(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0122194
(43) 공개일자 2007년12월28일

(51) Int. Cl.
A61K 31/519 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7018260
(22) 출원일자 2007년08월09일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2007년08월09일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/061070
국제출원일자 2006년03월27일
(87) 국제공개번호 WO 2006/100310
국제공개일자 2006년09월28일
(30) 우선권주장
60/665,151 2005년03월25일 미국(US)
60/680,405 2005년05월12일 미국(US)

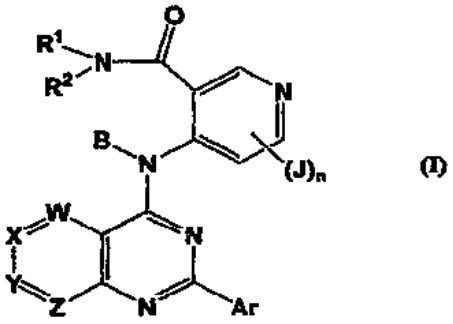
(71) 출원인
티보텍 파마슈티칼즈 리미티드
아일랜드 코 코크 리틀 아일런드 이스트게이트 이스트게이트 빌리지
(72) 발명자
시멘 케니스 앨런
벨기에 베-3080 테르부렌 보테르블로에멘란
차크라바르티 사르바지트
미국 캘리포니아주 94040 마운틴 뷰 미라몬테 애버뉴 1888
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이은선, 최규팔

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) HCV의 헤테로비사이클릭 저해제

(57) 요 약

일반식 (I)의 피리미딘의 C-4에 아미드 치환된 피리딜아민기를 갖는 융합 비사이클릭 피리미딘 화합물은 HCV와 관련된 증상의 치료에 유용하다.



(I)

(72) 발명자

하트 배리

미국 캘리포니아주 94301 팰로 앨토 팰로 앨토 애버뉴 920

설레록스 도미니크 루이스 네스토 기슬레인

벨기에 1440 브레인-르-차토 13 뤼 드 라 스카일레

린 체-이

벨기에 2800 메켈렌 후그스트라트 31

렌즈 올리버

벨기에 2860 신트-카텔리느-웨이버, 카나다스트라트 14

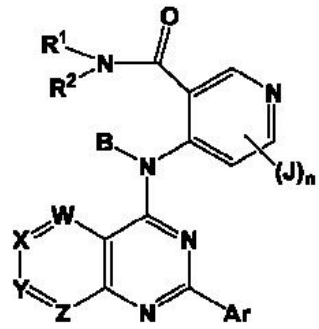
라보송 피에르 장-마리 베르나르드

벨기에 1933 스테레벡 신트 판크라티우슬란 26

특허청구의 범위

청구항 1

C형 간염 바이러스와 관련된 증상의 치료용 약제를 제조하기 위한 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그의 용도:



(I)

상기식에서,

R^1은 H 또는 OH, 또는 임의로 치환된 알킬기, 알콕시기, 헤테로알킬기, 아미노기, 아실기, 헤테로아실기, 아릴기, 아릴알킬기, 헤테로아릴기, 또는 헤테로아릴알킬기를 나타내고;

R^2는 H, 또는 임의로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 아실, 헤테로아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로아릴알킬을 나타내며;

B는 H, 또는 치환되거나 치환될 수 없는 C1-C8 아실기를 나타내고;

W, X, Y 및 Z 각각은 독립적으로 C-H, C-J 또는 N이나, 단, W, X, Y 및 Z 중 2개 이하는 N을 나타내며;

Ar은 임의로 치환된 페닐환을 나타내고;

각 J는 독립적으로 할로, OH, SH, 또는 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 아실, 헤테로아실, 또는 헤테로아릴, 또는 NR^1R^2, NO_2, CN, CF_3, COOR, $CONR_2$, 또는 SO_2R을 나타내며, 각 R은 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아실기, 아릴기, 헤테로알킬기, 헤테로알케닐기, 헤테로알키닐기, 헤테로아실기 또는 헤테로아릴기이고,

NR^1R^2의 R^1 및 R^2는 환화되어, 포화, 불포화, 또는 방향족일 수 있고, 환 멤버 (ring member)로서 N, O 및 S 중에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하며, 임의로 치환되는 3 내지 8원환을 형성할 수 있고;

n은 0 내지 3이나;

단, 상기 화합물은 4-[2-(5-클로로-2-플루오로페닐)-프테리딘-4-일아미노]- 니코틴아미드가 아니다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, B가 H인 용도.

청구항 3

제 1 항에 있어서, R^2가 H인 용도.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1이 C=O, S=O, P=O 및 C=N 중에서 선택되는 극성기를 포함하는 용도.

청구항 5

제 4 항에 있어서, R^1이 임의로 치환된 C1-C8 알킬인 용도

청구항 6

제 4 항에 있어서, R^1이 임의로 치환된 C3-C6 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴환을 포함하는 용도.

청구항 7

제 5 항에 있어서, R^1 및 R^2가 환화되어, N, O 및 S 중에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 포함하는 3 내지 8원환을 형성하는 용도.

청구항 8

제 5 항에 있어서, n이 1 또는 2이고, 일반식 (I)의 피리딜환의 각 J가 독립적으로 할로, C1-C8 알킬, C2-C8 헤테로알킬, COOR, $CONR_2$ 및 NR_2로 구성되는 그룹 중에서 선택되며, 각 R이 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C1-C8 아실, C2-C8 헤테로아실, C1-C8 알킬 또는 C2-C8 헤테로알킬인 용도.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 각 J가 할로, 메틸, CF_3 및 OMe로 구성되는 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 용도.

청구항 10

제 1 항 또는 제 9 항에 있어서, W, X, Y 및 Z를 포함하는 환이 치환되지 않은 용도.

청구항 11

제 1 항 또는 제 9 항에 있어서, W, X 및 Z를 포함하는 환이 치환되는 용도.

청구항 12

제 11 항에 있어서, W, X, Y 및 Z를 포함하는 환이 탄소환인 용도.

청구항 13

제 11 항에 있어서, W, X, Y 및 Z 중 적어도 하나가 N을 나타내는 용도.

청구항 14

제 12 항 또는 제 13 항에 있어서, W, X, Y 및 Z를 포함하는 환이 적어도 하나의 기 J로 치환되고, J가 치환되거나 치환되지 않은 아미노기를 포함하는 용도.

청구항 15

제 14 항에 있어서, W 및 Z 중 적어도 하나가 N을 나타내는 용도.

청구항 16

제 13 항에 있어서, Y가 C-J를 나타내는 용도.

청구항 17

제 16 항에 있어서, Y가 C-J를 나타내고, C-J의 J가 임의로 치환된 아미노기를 포함하는 용도.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, Ar이 치환된 페닐인 용도.

청구항 19

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, Ar이 적어도 하나의 할로로 치환된 페닐인 용도.

청구항 20

제 19 항에 있어서, Ar이 2개 이상의 할로 치환기로 치환된 페닐인 용도.

청구항 21

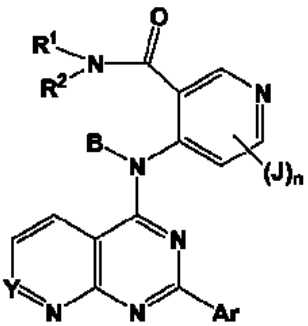
제 20 항에 있어서, Ar이 2 위치에 치환기를 갖는 페닐기인 용도.

청구항 22

제 21 항에 있어서, Ar이 2,5-디할로 페닐인 용도.

청구항 23

제 1 항에 있어서, 상기 화합물이 일반식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그인 용도:



(II)

상기식에서,

R^1, R^2, B, Ar, J 및 n은 제 1 항에 정의된 바와 같고;

Y는 C-H 또는 C-J이다.

청구항 24

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항의 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 온혈 동물의 C형 간염 바이러스와 관련된 증상을 치료하는 방법.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 C형 간염 감염과 관련된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 상기 방법에 유용한 피디미딘환에 아미드 치환된 4-피리딜아민기를 갖는 특정한 융합 비사이클릭 피리미딘 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

<2> 형질 전환 성장 인자 베타 (TGFβ)는 예를 들면, 세포 증식 및 분화, 태아 발육 및 골 발달, 세포외 매트릭스 형성, 조혈, 면역 및 염증 반응의 다면 발현성 모듈레이터인 TGFβ1, TGFβ2, 및 TGFβ3를 포함하는 단백질의 수퍼패밀리를 나타낸다 (참조 문헌: Roberts and Sporn Handbook of Experimental Pharmacology (1990) 95:419-58; Massague, et al, Ann. Rev. Cell. Biol. (1990) 6:597-646). 이러한 수퍼패밀리의 다른 멤버로는 액티빈, 인히빈, 골형태 형성 단백질, 및 뮬러관 억제 물질을 들 수 있다. TGFβ 패밀리의 멤버는 궁극적으로는 세포 주기를 조절하는 유전자의 발현을 유도하는 세포내 시그널링 경로를 개시하여, 증식 반응을 제어하거나, 또는 아웃사이드 인 세포 시그널링, 세포 접착, 이동 및 세포간 전달을 매개하는 세포외 기질 단백질에 관한 것이다.

<3> 따라서, TGFβ 세포내 시그널링 경로의 저해제는 섬유증식성 질환의 치료에 유용하다. 구체적으로는, 섬유증식

성 질환으로는 메산지움 증식성 사구체신염 (GN), 면역 GN 및 반월상 GN 등의 사구체신염 (GN)을 포함하는 조절되지 않은 TGFβ 활성 및 과잉 섬유증과 관련된 신장 질환을 들 수 있다. 다른 신장 질환은 당뇨병성 신장병, 신장 간질 섬유화, 사이클로스포린을 복용하는 이식 환자의 신섬유증, 및 HIV와 관련된 신장병을 들 수 있다. 콜라겐 혈관 장애로는 전신성 진행성 경화증, 다발성 근염, 경피증, 피부 근염, 호산구성 근막염, 국한성 경피증, 또는 레이노 증후군 발생에 수반되는 질환을 들 수 있다. 과잉 TGFβ 활성으로 인한 폐섬유증으로는 성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐색성 폐질환 (COPD), 특발성 폐섬유증, 및 종종 전신성 홍반성 낭창 및 경피증, 화학 접촉, 또는 알레르기 등의 자기 면역 질환에 수반되는 간질성 폐섬유증을 들 수 있다. 섬유증식성 특성과 관련되는 또 하나의 자기 면역 질환으로는 류머티스성 관절염이다. 섬유증식성 질환은 안구 수술에 수반될 수 있다. 이러한 수술로는 증식성 유리체 망막증을 수반하는 망막복위술, 안구내 렌즈 삽입술을 이용한 수정체 적출, 및 녹내장 유출후 수술을 들 수 있다.

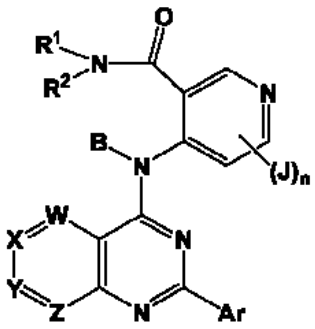
<4> 또한, TGFβ 패밀리의 멤버는 각종 암의 진행과 관련되어 있다 [참조문헌: M. P. de Caestecker, E. Piek, and A.B. Roberts, J. National Cancer Inst, 92(17), 1388-1402 (2000)]. 예를 들면, TGFβ1이 아마도 비형질전환 세포의 증식 억제에 의해 종양 형성을 억제시키는 것을 알아냈다. 그러나, 일단 종양이 형성되면, TGFβ1이 종양 증식을 촉진시킨다 [참조문헌: N. Dumont and C. L. Arteaga, Breast Cancer Res., Vol. 2, 125-132 (2000))]. 따라서, TGFβ 경로의 저해제는 폐암, 피부암, 및 결장직장암 등의 다양한 암 형태의 치료에도 유용하다. 특히, 이들은 유방암, 췌장암, 및 신경 교종을 포함한 뇌종양을 치료하는데 유용하다. 본 명세서에 있어서의 본 발명의 화합물은 피리미딘에 융합되는 추가의 환을 갖는 피리미딘 유도체이다. 국제 특허 출원 공개 제WO01/47921호에는 본 명세서에 기재된 섬유증식성 질환의 치료와는 대조적으로, 각종 염증성 질환과 관련된 키나제 활성의 저해제인 피리미딘 및 트리아진 화합물이 기재되어 있다. 상술한 PCT 공보에는 특정한 자기 면역 질환의 염증 상태의 치료를 위해 개시된 화합물 만의 용도가 기재되어 있다. 또한, 기재된 화합물은 피리미딘 핵에 요구된 치환에 의해, 본 명세서에 기재된 화합물과는 상이하며, 다른 차이점 중에서 특히, PCT 공보에 개시된 화합물은 피리미딘환에 직접 결합되는 페닐을 포함하지 않는다는 것이다.

<5> 피리미딘 상의 C-4에 4-피리딜아민기를 갖는 일부의 관련 화합물은 2건의 공개된 미국 특허 출원, 즉 공개 제US 2004-0132159-A1호 및 US 2005/0004143-A1에 개시되어 있다. 그러나, 이들 출원에는 알킬기, 아민기 및 알콕시기를 포함하는 4-피리딜아민기의 피리딘환 상에 특정한 전자 공여 치환기를 선택하는 것이 개시되어 있으며, 치환기의 바람직한 위치에 관해서는 개시되어 있지 않다. 본 발명은 특히 피리딘환 상의 위치 3에 결합되는 필수 카복사미드기를 포함하는 4-피리딜아민을 포함하는 화합물을 제공한다.

<6> 미국 특허 제6,476,031호에도 피리미딘의 융합된 비사이클릭 유도체일 수 있는 퀴나졸린환을 포함하는 화합물이 개시되어 있으며, 이는 퀴나졸린환이 퀴나졸린의 C-4에서 아릴기에 결합되는 화합물을 포함한다. 상기 화합물은 TGFβ 부위에서 작용하는 것으로 보고되어 있으며, 상기 화합물은 C-4에서 퀴나졸린에 결합되는 아릴기로서 4-피리딜아민기를 포함할 수 있다. 그러나, 상기 특허에는 치환되지 않은 피리딜에 결합되는 퀴나졸린 화합물만을 개시하고 있으며, 본 발명의 화합물의 4-피리딜기의 3 위치의 아미드 치환기 등의 아미드 치환기를 포함하는 4-피리딜을 갖는 화합물에 대해서는 개시되어 있지 않다.

