mL)에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 80°C 에서 가열하고 20시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 결과 잔여물은 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기상은 1% NaOH 수용액으로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 4-(2-(4-클로로-3-니트로페녹시)에틸)모폴린 (7.5 g, 96%)을 수득하기 위해 결과 잔여물을 실리카 젤 위 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0301] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, J = 4.5, 1H), 7.41 (d, J = 1.3, 1H), 7.08 (dd, J = 2.9, 9.0, 1H), 4.14 (t, J = 5.6, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 4H), 2.82 (t, J = 5.6, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 4H).

[0302] 4-(2-(4-클로로-3-니트로페녹시)에틸)모폴린 (7.5 g, 28.0 mmol, 1 eq.) 및 염화제일주석 2수화물 (33 g, 146.9 mmol, 5 eq.)을 EtOH (280 mL)에 넣고, 60°C에서 가열 및 19시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 결과 잔여물은 에틸 아세테이트로 희석하였다. 2-클로로-5-(2-몰폴리노에톡시)아닐린 (5.8 g, 80%)을 수득하기 위해, 유기상은 1N NaOH 수용액으로 세척하고, MgSO_4 로 건조, 여과하고 감압 하에서 농축하였다.

[0303] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, J = 8.7, 1H), 6.31 (d, J = 2.8, 1H), 6.25 (dd, J = 2.8, 8.7, 1H), 4.02 (d, J = 5.7, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 4H), 2.76 (t, J = 5.7, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 4H).

[0304] 2-클로로-5-(2-몰폴리노에톡시)아닐린 (1.9 g, 7.4 mmol, 1 eq.)을 K_2CO_3 (2.1 g, 14.4 mmol, 2 eq.)이 있는 아세톤 (2.5 mL) 및 물 (3.2 mL)의 혼합물에 넣었다. 이후, 신나모일 클로라이드(Cinnamoyl chloride) (1.2 g, 7.4 mmol, 1 eq.)를 0°C에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 워밍업하고, 2시간 동안 교반 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상은 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. N-(2-클로로-5-(2-몰폴

리노에톡시)페닐)신남아미드 (1.7 g, 60%)를 수득하기 위해 결과 잔여물을 실리카 젤 위 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0305] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, J = 2.7, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, J = 15.5, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.9, 1H), 6.65 - 6.55 (m, 2H), 4.11 (t, J = 5.5, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 4H), 2.78 (t, J = 5.6, 2H), 2.60 - 2.49 (m, 4H).

[0306] MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 387.3$

[0307] N-(2-클로로-5-(2-몰폴리노에톡시)페닐)신남아미드 (800 mg, 2.1 mmol, 1 eq.)를 알루미늄 트리클로라이드 (aluminium trichloride) (1.6 g, 12.4 mmol, 6 eq.)가 있는 클로로벤젠 (1.9 mL)에 넣었다. 반응 혼합물을 125°C에서 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 상온에서 냉각한 후에, 물 및 얼음의 혼합물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상은 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 8-클로로-5-(2-몰폴리노에톡시)퀴놀린-2(1H)-온 (220 mg, 34%)을 얻기 위해 잔여물을 실리카 젤 위 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0308] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.8, 1H), 7.44 (d, J = 8.8, 1H), 6.61 (t, J = 10.0, 2H), 4.22 (t, J = 5.6, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 4H), 2.89 (t, J = 5.7, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 4H).

[0309] 8-클로로-5-(2-몰폴리노에톡시)퀴놀린-2(1H)-온 (200 mg, 0.6 mmol, 1 eq.)을 POCl_3 (301 μL , 3.2 mmol, 5 eq.) 및 트리에틸암모늄 클로라이드 (738 mg, 3.2 mmol, 5 eq.)이 있는 아세트니트릴 (1.7 mL)에 넣었다. 상기 반응 혼합물은 120°C에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 이후 잔여물 (5mL)에 물을 첨가하고, 30분 동안 상온에서 교반하였다. 이후, 4-(2-((2,8-디클로로퀴놀린-5-일)옥시)에틸)모폴린 (234 mg, 100%)을 제공하기 위해 결과 침전물은 물로 세척 및 여과하였다.

[0310] ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.69 (d, J = 8.8, 1H), 7.84 (d, J = 7.4, 1H), 7.65 (d, J = 8.8, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.58 (s, 3H), 3.85 (s, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.33 (s, 4H).

