



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년06월18일
(11) 등록번호 10-1276136
(24) 등록일자 2013년06월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7001142
(22) 출원일자(국제) 2005년06월16일
심사청구일자 2010년06월10일
(85) 번역문제출일자 2007년01월16일
(65) 공개번호 10-2007-0046070
(43) 공개일자 2007년05월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/021100
(87) 국제공개번호 WO 2006/009726
국제공개일자 2006년01월26일
(30) 우선권주장
60/581,197 2004년06월17일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US19995962455 A1
US19965547966 A1

전체 청구항 수 : 총 12 항

(73) 특허권자
싸이토키네틱스, 인코포레이티드
미합중국, 캘리포니아주 94080, 사우스 샌 프란시스코, 이스트 그랜드 애버뉴 280, 스위트 2
(72) 발명자
모건, 브래들리 피.
미국 캘리포니아 94556 모라가 라이머 드라이브 1206
무치, 알렉스
미국 캘리포니아 94133 샌프란시스코 #3 스톡튼 스트리트 2025
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인아주양현

심사관 : 정다원

(54) 발명의 명칭 화합물, 조성물 및 방법

(57) 요약

특정 치환된 우레아 유도체는 선택적으로 심장 근절(cardiac sarcomere), 예를 들어, 심장 미오신(myosin)을 효능화하여 조절하고 또한 중혈성 심장 부진을 포함하는 심장수축 부진의 치료에 유용하다.

(72) 발명자

루, 푸-핑

미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 #108 폴리네시아 드라이브1110

크레이넥, 에리카

미국 캘리포니아 94002 벨몬트 릿지우드 코트 2

토치모토, 토드

미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 걸 애비뉴 1016

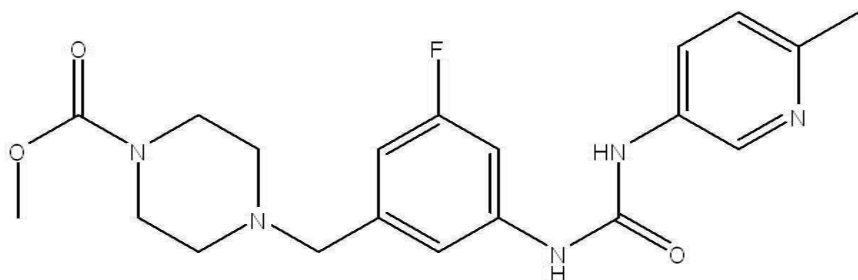
모건스, 데이비드

미국 캘리포니아 94024 로스 알토스 비스타 그랜드 애비뉴 781

특허청구의 범위

청구항 1

하기 식의 메틸 4-[(3-플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노)-페닐]메틸]피페라진카르복실레이트 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염:



청구항 2

제1항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염, 및 약제학적으로 수용가능한 부형제, 담체 또는 보조제를 포함하는, 심부전(heart failure) 치료용 약제학적 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

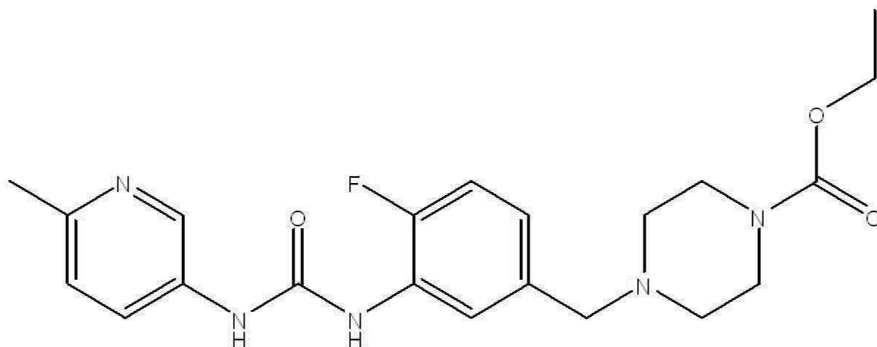
삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

하기 식의 에틸 4-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노)페닐]-메틸]피페라진카르복실레이트 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염:



청구항 7

제6항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염, 및 약제학적으로 수용가능한 부형제, 담체 또는 보조제를 포함하는, 심부전 치료용 약제학적 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

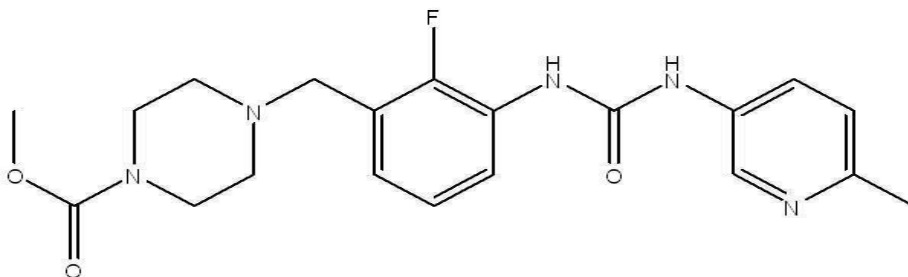
삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

하기 식의 메틸 4-[(2-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-페닐)메틸]피페라진카르복실레이트 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염:



청구항 12

제11항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염, 및 약제학적으로 수용가능한 부형제, 담체 또는 보조제를 포함하는, 심부전 치료용 약제학적 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

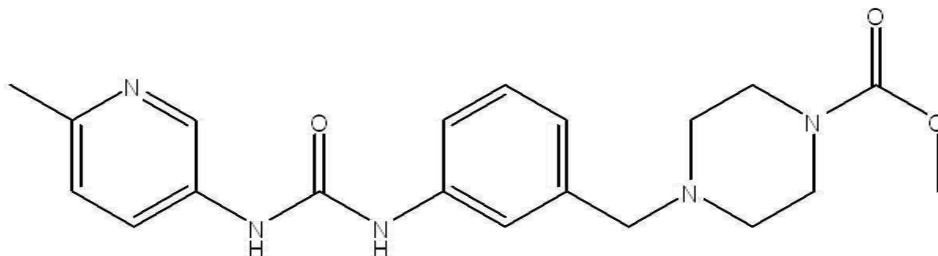
삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

하기 식의 메틸 4-[(3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-페닐)-메틸]피페라진카르복실레이트 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염:



청구항 17

제16항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염, 및 약제학적으로 수용가능한 부형제, 담체 또는 보조제를 포함하는, 심부전 치료용 약제학적 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

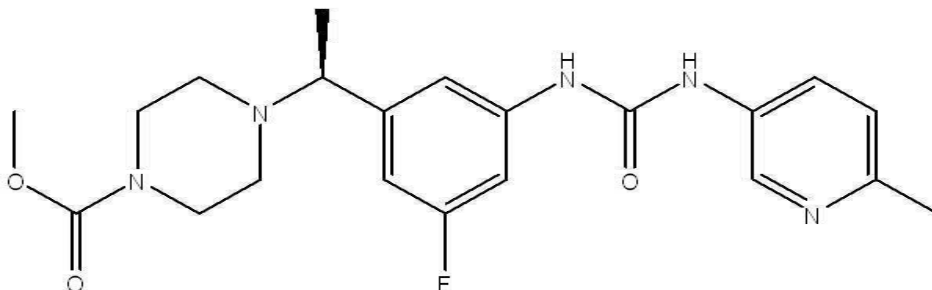
삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

하기 식의 메틸 4-[(1S)-1-(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노)-페닐]에틸]피페라진카르복실레이트 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염:



청구항 22

제21항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염, 및 약제학적으로 수용가능한 부형제, 담체 또는 보조제를 포함하는, 심부전 치료용 약제학적 조성물.

청구항 23

삭제

청구항 24

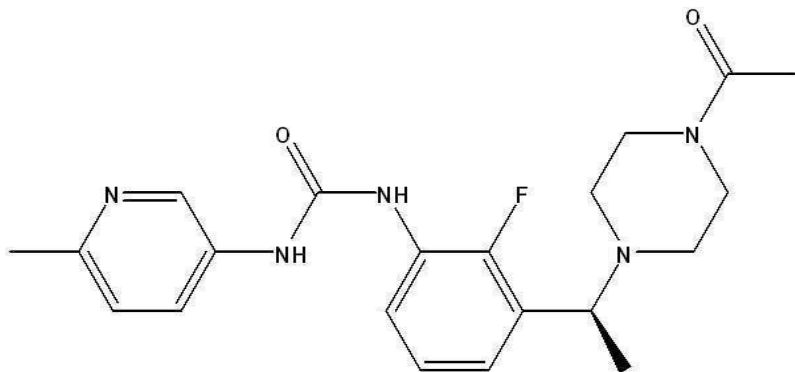
삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

하기 식의 N-{3-[(1S)-1-(4-아세틸피페라지닐)에틸]-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염:



청구항 27

제26항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염, 및 약제학적으로 수용가능한 부형제, 담체 또는 보조제를 포함하는 심부전 치료용 약제학적 조성물.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 치환 우레아 유도체, 특히 선택적으로 심장 근절을 조절하는 화합물질과 또한, 특히 심장 질환을 치료하기 위한 화합물질, 약제학적 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] "근절(sarcomere)" 이란 서로 맞물린 얇고 두꺼운 필라멘트로 이루어진 심장 및 골격 근육에서 발견된 잘 조직된 세포구조를 말한다; 이것은 거의 60%에 가까운 심장 세포용적을 차지한다. 두꺼운 필라멘트는 "미오신(myosin)" 이라는, 화학에너지를 힘 및 직접적인 운동으로 전환하는 것(ATP 가수분해)에 관여하는 단백질로 구성되어 있다. 미오신 및 그의 기능적 관련 계열 물질을 보통 모터 단백질이라고 한다. 얇은 필라멘트는 복합 단백질로 이루어져 있다. 이러한 단백질 중 하나인 액틴(필라멘트형 고분자)은 힘 발생 과정에서 미오신이 끌어오는 치환체이다. 액틴에는 조절단백질인 "트로포닌 복합체" 및 "트로포미오신" 이 결합되며, 이들은 액틴-미오신 상호작용이 세포내 Ca^{2+} 레벨의 변화에 의존하도록 만든다. 심장박동마다, Ca^{2+} 레벨은 상승 하강을 반복하며 심근육을 수축 및 이완시킨다. 그리고, 근절의 각 성분들은 이러한 수축반응에 기여한다.

[0003] 미오신은 가장 광범위하게 연구되는 모터 단백질이다. 13개의 다른 종류의 미오신이 인간 세포에 존재하는데, 그 중 미오신-II종이 골격, 심장 및 연근육의 수축에 관여한다. 이 종류의 미오신은 아미노산 조성 및 전체 구조 측면에서 기타 다른 12종류와는 크게 상이하다. 미오신-II종은 긴 알파-나선 코일형 테일(tail)에 의해 함께 결합된 2개의 구체형 헤드 도메인으로 구성되며, 상기 테일은 다른 미오신-II종들과 조합되어 근절의 두꺼운 필라멘트의 코어를 형성한다. 구체형 헤드는 액틴 결합 및 미오신의 ATP 기능을 이행할 촉매 도메인을 갖는다. 액틴 필라멘트에 결합하면, 인산염 방출(예, ATP 에서 ADP 로)이 일어나 상기 촉매 도메인의 구조적 형태 변화를 유도하고, 따라서 구형상 헤드로부터 연장되는 경쇄(light chain) 결합 레버 아암 도메인의 방향을 변경한다; 이 동작을 파워스트로크(powerstroke) 라고 한다. 액틴에 관련한 미오신의 방향 변화는, 두꺼운 필라멘트 중 일부가 이것이 결합될 얇은 액틴 필라멘트에 대하여 동작하도록 만든다. 촉매 도메인과 경쇄가 초기 형태/방향으로 복귀하는 것에 연계하여 상기 액틴 필라멘트를 구형상 헤드로부터 해방시키면(또한 Ca^{2+} 를 조절하면), 상기 수축 및 이완이 종료된다.

[0004] 포유류의 심장 근육은 2개 형태의 심장 미오신 즉, 알파와 베타형으로 이루어지며 각각의 특징을 가진다. 베타형은 성인 인간 심장 근육의 대부분 (90% 초과)을 차지하는 형태이다. 양측 모두 전사 및 번역 레벨에서 인간의 심부전 상태일 때 조절되는 것으로 관측되었으며 알파형은 심부전시 하향 조절되었다.

[0005] 인간 골격, 심장 및 연근육 미오신의 서열들은 모두 공지 결정되어 있다. 심장 알파 및 베타 미오신은 서로 매우 유사하지만(93% 동일성), 인간 근육에서는 서로 매우 상이한(42% 동일성) 반면에, 골격 미오신에서는 상당히 가깝다(80% 동일성). 다행스럽게도, 심근육 미오신은 포유류에서 거의 대부분 보존되어 있다. 예를 들어, 알파 및 베타 심장 미오신은 모두 인간과 래트에서 96% 넘게 보존되고, 돼지 심장 베타 미오신의 상용되는 250-잔사 서열은 이에 상응하는 인간 심장 베타 미오신 서열과 함께 100% 보존된다. 이러한 서열 보존성은 동물계 모델의 심부전에 있어서 미오신 기반의 치료법을 연구할 때 그 예측성에 공헌한다.

[0006] 심장 근절의 성분들은 예를 들어, 수축성을 증대시키거나 완전 이완을 촉진하여 심장 수축 및 확장 기능을 적절히 조절함으로써 심부전을 치료하기 위한 타깃을 제공한다.

[0007] 울혈성 심부전(congestive heart failure, "CHF")은 특정 질환이 아니라, 심장출력이 증가하여 외부에 대해 부적절하게 반응하는 심장 기능 무력화에 의해 야기되는 일군의 징후 및 신호이다. CHF 와 관련된 주요 병리적 증세는 수축 기능장애, 심장 수축성 손상 (심장박동시 주입되는 혈액량이 감소되는 결과를 초래함) 등이다. 수축성 기능장애와 이를 보상하는 심실강(ventricular cavity)의 팽창은 가장 일반적인 형태의 심부전인 "확장성 심

근증" 을 가져오며, 이것은 CHF 와 거의 동일시 할 때가 자주 있다. 수축성 기능장애의 핵심은 팽창성 기능장애, 즉, 심실을 혈액으로 채우는 능력의 손상이며 이것은 또한 좌측 심실 기능이 계속 유지되는 경우라도 심부전을 가져올 수 있다. 울혈성 심부전은 궁극적으로, 수축 이완 능력의 감소를 수반하는 심장 근육세포 자체의 부적절한 기능과 관련이 있다.

[0008] 동일한 기본 상태는 대부분, 아테롬성 동맥경화증, 고혈압, 바이러스 감염, 심장판막 기능장애, 및 유전 질환 등과 같은 심장 수축 및/또는 확장성 기능장애를 야기할 수 있다. 이러한 상태의 환자는 보통 동일한 종류의 증세, 즉: 호흡단속, 부종 및 심한 피로감 등을 나타낸다. 확장성 심근증 환자의 약 절반에서, 심장 기능장애의 원인은 아테롬성 관상동맥 경화증으로 인한 국소 빈혈형 심장 질환이다. 이러한 환자는 단일 심근 경색 또는 다발성 심근 경색을 가지며; 여기서 필연적인 상흔과 모델 재정립시 확장성 및 수축성 심장을 개발하는 결과를 낳는다. 병원인자를 발견하지 못하는 경우도 가끔 있으며, 따라서 이 질환을 "특발성 확장 심근증" 이라고 한다. 국소 빈혈이나 기타의 원인과 관계없이 확장성 심근증을 가진 환자는 비정상 예후, 과다한 병적 상태 및 높은 사망률 등을 공통으로 나타낸다.

[0009] CHF의 만연은 이제 전 인구의 연령층에 걸쳐 전염병 수준으로 성장했고, 심장병학 전문가들은 CHF의 가장 일반적인 전조가 되는 특발성 심장병으로 인한 사망률의 감소에 더욱 큰 성공을 이루었다. 대체로 미국내에서 4백60 만명에 달하는 사람이 CHF 진단을 받았으며; 이러한 진단들은 65세 이상의 연령에서 1000명 중 10명에 달한다. CHF 입원은 부적절한 외래환자의 치료 결과로 일어나는 경우가 많다. CHF 관련의 퇴원자수는 377,000명(1979년)에서, 970,000명(2002년)으로 증가했고, 따라서 CHF 는 65세 이상의 내원객 중 가장 흔한 퇴원 진단명이 되었다. CHF 로 인한 5년내 사망률은 50% 에 달한다. 따라서, 지난 수년간 심장 질환 치료는 크게 향상되고 평균 여명도 연장된 반면에, CHF 에 대해서는 여전히 더 우수한 치료법을 모색중이다.

[0010] "급성" 울혈성 심부전 (또한 급성 "대상부전(decompensated)" 심부전이라고 함)은 다양한 원인으로 인해 생기는 심장 기능의 급격한 하락을 동반한다. 예를 들어 이미 울혈성 심부전을 앓고 있는 환자의 경우, 새로운 심근 경색증, 약제 투여 중단, 및 식이적 부주의 등이 심지어 휴식 상태에서도 부종액의 축적 및 대사 결핍 등을 유발할 수 있다. 이러한 급박한 상황에서 심장 기능을 향상시키는 치료제는 상기와 같은 대사 결핍을 완화시키고 부종을 빨리 가라앉히며, 보다 안정된 "보상적" 울혈성 심부전 상태로 복귀하는 것을 촉진하는데 도움을 줄 수 있다. 상당히 진행된 울혈성 심부전 환자, 특히 말기에 해당하는 환자는 심장 기능을 강화시키는 치료제, 예를 들어, 심장 이식을 대기하는 동안 안정화시킬 수 있는 치료제를 사용하면 유리할 수 있다. 또한 바이패스 펌프(bypass pump)를 떼어낼 환자들에게, 예를 들어, 정지 혹은 느리게 움직이는 심장이 정상 기능을 재개할 때 도움을 주는 치료제를 투여함으로써 또 다른 잇점을 제공할 수 있다. 확장성 기능부전(심장 근육의 이완이 충분치 않은 것) 환자는 이완 작용을 조절하는 치료제를 사용하면 유리할 수 있다.

[0011] 심장 수축제는 심장의 수축력을 증가시키는 약물이다. 현재 통용되는 심장 수축제는 모두 심부전 치료의 최상의 기준을 만족시키지 못했다. 즉, 환자의 생존을 연장하지 못했다. 또한 현재의 치료제는 심장 조직에 대한 선택성이 나쁘고, 일부는 부작용을 유발하므로 그 사용이 제한되어 있다. 그럼에도 불구하고, 정맥주사용 심장 수축제는 (예, 경구 약제에 대한 반응을 위해, 또는 심장 이식을 중재하기 위해) 급성 심부전에 여전히 널리 사용되고 있다. 반면에 만성적 심부전의 경우에는 심장 수축제로서 환자의 증세 완화, 삶의 질 개선 및 입원수 감소 등을 위해 경구 투여되는 다이곡신(digoxin)을 사용한다.

[0012] 현재의 심장 수축제 치료법은 아데닐릴 시클라제 경로를 통해 칼슘 전이를 증대시키거나, 또는 심부전 환자에게 해로울 수 있는 포스포디에스테라제(PDE)의 억제를 통해 cAMP 분해를 지연시켜서 수축력을 개선한다.

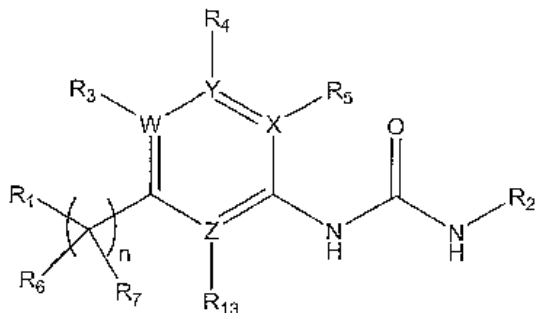
[0013] 현재의 약제가 갖는 한계점 때문에 울혈성 심부전에 대한 심장 기능 개선을 위해 새로운 접근 방식이 요구된다. 가장 최근에 승인된 단기간 정맥 주사제인 밀리논(milrinone)은 15년 이상 되었다. 경구용 약물로 유일하게 사용되는 다이곡신은 이미 200년 전의 것이다. 따라서 새로운 작용 메카니즘을 개발하고 증세 완화, 안전성 및 장단기적 환자 사망률 축소 측면에서 더 우수한 결과를 가져올 수 있는 약제가 여전히 크게 요구된다. 종래의 약제보다 향상된 치료 지표를 가진 새로운 약제는 이러한 임상적 효과를 달성하는 수단을 제공할 것이다.

[0014] 심장 근절에 이용되는(예를 들어, 심장 베타 미오신을 타깃화하여) 약제의 선택성은 이러한 향상된 치료 지표를 달성하는 중요한 수단으로 확인되었다. 본 발명은 이러한 약제(특히 근절 활성화제)와 그 확인 방법 및 용도를 제공하는 것이다.

[0015] 또 다른 접근은 심장 수축력을 개선하기 위하여 칼슘 전이의 변경 없이 심장 미오신을 직접 활성화하는 것이다. 본 발명은 이러한 약제(특히 미오신 활성화제) 및 이것의 확인 방법과 용도를 제공한다.

발명의 상세한 설명

[0016] 식(I)의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화학물질, 이것의 약제학적으로 수용가능한 염, 킬레이트, 비공유 착체, 전구약물 및 그의 혼합물을 제공하며,



[0017]

[0018] 식(I)

[0019] 여기서, W, X, Y 및 Z 는 각각 -C= 또는 -N= 이고 단, W, X, Y 및 Z 중 2개 이하가 -N= 이며;

[0020] n 은 1, 2 또는 3 이고;

[0021] R₁ 은 선택적으로 치환된 아미노 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고;

[0022] R₂ 는 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬; 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고;

[0023] R₃ 은, W 가 -C= 일 경우는 수소, 할로, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; W 가 -N= 일 경우는 R₃ 이 존재하지 않으며;

[0024] R₄ 는 Y 가 -C= 일 경우는 수소, 할로, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; Y 가 -N= 일 경우는 R₄ 가 존재하지 않으며;

[0025] R₅ 는 X 가 -C= 일 경우는 수소, 할로, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; X 가 -N= 일 경우는 R₅ 가 존재하지 않으며;

[0026] R₁₃ 은 Z 가 -C= 일 경우는 수소, 할로, 시아노, 히드록실, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; Z 가 -N= 일 경우는 R₁₃ 이 존재하지 않으며;

[0027] R₆ 및 R₇ 은 독립적으로 수소, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 알콕시이거나, 또는 R₆ 및 R₇ 은 이것에 결합된 탄소와 함께, N, O 및 S 중에서 선택된 하나 또는 2개의 또 다른 헤테로원자를 고리에 선택적으로 함입시킨 선택적으로 치환된 3- 내지 7-원 고리를 형성한다.

[0028] 또한 약제학적으로 수용가능한 부형제, 담체 또는 보조제와 또한 본원에서 설명한 화학물질을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0029] 또한 약제학적으로 수용가능한 부형제, 담체 또는 보조제와 또한 본원에서 설명한 화학물질을 포함하는 약제학적 조성물과, 또한 심장 질환 환자를 치료하기 위하여 사용할 이 조성물에 대한 설명서를 포함하는 패키지형 약제학적 조성물을 제공한다.

[0030] 또한, 치료가 필요한 포유동물에 대해 본원에서 설명한 하나 이상의 화학물질 또는 약제학적으로 수용가능한 부형제, 담체 또는 보조제와 또한 본원에서 설명한 화학물질을 포함하는 약제학적 조성물을 치료학적 유효량으로 투여하여 포유동물의 심장 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

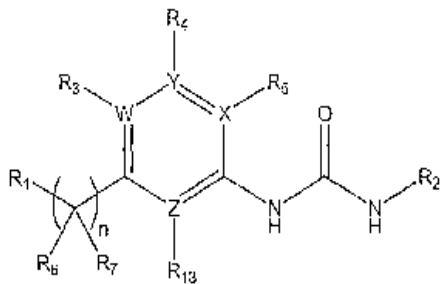
[0031] 또한, 치료가 필요한 포유동물에 대해 본원에서 설명한 하나 이상의 화학물질 또는 약제학적으로 수용가능한 부형제, 담체 또는 보조제와 또한 본원에서 설명한 화학물질을 포함하는 약제학적 조성물을 치료학적 유효량으로

투여하여 포유동물의 심장 근절을 조절하는 방법을 제공한다.

[0032] 또한, 치료가 필요한 포유동물에 대해 본원에서 설명한 하나 이상의 화학물질 또는 약제학적으로 수용가능한 부형제, 담체 또는 보조제와 또한 본원에서 설명한 화학물질을 포함하는 약제학적 조성물을 치료학적 유효량으로 투여하여 포유동물의 심장 미오신의 효능을 활성화하는 방법을 제공한다.

[0033] 또한, 상술한 하나 이상의 화학물질을 심장 질환 치료용 약제의 제조에 사용하는 방법을 제공한다.

[0034] 또한 다음 식(I)의 화합물을 제조하기 위한 방법으로서,

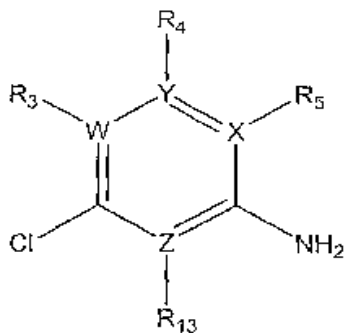


[0035]

[0036] 식(I)

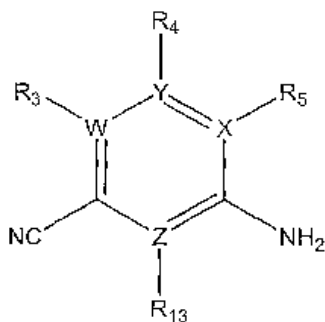
[0037] 여기서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^{13} 은 상술한 바와 같으며, 상기 방법은:

[0038] 다음 식 400 의 화합물을 다음 식 401 의 화합물로 변환하는 단계;



400

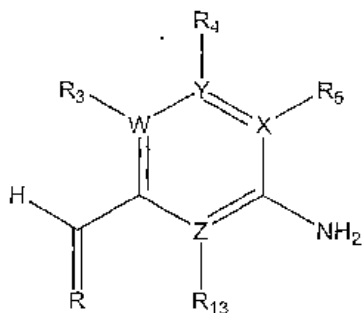
[0039]



401

[0040]

[0041] 또한 상기 식 401 의 화합물을 다음 식 402 의 화합물로 가수분해하는 것으로서, 이때의 R 은 O 또는 NH 에서 선택되는 단계;

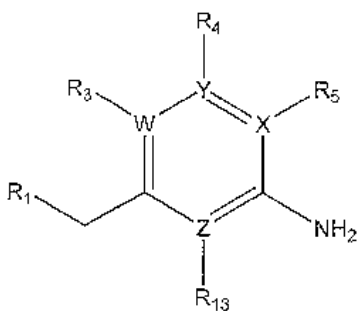


402

[0042]

[0043]

상기 식 402 의 화합물을 식 R_1-H 의 화합물과 접촉시키는 것으로서, 이때의 R_1 은 다음의 식 403 의 화합물을 형성하기 위한 선택적으로 치환된 아미노 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬인 단계; 및



403

[0044]

[0045]

상기 식 403 의 화합물을 식 R_2-NCO 의 화합물과 접촉시켜 상기 식(I)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는 제조방법을 제공한다.

[0046]

본 발명의 다른 측면 및 구현예는 당해 분야에 통상의 지식을 가진 자라면 다음의 상세한 설명을 통해서 더욱 명확하게 알 수 있을 것이다.

[0047]

본원의 상세한 설명에서 사용되는 다음의 용어 및 문장은 이들이 사용되는 내용이 다른 뜻을 가리키는 경우를 제외하고, 하기와 같은 의미를 갖는 것으로 한다. 다음의 약어와 용어는 지적된 의미와 같다.

[0048]

Ac = 아세틸

[0049]

Boc = t-부틸옥시 카르보닐

[0050]

c- = 시클로

[0051]

CBZ = 카르보벤즈옥시=벤질옥시카르보닐

[0052]

DCM = 디클로로메탄=메틸렌클로라이드= CH_2Cl_2

[0053]

DIBAL-H = 디이소부틸알루미늄 히드라이드

[0054]

DIEA 또는 DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민

[0055]

DMF = N,N-디메틸포름아미드

[0056]

DMSO = 디메틸설폭사이드

[0057]

eq = 당량

[0058]

Et = 에틸

[0059]

EtOAc = 에틸아세테이트

[0060]

EtOH = 에탄올

- [0061] g = 그램
- [0062] GC = 기체 크로마토그래피
- [0063] h, hr, hrs = 시간
- [0064] Me = 메틸
- [0065] min = 분
- [0066] ml = 밀리리터
- [0067] mmol = 밀리몰
- [0068] Ph = 페닐
- [0069] PyBroP = 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
- [0070] RT = 실온
- [0071] s- = 2차
- [0072] t- = 3차
- [0073] TFA = 트리플루오로아세트산
- [0074] THF = 테트라히드로퓨란
- [0075] TLC = 박막 크로마토그래피
- [0076] 부피 = 별도로 특정하지 않는 한 제한 시약에 기초한 물질의 mL/g 단위의 양
- [0077] 본원의 상세한 설명에서 사용되는 다음의 용어 및 문장은 이들이 사용되는 내용이 다른 뜻을 가리키는 경우를 제외하고, 하기와 같은 의미를 갖는 것으로 한다.
- [0078] 여기에서 사용한 바와 같이, 화학식에서 1회 이상 나타나는 변수는 각 경우의 정의를 매회 다른 경우의 정의와 독립된 것으로 한다.
- [0079] 두개의 글자 또는 기호 사이에 있지 않은 중간선("-")은 치환체의 결합 위치를 표시한다. 예를 들어, $-CONH_2$ 는 탄소원자에 결합된 것이다.
- [0080] "선택적" 또는 "선택적으로" 란 이후 설명할 사건 또는 상황이 일어나거나 일어나지 않을 수 있음을 뜻하며, 또한 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함한다. 예를 들어, 이하에서 정의하는 바와 같이, "선택적으로 치환된 알킬" 이란 "알킬" 및 "치환된 알킬" 을 모두 포함한다. 당해 분야에 통상의 지식을 가진 자라면, 하나 이상의 치환체를 함유하는 그룹에 있어서 이러한 그룹이, 입체 실현성, 합성 비실현가능성 및/또는 고유의 불안정성 치환체나 그 패턴을 도입하기 위한 것이 아님을 이해할 것이다.
- [0081] "알킬" 은 지정된 갯수의 탄소원자를 가진 직쇄 및 측쇄를 포함한다. 알킬기는 대체로 C_{13} 이하의 것과 같이 C_{20} 이하의 것, 예를 들어, C_6 이하의 것이다. 예를 들어, C_1 - C_6 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 및 측쇄 알킬을 포함한다. 알킬기의 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실, 3-메틸펜틸 등을 포함한다. 알킬렌은 또 다른 알킬 서브군으로서, 알킬과 유사하지만 2개의 결합 위치를 갖는 잔사를 뜻한다. 예를 들어, C_0 알킬렌은 공유결합을 가리키며 C_1 알킬렌은 메틸렌기이다. 특정 갯수의 탄소를 가진 알킬 잔사에 이름을 붙이면, 동일한 갯수의 탄소를 가진 이것의 모든 기하 이성체가 여기에 포함된다: 따라서, 예를 들어, "부틸" 은 n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 t-부틸을 뜻하며; "프로필" 은 n-프로필 및 이소프로필을 포함한다. "저급 알킬"은 1개 내지 4개의 탄소를 가진 알킬기를 말한다.
- [0082] "시클로알킬" 은 특정수의 탄소 원자, 보통 3 내지 12개의 고리 탄소 원자, 더 일반적으로는 3 내지 10 또는 3 내지 7개의 탄소 원자를 가진 포화 탄화수소 고리나 융합된 2고리(bicyclic ring)를 가리킨다. 시클로알킬기의 예를 들면, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실과 함께, 노르보르난 같은 바구니 구조나 가교된 포화고리기를 포함한다. 융합된 2고리의 예를 들면, 옥타히드로-1H-인덴, 옥타히드로펜탈렌, 1,2,3,3a,4,5-

헥사히드로펜탈렌, 1,2,4,5,6,7,7a-헵타히드로-2H-인덴, 4,5,6,7-테트라히드로-2H-인덴 등을 포함한다.

[0083] "알콕시" 는 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 2-펜틸옥시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 헥스옥시, 2-헥스옥시, 3-헥스옥시, 3-메틸펜톡시 등의 산소 가교를 통해 결합된 알킬기를 의미한다. 알콕시기의 알킬기는 일반적으로 C_{13} 이하와 같이 C_{20} 이하의 것, 예를 들어, C_6 이하의 것이다. "저급 알콕시" 는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시기를 말한다.

[0084] "시클로알콕시" 는 산소 가교를 통해 결합된 시클로알킬기를 뜻하며, 예를 들어, 시클로프로폭시, 시클로부톡시, 시클로펜톡시, 시클로헥스옥시, 시클로헵톡시 등을 말한다. 시클로알콕시기의 시클로알킬기는 일반적으로 C_{13} 이하와 같이 C_{20} 이하의 것, 예를 들어, C_6 이하의 것이다.

[0085] "아실" 은 (알킬)-C(O)-; (시클로알킬)-C(O)-; (아릴)-C(O)-; (헤테로아릴)-C(O); 및 (헤테로시클로알킬)-C(O) 등을 말하며 이 기는 카르보닐 관능기를 통해 모계 구조에 결합되고; 또한 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬은 상술한 바와 같다. 아실기는 상술한 갯수의 탄소 원자를 가지며, 케토기의 탄소는 소정 갯수의 탄소 원자에 포함된다. 예를 들어, C_2 아실기는 식 $CH_3(C=O)-$ 을 가진 아세틸기이다.

[0086] "알콕시카르보닐" 은 카르보닐 탄소를 통해 결합된 식(알콕시)(C=O)- 의 에스테르기를 뜻하며 이때의 알콕시기는 지시한 수의 탄소 원자를 갖는다. 따라서 C_1 - C_6 알콕시카르보닐기는 산소를 통해 카르보닐 링커에 결합된 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진 알콕시기이다.

[0087] "아미노"는 $-NH_2$ 기를 말한다.

[0088] "아미노카르보닐" 은 $-CONR^bR^c$ 기를 말하며 여기서 R^b 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고; 및

[0089] R^c 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_4 알킬 중에서 선택되고; 또는

[0090] R^b 및 R^c 는 이들이 결합된 질소와 함께, O, N 및 S 중에서 선택된 1개 또는 2개의 또 다른 헤테로원자를 헤테로시클로알킬 고리에 선택적으로 포함하는 선택적으로 치환된 5- 내지 7-원 질소 함유 헤테로시클로알킬을 형성하며; 이때 각 치환기는 C_1 - C_4 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴- C_1 - C_4 알킬-, 헤테로아릴- C_1 - C_4 알킬-, C_1 - C_4 할로알킬, $-OC_1$ - C_4 알킬, $-OC_1$ - C_4 알킬페닐, $-C_1$ - C_4 알킬-OH, $-OC_1$ - C_4 할로알킬, 할로, -OH, $-NH_2$, $-C_1$ - C_4 알킬- NH_2 , $-N(C_1$ - C_4 알킬)(C_1 - C_4 알킬), $-NH(C_1$ - C_4 알킬), $-N(C_1$ - C_4 알킬)(C_1 - C_4 알킬페닐), $-NH(C_1$ - C_4 알킬페닐), 시아노, 니트로, 옥소(시클로알킬, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴의 치환체로서), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$ - C_4 알킬, $-CON(C_1$ - C_4 알킬)(C_1 - C_4 알킬), $-CONH(C_1$ - C_4 알킬), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1$ - C_4 알킬), $-NHC(O)$ (페닐), $-N(C_1$ - C_2 알킬)C(O)(C_1 - C_4 알킬), $-N(C_1$ - C_4 알킬)C(O)(페닐), $-C(O)C_1$ - C_4 알킬, $-C(O)C_1$ - C_4 페닐, $-C(O)C_1$ - C_4 할로알킬, $-OC(O)C_1$ - C_4 알킬, $-SO_2(C_1$ - C_4 알킬)-, $-SO_2$ (페닐), $-SO_2(C_1$ - C_4 할로알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1$ - C_4 알킬), $-SO_2NH$ (페닐), $-NHSO_2(C_1$ - C_4 알킬), $-NHSO_2$ (페닐), 및 $-NHSO_2(C_1$ - C_4 할로알킬) 등으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 독립적으로 치환되는 것이다.

[0091] "아릴" 은: 5-원 및 6-원 탄소환식 방향족 고리, 예를 들어, 벤젠; 하나 이상의 고리가 탄소환식 및 방향족인 2고리계, 예를 들어, 나프탈렌, 인단 및 테트라린; 및 하나 이상의 고리가 탄소환식 및 방향족인 3고리계(tricyclic ring), 예를 들어, 플루오렌을 포함한다.

[0092] 예를 들어, 아릴은 N, O 및 S 중에서 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 고리에 융합된 5-원 및 6-원 탄소환식 방향족 고리를 포함한다. 고리중 단하나만 탄소환식 방향족 고리인 이러한 융합된 2고리계는 결합 위치가 탄소환식 방향족 고리이거나 헤테로시클로알킬 고리이다. 치환된 벤젠 유도체로부터 형성되고, 고리 원자에 자유가를 가진 2가 라디칼은 치환된 페닐렌 라디칼이라고 한다. 상기 유리가 가진 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자를 떼어내어, 명칭의 끝에 "일(-yl)"이 붙는 1가 다환식 탄화수소 라디칼로부터 유래된 2가 라디칼은 상응하는 1가 라디칼의 명칭에 "-이덴(-iden)" 을 추가하여 명칭을 짓는다. 즉, 2개의 결합 위치를 가진 나프틸기는 나프틸리덴이라고 명명한다. 그러나 아릴은 아래에서 별도로 정의하는 헤테로아릴을 포함하지 않거나 혹은 이것과 중복되지 않는다. 따라서, 하나 이상의 탄소환식 방향족 고리는 헤테로

시클로알킬 방향족 고리와 융합하여 그 결과로서 얻은 고리계는 상술한 바와 같이 아릴이 아니라 헤테로아릴이 된다.

[0093] "아릴옥시" 는 -O-아릴기를 말한다.

[0094] "아릴알킬" 이나 "아랄킬" 이란 용어에서, 아릴 및 알킬은 여기에서 정의한 바와 같으며 결합 위치는 알킬기 상에 있다. 이 용어는 비제한적으로, 벤질, 페네틸, 페닐비닐, 페닐알릴 등을 포함한다.

[0095] "할로" 는 플루오로, 클로로, 브로모 및 이오도를 포함하며 "할로젠" 이란 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

[0096] "할로알킬" 은 1개 이상의 할로젠 원자, 일반적으로 최대 허용가능한 수의 할로젠 원자로 치환된 특정수의 탄소 원자를 갖는 여기에서 정의한 알킬을 가리킨다. 할로알킬의 예를 들면 비제한적으로, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 2-플루오로에틸 및 펜타-플루오로에틸을 포함한다.