발명의 상세한 설명

<7> 본 발명은 과잉 TGFβ 활성을 특징으로 하는 증상을 치료하는데 유용한 방법, 조성물 및 신규한 화합물에 관한 것이다. 이러한 증상은 특히 C형 간염 바이러스 감염과 관련된 증상 등의 섬유증식성 질환 및 특정 암이다. 그러나, 상기 화합물 및 방법이 유용한 증상으로는 바람직하지 않게 높은 레벨의 TGFβ 활성을 특징으로 하는 병상을 들 수 있다. 본 발명의 화합물은 TGFβ를 억제하므로, 이러한 인자 패밀리의 활성에 의해 매개되는 질환을 치료하는데 유용하다. 본 발명의 화합물은 일반식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그로 이루어진다:



(I)

<8>

<9> 상기식에서,

<10> R^1은 H 또는 OH, 또는 임의로 치환된 알킬기, 알콕시기, 헤테로알킬기, 아미노기, 아실기, 헤테로아실기, 아릴기, 아릴알킬기, 헤테로아릴기, 또는 헤테로아릴알킬기를 나타내고;

<11> R^2는 H, 또는 임의로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 아실, 헤테로아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로아릴알킬을 나타내며;

<12> B는 H, 또는 치환되거나 치환될 수 없는 C1-C8 아실기를 나타내고;

<13> W, X, Y 및 Z 각각은 독립적으로 C-H, C-J 또는 N이나, 단, W, X, Y 및 Z 중 2개 이하는 N을 나타내며;

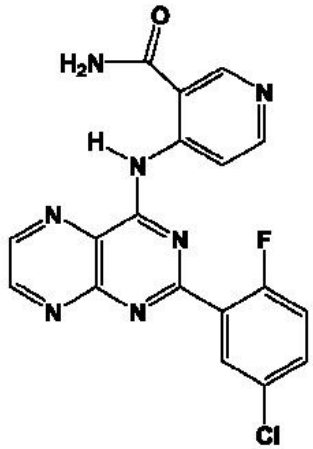
<14> Ar은 임의로 치환된 페닐환을 나타내고;

<15> 각 J는 독립적으로 할로, OH, SH, 또는 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 아실, 헤테로아실, 또는 헤테로아릴, 또는 NR^1R^2, NO_2, CN, CF_3, COOR, $CONR_2$, 또는 SO_2R을 나타내며, 각 R은 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아실기, 아릴기, 헤테로알킬기, 헤테로알케닐기, 헤테로알키닐기, 헤테로아실기 또는 헤테로아릴기이고,

<16> NR^1R^2의 R^1 및 R^2는 환화되어, 포화, 불포화, 또는 방향족일 수 있고, 환 멤버 (ring member)로서 N, O 및 S 중에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하며, 임의로 치환되는 3 내지 8원환을 형성할 수 있고;

<17> n은 0 내지 3이나;

<18> 단, 상기 화합물은 4-[2-(5-클로로-2-플루오로페닐)-프테리딘-4-일아미노]- 니코틴아미드가 아니다:



<19> .

<20> 본 발명은 또한 활성 성분으로서 하나 이상의 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그 형태를 포함하는 약제학적 조성물, 및 일반식 (I)의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 이용하여, 과잉 레벨의 TGFβ 활성을 특징으로 하는 증상, 특히 섬유증식성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

<21> 일반식 (I)의 화합물은 과잉 레벨의 TGFβ 활성을 특징으로 하는 증상을 치료하는데 유용하다. 본 명세서에 사

용된 "TGFβ"는 TGFβ1, TGFβ2 및 TGFβ3, 및 인히빈, 골형태 형성 단백질 등의 당업계에 공지되거나 공지될 패밀리의 다른 멤버를 포함하는 수퍼패밀리를 말한다. 하나 이상의 이들 패밀리 멤버는 본 발명의 화합물이 개선 또는 예방하도록 디자인된 증상에서 요구되는 것보다 더 큰 활성을 나타낼 수 있다.

<22> "과잉 레벨의 TGFβ 활성을 특징으로 하는" 증상으로는 TGFβ가 증가된 양으로 존재하도록 TGFβ 합성이 자극되는 것, TGFβ 잠재적 단백질이 바람직하지 않게 활성화되거나 활성 TGFβ 단백질로 전환되는 것, TGFβ 수용체가 상방으로 조절되는 것, 및 TGFβ 단백질이 질환 위치에서의 세포 또는 세포외 매트릭스에 대하여 증대된 결합을 나타내는 것다 들 수 있다. 따라서, 각 경우에 있어서, "과잉 레벨의 TGFβ 활성"은 원인에 관계없고, TGFβ의 실제량 또는 활성이 '정상' 범위 내에 존재하는지의 여부에 관계없이, TGFβ의 활성이 바람직하지 않게 높은 증상을 말한다.

<23> 본 발명의 화합물은 또한 C형 간염 바이러스에 대하여 항바이러스 활성를 나타낸다.

<24> 본 발명의 화합물:

<25> 본 발명에 유용한 화합물은 피리미딘환의 2 및 4 위치에 대응하는 위치에 필수 치환기를 포함하는 피리미딘의 융합된 비사이클릭 유도체이다. 비사이클릭 피리미딘은 또한 피리미딘환의 위치 5 및 6에서 피리미딘에 융합되는 또 하나의 방향족환을 갖는다. 이들은 또한 피리미딘환의 위치 4에 4-피리딜아민기를, 피리미딘환의 위치 2에 페닐기를 포함한다. 임의로, 4-피리딜기는 피리딘-N-옥사이드일 수 있다. 상기 화합물은 또한 이의 카보닐 탄소를 통해 피리딜환의 위치 3에 결합되는 아미드기를 포함한다. 다른 치환기는 또한 피리미딘, 피리딘 및 페닐환, 및 피리미딘에 융합된 방향족환에 포함될 수 있다.

<26> 본 명세서에 사용된 용어 "알킬", "알케닐" 및 "알키닐"은 직쇄상, 분지상 및 환상 1가 하이드로카빌 라디칼, 및 이들의 조합체를 포함하며, 이들이 치환되지 않는 경우에는 C 및 H 만을 포함한다. 이들의 예로는 메틸, 에틸, 이소부틸, 사이클로헥실, 사이클로펜틸에틸, 2-프로페닐, 3-부티닐 등을 들 수 있다. 이러한 각각의 기의 전체 탄소 원자수는 본 명세서에서는 종종 예를 들면, 기가 탄소 원자수가 10개 이하를 포함할 수 있는 경우에, 1-10C 또는 C1-C10으로 나타낸다. 헤테로 알킬기에서와 같이 탄소 원자가 헤테로 원자 (전형적으로, N, O 및 S)로 치환되면, 예를 들면, 기를 나타내는 숫자는 기의 탄소 원자수에다 탄소 원자의 치환체로서 포함되는 헤테로 원자의 수를 합한 수를 나타낸다.

<27> 전형적으로, 본 발명의 알킬, 알케닐 및 알키닐 치환기는 1-10C (알킬) 또는 2-10C (알케닐 또는 알키닐)를 포함한다. 바람직하게는 이들은 1-8C (알킬) 또는 2-8C (알케닐 또는 알키닐)를 포함한다. 종종 이들은 1-4C (알킬) 또는 2-4C (알케닐 또는 알키닐)를 포함한다. 단일 기는 1종 이상의 다중 결합, 또는 하나 이상의 다중 결합을 포함할 수 있고; 이러한 기는 이들이 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 경우에, 용어 "알케닐"의 정의에 포함되고, 이들이 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 경우에, 용어 "알키닐"에 포함된다. 알킬, 알케닐기 및 알키닐기는 종종 이러한 치환이 화학적으로 의미를 지니는 정도로 치환된다. 전형적인 치환기로는 할로, =O, =N-CN, =N-OR, =NR, OR, NR_2, SR, SO_2R, SO_2NR_2, $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, $CONR_2$, OOCR, COR, 및 NO_2를 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않으며, 각각의 R은 독립적으로 H, C1-C8 알킬, C2-C8 헤테로알킬, C1-C8 아실, C2-C8 헤테로아실, C2-C8 알케닐, C2-C8 헤테로알케닐, C2-C8 알키닐, C2-C8 헤테로알키닐, C6-C10 아릴, 또는 C5-C10 헤테로아릴이고, 각각의 R은 임의로 할로, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', NR'_2, SR', SO_2R', $SO_2NR'_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'CONR'_2$, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', $CONR'_2$, OOCR', COR', 및 NO_2로 치환되며, 각각의 R'은 독립적으로 H, C1-C8 알킬, C2-C8 헤테로알킬, C1-C8 아실, C2-C8 헤테로아실, C6-C10 아릴 또는 C5-C10 헤테로아릴이다.

<28> "헤테로알킬", "헤테로알케닐", 및 "헤테로알키닐"은 대응하는 하이드로카빌기 (알킬기, 알케닐기 및 알키닐기)와 유사하게 정의되나, 용어 '헤테로'는 골격 잔기에 1 내지 3개의 O, S 또는 N 헤테로 원자 또는 이들의 조합체를 포함하는 기를 말하므로; 대응하는 알킬기, 알케닐기, 또는 알키닐기의 적어도 하나의 탄소 원자는 하나의 특정한 헤테로 원자로 치환되어, 헤테로알킬기, 헤테로알케닐기, 또는 헤테로알키닐기를 형성한다. 알킬기, 알케닐기 및 알키닐기의 헤테로 형태에 대한 전형적인 바람직한 사이즈는 대응하는 하이드로카빌기에 대한 것과 동일하고, 헤테로 형태에 존재할 수 있는 치환기는 하이드로카빌기에 대하여 상술한 것과 동일하다. 화학 안정성을 위해, 달리 언급하지 않는 한, 이러한 기는 또한 옥소기가 니트로기 또는 술포닐기에서와 같이 N 또는 S 상에 존재하는 것을 제외하고는, 2개 이상의 인접 헤테로 원자를 포함하지 않는다는 것을 알 수 있다.

<29> 본 명세서에 사용된 "알킬"은 사이클로알킬기 및 사이클로알킬알킬기를 포함하는 반면에, 용어 "사이클로알킬"

은 통상 환 탄소 원자를 통해 연결되어 있는 탄소환식 비방향족기를 나타내도록 본 명세서에서 사용될 수 있고, 용어 "사이클로알킬알킬"은 알킬 링커를 통해 분자에 연결되어 있는 탄소환식 비방향족기를 나타내도록 사용될 수 있다. 유사하게는, "헤테로사이클릴"은 환 멤버로서 적어도 하나의 헤테로 원자를 포함하고, 통상 C 또는 N일 수 있는 환 원자를 통해 분자에 연결되어 있는 비방향족 환상 기를 나타내도록 사용될 수 있으며; "헤테로사이클릴알킬"은 링커를 통해 또 하나의 분자에 연결되어 있는 기를 나타내도록 사용될 수 있다. 사이클로알킬기, 사이클로알킬알킬기, 헤테로사이클릴기, 및 헤테로사이클릴알킬기에 적합한 사이즈 및 치환기는 알킬기에 대하여 상술한 바와 같다. 본 명세서에 사용된 이들 용어는 또한 환이 방향족이 아니면, 하나의 이중 결합 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 환을 포함한다.

<30> 본 명세서에 사용된 "아실"은 카보닐 탄소 원자의 2개의 이용가능한 원자가 위치 중 하나에 결합하는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 또는 아릴알킬 라디칼을 포함하는 기를 포함하고, 헤테로아실은 카보닐 탄소 이외의 적어도 하나의 탄소가 N, O 및 S 중에서 선택되는 헤테로 원자로 치환되어 있는 대응하는 기를 말한다. 따라서, 헤테로아실은 예를 들면, -C(=O)-헤테로아릴-뿐만 아니라, C(=O)OR 및 -C(=O)NR를 포함한다.

<31> 아실기 및 헤테로아실기는 이들이 카보닐 탄소 원자의 오픈 원자가를 통해 결합되어 있는 기 또는 분자에 결합되어 있다. 전형적으로, 이들은 포밀, 아세틸, 피발로일 및 벤조일을 포함하는 C1-C8 아실기; 메톡시아세틸, 에톡시카보닐 및 4-피리디노일을 포함하는 C2-C8 헤테로아실기이다. 아실기 또는 헤테로아실기를 포함하는 이러한 기의 하이드로카빌기, 아릴기, 및 헤테로 원자는 아실기 또는 헤테로아실기의 각각의 대응하는 성분을 일반적으로 적절한 치환기로서 본 명세서에 기재된 치환기로 치환될 수 있다.

<32> "방향족" 부분 또는 "아릴" 부분은 방향족성인 공지된 특성을 갖는 모노사이클릭 또는 융합된 비사이클릭 부분을 의미하며; 이의 예로는 페닐 및 나프틸을 들 수 있다. 유사하게는, "헤테로방향족" 및 "헤테로아릴"은 환 멤버로서 O, S 및 N 중에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 이러한 모노사이클릭 또는 융합된 비사이클릭 환계를 말한다. 헤테로 원자를 포함시키면, 6원환 뿐만 아니라, 5원환의 방향족성을 나타낼 수 있다. 전형적인 헤테로 방향족계는 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 및 이미다졸릴 등의 모노사이클릭 C5-C6 방향족기를 포함하며, 융합된 비사이클릭 부분은 이들 모노사이클릭 기 중 하나를 페닐환 또는 헤테로방향족 모노사이클릭 기로 융합하여, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 피라졸로피리딜, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐 등의 C8-C10 비사이클릭 기를 형성한다. 환계를 통한 전자 분포면에서 방향족성의 특성을 갖는 모노사이클릭 또는 융합환 비사이클릭계는 본 정의에 포함된다. 또한 분자의 나머지 부분에 직접 결합되어 있는 적어도 환이 방향족성의 특성을 갖는 비사이클릭 기를 갖는다. 전형적으로, 환계는 5 내지 12개의 환 멤버 원자를 포함한다. 바람직하게는 모노사이클릭 헤테로아릴은 5 내지 6개의 환 멤버를 포함하고, 비사이클릭 헤테로아릴은 8 내지 10개의 환 멤버를 갖는다.