[0311] MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 327.1$

[0312] t-BuOH (1 mL) 속의 4-(2-((2,8-디클로로퀴놀린-5-일)옥시)에틸)모폴린 (81.5 mg, 0.25 mmol, 1 eq.), 2-아미노-3-니트로피리딘 (41.3 mg, 0.27 mmol, 1.1 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.1 mg, 2 mol%), 잔트포스 (2.9 mg, 2 mol%) 및 Cs_2CO_3 (228 mg, 2.8 eq.)의 반응 혼합물을 90°C에서 가열하고 20시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 결과 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기상을 물로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 8-클로로-N-(4-메틸-3-니트로피리딘-2-일)-5-(2-몰폴리노에톡시)퀴놀린-2-아민 (41 mg, 37%)을 수득하기 위해 결과 잔여물을 실리카 젤 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0313] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (dd, J = 9.1, 42.5, 1H), 8.27 (d, J = 5.1, 1H), 7.97 (d, J = 9.6, 0H), 7.50 (dd, J = 8.5, 60.4, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 14.6, 1H), 6.60 (dd, J = 8.4, 22.9, 1H), 4.31 - 4.14 (m, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 4H), 2.96 - 2.83 (m, 2H), 2.62 (s, 4H), 2.42 (d, J = 62.1, 3H).

[0314] MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444.2$

[0315] 8-클로로-N-(4-메틸-3-니트로피리딘-2-일)-5-(2-몰폴리노에톡시)퀴놀린-2-아민 (35 mg, 79 μ mol, 1 eq.) 및 염화제일주석 2수화물 (89 mg, 394 μ mol, 5 eq.)을 에탄올 (79 μ L)에 넣었고, 60 °C에서 가열하고 19시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였고 결과 잔여물은 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기상을 1N NaOH 수용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 화합물 (2) (33 mg, 100%)를 수득하기 위해 결과 잔여물은 실리카 젤 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0316] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.29 (d, J = 8.0, 1H), 7.58 (d, J = 5.4, 1H), 7.53 (d, J = 8.6, 1H), 7.27 (d, J = 9.7, 1H), 6.86 (d, J = 3.6, 1H), 6.69 (d, J = 9.0, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.71 (s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.25 (s, 3H)

[0317] MS (ESI) [M+H]⁺ = 414.2

실시예 2

[0318] : 표 I의 화합물 (4)

[0319] 4-클로로-3-니트로페놀 (2.5 g, 14.4 mmol, 1 eq.)을 4-(2-클로로-에틸)피페리딘 (8 g, 43.2 mmol, 3 eq.), Cs₂CO₃ (33 g, 100.8 mmol, 7 eq.), KI (5.3 g, 31.7 mmol, 2.2 eq.)과 함께 디메틸포름아미드 (48 mL)에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 80°C에서 가열하고 20시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔여물은 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기상을 1% NaOH 수용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 4-(2-(4-클로로-3-니트로페녹시)에틸)피페리딘 (2.3 g, 56%)을 수득하기 위해 결과 잔여물은 실리카 젤 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0320] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (s, 1H), 7.36 (d, J = 6.5, 1H), 7.04 (dd, J = 3.0, 8.9, 1H), 4.08 (t, J = 5.9, 2H), 2.73 (t, J = 5.9, 2H), 2.50 - 2.39 (m, 4H), 1.62 - 1.50 (m, 4H), 1.41 (dd, J = 5.8, 11.0, 2H).

[0321] 4-(2-(4-클로로-3-니트로페녹시)에틸)피페리딘 (2.3 g, 8.1 mmol, 1 eq.) 및 염화제일주석 2수화물 (9.1 g, 40.4 mmol, 5 eq.)을 EtOH (81 mL)에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 60°C에서 가열하고 19시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔여물은 에틸 아세테이트로 희석하였다. 2-클로로-5-(2-피페리디노에톡시)아닐린 (1.9 g, 92%)을 수득하기 위해 유기상을 1N NaOH 수용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다.

[0322] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (d, J = 8.7, 1H), 6.32 (d, J = 2.7, 1H), 6.26 (dd, J = 2.8, 8.7, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.73 (t, J = 6.1, 2H), 2.47 (d, J = 4.9, 4H), 1.60 (dd, J = 5.6, 11.1, 4H), 1.44 (d, J = 5.1, 2H).