[0097] "헤테로아릴" 은: N, O 및 S 중에서 선택된 1개 이상, 예를 들어, 1 내지 4개, 또는 특정 구현예의 경우 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고 그 나머지 고리 원자가 탄소인 5- 내지 7-원 방향족 단일고리; 또한, N, O 및 S 중에서 선택된 1개 이상, 예를 들어, 1 내지 4개, 또는 특정 구현예의 경우 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하고 그 나머지 고리 원자가 탄소이며 또한 하나 이상의 헤테로원자가 방향족 고리에 존재하는 것으로 된 2고리 헤테로시클로알킬 고리를 포함한다.

[0098] 예를 들어, 헤테로아릴은 5- 내지 7-원 시클로알킬 고리에 융합된 5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 방향족 고리를 포함한다. 단하나의 고리가 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 상기의 융합 2고리 헤테로아릴 고리계의 경우, 결합 위치는 헤테로방향족 고리 또는 시클로알킬 고리에 있다. 헤테로아릴기 내의 S 및 O 원자의 총수가 1을 초과하면, 이들 헤테로원자는 서로 접하지 않는다. 어떤 구현예에서, 헤테로아릴기 내의 S 및 O 원자의 총수가 2 이하일 수 있다. 어떤 구현예에서, 헤테로아릴기 내의 S 및 O 원자의 총수가 1 이하일 수도 있다. 또한 상기 헤테로아릴에 대한 정의에는 산화물 유도체, 예를 들어, 피리딘-1-옥사이드 같이 아릴기를 함유한 질소의 N-산화물이나 또는 황 함유기의 $>S(O)$ 및 $>S(O)_2$ 유도체도 포함된다. 헤테로아릴기의 예를 들면 비제한적으로, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2,3-피라지딜, 3,4-피라지닐, 2,4-피리미디닐, 3,5-피리미디닐, 2,3-피라졸리닐, 2,4-이미다졸리닐, 이속사졸리닐, 옥사졸리닐, 티아졸리닐, 티아디아졸리닐, 테트라졸릴, 티에닐, 벤조티오펜, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조이미다졸리닐, 인돌리닐, 피리디지닐, 트리아졸릴, 퀴놀리닐, 피라졸릴 및 5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린 등과 같은 계열 (첫번째 우선권으로 할당된 결합 위치로부터 계수하여)을 포함한다. 유리가를 가진 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자를 떼어내어, 명칭의 끝에 "일"이 붙는 1가 헤테로아릴 라디칼로부터 유래된 2가 라디칼은 상응하는 1가 라디칼의 명칭에 "-이텐" 을 추가하여 명칭을 짓는다. 즉, 2개의 결합 위치를 가진 피리딜기는 피리딜리텐이다. 헤테로아릴은 상술한 바와 같은 아릴을 포함하지 않거나 이것과 겹쳐지지 않는다.

[0099] "헤테로아릴알킬" 또는 "헤테로아랄킬" 이란 용어에서, 헤테로아릴 및 알킬은 상기에서 정의한 바와 같고, 결합 위치는 알킬기 상에 있다. 이 용어는 비제한적으로, 피리딜메틸, 티오펜메틸 및 (피롤릴)-에틸을 포함한다.

[0100] "헤테로시클로알킬" 은 1개 내지 4개의 탄소 원자를 산소, 질소 또는 황 같은 헤테로원자로 대체되는 시클로알킬 잔사를 말한다. 적절한 헤테로시클로알킬기는 예를 들어, (첫번째 우선권으로 할당된 결합 위치로부터 계수하여), 2-피롤리닐, 2,4-이미다졸리디닐, 2,3-피라졸리디닐, 2-피페리딜, 3-피페리딜, 4-피페리딜, 및 2,5-피페르지닐을 포함한다. 몰폴리닐기는 또한 2-몰폴리닐 및 3-몰폴리닐 (첫번째 우선권으로 할당된 결합 위치로부터 계수하여)을 포함한다.

[0101] 본원에서 설명하는 "조절" 이란 상술한 하나 이상의 화합물질의 존재에 대한 직접 또는 간접 반응인 미오신 또는 근절의 활성이, 상기 화합물이 없을 때의 미오신 또는 근절의 활성에 대해 갖는 변화를 말한다. 이 변화는 활성의 증가 또는 감소이며, 화합물과 미오신 또는 근절의 직접 상호작용 또는 상기 화합물과 미오신 또는 근절 활성에 영향을 미치게 될 하나 이상의 다른 변수간의 상호작용에 기인할 것이다.

[0102] "술파닐" 은: -S-(선택적 치환 알킬), -S-(선택적 치환 아릴), -S-(선택적 치환 헤테로아릴), 및 -S-(선택적 치환 헤테로시클로알킬)기를 포함한다. 여기서 술파닐은 C_1-C_6 알킬술파닐기를 포함한다.

[0103] "술피닐" 은: -S(O)-H, -S(O)-(선택적 치환 알킬), -S(O)-(선택적 치환 아릴), -S(O)-(선택적 치환 헤테로아릴), -S(O)-(선택적 치환 헤테로시클로알킬); 및 -S(O)-(선택적 치환 아미노)기를 포함한다.

- [0104] "술포닐" 은: $-S(O_2)-H$, $-S(O_2)-(선택적\ 치환\ 알킬)$, $-S(O_2)-(선택적\ 치환\ 아릴)$, $-S(O_2)-(선택적\ 치환\ 헤테로아릴)$, $-S(O_2)-(선택적\ 치환\ 헤테로시클로알킬)$, $-S(O_2)-(선택적\ 치환\ 알콕시)$, $-S(O_2)-(선택적\ 치환\ 아릴옥시)$, $-S(O_2)-(선택적\ 치환\ 헤테로아릴옥시)$, $-S(O_2)-(선택적\ 치환\ 헤테로시클로알킬옥시)$; 및 $-S(O_2)-(선택적\ 치환\ 아미노)기$ 를 포함한다.
- [0105] 여기에서 사용한 바와 같이, "치환된" 이란 용어는 지정된 원자의 정상 원자가를 초과하지 않는 조건하에, 상기 지정된 원자 또는 기의 하나 이상의 수소를 지시된 기로부터 선택된 것으로 대체하는 것을 뜻한다. 치환체가 옥소(즉, =O)이면, 상기 원자에서 2개의 수소가 대체된다. 치환체 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합으로 안정된 화합물 또는 유용한 합성 중간체가 얻어질 때만 허용된다. 안정된 화합물 또는 안정된 구조는 반응 혼합물로부터 존속하여 실용성을 갖는 약제로 제형화 되기에 충분한 활성의 화합물을 제공하는 것이다. 별도의 언급이 없으면 치환체를 코어 구조라고 명명한다. 예를 들어, (시클로알킬)알킬을 치환체라고 하면, 코어 구조에 대한 이 치환체의 결합 위치는 상기 알킬 부분에 있다.
- [0106] "치환된" 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은, 별도로 정의하지 않는 경우, 각각 하나 이상(최고 5개, 예를 들어, 최소 3개)의 수소 원자가 다음으로부터 독립적으로 선택된 치환체에 의해 대체되는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴이다:
- [0107] $-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2\text{ 알킬})O-$ (예, 메틸렌디옥시-), $-SR^b$, 구아니딘, 하나 이상의 구아니딘 수소가 저급 알킬기, $-NR^bR^c$, 할로, 시아노, 니트로, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ 및 $NR^cSO_2R^a$ 로 치환되는 구아니딘,
- [0108] 여기서, R^a 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;
- [0109] R^b 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;
- [0110] R^c 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 중에서 선택되고; 또는
- [0111] R^b 및 R^c 는 이들이 결합된 질소와 함께, O, N 및 S 중에서 선택된 1개 또는 2개의 또 다른 헤테로원자를 헤테로시클로알킬 고리에 선택적으로 포함하는 선택적으로 치환된 5- 내지 7-원 질소 함유 헤테로시클로알킬을 형성하며; 이때 각 선택적 치환기는 치환되지 않거나 또는, C_1-C_4 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴- C_1-C_4 알킬-, 헤테로아릴- C_1-C_4 알킬-, C_1-C_4 할로알킬-, $-OC_1-C_4$ 알킬, $-OC_1-C_4$ 알킬페닐, $-C_1-C_4$ 알킬-OH, $-OC_1-C_4$ 할로알킬, 할로, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ 알킬- NH_2 , $-N(C_1-C_4\text{ 알킬})(C_1-C_4\text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_4\text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4\text{ 알킬})(C_1-C_4\text{ 알킬페닐})$, $-NH(C_1-C_4\text{ 알킬페닐})$, 시아노, 니트로, 옥소(시클로알킬, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴의 치환체로서), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ 알킬, $-CON(C_1-C_4\text{ 알킬})(C_1-C_4\text{ 알킬})$, $-CONH(C_1-C_4\text{ 알킬})$, $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4\text{ 알킬})$, $-NHC(O)(페닐)$, $-N(C_1-C_2\text{ 알킬})C(O)(C_1-C_4\text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4\text{ 알킬})C(O)(페닐)$, $-C(O)C_1-C_4$ 알킬, $-C(O)C_1-C_4$ 페닐, $-C(O)C_1-C_4$ 할로알킬, $-OC(O)C_1-C_4$ 알킬, $-SO_2(C_1-C_4\text{ 알킬})$ -, $-SO_2(페닐)$, $-SO_2(C_1-C_4\text{ 할로알킬})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4\text{ 알킬})$, $-SO_2NH(페닐)$, $-NHSO_2(C_1-C_4\text{ 알킬})$, $-NHSO_2(페닐)$, 및 $-NHSO_2(C_1-C_4\text{ 할로알킬})$ 등으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상, 예를 들어, 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환되는 것이다.
- [0112] 상기 "치환된" 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 또한 옥소(=O) 및 산화물($-O^-$) 치환체, 예를 들어, 피리딘-1-옥사이드 같은 질소 함유 아릴기의 N-산화물, 또는 황 함유기의 $>S(O)$ 및 $>S(O)_2$ 유도체를 포함한다.
- [0113] 상기 "치환된 아실" 은: (치환된 알킬)- $C(O)-$; (치환된 시클로알킬)- $C(O)-$; (치환된 아릴)- $C(O)-$; (치환된 헤테로아릴)- $C(O)-$; 및 (치환된 헤테로시클로알킬)- $C(O)-$ 기를 의미하고; 이때의 기는 카르보닐 관능기를 통해 모계 구조에 결합되고; 또한 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬은 각각, 하나 이상(최

고 5개, 예를 들어, 최소 3개)의 수소 원자가 다음으로부터 독립적으로 선택된 치환체에 의해 대체되는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬 이다:

- [0114] $-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2 \text{ 알킬})O-$ (예, 메틸렌디옥시), $-SR^b$, 구아니딘, 하나 이상의 구아니딘 수소가 저급 알킬기, $-NR^bR^c$, 할로, 시아노, 니트로, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ 및 $NR^cSO_2R^a$ 로 치환되는 구아니딘,
- [0115] 여기서, R^a 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;
- [0116] R^b 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;
- [0117] R^c 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 중에서 선택되고; 또는
- [0118] R^b 및 R^c 는 이들이 결합된 질소와 함께, O, N 및 S 중에서 선택된 1개 또는 2개의 또 다른 헤테로원자를 헤테로시클로알킬 고리에 선택적으로 포함하는 선택적으로 치환된 5- 내지 7-원 질소 함유 헤테로시클로알킬을 형성하며; 이때 각 선택적 치환기는 치환되지 않거나 또는, C_1-C_4 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴- C_1-C_4 알킬-, 헤테로아릴- C_1-C_4 알킬-, C_1-C_4 할로알킬-, $-OC_1-C_4$ 알킬, $-OC_1-C_4$ 알킬페닐, $-C_1-C_4$ 알킬-OH, $-OC_1-C_4$ 할로알킬, 할로, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ 알킬- NH_2 , $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬페닐})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬페닐})$, 시아노, 니트로, 옥소(시클로알킬, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴의 치환체로서), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ 알킬, $-CON(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CONH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)(\text{페닐})$, $-N(C_1-C_2 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})C(O)(\text{페닐})$, $-C(O)C_1-C_4$ 알킬, $-C(O)C_1-C_4$ 페닐, $-C(O)C_1-C_4$ 할로알킬, $-OC(O)C_1-C_4$ 알킬, $-SO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ -, $-SO_2(\text{페닐})$, $-SO_2(C_1-C_4 \text{ 할로알킬})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-SO_2NH(\text{페닐})$, $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NHSO_2(\text{페닐})$, 및 $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ 할로알킬})$ 등으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상, 예를 들어, 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환되는 것이다. 치환된 아실 잔사의 하나 이상의 탄소는 모계체에 대한 결합 위치가 카르보닐에 남아있을 경우 질소, 산소 또는 황으로 대체될 수 있다.
- [0119] "치환 알콕시" 는 "치환 알킬"이 하나 이상(최고 5개, 예를 들어, 최소 3개)의 수소 원자가 다음으로부터 독립적으로 선택된 치환체에 의해 대체되는 알킬일 경우에 치환되는 알킬 성분을 갖는 알콕시를 뜻한다:
- [0120] $-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2 \text{ 알킬})O-$ (예, 메틸렌디옥시), $-SR^b$, 구아니딘, 하나 이상의 구아니딘 수소가 저급 알킬기, $-NR^bR^c$, 할로, 시아노, 니트로, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ 및 $NR^cSO_2R^a$ 로 치환되는 구아니딘,
- [0121] 여기서, R^a 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;
- [0122] R^b 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고; R^c 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 중에서 선택되고; 이때 각 선택적 치환기는 치환되지 않거나 또는, C_1-C_4 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴- C_1-C_4 알킬-, 헤테로아릴- C_1-C_4 알킬-, C_1-C_4 할로알킬-, $-OC_1-C_4$ 알킬, $-OC_1-C_4$ 알킬페닐, $-C_1-C_4$ 알킬-OH, $-OC_1-C_4$ 할로알킬, 할로, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ 알킬- NH_2 , $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬페닐})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬페닐})$, 시아노, 니트로, 옥소(시클로알킬, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴의 치환체로서), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ 알킬, $-CON(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-$

C₄ 알킬), -CONH(C₁-C₄ 알킬), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ 알킬), -NHC(O)(페닐), -N(C₁-C₂ 알킬)C(O)(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)C(O)(페닐), -C(O)C₁-C₄ 알킬, -C(O)C₁-C₄ 페닐, -C(O)C₁-C₄ 할로알킬, -OC(O)C₁-C₄ 알킬, -SO₂(C₁-C₄ 알킬)-, -SO₂(페닐), -SO₂(C₁-C₄ 할로알킬), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ 알킬), -SO₂NH(페닐), -NHSO₂(C₁-C₄ 알킬), -NHSO₂(페닐), 및 -NHSO₂(C₁-C₄ 할로알킬) 등으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상, 예를 들어, 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환되는 것이다. 어떤 구현예에서, 치환된 알콕시기는 "폴리알콕시" 또는 -O-(선택적 치환 알킬렌)-(선택적 치환 알콕시)이고, -OCH₂CH₂OCH₃, 폴리에틸렌글리콜 같은 글리콜에테르 잔사, 및 x 가 2 내지 20, 예를 들어, 2 내지 10 또는 2 내지 5 의 정수일 때의 -O(CH₂CH₂O)_xCH 등의 그룹을 포함한다. 또 다른 치환된 알콕시기는 히드록시알콕시나 -OCH₂(CH₂)_yOH 이고, 이때의 y 는 1 내지 10, 예를 들어, 1 내지 4의 정수이다.

[0123] "치환된 알콕시카르보닐" 은 카르보닐 관능기를 통해 모계 구조에 결합되는 (치환된 알킬)-O-C(O)- 기로서, 하나 이상(최고 5개, 예를 들어, 최소 3개)의 수소 원자가 다음으로부터 독립적으로 선택된 치환체에 의해 대체되는 알킬을 치환 부분으로 하는 기를 뜻한다;

[0124] -R^a, -OR^b, -O(C₁-C₂ 알킬)O- (예, 메틸렌디옥시), -SR^b, 구아니딘, 하나 이상의 구아니딘 수소가 저급 알킬기, -NR^bR^c, 할로, 시아노, 니트로, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c 및 NR^cSO₂R^a 로 치환되는 구아니딘,

[0125] 여기서, R^a 는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;

[0126] R^b 는 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;

[0127] R^c 는 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬 중에서 선택되고; 또는

[0128] R^b 및 R^c 는 이들이 결합된 질소와 함께, O, N 및 S 중에서 선택된 1개 또는 2개의 또 다른 헤테로원자를 헤테로시클로알킬 고리에 선택적으로 포함하는 선택적으로 치환된 5- 내지 7-원 질소 함유 헤테로시클로알킬을 형성하며;

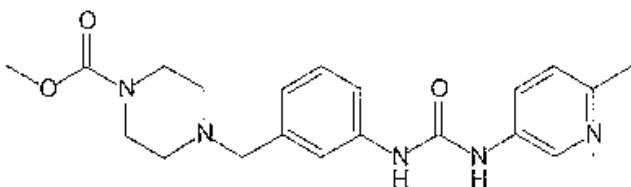
[0129] 이때 각 선택적 치환기는 치환되지 않거나 또는, C₁-C₄ 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴-C₁-C₄ 알킬-, 헤테로아릴-C₁-C₄ 알킬-, C₁-C₄ 할로알킬-, -OC₁-C₄ 알킬, -OC₁-C₄ 알킬페닐, -C₁-C₄ 알킬-OH, -OC₁-C₄ 할로알킬, 할로, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ 알킬-NH₂, -N(C₁-C₄ 알킬)(C₁-C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)(C₁-C₄ 알킬페닐), -NH(C₁-C₄ 알킬페닐), 시아노, 니트로, 옥소(시클로알킬, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴의 치환체로서), -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ 알킬, -CON(C₁-C₄ 알킬)(C₁-C₄ 알킬), -CONH(C₁-C₄ 알킬), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ 알킬), -NHC(O)(페닐), -N(C₁-C₂ 알킬)C(O)(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)C(O)(페닐), -C(O)C₁-C₄ 알킬, -C(O)C₁-C₄ 페닐, -C(O)C₁-C₄ 할로알킬, -OC(O)C₁-C₄ 알킬, -SO₂(C₁-C₄ 알킬)-, -SO₂(페닐), -SO₂(C₁-C₄ 할로알킬), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ 알킬), -SO₂NH(페닐), -NHSO₂(C₁-C₄ 알킬), -NHSO₂(페닐), 및 -NHSO₂(C₁-C₄ 할로알킬) 등으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상, 예를 들어, 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환되는 것이다.

[0130] "치환된 아미노" 는 -NHR^d 또는 -NR^dR^d 기를 의미하고 여기서의 각 R^d 는 독립적으로: 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 알콕시카르보닐, 술피닐과 술포닐 중에서 선택되고; 선택된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 각각, 하나 이상(최고 5개, 예를 들어, 최소 3개)의 수소 원자가 다음으로부터 독립적으로 선택된 치환체에 의해 대체되는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴을 뜻한다:

- [0131] $-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2 \text{ 알킬})O-$ (예, 메틸렌디옥시), $-SR^b$, 구아니딘, 하나 이상의 구아니딘 수소가 저급 알킬기, $-NR^bR^c$, 할로, 시아노, 니트로, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ 및 $NR^cSO_2R^a$ 로 치환되는 구아니딘,
- [0132] 여기서, R^a 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;
- [0133] R^b 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴 중에서 선택되고;
- [0134] R^c 는 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 중에서 선택되고; 또는
- [0135] R^b 및 R^c 는 이들이 결합된 질소와 함께, O, N 및 S 중에서 선택된 1개 또는 2개의 또 다른 헤테로원자를 헤테로시클로알킬 고리에 선택적으로 포함하는 선택적으로 치환된 5- 내지 7-원 질소 함유 헤테로시클로알킬을 형성하며;
- [0136] 이때 각 선택적 치환기는 치환되지 않거나 또는, C_1-C_4 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴- C_1-C_4 알킬-, 헤테로아릴- C_1-C_4 알킬-, C_1-C_4 할로알킬-, $-OC_1-C_4$ 알킬, $-OC_1-C_4$ 알킬페닐, $-C_1-C_4$ 알킬-OH, $-OC_1-C_4$ 할로알킬, 할로, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ 알킬- NH_2 , $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬페닐})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬페닐})$, 시아노, 니트로, 옥소(시클로알킬, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴의 치환체로서), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ 알킬, $-CON(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CONH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NHC(O)(\text{페닐})$, $-N(C_1-C_2 \text{ 알킬})C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})C(O)(\text{페닐})$, $-C(O)C_1-C_4$ 알킬, $-C(O)C_1-C_4$ 페닐, $-C(O)C_1-C_4$ 할로알킬, $-OC(O)C_1-C_4$ 알킬, $-SO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ -, $-SO_2(\text{페닐})$, $-SO_2(C_1-C_4 \text{ 할로알킬})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-SO_2NH(\text{페닐})$, $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NHSO_2(\text{페닐})$, 및 $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ 할로알킬})$ 등으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상, 예를 들어, 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환되는 것이고, 또한 선택적으로 치환된 아실, 알콕시카르보닐, 술피닐 및 술포닐은 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0137] 식(I)의 화합물은 비제한적으로, 식(I)의 화합물의 광학 이성체, 라세미체 및 기타 그들의 혼합물을 포함한다. 덧붙여서, 식(I)의 화합물은 탄소-탄소 이중결합을 가진 Z- 및 E-형태(또는 시스- 및 트랜스-형태)의 화합물을 포함한다. 이러한 조건에서, 단일 에난시오머나 디아스테레오머, 즉, 광학적 활성 형태는 비대칭 합성법 또는 라세미체의 분리 의해 수득할 수 있다. 라세미체의 분리는 예를 들어, 분리체의 존재하에 결정화, 키랄 고압 액상 크로마토그래피(HPLC) 컬럼을 사용하는 크로마토그래피 등의 종래 방법에 의해 달성할 수 있다. 식(I)의 화합물이 각종 호변 이성체(tautomer) 형태로 존재할 경우 본 발명의 화합물질은 상기 화합물의 모든 호변 이성체를 포함한다.
- [0138] 식(I)의 화합물은 또한 결정형 및 비결정형 화합물, 예를 들어, 동질이상체, 유사 동질이상체, 용매화합물, 수화물, 용해되지 않은 동질이상체(무수화물 포함), 구조형 동질이상체, 비결정형 화합물 및 그의 혼합물을 포함한다. "결정형", "동질이상체" 및 "새로운 형태" 등은 본원 명세서에서 서로 교환적으로 쓸 수 있으며 이것은 특정의 결정형 또는 비결정형 화합물에 대한 언급이 없을 경우, 예를 들어, 동질이상체, 유사 동질이상체, 용매화합물, 수화물, 용해되지 않은 동질이상체(무수화물 포함), 구조형 동질이상체, 비결정형 화합물 및 그의 혼합물을 포함하는, 모든 결정형 및 비결정형 화합물을 포함한다.
- [0139] 본 발명의 화합물질은 비제한적으로, 식(I)의 화합물 및 이의 모든 약제학적으로 수용가능한 형태를 포함한다. 여기서 언급한 약제학적으로 수용가능한 형태의 화합물은 약제학적으로 수용가능한 염, 킬레이트, 비공유 착체, 전구약물 및 그의 혼합물을 포함한다. 임의의 구현예에서, 본원의 화합물은 약제학적으로 수용가능한 염의 형태이다. 따라서, "화합물질" 및 "화합물질들" 이란 용어는 약제학적으로 수용가능한 염, 킬레이트, 비공유 착체, 전구약물 및 그의 혼합물을 모두 포함한다.
- [0140] "약제학적으로 수용가능한 염" 은 비제한적으로: 무기산을 함유한 염, 예를 들어, 히드로콜레이트, 포스페이트, 디포스페이트, 히드로브로메이트, 설페이트, 설피네이트, 니트레이트 등의 염; 유기산을 함유한 염, 예를 들어,

말레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르타레이트, 숙시네이트, 시트레이트, 아세테이트, 락테이트, 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 2-히드록시에틸술포네이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 및 아세테이트 같은 알카노에이트, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (n 은 0 내지 4) 등을 포함한다. 마찬가지로, 약제학적으로 수용가능한 양이온은 비제한적으로 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬 및 암모늄을 포함한다.

- [0141] 또한, 식(I)의 화합물이 산부가염 형태로 수득되는 경우, 산성염 용액을 염기화 처리하여 유리 염기를 수득할 수 있다. 환언하면, 생성물이 유리 염기일 경우 부가염 특히 약제학적으로 수용가능한 부가염은 유리 염기를 적절한 유기 용매에 용해하여 그 용액을, 염기성 화합물로부터 산부가염을 조제하는 종래의 방식에 따라, 산으로 처리하면 제조할 수 있다. 당해 분야에 통상의 지식을 가진 자라면 비독성 약제학적으로 수용가능한 부가염을 조제하기 위해 이용될 다양한 합성 방법을 알 것이다.
- [0142] 상술한 바와 같이, 전구약물 역시 화합물질의 범위에 속하며 예를 들어, 식(I)의 화합물의 에스테르 또는 아미드 유도체이다. "전구약물"이란, 이 약물의 대사과정에서 환자에게 투여할 때 식(I)의 화합물이 되는 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 비제한적으로, 식(I)의 화합물 내의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 및 기타 작용기(가령, 알코올 또는 아민기)의 유도체를 포함한다.
- [0143] "용매화합물"은 용매와 화합물의 상호작용에 의해 형성된 화합물질을 뜻한다. 적절한 용매화합물은 수화물 같은 약제학적으로 수용가능한 용매화합물, 예를 들어, 반-수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물 등이다.
- [0144] "킬레이트"는 2개(또는 그 이상)의 점에서 금속이온과 화합물의 등위접속에 의해서 형성된 화합물질을 말한다.
- [0145] "비공유 착체"는 하나의 화합물과 다른 분자 간의 상호작용에 의해 형성된 화합물질로서, 화합물과 상기 분자 사이에 공유결합이 형성되지 않은 화합물질을 말한다. 예를 들어, 반 데르 바알스 작용, 수소결합 및 정전기 작용(또는 이온결합이라고 함)을 통해 착체화가 일어날 수 있다.
- [0146] "활성제"라는 용어는 생물학적 활성을 가진 화합물질을 가리킨다. 어떤 구현예에서, "활성제"는 약제학적 이용성을 가진 화합물이다.
- [0147] 본 발명의 화합물질의 "치료학적 유효량"이란 질환의 치료를 위해 인간 또는 인간이 아닌 환자에게 투여시 그 효과를 나타내는 양을 의미하며, 예컨대, 미오신 활성화에 반응하여 질환 또는 질병의 치료에 충분한 양이다. 치료학적 유효량은, 예를 들어, 상기 화합물질의 혈중 농도를 분석하거나 또는 이론적으로 생체이용성을 계산함으로써 실험적으로 규명할 수 있다.
- [0148] "유의 수준"이란 표현은 모수검정(Student's T-test)($p < 0.05$) 등의 통계적 유의성에 관한 표준 파라미터 검정법에서 통계적으로 유의할 만한 수준의 검출 결과를 뜻한다.
- [0149] "환자"는 치료, 관찰 또는 실험했거나 또는 실험을 위한 대상으로서, 인간 등의 포유동물 같은 동물을 말한다. 본 발명의 방법은 인간 치료법 및 수의 치료 분야 양측에서 유용할 수 있다. 어떤 구현예에서, 환자는 포유동물이며 또 어떤 구현예에서 상기 환자는 인간이다.
- [0150] "치료" 또는 "치료를 위한"이란 인간의 질환의 치료를 말하며,
- [0151] (a) 질환의 예방, 즉, 질환의 임상적 징후가 진행되는 것을 예방하는 것;
- [0152] (b) 질환을 억제하는 것;
- [0153] (c) 임상적 징후의 진행을 저속화 또는 억제하는 것; 및/또는
- [0154] (d) 질병을 완화, 즉, 임상적 징후를 퇴행시키는 것 등을 포함한다.
- [0155] 식(I)의 화합물은 하기와 같이 명명하고 열거할 수 있다 (예, Cheminnovation 의 NamExpertTM 을 사용하거나 또는, 캠브리지 소프트 코퍼레이션사의 ChemDraw Ultra 9.0 버전에 의한 자동 작명법을 이용한다), 예를 들어 상기 화합물은:



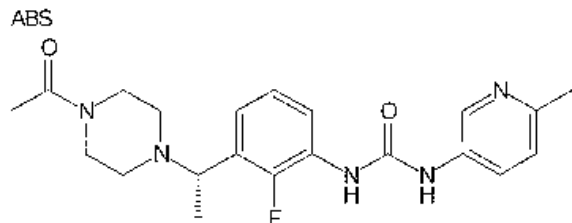
[0156]

[0157]

즉, W, X, Y 및 Z 는 -C=, n 은 1, R₁ 은 치환 피페라지닐, R₂ 는 6-메틸-피리딘-3-일, R₃ 은 수소, R₄ 는 수소, R₅ 는 수소, R₆ 은 수소, R₇ 은 수소, 및 R₁₃ 은 수소일 때의 식(I)의 화합물은 메틸 4-[(3-{[(6-메틸-3-피리딜)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트라고 명명할 수 있다.

[0158]

마찬가지로, 다음의 화합물:



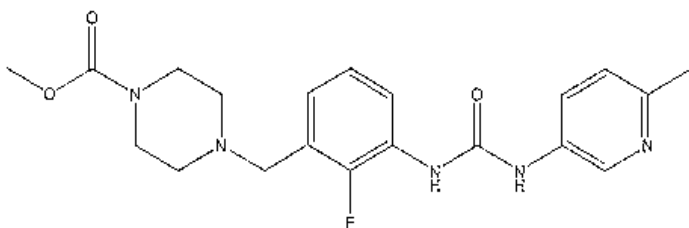
[0159]

[0160]

즉, W, X, Y 및 Z 는 -C=, n 은 1, R₁ 은 치환 피페라지닐, R₂ 는 6-메틸-피리딘-3-일, R₃ 은 수소, R₄ 는 수소, R₅ 는 수소, R₆ 은 수소, R₇ 은 수소, 및 R₁₃ 은 플루오로일 때의 식(I)의 화합물은 N-{3-[(1S)-1-(4-아세틸피페라지닐)에틸]-2-플루오로페닐}[(6-메틸-(3-피리딜))아미노]카르복사미드 라고 명명할 수 있다.

[0161]

마찬가지로, 다음의 화합물:



[0162]

[0163]

즉, W, X, Y 및 Z 는 -C=, n 은 1, R₁ 은 치환 피페라지닐, R₂ 는 6-메틸-피리딘-3-일, R₃ 은 수소, R₄ 는 수소, R₅ 는 수소, R₆ 은 수소, R₇ 은 수소, 및 R₁₃ 은 플루오로일 때의 식(I)의 화합물은 [3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일-우레이도)-벤질]-메틸-카르바믹산 메틸에스테르 또는 메틸 4-[(2-플루오로-3-{[(6-메틸-(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진 카르복실레이트 라고 명명할 수 있다.

[0164]

본 명세서에 기술된 화합물질은 공지 기술, 예를 들어, 반응 도표를 참조하여 이하 예시하는 바와 같은 방법을 통해 합성할 수 있다.

[0165]

특별히 별도의 언급이 없으면, 본 명세서에 기술된 반응들은 대기압하에 통상 -10℃ 내지 110℃ 범위의 온도에서 실행한다. 또한, 실시예에서 이용되거나 별도로 언급한 것을 제외하고, 반응 시간 및 조건은 대체로 비슷하다. 즉, 대기압하에 -10℃ 내지 110℃ 범위에서 약 1 내지 24시간이며; 반응은 평균 약 16시간에 걸쳐 밤새 진행되었다.

[0166]

"용매", "유기 용매" 또는 "불활성 용매" 는 각각 이에 관련하여 기술되는 반응 조건 하에서 불활성인 용매를 말한다 [예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란("THF"), 디메틸포름아미드("DMF"), 클로로포름, 염화메틸렌(또는 디클로로메탄), 디에틸에테르, 메탄올, 피리딘 등을 포함한다]. 별도의 언급이 없을 경우, 본 발명의 반응에서 사용되는 용매는 불활성 유기 용매이다.

[0167]

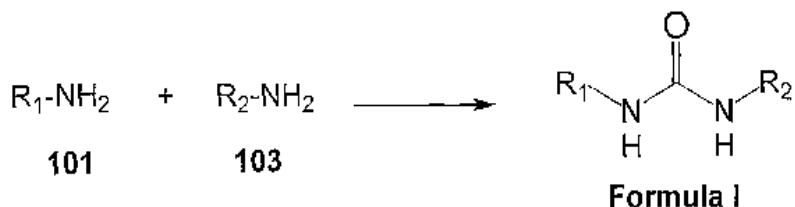
본 명세서에서 설명한 화합물질 및 중간체의 분리 및 정제는, 필요시, 적절한 분리 또는 정제 방법, 예를 들어, 여과, 추출, 결정화, 컬럼 크로마토그래피, 박막 크로마토그래피 또는 후막 크로마토그래피, 또는 그들의 조합

을 이용하면 효과적일 수 있다. 적절한 분리방법에 관한 구체적인 예시는 하기의 실시예를 참고할 수 있다. 그러나, 이 밖의 유사한 분리 방법도 물론 이용할 수 있다.

[0168] 필요할 경우, 당해 분야의 공지방법, 예를 들어, 결정화에 의해 분리할 수 있는 부분입체 이성체염의 형성; 예를 들어, 결정화, 기-액 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있는 부분입체 이성질 유도체의 형성; 에난시오머-특이적 시약과 에난시오머의 선택 반응, 예를 들어 효소 산화나 환원 후, 변성 및 변성되지 않은 에난시오머의 분리; 또는 키랄 환경, 예를 들어, 결합키랄 리간드를 가진 실리카 같은 키랄 지지체 상에서 또는 키랄 용매 존재하에 기-액 또는 액체 크로마토그래피 등의 방법을 통해 (R)- 및 (S)-이성체를 분리할 수 있다. 이와 별도로, 광학 활성시약, 기질, 촉매나 용매를 이용하는 비대칭 합성, 또는 비대칭 변환에 의해 하나의 에난시오머를 다른 것으로 변환함으로써, 특정 에난시오머를 합성할 수 있다.

[0169] 선택적 치환된 출발 화합물 101, 103, 201, 301 및 기타 시약 다수를 예를 들어, 알드리히 케미칼사(밀워키, WI)에서 시판하거나 또는, 현재 널리 이용되는 합성 방법으로 당해 분야에 통상의 지식을 가진 자가 쉽게 제조할 수 있다.

[0170] 반응식 1

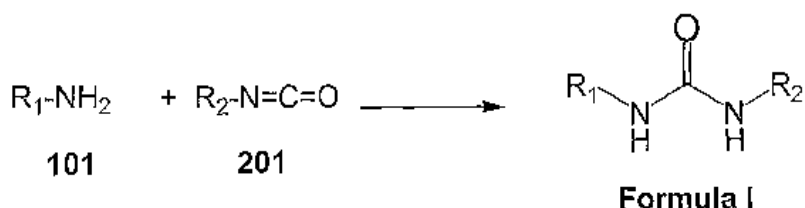


[0171]

[0172] 식(I)의 화합물의 조제

[0173] 상기 반응식(1)에 있어서, 자기 교반기, 환류 컨덴서 및 서머웰(thermal well)이 장착된 플라스크에 포스겐 또는 포스겐 등가물(통상 트리포스겐)과, 디클로로메탄이나 테트라히드로퓨란 같은 무극성 아프로틱 용매를 채운다. 식 101의 화합물을 디클로로메탄이나 테트라히드로퓨란 같은 무극성 아프로틱 용매에 용해한 용액을 10 내지 60분에 걸쳐 점적 첨가하고 1 내지 15시간 동안 교반한다. 식 103의 화합물을 나누어서 첨가하고 이 용액을 10 내지 60분 동안 교반한다. DIEA 같은 염기를 약 1시간 동안 점적 첨가하고 다시 1 내지 15시간 동안 교반한다. 그 생성물 즉, 식 105의 화합물이 분리 정제된다.

[0174] 반응식 2



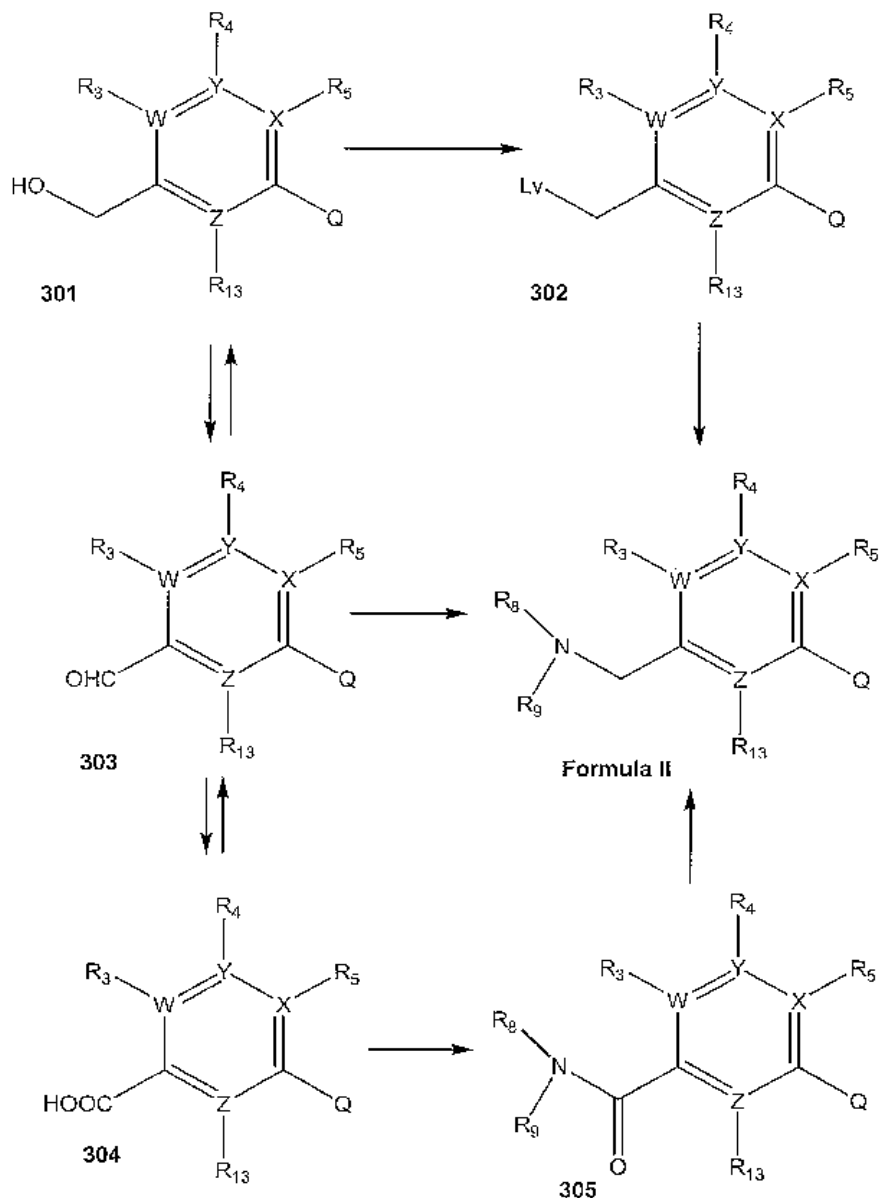
[0175]

[0176] 식(I)의 화합물의 조제

[0177] 상기 반응식(2)은 식(I)의 화합물에 관한 또 다른 합성방법을 나타낸다.