<33> 아릴 및 헤테로아릴 부분은 할로, C1-C8 알킬, C2-C8 알케닐, C2-C8 알키닐, OR, NR_2, SR, SO_2R, SO_2NR_2, $NRSO_2R$, $NRCONR_2$, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, $CONR_2$, OOCR, COR, 및 NO_2를 포함하여, 각종 치환기로 치환될 수 있으며, 각각의 R은 독립적으로 H, C1-C8 알킬, C2-C8 헤테로알킬, C2-C8 알케닐, C2-C8 헤테로알케닐, C2-C8 알키닐, C2-C8 헤테로알키닐, C6-C10 아릴, C5-C10 헤테로아릴, C7-C12 아릴알킬, 또는 C6-C12 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R은 알킬기에 대하여 상술한 바와 같이 임의로 치환된다.

<34> 유사하게는, "아릴알킬" 및 "헤테로아릴알킬"은 치환되거나 치환되지 않은 포화 또는 불포화 환상 또는 비환상 링커를 포함하여, 알킬렌 등의 연결기를 통해 이들의 결합점에 결합되어 있는 방향족환계 및 헤테로방향족환계를 말한다. 전형적으로, 링커는 C1-C8 알킬 또는 이의 헤테로 형태이다. 이들 링커는 또한 카보닐기를 포함할 수 있으므로, 이들이 아실 또는 헤테로아실 부분으로서 치환기를 제공할 수 있다. 아릴알킬기 또는 헤테로아릴알킬기 중의 아릴환 또는 헤테로아릴환은 아릴기에 대하여 상술한 것과 동일한 치환기로 치환될 수 있다. 바람직하게는, 아릴알킬기는 아릴기에 대하여 상술한 기로 임의로 치환된 페닐환, 및 치환되지 않거나, 1개 또는 2개의 C1-C4 알킬기 또는 헤테로 알킬기로 치환되는 C1-C4 알킬렌을 포함하며, 알킬기 또는 헤테로 알킬기는 임의로 환화되어, 사이클로프로판, 디옥솔란, 또는 옥사사이클로펜탄 등의 환을 형성할 수 있다. 유사하게는, 헤테로아릴알킬기는 바람직하게는 아릴기에 대하여 전형적인 치환기로서 상술한 기로 임의로 치환되는 C5-C6 모노사이클릭 헤테로아릴기, 및 치환되지 않거나, 1개 또는 2개의 C1-C4 알킬기 또는 헤테로 알킬기로 치환되는 C1-C4 알킬렌을 포함하거나, 임의로 치환된 페닐환 또는 C5-C6 모노사이클릭 헤테로아릴, 및 치환되지 않거나, 1개 또는 2개의 C1-C4 알킬기 또는 헤테로 알킬기로 치환되는 C1-C4 헤테로알킬렌을 포함하며, 알킬기 또는 헤테로알킬기는 임의로 환화되어, 사이클로프로판, 디옥솔란, 또는 옥사사이클로펜탄 등의 환을 형성할 수 있다.

<35> 아릴알킬기 또는 헤테로아릴알킬기가 임의로 치환되는 것으로 기재되어 있는 경우에는, 치환기는 기의 알킬 또는 헤테로알킬 부분, 또는 아릴 또는 헤테로아릴 부분에 있을 수 있다. 알킬 또는 헤테로알킬 부분에 임의로 존재하는 치환기는 일반적으로 알킬기에 대하여 상술한 것과 동일하며, 아릴 또는 헤테로아릴 부분에 임의로 존재하는 치환기는 일반적으로 아릴기에 대하여 상술한 것과 동일하다.

<36> 본 명세서에 사용된 "아릴알킬"기는 이들이 치환되어 있지 않은 경우에는 하이드로카빌기이고, 환의 전체 탄소 원자수 및 알킬렌 또는 유사한 링커로 나타낸다. 따라서, 벤질기는 C7-아릴알킬기이고, 페닐에틸은 C8-아릴알킬이다. 상술한 "헤테로아릴알킬"은 연결기를 통해 결합되어 있는 아릴기를 포함하는 부분을 의미하며, 아릴 부분의 적어도 하나의 환 원자 또는 연결기 중의 하나의 원자가 N, O 및 S 중에서 선택되는 헤테로 원자인 점에서 "아릴알킬"과는 다르다. 헤테로아릴알킬기는 환의 전체 원자수 및 결합된 링커에 따라 본 명세서에 기재되며, 이들은 헤테로알킬 링커를 통해 연결되는 아릴기; 알킬렌 등의 하이드로카빌 링커를 통해 연결되는 헤테로아릴기; 및 헤테로알킬 링커를 통해 연결되는 헤테로아릴기를 들 수 있다. 따라서, 예를 들면, C7-헤테로아릴알킬은 피리딜메틸, 페녹시 및 N-피롤릴메톡시를 포함할 것이다.

<37> 본 명세서에 사용된 "알킬렌"은 2가 하이드로카빌기를 의미하며; 이것이 2가이므로, 2개의 다른 기와 함께 결합될 수 있다. 전형적으로, 이는 $-(CH_2)_n-$ (여기서, n은 1 내지 8, 바람직하게는 n은 1 내지 4이다)를 의미하며, 지정되어 있지만, 알킬렌은 또한 다른 기로 치환될 수 있고, 다른 길이로 이루어질 수 있으며, 오픈 원자가는 쇄의 양단에 있을 필요는 없다. 따라서, -CH(Me)- 및 $-C(Me)_2-$는 사이클로프로판-1,1-디일 등의 환상 기일 수 있지만, 알킬렌으로도 명명될 수 있다. 알킬렌기가 치환되는 경우에는, 치환기는 전형적으로 본 명세서에 기재된 알킬기에 존재하는 것을 포함한다. 일반적으로, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아실기, 또는 아릴기 또는 아릴알킬기, 또는 치환기 내에 포함되는 이들 기 중 하나의 헤테로 형태는 그 자체가 추가의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다. 이들 치환기의 특성은 치환기가 달리 기재되지 않으면 최초의 치환기 자체에 관해 인용된 것과 유사하다. 따라서, 예를 들면, R^7이 알킬인 실시형태의 경우에는, 이러한 알킬은 이것이 화학적 의미를 갖는 경우에 R^7에 대한 실시형태로서 기재된 나머지의 치환기로 임의로 치환될 수 있으며, 이것이 알킬 자체에 대하여 주어진 사이즈 한계를 떨어뜨리지 않는 경우에는, 예를 들면 알킬 또는 알케닐로 치환되는 알킬은 이들 실시형태에 관한 탄소 원자수의 상한치를 단순히 연장한 것으로, 본 발명의 범위에 포함되지 않는다. 그러나, 아릴, 아미노, 알콕시, =O 등으로 치환되는 알킬은 본 발명의 범위 내에 포함되며, 이들 치환기의 원자는 본 명세서에 기재된 알킬기, 알케닐기 등을 나타내는데 사용되는 수에 계산되지 않는다. 치환기의 수가 지정되어 있지 않는 경우에는, 각각의 이러한 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아실기, 또는 아릴기는 이의 이용가능한 원자가에 따라 다수의 치환기로 치환될 수 있고, 특히 이들 기는 예를 들면, 이용가능한 이의 특정 원자가 또는 전체 원자가로 플루오르 원자로 치환될 수 있다.

<38> 본 명세서에 사용된 "헤테로 형태"는 알킬, 아릴, 또는 아실 등의 기의 유도체를 말하며, 특정의 카보사이클릭 기의 적어도 하나의 탄소 원자는 N, O 및 S 중에서 선택되는 헤테로 원자로 치환되어 있다. 따라서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아실, 아릴, 및 아릴알킬의 헤테로 형태는 각각 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로아실, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬이다. 옥소기가 N 또는 S에 결합되어, 니트로기 또는 술포닐기를 형성하는 것을 제외하고는, 2개 이하의 N, O 또는 S 원자는 통상 연속적으로 연결되는 것을 알 수 있다.

<39> 본 명세서에 사용된 "임의로 치환된"은 기재된 특정 기 또는 기들이 비수소 치환기를 갖지 않거나, 기 또는 기들이 하나 이상의 비수소 치환기를 가질 수 있음을 나타낸다. 달리 명시하지 않는 한, 존재할 수 있는 이러한 치환기의 전체 수는 기재된 기의 비치환 형태에 존재하는 H 원자의 수와 동일하다. 임의의 치환기가 카보닐 산소 (=O) 등의 이중 결합을 통해 결합되는 경우에는, 기는 2개의 이용가능한 원자가를 차지하므로, 따라서 포함될 수 있는 치환기의 전체 수는 감소된다.

<40> 본 명세서에 사용된 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다. 플루오로 및 클로로는 종종 바람직하다.

<41> 본 명세서에 사용된 "아미노"는 NH_2를 의미하나, 아미노가 "치환된" 또는 "임의로 치환된"으로 기재되어 있는 경우에는, 이 용어는 각각의 R' 및 R"이 독립적으로 H이거나, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아실기, 아릴기, 또는 아릴알킬기, 또는 이들 기 중 하나의 헤테로 형태인 NR'R"을 포함하며, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아실, 아릴, 또는 아릴알킬기, 또는 이들 기 중 하나의 헤테로 형태는 대응하는 기에 적합한 것으로서 본 명세서에 기재된 치환기로 임의로 치환된다. 이 용어는 또한 R' 및 R"가 함께 결합되어, 포화, 불포화 또는 방향족이고, 환 멤버로서 N, O 및 S 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3 헤테로 원자를 포함하며, 알킬기에 적합한 것으로

기재된 치환기로 임의로 치환되는 3원환 내지 8원환을 형성하거나, NR'R"가 방향족기인 경우에는, 헤테로아릴기에 전형적인 것으로 기재된 치환기로 임의로 치환된다.

<42> 본 발명의 화합물은 피리미딘환을 포함하고, 또 하나의 6원 방향족환은 피리미딘의 C5 및 C6 위치에 융합된다. 피리미딘의 C2 위치는 일반식 (I)에서 Ar로 불리우는 임의로 치환된 페닐기로 차지된다. 피리미딘의 C4 위치는 질소 링커에 의해 피리딘환의 C-4 탄소에 연결된다. 피리딘은 피리딜환의 위치 3에서 아미드기로 치환되고, 또한 이의 N 산화물로 산화될 수 있다. 3개 이하의 치환기 J로 임의로 치환된다. 바람직한 실시형태에 있어서, 피리딘은 산화되지 않는다 (m=0).

<43> 치환기 J는 달리 차지되는 것을 명시하지 않으면 특정 또는 모든 위치에서 일반식 (I)의 피리딘환에 존재할 수 있다. 따라서, 일반식 (I)의 n은 0 내지 3일 수 있다. 다수의 바람직한 실시형태에 있어서는, n은 0이고; 일부의 실시형태에 있어서는 n은 1 또는 2이다.

<44> 일반식 (I)의 J의 전형적인 실시형태는 일반적으로 아릴기에 대하여 치환기로서 본 명세서에 기재된 치환기를 포함한다. J의 바람직한 실시형태는 할로, C1-C4 알킬, OR, SR, 및 NR_2 뿐만 아니라, CF_3 및 CN을 포함하며, 각각의 R은 독립적으로 H 또는 C1-C4 알킬 또는 C1-C4 헤테로알킬이고, 각각의 알킬 또는 헤테로알킬은 알킬기에 대하여 상술한 치환기로 임의로 치환되며, N에 대한 2개의 R 기는 임의로 환화되어, 환 멤버로서 N, O 및 S 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 포함하는 3 내지 8원환을 형성할 수 있다. 할로, 메틸, 메톡시 및 CF_3는 존재하는 각각의 J에 대하여 바람직하다.

<45> Ar은 치환될 수 없는 페닐을 나타내지만, 전형적으로 할로, C1-C4 알킬, CN, CF_3, OR, NO_2, COOR, $CONR_2$, SO_2R, NR_2, 및 C1-C8 아실로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 적어도 하나, 바람직하게는 2개 이상의 치환기로 치환되며, 각각의 R은 독립적으로 H, C1-C4 알킬, C1-C8 아실, 또는 C2-C8 헤테로아실이다. 특정 실시형태에 있어서는, Ar은 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

<46> Ar에 대한 치환기는 페닐환 상의 이용가능한 모든 위치에 있을 수 있으나, 종종 하나의 치환기는 Ar이 이를 통해 피리미딘환에 연결되는 원자에 인접하는 환 위치를 차지한다. 편의상, 일반식 (I)의 피리미딘환에 결합되어 있는 페닐환의 위치는 위치 1로 명명되고, 페닐환 상의 다른 위치는 그 위치에 관하여 넘버링된다. 바람직한 실시형태는 종종 페닐의 위치 2에 존재할 수 있는 적어도 하나의 할로 치환기로 치환되는 페닐환으로서 Ar을 갖는다. 바람직한 실시형태는 둘다 할로일 수 있는 2개의 기로 치환된는 페닐환을 포함한다. 2,5-디할로 페닐은 종종 특히 바람직하고, 특히 각각의 할로가 F 또는 Cl이 바람직하며, 2-플루오로-5-클로로페닐이 특히 바람직하다.