[0323] 2-클로로-5-(2-피페리디노에톡시)아닐린 (705 mg, 3.9 mmol, 1 eq.)을 K₂CO₃ (1.1 g, 7.8 mmol, 2 eq.)가 있는 아세톤 (653 μ L) 및 물 (852 μ L)의 혼합물에 넣었다. 이후, (E)-2-메틸-3-페닐아크릴로일 클로라이드 (705 mg, 3.9 mmol, 1 eq.)를 0°C에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 웜-업하였고, 2시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. (E)-N-(2-클로로-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-2-메틸-3-페닐아크릴아미드 (500 mg, 66%)을 수득하기 위해 결과 잔여물을 실리카 젤 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0324] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, J = 2.6, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.8, 1H), 6.61 (d, J = 8.8, 1H), 4.09 (t, J = 5.9, 2H), 2.74 (t, J = 5.9, 2H),

2.47 (s, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (d, J = 5.1, 4H), 1.41 (s, 2H).

[0325] MS (ESI) $[M+H]^+ = 399.2$

[0326] (E)-N-(2-클로로-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-2-메틸-3-페닐아크릴아미드 (100 mg, 0.2 mmol, 1 eq.)를 알루미늄 트리클로라이드 (201 mg, 1.5 mmol, 6 eq.)가 있는 클로로벤젠 (500 μ L)에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 125°C에서 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 상온에서 냉각시킨 후, 물 및 얼음의 혼합물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 8-클로로-3-메틸-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-2(1H)-온 (25 mg, 31%)을 수득하기 위해 결과 잔여물을 실리카 젤 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0327] 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.6, 1H), 6.58 (d, J = 8.8, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.66 (s, 4H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).

[0328] 8-클로로-3-메틸-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-2(1H)-온 (160 mg, 0.5 mmol, 1 eq.)을 $POCl_3$ (233 μ L, 2.5 mmol, 5 eq.) 및 트리에틸암모늄 클로라이드 (570 mg, 2.5 mmol, 5 eq.)가 있는 아세트니트릴 (1.2 mL)에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 120°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔여물 (5 mL)에 물을 첨가한 후, 30분 동안 상온에서 교반하였다. 이후, 2,8-디클로로-3-메틸-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린 (170 mg, 100%)을 제공하기 위해 결과 침전물을 물로 세척하고 여과하였다.

[0329] 1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.60 - 10.31 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.04 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.81 (s, 5H).

[0330] t-BuOH (650 μ L) 속의 2,8-디클로로-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린 (55 mg, 162 μ mol, 1 eq.), 2-아미노-4-트리플루오로메틸피리딘 (29 mg, 178 μ mol, 1.1 eq.), $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 2 mol%), 잔트포스 (2 mg, 2 mol%) 및 CS_2CO_3 (148 mg, 2.8 eq.)의 반응 혼합물을 90°C에서 가열하고 20시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 결과 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기상을 물로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 화합물 (4) (50 mg, 66%)을 수득하기 위해 결과 잔여물을 실리카 젤 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0331] 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.1, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4, 1H), 7.18 (d, J = 5.0, 1H), 6.65 (d, J = 8.4, 1H), 4.27 (t, J = 5.9, 2H), 2.94 (t, J = 5.8, 2H), 2.62 (s, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.66 (s, 5H), 1.48 (s, 2H)

[0332] ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148.4, 132.2, 128.5, 113.3, 109.9, 103.7, 66.6, 57.6, 54.9, 25.7, 23.6, 17.3

[0333] MS (ESI) $[M+H]^+ = 465.2$

실시예 3

[0334] : 표 I의 화합물 (14)

[0335] 4-클로로-3-니트로페놀 (2.5 g, 14.4 mmol, 1 eq.)을 4-(2-클로로-에틸)피페리딘 (8 g, 43.2 mmol, 3 eq.),

Cs₂CO₃ (33 g, 100.8 mmol, 7 eq.), KI (5.3 g, 31.7 mmol, 2.2 eq.)와 함께 디메틸포름아미드 (48 mL)에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 80℃에서 가열하고 20시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 결과 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기상을 1% NaOH 수용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 4-(2-(4-클로로-3-니트로페녹시)에틸)피페리딘 (2.3 g, 56%)을 수득하기 위해 결과 잔여물을 실리카 젤 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0336] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (s, 1H), 7.36 (d, J = 6.5, 1H), 7.04 (dd, J = 3.0, 8.9, 1H), 4.08 (t, J = 5.9, 2H), 2.73 (t, J = 5.9, 2H), 2.50 - 2.39 (m, 4H), 1.62 - 1.50 (m, 4H), 1.41 (dd, J = 5.8, 11.0, 2H).