[0178] 식 201의 이소시아네이트는 포스겐이나 포스겐 등가물을 이용하여 상기 이소시아네이트에 상응하는 아민(즉, R₂-NH₂)으로부터 또는, 커르티스 혹은 호프만 재배열법을 이용하여 상기 이소시아네이트에 상응하는 카르복실산(즉, R₂-COOH)로부터 성형 및 분리할 수 있다. 식 101 및 201의 화합물의 혼합물을 -40 내지 110℃에서 디클로로메탄이나 테트라히드로퓨란 같은 아프로틱 용매에 용해하여 얻은 용액을 1 내지 15시간 동안 교반한다. 결과로 얻은 생성물 즉, 식(I)의 화합물을 분리 및 정제한다.

[0179] 반응식 3



[0180]

[0181] 식(II)의 화합물의 조제

[0182] 반응식(3)에 있어서, 식 301의 벤조일 알코올은, 통용되는 합성 방법을 이용함으로써 이탈기(할로, 메실레이트 또는 트리플레이트 같은 "Lv") 302로 변환된다(예, "Comprehensive Organic Transformation" LaRock, Richard C., 1989, VCH publishers, Inc. p.353-365, 본 명세서에 참고로서 인용한다).

[0183] 식 302의 화합물 및 식 HNR_8R_9 의 아민의 혼합물을 -40 내지 110°C 에서 디클로로메탄이나 DMF 같은 아프로틱 용매에 용해하여 얻은 용액을 1 내지 15시간 동안 교반한다. 결과로 얻은 생성물, 즉 식(II)의 화합물을 분리 및 정제한다.

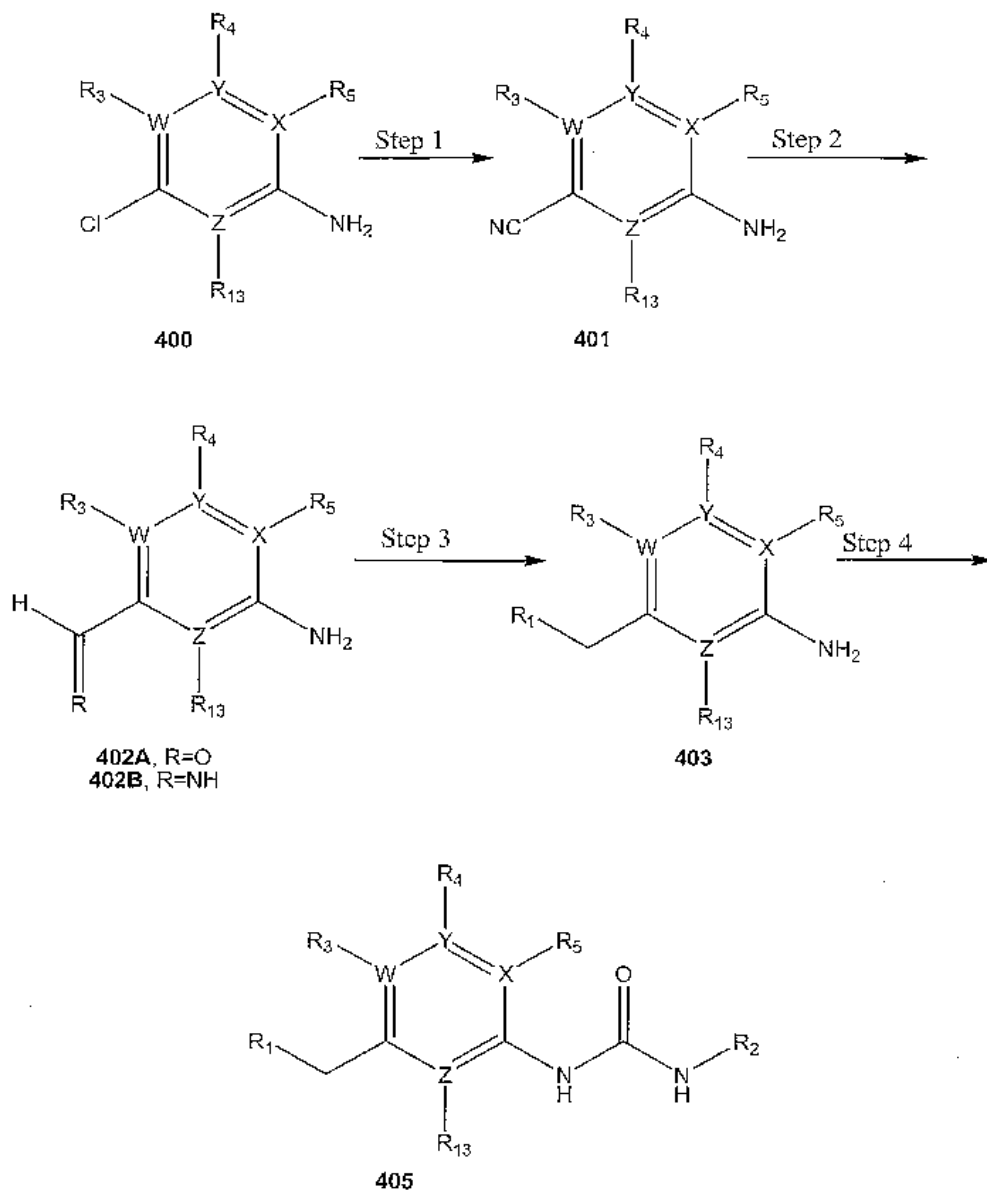
[0184] 이와 별도로, 식 301의 벤조일산은, 통용되는 합성 방법을 이용함으로써 식 303의 알데히드로 산화된다(예: "Comprehensive Organic Transformation" LaRock, Richard C., 1989, VCH publishers, Inc. p.604-615, 본 명세서에 참고로서 인용한다).

[0185] 식 303의 화합물과 식 HNR_8R_9 의 아민의 혼합물을 -40 내지 110°C 에서, 아세트산 같은 산이 존재하거나 존재하지 않는 곳에서, 트리아세톡시보로히드라이드 같은 환원제와 함께 디클로로메탄 같은 용매에 용해하여 얻은 용액을 1 내지 36시간 동안 교반한다. 결과로 얻은 생성물, 즉 식(II)의 화합물을 분리 및 정제한다.

[0186] 이와 별도로, 식 304의 카르복실산은 통용되는 합성 방법을 이용함으로써 아민에 결합되어 아마이드 305를 형성한다 (예, "Comprehensive Organic Transformation" LaRock, Richard C., 1989, VCH publishers, Inc. p.972-976, 본 명세서에 참고로서 인용한다). 아마이드 305를 -40°C 내지 환류 온도에서 1 내지 96시간 동안 THF에 용해된 보란-디메틸설파이드로 처리하여(가령, 305), 통용되는 합성 방법을 이용함으로써 식(II)의 화합물로 환원시킨다.

[0187] Q가 브로모, 클로로, 니트로, 아미노 또는 보호 아미노인 식(II)의 화합물을 통용되는 합성 방법을 이용함으로써 식 101의 화합물에 제공된다. 예를 들어, Q가 니트로이면, Pd/C 촉매와 함께 수소를 사용하여 이에 상응하는 아민으로 환원될 수 있다.

[0188] 반응식 4



[0189]

[0190] 반응식(4)의 단계 1에 있어서, 식 400의 화합물을 NMP에 용해한 용액에 과량의 시안화나트륨(약 2당량 이상의) 및 과량의 브롬화니켈(II)(약 1당량, 예를 들어, 1.35 당량)을 첨가한다. 추가로 NMP를 첨가하고 그 용액을 천천히 200°C 까지 가온한 뒤 약 4일간 교반한다. 결과로 얻은 생성물인 식 401의 화합물을 분리 및 선택적으로 분리한다.

[0191] 식 401의 화합물을 디클로로메탄 같은 불활성 용매에 용해한 용액에 과량(예, 약 2 이상의 당량)의 환원제, 예를 들어, DIBAL-H(예, 1M의 DIBAL-H 용액)를 최고 0°C 에서 최고 3.5 시간까지 점적 첨가하고 내부온도를 0°C 이하로 유지한다. 결과로 얻은 생성물인 식 402A 및 402B 화합물의 혼합물을 분리 및 선택적으로 분리한다.

[0192] 반응식(4)의 단계 3에 있어서, 식 402A 및 402B 의 화합물의 혼합물을 THF 같은 불활성 용매에 용해한 용액에 과량(약 1.05 당량)의 식 R_1-H 의 화합물 (여기서 R_1 은 선택적으로 치환된 아미노 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬) 및 과량(약 1.5 당량)의 트리아세톡시보로하이드라이드 같은 환원제를 최고 40분까지 점적 첨가하고 내부온도를 45℃ 이하로 유지한다. 결과로 얻은 생성물인 식 403 의 화합물을 분리 및 선택적으로 정제한다.

[0193] 반응식(4)의 단계 4에 있어서, 식 403 의 화합물의 혼합물을 아세톤 같은 용매에 용해한 용액에 약 1 당량의 식 R_2-NCO 의 화합물을 점적 첨가한다. 이 반응물을 약 1시간 동안 교반하고 가온하여 환류시킨다. 결과로 얻은 생성물인 식 405 의 화합물을 분리 및 선택적으로 정제한다.

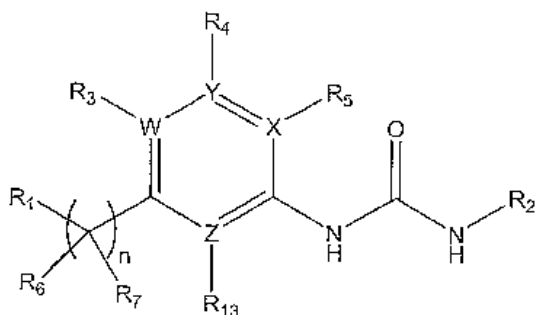
[0194] 라세미 혼합물은 크로마토그래피 컬럼에 선택적으로 존재하며 (R)- 및 (S)-에난시오머로 분리된다.

[0195] 식(I)의 화합물은 약제학적으로 수용가능한 산과 선택적으로 접촉하여 이에 상응하는 산부가염을 형성한다.

[0196] 식(I)의 약제학적으로 수용가능한 산부가염은 염기와 선택적으로 접촉하여 이에 상응하는 식(I)의 유리염기를 형성한다.

[0197] 본 발명의 어떤 구현에는 다음의 치환기 조합물 및 변환물을 함유한 식(I)의 화합물을 포함하거나 사용한다. 이들 구현에는, 편의를 위해 구체적으로 기술하지 않았으나 본원의 내용에 포함되는 것으로 판단되는 기타의 치환기 조합물 및 변환물을 지원하는 것도 포함한다.

[0198] 어떤 구현예에서, 본 발명은 식(I)의 화합물로부터 선택된 하나 이상의 화합물질, 이것의 약제학적으로 수용가능한 염, 킬레이트, 비공유 착체, 전구약물 및 그의 혼합물에 관한 것이며,



[0199]

[0200] 식(I)

[0201] 여기서, W, X, Y 및 Z 는 각각 독립적으로 -C= 또는 -N= 이고 단, W, X, Y 및 Z 중 2개 이하가 -N= 이며;

[0202] n 은 1, 2 또는 3 이고;

[0203] R_1 은 선택적으로 치환된 아미노 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고;

[0204] R_2 는 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아랄킬; 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아랄킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고;

[0205] R_3 은, W 가 -C= 일 경우는 수소, 할로, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; W 가 -N= 일 경우는 R_3 이 존재하지 않으며;

[0206] R_4 는 Y 가 -C= 일 경우는 수소, 할로, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; Y 가 -N= 일 경우는 R_4 가 존재하지 않으며;

[0207] R_5 는 X 가 -C= 일 경우는 수소, 할로, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; X 가 -N= 일 경우는 R_5 가 존재하지 않으며;

[0208] R_{13} 은 Z 가 -C= 일 경우는 수소, 할로, 시아노, 히드록실, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; Z 가 -N= 일 경우는 R_{13} 이 존재하지 않으며;

[0209] R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 알콕시이거나, 또는 R_6 및 R_7 은 이것에 결합된 탄소와 함께, N, O 및 S 중에서 선택된 하나 또는 2개의 또 다른 헤테로원자를 고리에 선택적으로 함입시킨 선택적으로 치환된 3- 내지 7-원 고리를 형성한다.

[0210] 어떤 구현예에서, W, X, Y 및 Z 중 하나는 -N= 이다.

[0211] 어떤 구현예에서, W, X, Y 및 Z 중 하나는 -C= 이다.

[0212] 어떤 구현예에서, R_1 은 $-NR_8R_9$ 이고 이 때의 R_8 은 저급 알킬이고 또한 R_9 는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아실 또는 선택적으로 치환된 술폰일이다.

[0213] 어떤 구현예에서, R_8 은 메틸 또는 에틸이다.

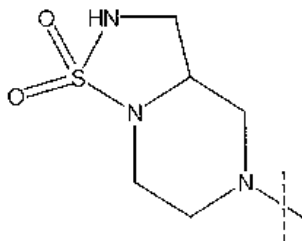
[0214] 어떤 구현예에서, R_9 는 $-(CO)OR_{10}$ 이고 이때의 R_{10} 은 수소 또는 저급 알킬(메틸이나 에틸 등)이다. 어떤 구현예에서, R_{10} 은 수소, 메틸 또는 에틸이다.

[0215] 어떤 구현예에서, R_9 는 R_{17} 이 저급 알킬일 때의 $-(SO_2)-R_{17}$ 또는 R_{11} 및 R_{12} 가 독립적으로 수소 또는 저급 알킬(메틸이나 에틸 등)일 때의 $-NR_{11}R_{12}$ 이다.

[0216] 어떤 구현예에서, R_9 는 선택적으로 치환된 아미노에 의해 선택적으로 치환된 알킬이다.

[0217] 어떤 구현예에서, R_9 는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이다.

[0218] 어떤 구현예에서, R_1 은 선택적으로 치환된 피페라지닐; 선택적으로 치환된 1,1-디옥소-1 λ^6 -[1,2,5] 티아디아졸리딘-2-일; 선택적으로 치환된 3-옥소-테트라히드로-피롤로[1,2-c]옥사졸-6-일, 선택적으로 치환된 2-옥소-이미다졸리딘-1-일; 선택적으로 치환된 몰폴리닐; 선택적으로 치환된 1,1-디옥소-1 λ^6 -티오몰폴린-4-일; 선택적으로 치환된 피롤리딘-1-일; 선택적으로 치환된 피페리딘-1-일, 선택적으로 치환된 아제파닐, 선택적으로 치환된 1,4-디아제파닐, 선택적으로 치환된 3-옥소-테트라히드로-1H-옥사졸로[3,4-a]피라진-3(5H)-온, 선택적으로 치환된 5,6,7,8-테트라히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라지닐, 및 선택적으로 치환된, 다음 식의 화합물로 이루어진 군에서 선택된다.



[0219]

[0220] 어떤 구현예에서, R_1 은 치환된 피페라지닐; 선택적으로 치환된 피페라진-1-일, 선택적으로 치환된 피롤리딘-1-일, 선택적으로 치환된 아제파닐 또는 선택적으로 치환된 1,4-디아제파닐이다. 어떤 구현예에서, R_1 은 선택적으로 치환된 피페라지닐이다. 어떤 구현예에서, R_1 은 선택적으로 치환된 피페리디닐이다.

[0221] 어떤 구현예에서, R_2 는 선택적으로 치환된 아틸이나 선택적으로 치환된 헤테로아틸이다. 어떤 구현예에서, R_2 는 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 나프틸, 선택적으로 치환된 피롤릴, 선택적으로 치환된 티아졸릴, 선택적으로 치환된 이소옥사졸릴, 선택적으로 치환된 피라졸릴, 선택적으로 치환된 옥사졸릴, 선택적으로 치환된 1,3,4-옥사디아졸릴, 선택적으로 치환된 피리디닐, 선택적으로 치환된 피라지닐, 선택적으로 치환된 피리미디닐 및 선택적으로 치환된 피리다지닐이다.

[0222] 어떤 구현예에서, R_2 는 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리딘-1-옥사이드, 페닐, 피리미딘-5-일 및 이속사졸-3-일 중에서 선택되고, 상기의 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리딘-1-옥사이드, 페닐, 피리미딘-5-일 및 이속사졸-3-일 중 하나는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로(플루오로나 클로로), 시아노 또는 아세틸에 의해 선택적으로 치환된다. 어떤 구현예에서, R_2 는 선택적으로 저급 알킬로 치환되는 피리딘-3-일; R_2 는 선택적으로 저급 알킬로

치환되는 피리딘-4-일; 선택적으로 할로로 치환되는 페닐; 선택적으로 치환된 피리미딘-5-일; 또는 선택적으로 치환된 이속사줄-3-일이다. 어떤 구현예에서, R_2 는 피리미딘-3-일; 6-메틸-피리딘-3-일; 6-시아노-피리딘-3-일; 6-아세틸-피리딘-3-일; 6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일; 피리딘-4-일; 2-메틸-피리딘-4-일; 페닐; 4-플루오로페닐; 4-클로로페닐; 또는 5-메틸-이속사줄-3-일이다.

[0223] 어떤 구현예에서, n 은 1이다. 어떤 구현예에서, n 은 2이다. 어떤 구현예에서, n 은 3이다.

[0224] 어떤 구현예에서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 알콕시이고 또는, R_6 및 R_7 은 이것에 결합된 탄소와 함께, N, O 및 S 중에서 선택된 하나 또는 2개의 또 다른 헤테로원자를 고리에 선택적으로 함입시킨 선택적으로 치환된 3- 내지 7-원 고리를 형성한다.

[0225] 어떤 구현예에서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 어떤 구현예에서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소이다. 어떤 구현예에서, R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 어떤 구현예에서, n 은 1이고 R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 어떤 구현예에서, n 은 1이고 R_6 은 메틸이고 R_7 은 수소이다. 어떤 구현예에서, n 은 2이고 R_6 및 R_7 각각은 수소이다. 어떤 구현예에서, n 은 3이고 R_6 및 R_7 각각은 수소, -메틸-이속사줄-3-일이다.

[0226] 어떤 구현예에서, R_3 은 수소, 시아노, 저급 알킬(메틸 또는 에틸 등) 또는 할로(클로로 또는 플루오로 등)이다. 어떤 구현예에서, R_3 은 수소나 플루오로이다.

[0227] 어떤 구현예에서, R_4 는 수소, 피리디닐, 할로 또는 선택적으로 치환된 저급 알킬이다. 어떤 구현예에서, R_4 는 수소, 피리디닐, 트리플루오로메틸 또는 플루오로이다.

[0228] 어떤 구현예에서, R_5 는 수소, 피리디닐, 할로 또는 선택적으로 치환된 저급 알킬. 어떤 구현예에서, R_5 는 수소, 클로로, 플루오로, 메틸 또는 트리플루오로메틸이다.

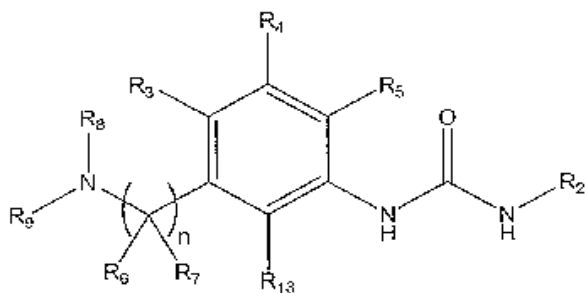
[0229] 어떤 구현예에서, R_{13} 은 수소, 저급 알킬(메틸 또는 에틸 등), 히드록실 또는 할로이다. 수소, 할로젠, 히드록실 또는 저급 알킬이다. 어떤 구현예에서, R_{13} 은 수소 또는 플루오로이다.

[0230] 어떤 구현예에서, R_3 , R_4 , R_5 및 R_{13} 은 수소이다. 어떤 구현예에서, R_3 , R_4 , R_5 및 R_{13} 은 수소가 아니다.

[0231] 어떤 구현예에서, R_3 , R_4 , R_5 및 R_{13} 중 하나는 할로, 선택적으로 치환된 저급 알킬 또는 시아노이고 다른 것은 수소이다. 어떤 구현예에서, R_3 , R_4 , R_5 및 R_{13} 중 하나는 할로, 메틸 또는 시아노이고 다른 것은 수소이다. 어떤 구현예에서, R_3 , R_4 , R_5 및 R_{13} 중 2개는 할로 또는 시아노이고 다른 것은 수소이다.

[0232] 어떤 구현예에서, R_3 , R_4 , R_5 및 R_{13} 중 하나는 플루오로이고 다른 것은 수소이다. 어떤 구현예에서, R_3 , R_4 , R_5 및 R_{13} 중 하나는 시아노이고 다른 것은 수소이다. 어떤 구현예에서, R_3 , R_4 , R_5 및 R_{13} 중 2개는 수소가 아니다. R_3 , R_4 , R_5 및 R_{13} 중 2개는 할로이고 다른 것은 수소이다. 어떤 구현예에서, R_3 , R_4 , R_5 및 R_{13} 중 2개는 플루오로이고 다른 것은 수소이다.

[0233] 어떤 구현예에서, 식(I)의 화합물질은 식(Ib)의 화합물질 중에서 선택된다:

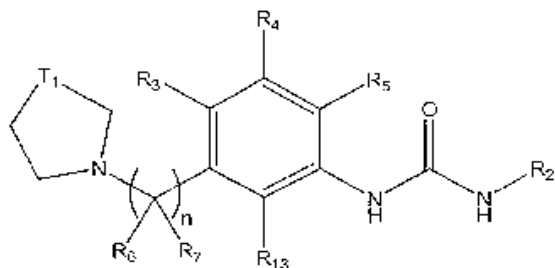


[0234]

[0235] 식(Ib)

[0236] 여기서, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{13} 및 n 은 상기 식(I)의 화합물에 대해 상술한 바와 같다.

[0237] 어떤 구현예에서, 식(I)의 화합물질은 식(Ic)의 화합물질 중에서 선택된다:



[0238]

[0239] 식(Ic)

[0240] 여기서, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{13} 및 n 은 상기 식(I)의 화합물에 대해 상술한 바와 같고, T_1 는 $-\text{CHR}_{14}-$, $-\text{NR}_{15}\text{CHR}_{14}-$, $-\text{CHR}_{14}\text{NR}_{15}-$ 또는 $-\text{CHR}_{14}\text{CHR}_{14}-$ 이며;

[0241] 각 R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아실, 카르복시, 선택적으로 치환된 저급 알콕시카르보닐, 선택적으로 치환된 아미노카르보닐, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 시클로알콕시, 선택적으로 치환된 술포닐, 선택적으로 치환된 아미노, 선택적으로 치환된 시클로알킬 및 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로 이루어진 군에서 선택된다.

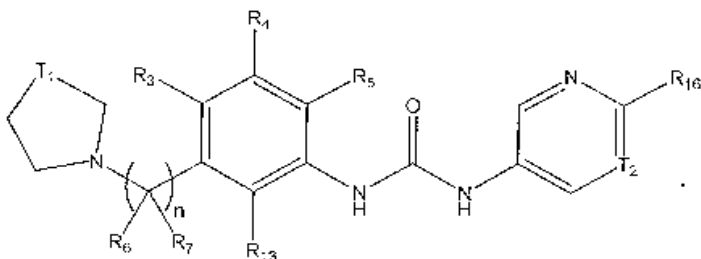
[0242] 어떤 구현예에서, T_1 는 $-\text{NR}_{15}\text{CHR}_{14}-$, 즉, R_1 이 R_{14} 및 R_{15} 로 치환된 피페라지닐 고리이다. 어떤 구현예에서 T_1 은 $-\text{CHR}_{14}\text{CHR}_{14}-$ 이다.

[0243] 어떤 구현예에서, R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 수소, 메틸, 카르복시, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, N,N-디메틸카르바모일, 아세틸, 프로피오닐, 이소부티릴, 프로폭시, 메톡시, 시클로헥실메틸옥시, 메틸술포닐, 에틸술포닐, n-프로필술포닐, 이소프로필술포닐, 아제티딘-1-일 술포닐, 디메틸아미노술포닐, 메탄술포나미도, N-메틸-메탄술포나미도, 에탄술포나미도, N-메틸-에탄술포나미도, N-메톡시카르보닐-N-메틸아미노, N-에톡시카르보닐-N-메틸아미노, N-이소프로폭시카르보닐-N-메틸아미노, N-tert-부톡시카르보닐-N-메틸아미노, 아세트아미도, N-메틸아세트아미도, N-메틸프로피온아미도, N-메틸이소부티르아미도, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, N-메틸-(디메틸아미노 술포닐)아미노 및 피페리딘-1-일로 이루어진 군에서 선택된다.

[0244] 어떤 구현예에서, R_{14} 는 선택적으로 수소, 메틸 및 메톡시메틸 중에서 선택된다.

[0245] 어떤 구현예에서, R_{15} 는 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 저급 알콕시카르보닐, 및 선택적으로 치환된 술포닐 중에서 선택된다. 어떤 구현예에서, R_{15} 는 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬술포닐 및 선택적으로 치환된 아미노술포닐 중에서 선택된다.

[0246] 어떤 구현예에서, 식(I)의 화합물질은 다음 식(Id)의 화합물질이다:



[0247]

[0248] 여기서, T_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{13} 및 n 은 상기 식(I)의 화합물에 대해 상술한 바와 같고, T_2 는 $-\text{C}=\text{}$ 또는 $-\text{N}=\text{}$

이고; 및 R_{16} 은 수소, 할로, 시아노, 선택적으로 치환된 아실, 선택적으로 치환된 알킬 및 선택적으로 치환된 알콕시 중에서 선택된다.

[0249] 어떤 구현예에서, T_2 는 $-C=$ 이다.

[0250] 어떤 구현예에서, T_2 는 $-N=$ 이다.

[0251] 어떤 구현예에서, R_{16} 은 수소, 메틸, 플루오로, 시아노, 메톡시 및 아세틸 중에서 선택된다. R_{16} 은 수소 또는 메틸이다.

[0252] 어떤 구현예에서,

[0253] W, X, Y 및 Z 는 $-C=$;

[0254] n 은 1, 2 또는 3;

[0255] R_1 은 $-NR_8R_9$ 이고 이때의 R_8 은 저급 알킬이고, R_9 는 선택적으로 치환된 아실 또는 선택적으로 치환된 술포닐;

[0256] R_2 는 선택적으로 저급 알킬로 치환되는 피리딘-3-일; 선택적으로 할로(플루오로 등)로 치환되는 페닐; 선택적으로 치환된 피리미딘-5-일; 또는 선택적으로 치환된 이속사졸-3-일;

[0257] R_3 은 수소나 플루오로;

[0258] R_4 는 수소, 피리디닐 또는 플루오로;

[0259] R_5 는 수소 또는 플루오로;

[0260] R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소 또는 메틸; 및

[0261] R_{13} 은 수소 또는 플루오로이다.

[0262] 어떤 구현예에서,

[0263] W, X, Y 및 Z 는 $-C=$;

[0264] n 은 1, 2 또는 3;

[0265] R_1 은 $-NR_8R_9$ 이고 이때의 R_8 은 저급 알킬이고, R_9 는 선택적으로 치환된 아실 또는 선택적으로 치환된 술포닐;

[0266] R_2 는 선택적으로 저급 알킬로 치환되는 피리딘-3-일; 선택적으로 할로(플루오로 등)로 치환되는 페닐; 선택적으로 치환된 피리미딘-5-일; 또는 선택적으로 치환된 이속사졸-3-일;

[0267] R_3 은 수소나 플루오로;

[0268] R_4 는 수소, 피리디닐 또는 플루오로;

[0269] R_5 는 수소 또는 플루오로;

[0270] R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소 또는 메틸; 및

[0271] R_{13} 은 수소 또는 플루오로이고,

[0272] 상기의 R_3, R_4 및 R_5 중 하나는 수소가 아니다.

[0273] 어떤 구현예에서,

[0274] W, X, Y 및 Z 는 $-C=$;

[0275] n 은 1, 2 또는 3;

[0276] R_1 은 선택적으로 또 다른 산소, 질소 또는 황을 헤테로고리에 선택적으로 포함하는 선택적으로 치환된 5- 내지

7-원 질소 함유 헤테로고리;

[0277] R_2 는 선택적으로 저급 알킬로 치환되는 피리딘-3-일; 선택적으로 할로로 치환되는 페닐; 선택적으로 치환된 피리미딘-5-일; 또는 선택적으로 치환된 이속사졸-3-일;

[0278] R_3 은 수소나 플루오로;

[0279] R_4 는 수소, 피리디닐 또는 플루오로;

[0280] R_5 는 수소 또는 플루오로;

[0281] R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소 또는 메틸; 및

[0282] R_{13} 은 수소 또는 플루오로이다.

[0283] 어떤 구현예에서,

[0284] W, X, Y 및 Z 는 -C=;

[0285] n 은 1, 2 또는 3;

[0286] R_1 은 선택적으로 또 다른 산소, 질소 또는 황을 헤테로고리에 선택적으로 포함하는 선택적으로 치환된 5- 내지 7-원 질소 함유 헤테로고리;

[0287] R_2 는 선택적으로 저급 알킬로 치환되는 피리딘-3-일; 선택적으로 할로로 치환되는 페닐; 선택적으로 치환된 피리미딘-5-일; 또는 선택적으로 치환된 이속사졸-3-일;

[0288] R_3 은 수소나 플루오로;

[0289] R_4 는 수소, 피리디닐 또는 플루오로;

[0290] R_5 는 수소 또는 플루오로;

[0291] R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소 또는 메틸; 및

[0292] R_{13} 은 수소 또는 플루오로이고, 또한

[0293] 상기의 R_3 , R_4 및 R_5 중 하나는 수소가 아니다.

[0294] 어떤 구현예에서, 상기 식(I)의 화합물은:

[0295] 메틸 4-((2-플루오로-3-((6-메틸(3-피리딜)아미노)카르보닐아미노)페닐)메틸)피페라진카르복실레이트;

[0296] N-((3-플루오로-5-((3-피리딜아미노)카르보닐아미노)페닐)메틸)메톡시-N-메틸카르복사미드;

[0297] N-((3-플루오로-5-((6-메틸(3-피리딜))아미노)카르보닐아미노)페닐)메틸)메톡시-N-메틸카르복사미드;

[0298] N-[3-((4-((디메틸아미노)술폰)메틸아미노)메틸)-5-플루오로페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드;

[0299] N-[3-((4-((디메틸아미노)술폰)메틸아미노)메틸)-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;

[0300] N-(3-((4-((에틸술폰)메틸아미노)메틸)-5-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;

[0301] 메틸 4-((3-플루오로-5-((3-피리딜아미노)카르보닐아미노)페닐)메틸)피페라진카르복실레이트;

[0302] N-(3-((4-((에틸술폰)피페라지닐)메틸)-5-플루오로페닐)(3-피리딜아미노)카르복사미드;

[0303] 메틸 4-((3-플루오로-5-((6-메틸(3-피리딜)아미노)카르보닐아미노)페닐)메틸)피페라진카르복실레이트;

[0304] N-(3-((4-((에틸술폰)피페라지닐)메틸)-5-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;

[0305] N-[3-((4-((디메틸아미노)술폰)피페라지닐)메틸)-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;

[0306] N-[3-((4-((디메틸아미노)술폰)피페라지닐)메틸)-5-플루오로페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드;

- [0307] N-[3-({4-[디메틸아미노]술폰닐}피페라지닐)메틸]-5-플루오로페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드;
- [0308] 메틸 4-[(3-플루오로-5-{{4-플루오로페닐}아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0309] N-(3-{{4-(에틸술폰닐}피페라지닐)메틸}-5-플루오로페닐)[(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드;
- [0310] 메틸 4-{{4-플루오로-3-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노}페닐]메틸}피페라진카르복실레이트;
- [0311] N-[5-({4-[(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐}메틸)-2-플루오로페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0312] N-(5-{{4-(에틸술폰닐}피페라지닐)메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0313] N-(5-{{4-(에틸술폰닐}피페라지닐)메틸}-2-플루오로페닐)(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0314] N-[5-({4-[(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐}메틸)-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0315] 메틸 4-[(4-플루오로-3-{{6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0316] N-{3-[(4-아세틸피페라지닐)메틸]-5-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0317] N-(5-플루오로-3-{{4-(메틸술폰닐}피페라지닐)메틸}페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0318] N-[5-플루오로-3-{{4-(메틸에틸)술폰닐}피페라지닐}메틸]페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0319] N-(5-플루오로-3-{{4-(2-메톡시아세틸)피페라지닐}메틸}페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0320] N-(5-플루오로-3-{{4-(프로필술폰닐}피페라지닐)메틸}페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0321] N-[3-({4-(1E)-1-(디메틸아미노)-2-시아노-2-아자비닐}피페라지닐)메틸]-5-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0322] N-{5-플루오로-3-[(5-메틸-1,1-디옥소(1,2,5-티아디아졸리딘-2-일))메틸]페닐}(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0323] N-{5-플루오로-3-[(5-메틸-1,1-디옥소(1,2,5-티아디아졸리딘-2-일))메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0324] N-{5-플루오로-3-[(5-메틸-1,1-디옥소(1,2,5-티아디아졸리딘-2-일))메틸]페닐}[(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드;
- [0325] 메틸 4-[(2-플루오로-5-{{6-메틸(3-피리딜)아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0326] N-(3-{{4-(에틸술폰닐}피페라지닐)메틸}-4-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0327] N-[3-({4-(디메틸아미노)술폰닐}피페라지닐)메틸]-4-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0328] 메틸 4-{{2-플루오로-5-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노}페닐]메틸}피페라진카르복실레이트;
- [0329] N-(3-{{4-(에틸술폰닐}피페라지닐)메틸}-4-플루오로페닐)(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0330] N-[3-({4-[디메틸아미노]술폰닐}피페라지닐)메틸]-4-플루오로페닐[(3-피리딜아미노)카르복사미드];
- [0331] 메틸 4-{{3-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노}페닐]메틸}피페라진카르복실레이트;
- [0332] N-(3-{{4-(에틸술폰닐}피페라지닐)메틸}페닐)(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0333] N-(3-{{4-(에틸술폰닐}피페라지닐)메틸}페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0334] 메틸 4-[(3-{{6-메틸(3-피리딜)아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0335] N-[3-({4-[(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐}메틸)페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0336] N-[3-({4-[(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐}메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0337] N-{5-플루오로-3-[(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘)메틸]페닐}(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0338] N-{5-플루오로-3-[(5-메틸-2-옥소이미다졸리딘)메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0339] N-{5-플루오로-3-[(4-메틸-3-옥소피페라지닐)메틸]페닐}(3-피리딜아미노)카르복사미드;

- [0340] N-[3-플루오로-5-(피페리딜메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0341] N-[3-플루오로-5-(피페리딜메틸)페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0342] N-[3-((3S)-4-[(디메틸아미노)술포닐]-3-(메톡시메틸)피페라지닐)메틸]-5-플루오로페닐(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0343] N-(3-[(3S)-4-(에틸술포닐)-3-(메톡시메틸)피페라지닐]메틸)-5-플루오로페닐(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0344] 메틸 (2S)-4-((5-플루오로-3-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노]페닐)메틸)-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트;
- [0345] N-[3-((3S)-4-[(디메틸아미노)술포닐]-3-(메톡시메틸)피페라지닐)메틸]-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0346] N-(3-((3S)-4-(에틸술포닐)-3-(메톡시메틸)피페라지닐)메틸)-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0347] 메틸 (2S)-4-((5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복실아미노}페닐)메틸)-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트;
- [0348] N-[5-플루오로-3-(몰폴린-4-일메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0349] N-[5-플루오로-3-(몰폴린-4-일메틸)페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0350] N-{3-[(1,1-디옥소(1,4-티아자페르히드로인-4-일))메틸]-5-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0351] N-{3-[(1,1-디옥소(1,4-티아자페르히드로인-4-일))메틸]-5-플루오로페닐}(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0352] N-{5-플루오로-3-[(4-메틸피페라지닐)메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0353] N-{5-플루오로-3-[(4-메틸피페라지닐)메틸]페닐}(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0354] N-{3-(((3S)-3-[(디메틸아미노)술포닐]메틸아미노}피롤리디닐)메틸]-5-플루오로페닐}(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0355] N-[3-((3S)-3-[(에틸술포닐)메틸아미노]피롤리디닐)메틸]-5-플루오로페닐(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0356] N-[(3S)-1-((3-플루오로-5-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노]페닐)메틸)피롤리딘-3-일]메톡시-N-메틸카르복사미드;
- [0357] N-{3-(((3S)-3-[(디메틸아미노)술포닐]메틸아미노}피롤리디닐)메틸]-5-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0358] N-[3-((3S)-3-[(에틸술포닐)메틸아미노]피롤리디닐)메틸]-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0359] N-{(3S)-1-[(3-플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸}피롤리딘-3-일]메톡시-N-메틸카르복사미드;
- [0360] N-(5-플루오로-3-[[4-(메틸술포닐)피페리딘]메틸]페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0361] N-(5-플루오로-3-[[4-(메틸술포닐)피페리딘]메틸]페닐)(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0362] N-(3-[[4-(에틸술포닐)피페라지닐]메틸]-5-플루오로페닐)(피리미딘-5-일아미노)카르복사미드;
- [0363] N-[3-((4-[(디메틸아미노)술포닐]피페라지닐)메틸)-5-플루오로페닐](피리미딘-5-일아미노)카르복사미드;
- [0364] 메틸 1-[(3-플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페리딘-4-카르복실레이트;
- [0365] 메틸 1-((3-플루오로-5-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노]페닐)메틸)피페리딘-4-카르복실레이트;
- [0366] 메틸 4-[(3-플루오로-5-[(5-메틸이속사졸-3-일)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0367] N-[3-((4-[(디메틸아미노)술포닐]피페라지닐)메틸)-5-플루오로페닐][(5-메틸이속사졸-3-일)아미노]카르복사미드

드;