<47> 일반식 (I)의 피리딘환 상의 카복사미드는 치환기 R^1 및 R^2를 특히 3 위치에서 피리딜환에 결합시킨다. R^1 및 R^2의 선택은 TGFβ 저해제 화합물의 고유 활성에 대한 이의 효과에 중요하며, 또한 생체 이용률에 관련된 이들의 특성에 크게 영향을 미칠 수 있다. 일부의 실시형태에 있어서는, R^1은 H, OH, 또는 NH_2이고; 다른 실시형태에 있어서는, R^1은 임의로 치환된 알킬기, 헤테로알킬기, 알콕시기, 아미노기, 아실기, 헤테로아실기, 아릴기, 아릴알킬기, 헤테로아릴기, 또는 헤테로아릴알킬기이다. 전형적으로, R^1은 C1-C8 알콕시, 아미노, C1-C8 알킬, C2-C8 헤테로알킬, C6-C10 아릴, C5-C10 헤테로아릴, C7-C12-아릴알킬, 또는 C6-C12 헤테로아릴알킬이고, H를 제외한 상술한 각각의 기는 이러한 기에 적합한 치환기로서 본 명세서에 기재된 치환기로 임의로 치환된다. R^1을 포함하는 기에 대한 바람직한 치환기로는 할로, OH, NH_2, C1-C8 알킬, C2-C8 헤테로알킬, CN, 모노- 및 디-(C1-C8)-알킬 아민, COOR, $CONR_2$, -NC(O)R, -C(O)NR_2, -NRC(O)OR, SO_2R, SO_2NR_2를 들 수 있으며, 이용가능한 원자가가 허용되는 경우에는, =O, =N-OR, =N-CN, 및 =N-R이다. 이들 치환기의 각각의 R은 독립적으로 H, C1-C8 알킬, C2-C8 헤테로알킬, C6-C10 아릴, C5-C10 헤테로아릴, C1-C8 아실 또는 C2-C8 헤테로아실이다. R^1의 바람직한 실시형태로는 H, C1-C8 알콕시, NH_2, C1-C8 알킬 및 C2-C8 헤테로알킬을 들 수 있고, 각각의 알킬 또는 헤테로알킬은 이와 같이 임의로 치환된다. 전형적으로, R^1 및 R^2 중 많아야 1개가 H이므로, 다수의 실시형태에 있어서는 아미드는 이차 또는 삼차 아미드이다.

<48> 일반식 (I)의 화합물에 있어서, R^2는 H, 또는 임의로 치환된 알킬기, 아실기, 헤테로아실기, 아릴기, 헤테로아

릴기, 아릴알킬기, 또는 헤테로아릴알킬기이다. 일부의 실시형태에 있어서, R^2는 H 또는 C1-C8 알킬기이고, 다른 실시형태에 있어서는 C1-C8 아실기 또는 C2-C8 헤테로아실기 또는 C7-C12 아릴알킬기 또는 C6-C12 헤테로아릴알킬기이며; 이들 실시형태의 각각에 있어서는 R^2는 H 이외의 것이고, R^2로 나타내는 기는 R^1에 대하여 상술한 치환기로 임의로 치환된다. 더욱 바람직한 실시형태는 R^2가 H, 또는 임의로 치환된 C1-C8 알킬을 나타내는 것으로, R^2 = H인 것이 종종 바람직하다. R^2가 H 이외의 것인 경우에 R^2에 대하여 바람직한 치환기로는 할로, OR, NR_2, COOR, 및 $CONR_2$를 들 수 있고, 각각의 R은 독립적으로 H, C1-C4 알킬, 또는 C1-C4 헤테로알킬이다.

<49> 일부의 실시형태에 있어서는, $C(O)NR^1R^2$의 R^1 및 R^2는 환화되어, 포화, 불포화, 또는 방향족일 수 있고, 환 멤버로서 N, O 및 S 중에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함할 수 있으며, 치환될 수 있는 3 내지 8원환을 형성할 수 있다. 일부의 바람직한 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 환화되어, R^1 및 R^2가 결합되어 있는 N 이외에도, O 또는 1개의 헤테로 원자를 포함하고, 포화 또는 불포화인 3원 내지 6원환을 형성한다. 다른 바람직한 실시형태에 있어서, R^1 및 R^2는 환화되어, R^1 및 R^2가 결합되어 있는 N 이외에도, O 또는 N인 하나의 헤테로 원자를 포함하는 포화 6원환을 형성한다.

<50> 각각의 경우에, NR^1R^2의 R^1 및 R^2를 연결함으로써 형성되는 환은 이렇게 하여 형성된 환이 비방향족인 경우에는 알킬기에 적합한 치환기로서 본 명세서에 기재되는 치환기, 또는 R^1 및 R^2를 연결함으로써 형성되는 환이 방향족인 경우에는 아릴기에 대하여 상술한 치환기로 임의로 치환된다. 환화되는 경우에 R^1 및 R^2로 형성되는 환에 대한 바람직한 치환기로는 C1-C4 알킬, OR, NR_2, COOR, $CONR_2$, =O, 페닐, 및 페닐-$(CH_2)_{1-4}$-를 들 수 있고, 각각의 R은 독립적으로 H, 또는 알킬기에 적합한 치환기로서 상술한 기로 임의로 치환되는 C1-C4 알킬이며, 각각의 페닐은 아릴기에 적합한 치환기로서 상술한 치환기로 임의로 치환된다.

<51> 특정 실시형태에 있어서, R^1 또는 R^2는 C=O, S=O, P=O 또는 C=N을 포함하는 적어도 하나의 부분구조(substructure)를 포함하고, 일부의 실시형태에 있어서는 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 -OH 또는 -NH, 또는 수소결합 수용체로서 작용할 수 있도록 아실화되지 않은 삼차 아민을 포함한다. 아미드 부분의 대사에 대한 퍼텐셜을 감소시키도록 선택되는 특정 실시형태에 있어서는, R^2는 H이고, $-C(=O)-NR^1R^2$로서 일반식 (I)에 나타내는 아미드기는 일반식 $-C(O)-NH-CH_2-CH(OH)-R$ (여기서, R은 H, 또는 치환될 수 있는 하이드로카빌기이다)으로 되어 있지 않다. R^1 및/또는 R^2로 존재할 수 있는 부분구조의 예로는 단당류 유도체, 아미딘, 옥심, 구아니딘, 시아노구아니딘을 포함하여, 에테르, 아민, 알콜, 에스테르, 아미드, 카바메이트, 케톤, 술폰, 술폰아미드, 포스페이트 에스테르, 폴리하이드록실화된 알킬기 또는 사이클로알킬기 등을 들 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, 이러한 극성기 중, 적어도 1개, 바람직하게는 2개는 일반식 (I)의 화합물에 포함된다. 일반식 (I)의 B는 H 또는 C1-C8 임의로 치환된 아실기일 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, B는 H이다. B가 아실기인 경우에는, 화합물은 아실기를 분해하는 대사적 또는 화학적 가수분해시에 B가 H인 화합물을 방출하도록 프로드러그로서 작용할 수 있다.

<52> 일반식 (I)의 W, X, Y 및 Z 각각은 독립적으로 CH, CJ 또는 N이나, 단, W, X, Y 및 Z 중 2개 이하는 N을 나타낸다. 따라서, W 및 Z가 결합되어 있는 피리미딘환 탄소 원자와 함께, W, X, Y 및 Z의 조합으로, 방향족인 6원환을 형성한다. 일부의 바람직한 실시형태에 있어서, W, X, Y 및 Z 중 적어도 하나는 N이고, 이들 실시형태 중 일부에 있어서는, W, Z 중 적어도 하나는 N이다. 특정 실시형태에 있어서, Z는 N이고, W, X 및 Y 각각은 독립적으로 CH 또는 CJ를 나타내며, 다른 실시형태에 있어서는 W 및 Z는 각각 N이고, X 및 Y는 각각 CH 또는 CJ를 나타낸다. 일부의 실시형태는 각각 독립적으로 CH 또는 C-J를 나타내는 W, X, Y 및 Z를 가지므로, 피리미딘환과 함께 취해, 퀴나졸린 핵을 형성하는 탄소환을 형성한다. W, X, Y 및 Z를 포함하는 환의 각 실시형태는 본 명세서에 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

<53> 바람직한 실시형태는 W, X 및 Z를 포함하는 융합환이 각각 상술한 바와 같이 임의로 치환되는 페닐 또는 피리딜인 것을 포함한다. 피리딜은 종종 특히 Z 또는 W가 피리딜환 질소를 나타내는 경우에 더욱 바람직하다.

<54> W, X, Y 및 Z를 포함하는 융합환의 또 하나의 바람직한 실시형태는 W 및 Z가 모두 N이고, X 및 Y가 각각 CH 또는 CJ를 나타내는 피라진이다. 일부의 바람직한 실시형태에 있어서, 상술한 바람직한 방향족 융합환은 할로,

임의로 치환된 C1-C8 알킬, COOR, $CONR_2$, OR, 또는 NR_2 등의 적어도 하나의 기로 치환되고, 각각의 R은 독립적으로 H, C1-C8 알킬 또는 C2-C8 헤테로알킬이며, R을 포함하는 알킬 또는 헤테로알킬 각각은 알킬기에 대하여 상술한 치환기로 임의로 치환된다. 따라서, 이들 실시형태에 있어서, W, X, Y 및 Z 중 적어도 하나는 C-J를 나타내고, 다른 것들은 N 또는 CH를 나타낸다. 이러한 실시형태에 있어서, 종종 J가 NH를 나타내는 것이 바람직하고, 특정 실시형태에 있어서, J를 포함하는 NH는 기 C-J의 탄소 원자에 직접 연결되어 있다.

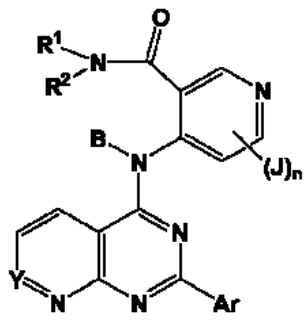
<55> 일반식 (I)의 화합물의 일부의 실시형태에 있어서, Y는 C-J를 나타내고, J는 아민기, 아미드기 또는 카바메이트기를 포함한다. 특히 Z가 N을 나타내는 경우에는, Y는 종종 C-J, 즉 치환 탄소이다. 이러한 실시형태에 있어서 J가 방향족환에 적합한 치환기로서 본 명세서에 주어진 기일 수 있고, 다수의 실시형태에 있어서는 특히 Z가 N을 나타내는 경우에는, Y는 C-J를 나타내며, J는 아민기 또는 치환된 아민기이다. 전형적인 예로는 NH_2, C1-C4 모노알킬아민을 들 수 있고, 알킬기는 예를 들면, C1-C4 알콕시기, 아미노기, C1-C4 알킬아미노기 또는 디-(C1-C4)-알킬아미노기 중 1개 또는 2개로 치환될 수 있다. 각 경우에는, 디알킬아민이 존재할 수 있으면, 치환될 수 있는 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린 등의 환상 기를 나타낼 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, Y가 C-J를 나타내는 경우에는, J는 벤질아미노 치환기 등의 아릴알킬아민기일 수 있고; 벤질기는 페닐 부분이 치환되면, 아릴환에 전형적인 것으로 본 명세서에 기재되어 있는 기, 또는 아릴알킬기의 알킬렌 부분이 치환되면 알킬기에 적합한 기로 치환될 수 있다. 이러한 실시형태에 있어서의 벤질의 페닐환에 바람직한 치환기로는 할로, CF_3, C1-C4 알킬, 및 C1-C4 알콕시를 들 수 있다.

<56> 상술한 바와 같이, 달리 기재되어 있지 않으면, 치환기 내에 포함되는 아릴기, 알킬기, 헤테로아릴기, 헤테로알킬기, 아실기, 헤테로아실기, 아릴알킬기, 또는 헤테로아릴알킬기는 그 자체가 이러한 아릴기, 알킬기, 아실기, 또는 아릴알킬기에 전형적인 것으로 상술한 치환기로 치환될 수 있다. 이들 치환기는 기의 모든 이용가능한 위치, 바람직하게는 1 내지 2개의 위치, 또는 더욱 바람직하게는 단 1개의 위치를 차지할 수 있다.

<57> 2개의 치환기가 이것에 한정되지 않으나, 아민 또는 아미드의 NR_2 등의 단일 원자에 존재하는 경우에는, 2개의 치환기는 함께 결합되어, 화학적으로 적당한 환을 형성할 수 있다. 이러한 환은 포화 또는 불포화될 수 있고, 또한 환을 형성하도록 연결되는 치환기에 치환이 허용되는 경우에 치환될 수 있다. 하나의 N에 대한 R^1 및 R^2 또는 2개의 R 기가 환화되어, 포화 또는 불포화일 수 있고, N, O 및 S 중에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함할 수 있으며, 환을 형성하도록 연결되는 치환기 또는 R기에 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있는 3 내지 8원환을 형성할 수 있다.

<58> 일반식 (I)에 나타낸 것을 포함하여, 아릴 또는 환상 부분, 특히 페닐 부분이 임의로 적어도 2개의 치환기를 포함할 수 있는 경우에는, 이들 치환기가 환의 인접 위치를 차지하거나, 단일 원자 상에 있으면, 이들은 또한 함께 결합하여, N, O 및 S 중에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하는 5원 내지 7원 탄소환 또는 복소환을 형성할 수 있다. 이러한 환의 예로는 페닐환에 융합되는 디옥솔란; 피리딘환에 융합되는 옥사졸; 1,2-디올 또는 1,3-디올의 아세토나이드; 및 환상 케탈을 들 수 있다.

<59> 본 발명의 일실시형태는 일반식 (II)의 피리도[2,3-d]피리미딘 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그에 관한 것이다:



(II)

<60>

<61> 상기식에서,

<62> R^1은 H 또는 OH, 또는 임의로 치환된 알킬기, 알콕시기, 헤테로알킬기, 아미노기, 아실기, 헤테로아실기, 아릴

기, 아릴알킬기, 헤테로아릴기, 또는 헤테로아릴알킬기를 나타내고;

<63> R^2는 H, 또는 임의로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 아실, 헤테로아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로아릴알킬을 나타내며;

<64> B는 H, 또는 치환되거나 치환될 수 없는 C1-C8 아실기를 나타내고;

<65> Y는 C-H 또는 C-J이며;

<66> Ar은 임의로 치환된 페닐환을 나타내고;

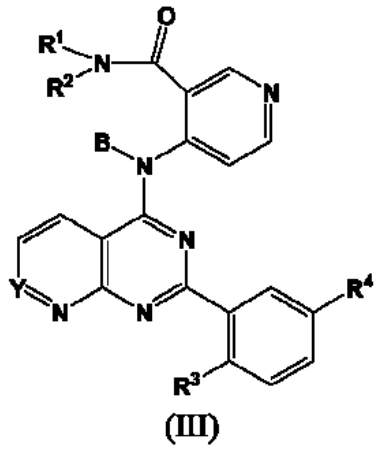
<67> 각 J는 독립적으로 할로, OH, SH, 또는 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 아실, 헤테로아실, 또는 헤테로아릴, 또는 NR^1R^2, NO_2, CN, CF_3, COOR, $CONR_2$, 또는 SO_2R을 나타내며, 각 R은 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아실기, 아릴기, 헤테로알킬기, 헤테로알케닐기, 헤테로알키닐기, 헤테로아실기 또는 헤테로아릴기이고;

<68> NR^1R^2의 R^1 및 R^2는 환화되어, 포화, 불포화, 또는 방향족일 수 있고, 환 멤버로서 N, O 및 S 중에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하며, 임의로 치환되는 3 내지 8원환을 형성할 수 있고;

<69> n은 0 내지 3이다.