[0337] 4-(2-(4-클로로-3-니트로페녹시)에틸)피페리딘 (2.3 g, 8.1 mmol, 1 eq.) 및 염화제일주석 2수화물 (9.1 g, 40.4 mmol, 5 eq.)을 EtOH (81 mL)에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 60 ℃에서 가열하고 19시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 결과 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기상을 1N NaOH 수용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 2-클로로-5-(2-피페리디노에톡시)아닐린 (1.9 g, 92%)을 수득하기 위해 결과 잔여물을 실리카 젤 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0338] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (d, J = 8.7, 1H), 6.32 (d, J = 2.7, 1H), 6.26 (dd, J = 2.8, 8.7, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.73 (t, J = 6.1, 2H), 2.47 (d, J = 4.9, 4H), 1.60 (dd, J = 5.6, 11.1, 4H), 1.44 (d, J = 5.1, 2H)

[0339] 2-클로로-5-(2-피페리디노에톡시)아닐린 (500 mg, 1.9 mmol, 1 eq.)을 K₂CO₃ (541 mg, 3.9 mmol, 2 eq.)가 있는 아세톤 (653 μL) 및 물 (852 μL)의 혼합물에 넣었다. 이후, 신나모일 클로라이드 (326 mg, 1.9 mmol, 1 eq.)를 0℃에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 웜-업하고, 2시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. N-(2-클로로-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)신남아미드 (521 mg, 69%)를 수득하기 위해 결과 잔여물을 실리카 젤 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0340] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 15.5, 1H), 7.53 (d, J = 3.8, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.9, 1H), 6.65 - 6.53 (m, 2H), 4.10 (t, J = 5.9, 2H), 2.75 (t, J = 5.9, 2H), 2.48 (s, 4H), 1.65 - 1.52 (m, 4H), 1.43 (d, J = 5.2, 2H)

[0341] N-(2-클로로-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)신남아미드 (436 mg, 1.1 mmol, 1 eq.)를 알루미늄 트리클로라이드 (906 mg, 1.5 mmol, 6 eq.)가 있는 클로로벤젠 (2.1 mL)에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 125℃에서 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 상온에서 냉각시킨 후, 물 및 얼음 혼합물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 MgSO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 8-클로로-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-2(1H)-온 (225 mg, 67%)을 수득하기 위해 결과 잔여물을 실리카 젤 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0342] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.6, 1H), 7.33 (d, J = 8.3, 1H), 6.51 (t, J = 8.4, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.46 (s, 4H), 1.54 (s, 4H), 1.39 (s, 2H)

[0343] 8-클로로-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린-2(1H)-온 (275 mg, 0.9 mmol, 1 eq.)을 POCl₃ (418 μL, 4.5 mmol, 5 eq.) 및 트리에틸암모늄 클로라이드 (1 g, 4.5 mmol, 5 eq.)가 있는 아세트니트릴 (2.3 mL)에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔여물 (5 mL)에 물을 첨가한 후, 상온에서 30분 동안 교반하였다. 이후, 2,8-디클로로-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린 (228

mg, 100%)을 제공하기 위해 결과 침전물을 물로 세척하고 여과하였다.

[0344] ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.86 (d, J = 8.7, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.04 (s, 2H), 1.80 (s, 4H), 1.74 - 1.58 (m, 2H)

[0345] $t\text{-BuOH}$ (924 μL) 속 2,8-디클로로-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)퀴놀린 (75 mg, 231 μmol , 1 eq.), 4-(트리플루오로메톡시)아닐린 (34 μL , 178 μmol , 1.1 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 mg, 2 mol%), 잔트포스 (3 mg, 2 mol%) 및 Cs_2CO_3 (210 mg, 2.8 eq.)의 반응 혼합물을 90°C에서 가열하고 20시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 결과 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기상을 물로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 8-클로로-5-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)-N-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)퀴놀린-2-아민 (**14**) (63 mg, 59%)을 제공하기 위해 결과 잔여물을 실리카 젤 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0346] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, J = 9.0, 1H), 7.90 (d, J = 8.9, 2H), 7.58 (d, J = 8.4, 1H), 7.23 (d, J = 8.5, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (d, J = 9.0, 1H), 6.59 (d, J = 8.5, 1H), 4.24 (t, J = 5.8, 2H), 2.90 (t, J = 5.8, 2H), 2.58 (s, 4H), 1.63 (s, 4H), 1.46 (s, 2H)