- [0368] N-(3-{[4-(에틸술폰닐)피페라지닐]메틸}-5-플루오로페닐)[(5-메틸이속사졸-3-일)아미노]카르복사미드;
- [0369] ({5-[(3R)-3-{[(디메틸아미노)술폰닐]메틸아미노}미페리딜]메틸}-3-플루오로페닐)아미노)-N-(3-피리딜)카르복사미드;
- [0370] {[5-({(3R)-3-{[(에틸술폰닐)메틸아미노]피페리딜}메틸)-3-플루오로페닐]아미노)-N-(3-피리딜)카르복사미드};
- [0371] N-[(3R)-1-({5-플루오로-3-{N-(3-피리딜)카르바모일}아미노}페닐)메틸](3-피페리딜)메톡시-N-메틸카르복사미드;
- [0372] ({5-({(3R)-3-{[(디메틸아미노)술폰닐]메틸아미노}피페리딜}메틸)-3-플루오로페닐)아미노-N-(6-메틸(3-피리딜)카르복사미드);
- [0373] {[5-({(3R)-3-{[(에틸술폰닐)메틸아미노]피페리딜}메틸)-3-플루오로페닐]아미노)-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드};
- [0374] N-{(3R)-1-[(5-플루오로-3-{N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸}(3-피리딜)메톡시-N-메틸카르복사미드;
- [0375] 메틸 4-({3-플루오로-5-{(이속사졸-3-일아미노)카르보닐아미노}페닐}메틸)피페라진카르복실레이트;
- [0376] N-(3-{[4-(에틸술폰닐)피페라지닐]메틸}-5-플루오로페닐)(이속사졸-3-일아미노)카르복사미드;
- [0377] N-[3-({4-[(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐}메틸)-5-플루오로페닐](이속사졸-3-일아미노)카르복사미드;
- [0378] N-[5-플루오로-3-({4-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피페리딜}메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0379] N-[3-({4-(에틸술폰닐)메틸아미노}피페리딜}메틸)-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0380] N-{3-[4-{[(디메틸아미노)술폰닐]메틸아미노}피페리딜]메틸}-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0381] N-{1-[3-플루오로-5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(4-피페리딜)메톡시-N-메틸카르복사미드;
- [0382] N-{1-[3-플루오로-5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(4-피페리딜)-N-메틸아세타미드;
- [0383] 메틸 4-[(3-플루오로-5-{[(2-메틸피리미딘-5-일)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0384] N-[5-플루오로-3-({4-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피페리딜}메틸)페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0385] N-[3-({4-[(에틸술폰닐)메틸아미노]피페리딜}메틸)-5-플루오로페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0386] N-{3-[4-{[(디메틸아미노)술폰닐]메틸아미노}피페리딜]메틸}-5-플루오로페닐(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0387] N-[1-({3-플루오로-5-{(3-피리딜아미노)카르보닐아미노}페닐)메틸}(4-피페리딜)메톡시-N-메틸카르복사미드];
- [0388] N-[1-({3-플루오로-5-{(3-피리딜아미노)카르보닐아미노}페닐)메틸}(4-피페리딜)-N-메틸아세타미드];
- [0389] N-[5-플루오로-3-({4-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피페리딜}메틸)페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드;
- [0390] N-[3-({4-[(에틸술폰닐)메틸아미노]피페리딜}메틸)-5-플루오로페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드;
- [0391] N-{3-[4-{[(디메틸아미노)술폰닐]메틸아미노}피페리딜]메틸}-5-플루오로페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드;
- [0392] N-{1-[3-플루오로-5-{[(4-플루오로페닐)아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(4-피페리딜)메톡시-N-메틸카르복사미드;
- [0393] N-{1-[3-플루오로-5-{[(4-플루오로페닐)아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(4-피페리딜)-N-메틸아세타미드;
- [0394] (tert-부톡시)-N-{1-[3-플루오로-5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(4-피페리딜)-N-메틸카르복사미드;
- [0395] (tert-부톡시)-N-[1-({3-플루오로-5-{(3-피리딜아미노)카르보닐아미노}페닐)메틸}(4-피페리딜)-N-메틸카르복

사מיד;

- [0396] (tert-부톡시)-N-{1-[3-플루오로-5-[(4-플루오로페닐)아미노]카르보닐아미노}페닐}메틸(4-피페리딜))-N-메틸 카르복사מיד;
- [0397] N-(5-플루오로-3-{[4-(메틸아미노)피페리딜]메틸}페닐)[6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사מיד;
- [0398] N-(5-플루오로-3-{[4-(메틸아미노)피페라딘]메틸}페닐)(3-피리딜아미노)카르복사מיד;
- [0399] 메틸 4-[(4-플루오로-3-[(1,3-옥사졸-2-일아미노)카르보닐아미노}페닐}메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0400] 메틸 4-[(4-플루오로-3-[(5-메틸이속사졸-3-일)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0401] 메틸 4-[(4-플루오로-3-[(2-메틸피리미딘-5-일)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0402] 메틸 4-[(4-플루오로-3-[(1-메틸피라졸-3-일)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0403] 1-[(3-플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페리딘-4-카르복실산;
- [0404] 1-[(3-플루오로-5-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노}페닐}메틸]피페리딘-4-카르복실산;
- [0405] N-[2-플루오로-5-(몰폴린-4-일메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜)아미노]카르복사מיד;
- [0406] 메틸 4-[(4-플루오로-3-[(피리미딘-5-일아미노)카르보닐아미노}페닐}메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0407] N-{(3R)-1-[(4-플루오로-3-{N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸(3-피페리딜)}메톡시-N-메틸카르복사מיד;
- [0408] N-{(3R)-1-[(4-플루오로-3-{N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸(3-피페리딜)}에톡시-N-메틸카르복사מיד;
- [0409] N-{(3R)-1-[(4-플루오로-3-{N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸(3-피페리딜))-N-메틸(메틸에톡시)카르복사מיד;
- [0410] N-{(3R)-1-[(4-플루오로-3-{N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸(3-피페리딜))-N-메틸아세타미드;
- [0411] N-{(3R)-1-[(4-플루오로-3-{N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸(3-피페리딜))-N-메틸프로판아미드;
- [0412] N-{(3R)-1-[(4-플루오로-3-{N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸(3-피페리딜))-2-메틸-N-메틸프로판아미드;
- [0413] 메틸 4-[(4-플루오로-3-[(5-메틸(1,3,4-옥사디아졸)-2-일))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0414] 메틸 4-[(4-플루오로-3-[(4-메틸(1,3-옥사졸-2-일))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0415] 메틸 4-[(4-클로로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0416] 에틸 4-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0417] 메틸에틸 4-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0418] N-{5-[(4-아세틸피페라지닐)메틸]-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사מיד;
- [0419] N-{2-플루오로-5-[(4-프로파노일피페라지닐)메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사מיד;
- [0420] N-(2-플루오로-5-[(4-(2-메틸프로파노일)피페라지닐)메틸]페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사מיד;
- [0421] N-[5-((3R)-3-[(tert-부톡시)-N-메틸카르보닐아미노]피롤리딘)메틸]-2-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사מיד;
- [0422] N-(5-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘]메틸)-2-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사מיד;
- [0423] N-(5-[(3R)-3-(메톡시-N-메틸카르보닐아미노)피롤리딘]메틸)-2-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사מיד;

- [0424] N-(5-({(3R)-3-(에톡시-N-메틸카르보닐아미노)피롤리디닐}메틸)-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0425] N-[5-({(3R)-3-[N-메틸(메틸에톡시)카르보닐아미노]피롤리디닐}메틸)-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0426] N-{(3R)-1-[(4-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피롤리딘-3-일}-N-메틸아세타미드;
- [0427] N-(5-{4-(N,N-디메틸카르바모일)피페리딜}메틸)-3-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0428] N-(3-플루오로-5-{{4-(N-메틸카르바모일)피페리딜}메틸}페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0429] N-{(3S)-1-[(4-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜)아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸}(3-피페리딜))}(tert-부톡시)-N-메틸카르복사미드;
- [0430] N-{2-플루오로-5-[(5-프로파노일-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일)메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0431] 메틸 4-[(4-메틸-3-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0432] tert-부틸 (2S)-4-[(4-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜)아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트;
- [0433] 메틸 (2S)-4-[(4-플루오로-3-{{6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트;
- [0434] 에틸 (2S)-4-[(4-플루오로-3-{{6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트;
- [0435] 메틸에틸 (2S)-4-[(4-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트;
- [0436] N-(5-{{(3S)-4-아세틸-3-(메톡시메틸)피페라지닐}메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0437] N-(5-{{(3S)-3-(메톡시메틸)-4-프로파노일피페라지닐}메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0438] N-(5-{{(3S)-3-(메톡시메틸)-4-(2-메틸프로파노일)피페라지닐}메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0439] N-(5-{{(3S)-3-(메톡시-N-메틸카르보닐아미노)피롤리디닐}메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0440] N-(5-{{(3S)-3-(에톡시-N-메틸카르보닐아미노)피롤리디닐}메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0441] N-[5-({(3S)-3-[N-메틸(메틸에톡시)카르보닐아미노]피롤리디닐}메틸)-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0442] N-{(3S)-1-[(4-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜)아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피롤리딘-3-일}-N-메틸아세타미드;
- [0443] N-{(3S)-1-[(4-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜)아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피롤리딘-3-일}-N-메틸프로판아미드;
- [0444] N-{(3S)-1-[(4-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜)아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피롤리딘-3-일}-2-메틸-N-메틸프로판아미드;
- [0445] N-(2-플루오로-5-{{4-(메톡시-N-메틸카르보닐아미노)피페리딜}메틸}페닐)[6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;

- [0446] N-(5-{[4-(에톡시-N-메틸카르보닐아미노)피페리딜]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0447] N-[2-플루오로-5-({4-[N-메틸(메틸에톡시)카르보닐아미노]피페리딜}메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0448] N-{1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(4-피페리딜))-N-메틸아세트아미드;
- [0449] N-{1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(4-피페리딜))-N-메틸프로판아미드;
- [0450] N-{1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(4-피페리딜))-2-메틸-N-메틸프로판아미드;
- [0451] N-{(3R)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}피롤리딘-3-일}-N-메틸프로판아미드;
- [0452] N-{(3R)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}피롤리딘-3-일}-2-메틸-N-메틸프로판아미드;
- [0453] N-{5-(((3S,5R)-3,5-디메틸몰폴린-4-일)메틸)-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0454] N-{5-(((1S,4S)-5-옥사-2-아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일)메틸)-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0455] N-{(3S)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]페닐}(3-피페리딜))-메톡시-N-메틸카르복사미드;
- [0456] N-{(3S)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(3-피페리딜))-에톡시-N-메틸카르복사미드;
- [0457] N-{(3S)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(3-피페리딜))-N-메틸(메틸에톡시)카르복사미드;
- [0458] tert-부틸 4-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}피페라진카르복실레이트;
- [0459] N-{(3S)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(3-피페리딜))-N-메틸아세트아미드;
- [0460] N-[2-플루오로-5-(피페라지닐메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0461] 메틸 (2R)-4-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트;
- [0462] N-(5-{[(3R)-4-아세틸-3-(메톡시메틸)피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0463] 에틸 (2R)-4-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트;
- [0464] 메틸에틸 (2R)-4-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트;
- [0465] N-(5-{[(3R)-3-(메톡시메틸)-4-(메틸술포닐)피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0466] N-(5-{[(3S)-3-(메틸아미노)피페리딜]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0467] N-{(3S)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(3-피페리딜))-N-메틸프로판아미드;
- [0468] N-{(3S)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(3-피페리딜))-2-메틸-N-메틸

프로판아미드

- [0469] tert-부틸 4-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]-1,4-디아자페르히드로에핀 카르복실레이트;
- [0470] N-(3-[(4-(N,N-디메틸카르바모일)피페리딜)메틸]-5-플루오로페닐)(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0471] 메틸 4-[(4-플루오로-3-[피리다진-4-일아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0472] N-(5-[(3R)-4-(에틸술폰닐)-3-(메톡시메틸)피페라지닐]메틸)-2-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0473] N-(5-플루오로-4-[(4-(N-메틸카르바모일)피페리딜)메틸]페닐)(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0474] 메틸 4-[(4-플루오로-3-[이속사줄-3-일아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0475] N-{3-[(1S)-7-옥소-8-옥사-3,6-디아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸]-5-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0476] N-{5-[(1S)-7-옥소-8-옥사-3,6-디아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸]-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0477] 메틸 4-[(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0478] 에틸 4-[(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0479] N-{3-[(4-아세틸피페라지닐)에틸]-5-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0480] N-[5-(1,4-디아자페르히드로에피닐메틸)-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0481] 메틸 4-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]-1,4-디아자페르히드로에핀카르복실레이트;
- [0482] 에틸 4-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]-1,4-디아자페르히드로에핀카르복실레이트;
- [0483] 메틸에틸 4-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]-1,4-디아자페르히드로에핀카르복실레이트;
- [0484] N-{5-[4-아세틸(1,4-디아자페르히드로에피닐)메틸]-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0485] N-{5-[1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데스-8-일)메틸]-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0486] N-{2-플루오로-5-[(4-메톡시피페리딜)메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0487] N-[5-(아자페르히드로에피닐메틸)-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0488] N-{2-플루오로-5-[(4-피페리딜피페리딜)메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0489] N-(5-[(4-(시클로헥실메톡시)피페리딜)메틸]-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0490] N-(2-플루오로-5-[(2-(히드록시메틸)몰폴린-4-일)메틸]페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0491] N-(2-플루오로-5-[(2-(메톡시메틸)몰폴린-4-일)메틸]페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
- [0492] 메틸 4-[(2,4-디플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0493] N-{2-플루오로-5-[(4-프로폭시피페리딜)메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0494] N-{2-플루오로-5-[(4-메틸피페리딜)메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0495] N-[5-[(4-[(디메틸아미노)술폰닐](1,4-디아자페르히드로에피닐))메틸]-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0496] 프로필 4-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]-1,4-디아자페르히드로에핀카르복실레이트;
- [0497] N-{3-[(1R)-7-옥소-8-옥사-3,6-디아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸]-5-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아

미노]카르복사미드;

- [0498] N-(2-플루오로-5-([4-(메틸술폰닐)(1,4-디아자페르히드로에피닐)]메틸)페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0499] N-{3-(((1R)-8-메틸-7,7-디옥소-7-티아-3,6,8-트리아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸)-5-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0500] N-(5-([4-(에틸술폰닐)(1,4-디아자페르히드로에피닐)메틸]-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0501] N-{5-(((1R)-8-메틸-7,7-디옥소-7-티아-3,6,8-트리아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸)-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0502] N-[2-플루오로-5-([4-(메틸에틸)술폰닐)(1,4-디아자페르히드로에피닐)]메틸]페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0503] N-{3-(((1S)-8-메틸-7,7-디옥소-7-티아-3,6,8-트리아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸)-5-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0504] N-{5-(((1S)-8-메틸-7,7-디옥소-7-티아-3,6,8-트리아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸)-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0505] N-{5-(((1R)-7-옥소-8-옥사-3,6-디아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸)-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0506] 메틸 4-[(4-플루오로-3-((6-메틸(3-피리딜))아미노)카르보닐아미노)페닐]프로필]피페라진카르복실레이트;
- [0507] 메틸 4-[(2,4,5-트리플루오로-3-((6-메톡시(3-피리딜))아미노)카르보닐아미노)페닐]메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0508] N-[2-플루오로-5-([4-(메틸(메틸술폰닐)아미노)피페리딜]메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0509] N-{3-[3-(4-아세틸피페라지닐)프로필]-5-플로로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0510] 메틸 4-[3-(3-플루오로-5-((6-메톡시(3-피리딜))아미노)카르보닐아미노)페닐]메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0511] (tert-부톡시)-N-{1-[(4-플루오로-3-((4-플루오로페닐)아미노)카르보닐아미노)페닐]메틸}(4-피페리딜)-N-메틸카르복사미드;
- [0512] N-(2-플루오로-5-([4-(메틸아미노)피페리딜]메틸)페닐)[(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드;
- [0513] 메틸 4-[(3-((6-시아노(3-피리딜))아미노)카르보닐아미노)-5-플루오로페닐]메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0514] 에틸 4-[(3-((6-시아노(3-피리딜))아미노)카르보닐아미노)-5-플루오로페닐]메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0515] 메틸에틸 4-[(3-((6-시아노(3-피리딜))아미노)카르보닐아미노)-5-플루오로페닐]메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0516] N-{3-[(4-아세틸피페라지닐)메틸]-5-플루오로페닐}[6-시아노(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0517] N-[3-([4-(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐)메틸]-5-플루오로페닐][6-시아노(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0518] [(6-시아노(3-피리딜))아미노]-N-(3-([4-(에틸술폰닐)피페라지닐]메틸)-5-플루오로페닐)아미노]카르복사미드;
- [0519] N-[2-플루오로-5-([4-(메틸(메틸술폰닐)아미노)피페리딜]메틸)페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드;
- [0520] N-[5-([4-(에틸술폰닐)메틸아미노]피페리딜]메틸)-2-플루오로페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드;
- [0521] tert-부틸 (3S)-3-([(4-플루오로-3-((6-메틸(3-피리딜))아미노)카르보닐아미노)페닐]메틸]메틸아미노)피롤리딘카르복실레이트;
- [0522] 메틸 (3S)-3-([(4-플루오로-3-((6-메틸(3-피리딜))아미노)카르보닐아미노)페닐]메틸]메틸아미노)피롤리딘카르복실레이트;
- [0523] 메틸 (3R)-3-([(4-플루오로-3-((6-메틸(3-피리딜))아미노)카르보닐아미노)페닐]메틸]메틸아미노)피롤리딘카르복실레이트;

- [0524] 메틸 4-[(2-메틸-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0525] 메틸 4-[(2-클로로-5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0526] 2-{4-[(3-플루오로-5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라지닐}-N,N-디메틸아세트아미드;
- [0527] 에틸 4-[3-{[(6-아세트(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-5-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0528] N-{3-[3-(4-아세트피페라지닐)프로필]-5-플루오로페닐}(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0529] 메틸 4-(3-{3-플루오로-5-[3-피리딜아미노]카르보닐아미노}페닐)프로필]피페라진카르복실레이트;
- [0530] N-(3-{3-[4-(에틸술포닐)피페라지닐]프로필}-5-플루오로페닐)(3-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0531] 에틸 4-[3-(3-플루오로-5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)프로필]피페라진카르복실레이트;
- [0532] 메틸에틸
4-[3-(3-플루오로-5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)프로필]피페라진카르복실레이트;
- [0533] N-(3-{3-[4-(에틸술포닐)피페라지닐]프로필}-5-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0534] N-[3-(3-{4-[(디메틸아미노)술포닐]피페라지닐}프로필)-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0535] N-{3-[3-(4-아세트피페라지닐)프로필]-5-플루오로페닐}[(6-메톡시(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0536] 메틸 4-[3-(3-플루오로-5-{[(6-메톡시(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)프로필]피페라진카르복실레이트;
- [0537] N-(3-{3-[4-(에틸술포닐)피페라지닐]프로필}-5-플루오로페닐)[(6-메톡시(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0538] 메틸 4-[3-{[(6-아세트(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-5-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0539] N-(5-{[(3S)피롤리딘-3-일]메틸아미노}메틸)-2-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0540] tert-부틸 (3R)-3-{[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]메틸아미노}피롤리딘카르복실레이트;
- [0541] N-(5-{[(3R)피롤리딘-3-일]메틸아미노}메틸)-2-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0542] N-에틸-N-{1-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸](4-피페리딜)}메톡시카르복사미드;
- [0543] 에톡시-N-에틸-N-{1-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸](4-피페리딜)}카르복사미드;
- [0544] N-[5-({4-[에틸(에틸술포닐)아미노]피페리딜}메틸)-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0545] N-에틸-N-{1-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸](4-피페리딜)}아세트아미드;
- [0546] 메틸 4-[(3-{[(6-시아노(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-4-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0547] 에틸 4-[(3-{[(6-시아노(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-4-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0548] 메틸에틸 4-[(3-{[(6-시아노(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-4-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0549] N-{5-[(4-아세트피페라지닐)메틸]-2-플루오로페닐}[(6-시아노(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0550] 메틸 4-[(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-5-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0551] 메틸 4-[(2-메틸-5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0552] 메틸 4-[(2,6-디플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0553] 메틸 4-[(4-클로로-2-플루오로-5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;

- [0554] tert-부틸 4-[(1R)-1-(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0555] 메틸-4-[(1R)-1-(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0556] 에틸-4-[(1R)-1-(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0557] 에틸-4-[3-[(6-아세틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-4-플루오로페닐]메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0558] 메틸에틸 4-[3-[(6-아세틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-4-플루오로페닐]메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0559] [(6-아세틸(3-피리딜))아미노]-N-{5-[(4-아세틸피페라지닐)메틸]-2-플루오로페닐}카르복사미드;
- [0560] 메틸-4-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]메틸아미노}피페라진카르복실레이트;
- [0561] N-(5-[(1-아세틸(4-피페리딜)메틸아미노)메틸]-2-플루오로페닐)[6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0562] N-[5-({1-(에틸술포닐)(4-피페리딜)메틸아미노}메틸)-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0563] N-{5-[(2-[tert-부톡시]-N-메틸카르보닐아미노)에틸]메틸아미노}메틸]-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0564] N-{5-[(2-[tert-부톡시]-N-메틸카르보닐아미노)에틸]메틸아미노}메틸]-2-플루오로페닐[(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드;
- [0565] 메틸 4-[(2-클로로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0566] 메틸 4-[(3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0567] tert-부틸 4-[(1S)-1-(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0568] 메틸 4-[(1S)-1-(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0569] 에틸 4-[(1S)-1-(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0570] 메틸 4-[3-[(6-아세틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-4-플루오로페닐]메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0571] N-[2-플루오로-5-(몰폴린-4-일메틸)페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드;
- [0572] N-[2-플루오로-5-(메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸]페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0573] N-[2-플루오로-5-(메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸]페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드;
- [0574] N-(2-[(4-플루오로-3-[(4-플루오로페닐)아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]메틸아미노}에틸]메톡시-N-메틸카르복사미드;
- [0575] N-(2-[(4-플루오로-3-[(4-플루오로페닐)아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]메틸아미노}에틸]-N-메틸아세타미드;
- [0576] 메틸 4-[(2-시아노-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0577] 메틸 4-[(3,4-디플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0578] N-{2-플루오로-5-[(메틸[2-(메틸(메틸술포닐)아미노)에틸]아미노}메틸]페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드};
- [0579] N-{5-[(2-[에틸술포닐]메틸아미노)에틸]메틸아미노}메틸]-2-플루오로페닐[(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드;
- [0580] N-[5-플루오로-3-(몰폴린-4-일메틸)페닐][4-플루오로페닐]아미노]카르복사미드;
- [0581] N-(2-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]메틸아미노}에틸]메톡시-N-메틸

카르복사미드;

- [0582] N-(2-{[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]메틸아미노}에틸)-N-메틸카르복사미드;
- [0583] tert-부틸 4-[(1S)-1-(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0584] N-[3-((1S)-1-피페라지닐에틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0585] 메틸 4-[(1S)-1-(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0586] 에틸 4-[(1S)-1-(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0587] N-(3-{[(1S)-1-[4-(에틸술폰닐)피페라지닐]에틸]페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0588] N-{3-[(1S)-1-[4-(아세틸피페라지닐)에틸]페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0589] N-{2-플루오로-5-[(메틸{2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]에틸}아미노)메틸]페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0590] N-{5-[(2-[(에틸술폰닐)메틸아미노]에틸)메틸아미노)메틸]-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0591] 메틸 4-[(1R)-1-(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0592] 에틸 4-[(1R)-1-(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0593] 메틸 4-(5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-1,2,3,4-테트라히드로나프틸)피페라진카르복실레이트;
- [0594] 메틸 4-[(1S)-1-(2-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0595] 에틸 4-[(1S)-1-(2-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0596] N-{3-[(1S)-1-(4-아세틸피페라지닐)에틸]-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0597] 메틸 (3R)-4-메틸-3-[(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0598] 메틸 (3S)-4-메틸-3-[(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0599] 메틸 4-[(2,4-디플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0600] (tert-부톡시)-N-[2-(5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}(2-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴))에틸]카르복사미드;
- [0601] N-[2-(2-아미노에틸(5-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴))[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0602] 메틸 4-[(2,5-디플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0603] 메톡시 N-[2-(5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}(2-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴))에틸]카르복사미드;
- [0604] 메틸{메톡시-N-[2-(5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}(2-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴))에틸]카르보닐아미노}포르메이트;
- [0605] (tert-부톡시)-N-메틸-N-[2-(5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}(2-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴))에틸]카르복사미드;
- [0606] [(6-메틸(3-피리딜))아미노]-N-{2-[2-(메틸아미노)에틸](2-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴)}카르복사미드;
- [0607] 메틸 4-[2-(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0608] 에틸 4-[2-(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0609] N-(3-{2-[4-(에틸술폰닐)피페라지닐]에틸]페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0610] N-[2-(5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-2-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴)에틸]아세타미드;
- [0611] N-[2-(2-{[(디메틸아미노)술폰닐]아미노}에틸)(5-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴))[(6-메틸(3-피리딜))아미노]

노]카르복사미드;

- [0612] N-(2-{2-[(디메틸아미노)카르보닐아미노]에틸}(5-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴))[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0613] 메틸 4-[3-(2-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)프로필]피페라진카르복실레이트;
- [0614] 메틸 4-(4-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}인다닐)피페라진카르복실레이트;
- [0615] tert-부틸 4-[3-(2-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)프로필]피페라진카르복실레이트;
- [0616] 메톡시-N-메틸-N-[2-(5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}(2-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴))에틸]카르복사미드;
- [0617] N-(2-{2-[(에틸술폰닐)메틸아미노]에틸}(5-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴))[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0618] N-[2-(2-[(디메틸아미노)술폰닐]메틸아미노]에틸}(5-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴))[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0619] (디메틸아미노)-N-메틸-N-[2-(5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}(2-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴))에틸]카르복사미드;
- [0620] N-메틸-N-[2-(5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}(2-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴))에틸]아세트아미드;
- [0621] [(6-메틸(3-피리딜)아미노)-N-(2-{3-[(페닐메톡시)카르보닐아미노]프로필}(5-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴))카르복사미드;
- [0622] N-{2-[2-(디에틸아미노)에틸}(5-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴))[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0623] N-[2-(3-{[(디메틸아미노)술폰닐]아미노}프로필}(5-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴))[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0624] N-[2-{3-[(에틸술폰닐)아미노]프로필}(5-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀릴))[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0625] 메틸 4-[2-히드록시-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0626] N-(3-{[4-(에틸술폰닐)피페라지닐]메틸}-2-히드록시페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0627] N-(3-{2-[4-(N,N-디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐}에틸)페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0628] N-[3-(2-[4-[(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐]에틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0629] [(6-메틸(3-피리딜)아미노)-N-(3-{2-[4-(메틸술폰닐)피페라지닐]에틸}페닐)]카르복사미드;
- [0630] 에틸 4-[(2-히드록시-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0631] N-(2-히드록시-3-[[4-(메틸술폰닐)피페라지닐]메틸]페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0632] N-{3-[2-(4-아세틸피페라지닐)에틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0633] N-[2-플루오로-3-(3-피페라지닐프로필)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0634] N-(3-{3-[4-(에틸술폰닐)피페라지닐]프로필}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0635] N-{3-[3-(4-아세틸피페라지닐)프로필]-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0636] 에틸 4-[3-(2-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)프로필]피페라진카르복실레이트;
- [0637] 메틸 4-[3-[(1-히드록시-6-메틸-3-피리딜)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0638] 메틸 4-[(2-플루오로-3-[(1-히드록시-6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;

- [0639] 페닐메틸 (2S,6R)-4-[(2-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]-2,6-디메틸피페라진카르복실레이트;
- [0640] N-{3-[(3S,5R)-4-아세틸-3,5-디메틸피페라지닐)메틸]-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0641] tert-부틸 4-[(2-플루오로-3-{[N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일]아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0642] 에틸 4-[(2-플루오로-3-{[N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일]아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0643] ({3-[(4-아세틸피페라지닐)메틸]-2-플루오로페닐}아미노)-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드;
- [0644] {[3-({4-[(디메틸아미노)술포닐]피페라지닐)메틸}-2-플루오로페닐]아미노}-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드;
- [0645] [(3-({4-(N,N-디메틸카르바모일)피페라지닐)메틸}-2-플루오로페닐)아미노]-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드;
- [0646] [(3-({4-(에틸술포닐)피페라지닐)메틸}-2-플루오로페닐)아미노]-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드;
- [0647] [(2-플루오로-3-{[4-(메틸술포닐)피페라지닐]메틸}페닐)아미노]-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드;
- [0648] 메틸 (2S,6R)-4-[(2-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]-2,6-디메틸피페라진카르복실레이트;
- [0649] N-{3-[(3S,5R)-3,5-디메틸피페라지닐)메틸]-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0650] 메틸 4-[(2-플루오로-3-{[(5-메틸이속사졸-3-일)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0651] 메틸 4-[(2-플루오로-3-{[(4-플루오로페닐)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0652] tert-부틸 4-(4-{[(6-메틸-3-피리딜)아미노]카르보닐아미노}인단닐)피페라진카르복실레이트;
- [0653] 메틸 4-[(3-{[N-(6-시아노(3-피리딜))카르바모일]아미노}-2-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0654] 메틸 4-[(3-{[N-(6-아세틸(3-피리딜))카르바모일]아미노}-2-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0655] 메틸 4-{{2-플루오로-3-({N-[6-(트리플루오로메틸)(3-피리딜)]카르바모일}아미노)페닐}메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0656] 메틸 4-{{2-플루오로-3-([N-(4-피리딜)카르바모일]아미노)페닐}메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0657] [(3-({4-(아제티디닐술포닐)피페라지닐)메틸}-2-플루오로페닐)아미노]-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드;
- [0658] [(6-메틸(3-피리딜))아미노]-N-(1-피페라지닐리단-4-일)카르복사미드;
- [0659] N-[1-(4-아세틸피페라지닐)인단-4-일][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0660] N-{1-[4-(N,N-디메틸카르바모일)피페라지닐]인단-4-일}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0661] [(6-메틸(3-피리딜))아미노]-N-{1-[4-(메틸술포닐)피페라지닐]인단-4-일}카르복사미드;
- [0662] tert-부틸 4-[(4-{[(6-메틸-3-피리딜)아미노]카르보닐아미노}인단-2-일)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0663] 메틸 4-[(4-{[(6-메틸-3-피리딜)아미노]카르보닐아미노}인단-2-일)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0664] 에틸 4-[(4-{[(6-메틸-3-피리딜)아미노]카르보닐아미노}인단-2-일)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0665] N-{2-[(4-아세틸피페라지닐)메틸]인단-4-일}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0666] N-(2-{[4-(N,N-디메틸카르바모일)피페라지닐]메틸}인단-4-일)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0667] N-(2-{[4-(에틸술포닐)피페라지닐]메틸}인단-4-일)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0668] N-[2-({4-[(디메틸아미노)술포닐]피페라지닐}메틸)인단-4-일][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0669] tert-부틸 (5S,3R)-4-[(2-플루오로-3-{[N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일]아미노}페닐)메틸]-3,5-디메틸피페라진카르복실레이트;
- [0670] 메틸 (5S,3R)-4-[(2-플루오로-3-{[N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일]아미노}페닐)메틸]-3,5-디메틸피페라진카르

복실레이트;

- [0671] ({3-[(6S,2R)-4-아세틸-2,6-디메틸피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐)아미노)-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드;
- [0672] {(5S,3R)-4-[(2-플루오로-3-{[N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일]아미노}페닐)메틸-3,5-디메틸피페라지닐]-N, N-디메틸카르복사미드;
- [0673] [(3-[(6S,2R)-4-(에틸술포닐)-2,6-디메틸피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐)아미노]-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드;
- [0674] {[3-[(6S,2R)-4-(디메틸아미노)술포닐]-2,6-디메틸피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐)아미노)-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드;
- [0675] N-[2-플루오로-3-(1,2,4-트리아졸로[3,4-c]피페라진-7-일메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0676] 2-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜)아미노]카르보닐아미노}벤조산;
- [0677] N-{2-플루오로-3-[(3-메틸(1,2,4-트리아졸로[3,4-c]피페라진-7-일))메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0678] N-{3-[3-에틸(1,2,4-트리아졸로[3,4-c]피페라진-7-일))메틸]-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0679] N-(2-플루오로-3-{[4-(메틸술포닐)피페라지닐]메틸}페닐)(4-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0680] N-(3-{[4-(에틸술포닐)피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐)(4-피리딜아미노)카르복사미드;
- [0681] 에틸 4-(2-플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0682] 1-(3-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;
- [0683] 메틸 4-(2-플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0684] 메틸 4-(2-플루오로-3-(3-(6-플루오로피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0685] 메틸 4-(2-플루오로-3-(3-(6-메틸피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0686] (3R,5S)-tert-부틸 4-(2-플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)벤질)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트;
- [0687] 1-(3-(((2R,6S)-4-아세틸-2,6-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;
- [0688] (3R,5S)-4-(2-플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)벤질)-N,N,3,5-테트라메틸피페라진-1-카르복사미드;
- [0689] (2S,6R)-벤질 4-(2-플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)벤질)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트;
- [0690] 1-(3-(((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;
- [0691] tert-부틸 4-(2-플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0692] (3R,5S)-메틸 4-(2-플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)벤질)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트;
- [0693] 메틸 4-(2-플루오로-3-(3-피리딘-3-일우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0694] (2S,6R)-메틸 4-(2-플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)벤질)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트;
- [0695] 4-(2-플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)벤질)-N,N-디메틸피페라진-1-카르복사미드;
- [0696] 4-(2-플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)벤질)-N,N-디메틸피페라진-1-술포아미드;
- [0697] 1-(3-((4-(에틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;
- [0698] 1-(2-플루오로-3-((4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;
- [0699] 1-(3-((4-(아제티딘-1-일)술포닐)피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;
- [0700] 1-(3-(((2R,6S)-4-(에틸술포닐)-2,6-디메틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로페닐)-3-(피리딘-3-일)우레아;

- [0701] (3R,5S)-4-(2-플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)벤질)-N,N,3,5-테트라메틸피페라진-1-술폰아미드;
- [0702] 메틸 4-(2-플루오로-3-(3-(이속사졸-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0703] 에틸 4-(4-플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0704] 메틸 4-(2-플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0705] 메틸 4-(2,6-디플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0706] 메틸 4-(3,4-디플루오로-5-(3-(피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0707] (S)-에틸 4-(1-(2-플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0708] (S)-메틸 4-(1-(2-플루오로-3-(3-(6-피리딘-3-일)우레이도)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0709] 메틸 4-(2,5-디플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0710] 메틸 4-(3-(2-플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)페닐)프로필)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0711] 에틸 4-(3-(2-플루오로-3-(3-(피리딘-3-일)우레이도)페닐)프로필)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0712] 메틸 4-(3-(3-플루오로-5-(3-(피리딘-3-일)우레이도)페닐)프로필)피페라진-1-카르복실레이트;
- [0713] 에탄술폰산 {3-플루오로-5-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-벤질}-메틸-아미드;
- [0714] 에탄술폰산 {3-플루오로-5-[3-(피리딘-3-일)-우레이도]-벤질}-메틸-아미드;
- [0715] 1-[3-(4-아세틸-피페라진-1-일메틸)-5-플루오로-페닐]-3-(피리딘-3-일)-우레아;
- [0716] 1-[3-플루오로-5-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-페닐]-3-(피리딘-3-일)-우레아;
- [0717] 1-{3-플루오로-5-[4-(2-메톡시-아세틸)-피페라진-1-일메틸]-페닐}-3-(피리딘-3-일)-우레아;
- [0718] 1-{3-플루오로-5-[4-(프로판-2-술폰닐)-피페라진-1-일메틸]-페닐}-3-(피리딘-3-일)-우레아;
- [0719] 1-{3-플루오로-5-[4-(프로판-1-술폰닐)-피페라진-1-일메틸]-페닐}-3-(피리딘-3-일)-우레아;
- [0720] 1-[3-(4-에탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-5-플루오로-페닐]-3-(2-메틸-피리미딘-5-일)-우레아;
- [0721] 4-{3-플루오로-5-[3-(2-메틸-피리미딘-5-일)-우레이도]-벤질}-피페라진-1-술폰산 디메틸아미드;
- [0722] 4-{3-플루오로-5-[3-(피리미딘-5-일)-우레이도]-벤질}-피페라진-1-카르복실산 메틸에스테르;
- [0723] (S)-N-(1-(3-플루오로-5-(3-(6-메틸피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페리딘-3-일)-N-메틸-(N',N'-디메틸아미노)술폰아미드;
- [0724] (S)-N-(1-(3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일우레이도)벤질)피페리딘-3-일)-N-메틸-(N',N'-디메틸아미노)술폰아미드;
- [0725] (E)-N'-시아노-4-(3-플루오로-5-(3-피리딘-3-일우레이도)벤질)-N,N-디메틸피페라진-1-카르복시미드아미드; 및
- [0726] (S)-1-(3-(1-(4-아세틸피페라진-1-일)에틸)페닐)-3-(6-메틸피리딘-3-일)우레아이다.
- [0727] 어떤 구현예에서, 상기 식(I)의 화합물은:
- [0728] 메틸 4-[(3-플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0729] N-(3-[(4-(에틸술폰닐)피페라지닐)메틸]-5-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0730] N-[5-({4-[(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐}메틸)-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0731] 메틸 4-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0732] 메틸 4-[(3-[(6-메틸-3-피리딜)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0733] N-[3-({4-[(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐}메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드;
- [0734] 메틸 (2S)-4-[(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트;

- [0735] N-[5-플루오로-3-({4-[메틸(메틸술포닐)아미노]피페리딘}메틸)페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드;
- [0736] 에틸 4-[(4-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0737] 메틸 (2S)-4-[(4-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0738] 메틸 4-[(2-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트;
- [0739] 메틸 4-[(2-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0740] [(6-시아노(3-피리딜)아미노)-N-(3-{{4-(에틸술포닐)피페라지닐}메틸}-5-플루오로페닐)카르복사미드;
- [0741] 메틸 4-[2,6-디플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0742] 메틸 4-[(1S)-1-(5-플루오로-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0743] 에틸 4-[(1S)-1-(5-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0744] 메틸 4-[(3,4-디플루오로-5-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0745] 메틸 4-[(1S)-1-(3-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0746] 메틸 4-[(1S)-1-(2-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0747] 에틸 4-[(1S)-1-(2-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트;
- [0748] 메틸 4-[(2,4-디플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0749] 메틸 4-[(2,5-디플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0750] 메틸 4-[3-(2-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)프로필]피페라진카르복실레이트;
- [0751] 에틸 4-[3-(2-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)프로필]피페라진카르복실레이트;
- [0752] 에틸 4-[(2-플루오로-3-{{N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0753] {{3-({4-[(디메틸아미노)술포닐]피페라지닐}메틸)-2-플루오로페닐}아미노}-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드;
- [0754] [(3-{{4-N,N-디메틸카르바모일}피페라지닐}메틸)-2-플루오로페닐]아미노}-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드;
- [0755] [(3-{{4-에틸술포닐}피페라지닐}메틸)-2-플루오로페닐]아미노}-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드;
- [0756] 메틸 (2S,6R)-4-[(2-플루오로-3-{{(6-메틸(3-피리딜)아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]-2,6-디메틸피페라진카르복실레이트;
- [0757] 메틸 4-[(2-플루오로-3-{{(5-메틸이속사줄-3-일)아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0758] 메틸 4-[(2-플루오로-3-{{4-플루오로페닐}아미노}카르바모일아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0759] 메틸 4-[(3-{{N-(6-시아노(3-피리딜))카르바모일}아미노}-2-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0760] 메틸 4-[(3-{{N-(6-아세틸(3-피리딜)카르바모일}아미노}-2-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트;
- [0761] 메틸 4-{{(2-플루오로-3-{{N-[6-트리플루오로메틸}(3-피리딜)]카르바모일}아미노}페닐)메틸}피페라진카르복실레이트;
- [0762] 메틸 4-{{2-플루오로-3-[N-(4-피리딜)카르바모일]아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트; 및
- [0763] N-(2-플루오로-3-{{4-(메틸술포닐)피페라지닐}메틸}페닐)(4-피리딜아미노)카르복사미드로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0764] 본 명세서에서 기술한 화합물질은 심장 근질의 조절을 위한 선택성이 있으며 심장 미오신의 활성을 억제 및/또는 효능을 활성화하는데 유용하고, 또한 미오신이 ATP 를 가수분해하는 속도를 증대시킬 수 있다. 본 명세서에서 사용한 바와 같이, "조절"이란 미오신 활성을 증대 또는 감소시키는 것을 의미하는 반면에, "효능 활성화"란 상기의 활성을 증대시키는 것을 말한다. 또한, 본 발명의 주요 화합물질을 투여하면 심장근육섬유의 수축력을 증가시킬 수 있다는 것이 상기 물질들을 시험함으로써 결정되었다.