<70> 본 발명의 또 다른 실시형태는 일반식 (III)의 피리도[2,3-d]피리미딘 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그에 관한 것이다:

<71>



(III)

<72> 상기식에서,

<73> R^1은 H 또는 OH, 또는 임의로 치환된 알킬기, 알콕시기, 헤테로알킬기, 아미노기, 아실기, 헤테로아실기, 아릴기, 아릴알킬기, 헤테로아릴기, 또는 헤테로아릴알킬기를 나타내고;

<74> R^2는 H, 또는 임의로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 아실, 헤테로아실, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로아릴알킬을 나타내며;

<75> B는 H, 또는 치환되거나 치환될 수 없는 C1-C8 아실기를 나타내고;

<76> Y는 C-H 또는 C-J이며;

<77> R^3는 H 또는 할로를 나타내고;

<78> R^4는 할로를 나타내며;

<79> 각 J는 독립적으로 할로, OH, SH, 또는 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 아실, 헤테로아실, 또는 헤테로아릴, 또는 NR^1R^2, NO_2, CN, CF_3, COOR, $CONR_2$, 또는 SO_2R을 나타내며, 각 R은 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아실기, 아릴기, 헤테로알킬기,

헤테로알케닐기, 헤테로알키닐기, 헤테로아실기 또는 헤테로아릴기이다.

<80> 본 발명의 화합물은 염산, 황산, 브롬화수소산 또는 인산 등의 무기산의 염, 또는 아세트산, 타르타르산, 숙신산, 벤조산, 살리실산, 시트르산, 알킬술폰산, 아릴술폰산, 글루쿠론산 등의 유기산의 염을 포함하여, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염의 형태로 공급될 수 있다. 카복실 부분이 본 발명의 화합물에 존재하는 경우에는, 상기 화합물은 또한 나트륨, 칼륨, 또는 암모늄염 등의 약제학적으로 허용가능한 양이온을 갖는 염으로서 공급될 수 있다. 본 발명의 화합물은 대상에게 투여될 경우에 본 발명의 화합물을 방출하도록 디자인되는 "프로드러그"의 형태로도 공급될 수 있다. 프로드러그 디자인은 당업계에 공지되어 있으며, 본 발명의 화합물에 포함되는 치환기에 따른다. 예를 들면, 술프히드릴을 포함하는 치환기는 내인성 효소 또는, 예를 들면, 대상의 특정 수용체 또는 위치를 타겟으로 하는 효소에 의해 제거될 때까지 상기 화합물을 생물학적으로 불활성을 띠게 하는 담체에 결합될 수 있다. 유사하게는, 에스테르 및 아미드 결합은 본 발명의 범위 내에서 활성 분자 상의 하이드록실기, 아미노기 또는 카복실기를 마스크하도록 사용될 수 있고, 이러한 기는 생체 내에서 효소적으로 분해되어, 활성 분자를 방출할 수 있다. 일반식 (I)과 구체적으로 관련하여, B는 생체 내에서 적절한 비율로 가수분해하는 이의 능력에 선택되는 아실기를 나타낼 수 있으므로; B는 아세틸 또는 포밀일 수 있거나, 또는 일반식 (I)의 B-N은 아미노산의 카복실레이트로 형성되는 아미드 또는 디펩티드일 수 있으며, 각각은 일반식 (I)의 2개의 헤테로아릴환에 의해 플랭크 (flank)되는 질소로부터 용이하게 가수분해된다. 따라서, B가 아실기인 이러한 아미드는 B가 H인 일반식 (I)의 화합물을 배달하기 위한 프로드러그로서 적합하다.

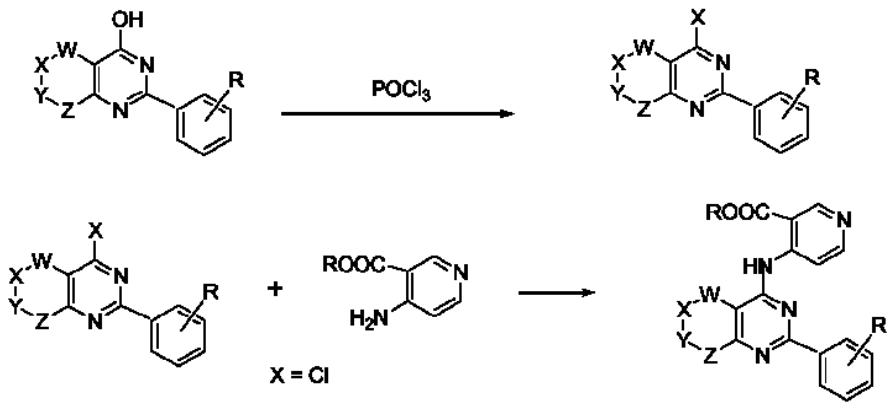
<81> 본 발명의 화합물의 치환기가 키랄 중심 또는 회전 이성질체 (아트로프 이성질체)를 포함하는 경우에는, 본 발명은 분리된 입체 이성질체 및 이들 입체 이성질체의 혼합물의 성분으로서 이들의 각각의 입체 이성질체를 포함한다. 이러한 입체 이성질체의 혼합물은 라세미 화합물이거나, 단일 키랄 중심이 존재하는 한 쌍의 에난티오머 중 하나의 에난티오머가 풍부할 수 있다. 하나 이상의 입체 이성질 중심이 존재하는 경우에는, 본 발명은 어느 쪽도 하나의 입체 이성질체가 풍부하지 않거나, 어느 쪽이든 또는 각각의 중심이 하나의 입체 이성질체가 풍부한 혼합물을 포함한다.

<82> 본 발명의 화합물의 합성:

<83> 본 발명의 화합물을 제조하는데, 다수의 합성 경로가 사용될 수 있다. 일반적으로, 이들은 당업계에 공지된 반응을 이용하여, 통상적인 출발물질로부터 합성될 수 있다. 다수의 본 발명의 화합물의 합성에 적합한 구체적인 경로 및 반응은 각각 이러한 방법을 구체적으로 개시하기 위해 참조로 포함되는 미국 특허 제6,476,031호, PCT 특허 공개 제WO 2004/024159호, 미국 특허 공개 제US2005/0004143 A1호, 및 PCT 특허 공개 제US2004/032430호에 기재되어 있다. 전형적으로, 융합환계는 W, X, Y 및 Z를 포함하는 일반식 (I)의 환에 대응하는 아릴환으로부터 구성되며, 상기 아릴환은 아민을 도입하도록 사용될 수 있는 이탈기 또는 아민기에 인접하는 아실화기를 가질 것이다.

<84> 방향족환의 아실화기를 사용하여, 페닐 아미딘을 아실화하며, 이 페닐 아미딘의 페닐기는 일반식 (I)의 Ar에 대응한다. 그 다음에, 환화 반응을 공지된 조건하에서 행하여, 4-하이드록시피리미딘을 갖는 융합환계를 제조한다. 이러한 축합의 일례는 하기 반응도식 5에 예시되어 있다. 그 다음에, 하이드록실기를 할로 (예를 들면, Cl 또는 I)로 전환시키는데, 이는 반응도식 1에 도시된 바와 같이, 4-아미노피리딘 유도체로 치환된다.

<85> 반응도식 1: 4-아미노피리딘을 비사이클릭 피리미딘에 결합시키기 위한 일반적인 방법



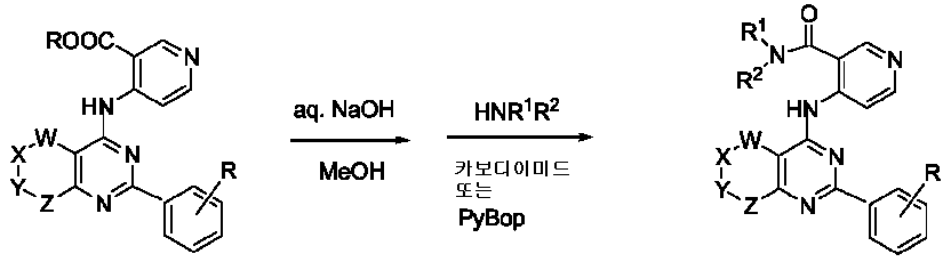
<86>

<87> 반응도식 1은 4-하이드록시 피리미딘이 4-할로 피리미딘으로 전환된 다음에, 4-아미노피리딘에 결합하는 방법을

나타낸다. 커플링은 팔라듐 촉매를 사용하여 행하고, 경우에 따라서는 4-클로로 피리미딘 유도체로 행해질 수 있으나, 경우에 따라서는 4-요오도 유도체로 행해졌다.

<88> 피리딘을 피리미딘에 가하는 경우에는 필요한 3-카복사미드기가 4-아미노피리딘에 존재할 수 있거나, 피리딜기는 반응도식 1에 예시된 바와 같이 3 위치에 에스테를 포함할 수 있다. 이 경우, 에스테르는 염기로 가수분해되어, 피리딘기가 도입된 후에 카복실산을 형성할 수 있다. 이러한 카복실산은 반응도식 2에 예시된 바와 같이 아미드 결합을 형성하기 위해 당업계에 공지된 방법에 의해 다종다양한 아민기에 용이하게 결합된다. 이용가능한 다종다양한 아민 및 이러한 아미드 생성 반응의 일반성 때문에, 이러한 방법은 경이적으로 다양한 본 발명의 화합물에 접근할 수 있다.

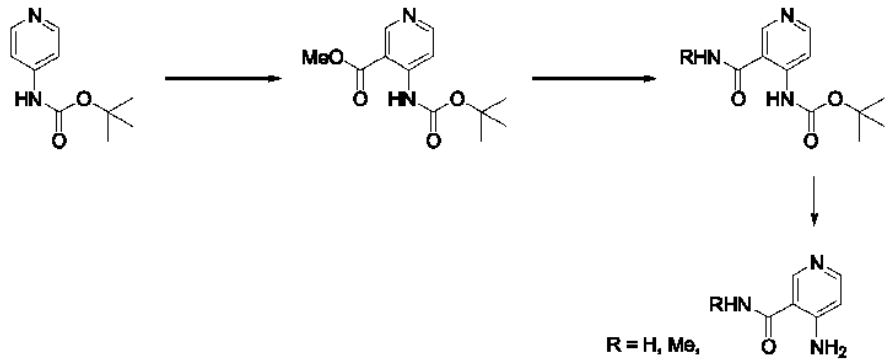
<89> 반응도식 2: 에스테르의 일반식 (I)의 카복사미드로의 전환



<90>

<91> 택일적으로, 아미드는 피리미딘에 결합되기 전에, 피리딘환에 형성될 수 있다. 이러한 3-카복사미드-4-아미노 피리딘의 제법은 반응도식 3a 및 3b에 도시되어 있다.

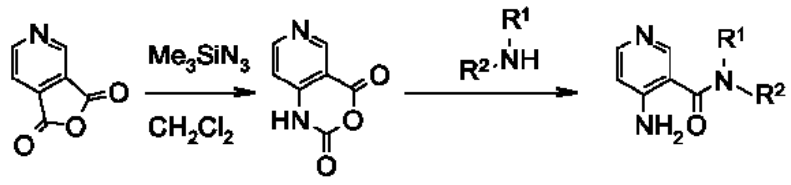
<92> 반응도식 3a: 3-카복사미드-4-아미노 피리딘의 제법



<93>

<94> 반응도식 3a는 피리딜 핵을 제조하여, 추가로 그 위에 치환을 행하는 경로를 제공한다. R 치환기가 상기 반응도식에서는 수소 또는 메틸로서 예시되어 있지만, 이는 R^1 및 R^2의 정의하에 기재된 다른 치환기도 포함할 수 있다.

<95> 반응도식 3b: 3-카복사미드-4-아미노피리딘의 대체 제법

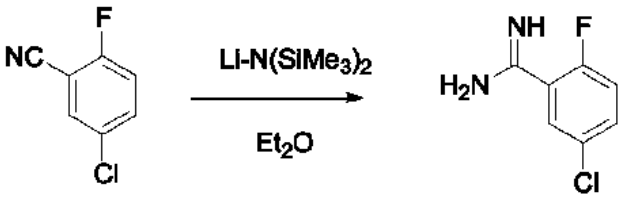


<96>

<97> 3-카복사미드-4-아미노 피리딘을 제조하는 대체법은 아자이사토산 무수물 (azaisatoic anhydride)을 이용하는 반응도식 3b에 예시되어 있다.

<98> 이러한 접근법에 요구되는 출발물질을 제조하는데 다수의 방법이 사용될 수 있다. 예를 들면, 반응도식 5에는 상술한 바와 같이 최종 생성물로 변환될 수 있는 방향족환에 융합되는 피리미딘의 제법이 예시되어 있다. 출발물질인 아미딘은 반응도식 4에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다.