[0347] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.4, 144.0, 138.6, 133.0, 129.5, 121.9, 120.3, 116.8, 111.4, 103.1, 66.6, 57.6, 54.9, 25.8, 23.6

[0348] MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466.1$

실시예 4

[0349] : 표 I의 화합물 (23)

[0350] 2-메톡시-5-니트로페놀 (254 mg, 1.5 mmol, 1 eq.)을 4-(2-클로로-에틸)모폴린 하이드로클로라이드 (837 mg, 4.5 mmol, 3 eq.), Cs_2CO_3 (3.4 g, 10.7 mmol, 7 eq.), KI (547 mg, 3.3 mmol, 2.2 eq.)와 함께 디메틸포름아미드 (3 mL)에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 80°C에서 가열하고 20시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 결과 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기상을 1% NaOH 수용액으로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 4-(2-(2-메톡시-5-니트로페녹시)에틸)모폴린 (386 mg, 91%)을 수득하기 위해 결과 잔여물을 실리카 젤 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0351] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.92 (dd, J = 2.6, 9.0, 1H), 7.82 (d, J = 2.6, 1H), 7.10 (d, J = 9.0, 1H), 4.23 (t, J = 5.4, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 4H), 2.85 (t, J = 5.4, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 4H)

[0352] 4-(2-(2-메톡시-5-니트로페녹시)에틸)모폴린 (350 mg, 1.2 mmol, 1 eq.) 및 염화제일주석 2수화물 (1.4 g, 6.20 mmol, 5 eq.)을 EtOH (12.3 mL)에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 60 °C에서 가열하고 19시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 결과 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기상은 1N NaOH 수용액으로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 4-메톡시-3-(2-몰폴리노에톡시)아닐린 (143 mg, 46%)을 수득하기 위해 결과 잔여물을 실리카 젤 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0353] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 6.73 (d, J = 8.5, 1H), 6.43 (d, J = 2.5, 1H), 6.29 (dd, J = 2.5, 8.4, 1H), 4.06 (t, J = 5.6, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.70 - 3.67 (m, 4H), 2.75 (t, J = 5.6, 2H), 2.59 - 2.55 (m, 4H)

[0354] $t\text{-BuOH}$ (2 mL) 속 2,8-디클로로퀴놀린 (101 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) 및 4-메톡시-3-(2-몰폴리노에톡시)아닐린

(143 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq.), Pd(OAc)₂ (2.3 mg, 2 mol%), 잔트포스 (6 mg, 2 mol%) 및 Cs₂CO₃ (465 mg, 2.8 eq.))의 반응 혼합물을 90℃에서 가열하고 20시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 결과 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기상은 물로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 화합물 (**23**) (44 mg, 21%)을 제공하기 위해 결과 잔여물을 실리카 젤 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0355] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J = 1.9, 1H), 7.85 (d, J = 8.9, 1H), 7.70 (dd, J = 1.2, 7.6, 1H), 7.53 (dd, J = 1.0, 7.9, 1H), 7.18 (t, J = 7.8, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 2.4, 8.6, 1H), 6.85 (dd, J = 2.9, 8.8, 2H), 4.29 (t, J = 6.1, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 - 3.68 (m, 4H), 2.88 (t, J = 6.1, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 4H)

[0356] MS (ESI) [M+H]⁺ = 414.1

[0357] **약학 데이터(Pharmalogical data)**

[0358] 본 발명에 따른 화합물은 테라피(therapy) 및 특히 에이즈를 예방, 억제 또는 치료하기 위한 활성 성분으로서 그들의 관련성을 입증하는 약학 시험 대상이다.

실시예 5

[0359] : IDC16 유도체 화합물의 개발

[0360] 본 발명자들은 화합물 IDC16 (BAKKOUR *et al.*, cited above, 2007)가 SF2/ASF 복합체(complex)와 기능적으로 상호작용하고 이로써 HIV 복제하는 동안 대체 스플라이싱을 차단하는데 기여하고, 태트(Tat) 단백질의 생성 종결을 유도하는데 기여하는 것을 밝혔다.