- [0765] 본 발명의 화합물질, 약제학적 조성물 및 방법을 이용하여 심장 질환을 치료할 수 있으며 여기에는, 비제한적으로: 급성(또는 대상부전) 울혈성 심부전, 및 만성 울혈성 심부전; 특히 심장 수축성 심장 기능장애와 관련된 질병을 포함한다. 또 다른 치료용도는 심장 이식을 대기하는 환자의 심장 기능을 안정화시키고 또한 심장 우회 수술에 앞서서 정지 혹은 느리게 움직이는 심장이 정상 기능을 재개할 수 있도록 돕기 위하여 투여하는 것도 포함한다.
- [0766] ATP 가수분해는 근질의 미오신이 힘을 생성하도록 하는데 이용된다. 따라서, ATP 가수분해 증가는 근수축력 또는 그 속도의 증가에 상응할 것이다. 액틴의 존재하에, 미오신 ATP 분해효소 활성은 100배를 초과하여 자극된다. 그러므로, ATP 가수분해는 미오신 효소활성 뿐만 아니라 이것과 액틴 필라멘트 간의 상호작용도 판단할 수 있다. 심장 근질을 조절하는 화합물은 미오신에 의한 ATP 가수분해를 증가나 감소로써 확인할 수 있으며 어떤 구현예에서는, 10 μ M 미만의 농도(1 μ M 미만 등)에서 1.4배 증가하는 것으로 나타난다. 이러한 활성 분석 시험에서는 인간의 미오신을 사용할 수 있으나, 다른 유기물로부터 취한 미오신이 대체로 이용된다. 장식성의 얇은 필라멘트에 미오신을 연결시키는 칼슘의 조정 역할을 모델로 하는 계통도 이용할 수 있다.
- [0767] 한편, 생화학적 기능의 근질 조제물은 예를 들어, 2000년 3월 29일자 미국 출원 09/539,164 에 기술된 바와 같이 시험관내 ATP 분해효소 활성을 측정하는데 이용할 수 있다. ATP 분해효소 가수분해의 칼슘 감수성을 포함하여 근질의 기능성 생화학 작용은, 이것의 정제된 성분들을 서로 조합시켜(특히, 조절 성분들과 미오신을 포함) 재구성할 수 있다. 또 다른 기능적 조제물은 시험관내 운동성(motility) 분석 용도이다. 시험 화합물을 미오신이 도포된 슬라이드에 첨가하고 유리 표면을 덮은 미오신 위를 슬라이딩하는 액틴 필라멘트의 속도를 관측함으로써 수행할 수 있다 (Kron SJ. (1991) Methods Enzymol. 196:399-416).
- [0768] 시험관내 ATP 가수분해율은 미오신의 활성과 상관관계가 있으며, 상기 활성은 예를 들어, 1999년 5월 18일자 미국 출원 09/314,464 에 기술된 바와 같이, ADP 나 포스페이트의 생성을 관찰함으로써 측정할 수 있다. ADP 생성은 또한 ADP 생성을 NADH 산화에 연결시키고 (효소 피루베이트 키나제 및 락테이트 디히드로게나제를 이용하여) 흡수성 또는 형광성을 통해 NADH 레벨을 관측함으로써 관찰할 수도 있다 (Greengard, P., Nature 178(Part 4534): 632-634(1956); Mol Pharmacol 1970 Jan; 6(1):31-40). 포스페이트 생성은 상기 포스페이트 생성을 퓨린 유사체의 분할에 연결시키기 위해 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라제를 이용함으로써 관찰할 수 있으며, 상기 연결은 흡수성(Proc Natl Acad Sci U S A 1992 Jun 1;89(11):4884-7) 또는 형광성(Biochem J 1990 Mar 1;266(2):611-4)의 변화를 가져온다. 1회 측정을 이용할 수 있지만, 일반적으로 동일한 시료에 대해 다른 시간에 다수회 측정하여 단백질 활성의 절대치를 구하는데, 이러한 측정 방식은 특히 효소적 판별에 관하여 유사한 흡수성 또는 형광성을 가진 다수의 시험 화합물 존재시 높은 특이성을 제공한다.
- [0769] 시험 화합물은 복수개의 웰 플레이트를 이용하여, 상기 화합물을 각각의 웰에 넣거나 이들을 혼합하여 시험하여 서로 유사 동등한 방식으로 분석할 수 있다. 타겟 단백질 착체, 결합 효소 및 기질, ATP 등을 포함한 분석 성분들은 다시 상기 웰에 가해지고 각 웰 플레이트의 형광성 또는 흡수성을 플레이트 판독기로 측정할 수 있다.
- [0770] 한가지 방법에서 384개의 웰 플레이트 포맷 및 25 μ L 의 반응량을 이용한다. 피루베이트 키나제/락테이트 디히드로게나제 결합 효소계(Huang TG and Hackney DD. (1994) J Biol Chem 269(23):16493-16501)는 각 웰에서 ATP 가수분해를 측정에 이용된다. 당해 분야에 통상의 지식을 가진 자라면 이해할 수 있는 바와 같이, 분석 성분들은 완충액과 시약에 첨가된다. 하기에 개략적으로 기술되는 방법은 반응속도 측정이 가능하므로, 배양기간을 최적화하면 적절한 검출신호가 배경에 나타나게 된다. 이 분석시험은 분석의 노이즈율에 대한 신호를 증가시키는 ATP 가수분해의 반응속도를 얻기 위해 실시시간으로 행해진다.
- [0771] 심근 섬유 ATP 분해효소 및/또는 수축력의 조절은 예를 들어, Haikala H, et al.(1995) J Cardiovasc Pharmacol 25(5):794-801 에 개시된 바와 같이, 용제 침투된 심장 섬유 (또는 껍질을 벗긴 심장 섬유)나 미오피브릴(아세포 근육편)을 이용하여 측정할 수도 있다. 껍질 벗긴 심장 섬유는 고유의 근질 조직성을 잃지 않으나, 기타 세포적 칼슘 순환성을 모두 상실한다. 이 모델은 다음 두가지의 장점이 있다: 첫째, 세포막이 화합물 침투의 장애가 되지 않으며, 둘째 칼슘 농축을 제어할 수 있다. 따라서, ATP 분해효소 또는 수축력의 증가는 시험 화합물이 근질 단백질에 미치는 영향을 직접적으로 측정하는 방법이다. ATP 분해효소 측정은 상술한 방법을 이용한다. 텐션은 고정 포스트에 대한 근섬유의 일단 및, 힘을 측정할 수 있는 변환기에 대한 상기 근섬유의 타단을 관찰하여 측정한다. 느슨한 부분을 없애기 위해 섬유를 신장시킨 뒤, 상기 섬유가 수축을 시작할 때의 텐션 증가를 힘 변환기로 기록한다. 섬유가 짧아지지 않도록 하기 때문에 이것을 등장성 텐션이라고 한다. 침투성 근섬유의 활성화는 이 섬유를 칼슘 완충액에 넣고 여기에 화합물이나 대조군을 첨가함으로써 달성한다. 이 방식으로 시험하면, 본 발명의 화합물질은 생리학적 수축 활성화에 연계된 칼슘 농도에서 힘이 증가하지만, 칼슘 농도가

낮을 때 또는 칼슘이 존재하지 않을 경우 (EGTA 데이터 점), 완충액을 배출할 때 힘이 거의 증가하지 않는다.

- [0772] 심장 근절 및 심장 미오신에 대한 선택성은, 비-심장 근절 성분들 및 미오신으로 대체하여 상기 분석 시험을 1회 이상 수행하고 그 결과를 상기 심장 근절 및 미오신 성분들에서 얻은 결과와 비교함으로써 판단할 수 있다.
- [0773] 시험관내 재구성된 근절 분석물 또는 미오피브릴에 있어서 ATP 분해효소율 증가에 관한 본 발명의 화학물질의 능력은 S1-미오신의 턴오버율(turnover rate) 증가, 또는 이와 별도로, Ca^{++} 활성화에 대한 장식성 액틴 필라멘트의 감수성 증가로부터 생길 수 있다. 이들 두 가능한 작용 방식을 구별하기 위하여, 장식없는 액틴 필라멘트를 가진 S1의 ATP 분해효소 활성화에 대한 화학물질의 효과를 우선 측정한다. 활성 증가가 관측될 경우 상기 화학물질이 Ca^{++} 반응성 조절 장치에 대해 영향을 미친다는 사실이 잘못임을 입증할 수 있다. 2차로 더 감수성이 큰 분석 시험을 실시하여, S1-미오신에 대한 상기 화학물질의 활성화 효과가 장식성 액틴의 존재하에 향상된다는 사실(순수 액틴 필라멘트와 비교할 때)을 확인할 수 있다. 이러한 2차 분석 시험에서, 심장 및 골격의 조절된 액틴 필라멘트에 대하여 심장-S1 및 골격-S1의 활성을 비교한다 (총 4개의 치환물 중에서).
- [0774] 체내 활성의 초기 평가는 예를 들어, Popping S, et al ((1996) Am J. Physiol. 271: H357-H364) 및 Wolska BM, et al ((1996) Am J. Physiol. 39:H24-H32)에 개시된 바와 같이, 미오사이트 수축성의 세포계 모델에서 실시할 수 있다. 미오사이트 모델의 한가지 장점은 수축성 변화를 가져오는 성분계들을 분리할 수 있고, 주요 부분의 반응을 측정할 수 있다는 것이다. 세포 활성을 가진 화학물질(예, 다음의 프로파일을 가진 화학물질을 선택함: 2 μ M에서 기저상의 내경단축률(fractional shortening)이 120% 넘게 증가하거나 또는 심장 이완 길이가 5% 미만으로 변화하는 것)을, 예를 들어, 체내의 에코카르디오그래피 또는 침입성 혈액 순환법을 이용하는 심장 기능에 관련한 Isolated Heart(Langendorff)모델 같은 전신 기관 모델, 및 래트의 좌관상동맥 협착 모델 같은 동물 기반의 심부전 모델에서 평가할 수 있다. 궁극적으로, 심장 질환에 대한 작용성은 인간에 대한 위약맹검법(blinded, placebo-controlled) 임상 실험으로 입증할 수 있다.
- [0775] 본 명세서에서 설명한 화학물질을 치료학적 유효 투약량, 예를 들어, 상술한 질환 상태를 치료하기에 충분한 양으로 투여한다. 상기 화학물질에 관련하여, 인간에 대한 투약 수준은 아직 최적화되지 않았지만, 통상적으로 일일 투약량은 체중 1kg 당 약 0.05 내지 100 mg/kg 이다; 어떤 구현예에서는 체중에 대해 약 0.10 내지 10.0mg/kg 이고, 또 어떤 구현예에서는 0.15 내지 1.0mg/kg 이다. 따라서, 어떤 구현예에서 체중이 70kg 인 사람에게 투여할 경우 상기 투약량 범위는 일일 약 3.5 내지 7000mg 이며; 또 어떤 구현예에서는 일일 약 7.0 내지 700.0mg 이고, 또 다른 구현예에서는 일일 약 10.0 내지 100.0mg 이다. 투여될 화학물질의 양은 물론 치료할 대상이나 질환 상태, 고통의 강도, 투여 방식과 스케줄, 및 처방 의사의 판단 등에 의존한다; 예를 들어, 경구 투여에 적합한 투약량 범위는 일일 약 70 내지 700mg 이고, 정맥주사시에는 화합물의 약동학 측면에 따라 일일 약 70 내지 700mg 정도가 적당한 투약량 범위이다.
- [0776] 본 명세서에서 기술한 화학물질의 투여는 유사하게 이용되는 약제들의 투여 방식을 통해 이루어지며 비제한적으로, 경구, 설하, 피하, 정맥, 비강내, 국소, 경피, 복강내, 근육내, 폐내, 질내, 직장 또는 안내 경로 등을 포함한다. 경구 및 비경구내 투여는 본 발명에서 다루는 증세들을 치료하는데 일반적인 방식이다.
- [0777] 약제학적으로 수용가능한 조성물은 고체, 반고체, 액체 및 에어로졸 투약 형태, 예를 들어, 태블릿, 캡슐, 분말, 액체, 현탁액, 좌제, 에어로졸 등의 형태를 포함한다. 화학물질은, 장기적 및/또는 소정의 속도로 시간을 두고 간헐적으로 투여하기 위한 것으로서, 데포형(depot) 주사, 삼투펌프, 정제, 경피흡수용(전기운반식 포함) 패치 등을 포함한 지속 또는 조절 방출 투약 형태로 투여할 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 조성물은 정확한 양을 1회 투여하기에 적절한 단위 투약 형태로 공급된다.
- [0778] 본 명세서에서 개시한 화학물질은 단독으로 또는 전형적으로, 종래의 약제학적 담체, 부형제 (예, 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 사카린 나트륨, 셀룰로오스, 크로스카르멜로스 나트륨, 글루코스, 젤라틴, 수크로스, 탄산 마그네슘 등) 등과 조합하여 투여할 수 있다. 필요시, 약제학적 조성물은 습윤제, 유화제, 가용화제, pH 완충제 등과 같은 무독성 보조 물질 (예, 아세트산 나트륨, 시트르산 나트륨, 시클로덱스트린 유도체, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 아세테이트, 트리에탄올아민 올레이트 등)을 소량 함유할 수 있다. 일반적으로, 시도된 투여 방식에 따라, 약제학적 조성물은 상기 화학물질의 중량 단위로 0.005% 내지 95%, 어떤 구현예에서는 약 0.5 내지 50% 함유할 수 있다. 이러한 투약 제형을 조제하는 실제 방법은 공지되거나 당업자에게 자명하며; 예를 들어, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 에 개시되어 있다.
- [0779] 또한, 본 명세서에 개시한 화학물질은 다른 의약품, 약제, 조제 등과 공동 투여할 수 있으며 약제학적 조성물은

이들을 포함할 수 있다. 또 다른 적절한 활성작용제는 예를 들어: 심장의 신경 호르몬을 하향 조절하여 심부전 진행을 억제하고 또한 심장 리모델링을 방지하는 치료(예, ACE 저해제나 β -차단제); 심장 수축을 자극하여 심장 기능을 개선하는 치료(예, β -아드레날린성 작용제 도부타민이나 포스포디에스테라제 저해 밀리는 같은 양성 심장 수축제); 및 심장 전부하를(preload)를 감소시키는 치료(예, 푸로세미드 같은 이뇨제) 등을 포함한다. 다른 적절한 활성작용제는 또한, 바소딜레이터, 디기톡신, 항응고제, 미네랄코르티코이드 길항제, 안지오텐신 수용체 차단제, 니트로글리세린, 기타의 심장 수축제, 또한 심부전을 치료하는데 이용되는 기타의 치료제를 포함한다.

[0780] 어떤 구현예에서, 상기 조성물은 정제나 태블릿 형태를 취하기도 하며 또한 활성 작용 성분과 함께: 락토스, 수크로스, 인산이칼슘 등의 희석제; 스테아르산 마그네슘 등의 윤활제; 전분, 검 아카시아, 폴리비닐피롤리딘, 젤라틴, 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체 등의 결합제를 포함한다. 또 다른 고형 투약 형태로서, 분말, 마름(marume), 용액 또는 현탁액(예, 프로필렌 카보네이트, 식물성 오일 또는 트리글리세리드에 혼합된) 등을 젤라틴 캡슐에 캡슐화한다.

[0781] 액체 형태의 약제학적 투여 조성물은, 예를 들어, 하나 이상의 화학물질 및 선택가능한 약제학적 보조제를 담체(예, 물, 염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 글리콜, 에탄올 등)에 용해 또는 분산시켜 용액이나 현탁액을 형성하여 제조할 수 있다. 주사제는 액상 용액이나 현탁액, 에멀션, 또는 주사에 앞서 액체에 용해 또는 현탁하기 적합한 고체 형태 등과 같이 종래의 형태로 조제될 수 있다. 이러한 비경구 조성물에 함유된 화학물질의 백분율은 이들의 구체적인 성질 및, 화학물질의 활성도, 치료대상의 필요량 등에 크게 의존한다. 그러나, 활성 성분의 백분율은 용액내 0.01 내지 10% 정도가 통용되며 또한, 조성물이 상기 백분율로 추후 희석될 고체인 경우, 이보다 더 높을 수도 있다. 어떤 구현예에서, 조성물은 용액내 0.2 내지 2%의 활성제를 함유한다.

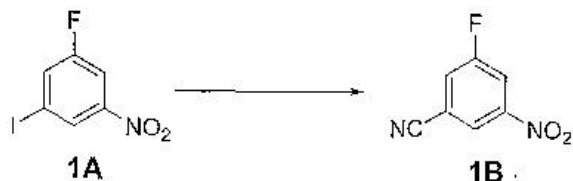
[0782] 본 명세서에 개시한 화학물질의 약제학적 조성물은 에어로졸 또는 호흡분무기용 용액과 같이 호흡기관을 통해 투여되거나, 또는 흡입용 미결정 분말로서 단독 혹은 락토스 같은 불활성 담체와 조합하여 투여된다. 이러한 경우, 약제학적 조성물의 입자는 50 마이크론 미만의 직경, 어떤 구현예에서는 10 마이크론 미만의 직경을 갖는다.

[0783] 일반적으로, 미오신 결합을 위한 스크리닝법에 본 명세서에 개시한 화학물질을 사용하기 위하여, 미오신을 지지체에 결합시키고 본 발명의 화합물을 분석체에첨가한다. 이와 별도로, 본 명세서에 개시한 화학물질을 지지체에 결합시키고 미오신을 첨가하기도 한다. 신규의 결합제를 찾기 위한 대상이 되는 화합물 종류는 특히 항체, 화학 라이브러리 스크린에서 확인된 비-천연 결합제, 펩티드 유사체 등을 포함한다. 특히 관심의 대상이 되는 것은, 인간 세포에 대해 저독성을 갖는 대상 약제에 대한 스크리닝 분석법이다. 광범위한 종류의 분석법이 이 목적으로 이용되고 있으며, 특히 라벨화된 시험관내 단백질-단백질 결합 분석, 전기영동식 이동상 분석, 단백질 결합에 대한 면역분석, 기능 분석(포스포릴화 분석 등) 등을 포함한다 (참고로서 본 명세서에 인용된 미국특허 6,495,337 를 참조한다).

[0784] 다음의 실시예는 상술한 본 발명을 이용하는 방식을 더 구체적으로 설명하기 위한 것이다. 이들 실시예는 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니라 예시하기 위한 것으로 이해한다. 상술한 모든 참고 문헌은 참고를 위해 본 명세서에 그 전체가 인용되어 있다.

실시예

[0785] 실시예 1의 단계 1



[0786]

[0787] 1.0 eq의 1A 가 무수 DMF(0.37M)에 용해된 용액에, Zn(CN)(0.92 eq) 및 Pd(PPh₃)₄(0.058 eq)를 가하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼지 처리한 후 하룻밤 동안 80℃ 까지 가열하였다. 추가로 0.023 eq의 Pd(PPh₃)₄ 를 첨가하고 반응물을 6시간 동안 더 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 까지 냉각하고 15 부피의 EtOAc(1A 의 부피에 대한)로 희석한 후, 유기층을 물로 3회 세척하고 다시 염수로 세척했다. 유기층을 황산 나트륨에 통과시켜 건조한 후 여

과 및 농축했다. 10% Et₂O/헥산을 용리제로 이용한 실리카겔 상의 크로마토그래피 정제법으로 고체 형태의 1B를 수득했다(90%).

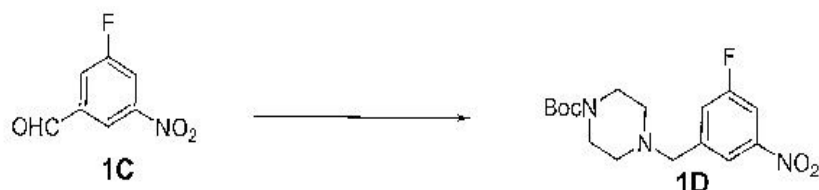
[0788] 실시예 1의 단계 2



[0789]

[0790] 1.0 eq의 1B가 0℃에서 무수 Et₂O(0.06M)에 용해된 용액에, 디이소부틸리튬알루미늄 히드라이드(1.1eq, 헥산내 1.0M 농도)의 용액을 주사기로 점적 첨가했다. 결과로 얻은 용액을 0℃에서 하룻밤 유지했다. 반응 혼합물을 얼음 및 빙초산의 혼합물에 첨가했다. 그 뒤, 이 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석하여 수성상을 에틸아세테이트로 2회 추가로 추출했다. 복합 유기상을 포화 중탄산 나트륨으로 2회 세척한 후 1회 염수로 세척했다. 유기상은 그 뒤 황산 나트륨에 통과시켜 건조하고 감압하에 여과 및 농축했다. 10% EtO/헥산을 용리제로 이용한 실리카겔 상의 정제법으로 황색 고체를 1C:1B 혼합물(80:20) 형태로 수득했다(100%).

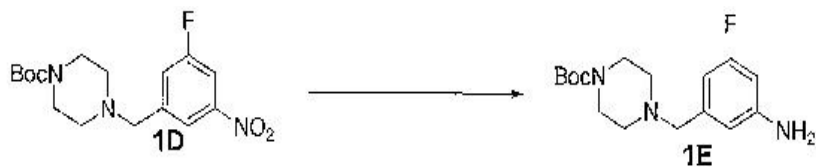
[0791] 실시예 1의 단계 3



[0792]

[0793] 1C:1B 혼합물(80:20) 및 boc-피페라진(약 2eq)이 HOAc 및 DCM의 혼합물(1:1.4 부피비의 HOAc/DCM)에 용해된 4.8M의 boc-피페라진에 용해된 냉각(0℃) 슬러리(1.0 eq)에 대해, 고체로서 소듐 트리아세톡시보로히드라이드를 5분간 첨가했다. 상기 반응을 RT까지 가온한 후 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 중탄산 나트륨으로 냉각하고 에틸아세테이트로 희석했다. 층을 분리하고 수성층을 에틸아세테이트로 3회 희석했다. 유기상을 혼합하여 염수로 세척한 뒤, 황산 나트륨에 통과시켜 건조하고 감압 농축했다. 50% 에틸아세테이트/헥산을 용리제로 이용한 실리카겔 상의 크로마토그래피 정제법으로 1D를 황색 오일 형태로 수득했다(67.7%).

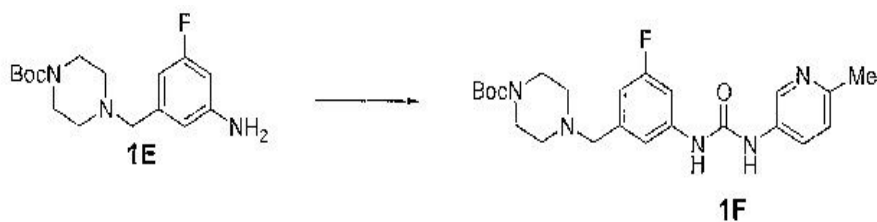
[0794] 실시예 1의 단계 4



[0795]

[0796] 1.0 eq의 1D 및 촉매량의 10% Pd/C(약 10 중량%)를 MeOH에 용해한 1 eq의 혼합물(1D, MeOH 내의 약 0.6M 농도)을 50 psi H₂의 분위기 하에 45분간 교반했다. H₂ 분위기를 N₂로 대체한 후, 반응 혼합물을 규조토에 통과시켜 여과하고 상기 규조토를 MeOH로 세척했다. MeOH의 농축후 1E가 분리되었다.

[0797] 실시예 1의 단계 5

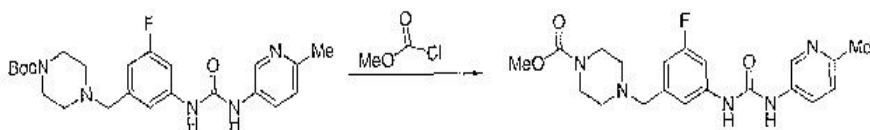


[0798]

[0799] 실온에서 N₂ 분위기 하에 아닐린 1E(1.0 eq)이 무수 DCM에 용해된 용액(1E, DCM 내의 약 0.1M 농도)에 2-메틸-

5-이소시아나토피리딘(과소량, 약 1.2 eq)을 주사 첨가했다. 혼합물을 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화된 수성 중탄산 나트륨 및 에틸아세테이트를 차례로 첨가했다. 층들을 분리한 후 유기상을 포화 NaHCO_3 로 2회 세척하고 다시 염수로 1회 세척했다. 유기상을 황산 나트륨에 통과시켜 건조한 뒤 감압하에 여과 농축하였다. 5% 메탄올/DCM을 용리제로 이용한 실리카겔 상의 크로마토그래피 정제법으로 1F를 수득했다.

[0800] 실시예 1의 단계 6 및 7



[0801]

[0802]

[0803]

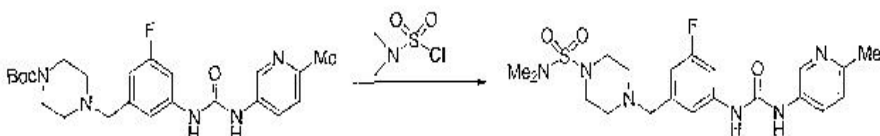
[0804]

1F

메틸 4-(3-플루오로-5-(3-(6-메틸피리딘

-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-

카르복실레이트



[0805]

[0806]

[0807]

[0808]

1F

4-(3-플루오로-5-(3-(6-메틸피리딘

-3-일)우레이도)벤질)-N,N-디메틸

피페라진-1-술폰아미드

[0809]

1.0 eq 의 1F 가 CH_2CH_2 에 용해된 용액(1F, DCM 내의 약 0.14M 농도)에 약 200 eq 의 트리플루오로아세트산 (TFA)을 첨가했다. 반응 혼합물을 30분간 교반하고 농축했다. 결과로 얻은 잔사를 EtOAc (반응 혼합물 부피의 약 1.6배)에 용해하여 3N NaOH(2배) 및 염수로 차례대로 세척했다. 유기상을 건조하고(NaSO_4), 여과하여 얻은 유리 염기를 별도의 정제처리 없이 이용했다.

[0810]

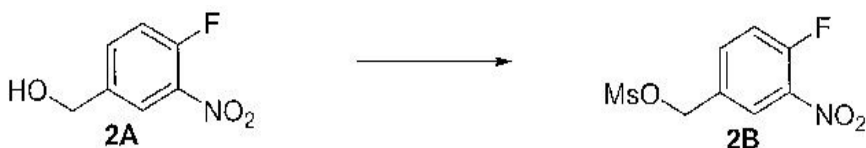
상술한 유리 염기(1.0 eq) 및 DIPEA(1.2 eq)가 무수 THF 에 용해된 용액(THF 내의 0.2M 유리 염기 농도)에 메틸 클로로포르메이트(1.1 eq)를 주사 첨가한 후 결과 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 유기상을 분리하고 수성 중탄산나트륨으로 2회 다시 염수로 1회 세척했다. 혼합 수성상을 에틸아세테이트로 1회 추출했다. 혼합 유기상을 황산 나트륨에 통과시켜 건조한 뒤 감압하에 여과 농축하였다. 5% MeOH/DCM 을 용리제로 이용한 실리카겔 상의 크로마토그래피 정제법으로 메틸 4-(3-플루오로-5-(3-(6-메틸피리딘-3-일)우레이도)벤질)-피페라진-1-카르복실레이트를 수득했다. MS 402 (M + H).

[0811]

상술한 유리 염기(1.0 eq) 및 DIPEA(1.2 eq)가 무수 THF 에 용해된 용액(THF 내의 0.2M 유리 염기 농도)에 디 메틸술폰과모일 클로라이드(1.1 eq)를 주사 첨가했다. 수시간 후, 반응이 종료되었다. 혼합물을 수성 중탄산 나트륨으로 냉각시키고, 에틸아세테이트로 희석하고, 다시 중탄산나트륨으로 2회 다시 염수로 1회 세척했다. 혼합 수성상을 에틸아세테이트로 1회 추출했고, 혼합 유기상은 황산 나트륨에 통과시켜 건조한 뒤 감압하에 여과 농축하였다. 5% MeOH/DCM 을 용리제로 이용한 실리카겔 상의 크로마토그래피 정제법으로 메틸 4-(3-플루오로-5-(3-(6-메틸피리딘-3-일)우레이도)벤질)-N,N-디메틸피페라진-1-술폰아미드를 수득했다. MS 451 (M + H).

[0812]

실시예 2의 단계 1



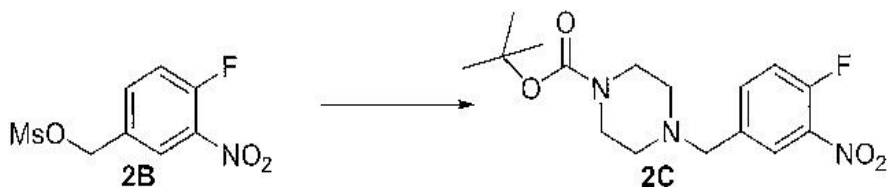
[0813]

[0814]

1.0 eq의 (4-플루오로-3-니트로-페닐)-메탄올(2A)이 THF에 용해된 용액(2A, THF내의 약 1M 농도) 및 피리딘(약 1.1 eq)에, 약 1.1 eq 의 메탄술폰닐 클로라이드를 가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반한 후 농축했

다. 잔사를, 10% 내지 50% EtOAc/헥산을 용리제로 이용한 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피 정제법으로 정제하여 메탄술폰산 4-플루오로-3-니트로-벤질 에스테르(2B)(57%)를 수득했다.

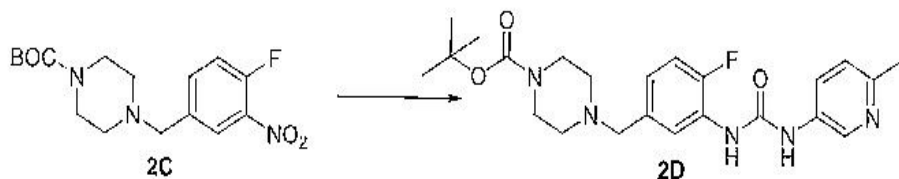
[0815] 실시예 2의 단계 2



[0816]

[0817] 1.0 eq의 메탄술폰산 4-플루오로-3-니트로-벤질 에스테르(2B)가 DMF에 용해된 용액(2B, DMF 내의 약 0.6M 농도)에, 약 1.05 eq의 TEA 및 약 1.0 eq의 t-부틸피페라진-1-카르복실레이트를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반하고, EtOAc로 희석하고, NH₄Cl 용액으로 세척한 뒤 건조(Na₂SO₄) 및 증발처리했다. 50% EtOAc/헥산을 용리제로 이용한 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피 정제법으로 4-(4-플루오로-3-니트로-벤질)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(2C)를 수득했다.

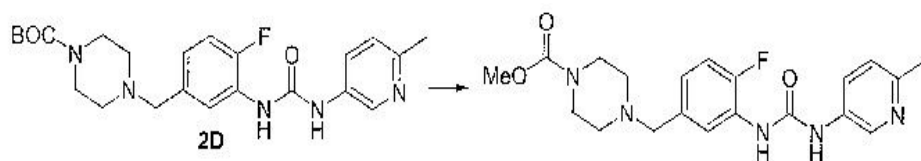
[0818] 실시예 2의 단계 3



[0819]

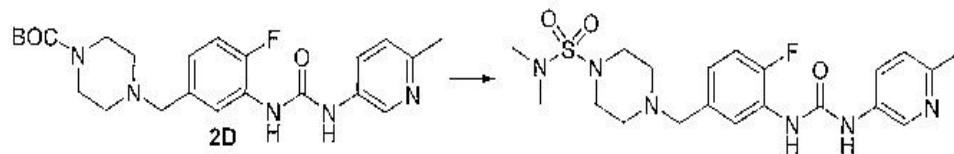
[0820] 4-(4-플루오로-3-니트로-벤질)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(2C, 1.0 eq)가 메탄올에 용해된 용액(2C, MeOH 내의 약 0.2M 농도)을 촉매형 Pd(OH)₂/C로 60 psi에서 수소의 존재하에 하룻밤 동안 처리했다. 혼합물을 규조토에 통과시켜 여과한 뒤 오일 형태로 농축했다. 이 오일을 THF에 용해하고 약 1.05 eq의 6-메틸피리딘-3-이소시아네이트로 처리했다. 50℃에서 30분간 혼합물을 교반한 후 농축했다. 잔사를 역상 HPLC로 정제하여 4-{4-플루오로-3-[3-(6-메틸피리딘-3-일)-우레이도]-벤질}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(2D)를 수득했다.

[0821] 실시예 2의 단계 4 및 5



[0822]

[0823] 2D 메틸 4-(4-플루오로-3-(3-(6-메틸피리딘
[0824] -3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-
[0825] 카르복실레이트

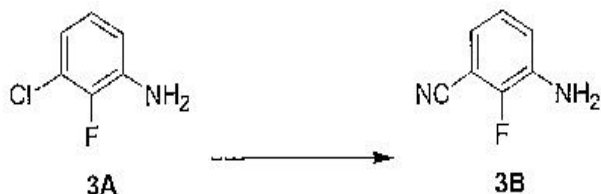


[0826]

[0827] 2D 4-(4-플루오로-3-(3-(6-메틸피리딘
[0828] -3-일)우레이도)벤질)-N,N-디메틸
[0829] 피페라진-1-술폰아미드

[0830] 1.0 eq 의 4-{4-플루오로-3-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-벤질}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(2D)가 MeOH 에 용해된 용액(2D, MeOH 내의 약 0.1M 농도)에, 디옥산(4N)에 용해된 2부피의 HCl를 첨가하고 그 반응 혼합물을 50℃에서 15분간 교반 및 증발처리하여 고체를 남겼다. 상기 고체를 DCM과 혼합하여 약 5 eq 의 TEA 로 처리한 뒤, 3등분 하여 반응 혼합물(A)을 형성했다. 상기 반응 혼합물(A) 중 첫번째 부분은 1.2 eq 의 염화메틸 카르보닐로 처리하고 하룻밤 동안 교반했다. 그 결과 혼합물을 농축하고, 역상 HPLC 로 정제하여 4-{4-플루오로-3-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-벤질}-피페라진-1-카르복실산 메틸 에스테르를 제공하였다. MS 402 (M + H). 상기 반응 혼합물(A) 중 두번째 부분은 1.2 eq 의 염화 디메틸술파모일로 처리하고 하룻밤 동안 교반했다. 그 결과로 얻은 혼합물을 농축하고, 역상 HPLC 로 정제하여 4-{4-플루오로-3-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-우레이도]-벤질}-피페라진-1-술폰산 디메틸아미드를 제공하였다. MS 451 (M + H).

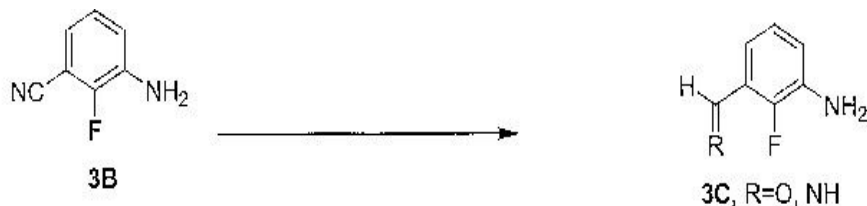
[0831] 실시예 3의 단계 1



[0832]

[0833] 둥근 바닥 플라스크에 1 eq 의 3-클로로-2-플루오로아닐린(3A), 1-메틸-2-피롤리디논(3A, NMP 내의 약 1.5M 농도), 2.2 eq 의 시안산 나트륨, 및 1.35 eq 의 브롬화니켈(II)을 RT 및 N₂ 하에 충전하였다. 추가로 NMP를 N₂ 하에 도입하여 농도를 1/2로 만들고 용액을 천천히 가온하여 200±5℃ 가 되게 하고 이 상태로 N₂ 하에서 4일간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 30부피의 tert-부틸 메틸에테르(MTBE)로 희석한 뒤 셀라이트에 통과 여과시켰다. 다음에, 셀라이트 패드를 10부피의 MTBE 로 린스했다. 유기물을 40부피의 염수, 40부피의 물로 2회, 또한 40부피의 염수로 세척했다. 혼합 유기물을 황산 나트륨에 통과시켜 건조한 후 농축시켜 갈색 고체를 제공했다. 이 고체를 40℃에서 감압하에(최고 30 inHg) 8시간 동안 건조하여 식(3B)의 화합물을 수득했다 (71% 수율).