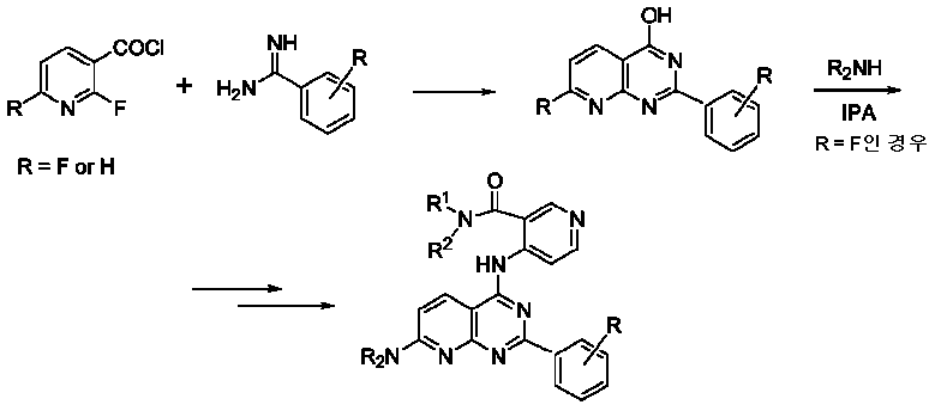
<99> 반응도식 4: 아릴 아미딘의 제법



<100>

<101> 반응도식 5는 Z가 N을 나타내는 일반식 (I)의 융합환 화합물이 적절한 피리딘 유도체 및 페닐 아미딘으로부터 제조될 수 있는 전체 시퀀스를 나타낸다. 또한 합성된 후에 이러한 타입의 적절히 치환된 화합물이 추가로 변형되어, 다른 일반식 (I)의 화합물을 제조할 수 있는 방법을 예시한다.

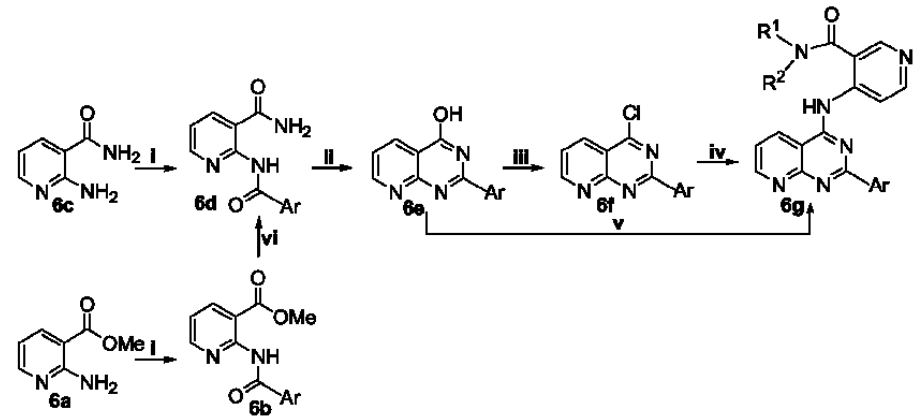
<102> 반응도식 5: 방향족환에 융합되는 피리미딘의 제법



<103>

<104> 반응도식 1 내지 5에 예시되는 프로세스의 중간체로부터, 다른 화합물도 적절한 출발물질을 선택함으로써 제조될 수 있다. 예를 들면, 당업계에 공지된 바와 같이, 반응도식 5의 다양한 추가된 치환기를 제공하기 위해, 아민 이외에 다른 친핵체를 플루오라이드와 치환하도록 사용될 수 있다. 또한, 비스-(p-메톡시벤질)아민 등의 보호 아민은 플루오라이드 치환기와 치환하도록 사용될 수 있고, 보호 아민은 탈보호되고, 추가로 융합환의 추가된 아민 치환기의 R 기를 변화시키도록 아실화 또는 알킬화 등의 공지의 반응에 의해 변형될 수 있다. 따라서, R_2NH가 비스-(p-메톡시벤질)아민인 경우에는, 반응도식 5의 R_2N는 비스(p-메톡시벤질)아민을 나타내고; p-메톡시벤질기는 환원 또는 강산 처리 등의 공지의 방법에 의해 분해되어, NH_2를 남기며, 당업계에 공지된 방법에 의해 유도체화될 수 있다.

<105> 반응도식 6: 피리도[2,3-d]피리미딘의 제법

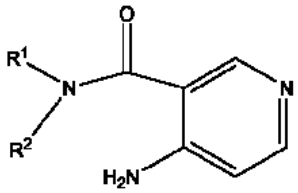


<106>

<107> 상술한 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물 등의 피리도[2,3-d]피리미딘인 일반식 (I)의 화합물도 하기 반응도식에 개략적으로 기술한 바와 같이 제조될 수 있으며, 얻어진 피리도[2,3-d]피리미딘은 일반식 (6g)으로 나타낸다.

<108> 메틸 2-아미노-3-피리딘카복실레이트(6a)를 클로로포름 또는 피리딘 등의 적절한 용매의 존재하에 아로일 클로라이드와 반응시켜, 2-아로일아미노피리딘-3-카복실레이트(6b)를 얻는다. 후자의 카복실레이트 (6b)를 예를 들면, 출발물질인 카복실레이트를 암모니아와 반응시켜, 2-아실아미노피리딘-3-아미드 (6d)로 전환시킨다. 또는, 2-아미노-3-피리딘아미드 (6c)를 직접 아로일화 (aroylation)하여, 2-아실아미노피리딘-3-아미드 (6d)를 얻을 수 있다.

<109> 그 다음에, 2-아실아미노피리딘-3-아미드 (6d)를 염기를 가해 환화시켜, 일반식 (6e)의 피리도[2,3-d]피리미딘-4-올 유도체를 생성시킨다. 그 다음에, 후자의 알콜기를 클로로포름, 디클로로에탄 또는 테트라하이드로푸란 (THF) 등의 적절한 용매 중에서, 바람직하게는 촉매량의 디메틸포름아미드 (DMF)의 존재하에 염화티오닐 등의 할로겐화제를 사용하여 할로겐으로 치환할 수 있다. 이어서, 이렇게 하여 얻어진 중간체 (6f)를, 바람직하게는 적절한 염기, 예를 들면 TEA 또는 DIPEA 등의 삼차 아민의 존재하에 DCM, THF 또는 DMF 등의 유기 용매 중에서 일반식:

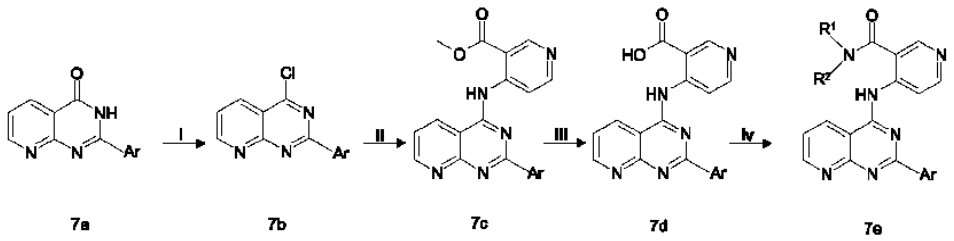
<110> 

<111> 의 아미노피리딘아미드와의 친핵성 치환 반응에 의해 원하는 최종 생성물 (6g)로 전환시킨다.

<112> 또는, 2-아로일아미노피리딘-3-아미드 (6e)를, 이전의 단락에 상술한 바와 같이, 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP)의 존재하에, (6e)를 이전의 단락에 기재된 아미노피리딘아미드, 즉 적절한 염기, 특히 TEA 또는 DIPEA 등의 삼차 아민과 반응시켜, 원 포트법 (one-pot procedure)으로 일반식 (II)의 피리도[2,3-d]피리미딘으로 전환시킬 수 있다.

<113> 반응도식 7: 피리도[2,3-d]피리미딘의 제법

<114> 이하 일반식 (7e)으로 나타내는 피리도[2,3-d]피리미딘인 일반식 (I)의 화합물도 예를 들면, DMF 등의 용매 중에서 염화티오닐과의 할로겐화 반응에 의해 대응하는 피리도피리미디논 (7a)으로부터 제조될 수 있다. 후속 단계에서, (7b)의 할로기 (특히, 클로로)는 상술한 바와 같이 아미노피리딘아미드로 치환된다. 이 반응에서의 피리미딘 아민은 메틸 에스테르 등의 4-아미노니코틴산 알킬 에스테르일 수 있으며, 치환반응 후에, 대응하는 산 (7d)으로 전환된 다음에, 카보디이미드 또는 PyBOP 등의 아미드 생성제를 사용하여 아민 HNR^1R^2와 축합된다.

<115> 

<116> 피리딘 N-옥사이드를 원하는 경우에는, 본 발명의 피리딘 화합물은 예를 들면, 메타-클로로퍼옥시벤조산 또는 과아세트산 등의 통상적으로 공지된 산화제를 이용하여, N-옥사이드로 산화될 수 있다.

<117> 투여 및 용도:

<118> 본 발명의 화합물은 섬유증식 등의 과잉 TGFβ 활성을 특징으로 하는 증상과 관련된 증상을 치료하는데 유용하다. 따라서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그 형태도 TGFβ의 과잉 활성을 특징으로 하는 증상에 관하여, 인간을 포함하여, 포유동물의 예방적 또는 치료상의 처치용 약제의 제조에 유용하다.

<119> TGFβ 저해 활성은 섬유증식성 질환을 치료하고, 콜라겐 혈관 장애를 치료하며, 섬유증식성 증상과 관련된 안질환을 치료하고, 과도한 반흔을 벤트 (vent)하며, 신경학적 상태를 치료하고, TGFβ 저해제를 타겟으로 하는 다른 증상을 치료하며, 관동맥 혈관 형성술 후에 재협착을 유발하여 수반하는 과도한 반흔을 예방하고, 심근 경색 및 진행성 심부전 후에 발생되는 심장 섬유증을 예방하며, 고혈압성 혈관 장애, 및 켈로이드 형성 또는 외과 창

상 및 외상성 열상을 포함하여 외상의 치유시에 생기는 비후성 반흔에 유용하다.

<120> TGFβ 생성을 특징으로 하는 신경학적 상태는 외상성 상해 및 저산소증 후의 CNS 상해, 알츠하이머병, 및 파킨슨병을 포함한다. TGFβ 저해제의 가능한 임상 표적인 다른 증상은 골수 섬유증, 방사선 치료로 인한 조직 비후, 비용종증, 폴립 수술, 간경변, 및 골다공증을 포함한다.

<121> TGFβ 억제에 의해 도움이 되는 질환은 울혈성 심부전, 확장형 심근증, 심근염, 또는 아테롬성 동맥경화증과 관련된 혈관협착증, 혈관 형성술, 또는 외과적 절개 또는 물리적 손상 등의 심장 혈관 질환; 모든 병인의 사구체 신염, 당뇨병성 신장병, 및 고혈압, 사이클로스포린 등의 약물 복용의 합병증, HIV 관련 신장병, 이식 신장병, 만성 요관 폐색증을 포함하는 신장 간질 섬유화의 모든 원인을 포함하는 섬유증 및/또는 경화증과 관련된 신장 질환; 모든 병인으로 인한 간경변, 담도계의 이상, 및 간염 바이러스 또는 기생충 등의 감염에 기인하는 간기능 이상을 포함하는 과도한 반흔 및 진행성 경화증과 관련된 간질환; 성인 호흡 곤란 증후군을 포함하는 가스 교환 또는 폐에 출입하는 공기를 효과적으로 이동시키는 능력의 간접 손해를 갖는 폐섬유증, 특발성 폐섬유증, 또는 매연, 화학약품, 알레르겐 등의 감염물질 또는 중독물질로 인한 폐섬유증, 또는 자기 면역 질환과 관련된 증후군; 전신성 진행성 경화증, 다발성 근염, 경피증, 피부 근염, 근막염, 또는 레이노 증후군, 또는 류머티스성 관절염 등의 관절염 상태를 포함하는 만성 또는 지속성 성질의 모든 콜라겐 혈관 장애; 모든 병인의 증식성 유리체 망막증, 또는 망막 복위술, 수정체 적출, 또는 모든 종류의 배출 과정 등의 안구 수술과 관련된 섬유증을 포함하는 섬유증식성 상태와 관련된 안질환; 외상 또는 외과 창상으로 인한 창상 치유시에 생기는 진피의 과도한 반흔 또는 비후성 반흔 형성; 크론병 또는 궤양성 대장염 등의 만성 염증 또는 외상 또는 외과 창상의 결과로서 유착 형성, 폴립증 또는 폴립 수술 후 상태와 관련된 위장관 이상; 자궁내막증, 난소 질환, 복막 투석, 또는 외과 창상과 관련된 복막의 만성 반흔; 외상 후 상태 또는 저산소 장애, 알츠하이머병, 및 파킨슨병을 포함하여, TGFβ 생성 또는 TGFβ에 대한 증강 감도를 특징으로 하는 신경학적 상태; 물리적 손상 후 상태 또는 외과 수술에 의한 외상, 변형성 관절염 및 류머티스성 관절염을 포함하여, 이동을 방해하고 고통을 산출하기에 충분한 반흔을 수반하는 관절 질환; 및 암을 들 수 있다.

<122> 본 발명의 화합물은 놀랍게도 C형 간염 바이러스 (HCV)에 대하여 활성을 나타내고, 특히 HCV의 복제를 블록한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 C형 간염 바이러스와 관련된 증상을 치료하는데 유용하다.

<123> 따라서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그 형태도 이들 증상을 앓고 있거나 걸릴 위험이 있는 환자의 예방적 또는 치료상의 처치 방법에 유용하다. 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 약제, 특히 HCV 감염과 관련된 증상을 치료하기 위한 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 C형 간염 바이러스와 관련된 증상을 앓고 있거나 걸릴 위험이 있는 인간을 포함한 포유동물의 예방적 또는 치료상의 처치용 약제의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.

<124> TGFβ에 의한 면역 및 감염계의 조절 (Wahl, et al, Immunol. Today (1989) 10:258-61)은 백혈구 동원, 사이토카인 형성 및 림프구 이펙터 기능의 자극, 및 T 세포 서브세트 증식, B 세포 증식, 항체 형성 및 단구 호흡 버스트의 억제를 포함한다. TGFβ는 파이브로넥틴 및 콜라겐을 포함한 세포외 기질 단백질의 과잉 생산을 자극하는 것이다. 또한 이러한 기질 단백질을 분해하는 효소 생산을 억제한다. 알짜 효과는 섬유증식성 질환의 특징인 섬유 조직의 축적이다.