[0361] 따라서, 폴리사이클릭 인돌(polycyclic indoles) 군집, 화합물 IDC16이 속함, 은 DNA 삽입 요소의 특성을 나타내는 것으로 공지되어 있다. 그러한 화합물은 그러므로 원하지 않는 부작용을 가진다는 면에서 위험이 있다.

[0362] 그러므로 본 발명자들은 HIV 스플라이싱 억제 활성 면에서, IDC16에 필적할만한 활성을 나타내지만, 이에 반해 DNA 삽입 요소의 특성은 나타내지않는 신규한 분자를 개발하고자 하였다.

[0363] 그들의 최초 가설에서, 본 발명자들은 화합물 IDC16의 두 말단에서의 두개의 극성 헤테로사이클(polar heterocycles)이 그것의 활성과 관련되어 있으며 두개의 중앙 링(median rings)은 덜 중요하다고 생각하였다.

[0364] 이러한 가설에 기초해, 본 발명자들은 다음과 같이 생각하였다:

[0365] - 인돌 및 IDC16의 D 링의 질소는 수소 결합의 수용체(acceptor)로서 행동할 수 있다;

[0366] - N-메틸화된 4-피리딘은 모티프는 유사체(analogue)로 보존될 수 있다;

[0367] - 플랫 테트라사이클릭 기하학(flat tetracyclic geometry)이 최적이지 아니며 DNA 삽입 특성을 제한하는 다른 모티프를 통해 B 및 C 링을 대체하는 것이 현명할 수도 있다.

실시예 6

[0368] : 감염된 말초혈단핵구(peripheral blood mononuclear cells ; PBMCs) 내 HIV-1 생산 억제

[0369] **물질 및 방법 (MATERIAL AND METHODS)**

[0370] 첫번째 결정사항은 세포 생존능 및 세포 주기의 진행 면에서 가장 적은 부작용을 나타내는 화합물의 농도에 관한 것이다.

[0371] 이러한 틀 내에서, 건강한 공여자의 말초혈단핵구(peripheral blood mononuclear cells (PBMCs))는 피콜(FICOLL) 농도구배(gradient)의 원심분리에 의해 분리한다.

[0372] 상기 세포는 이후에 37 °C, 5% CO₂의 배양기 내에서 10% 신생우아혈청(fetal calf serum), 40 U/ml of IL2 및 5 µg/ml PHA를 보충한 RPMI plutamax 배지로 1.5 x 10⁶ cells/ml 밀도까지 2일간 배양하였다.

[0373] 양성 및 음성 대조군을 포함하여 30개의 분자들을 세번 시험하기 위한 96 플레이트를 사용한 표준 실험은 다음과 같이 수행된다:

[0374] PHA/IL2 활성화된 PBMCs는 RPMI 10% FCS로 세척하고 10% FCS, 40U/ml IL2를 함유하는 RPMI glutamax 내에 1.5 x 10⁶ cells/ml로 재부유한다. 상기 세포들을 96 웰에 시드(seed)한다(1.5 x 10⁵ cells/well/100 µl). 바이러스 감염은 1 ng 의 AdAM/well 로 수행된다. 20 µM 농도의 시험 분자의 100 µL를 각 웰에 첨가한다 (10µM 최종 농도). 바이러스 생산은 감염 3일 및 6일 후 p24 항원 면역 측정법(p24 antigen immunosorbent assays)에 의해 결정된다 (Kit Innogenetics). 전형적인 PBMCs는 몇몇 건강한 공여자로부터 제공된다 (약 11 명의 다른 공여자). 투여량 반응 곡선(Dose response curves)을 이후 선택 화합물의 IC₅₀을 결정하기 위해 만들었다.

[0375] 세포독성에 대한 프로토콜 (Protocol for cytotoxicity):

[0376] 다른 화합물의 세포독성을 평가하기 위해, 우리는 바이러스를 첨가하지 않고 최종 부피 50 µl 내 HOS-CD4⁺-CCR5⁺ 세포 또는 PBMCs를 시드하기 위해 상기와 같은 동일한 프로토콜, 및 50 µl의 시험 분자를 사용하였다. 37°C에서 6일 동안 인큐베이션한 후, 증식 중인 생존가능한 세포 수를 결정하고 세포독성 분석 (Promega)을 위해 20 µL의 CellTiter96 AqueousOne 용액을 첨가하였다. CellTiter96 AqueousOne는 MTT 분석과 비교해 많은 이점이 있는 비색 분석 (colorimetric assay) 용액이고 우리에게 만족스런 결과를 준다.