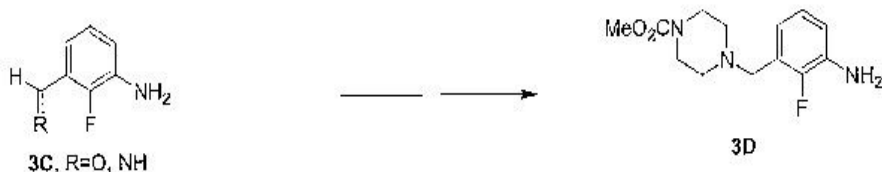
[0834] 실시예 3의 단계 2



[0835]

[0836] RT 에서 질소 혼합물 하에 3B 가 디클로로메탄에 용해된 용액(3B, DCM 내의 약 1.5M 농도)을 0℃ 까지 냉각했고, 여기에 1M 의 다이소부틸리튬알루미늄 히드라이드(DIBALH)가 DCM에 용해된 2.0 eq 의 용액을 3.5 시간에 걸쳐 점적 첨가한 뒤 내부 반응온도를 0℃ 이하로 유지했다. DiBALH 첨가가 종료된 후, 반응 혼합물을 강하게 교반하면서 40부피의 15% Rochelle 염 및 10부피의 DCM 으로 이루어진 냉각 용액(최고 0℃ 까지)에 점적 첨가한 뒤 내부 반응온도를 10℃ 이하로 유지했다. 플라스크를 10부피의 DCM로 행구어낸 후 혼합물을 실온까지 가열하고 4시간 교반했다. 층을 분리한 뒤 수성층을 20부피의 DCM로 역추출했다. 혼합 유기층을 20부피의 물로 세척했다. 유기층을 황산 나트륨에 통과시켜 건조 및 농축하여 갈색 거품을 제공했고, 이를 RT 에서 감압 건조하여(최고 30 inHg) 결과물(3C)을 얻었다 (92% 수율).

[0837] 실시예 3의 단계 3



[0838]

[0839] 단계 3A/B:

[0840] 1 eq 의 3C, 테트라히드로푸란(3C, THF 내의 약 1.4M 농도) 및 1.05 eq 의 메틸 피페라진-1-카르복실레이트로 이루어진 용액을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 이 반응 혼합물에, 1.5 eq 의 소듐 트리아세톡시보로히드라이드를 40분에 걸쳐 나누어서 첨가하고 내부 반응온도를 45℃ 이하로 유지했다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. 이 반응 혼합물에 5부피의 물을 1시간에 걸쳐 점적 첨가하고 내부 반응온도를 30℃ 이하로 유지했다. 에틸아세테이트(EtOAc, 5부피)를 첨가하고 층을 분리했다. 수성상을 5부피의 EtOAc 로 역추출했다. 혼합 유기상을 포화 중탄산 나트륨으로 세척하고 필요시 고체 중탄산 나트륨을 첨가하여 pH8 로 만들었다 (pHydriion 페이퍼). 층을 분리하고 유기상을 5부피의 염수로 세척했다. 유기상을 황산 나트륨에 통과시켜 건조하고 건조 단계에서 활성탄을 첨가했다. 유기상을 셀라이트에 통과 여과시키고 셀라이트 패드를 EtOAc 로 4회 행구었다. 유기상을 농축하여 하룻밤 동안 로타랩(rotavap)에서 건조시켜(RT 에서 30 inHg) 황갈색의 오일을 수득했다.

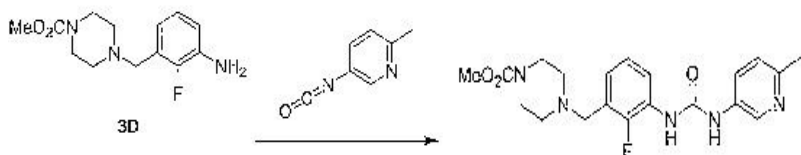
[0841] 단계 3C:

[0842] 모든 계산값은 3C 의 양에 기초한다 (R=0).

[0843] N₂ 하에 얼음/염수/아세톤 탱크에 담긴 3부피의 메탄올(3C 기초, R=0)에 대해, 3 eq 의 염화아세틸을 3시간에 걸쳐 점적 첨가하고 내부 반응온도를 0℃ 이하로 유지했다. 그 용액을 0℃ 이하에서 추가로 1시간 동안 교반했다. 1 eq 의 정제되지 않은 3D (상기 단계 3A/3B 에서 수득됨)가 MeOH에 용해된 용액(3C 기준으로 약 3.6M, R=0)을 30분 동안 첨가하고 내부 반응온도를 15℃ 이하로 유지했다. 반응물을 하룻밤 동안 실온으로 가온했다. 다음날 고체를 여과하여 0.5부피의 MeOH 로 2회 행군 뒤 5부피의 1:1 tert-부틸메틸에테르(MTBE):MeOH, 및 5부피의 MTBE 로 차례대로 세척했다.

[0844] 그 뒤 5부피의 EtOAc 및 포화 중탄산 나트륨속으로 고체를 수거하고, 필요시 고체 중탄산 나트륨을 가하여 수성상의 pH 를 8로 만들었다 (pHydriion 페이퍼). 층을 분리하고 수성상을 5부피의 EtOAc 로 추출했다. 혼합 유기상을 5부피의 염수로 세척하고, 황산 나트륨에 통과시켜 건조하고, 농축하여 연한 오렌지색 고형물을 얻었다. 이것을 40℃에서 감압하에(최고 30 inHg) 건조하여 결과물(3D)을 수득했다 (50% 수율).

[0845] 실시예 3의 단계 4



[0846]

[0847] 메틸 4-(2-플루오로-3-(3-(6-메틸피리딘

[0848] -3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-

[0849] 카르복실레이트

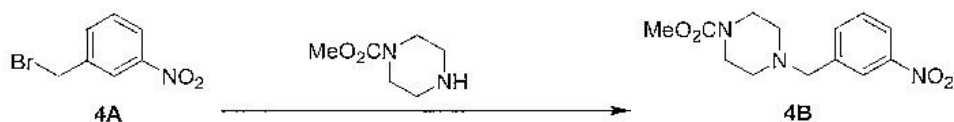
[0850] 3D 가 아세톤에 용해된 용액(3D, 아세톤 내에 2.7M 농도)에, 1.0 eq 의 5-이소시아나토-2-메틸 피리딘을 9분 동안 점적 첨가했다. 부피형 치환물이 첨가하는 동안 형성되었고 반응물을 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 가온 환류시키고 2.5 시간 동안 RT 로 냉각했다. 반응을 1시간 동안 가열 환류시키고 하룻밤 동안 RT 로 냉각했다. 반응물을 여과 후 1부피의 아세톤으로 행군 뒤 다시 2부피의 에틸아세테이트로 3회 더 세척했다. 고체를 60℃에서 감압하에(최고 30 inHg) 건조하여 백색 분말(86% 수율)의 메틸 4-(2-플루오로-3-(3-(6-메틸피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트를 수득했다. 이 물질을 다음과 같이 다시 처리했다:

[0851] 상기에서 얻은 메틸 4-(2-플루오로-3-(3-(6-메틸피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트를 N_2 하에 아세톤(약 0.2M)에 용해하였다. 반응물을 2.5 시간동안 가열 환류한 후 하룻밤 동안 RT 로 냉각했다. 반응물을 여과 후 1부피의 아세톤으로 행군 뒤 다시 2부피의 에틸아세테이트로 3회 더 세척했다. 고체를 60℃에서 감압하에(최고 30 inHg) 건조하여 백색 분말(79% 수율)의 메틸 4-(2-플루오로-3-(3-(6-메틸피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트를 수득했다. 이 물질을 다음과 같이 다시 처리했다:

[0852] 상기에서 얻은 메틸 4-(2-플루오로-3-(3-(6-메틸피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트를 N_2 하에 아세톤(약 0.2M)에 용해하였다. 반응물을 가열 환류한 후 하룻밤 동안 RT 로 냉각했다. 반응물을 여과 후 1부피의 아세톤으로 행군 뒤 다시 2부피의 에틸아세테이트로 3회 더 세척했다. 고체를 60℃에서 감압하에(최고 30 inHg) 건조하여 백색 분말(73% 수율)의 메틸 4-(2-플루오로-3-(3-(6-메틸피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트를 수득했다. MS 402 (M + H).

[0853] 실시예 4의 단계 1

[0854] 단계 1



[0855]

[0856] 3목 둥근 바닥 플라스크에 10분 이상 질소를 퍼지 처리했다. 플라스크에 1.0 eq 의 4A, CH_2CH_2 (4A, DCM 내의 약 1.2M 농도) 및 1.1 eq 의 DIPEA 를 충전하였다. 플라스크를 $10 \pm 5^\circ C$ 로 냉각시켰다. 냉각 과정에서, 1.2 eq 의 메틸 피페라진-1-카르복실레이트를 CH_2CH_2 (약 5.3M)속으로 취했다. 이 물질은 용액 속에 용해되지 않았으므로, 0.05 eq 의 DIPEA 가 DCM(약 0.3M)에 용해된 용액을 추가했다. 상기 물질은 용액에 용해되지 않았으며 추가로 현탁액을 50 분간 점적 첨가한 뒤 내부 반응온도를 $30^\circ C$ 이하로 유지했다. 냉각 탱크를 분리하고 반응 혼합물을 가온 환류시켰다. 반응 혼합물을 19시간 동안 환류 유지했다. 추가로 0.05 eq 의 메틸 피페라진-1-카르복실레이트를 첨가한 후 반응물을 또다시 2.5 시간 동안 환류했다. 반응물을 RT 까지 냉각한 뒤 5부피의 물로 세척했다. 수층은 5부피의 CH_2Cl_2 로 역추출했다. 혼합 유기층은 5부피의 10% AcOH/물로 세척했다. 유기층은 다시 5부피의 포화 중탄산 나트륨 및 5부피의 염수로 세척했다. 유기상을 황산 나트륨에 통과시켜 건조하고, 여과한 후 $30 \pm 5^\circ C$ 의 온도에서 로타밸에서 건조하여 잔사를 얻었다. $20 \pm 5^\circ C$ 의 로타밸 플라스크에 MTBE 를 충전하고 용액이 형성될 때까지 이 플라스크를 회전시켰다. 플라스크에 헥산을 충전하고 $20 \pm 5^\circ C$ 에서 2.5시간 동안 용액을 교반했다. 고체를 여과하여 헥산으로 행구었다. 고체를 $40^\circ C$ 이하에서 소정의 중량이 될 때까지 (최고 22시간) 최대 감압하여 연한 황색 고체 형태의 결과물(4B)을 수득했다 (66% 수율).

[0857] 실시예 4의 단계 2

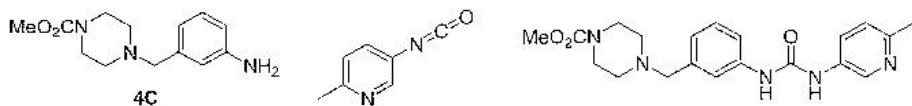


[0858]

[0859] 4B 에 대하여 25중량% 의 Pt/C가 8부피의 THF(Pt/C 에 대하여)에 용해된 슬러리, 및 1.5 eq 의 K_2CO_3 가 THF(약 0.67M)에 용해된 슬러리, 그리고 1.0 eq 의 4B가 THF(약 0.47M)에 용해된 용액을 차례로 고압 반응기에 충전했다. 반응 재킷을 $10^\circ C$ 로 고정하고, 내부 반응온도를 $30^\circ C$ 이하로 유지하면서 반응기에 50 psi 의 H_2 를 충전하였다. 반응물을 9시간 45분 및 다시 3.5시간 동안 차례로 교반했다. 반응물을 여과했다. 반응 플라스크와 필터를 9부피의 MeOH(4B에 대하여)로 행군 뒤 $50^\circ C$ 이하에서 로타밸을 통해 농축했다. 잔사를 4부피의 EtOAc 에 용해한 뒤 4부피의 물로 세척했다. 수층을 4부피의 EtOAc 로 역추출했다. 혼합 유기물을 4부피의 염수로 세척하고, 황산 나트륨에 통과시켜 여과한 뒤 $50^\circ C$ 이하에서 로타밸을 통해 농축하여 잔사를 제공했다. 로타밸을 통과하는 용매를 중지시킨 뒤 잔사에 2부피의 MTBE 를 충전하고 이 용액을 다시 $50^\circ C$ 이하에서 로타밸을 통해 농축하여 잔사를 얻었다. 로타밸을 통과하는 용매를 중지시킨 뒤, 상기 물질을 최고 감압하에 15 시간 동안

로타뱀에 그대로 유지시켰다. 여기에 MTBE(2부피)를 충전하여 상기 물질을 적정하고 플라스크를 2시간 동안 회전시켰다. 고체를 여과하여 0.5부피의 MTBE 로 행구었다. 고체를 소정의 무게를 얻을 때까지(최고 22시간) 50℃ 이하에서 최대 감압하에 건조시켜 연한 황색 고체 형태의 결과물(4C)을 수득했다 (87% 수율).

[0860] 실시예 4의 단계 3



[0861]

[0862] -----> 메틸 4-(3-(3-(6-메틸피리딘-3-

[0863] 일)우레이도)벤질)피페라진-1-

[0864] 카르복실레이트, 4D

[0865] 3목 등근 바닥 플라스크에 10분 이상 질소를 퍼지 처리했다. 플라스크에 1.0 eq 의 4C 가 아세톤(약 0.56M)에 용해된 용액을 충전했다. 플라스크를 27℃ 로 가온하여 용액을 형성했다. 약 1 eq 의 5-이소시아나토-2-피리딘을 68분간 점적 첨가하고, 내부 온도를 45℃ 이하로 유지하기 위해 첨가속도를 조절했다. 첨가후, 반응 혼합물을 약 5시간 동안 45℃ 이하로 유지했다. 반응물을 가온하여 35분간 느린 환류를 행하고 그 뒤 하룻밤 동안(15시간) 실온으로 다시 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 0.45부피의 아세톤으로 행군 뒤 다시 1.7부피의 EtOAc 로 행구었다. 고체를 50℃ 이하의 감압 오븐에 넣고 건조시켜서 결과물(4D), 즉, 메틸 4-(3-(3-(6-메틸피리딘-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트를 수득했다 (89% 수율). MS 384 (M + H).

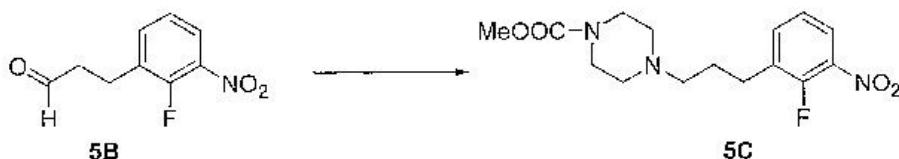
[0866] 실시예 5의 단계 1



[0867]

[0868] 1.0 eq 의 2-플루오로-3-브로모-니트로벤젠(5A), 1.0 eq 의 테트라부틸암모늄 클로라이드, 1.5 eq 의 NaHCO₃, 및 2.0 eq 의 알릴 알코올이 DMF 에 용해된 용액(알릴 알코올, DMF 내의 약 1M 농도)으로 된 혼합물에 대해, N₂ 분위기 하에 0.4 eq 의 PdCl₂ 을 첨가했다. 반응 혼합물을 60℃ 로 가온한 뒤 N₂ 하에 16시간 동안 교반했다. 온도를 70℃ 로 상승시키고 이 반응 혼합물을 추가로 4시간 더 교반했다. 1 eq 의 알릴 알코올 및 0.1 eq PdCl₂ 의 분취액을 더 첨가한 뒤 상기 반응 혼합물을 N₂ 하에 6시간 동안 더 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 뒤 EtOAc 로 희석했다. 이 혼합물을 물, 1N HCl, 및 염수로 차례대로 세척했다. 유기층을 건조 및 농축하여 잔사를 얻었다. 60% EtO/헥산을 구매 용리액으로 이용한 실리카겔 상의 정제법으로 결과물(5B)을 수득했다.

[0869] 실시예 5의 단계 2

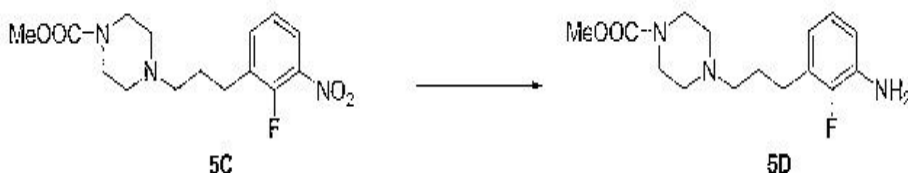


[0870]

[0871] 1.0 eq 의 5B 가 CH₂CH₂ (약 0.04M)에 용해된 용액에 대해, N₂ 분위기 하에 1.3 eq 의 메틸피페라진-1-카르복실레이트 HCl 염 및 1.2 eq 의 소듐 트리아세톡시보로히드라이드를 첨가했다. 반응 혼합물을 RT 에서 하룻밤 동안 교반했다. 추가로 0.5 eq 의 메틸 피페라진-1-카르복실레이트 HCl 염과 또한 2 eq 의 소듐 트리아세톡시보로히드라이드를 반응 혼합물에 가한 뒤 이 혼합물을 RT 에서 4시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 CH₂CH₂ 로 희석한

뒤 물과 염수로 연속해서 세척했다. 유기층을 건조한 뒤 농축시켜 잔사를 얻었다. 2:1 EtOAc/헥산을 용리액으로 이용한 실리카겔 상의 정제법으로 결과물(5C)을 수득했다.

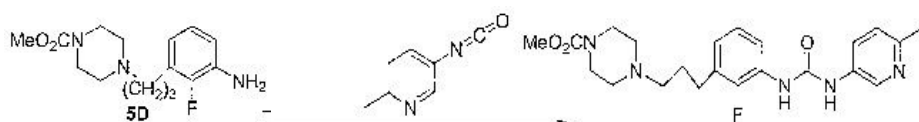
[0872] 실시예 5의 단계 3



[0873]

[0874] 1 eq 의 5C, 및 50wt eq 의 10% Pd/C 가 MeOH 에 용해된 용액(5C, MeOH 내의 0.06M 의 농도)로 된 혼합물을 30 psi H₂ 의 분위기에서 2시간 동안 교반했다. H₂ 분위기를 N₂ 로 대체한 후, 반응 혼합물을 규조토를 통과시켜 여과하고 이 규조토를 MeOH 로 세척했다. MeOH 의 농축후 결과물(5D)을 거의 정량적인 수율로 분리 수득했다.

[0875] 실시예 5의 단계 4



[0876]

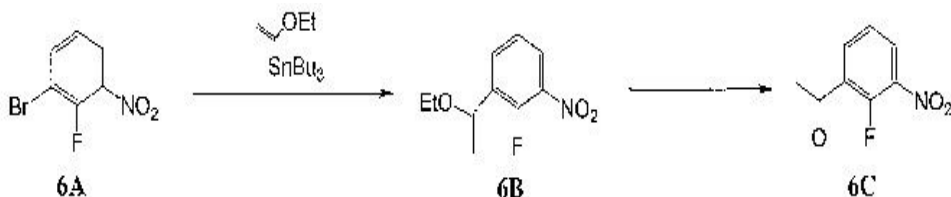
[0877] 메틸 4-(3-(2-플루오로-3-(3-(6-메틸피리딘

[0878] -3-일)우레이도)페닐)프로필)피페라진-1-

[0879] 카르복실레이트

[0880] 1 eq 의 5D 가 CH₂CH₂ (약 0.1M)에 용해된 용액에 대해, RT 에서 N₂ 분위기 하에 1 eq 의 5-이소시아나토-2-피리딘을 첨가하고 그 결과 혼합물을 RT 에서 12시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 CH₂CH₂ 로 희석한 뒤 물 및 염수로 연속해서 세척했다. 유기층을 건조 후 농축시켜 잔사를 얻었다. 100% CH₃CN 에 대한 10% CH₃CN/물 을 구배 용리액으로 이용한 조제형 역상 HPLC (C-18 컬럼) 정제법을 결과물인, 메틸 4-(3-(2-플루오로-3-(3-(6-메틸피리딘-3-일)우레이도)페닐)프로필)피페라진-1-카르복실레이트를 수득했다. MS 430 (M + H).

[0881] 실시예 6의 단계 1 및 2



[0882]

[0883] PdCl₂(PPh₃)₂(0.05 eq)을, 1.0 eq 의 6A, 및 1.0 eq 의 트리부틸(1-에톡시비닐)-틴이 디옥산(약 0.4M)에 용해된 혼합물에 대해 N₂ 하에 첨가했다. 혼합물을 95℃ 에서 4시간 동안 N₂ 하에 가열했다. 1:1 부피비 EtOAc/(1M KF) 용액의 혼합물을 상기 반응 혼합물에 첨가하고 이 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 침전물을 여과제거했다. 유기층을 건조 및 농축하여 별도의 정제 처리없이 결과물(6B)을 수득했다.

[0884] 6B 가 THF (6B에 대해 0.8M 농도)에 용해된 용액에 대하여, 약 2.3부피의 2N 의 HCl 을 첨가하고 이 혼합물을 RT 에서 1시간 동안 교반했다. 포화 NaHCO₃ 을 상기 반응 혼합물에 첨가했다. 반응 혼합물을 농축하여 THF를 제거하고 이 결과 혼합물에 대해 혼합물 부피의 약 3배에 해당하는 부피의 에테르를 첨가했다. 유기층을 건조 및 농축하여 잔사를 얻었다. 이 잔사를 실리카겔 상에서 정제하여 결과물(6C)을 수득했다 (단계 2에서 87%)

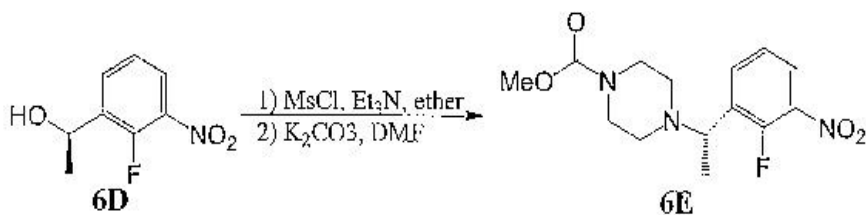
[0885] 실시예 6의 단계 3



[0886]

[0887] 0.1 내지 0.15 eq 의 (S)-1-메틸-3,3-디페닐-헥사하이드로피롤로[1,2-c][1,3,2] 옥사자보롤이 톨루엔(1-1.5M)에 용해된 용액 및 톨루엔(톨루엔 내의 옥사자보롤의 부피의 약 10배에 해당하는 부피)의 혼합물에 대하여, 20℃ 및 N₂ 하에 1.05 eq 의 Et₂NPh-BH₃ 를 첨가했다. 이 반응 혼합물에 대해, 1.0 eq 의 6C 가 톨루엔(약 0.4M)에 용해된 용액을 1.5 시간에 걸쳐 점적 첨가했다. 반응 혼합물을 다시 RT 에서 1시간 동안 교반했다. 이 반응 혼합물에 대해, 1.9부피의 MeOH, 및 3.4부피의 1N 의 HCl 을 차례대로 첨가했다. 혼합물을 20분간 교반했다. 이 반응 혼합물에 대해 다시 약 7.8부피의 에테르 및 7.8부피의 염수를 첨가했다. 유기층을 분리, 건조 및 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 결과물(6D)을 얻었다 (79%).

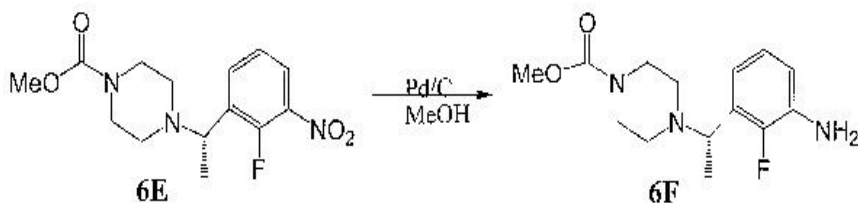
[0888] 실시예 6의 단계 4



[0889]

[0890] 6D 가 에테르(약 0.55M)에 용해된 용액 및 1.2 eq 의 Et₃N 에 대하여 약 1.1 eq 의 염화메탄술포닐을 0℃ 에서 점적 첨가했다. 혼합물을 RT 에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 여과 및 농축하여 잔사를 얻었다. 잔사를 약 5.9부피의 DMF에 용해하고, 1.2 eq 의 메틸 피페라진-1-카복실레이트 HCl 염 및 4 eq 의 K₂CO₃ 을 여기에 첨가했다. 반응 혼합물을 50℃ 에서 16시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각하고 약 29부피의 EtOAc 및 29부피의 포화된 NH₄Cl 를 첨가했다. 유기층을 분리, 건조 및 농축했다. 결과로 얻은 잔사를 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 결과물(6E)을 수득했다.

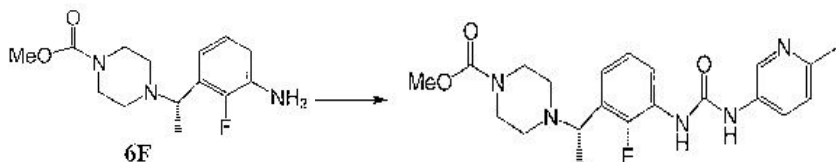
[0891] 실시예 6의 단계 5



[0892]

[0893] 1 eq 의 6E, 및 10중량 eq 의 10% Pd/C 가 MeOH 에 용해된 용액으로 된 혼합물을 45 psi H₂ 의 분위기 하에 0.5 시간 동안 교반했다. H₂ 분위기를 N₂ 로 대체한 후, 반응 혼합물을 규조토에 통과시켜 여과하고 이 규조토를 MeOH 로 세척했다. MeOH 의 농축후 결과물(6F)을 분리 수득했다.

[0894] 실시예 6의 단계 6

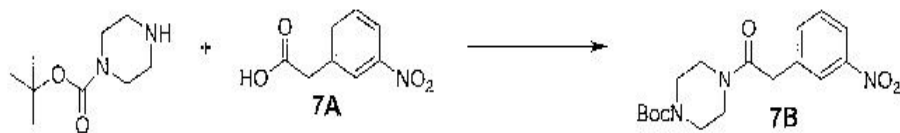


[0895]

- [0896] (S)-메틸 4-(1-(2-(플루오로-3-(3-(6-
 [0897] 메틸피리딘-3-일)우레이도)페닐)에틸)
 [0898] 피페라진-1-카르복실레이트

[0899] 1.0 eq 의 6F 가 CH_2CH_2 (약 0.3M)에 용해된 용액에 대해, RT 및 N_2 분위기 하에 1.0 eq 의 5-이소시아네토-2-메틸피리딘을 첨가하고 결과로 얻은 혼합물을 RT 에서 0.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하여 잔사를 얻었다. 역상 HPLC(C-18 컬럼)의 정제를 통해 (S)-메틸-4-(1-(2-(플루오로-3-(3-(6-메틸피리딘-3-일)우레이도)페닐)에틸)-피페라진-1-카르복실레이트를 백색 고체 형태로 수득했다. MS 416 (M + H).

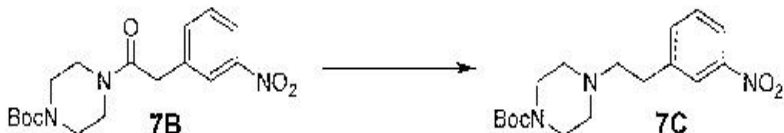
[0900] 실시예 7의 단계 1



[0901]
 [0902] tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트

[0903] 오븐 건조된, 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(1.1 eq), 3-니트로페닐아세트산(7A, 1.0 eq), EDC(1.2 eq) 및 HOBT(1.2 eq)를 충전했다. 플라스크를 질소로 플러쉬 처리하고, N,N-디메틸포름아미드(7A, DMF 내의 약 0.5M 농도) 및 트리에틸아민(2.0 eq)을 주사기로 첨가했다. 결과로 얻은 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. 그 뒤 EtOAc 로 희석하고 H_2O 로 4회, 1N aq.의 KHSO_4 로 2회, 포화 NaHCO_3 로 1회, 및 염수로 1회씩 차례대로 세척했다. 유기층을 Na_2SO_4 에 통과시켜 건조하고 여과 및 감압 농축했다. tert-부틸 4-(2-(3-니트로페닐)아세틸)피페라진-1-카르복실레이트(7B)를 고체 형태로 분리하여 별도의 정제 처리 없이 사용했다.

[0904] 실시예 7의 단계 2



[0905]
 [0906] tert-부틸 4-(2-(3-니트로페닐)아세틸)피페라진-1-카르복실레이트(7B, 1.0 eq)가 THF 에 용해된 용액(7B, THF 내의 약 0.5M 농도)에 대해 보란-THF(2.0 eq)를 주사기로 첨가했다. 결과로 얻은 반응 혼합물을 2시간 동안 가열 환류했다. 반응 혼합물을 얼음/물 탱크에서 냉각하고 10% eq 의 HOAc 를 천천히 첨가했다. 혼합물을 감압 농축하여 나온 잔사를 EtOAc 에 용해했다. 유기층을 물로 분리하고 수성층은 50% NaOH 를 가하여 염기성으로 만들었다 (최고 pH9). 그 뒤, 유기층을 포화 NaHCO_3 로 2회 및 염수로 1회 세척했다. 유기층을 Na_2SO_4 에 통과시켜 건조하고 여과 및 감압 농축했다. 결과로 얻은 tert-부틸 4-(3-니트로페네틸)피페라진-1-카르복실레이트(7C, 정량)를 별도의 정제 처리 없이 사용했다.

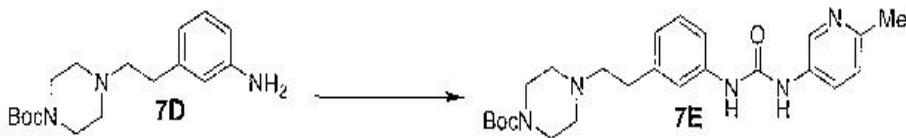
[0907] 실시예 7의 단계 3



[0908]
 [0909] 파 글래스 라이너(Parr glass liner)에 tert-부틸 4-(3-니트로페네틸)피페라진-1-카르복실레이트(7C, 1.0 eq)와 메탄올(7C, MeOH 내의 약 0.2M 농도)을 충전했다. 이 용액에 12.5중량 eq 의 10% Pd/C가 메탄올에 용해된 슬러리를 첨가했다. 반응 혼합물을 파 수소첨가반응기에 밀폐시킨 뒤 H_2 와 함께 3회 주기로 가압/배출 처리를 행

했다. 반응 혼합물을 실온 및 45 psi H₂ 에서 2.5 시간 유지시켰다. 그 뒤 이반응 혼합물에 다시 12.5중량 eq 의 Pd(OH)₂/C 를 충전하고 상기 반응기를 수소로 재가압처리했다(45 psi). 1시간 후 반응 혼합물을 규조토 패드에 통과시켜 여과한뒤 상기 규조토를 MeOH 로 세척했다. 혼합 유기층을 감압 농축하여 원하는 결과물인 tert-부틸 4-(3-아미노페네틸)피페라진-1-카르복실레이트(7D, 63%)을 수득했고 이것을 별도의 정제 처리없이 사용했다.

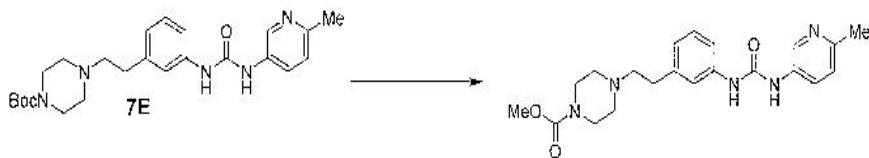
[0910] 실시예 7의 단계 4



[0911]

[0912] tert-부틸 4-(3-아미노페네틸)피페라진-1-카르복실레이트(7D, 1.0 eq)가 THF 에 용해된 용액(7D, THF 내의 약 0.3M 농도)에 대해 5-이소시아노-2-메틸피리딘(1.0 eq)을 점적 첨가했다. 결과로 얻은 반응 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물에 포화 NaHCO₃을 첨가했다. 혼합물을 EtOAc 로 희석하고 층을 분리했다. 유기층을 포화 NaHCO₃ 로 2회 및 염수로 1회 세척했다. 유기층을 Na₂SO₄ 에 통과시켜 건조하고 여과 및 감압 농축했다. 5 내지 12% 의 MeOH/CH₂Cl₂ 를 구배 용리액으로 사용하는 실리카겔 상에서 정제처리하여 tert-부틸 4-(3-(3-(6-메틸피리딘-3-일)우레이도)페네틸)피페라진-1-카르복실레이트(7E, 63%)를 수득했다.

[0913] 실시예 7의 단계 5



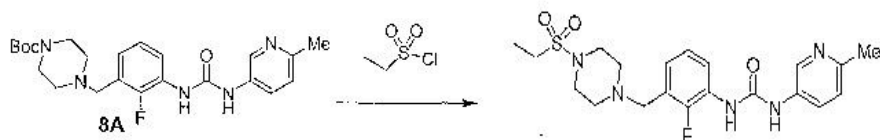
[0914]

[0915] 메틸 4-(3-(3-(6-메틸피리딘-3-
[0916] 일)우레이도)페네틸)피페라진-1-
[0917] 카르복실레이트

[0918] tert-부틸 4-(3-(3-(6-메틸피리딘-3-일)우레이도)페네틸)피페라진-1-카르복실레이트(7E, 1.0 eq)가 MeOH 에 용해된 용액(7E, MeOH 내의 약 0.2M 농도)에 대해 2M 의 HCl 이 디옥산(약 12 eq)에 용해된 용액을 첨가했다. 70 분 후 반응 혼합물을 감압 농축하여 후속 아실화를 위한 정제 처리 없이 사용했다.

[0919] 상기 단계의 결과로 얻은 HCl 염(1.0 eq)을 THF(THF 내의 약 0.15M 농도)에 현탁했고 여기에 트리에틸아민(4.0 eq)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고 메틸 클로로포르메이트(1.05 eq)를 점적 첨가한 후 결과 혼합물을 RT 에서 5분간 교반했다. 상기 반응 혼합물에 포화 NaHCO₃ 및 이어서 EtOAc 를 첨가했다. 층을 분리하고 유기층을 포화 NaHCO₃ 로 1회, 염수로 1회 세척한 뒤 유기층을 Na₂SO₄ 에 통과시켜 건조하고 여과 및 감압 농축했다. 2 내지 10% 의 MeOH/CH₂Cl₂ 를 구배 용리액으로 사용하는 실리카겔 상에서 정제처리하여 메틸 4-(3-(3-(6-메틸피리딘-3-일)우레이도)페네틸)피페라진-1-카르복실레이트를 수득했다.

[0920] 실시예 8



[0921]

[0922] 1-(3-((4-(에틸술폰닐)피페라진-1-
[0923] 일)메틸)-2-플루오로페닐)-3-(6-

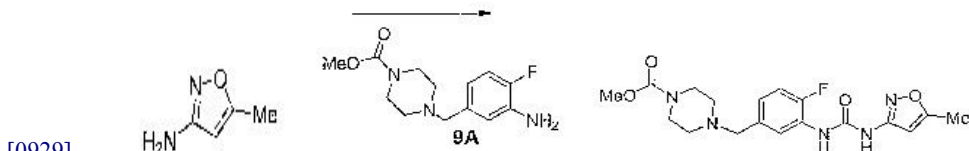
[0924] 메틸피리딘-3-일)우레아

[0925] 1.0 eq 의 8A 가 MeOH(약 0.07M)에 용해된 용액에 대해 2M 의 HCl 이 디옥산(약 30 eq)에 용해된 용액을 첨가했다. 70분 후 반응 혼합물을 감압 농축하여 후속 아실화를 위한 정제 처리 없이 사용했다.

[0926] 상기 단계의 결과로 얻은 HCl 염을 THF(약 0.05M 농도)에 현탁했고 여기에 18 eq 의 디이소프로필에틸아민을 첨가했다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고 1 eq 의 염화메탄술포닐을 점적 첨가했다. 결과 혼합물을 RT 에서 5분간 교반했다. 상기 반응 혼합물에 포화 NaHCO₃ 및 이어서 EtOAc 를 첨가했다. 층을 분리하고 유기층을 포화 NaHCO₃ 로 1회, 염수로 1회 세척한 뒤 유기층을 Na₂SO₄ 에 통과시켜 건조하고 여과 및 감압 농축했다. 1 내지 10% 의 MeOH/CH₂Cl₂ 를 구배 용리액으로 사용하는 실리카겔 상에서 정제처리한 후 1:1 아세톤/에테르에서 적정함으로써, 메틸 1-(3-((4-(에틸술포닐)피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로페닐)-3-(6-메틸피리딘-3-일)우레아를 수득했다. MS 436 (M + H).

[0927] 실시예 9

[0928] 트리포스겐



[0930] 5-메틸이속사졸-3- 메틸 4-(4-플루오로-3-(3-(5-

[0931] 아민 메틸이속사졸-3-일)우레이도)

[0932] 벤질)피페라진-1-카르복실레이트

[0933] 0.4 eq 의 트리포스겐이 THF(약 0.04M)에 용해된 용액에 대해, RT 및 N₂ 분위기 하에서 1 eq 의 5-메틸이속사졸-3-아민 및 2 eq 의 디이소프로필에틸아민이 THF 에 용해된 용액(아민, THF 내의 0.2M 농도)을 첨가했다. 반응 혼합물을 15분간 교반했다. 이 혼합물에 대해, 1.0 eq 의 9A가 THF 에 용해된 용액(9A, THF 내의 약 0.2M 농도)을 첨가했다. 결과로 얻은 혼합물을 10분간 교반했다. 이 반응 혼합물에 포화 NaHCO₃ 및 이어서 EtOAc 를 첨가했다. 층을 분리하고 유기층을 포화 NaHCO₃ 로 1회, 염수로 1회 세척한 뒤 유기층을 Na₂SO₄ 에 통과시켜 건조하고 여과 및 감압 농축했다. 1 내지 10% 의 MeOH/CH₂Cl₂ 를 구배 용리액으로 사용하는 실리카겔 상에서 정제처리함으로써, 메틸 4-(4-플루오로-3-(3-(5-메틸이속사졸-3-일)우레이도)벤질)피페라진-1-카르복실레이트를 수득했다. MS 392 (M + H).