<125> TGFβ는 호모다이머로서 활성을 나타내지만, 잠복 관련 단백질 (LAP)로 불리우는 성숙 호모다이머와 프로리전 (proregion)의 불활성 잠재 복합체로서 세포로부터 합성되어 분비된다. 이들 단백질은 비공유 상호작용을 통해 서로 결합한다 (Lyons and Moses, Eur. J. Biochem. (1990) 187:467). LAP는 종종 잠재 TGFβ 결합 단백질 또는 LTBP's로 불리우는 유전자 산물을 분리시키도록 디술피드 결합된다. 이들 잠재 형태는 성숙 사이토카인, 및 세포외 매트릭스 및 세포 표면에 사이토카인을 타겟하기 위한 수단에 안정성을 제공한다 (Lawrence, Eur. Cytokine Network (1996) 7:363-74). 잠재 복합체의 활성화는 세포로부터의 분비후에 일어나며, 이는 LAP에 대한 플라스민 등의 프로테아제의 작용 (Munger, et al., Kidney Intl. (1997) 51:1376-82), 트롬보스폰딘-1 결합 (Crawford, et al., Cell (1998) 93:1159-70), 및 인테그린 v6에 대한 결합 (Munger, et al., Cell (1999) 319-28)으로 인한 것으로 여겨진다.

<126> αvβ 이외에도, 활성 TGFβ 리간드의 이의 수용체에 대한 결합에 의해 개시되는 시그널을 변환시키는 다양한 세포 표면 단백질/수용체가 있다. 이들은 타입 I, II, III, IV, 및 V를 포함한다. 타입 IV는 뇌하수체에만 존재하는데 반해, 다른 타입은 도처에 존재한다. 타입 I 및 II 수용체에 대한 3개의 아이소형 사이의 결합 친화성은 이들 2개의 수용체가 TGFβ2 보다 TGFβ1 및 TGFβ3를 더 단단히 결합하므로 상이하다 (Massague, Cell (1992) 69:1067-70).

<127> 타입 IV 수용체 또는 엔도글린은 모든 3개의 아이소형에 동등하게 양호하게 결합하는 타입 III 수용체, 베타글리칸과는 대조적으로, 유사한 아이소형 결합 프로파일을 갖는다 (Wang, et al., Cell (1991) 67:797-805; Lopez-Casillas, Cell (1991) 67:785-95). 타입 V 수용체는 IGFBP-3에 결합하고, 타입 I 및 II 수용체와 유사한 활성 키나제 도메인을 갖는 것으로 여겨진다. 타입 I 및 타입 II 수용체의 클로닝은 세포질 세린/트레오닌 키나제 도메인의 존재를 입증하였다 (Wrana, et al., Cell (1992) 71:1003-14; Lin, et al., Cell (1992) 68:775-85; Ibid. 71:1069; Massague, Cell (1992) 69: 1067-70). TGFβ 시그널 경로의 개시는 타입 II 수용체의 세포외 도메인에 대한 TGFβ 리간드의 결합으로 일어난다 (Massague, Ann. Rev. Biochem. (1998) 67:753-91). 그 다음에, 결합 수용체는 타입 I 수용체를 다중결합막 복합체에 채용하고, 그 결과로 구성적으로 활성인 타입 II 수용체 키나제는 타입 I 수용체 키나제를 인산화하여 활성화시킨다. 타입 I 수용체 키나제의 기능은 수용체 관련 공동 전사 인자, smad-2/3를 인산화하여, smad-4에 결합하는 세포질로 방출시킨다. 이는 smad 복합체를 핵으로 이동시키고, Fast-1 등의 DNA-결합 공동 인자와 결합시키며, 특이적 유전자의 인핸서 영역에 결합하여, 전사를 활성화시킨다. 이들 유전자의 발현은 아웃사이드 인 세포 시그널링, 세포 접착, 이동, 및 세포간 전달을 매개하는 증식 반응 또는 세포외 기질 단백질을 조절하는 세포 주기 조절인자의 합성을 유도한다. 본 발명에 유용한 화합물 및 이의 관련 화합물의 투여 및 제형 방법은 증상의 특성, 증상의 중증도, 특정 치료 대상, 및 주치의 판단에 따르며, 제형은 투여 방식에 따를 것이다. 본 발명의 화합물이 소분자이므로, 이는 정제, 캡슐, 시럽 등을 제공하도록 이것과 하나 이상의 적절한 약제학적 부형제를 배합함으로써 경구 투여에 의해 편리하게 투여된다. 경구 투여용으로 적합한 제제는 완충제, 향미제 등의 미량 성분을 포함할 수 있다. 전형적으로, 제제 중의 활성 성분의 양은 전체 제제 중의 5% 내지 95%의 범위이나, 담체에 따라 다양하게 변화될 수 있다. 적절한 담체로는 수크로스, 펙틴, 스테아르산마그네슘, 락토스, 피넛 오일, 올리브 오일, 물 등을 들 수 있다.

<128> 본 발명에 유용한 화합물은 또한 좌약 또는 다른 경점막 비히클을 통해 투여될 수도 있다. 전형적으로, 이러한 제제는 약제학적으로 허용가능한 세정제 등의 점막을 통한 화합물의 통과를 촉진시키는 부형제를 포함할 것이다. 화합물은 또한 건선 등의 국소 증상에 국소적으로 투여되거나, 피부를 침투하도록 된 제제로 투여될 수도 있다. 이들은 공지의 방법에 의해 제형화될 수 있는 로션, 크림, 연고 등을 포함한다. 화합물은 또한 정맥내, 근육내, 피하 또는 복강내 주사를 포함한 주사에 의해 투여될 수 있다. 이러한 용도에 대한 전형적인 제제는 행크스액 (Hank's solution) 또는 링거액 등의 등장 비히클 중의 액체 제제이다.

<129> 다른 제제로는 당업계에 공지된 바와 같이, 비강용 스프레이, 리포솜 제제, 서방 제제 등을 들 수 있다.

<130> 모든 적절한 제제가 사용될 수 있다. 당업계에 공지된 제제의 개요는 문헌에 발견된다 [참조문헌: Remington's Pharmaceutical Sciences, latest edition, Mack Publishing Company, Easton, PA]. 이 매뉴얼의 참고는 당업계에 일상적인 것이다. 본 발명의 화합물의 용량은 환자에 따라 변화하는 다수의 인자에 따라 다를 것이다. 그러나, 일반적으로 일상적인 경구 투약량은 0.001 내지 100 mg/kg 전체 체중, 바람직하게는 0.01 내지 50 mg/kg, 더욱 바람직하게는 약 0.01 mg/kg 내지 10 mg/kg으로 사용될 것이다. 용량은 전형적으로 1일당 적어도 1회 투여되지만, 용법은 치료 증상 및 주치의의 판단에 따라 변화할 것이다. 일부 용도에서는 화합물 또는 조성물은 1일당 수회 투여될 수 있으며, 다른 용도에서는 1일당 1회 보다 빈번하지 않게 투여될 수 있다

<131> 본 발명의 화합물이 각개의 활성 성분, 또는 일반식의 다수의 실시형태의 혼합물로서 투여될 수 있음을 주목해야 한다. 본 발명의 화합물은 단일 치료제로서 또는 다른 치료제와 병용하여 사용될 수 있다. 이들 화합물과 유용하게 혼합될 수 있는 약물로는 천연 또는 합성 코르티코스테로이드, 특히 프레드니손 및 이의 유도체, 면역계의 세포를 타겟하는 모노클로널 항체, 면역 또는 비면역 사이토카인을 타겟하는 항체 또는 가용성 수용체 또는 수용체 융합 단백질, 및 세포 분열, 단백질 합성, 또는 mRNA 전사 또는 번역의 소분자 저해제, 또는 면역 세포 분화 또는 활성화의 저해제를 들 수 있다.

<132> 상술한 바와 같이, 본 발명의 화합물이 인간에게 사용될 수 있지만, 이들은 또한 동물 대상을 치료하는데 있어서 수의용으로도 이용할 수 있다.

<133> 본 발명의 화합물, 특히 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물은 항바이러스 특성을 나타내고, 특히 HCV에 대하여 활성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화합물은 HCV에 의해 감염되는 개인의 치료 및 감염될 위험이 있는 개인의 예방적 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물은 플라비바이러스로 감염된 온혈 동물의 치료시의 용도를 발견할 수 있다. 본 발명의 화합물로 예방되거나 치료될 수 있는 증상은 HCV과, 황열병, 뎅기열 (타입 1 내지 4), 출혈열, 뇌염 (성 루이스 뇌염, 일본 뇌염, 머리 밸리 뇌염), 웨스트 나일 바이러스 및 쿤진 바이러스 등의 다른 병원성 플라비바이러스와 관련된 증상이다. HCV와 관련된 증상은 진행성 간섬유증, 염증, 및 간경변, 말기

간질환, 및 HCC를 유발하는 괴사를 포함한다.

<134> 따라서, 또 하나의 측면에 있어서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같이, 일반식 (I)의 화합물, 및 특히 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 온혈 동물, 특히 인간의 HCV 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 또는, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같이, 일반식 (I)의 화합물, 및 특히 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 온혈 동물, 특히 인간의 HCV 감염과 관련된 증상을 치료하는 방법을 제공한다.

<135> 따라서, 본 발명의 화합물, 및 특히 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물 또는 이의 서브그룹은 상술한 증상에 대한 약제로서 사용될 수 있다. 약제 또는 치료 방법으로서의 상기 용도는 HCV 및 다른 병원성 플라비바이러스와 관련된 증상과 싸우기에 유효한 양을 HCV로 감염된 대상에게 전신 투여하는 것을 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 HCV 및 다른 병원성 플라비바이러스와 관련된 증상을 치료하는데 유용한 약제의 제조시에 사용될 수 있다.

<136> 일실시형태에 있어서, 본 발명은 포유동물의 감염 또는 HCV 감염과 관련된 질환을 치료하거나 싸우기 위한 약제의 제조시의 본 명세서에 기재된 본 발명의 화합물, 및 특히 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물 또는 이의 서브그룹의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 본 명세서에 기재된 본 발명의 화합물, 및 특히 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물 또는 이의 서브그룹의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 플라비바이러스 감염, 또는 플라비바이러스 감염과 관련된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

<137> 또 하나의 실시형태에 있어서, 본 발명은 플라비바이러스, 특히 HCV로 감염된 포유동물의 바이러스 활성을 억제하기 위해 유용한 약제의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 본 발명의 화합물, 및 특히 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물 또는 이의 서브그룹의 용도에 관한 것이다.

<138> 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 플라비바이러스, 특히 HCV로 감염된 포유동물의 바이러스 활성을 억제하기 위해 유용한 약제의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물 또는 이의 서브그룹의 용도에 관한 것으로, 상기 플라비바이러스 또는 HCV는 이들의 복제가 억제된다.

<139> 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 본 발명의 화합물, 특히 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물, 및 다른 항HCV 화합물의 배합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 본 발명의 화합물, 특히 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물, 및 다른 항HCV 화합물의 배합물을 투여하는 것을 포함하는, HIV 감염 또는 HCV 감염과 관련된 증상을 앓고 있는 온혈 동물, 특히 인간을 치료하는 방법을 제공한다. 항HCV 화합물의 예로는 인터페론-α (IFN-α), 페길레이티드 인터페론-α 및/또는 리바비린을 포함한다. 본 발명의 화합물 및 특히 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물과 다른 항HCV 화합물의 배합물은 병용 요법의 약제로서 사용될 수 있다. 용어 "병용 요법"은 HCV 감염의 치료, 특히 HCV 타입 1에 의한 감염의 치료시에 동시, 분리 또는 연속 사용을 위한 배합제로서, (a) 본 발명의 화합물, 특히 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물, 및 (b) 다른 항HCV 화합물을 함유하는 생성물에 관한 것이다. 따라서, HCV 감염과 싸우거나 이를 치료하기 위해, 본 발명의 화합물, 및 특히 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물은 HCV 에피토프, 저분자 간섭 RNA (Si RNA), 리보자임, DNA자임, 안티센스 RNA, 예를 들면 NS3 프로테아제, NS3 헬리카제 및 NS5B 폴리메라제의 소분자 길항제에 대하여 타겟하는 항체에 의거하는 요법 뿐만 아니라, 예를 들면 인터페론-α (IFN-α), 페길레이티드 인터페론-α 및/또는 리바비린과 병용하여 동시 투여될 수 있다.

<140> 따라서, 본 발명은 HCV 바이러스로 감염된 포유동물의 HCV 활성을 억제하는데 유용한 약제의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 본 발명의 화합물, 특히 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물 또는 이의 서브그룹의 용도에 관한 것으로, 상기 약제는 병용 요법에 사용되고, 상기 병용 요법은 바람직하게는 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물 및 (페길레이티드) IFN-α 및/또는 리바비린, 및 경우에 따라, 항HIV 화합물을 포함한다.

<141> 본 발명의 화합물이 문헌 [참조: Lohmann et al. (1999) Science 285:110-113]에 의거한 세포 HCV 레플리콘계에서, 문헌 [참조: Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624 (본 명세서에서 참조로 포함됨)에 기재된 추가의 변형물을 이용하여 테스트될 수 있음은 당업자에 의해 인지될 수 있을 것이며, 이는 실시예 부분에서 더욱 예시된다. HCV에 대한 완전한 감염 모델은 아니지만, 이러한 모델은 현재 이용가능한 자율적 HCV RNA 복제의 가장 로버스트 (robust)하고 유효한 모델로서 널리 받아들여지고 있다. 이러한 세포 모델의 항HCV 활성을 나타내는 화합물은 포유동물의 HCV 감염의 치료시에 한층 더 진전을 위한 후보물로서 고려된다. 특히 HCV 작용을 방해하는 화합물과, HCV 레플리콘 모델의 세포독성 또는 세포 정지 작용을 나타내므로, HCV RNA 또는 결합된 리포터 효소 농도를 감소시키는 화합물을 구별하는 것이 중요하다는 것을 인지할 수 있다. 레자주

린 등의 형광성 레독스 염료를 사용하는 분석은 예를 들면 미토콘드리아내 효소의 활성에 의거한 세포 상해성의 평가를 위한 분야에 공지되어 있다. 또한, 세포 카운터 스크린은 반디불이 루시페라아제 등의 결합 리포터 유전자 활성의 비선택적 저해의 평가를 위해 존재한다. 적절한 세포 타입은 이의 발현이 구성적으로 활성인 유전자 프로모터에 의존하는 루시페라아제 리포터 유전자와의 안정한 트랜스펙션에 의해 갖춰질 수 있으며, 이러한 세포는 비선택적 저해제를 제거하도록 카운터 스크린으로서 사용될 수 있다.