[0377] 우리는 또한 분할(division) 트래킹 염료 카르복시플루오레세인 디아세테이트 석시닐미딜 에스터 (carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester (CFSE))(In vitrogen)를 사용해 CD4 및 CD8 증식에 미치는 선택 분자의 효과를 평가하였다.

[0378] 결과:

[0379] 본 발명의 화합물의 효능은 HIV-특이적 효소-연결된 면역 분석, p24 ELISA에 의해 측정된다. 약 효능은 이러한 빠르고 민감한 분석에서 HIV p24 항원의 억제 백분율로 표시된다. 본 발명의 화합물은 adAM HIV-1 균주에 감염된 여러 공여자들로부터 PBMCs일 때 생체 외에서 100 µM보다 작은 IC₅₀을 보일 것으로 기대된다. 구체적인 실시예에 따르면, IC₅₀은 10 µM보다 작을 것, 또는 생체 외에서 심지어 1 나노몰 내지 피코몰 양보다 작을 것으로 기대된다.

[0380] 실험 화합물 중에, 하기와 같은 결과들이 보고되었다:

실험 화합물의 번호	활성
1	+
1의 염화염 (Chloride salt)	++
2	+
2의 염화염	++
17	++
17의 염화염	++
4	++
4의 염화염	++

[0381]

- [0382] 약학적으로 허용가능한 담체의 실시예로서, 상기 조성물은 에멀전, 마이크로에멀전, 수중유적형 에멀전(oil in water emulsion), 무수 리피드 및 유중수적형 에멀전(water in oil emulsion) 또는 기타 유형의 에멀전이 포함될 수 있다.
- [0383] 본 발명의 조성물은 추가적으로 희석제, 부형제, 안정화제 및 보존제와 같은 하나 또는 그 이상의 첨가제를 포함할 수 있다. 그러한 첨가제는 본 기술분야의 통상의 기술자에게 잘 공지되어 있고 "Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6th Ed." (various editors, 1989-1998, Marcel Dekker) 및 "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems"(ANSEL et al., 1994, WILLIAMS ' WILKINS)에 명백히 기술되어 있다.
- [0384] 전술한 부형제는 복용 형태 및 바람직한 투여 유형에 따라 선택된다.
- [0385] 이러한 맥락에서 그들은 적절한 부형제와 관련해, 장(enteral) 또는 비경구(parenteral) 투여에 적합한 임의의 약학적 형태로 존재할 수 있으며, 예를 들어, 플레인 또는 코팅된 태블릿, 단단한 젤라틴, 소프트 셸 캡슐(soft shell capsules) 및 기타 캡슐, 좌약, 또는 부유액, 시럽, 또는 주사가능 용액 또는 부유액과 같은, 음용가능한 것이 있고, 이들은 0.1 내지 1000 mg의 활성 물질을 매일 투여하는 것이 가능한 용량으로 존재할 수 있다.
- [0386] 추가 대상은 상기 정의한 바와 같은 화학식 (I), (A1), (A1'), (B1) 및 (B1') 중의 적어도 하나의 화합물, 및 상기 정의된 바와 같은 (1) 내지 (27) 및 (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) 또는 (viii)의 화합물, 또는 본 발명에 따른 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나의 대상 내, 적어도 하나의 스플라이싱 이상으로 인한 병을 치료하는 약을 제조하기 위한 용도를 포함한다.
- [0387] 본 출원에 사용된 바와 같은, 상기 용어 "대상(subject)" 은 설치류, 고양이, 개, 영장류 또는 인간과 같은 포유류를 말하며, 바람직하게 상기 대상은 인간이다.
- [0388] 바람직하게, 본 발명의 화합물은 구성적이거나 또는, 보다 구체적으로, ESE (exonic splicing enhancer), ISE (intronic splicing enhancer), ESS (exonic splicing silencer) 및 ISS (intronic splicing silencer)로 알려진 조절 서열에 의존적인 프리-메신저 RNA 스플라이싱 공정을 억제하는 능력을 가진다.
- [0389] 특히 바람직한 방식으로, 스플라이싱 공정은 구성적이거나 및/또는 또는 ESE 조절 서열에 의존적이다.
- [0390] 바람직하게, 본 발명은 상기 정의한 바와 같은 화학식 (I), (A1), (A1'), (B1) 및 (B1') 중의 적어도 하나의 화합물 및 상기 정의한 바와 같은 (1) 내지 (27) 및 (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) 또는 (viii) 화합물, 또는 본 발명에 따른 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나의 대상 내, 에이즈를 치료하기 위한 약물을 제조하기 위한 용도에 관한 것이다.
- [0391] 그러므로, 본 발명은 에이즈를 억제, 예방 또는 치료하기 위한 약물로서 상기 정의한 바와 같은 화학식 (I), (A1), (A1'), (B1) 및 (B1') 중 하나의 화합물 및 (1) 내지 (27) 및 (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) 또는 (viii) 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나에 관한 것이다.
- [0392] 본 발명의 또 다른 대상은 화학식 (I), (A1), (A1'), (B1) 및 (B1')의 화합물, 상기 정의한 바와 같은 (1) 내지 (27) 및 (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) 또는 (viii) 화합물, 또는 그것의 허용가능한 염 중의 하나를 치료학적으로 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하여 스플라이싱 이상으로 인한 유전병을 겪고 있는 대상을 치료하는 치료학적 방법에 관한 것이다.
- [0393] 바람직하게, 상기 스플라이싱 이상으로 인한 유전병은 에이즈이다.
- [0394] "치료학적으로 유효한 양(therapeutically effective quantity)"은 관심있는 프리-mRNA의 스플라이싱 억제를 유도하는 양을 의미한다. 본 기술분야의 통상의 기술자들은 실시예에 기술된 방법들 및 그들의 통상적인 지식에 기초해 상기 치료학적으로 유효한 양을 결정할 수 있을 것이다.
- [0395] 상기 화합물은 예를 들어, 근육내(intramuscular), 정맥내(intravenous) 또는 경구, 등과 같은 투여 방식으로 투여될 수 있다.
- [0396] 본 발명의 화합물은, 본 발명이 관심을 갖는 화합물의 에스터와 같은, 프로드러그(prodrugs)로 적절한 케이스로 투여될 수 있다. "프로드러그"는 대사 수단(예를 들어, 가수분해, 환원 또는 산화)에 의해 생체 내에서 본 발명의 화합물로 변환될 수 있는 화합물을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 에스터 프로드러그는 생체 내에서 가수분해에 의해 모체 분자로 변환될 수 있다. 본 발명의 화합물의 적절한 에스터는 예를 들어 아세트산염(acetates), 시트르산염(citrates), 젖산염(lactates), 타르타르산염(tartrates), 말론산염(malonates), 옥