[0934] 다음의 화합물을 상술한 대표적인 화합물과 유사한 방식으로 합성했다:

[0935]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
347(M+H)	N-[(3-플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]메톡시-N-메틸카르복사미드
382(M+H)	N-[3-({[(디메틸아미노)술포닐]메틸아미노}메틸)-5-플루오로페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드
396(M+H)	N-[3-({[(디메틸아미노)술포닐]메틸아미노}메틸)-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
381(M+H)	N-(3-[(4-(에틸술포닐)메틸아미노}메틸)-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
388(M+H)	메틸 4-((3-플루오로-5-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노}페닐)메틸)피페라진카르복실레이트
422(M+H)	N-(3-{{4-(에틸술포닐)피페라진}메틸}-5-플루오로페닐)(3-피리딜아미노)카르복사미드
402(M+H)	메틸 4-[(3-플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트

436(M+H)	N-(3-([4-(에틸술폰닐)피페라지닐]메틸)-5-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
451(M+H)	N-[3-([4-(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐]메틸)-5-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
437(M+H)	N-[3-([4-(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐]메틸)-5-플루오로페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드
454(M+H)	N-[3-([4-(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐]메틸)-5-플루오로페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드
405(M+H)	메틸 4-[(3-플루오로-5-[(4-플루오로페닐)아미노]카르보닐아미노)페닐]메틸]피페라진카르복실레이트
439(M+H)	N-(3-([4-(에틸술폰닐)피페라지닐]메틸)-5-플루오로페닐)[(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드
388(M+H)	메틸 4-[(4-플루오로-3-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노]페닐]메틸]피페라진카르복실레이트
437(M+H)	N-[5-([4-(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐]메틸)-2-플루오로페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드
436(M+H)	N-(5-([4-(에틸술폰닐)피페라지닐]메틸)-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
422(M+H)	N-(5-([4-(에틸술폰닐)피페라지닐]메틸)-2-플루오로페닐)(3-피리딜아미노)카르복사미드
451(M+H)	N-[5-([4-(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐]메틸)-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
402(M+H)	메틸 4-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노)페닐]메틸]피페라진카르복실레이트
386(M+H)	N-[3-[(4-아세틸피페라지닐]메틸)-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드

[0936]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
422(M+H)	N-(5-플루오로-3-([4-(메틸술폰닐)피페라지닐]메틸)페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
450(M+H)	N-[5-플루오로-3-([4-(메틸에틸)술폰닐]피페라지닐]메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
416(M+H)	N-(5-플루오로-3-([4-(2-메톡시아세틸)피페라지닐]메틸)페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
450(M+H)	N-(5-플루오로-3-([4-(프로필술폰닐)피페라지닐]메틸)페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
439(M+H)	N-[3-([4-(1E)-1-(디메틸아미노)-2-시아노-2-아자비닐]피페라지닐]메틸)-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
380(M+H)	N-{5-플루오로-3-[(5-메틸-1,1-디옥소(1,2,5-티아디아졸리딘-2-일))메틸]페닐}(3-피리딜아미노)카르복사미드
394(M+H)	N-{5-플루오로-3-[(5-메틸-1,1-디옥소(1,2,5-티아디아졸리딘-2-일))메틸]페닐}(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
397(M+H)	N-{5-플루오로-3-[(5-메틸-1,1-디옥소(1,2,5-티아디아졸리딘-2-일))메틸]페닐}(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드
402(M+H)	메틸 4-[(2-플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜)아미노]카르보닐아미노)페닐]메틸]피페라진카르복실레이트
436(M+H)	N-(3-([4-(에틸술폰닐)피페라지닐]메틸)-4-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
451(M+H)	N-[3-([4-(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐]메틸)-4-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
388(M+H)	메틸 4-[(2-플루오로-5-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노]페닐]메틸]피페라진카르복실레이트
422(M+H)	N-(3-([4-(에틸술폰닐)피페라지닐]메틸)-4-플루오로페닐)(3-피리딜아미노)카르복사미드
437(M+H)	N-[3-([4-(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐]메틸)-4-플루오로페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드
370(M+H)	메틸 4-[(3-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노]페닐]메틸]피페라진카르복실레이트
404(M+H)	N-(3-([4-(에틸술폰닐)피페라지닐]메틸)페닐)(3-피리딜아미노)카르복사미드
418(M+H)	N-(3-([4-(에틸술폰닐)피페라지닐]메틸)페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드

384(M+H)	메틸 4-[(3-[(6-메틸-3-피리딜)아미노]카르보닐아미노)페닐]메틸]피페라진카르복실레이트
419(M+H)	N-[3-({4-[(디메틸아미노)술포닐]피페라지닐}메틸)페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드
433(M+H)	N-[3-({4-[(디메틸아미노)술포닐]피페라지닐}메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
341(M+H)	N-{5-플루오로-3-[(3-메틸-2-옥소이미다졸리디닐)메틸]페닐}(3-피리딜아미노)카르복사미드
355(M+H)	N-{5-플루오로-3-[(5-메틸-2-옥소이미다졸리디닐)메틸]페닐}(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드

[0937]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
358(M+H)	N-{5-플루오로-3-[(4-메틸-3-옥소피페라지닐)메틸]페닐}(3-피리딜아미노)카르복사미드
343(M+H+)	N-[3-플루오로-5-(피페리딜메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
329(M+H+)	N-[3-플루오로-5-(피페리딜메틸)페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드
481(M+H+)	N-[3-({(3S)-4-[(디메틸아미노)술포닐]-3-(메톡시메틸)피페라지닐}메틸)-5-플루오로페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드
466(M+H)	N-(3-[(3S)-4-(에틸술포닐)-3-(메톡시메틸)피페라지닐]메틸)-5-플루오로페닐(3-피리딜아미노)카르복사미드
432(M+H)	메틸 (2S)-4-({5-플루오로-3-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노]페닐}메틸)-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트
495(M+H)	N-[3-({(3S)-4-[(디메틸아미노)술포닐]-3-(메톡시메틸)피페라지닐}메틸)-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
480(M+H)	N-(3-[(3S)-4-(에틸술포닐)-3-(메톡시메틸)피페라지닐]메틸)-5-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
446(M+H)	메틸 (2S)-4-({5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복실아미노}페닐)메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트
345(M+H)	N-[5-플루오로-3-(몰폴린-4-일메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
331(M+H)	N-[5-플루오로-3-(몰폴린-4-일메틸)페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드
393(M+H)	N-{3-[(1,1-디옥소(1,4-티아자페르히드로인-4-일))메틸]5-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
379(M+H)	N-{3-[(1,1-디옥소(1,4-티아자페르히드로인-4-일))메틸]5-플루오로페닐}(3-피리딜아미노)카르복사미드
358(M+H)	N-{5-플루오로-3-[(4-메틸피페라지닐)메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
344(M+H)	N-{5-플루오로-3-[(4-메틸피페라지닐)메틸]페닐}(3-피리딜아미노)카르복사미드
451(M+H)	N-{3-[(3S)-3-[(디메틸아미노)술포닐]메틸아미노]피롤리디닐}메틸]-5-플루오로페닐(3-피리딜아미노)카르복사미드
436(M+H)	N-[3-({(3S)-3-[(에틸술포닐)메틸아미노]피롤리디닐}메틸)-5-플루오로페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드
402(M+H)	N-[(3S)-1-[(3-플루오로-5-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노]페닐)메틸]피롤리딘-3-일]메톡시-N-메틸카르복사미드
465(M+H)	N-{3-[(3S)-3-[(디메틸아미노)술포닐]메틸아미노]피롤리디닐}메틸]-5-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
450(M+H)	N-[3-({(3S)-3-[(에틸술포닐)메틸아미노]피롤리디닐}메틸)-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
416(M+H)	N-{(3S)-1-[(3-플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노]페닐)메틸]피롤리딘-3-일}메톡시-N-메틸카르복사미드

[0938]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
421(M+H+)	N-(5-플루오로-3-[(4-(메틸술포닐)피페리딘]메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
407(M+H+)	N-(5-플루오로-3-[(4-(메틸술포닐)피페리딘]메틸)페닐)(3-피리딜아미노)카르복사미드

423(M+H)	N-(3-({4-(에틸술폰닐)피페라지닐}메틸)-5-플루오로페닐)(피리미딘-5-일아미노)카르복사미드
438(M+H)	N-[3-({4-[(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐}메틸)-5-플루오로페닐](피리미딘-5-일아미노)카르복사미드
401(M+H)	메틸 1-[(3-플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페리딘-4-카르복실레이트
387(M+H)	메틸 1-({3-플루오로-5-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노}페닐)메틸]피페리딘-4-카르복실레이트
392(M+H)	메틸 4-[(3-플루오로-5-[(5-메틸이속사졸-3-일)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
441(M+H)	N-[3-({4-[(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐}메틸)-5-플루오로페닐][(5-메틸이속사졸-3-일)아미노]카르복사미드
426(M+H)	N-(3-({4-(에틸술폰닐)피페라지닐}메틸)-5-플루오로페닐)[(5-메틸이속사졸-3-일)아미노]카르복사미드
465(M+H)	({5-[(3R)-3-[(디메틸아미노)술폰닐]메틸아미노}미페리딜)메틸]-3-플루오로페닐아미노-N-(3-피리딜)카르복사미드
450(M+H)	{[5-({(3R)-3-[(에틸술폰닐)메틸아미노]피페리딜)메틸]-3-플루오로페닐]아미노}-N-(3-피리딜)카르복사미드
416(M+H)	N-[(3R)-1-({5-플루오로-3-[(N-(3-피리딜)카르바모일)아미노}페닐)메틸](3-피페리딜)]카르복사미드
479(M+H)	({5-[(3R)-3-[(디메틸아미노)술폰닐]메틸아미노}피페리딜)메틸]-3-플루오로페닐아미노-N-(6-메틸(3-피리딜)카르복사미드
464(M+H)	{[5-({(3R)-3-[(에틸술폰닐)메틸아미노]피페리딜)메틸]-3-플루오로페닐]아미노}-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드
430(M+H)	N-({(3R)-1-[(5-플루오로-3-[(N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일)아미노}페닐)메틸](3-피리딜)메톡시-N-메틸카르복사미드
378(M+H)	메틸 4-({3-플루오로-5-[(이속사졸-3-일아미노)카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
412(M+H)	N-(3-({4-(에틸술폰닐)피페라지닐}메틸)-5-플루오로페닐)(이속사졸-3-일아미노)카르복사미드
427(M+H)	N-[3-({4-[(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐}메틸)-5-플루오로페닐](이속사졸-4-일)카르복사미드
450(M+H)	N-[5-플루오로-3-({4-[(메틸(메틸술폰닐)아미노]피페리딜)메틸]페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
462(M+H)	N-[3-({4-(에틸술폰닐)메틸아미노}피페리딜)메틸]-5-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
479(M+H)	N-{3-[(4-[(디메틸아미노)술폰닐]메틸아미노}피페리딜)메틸]-5-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드

[0939]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
430(M+H)	N-{1-[(3-플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸](4-피페리딜)}메톡시-N-메틸카르복사미드
414(M+H)	N-{1-[(3-플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸](4-피페리딜)}-N-메틸아세트아미드
403(M+H)	메틸 4-[(3-플루오로-5-[(2-메틸피리미딘-5-일)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
436(M+H)	N-[5-플루오로-3-({4-[(메틸(메틸술폰닐)아미노]피페리딜)메틸]페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드
448(M+H)	N-[3-({4-[(에틸술폰닐)메틸아미노]피페리딜)메틸]-5-플루오로페닐](3-피리딜아미노)카르복사미드
465(M+H)	N-{3-[(4-[(디메틸아미노)술폰닐]메틸아미노}피페리딜)메틸]-5-플루오로페닐}(3-피리딜아미노)카르복사미드
416(M+H)	N-[1-({3-플루오로-5-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노}페닐)메틸](4-피페리딜)]메톡시-N-메틸카르복사미드
400(M+H)	N-[1-({3-플루오로-5-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노}페닐)메틸](4-피페리딜)]-N-메틸아세트아미드
453(M+H)	N-[5-플루오로-3-({4-[(메틸(메틸술폰닐)아미노]피페리딜)메틸]페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드

467(M+H)	N-[3-({4-[(에틸술폰일)메틸아미노]피페리딜}메틸)-5-플루오로페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드
482(M+H)	N-{3-[(4-{[(디메틸아미노)술폰일]메틸아미노}피페리딜]메틸)-5-플루오로페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드
433(M+H)	N-{1-[(3-플루오로-5-{[(4-플루오로페닐)아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(4-피페리딜)}메톡시-N-메틸카르복사미드
417(M+H)	N-{1-[3-플루오로-5-{[(4-플루오로페닐)아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(4-피페리딜)-N-메틸아세타미드
472(M+H)	(tert-부톡시)-N-{1-[3-플루오로-5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(4-피페리딜))-N-메틸카르복사미드
458(M+H)	(tert-부톡시)-N-[1-({3-플루오로-5-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노}페닐}메틸)(4-피페리딜)]-N-메틸카르복사미드
475(M+H)	(tert-부톡시)-N-{1-[3-플루오로-5-{[(4-플루오로페닐)아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(4-피페리딜))-N-메틸카르복사미드
371(M+H)	N-(5-플루오로-3-{[4-(메틸아미노)피페리딜]메틸}페닐)[6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
356(M+H)	N-(5-플루오로-3-{[4-(메틸아미노)피페리딜]메틸}페닐)(3-피리딜아미노)카르복사미드
378(M+H)	메틸 4-({4-플루오로-3-[(1,3-옥사졸-2-일아미노)카르보닐아미노}페닐}메틸)피페라진카르복실레이트
392(M+H)	메틸 4-[(4-플루오로-3-{[(5-메틸이속사졸-3-일)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트

[0940]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
403(M+H)	메틸 4-[(4-플루오로-3-{[(2-메틸피리미딘-5-일)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
391(M+H)	메틸 4-[(4-플루오로-3-{[(1-메틸피라졸-3-일)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
391(M+H)	1-[(3-플루오로-5-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페리딘-4-카르복실산
379(M+H)	1-[(3-플루오로-5-{[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노}페닐]메틸]피페리딘-4-카르복실산
345(M+H)	N-[2-플루오로-5-(몰폴린-4-일메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜)아미노]카르복사미드
339(M+H)	메틸 4-({4-플루오로-3-[(피리미딘-5-일아미노)카르보닐아미노}페닐}메틸)피페라진카르복실레이트
430(M+H)	N-{(3R)-1-[(4-플루오로-3-{N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸}(3-피페리딜)}메톡시-N-메틸카르복사미드
444(M+H)	N-{(3R)-1-[(4-플루오로-3-{N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸}(3-피페리딜)}에톡시-N-메틸카르복사미드
458(M+H)	N-{(3R)-1-[(4-플루오로-3-{N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸}(3-피페리딜)}-N-메틸(메틸에톡시)카르복사미드
414(M+H)	N-{(3R)-1-[(4-플루오로-3-{N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸}(3-피페리딜)}-N-메틸아세타미드
428(M+H)	N-{(3R)-1-[(4-플루오로-3-{N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸}(3-피페리딜)}-N-메틸프로판아미드
442(M+H)	N-{(3R)-1-[(4-플루오로-3-{N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸}(3-피페리딜)}-2-메틸-N-메틸프로판아미드
393(M+H)	메틸 4-[(4-플루오로-3-{[(5-메틸(1,3,4-옥사디아졸)-2-일))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]피페라진카르복실레이트
392(M+H)	메틸 4-[(4-플루오로-3-{[(4-메틸(1,3-옥사졸-2-일))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]피페라진카르복실레이트
418(M+H)	메틸 4-[(4-클로로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]피페라진카르복실레이트
416(M+H)	에틸 4-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]피페라진카르복실레이트
430(M+H)	메틸에틸 4-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]피페라진카르복실레이트
386(M+H)	N-{5-[(4-아세틸피페라지닐)메틸]-2-플루오로페닐}(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드

400(M+H)	N-{2-플루오로-5-[(4-프로파노일피페라지닐)메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
414(M+H)	N-(2-플루오로-5-{[4-(2-메틸프로파노일)피페라지닐]메틸}페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드

[0941]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
458(M+H)	N-[5-({(3R)-3-[(tert-부톡시)-N-메틸카르보닐아미노]피롤리딘}메틸)-2-플루오로페닐] [(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
358(M+H)	N-(5-{[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
416(M+H)	N-(5-{[(3R)-3-(메톡시-N-메틸카르보닐아미노)피롤리딘]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
430(M+H)	N-(5-{[(3R)-3-(에톡시-N-메틸카르보닐아미노)피롤리딘]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
444(M+H)	N-[5-({(3R)-3-[N-메틸(메틸에톡시)카르보닐아미노]피롤리딘}메틸)-2-플루오로페닐] [(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
400(M+H)	N-{(3R)-1-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피롤리딘-3-일}-N-메틸아세타미드
414(M+H)	N-(5-{4-(N,N-디메틸카르바모일)피페리딘]메틸}-3-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
400(M+H)	N-(3-플루오로-5-{[4-(N-메틸카르바모일)피페리딘]메틸}페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
472(M+H)	N-{(3S)-1-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸](3-피페리딘)}(tert-부톡시)-N-메틸카르복사미드
398(M+H)	메틸 4-[(4-메틸-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
488(M+H)	tert-부틸 (2S)-4-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트
446(M+H)	메틸 (2S)-4-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트
460(M+H)	에틸 (2S)-4-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트
474(M+H)	메틸에틸 (2S)-4-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트
430(M+H)	N-(5-{[(3S)-4-아세틸-3-(메톡시메틸)피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
444(M+H)	N-(5-{[(3S)-3-(메톡시메틸)-4-프로파노일피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
458(M+H)	N-(5-{[(3S)-3-(메톡시메틸)-4-(2-메틸프로파노일)피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
416(M+H)	N-(5-{[(3S)-3-(메톡시-N-메틸카르보닐아미노)피롤리딘]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
430(M+H)	N-(5-{[(3S)-3-(에톡시-N-메틸카르보닐아미노)피롤리딘]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드

[0942]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
444(M+H)	N-[5-({(3S)-3-[N-메틸(메틸에톡시)카르보닐아미노]피롤리딘}메틸)-2-플루오로페닐] [(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
400(M+H)	N-{(3S)-1-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피롤리딘-3-일}-N-메틸아세타미드
414(M+H)	N-{(3S)-1-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피롤리딘-3-일}-N-메틸프로판아미드

428(M+H)	N-{(3S)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜)아미노)카르보닐아미노}페닐]메틸]피롤리딘-3-일}-2-메틸-N-메틸프로판아미드
430(M+H)	N-(2-플루오로-5-{[4-(메톡시-N-메틸카르보닐아미노)피페리딜]메틸}페닐)[6-메틸(3-피리딜)]아미노]카르복사미드
444(M+H)	N-(5-{[4-(에톡시-N-메틸카르보닐아미노)피페리딜]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
458(M+H)	N-[2-플루오로-5-({4-[N-메틸(메틸에톡시)카르보닐아미노]피페리딜}메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜)아미노]카르복사미드
414(M+H)	N-{1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(4-피페리딜))-N-메틸아세트아미드
428(M+H)	N-{1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(4-피페리딜))-N-메틸프로판아미드
442(M+H)	N-{1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(4-피페리딜))-2-메틸-N-메틸프로판아미드
414(M+H)	N-{(3R)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]피롤리딘-3-일}-N-메틸프로판아미드
428(M+H)	N-{(3R)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]피롤리딘-3-일}-2-메틸-N-메틸프로판아미드
373(M+H)	N-{5-[[{(3S,5R)-3,5-디메틸몰폴린-4-일]메틸]-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
430(M+H)	N-{(3S)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]페닐}(3-피페리딜)}메톡시-N-메틸카르복사미드
444(M+H)	N-{(3S)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(3-피페리딜)}에톡시-N-메틸카르복사미드
458(M+H)	N-{(3S)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(3-피페리딜))-N-메틸(메틸에톡시)카르복사미드

[0943]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
444(M+H)	tert-부틸 4-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]피페라진카르복실레이트
414(M+H)	N-{(3S)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(3-피페리딜))-N-메틸아세트아미드
344(M+H)	N-[2-플루오로-5-(피페라진닐메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
446(M+H)	메틸 (2R)-4-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트
430(M+H)	N-(5-{[(3R)-4-아세틸-3-(메톡시메틸)피페라진닐]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
460(M+H)	에틸 (2R)-4-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트
474(M+H)	메틸에틸 (2R)-4-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]-2-(메톡시메틸)피페라진카르복실레이트
466(M+H)	N-(5-{[(3R)-3-(메톡시메틸)-4-(메틸술포닐)피페라진닐]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
372(M+H)	N-(5-{[(3S)-3-(메틸아미노)피페리딜]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
428(M+H)	N-{(3S)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(3-피페리딜))-N-메틸프로판아미드
442(M+H)	N-{(3S)-1-[4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸}(3-피페리딜))-2-메틸-N-메틸프로판아미드
458(M+H)	tert-부틸 4-[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐]메틸]-1,4-디아자페르히드로에핀카르복실레이트
400(M+H)	N-(3-{[4-(N,N-디메틸카르바모일)피페리딜]메틸}-5-플루오로페닐)(3-피리딜아미노)카르복사미드
389(M+H)	메틸 4-({4-플루오로-3-[피리다진-4-일아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
480(M+H)	N-(5-{[(3R)-4-(에틸술포닐)-3-(메톡시메틸)피페라진닐]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드

386(M+H)	N-(5-플루오로-4-{[4-(N-메틸카르바모일)피페리딜]메틸}페닐)(3-피리딜아미노)카르보사미드
378(M+H)	메틸 4-({4-플루오로-3-[이속사졸-3-일아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸)피페라진카르복실레이트
400(M+H)	N-{3-(((1S)-7-옥소-8-옥사-3,6-디아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸)-5-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
400(M+H)	N-{5-(((1S)-7-옥소-8-옥사-3,6-디아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸)-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드

[0944]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
416(M+H)	메틸 4-[(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트
430(M+H)	에틸 4-[(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트
400(M+H)	N-{3-[(4-아세틸피페라지닐)에틸]-5-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
358(M+H)	N-[5-(1,4-디아자페르히드로에피닐메틸)-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
416(M+H)	메틸 4-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]-1,4-디아자페르히드로에핀카르복실레이트
430(M+H)	에틸 4-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]-1,4-디아자페르히드로에핀카르복실레이트
444(M+H)	메틸에틸 4-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]-1,4-디아자페르히드로에핀카르복실레이트
400(M+H)	N-{5-[4-아세틸(1,4-디아자페르히드로에피닐)메틸]-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
401(M+H)	N-{5-[1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데스-8-일]메틸]-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
373(M+H)	N-{2-플루오로-5-[(4-메톡시피페리딜)메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
357(M+H)	N-[5-(아자페르히드로에피닐메틸)-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
426(M+H)	N-{2-플루오로-5-[(4-피페리딜피페리딜)메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
455(M+H)	N-(5-{[4-(시클로헥실메톡시)피페리딜]메틸}-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
375(M+H)	N-(2-플루오로-5-{[2-(히드록시메틸)몰폴린-4-일]메틸}페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
389(M+H)	N-(2-플루오로-5-{[2-(메톡시메틸)몰폴린-4-일]메틸}페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
420(M+H)	메틸 4-[(2,4-디플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
401(M+H)	N-{2-플루오로-5-[(4-프로폭시피페리딜)메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
357(M+H)	N-{2-플루오로-5-[(4-메틸피페리딜)메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
465(M+H)	N-[5-({4-[(디메틸아미노)술폰]}(1,4-디아자페르히드로에피닐))메틸]-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
444(M+H)	프로필 4-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]-1,4-디아자페르히드로에핀카르복실레이트

[0945]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
400(M+H)	N-{3-(((1R)-7-옥소-8-옥사-3,6-디아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸)-5-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드

436(M+H)	N-(2-플루오로-5-([4-(메틸술폰닐)(1,4-디아자페르히드로에피닐)메틸]페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
449(M+H)	N-{3-[[[(1R)-8-메틸-7,7-디옥소-7-티아-3,6,8-트리아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸]-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
450(M+H)	N-(5-([4-(에틸술폰닐)(1,4-디아자페르히드로에피닐)메틸]-2-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
449(M+H)	N-{5-[[[(1R)-8-메틸-7,7-디옥소-7-티아-3,6,8-트리아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸]-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
465(M+H)	N-[2-플루오로-5-([4-(메틸에틸)술폰닐)(1,4-디아자페르히드로에피닐)메틸]페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
449(M+H)	N-{3-[[[(1S)-8-메틸-7,7-디옥소-7-티아-3,6,8-트리아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸]-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
449(M+H)	N-{5-[[[(1S)-8-메틸-7,7-디옥소-7-티아-3,6,8-트리아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸]-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
400(M+H)	N-{5-[[[(1R)-7-옥소-8-옥사-3,6-디아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸]-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
418(M+H)	메틸 4-[(4-플루오로-3-[(6-메톡시(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
402(M+H)	N-{5-[[[(1R)-7-옥소-8-옥사-3,6-디아자비시클로[4.3.0]논-3-일)메틸]-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
438(M+H)	메틸 4-[(2,4,5-트리플루오로-3-[(6-메톡시(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
451(M+H)	N-[2-플루오로-5-([4-(메틸(메틸술폰닐)아미노]피페리딜)메틸]페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
414(M+H)	N-{3-[3-(4-아세틸피페라지닐)프로필]-5-플로로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
430(M+H)	메틸 4-[3-(3-플루오로-5-[(6-메톡시(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)프로필]피페라진카르복실레이트
475(M+H)	(tert-부톡시)-N-{1-[(4-플루오로-3-[(4-플루오로페닐)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸(4-피페리딜)}-N-메틸카르복사미드
475(M+H)	N-(2-플루오로-5-([4-(메틸아미노]피페리딜)메틸]페닐)[(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드
413(M+H)	메틸 4-[(3-[(6-시아노(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-5-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
427(M+H)	에틸 4-[(3-[(6-시아노(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-5-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
441(M+H)	메틸에틸 4-[(3-[(6-시아노(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-5-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
397(M+H)	N-{3-[(4-아세틸피페라지닐)메틸]-5-플루오로페닐}[6-시아노(3-피리딜))아미노]카르복사미드
462(M+H)	N-[3-([4-(디메틸아미노)술폰닐]피페라지닐)메틸]-5-플루오로페닐][6-시아노(3-피리딜))아미노]카르복사미드

[0946]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
447(M+H)	[(6-시아노(3-피리딜))아미노]-N-(3-([4-(에틸술폰닐)피페라지닐]메틸)-5-플루오로페닐)아미노]카르복사미드
453(M+H)	N-[2-플루오로-5-([4-(메틸(메틸술폰닐)아미노]피페리딜)메틸]페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드
467(M+H)	N-[5-([4-(에틸술폰닐)메틸아미노]피페리딜)메틸]-2-플루오로페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드
458(M+H)	tert-부틸 (3S)-3-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]메틸아미노]피콜리딘카르복실레이트
416(M+H)	메틸 (3S)-3-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]메틸아미노]피콜리딘카르복실레이트
416(M+H)	메틸 (3R)-3-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]메틸아미노]피콜리딘카르복실레이트

398(M+H)	메틸 4-[(2-메틸-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
418(M+H)	메틸 4-[(2-클로로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
429(M+H)	2-{4-[(3-플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라지닐}-N,N-디메틸아세트아미드
444(M+H)	에틸 4-[3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-5-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
400(M+H)	N-{3-[3-(4-아세틸피페라지닐)프로필]-5-플루오로페닐}(3-피리딜아미노)카르복사미드
416(M+H)	메틸 4-(3-{3-플루오로-5-[(3-피리딜아미노)카르보닐아미노}페닐}프로필)피페라진카르복실레이트
450(M+H)	N-(3-{3-[4-(에틸술폰)피페라지닐]프로필}-5-플루오로페닐)(3-피리딜아미노)카르복사미드
444(M+H)	에틸 4-[3-(3-플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)프로필]피페라진카르복실레이트
458(M+H)	메틸에틸 4-[3-(3-플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)프로필]피페라진카르복실레이트
464(M+H)	N-(3-{3-[4-(에틸술폰)피페라지닐]프로필}-5-플루오로페닐)[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
479(M+H)	N-[3-(3-{4-[(디메틸아미노)술폰]피페라지닐}프로필)-5-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
430(M+H)	N-{3-[3-(4-아세틸피페라지닐)프로필]-5-플루오로페닐}(6-메톡시(3-피리딜))아미노]카르복사미드
446(M+H)	메틸 4-[3-(3-플루오로-5-[(6-메톡시(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)프로필]피페라진카르복실레이트
480(M+H)	N-(3-{3-[4-(에틸술폰)피페라지닐]프로필}-5-플루오로페닐)[(6-메톡시(3-피리딜))아미노]카르복사미드

[0947]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
430(M+H)	메틸 4-[3-[(6-아세틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-5-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
358(M+H)	N-(5-[(3S)피롤리딘-3-일)메틸아미노]메틸]-2-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
458(M+H)	tert-부틸 (3R)-3-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]메틸아미노}피롤리딘카르복실레이트
358(M+H)	N-(5-[(3R)피롤리딘-3-일)메틸아미노]메틸]-2-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
444(M+H)	N-에틸-N-{1-N-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸](4-피페리딜)}메톡시카르복사미드
458(M+H)	메톡시-N-에틸-N-{1-[4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸](4-피페리딜)}카르복사미드
478(M+H)	N-[5-[(4-에틸(에틸술폰)아미노]피페리딜)메틸]-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
428(M+H)	N-에틸-N-{1-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸](4-피페리딜)}아세트아미드
413(M+H)	메틸 4-[(3-[(6-시아노(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-4-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
427(M+H)	에틸 4-[(3-[(6-시아노(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-4-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
441(M+H)	메틸에틸 4-[(3-[(6-시아노(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-4-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
397(M+H)	N-{5-[(4-아세틸피페라지닐)메틸]-2-플루오로페닐}(6-시아노(3-피리딜))아미노]카르복사미드
452(M+H)	메틸 4-[(3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-5-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
398(M+H)	메틸 4-[(2-메틸-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트

420(M+H)	메틸 4-[(2,6-디플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
436(M+H)	메틸 4-[(4-클로로-2-플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
458(M+H)	tert-부틸 4-[(1R)-1-(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트
416(M+H)	메틸-4-[(1R)-1-(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트
430(M+H)	에틸-4-[(1R)-1-(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트
444(M+H)	에틸-4-[3-[(6-아세틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-4-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
458(M+H)	메틸에틸 4-[3-[(6-아세틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-4-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트

[0948]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
414(M+H)	[(6-아세틸(3-피리딜))아미노]-N-{5-[(4-아세틸피페라지닐)메틸]-2-플루오로페닐}카르복사미드
430(M+H)	메틸-4-[(4-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]메틸아미노}피페라진카르복실레이트
414(M+H)	N-{5-[(1-아세틸(4-피페리딜)메틸아미노)메틸]-2-플루오로페닐}[6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
464(M+H)	N-[5-[(1-(에틸술폰닐)(4-피페리딜)메틸아미노)메틸]-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
446(M+H)	N-{5-[(2-[tert-부톡시]-N-메틸카르보닐아미노)에틸]메틸아미노}메틸]-2-플루오로페닐}[6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
449(M+H)	N-{5-[(2-[tert-부톡시]-N-메틸카르보닐아미노)에틸]메틸아미노}메틸]-2-플루오로페닐}[4-플루오로페닐]아미노]카르복사미드
418(M+H)	메틸 4-[(2-클로로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
452(M+H)	메틸 4-[(3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
458(M+H)	tert-부틸 4-[(1S)-1-(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트
416(M+H)	메틸 4-[(1S)-1-(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트
430(M+H)	에틸 4-[(1S)-1-(5-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트
430(M+H)	메틸 4-[3-[(6-아세틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}-4-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
348(M+H)	N-[2-플루오로-5-(몰폴린-4-일메틸)페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드
346(M+H)	N-[2-플루오로-5-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
349(M+H)	N-[2-플루오로-5-({메틸[2-(메틸아미노)에틸]아미노}메틸)페닐][(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드
407(M+H)	N-(2-[(4-플루오로-3-[(4-플루오로페닐)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]메틸아미노}에틸)메톡시-N-메틸카르복사미드
391(M+H)	N-(2-[(4-플루오로-3-[(4-플루오로페닐)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]메틸아미노}에틸)-N-메틸아세트아미드
409(M+H)	메틸 4-[(2-시아노-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
420(M+H)	메틸 4-[(3,4-디플루오로-5-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
427(M+H)	N-{2-플루오로-5-[(메틸{2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]에틸}아미노)메틸]페닐}[(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드

[0949]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
441(M+H)	N-{5-[(2-[에틸술폰일)메틸아미노]에틸)메틸아미노메틸]-2-플루오로페닐}(4-플루오로페닐)아미노]카르복사미드
348(M+H)	N-[5-플루오로-3-(몰폴린-4-일메틸)페닐][4-플루오로페닐]아미노]카르복사미드
404(M+H)	N-(2-{[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]메틸아미노}에틸)메톡시-N-메틸카르복사미드
388(M+H)	N-(2-{[(4-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]메틸아미노}에틸)-N-메틸카르복사미드
440(M+H)	tert-부틸 4-[(1S)-1-(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트
340(M+H)	N-[3-((1S)-1-피페라지닐에틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
398(M+H)	메틸 4-[(1S)-1-(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트
412(M+H)	에틸 4-[(1S)-1-(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트
432(M+H)	N-(3-((1S)-1-[4-(에틸술폰일)피페라지닐]에틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
382(M+H)	N-{3-[(1S)-1-[4-(아세틸피페라지닐)에틸]페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
424(M+H)	N-{2-플루오로-5-[(메틸{2-[메틸(메틸술폰일)아미노]에틸}아미노)메틸]페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
438(M+H)	N-{5-[(2-[(에틸술폰일)메틸아미노]에틸)메틸아미노메틸]-2-플루오로페닐}(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
398(M+H)	메틸 4-[(1R)-1-(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트
412(M+H)	에틸 4-[(1R)-1-(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트
416(M+H)	메틸 4-[(1S)-1-(2-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트
430(M+H)	에틸 4-[(1S)-1-(2-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트
400(M+H)	N-{3-[(1S)-1-(4-아세틸피페라지닐)에틸]-2-플루오로페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
420(M+H)	메틸 4-[(2,4-디플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
420(M+H)	메틸 4-[(2,5-디플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
398(M+H)	메틸 4-[2-(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트
412(M+H)	에틸 4-[2-(3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)에틸]피페라진카르복실레이트

[0950]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
432(M+H)	N-(3-{2-[4-(에틸술폰일)피페라지닐]에틸}페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
430(M+H)	메틸 4-[3-(2-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)프로필]피페라진카르복실레이트
472(M+H)	tert-부틸 4-[3-(2-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)프로필]피페라진카르복실레이트
400(M+H)	메틸 4-[2-히드록시-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
434(M+H)	N-(3-{[4-(에틸술폰일)피페라지닐]메틸}-2-히드록시페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드

411(M+H)	N-(3-{2-[4-(N,N-디메틸아미노)술폰일]피페라지닐}에틸)페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
447(M+H)	N-[3-(2-[4-(디메틸아미노)술폰일]피페라지닐}에틸)페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
418(M+H)	[(6-메틸(3-피리딜))아미노]-N-(3-{2-[4-(메틸술폰일)피페라지닐]에틸}페닐)카르복사미드
414(M+H)	에틸 4-[2-히드록시-3-{(6-메틸(3-피리딜))아미노}카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
420(M+H)	N-(2-히드록시-3-[[4-(메틸술폰일)피페라지닐]메틸}페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
382(M+H)	N-{3-[2-(4-아세틸피페라지닐)에틸]페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
372(M+H)	N-[2-플루오로-3-(3-피페라지닐프로필)페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
464(M+H)	N-(3-{3-[4-(에틸술폰일)피페라지닐]프로필}-2-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
414(M+H)	N-{3-[3-(4-아세틸피페라지닐)프로필]-2-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
444(M+H)	에틸 4-[3-(2-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)프로필]피페라진카르복실레이트
416(M+H)	메틸 4-[3-[(1-히드록시-6-메틸-3-피리딜)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
434(M+H)	메틸 4-[2-플루오로-3-[(1-히드록시-6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
506(M+H)	페닐메틸 (2S,6R)-4-[2-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]-2,6-디메틸피페라진카르복실레이트
414(M+H)	N-{3-[(3S,5R)-4-아세틸-3,5-디메틸피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
444(M+H)	tert-부틸 4-[(2-플루오로-3-{N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
416(M+H)	에틸 4-[2-플루오로-3-{N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
386(M+H)	({3-[4-아세틸피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐)아미노}-2-플루오로페닐]아미노}-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드

[0951]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
451(M+H)	{[3-({4-[2-히드록시-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]-2-플루오로페닐]아미노}-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드
415(M+H)	[(3-({4-(N,N-디메틸카르바모일)피페라지닐]메틸)-2-플루오로페닐)아미노]-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드
436(M+H)	[(3-({4-(에틸술폰일)피페라지닐]메틸)-2-플루오로페닐)아미노]-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드
422(M+H)	[(2-플루오로-3-[[4-(메틸술폰일)피페라지닐]메틸}페닐)아미노]-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드
430(M+H)	메틸 (2S,6R)-4-[2-플루오로-3-[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]-2,6-디메틸피페라진카르복실레이트
372(M+H)	N-{3-[(3S,5R)-3,5-디메틸피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
392(M+H)	메틸 4-[2-플루오로-3-[(5-메틸이속사졸-3-일)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
405(M+H)	메틸 4-[2-플루오로-3-[(4-플루오로페닐)아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
413(M+H)	메틸 4-[3-{N-(6-시아노(3-피리딜))카르바모일}아미노}-2-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
430(M+H)	메틸 4-[3-{N-(6-아세틸(3-피리딜))카르바모일}아미노}-2-플루오로페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
456(M+H)	메틸 4-([2-플루오로-3-({N-[6-(트리플루오로메틸)(3-피리딜))카르바모일}아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트
388(M+H)	메틸 4-([2-플루오로-3-([N-(4-피리딜)카르바모일]아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트

463(M+H)	[(3-{[4-(아제티디닐술포닐)피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐)아미노]-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드
472(M+H)	tert-부틸 (5S,3R)-4-[(2-플루오로-3-{[N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일]아미노}페닐)메틸]-3,5-디메틸피페라진카르복실레이트
430(M+H)	메틸 (5S,3R)-4-[(2-플루오로-3-{[N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일]아미노}페닐)메틸]-3,5-디메틸피페라진카르복실레이트
414(M+H)	({3-[(6S,2R)-4-아세틸-2,6-디메틸피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐)아미노)-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드
443(M+H)	{(5S,3R)-4-[(2-플루오로-3-{[N-(6-메틸(3-피리딜))카르바모일]아미노}페닐)메틸]-3,5-디메틸피페라지닐}-N,N-디메틸카르복사미드
464(M+H)	[(3-{[(6S,2R)-4-(에틸술포닐)-2,6-디메틸피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐)아미노]-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드
479(M+H)	{[3-[(6S,2R)-4-(디메틸아미노)술포닐]-2,6-디메틸피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐)아미노)-N-(6-메틸(3-피리딜))카르복사미드
382(M+H)	N-[2-플루오로-3-(1,2,4-트리아졸로[3,4-c]피페라진-7-일메틸)페닐][(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
396(M+H)	N-{2-플루오로-3-[(3-메틸(1,2,4-트리아졸로[3,4-c]피페라진-7-일))메틸]페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드

[0952]

질량스펙트럼 데이터	화합물명
410(M+H)	N-{3-[3-에틸(1,2,4-트리아졸로[3,4-c]피페라진-7-일))메틸]-2-플루오로페닐}[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르복사미드
408(M+H)	N-(2-플루오로-3-{[4-(메틸술포닐)피페라지닐]메틸}페닐)(4-피리딜아미노)카르복사미드
422(M+H)	N-(3-{[4-(에틸술포닐)피페라지닐]메틸}-2-플루오로페닐)(4-피리딜아미노)카르복사미드
402(M+H)	메틸 4-[(2-플루오로-3-{[(6-메틸(3-피리딜))아미노]카르보닐아미노}페닐)메틸]피페라진카르복실레이트

[0953] 실시예 10

[0954] 타겟 확인 분석법

[0955] 특이성 분석: 심장 미오신에 대한 특이성은 미오신 이성체형 페닐의 액틴-자극된 ATP 분해효소에 대한 화학물질의 효과를 비교하여 평가한다: 단일 50 μ M 농도시의 심장, 골격 및 연근육, 또는 화학물질의 여러 농도 간 비교.