살산염(oxalates), 살리실산염(salicylates), 프로피온산염(propionates), 호박산염(succinates), 푸마르산염(fumarates), 말레인산염(maleates), 메틸렌-비스-β-하이드록시나프톨레이트(methylene-bis-β-hydroxynaphthoates), 겐티신산염(gentisates), 이세티오네이트(isethionates), 디-p-톨루오일타트레이트(di-p-toluoyltatrates), 메탄설포네이트(methanesulphonates), 에탄설포네이트(ethanesulphonates), 벤젠설포네이트(benzenesulphonates), p-톨루엔설포네이트(p-toluenesulphonates), 사이클로헥실설포네이트(cyclohexylsulfamates) 및 퀴네이트(quinates)이다. 에스터 프로드러그의 예시들은 F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379. 에 의하여 설명되었다. 여기에서 사용된 것처럼, 본 발명의 화합물에 참고문헌들은 또한 프로드러그 형태를 포함하는 것으로 여겨진다.

[0397] 본 발명에 따른 일 실시예에서, 상기 조성물은, 제조되어 정맥내 경로로 투여되기 위해 고체 또는 액체 형태로 상기 조성물을 제공하는 것과 같은 방법으로 본 발명에 따른 화합물을 제형화하는 것을 가능하도록 하는 부형제를 추가로 포함한다.

[0398] 본 발명의 화합물은 바람직하게 80-100 mg/m²의 농도로 정맥내 경로로 투여될 것이다. 상기 농도는 치료될 기관 또는 조직, 질병의 진전 상태, 및 사용된 타겟팅의 유형에 따라 본 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 것이다.