[0956] 실시예 11

[0957] 약량 의존성 심장 미오신 ATP 분해효소 조절의 시험관내 모델

[0958] 재구성된 심장 근절 분석: 다음의 시약을 함유하는 칼슘-완충된, 피루베이트 키나제 및 락테이트 탈수소효소-결합된 ATP 분해효소 분석법을 이용하여 약량 반응을 측정한다 (표시농도는 최종 분석농도임): 칼륨 PIPES (12mM), $MgCl_2$ (2mM), ATP (1mM), DTT (1mM), BSA (0.1mg/ml), NADH (0.5mM), PEP (1.5mM), 피루베이트 키나제 (4U/ml), 락테이트 탈수소효소 (8U/ml), 및 소포제 (90ppm). 수산화칼륨을 첨가함으로써 pH 는 22°C 에서 6.80 으로 조정된다. 칼슘 레벨은 0.6mM EGTA 를 함유하는 완충계를 이용하고 칼슘 농도를 변화시켜 칼슘 레벨을 제어함으로써 1×10^{-4} M 내지 1×10^{-8} M 의 유리 칼슘 농도를 달성한다.

[0959] 이 분석법에 특이적인 단백질 성분들은 소 심장 미오신 서브절편-1 (보통 0.5 μ M), 소 심장 액틴 (14 μ M), 소 심장 트로포미오신 (보통 3 μ M), 및 소 심장 트로포닌 (보통 3 내지 8 μ M) 이다. 적정한 트로미오신 및 트로포닌 농도는 적정법에 의해 실험적으로 측정되며, 2mM EGTA 의 존재하에 측정된 ATP 분해효소 활성 대 0.1mM $CaCl_2$ 의 존재하에 측정된 상기 활성 간의 최대 차이를 달성하기 위한 것이다. 이 분석에서, 또한 미오신의 최적 농도는 원하는 ATP 가수분해율을 달성하기 위해 적정법에 의해 실험적으로 된다. 이것은 각 조제물에서 활성 분자들의 구성비 변화로 인해 단백질 조제물마다 다르다.

- [0960] 약량 반응은 전형적으로 25 또는 50% 의 최대 ATP 분해효소 활성화에 상응하는 칼슘 농도(pCa_{25} 또는 pCa_{50})에서 측정되며, 따라서 사전 실험을 행하여, $1 \times 10^{-4} M$ 내지 $1 \times 10^{-8} M$ 범위의 유리 칼슘 농도에 대한 ATP 분해효소의 활성 반응을 시험한다. 후속으로, 분석 혼합물을 pCa_{50} 으로 조정된다 (보통 $3 \times 10^{-7} M$). 상기 분석은 우선 시험 화합물로 된 회석균을 준비하여 수행하며, 이들 각 회석물은 칼륨 Pipes, $MgCl_2$, BSA, DTT, 피루베이트 키나제, 락테이트 탈수소화 효소, 미오신 서브절편-1, 소포제, EGTA, $CaCl_2$, 및 물을 포함하는 분석 혼합물을 함유한다. 상기 Pipes, $MgCl_2$, BSA, DTT, ATP, NADH, PEP, 액틴, 트로포미오신, 트로포닌, 소포제, EGTA, $CaCl_2$, 및 물을 함유하는 동일 부피의 용액을 첨가함으로써 상기 분석이 개시된다. ATP 가수분해는 340nm 에서의 흡광도에 의해 관측된다. 결과로 얻은 약량 반응곡선은 4개의 파라미터를 가진 식 $y = \text{하단} + ((\text{상단}-\text{하단})/(1+((EC50/X)^{Hill})))$ 에 의해 형성된다. AC1.4 는 ATP 분해효소 활성이 약량 곡선의 하단보다 1.4배 더 클 때의 농도로 정의된다.
- [0961] **심장 미오피브릴 분석:** 천연 근절에 관련하여, 전질이 심장 미오신의 ATP 분해효소 활성화에 대한 화학물질의 영향을 평가하기 위해, 깎질 벗긴 미오피브릴에 대한 분석을 시행한다. 심장 미오피브릴은 비이온성 용제의 존재하에 심장 조직을 균질화 함으로써 수득된다. 이러한 처치를 통해서 막 및 대부분의 가용성 세포질 단백질은 제거되지만, 무손상 심장 근절형 액토-미오신 장치는 그대로 둔다. 미오피브릴 조제물은 Ca^{++} 제어 방식으로 ATP 가수분해력을 지속시킨다. 화학물질의 존재하에 및 존재하지 않을 때의 상기 미오피브릴 조제물의 ATP 분해효소 활성화는 전체 칼슘 반응범위에 걸친 Ca^{++} 농도에서 분석되지만, 25%, 50% 및 100% 의 활성화 비율을 부여할 수 있는 칼슘 농도가 바람직하다.
- [0962] 미오피브릴은 새 조직 또는 신속히 해동된 플래쉬 동결 조직으로부터 조제할 수 있다. 조직을 잘게 다져 다음 시약들을 함유하는 이완 완충액에 재현탁한다 (표시된 농도는 최종 용액의 농도임): 트리스-HCl(10mM), $MgCl_2$ (2mM), KCl(75mM), EGTA(2mM), NaN3(1mM), ATP(1mM), 포스포크레아틴(4mM), BDM(50mM), DTT(1mM), 벤즈아미딘(1mM), PMSF(0.1mM), 루펠틴(1ug/ml), 펍스타틴(1ug/ml) 및 트리톤 X-100(1%). pH 는 HCl의 첨가로 4°C 에서 7.2 로 조정한다. EDTA 를 10mM 까지 첨가한 후, 냉각실 내에서 4°C 온도하에 조직을 손으로 분해하고 대형 회전자-고정자형 균질화기(Ommi Mixer)를 이용하여 균질화 처리한다. 10초간 혼합한 후, 물질을 원심분리(5분, 최대 2000 x g, 4°C)로 펠릿화 한다. 미오피브릴을, 다시 다음의 시약을 함유한 표준 완충액에 재현탁하고 (표시된 농도는 최종 용액의 농도임): 트리스-HCl(10mM, 4°C에서의 pH 7.2), $MgCl_2$ (2mM), KCl(75mM), EGTA(2mM), NaN3(1mM), 트리톤 X-100(1%), 유리-유리 조직 그라인더(Konte)를 이용하여 연화될 때까지 4 내지 5회 스트로크한다. 미오피브릴 펠릿은, 10부피의 표준 완충액 내에서 회전자-고정자 균질화기를 이용하여 간단히 균질화하고 이어서 원심분리를 행함으로써, 수회 세정했다. 용제를 제거하기 위해, 미오피브릴은 트리톤 X-100을 갖지 않는 표준 완충액에 재현탁했다. 다음에, 미오피브릴은 600, 300 및 마지막으로, 100 μM 나일론 매쉬(Spectrum Lab Products)를 이용하여 3회의 중력 여과 처리를 거쳐 균질한 혼합물을 생성하고 펠릿 침전을 일으킨다. 마지막으로, 미오피브릴을 다음의 시약을 함유한 저장 완충액에 재현탁한다(표시된 농도는 최종 용액의 농도임): 칼륨-PIPES(12mM), $MgCl_2$ (2mM) 및 DTT(1mM). 액체 질소 내에서 우적 동결(drop freezing) 및 -80°C 에서의 저장에 앞서서 10%(w/v)가 되도록 고체 수크로스를 첨가 및 교반한다.
- [0963] 약량 반응은 칼슘 완충의 피루베이트 키나제와 락테이트 탈수소효소-결합된 ATP 분해효소 분석물을 이용하여 측정한다(표시된 농도는 최종 용액의 농도임): 칼륨 PIPES (12mM), $MgCl_2$ (2mM), ATP(0.01mM), DTT(1mM), BSA(0.1mg/ml), NADH(0.5mM), PEP(1.5mM), 피루베이트 키나제(4U/ml), 락테이트 탈수소효소(8U/ml), 및 소포제(90ppm). pH 는 수산화칼륨의 첨가로 22°C에서 6.80 으로 조정한다. 칼슘 레벨은 0.6mM EGTA 를 함유하는 완충계를 이용하고 칼슘 농도를 변화시켜 칼슘 레벨을 제어함으로써, $1 \times 10^{-4} M$ 내지 $1 \times 10^{-8} M$ 의 유리 칼슘 농도를 달성한다. 최종 분석시의 미오피브릴 농도는 통상 0.2 내지 1mg/ml 이다.
- [0964] 약량 반응은 25, 50% 또는 100%의 최대 ATP 분해효소 활성화에 상응하는 칼슘 농도(pCa_{25} , pCa_{50} , pCa_{100})에서 측정되며, 따라서 사전 실험을 행하여, $1 \times 10^{-4} M$ 내지 $1 \times 10^{-8} M$ 범위의 유리 칼슘 농도에 대한 ATP 분해효소의 활성 반응을 시험한다. 후속으로, 분석 혼합물을 pCa_{50} 로 조정된다 (보통 $3 \times 10^{-7} M$). 상기 분석은 우선 시험 화합물로 된 회석균을 준비하여 수행하며, 이들 각 회석물은 칼륨 Pipes, $MgCl_2$, BSA, DTT, 피루베이트 키나제,

락테이트 탈수소화 효소, 심근 근원섬유, 소포제, EGTA, CaCl_2 , 및 물을 포함하는 분석 혼합물을 함유한다. 상기 Pipes, MgCl_2 , BSA, DTT, ATP, NADH, PEP, 소포제 및 물을 함유하는 동일 부피의 용액을 첨가함으로써 상기 분석이 개시된다. ATP 가수분해는 340nm 에서의 흡광도에 의해 관측된다. 결과로 얻은 약량 반응곡선은 4개의 파라미터를 가진 식 $y = \text{하단} + ((\text{상단}-\text{하단})/(1 + ((\text{EC50}/X)^{\text{Hi11}})))$ 에 의해 형성된다. AC1.4 는 ATP 분해효소 활성이 약량 곡선의 하단보다 1.4배 더 클 때의 농도로 정의된다.

[0965] 실시예 12

[0966] 미오사이트 분석

[0967] 성인 심실 래트 미오사이트의 조제 성숙 수컷 Sprague-Dawley 래트를 이소플루란 기체와 산소의 혼합물로 마취시킨다. 심장을 재빨리 절개하여 세척하고 상행 대동맥에 배관을 삽입한다. 심장에 대해 60cm H_2O 의 관류압에서 연속 퇴행성 관류를 개시한다. 심장은 우선 다음의 조성으로된 Ca^{2+} 유리변성 Krebs 용액으로 관류한다: 110mM NaCl_2 , 2.6mM KCl, 1.2mM $\text{KH}_2\text{PO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 1.2mM MgSO_4 , 2.1mM NaHCO_3 , 11mM 글루코스 및 4mM Hepes(모두 Sigma 사). 이 배지는 재순환하지 않으며 O_2 를 계속 환기시킨다. 약 3분 후, 3.3% 콜라겐(169 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 활성, II 중, 워싱턴 바이오케미칼사, 프리홀드, NJ) 분해효소를 보충하고 심장이 충분히 표백 및 연화될 때까지 25 μM 의 최종 칼슘 농도를 갖는 변성 Krebs 완충액으로 상기 심장을 관류시킨다. 심장을 캐뉼러에서 분리하고 동맥 및 혈관을 제거하고 심실을 작은 조각으로 절단한다. Krebs 를 함유하는 새 콜라겐 분해효소 속에서 심실 조직을 저어주고 또한 50cc 튜브의 200 μM 나일론 매쉬를 강제 통과시킴으로써 미오사이트를 분산시킨다. 그 결과로 얻은 미오사이트를 25 μM 칼슘을 함유하는 변성된 Krebs 용액에 재현탁한다. 미오사이트는 100 μM 의 칼슘 농도에 도달할 때까지 10분 간격으로 칼슘 용액(100mM 원액)을 첨가하여 칼슘 내성화 한다. 30분 후 상청액을 버리고 30 내지 50ml 의 타이로드(Tyrode) 완충액(137mM NaCl, 3.7mM KCl, 0.5mM MgCl_2 , 11mM 글루코스, 4mM Hepes 및 1.2mM CaCl_2 , pH 7.4)을 세포에 가한다. 세포를 60분간 37°C 로 유지한 후 실험을 개시하고 분리 5시간 이내에 사용한다. 또한, 세포 조제물은 세포가 표준물(기저치의 150% 초과) 및 이소프로테놀(ISO; 기저치의 250% 초과)에 응답함으로써 QC 기준을 통과한 경우에만 사용된다. 또한 기저 수축률이 3 내지 8% 인 세포만 다음의 실험에 사용된다.

[0968] 성인 심실 미오사이트 수축률 시험. 미오사이트를 함유하는 타이로드 완충액의 분취물을 관류 챔버(20 RC-27NE 시리즈; 워너 인스트루먼트사)에 담아 플랫폼을 가열함으로써 종료시킨다. 미오사이트가 부착되면 챔버를 37°C 로 가열하고 그 뒤 세포를 37°C 의 타이로드 완충액으로 관류시킨다. 미오사이트를 백금 전극을 이용하여 1Hz 에서 필드 자극처리 한다.(한계치의 20% 이상). 뚜렷한 횡문(striation)이 있고 움직임 전에 정지상태인 세포만 수축실험에 이용한다. 기저 수축률을 측정하기 위하여, 미오사이트를 가변 프레임율(60-240Hz) 고체촬상소자 카메라를 이용하여 40 x 대물렌즈를 통해 영상화 하고 이 영상을 디지털화 하여 샘플링 속도 240Hz 로 컴퓨터 스크린 상에 디스플레이 한다 [Frame grabber, myopacer, acquisition, and analysis software for cell contractility, IonOptix 사 시판, Milton, MA]. 최소 5분의 기저 수축률 기간이 지난 후, 시험 화합물(0.01 내지 15 μM)을 5분간 미오사이트에 관류시킨다. 그 후, 새로운 타이로드 완충액을 관류하여 화합물 세정 특성을 결정한다. 윤곽선 검출법을 이용하여 미오사이트의 수축률과 수축 이완 속도를 연속적으로 기록한다.

[0969] 수축률 분석: 2개 이상의 상이한 미오사이트 조제물을 이용하여 화합물질당 3개 이상의 미오사이트를 시험한다. 각 세포에 대하여, 화합물질 첨가후 기저치(화합물질 주입 1분 전에 한정됨)에서 20개 이상의 수축 전이값을 평균화하여 비교한다. 이 평균 전이값을 분석하여 이완 길이의 변화를 측정하고, 또한 Ionwizard 분석 프로그램(IonOptix)을 사용하여 내경 단축율(이완 길이의 감소율 %), 및 최대 수축 및 이완 속도($\mu\text{m}/\text{sec}$) 등을 결정한다. 각 세포의 분석 결과를 조합한다. 기저치를 상회하는 내경 단축율 증가는 미오사이트 수축률의 효능 활성화를 가리킨다.

[0970] 칼슘 전이 분석: 푸라(fura) 충전: 세포 투과성 푸라-2 (Molecular Probes사)를 RT 에서 10분간 등량의 플로닉(pluronic)(Molecular Probes) 및 FBS 에 용해한다. 1 μM 의 푸라 원액을 500mM 프로베네시드(pobenecid, Sigma)를 함유하는 타이로드 완충액에서 형성한다. 세포를 충전하기 위해 이 용액을 RT 에서 미오사이트에 첨가한다. 10분 후, 완충액을 제거하고 세포를 프로베네시드 함유 타이로드로 세척하고 실온에서 10분간 배양한다. 이것을 세척하고 배양을 반복한다. 자극성 수축 및 칼슘 측정은 충전 40분 이내에 시행한다.

[0971] 영상화: 시험 화합물을 세포에 관류시킨다. 자극성 수축성 및 칼슘 전이율은 기저선에서 및 화합물의 첨가후에 결정한다. 세포를 디지털 영상화하고, 형광성 칼슘 측정과의 간섭을 피하기 위해 광경로 상에서 적색 필터를 사

용하여 상술한 바와 같이 수축성을 측정한다. 칼슘 전이 분석에 관한 값 취득, 분석 소프트웨어 및 하드웨어 등은 IonOptix 사의 것을 사용한다. 형광 측정 장비는 제논 아크 램프 및, galvo-구동식 거울을 이용하여 100Hz 에서 340 내지 380 파장 사이에서 교류하는 하이퍼스위치 듀얼 여기광원을 포함한다. 액체 충전 광가이드는 여기광을 현미경에 전달하고 발광은 광전자 증폭관(PMT)을 이용하여 측정한다. 형광시스템 인터페이스는 PMT 신호를 경로화 하고 신호비는 IonWizard 수득계를 이용하여 기록한다.

[0972] 분석: 각 세포에 있어서, 기저치에서 및 화합물 첨가후 10개 이상의 수축 및 칼슘비 전이값이 제공되고 이를 평균화하여 비교한다. 수축성 평균 전이값은 Ionwizard 분석 프로그램을 이용하여 분석해서 이완 길이 변화 및 내경 단축률(이완길이 감소율 %)을 결정한다. 평균화된 칼슘비 전이값은 Ionwizard 분석 프로그램을 이용하여 분석해서 이완 및 수축의 변화 및 기저선의 75% 배(T_{75})를 결정한다.

[0973] 지속성: 반응 지속성을 결정하기 위해, 미오사이트에 시험 화합물을 25분간 쉼터지 하고 및 추후 2분간 세정한다. 수축 반응은 화합물 주입후 5분 및 25분에 비교한다.

[0974] 한계 효능: 한계치의 약 20% 이상의 전압에서 미오사이트를 필드 자극한다. 이 실험에서, 한계 전압(세포를 운동시키는 최소 전압)은 실험적으로 결정하며, 이 한계치에서 세포가 움직인 뒤 시험 화합물을 주입한다. 활성이 정상상태가 되면, 전압을 20초 동안 감소시킨 뒤 다시 시작한다. 이온 채널은 한계 활성 효능의 증가 또는 감소에 따라 변경한다.

[0975] Hz 주파수: 미오사이트의 수축성은 3 Hz 에서 다음과 같이 측정한다: 1분의 기저시점 뒤 시험 화합물을 5분간 관류한다. 다시 2분간 세정한다. 세포 수축이 기저선으로 완전 복귀한 뒤 Hz 주파수가 1로 감소한다. 초기 순응 기간 후 동일한 화합물로 세포를 쉼터지 한다. 래트는 1Hz 에서 음성력 주파수를 나타내며 3Hz 에서 세포의 FS 가 더 낮아지지만 화합물의 존재하에 상기 내경 단축률을 증대시키면 세포는 여전히 반응한다.

[0976] 이소프로테레놀 첨가제: 화합물이 아드레날린성 자극 이소프로테레놀과 다른 메커니즘을 통해 작용하는 것을 입증하기 위해, 세포에 푸라-2를 충전하고 수축성 및 칼슘비를 동시측정한다. 미오사이트는 $5\mu\text{m}$ 이하의 시험 화합물, 완충액, 2nM 의 이소프로테레놀, 완충액 및, 시험 화합물과 이소프로테레놀의 조합물로 차례대로 쉼터지 한다.

[0977] 실시예 13

[0978] 약량 의존성 심장 미오신 ATP 분해효소 조절의 시험관내 모델

[0979] 소 및 래트의 심장 미오신을 각 심장 조직으로부터 정제한다. 특이성 연구에 사용된 골격 및 연근육 미오신을 토끼 골격 근육 및 닭 모래주머니 각각으로부터 정제한다. 이 분석법에서 사용된 모든 미오신은, 키모트립신을 이용한 제한된 단백질분해에 의해 단두식(single-headed) 가용 형태(S1)로 변환된다. 기타 근절 성분들: 트로포닌 착체, 트로포미오신 및 액틴은 소의 심장(심장 근절) 또는 닭의 흉대근육(골격 근절)로부터 정제된다.

[0980] 미오신의 활성은 ATP 가수분해율을 측정하여 관측한다. 미오신 ATP 분해효소는 액틴 필라멘트에 의해 극렬하게 활성화된다. ATP 턴오버는 피루베이트 키나제(PK) 및 락테이트 탈수소효소(LDH)를 사용하는 효소 분석법에서 검출된다. 이 분석법에서 각 ADP 는 ATP 가수분해의 결과로 생성되며, LDH 에 의한 NADH 분자의 산화와 동시에 ATP 에 의해 ATP 로 순환된다. NADH 산화는 340nm 파장에서의 흡광도 감소에 의해 편리하게 관측할 수 있다.

[0981] 약량 반응은 칼슘-완충된 피루베이트 키나제 및, 다음의 시약을 함유하는 락테이트 탈수소효소-결합 ATP 분해효소를 이용하여 측정한다(표시농도는 최종 분석농도임): 칼륨 PIPES (12mM), MgCl_2 (2mM), ATP(1mM), DTT(1mM), BSA(0.1mg/ml), NADH(0.5mM), PEP(1.5mM), 피루베이트 키나제(4U/ml), 락테이트 탈수소효소(8U/ml), 및 소포제 (90ppm). 산산화칼륨을 첨가함으로써 pH 는 22°C 에서 6.80 으로 조정된다. 칼슘 레벨은 0.6mM EGTA 를 함유하는 완충계를 이용하고 칼슘 농도를 변화시켜 칼슘 레벨을 제어함으로써 $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ 내지 $1 \times 10^{-8} \text{ M}$ 의 유리 칼슘 농도를 달성한다.

[0982] 이 분석법에 특이적인 단백질 성분들은 소 심장 미오신 서브절편-1 (보통 $0.5\mu\text{M}$), 소 심장 액틴($14\mu\text{M}$), 소 심장 트로포미오신(보통 $3\mu\text{M}$), 및 소 심장 트로포닌(보통 3 내지 $8\mu\text{M}$) 이다. 적정한 트로미오신 및 트로포닌 농도는 적정법에 의해 실험적으로 측정되며, 1mM EGTA 의 존재하에 측정된 ATP 분해효소 활성 대 0.2mM CaCl_2 의 존재하에 측정된 상기 활성 간의 최대 차이를 달성하기 위한 것이다. 이 분석에서, 또한 미오신의 최적 농도는 원하는 ATP 가수분해율을 달성하기 위해 적정법에 의해 실험적으로 된다. 이것은 각 조제물에서 활성 분자들의 구성비 변화로 인해 단백질 조제물마다 다르다.

[0983] 약량 반응은 전형적으로 50% 의 최대 ATP 분해효소 활성화에 상응하는 칼슘 농도(pCa_{50})에서 측정되며, 따라서 사전 실험을 행하여, $1 \times 10^{-4} M$ 내지 $1 \times 10^{-8} M$ 범위의 유리 칼슘 농도에 대한 ATP 분해효소의 활성 반응을 시험한다. 후속으로, 분석 혼합물을 pCa_{50} 로 조정된다 (보통 $3 \times 10^{-7} M$). 상기 분석은 우선 시험 화합물로 된 희석군을 준비하여 수행하며, 이들 각 희석물은 칼륨 Pipes, $MgCl_2$, BSA, DTT, 피루베이트 키나제, 락테이트 탈수소화효소, 미오신 서브절편-1, 소포제, EGTA, $CaCl_2$, 및 물을 포함하는 분석 혼합물을 함유한다. 상기 Pipes, $MgCl_2$, BSA, DTT, ATP, NADH, PEP, 액틴, 트로포미오신, 프로포닌, 소포제 및 물을 함유하는 동일 부피의 용액을 첨가함으로써 상기 분석이 개시된다. ATP 가수분해는 340nm 에서의 흡광도에 의해 관측된다. 결과로 얻은 약량 반응곡선은 4개의 파라미터를 가진 식 $y = 하단 + ((상단-하단)/(1+ ((EC50/X)^{Hil})))$ 에 의해 형성된다. $AC_{1.4}$ 는 ATP 분해효소 활성이 약량 곡선의 하단보다 1.4배 더 클 때의 농도로 정의된다.

[0984] 심장 미오신을 활성화하는 화합물의 능력은 S1 서브절편의 액틴 자극된 ATP 분해효소에 대한 화합물의 영향에 의해 평가된다. 분석에서의 액틴 필라멘트는 트로포닌 및 트로포미오신으로 장식되며 Ca^{++} 농도는 최대 50%로 활성화되는 값으로 조정된다. S1 ATP 분해효소는 화합물의 희석군 존재하에 측정한다. 대조군의 존재하에 (등량의 DMSO) 측정된 ATP 분해효소율의 40% 이상의 활성화가 요구되는 화합물 농도를 AC_{40} 라고 기록한다.

[0985] 실시예 14

[0986] 체내 내경 단축률 분석

[0987] 동물

[0988] 찰리스 리버 연구소에서 구한 수컷 Sprague Dawley 래트(275 내지 350g 체중)을 볼루스(bolus) 효능 및 주사 연구에 이용한다. 심부전 동물을 하기와 같이 개시한다. 이들은 우리당 2마리를 넣고 먹이와 물을 충분히 공급한다. 실험전 최소 3일간의 순응기간을 둔다.

[0989] 초음파 심장 검진법

[0990] 동물을 이소플루란으로 마취시켜 검진 절차의 외과적 계획에 따라 유지한다. 코어체 온도는 가열 패드를 이용하여 $37^{\circ}C$ 로 유지한다. 마취 동안 동물의 털을 깎아 흉부에 털의 흔적을 남기지 않도록 한다. 흉부를 70% ETOH 로 닦아 준비시키고 초음파겔을 도포한다. GE 시스템 Vingmed 초음파장치(제너럴 일렉트릭 메디칼 시스템사)를 이용하여, 10 MHz 프로브를 흉벽에 설치하고 유두 근육의 수준에서 단축 방향으로 영상을 얻는다. 화합물 약 주사나 주입 전 및 후에 좌심실의 2-D M-모드 영상을 찍는다. 체내 내경 단축률($(말단 이완 직경 - 말단 수축 직경)/(말단 이완 직경 \times 100)$)은 GE EchoPak 소프트웨어 프로그램을 이용하는 M-모드 영상의 분석에 의해 결정된다.

[0991] 볼루스 및 주사의 효능

[0992] 볼루스 및 주사 방법에서, 상술한 바와 같은 초음파 심장 검진법을 이용하여 내경 단축률을 측정한다. 볼루스 및 주사 방법에서, 화합물의 볼루스 주사나 주입전 30초 간격으로 5회의 사전 투약 M-모드 영상을 찍는다. 주사 후, M-모드 영상을 최고 30분까지 1분 및 5분 간격으로 찍는다. 볼루스 주사($0.5-5mg/kg$) 또는 주입은 꼬리정맥 카테터를 통해 행한다. 주입시, 동물에 대해 1분간 충전한 직후 꼬리정맥 카테터를 통해 29분 주사 투여한다. 충전량은 타깃 농도 \times 정상 상태 용량의 분포를 측정함으로써 계산된다. 타깃 농도 \times 간격을 선택하여 유지량 농도를 결정한다. 화합물은 볼루스 및 주사 용도의 25% 캐비톤 비히클과 함께 제형화한다. 혈액 시료를 취하여 화합물의 플라스마 농도를 결정한다.

[0993] 실시예 15

[0994] 정상 및 심부전 동물의 혈행역학

[0995] 동물을 이소플루란으로 마취시키고 외과적 계획에 따라 유지한 뒤 카테터 삽입 준비를 위해 털을 깎는다. 경부를 절개하고 우측 경동맥을 제거 분리한다. 제2형 프렌치 밀러 마이크로-팁 압력 카테터(밀러 인스트루먼트사, 휴스턴, TX)를 우측 경동맥에 삽입하여 대동맥을 관통하여 좌심실 속으로 집어넣는다. 화합물 또는 비히클을 주사하는 동안 말단 이완 압력 관독치, 최대 $\pm dp/dt$, 수축압 및 심장 박동을 계속해서 측정한다. 측정치를 기록하고 PowerLab 및 Chart 4 소프트웨어 프로그램을 이용하여(ADInstruments, 마운틴뷰, CA) 분석한다. 선택된 주사 농도에서 혈행역학 측정을 행한다. 화합물의 혈장 농도를 결정하기 위해 혈액 시료를 채취한다.

- [0996] 실시예 16
- [0997] **울혈성 심부전의 좌측 관상동맥 폐색 모델**
- [0998] 동물
- [0999] 찰리스 리버 연구소에서 구한 수컷 Sprague Dawley 래트(220 내지 225g, Charles River)를 이 실험에서 이용한다. 동물에게 물과 시판 로렌트 다이어트 식이를 표준 연구소 조건하에 자유 공급한다. 실온을 20 내지 23℃로 유지하고 실내 조명을 12/12 시간 명/암 주기로 한다. 동물을 연구전 5일 내지 7일간 연구소 환경에 순응시킨다. 수술 하루전 밤 단식시켰다.
- [1000] 폐색 방법
- [1001] 케타민/자일라진 (96mg/kg 및 5mg/kg)으로 동물을 마취하고 14-16 게이지 변형 정맥 카테터를 삽관한다. 발끝을 찢러 마취 레벨을 확인한다. 가열 블랭킷을 이용하여 코어체 온도를 37℃로 유지했다. 수술 영역을 클립 고정하고 깨끗이 닦는다. 우측으로 동물을 길게 눕히고 먼저 10 내지 15 cm H₂O 의 피크 호흡 압력 및 60 내지 110 회 호흡/분의 호흡속도로 인공호흡기구에 넣는다. 100% 의 O₂ 를 이 호흡기구를 통해 동물에게 공급한다. 수술 위치를 수술용 세정제 및 알코올로 깨끗이 닦는다. 4번 및 5번 늑골 사이의 공간에 맞추어 흉곽을 절개한다. 외측 흉부 혈관을 피하기 위해 아래의 근육을 조심스럽게 절제하여 늑골 근육을 개방한다. 흉부강을 상기 4번 및 5번 늑골 사이공간에 형성하고 절제부를 확장하여 심장을 가시화시킨다. 심외막을 개방하여 심장을 노출한다. 바늘에 끼운 6-0 실크 봉합사를 좌측 관상동맥 주변에 관통시켜서 좌측 우심이(auricular appendage) 삽입부로부터 약 1mm 에서 폐의 원추체의 좌측 한계부와 접촉하게 한다. 좌측 관상동맥은 동맥 주변을 봉합하여 결찰시킨다 ("LCL"). 대조군 동물은 봉합하지 않는 것을 제외하고 동일하게 처리한다. 절제부를 3개 층으로 폐쇄한다. 래트는 자가 호흡이 가능할 때까지 인공적으로 호흡시킨다. 래트에게서 관을 빼고 가열 패드 상에서 회복시킨다. 후속 진통 효과를 위해 부프레노르핀(0.01-0.05mg/kg SQ)을 동물에게 투여한다. 깨어나면, 본래의 우리에 돌려 보낸다. 동물에 대해 매일 감염 징후나 고통 여부를 관측한다. 감염 또는 빈사상태의 동물을 안락사시킨다. 동물의 체중을 매주 1회 잰다.
- [1002] 효능 분석
- [1003] 경색 수술후 초음파 심장 검진법을 이용하여 약 8주간 래트의 심근 경색 징후에 대해 정밀 검사한다. 대조군 래트에 비교하여, 내경 단축률 감소가 있는 동물만 효능 실험에 이용한다. 전체 실험에서, 대조군+비히클, 대조군+화합물, LCL-비히클 및 LCL+화합물의 4종류 그룹이 존재한다. 10 내지 12주의 후LCL 에서, 래트에게 선택된 주사 농도의 약물을 주입한다. 앞서와 같이, 화합물 주입 이전 30초 간격으로 5개의 사전 약량 M-모드의 영상을 찍고, M-모드 영상은 30초 간격으로 최고 10분까지 및 매분 또는 그 후 5분 간격으로 찍는다. 내경 단축률은 M-모드 영상으로부터 결정된다. 사전 투약 내경 단축률과 화합물의 비교는, ANOVA 및 후-hoc Student-Newman-Keuls 를 이용하여 수행한다. 동물은 7 내지 10일 이내에 회복하며, 상기 동물에 대해 다시 혈행역학적 방식을 통해 화합물을 주입함으로써 심부전 동물에서 화합물의 혈행역학적 변화를 결정할 수 있다. 주사 종료후 래트를 죽여서 심장 무게를 측정한다.
- [1004] 실시예 10 내지 16 에 개시된 바와 같이 시험하면, 본 명세서에 개시한 화합물질은 바람직한 활성을 갖는 것으로 입증된다.
- [1005] 본 발명은 이의 특별한 구현예를 참조하여 상세히 기술하였으나 당해 분야의 지식을 가진 자라면, 본 발명의 범위나 사실에서 벗어나지 않는 범주에서 다양한 변화를 가져올 수 있고 이의 등가물로 치환할 수 있음을 충분히 이해할 것이다. 또한, 특정 조건, 물질, 물질의 조성, 제조법, 단계별 제조법, 본 발명의 목적, 사상 및 범위에 따른 다수의 변형 및 수정이 존재할 수 있으며 이러한 변형 및 수정도 본 발명의 범위에 속한다. 상기 언급한 모든 특허 및 공지 문헌은 모두 참고로서 본 명세서에서 인용된다.
- [1006] 실시예 17
- [1007] **심부전 래트 모델에서의 시험관내 및 체내 심장 수축**
- [1008] 미오피르틸 분석으로 심장 미오신 ATP 분해효소를 직접적으로 활성화하는 화합물(미오신 활성화제)를 확인한다. Sprague Dawley(SD) 래트에 있어서, 활성, 체내 심장 기능, 또한 심부전을 가진 SD 래트에 있어서 상기 활성 화합물의 효능에 관한 세포계 메카니즘을 판단한다. 세포 수축성은 윤곽 검출 방법으로 정량화했고 칼슘 전이는 푸라-2 충전된 성숙 래트 심장 미오사이트를 이용하여 측정했다. 세포 수축성은 활성 화합물(0.2 DM)에 노출시,

칼슘 전이의 변화없이 5분 이내에 기저선으로부터 상승했다. 활성 화합물과 이소프로테레놀의 조합물은(D-아드레날린성 작용제) 활성 화합물이 PDE 경로를 방해하지 않았음을 증명하는 것으로서, 칼슘 전이의 변화 없이 수축성의 추가 증가만 나타낸다. 마취된 SD 래트의 체내 수축 기능은 초음파 심장 검정법(M-모드) 및 동시압력 측정법을 이용하여 정량화한다. SD 래트에게 비히클 또는 활성 화합물을 0.25 내지 2.5mg/kg/hr 로 주사한다. 활성 화합물은 높은 투약량이 아니라면 말초 혈관압이나 심박수에 큰 변화를 일으키지 않고 내경 단축률(FS)과 배출율(EF)을 약량 의존 방식으로 증가시킨다. 좌측 관상동맥 결찰로 유래된 제한성 심부전 래트 또는 대조군 처리된 래트는, 활성 화합물을 0.7 내지 1.2mg/kg/hr 의 양으로 투여시 FS 와 EF 양측에 있어서 유사하고 현저한 증가를 가져올 수 있다. 요약하면, 활성 화합물은 칼슘 전이를 증가시키지 않으면서 심장 수축성을 증가시켰고 심부전 래트 모델에서 효능적이었다. 이는 활성 화합물이 인간 심부전에 유리한 치료제가 될 수 있음을 가리킨다.

[1009] 실시예 18

[1010] 약리학

[1011] 본 명세서에 개시한 하나 이상의 화합물질의 약리학을, 분리된 성숙 래트 심장 미오사이트, 마취된 래트 및, 급속 호흡 운동과 조합된 심근 경색에 의해 유래되는 만성적 빈맥의 심부전성 개 모델 등에 대해서 조사한다. 활성 화합물은 심장 미오사이트 수축성(EC20=0.2M)을 증가시키는 반면에, 푸라-2 충전된 미오사이트에서 최고 10M 까지의 농도에서 칼슘 전이의 반응속도를 변화시키거나 그 크기를 증대시키지 않는다. 활성 화합물(30M)은 포스포디에스테레오 제3형을 방해하지 않는다.

[1012] 마취된 래트에서, 활성 화합물은 1.5mg/kg/hr (n=6, p< 0.01)을 주입하고 30분 용해한 후에, 45 5.1% 에서 56 4.6% 로 증가하는 초음파 심장 검증형 내경 단축률을 증가시킨다.

[1013] 심부전이 있고 의식을 잃지 않은 개에 있어서, 활성 화합물(0.5mg/kg 볼루스, 및 0.5mg/kg/hr 정맥 주사, 6 내지 8 시간)은 내경 단축률을 74 7%, 심장 출력률을 45 9%, 및 박출량을 101 19% 증대시킨다. 심박수는 27 4% 감소하고 좌측 대동맥압은 22 2 mmHg에서 10 2 mmHg 로 낮아진다 (전체에 대해 p < 0.05). 또한, 평균 동맥압이나 대동맥 혈류 모두 심각한 변화를 갖지 않는다. 이 투약량에서 이완 기능은 손상을 입지 않는다. 비히클 투여 그룹에서도 큰 변화는 없다. 활성 화합물은, 이러한 종류의 화합물이 심부전 환자들에게 유익할 수 있다는 것을 제시하는 방식으로 심장 기능을 개선하였다.

[1014] 실시예 19

[1015] 약제학적 조성물

[1016] 정맥 투여용 약제학적 조성물은 다음의 방식대로 조제한다.

[1017] 비히클로서 50mM 의 시트르산을 함유하는 1mg/mL (유리 염기로서)의 IV 용액, pH 값은 NaOH 를 이용하여 5.0 으로 조정됨:

조성	단위 형태 (mg/mL)
활성제	1.00
시트르산	10.51
수산화 나트륨	pH 5.0 가 될 때까지의 충분한 양
주사용수(WFI)	1mL 까지의 충분한 양

[1019] * 활성 화합물을 제외한 각 구성분들은 USP/Ph. Eur.에 따름.

[1020] 적절한 합성 용기에 WFI 를 5% 의 완충액 부피까지 충전한다. 시트르산(10.51g)을 계량하여 상기용기에 첨가하고 교반하여 1M 시트르산을 형성한다. 활성제(1.00g)를 계량하여 상기 1M 시트르산에 용해한다. 결과로 얻은 용액을 더 큰 적절한 합성 용기로 옮기고 WFI 를 약 85% 의 완충액 부피가 될 때까지 가한다. 완충액의 pH 를 측정하여 1N 의 NaOH 를 가하여 5.0 정도로 조정한다. 이 용액이 최종 부피(1리터)가 될 때까지 WFI 를 가한다.

산업상 이용 가능성

[1021] 이상에서 설명한 바와 같이, 본 발명은 심장 근질을 조절하는 화합물질과 심장 질환을 치료하기 위한 화합물질, 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 심장 미오신을 효능화 및 조절하고 특히 울혈성 심부전을 포함하여 심장수축 부진을 치료하는 데 유용하게 이용된다.