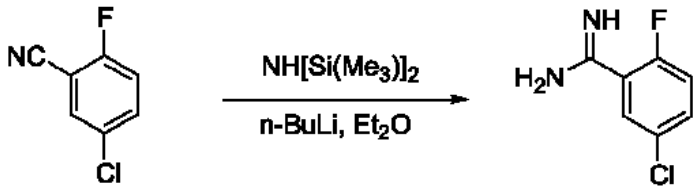
실 시 예

<142> 하기 실시예는 본 발명을 예시하지만, 본 발명을 한정하는 것은 아니다. 하기 실시예는 본 발명의 화합물을 제조하기에 적합한 방법 및 중간체의 예를 나타낸다. 이들 반응물 및 당업계에 공지된 다른 반응물의 배합물 및 변형물은 본 발명의 다수의 다른 화합물을 제공하도록 사용될 수 있다.

<143> 실시예 1:

<144> 아미딘의 합성:

<145> 특정한 일반식 (I)의 화합물을 제조하기에 적합한 아미딘 중간체는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드를 사용하여 합성될 수 있다:

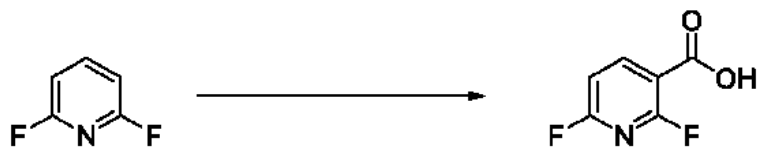


<146>

<147> 건조 디에틸에테르 중의 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔 (63 mL, 0.3 mol)의 교반된 0℃ 용액에, n-부틸 리튬 (헥산 중의 2 M, 150 mL, 0.3 mol)을 적가하였다. 백색 현탁액을 생성시키고, 이것에 2-플루오로-5-클로로벤조니트릴 (21.0 g, 0.14 mol)을 5 분간에 걸쳐서 가하였다. 얻어진 오렌지색 혼합물을 실온으로 가온시켜, 2 시간 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 반응물을 3 M HCl (aq.) (240 mL)을 가해 켄칭 (quenching)하였다. 물 (600 mL)을 가하기 전에, 혼합물을 0.5 시간 교반하였다. 퍼플 오렌지색 층을 버리고, 수층을 포화 NaOH (aq.)로 pH 14로 염기성화하였다. 수층을 $CHCl_3$ (5 x 100 mL)로 추출하고, 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시켰다. 증발시켜, 원하는 생성물을 황색 고체 (16.2 g, 73% 수율)로서 얻었다.

<148> 실시예 2:

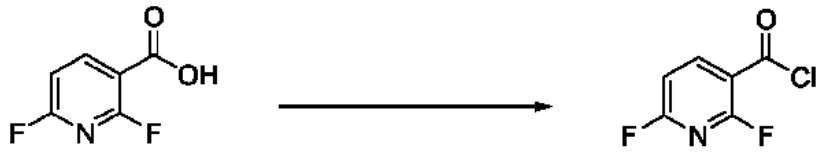
<149> 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-피리도-[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-니코틴산의 합성:



<150>

<151> 2,6-디플루오로-니코틴산:

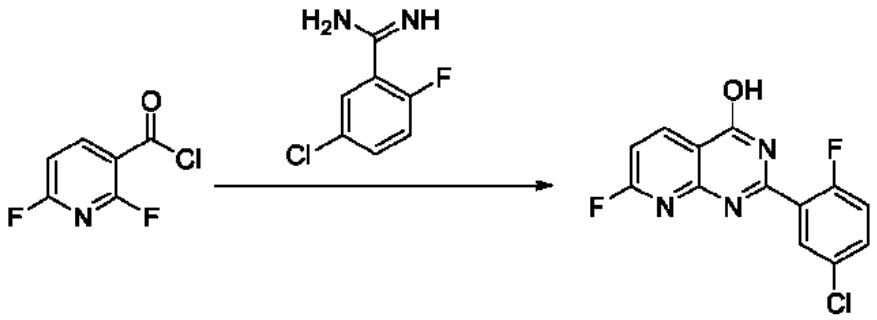
<152> 78℃로 냉각된 무수 THF (50 mL) 및 디이소프로필 아민 (14.02 mL)의 용액에, n-BuLi (2 M, 50 mL)를 가하였다. 혼합물을 0℃로 30 분간 가온시키고, -78℃로 냉각시켰다. THF (200 mL)에 용해된 2,6-디플루오로피리딘 (11.5 g)을 -78℃에서 LDA 혼합물에 가하였다. 혼합물을 -78℃에서 2 시간 교반시키고, 빙욕을 제거시킨 다음, 혼합물을 0℃에서 10 분간 교반시켰다. 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, 혼합물이 투명해질 때까지, CO_2 (g) 기류를 혼합물을 통해 15 분간 통과시켰다. 혼합물을 -78℃에서 1 시간 교반하고, H_2O (100 mL)를 가하였다. 빙욕을 제거하고, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. THF를 감압하에 제거하고, H_2O (200 mL)를 가한 다음, HCl로 pH 3.5로 산성화였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 150 mL)로 추출하였다. 유기물을 합해, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과, 증발시켜, 2,6-디플루오로니코틴산 (9.4 g)을 얻었다. 얻어진 물질을 추가의 정제없이 사용하였다.



<153>

<154> 2,6-디플루오로-니코티노일클로라이드:

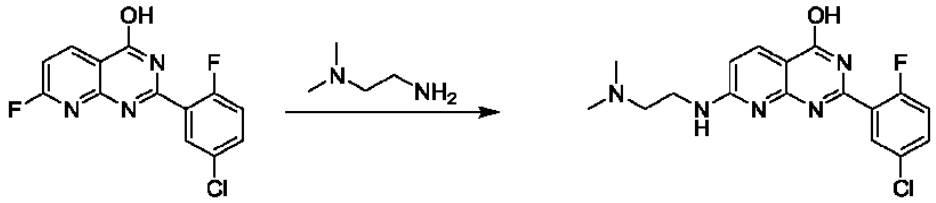
<155> 2,6-디플루오로니코틴산 (6.2 g), 염화티오닐 (15 mL) 및 CH_2Cl_2 (100 mL)의 혼합물을 3 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 증발 건조시켜, CH_2Cl_2를 가해, 증발 건조시켜, 2,6-디플루오로니코틴산 클로라이드 1.1 g을 얻었다. 이러한 물질을 추가의 정제없이 사용하였다.



<156>

<157> 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-플루오로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-올:

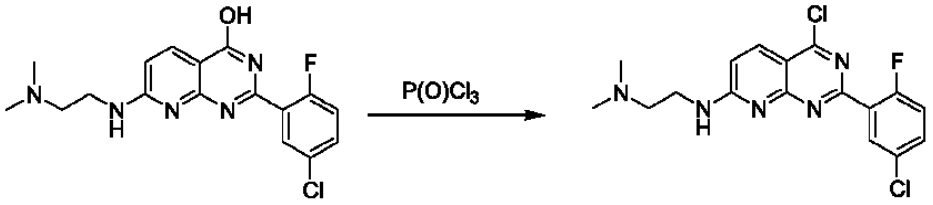
<158> 아세토니트릴 (200 mL)에 용해된 2,6-디플루오로니코틴산 클로라이드 (6.4 g)의 혼합물에, 2-플루오로-5-클로로벤즈아미딘 (6.73 g) 및 디이소프로필에틸아민 (24 mL)을 가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류시켜, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 침전물을 여과시켜, 에테르로 세정하고, 감암하에 건조시켜, 추가의 정제없이 사용되는 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-플루오로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-올을 얻었다.



<159>

<160> 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-올:

<161> 이소프로판올 (20 mL) 중의 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-플루오로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-올(0.16 g)의 용액에, 2-디메틸아미노-에틸아민 (0.051 g)을 가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 가열 환류시키고, 혼합물의 용량을 감소시켜, 침전물을 얻고, 여과, 건조시켰다. 분리된 고체, 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-올을 추가의 정제없이 사용하였다.

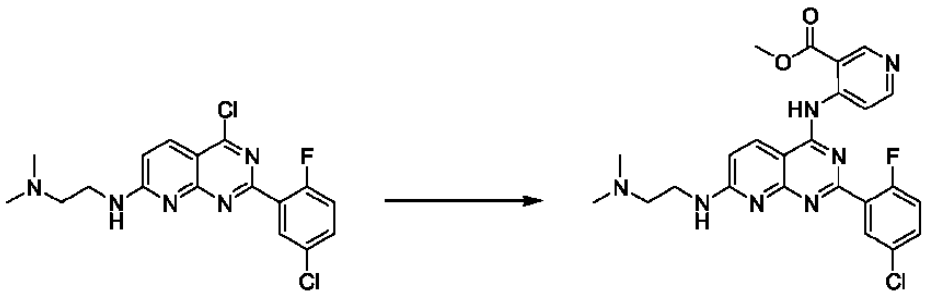


<162>

<163> N'-[4-클로로-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-일] -N,N-디메틸-에탄-1,2-디아민:

<164> 2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-올(0.18 g)을 $P(O)Cl_3$

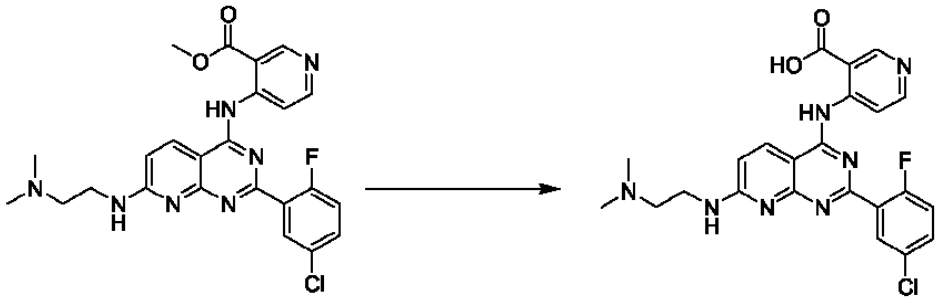
(10 mL)에 용해시키고, 2 시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물의 용량을 감소시키고, $NaHCO_3$ (포화 수용액)를 가하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (x 3)로 추출하였다. 추출물을 합해, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과시켜, 증발 건조시켜서, N'-[4-클로로-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-일]-N,N-디메틸에탄-1,2-디아민을 얻었다.



<165>

<166> 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-피리도[2,3-d]-피리미딘-4-일아미노]-니코틴산메틸 에스테르:

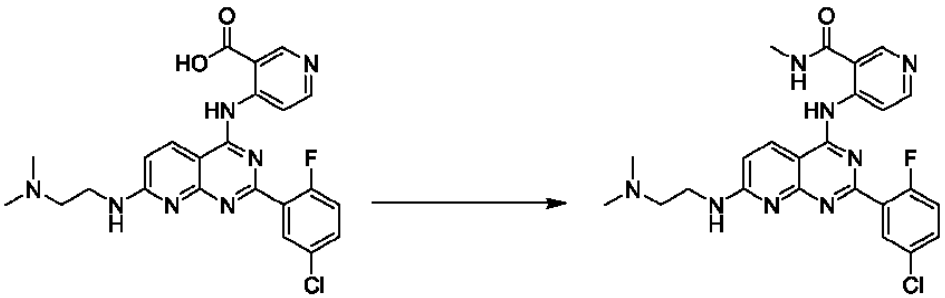
<167> 디옥산 (80 ml)에 용해된 조제의 이미노 할라이드, N'-[4-클로로-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-일]-N,N-디메틸에탄-1,2-디아민 (0.58 g)에, $Pd(OAc)_2$ (0.077 g)를 가한 다음, BINAP (0.115 g), 4-아미노-피리딜-3-카복실레이트 (0.232 g) 및 Cs_2CO_3 (0.748 g)를 가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 15 시간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜, 셀라이트®를 통해 여과시키고, 조물질을 실리카 겔 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (3:2 에틸아세테이트:헥산), 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-피리도[2,3-d]-피리미딘-4-일아미노]-니코틴산메틸 에스테르 (0.300 g)를 얻었다.



<168>

<169> 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-니코틴산:

<170> MeOH (20 ml) 중의 에스테르, 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-니코틴산메틸 에스테르 (0.300 g)의 현탁액에, 1 N NaOH (aq) (1.0 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 물 (50 ml)을 조물질에 가해, 수층을 HCl (1 N)로 산성화하여, 혼합물을 냉동고에 두었다. 고체를 여과하여, 수세하고, 건조시켜, 크림색 고체로서의 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-니코틴산을 얻었다. 이 물질을 추가의 정제없이 사용하였다.



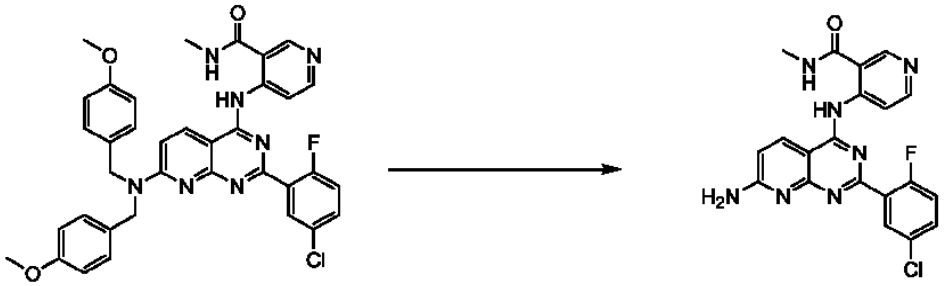
<171>

<172> 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-니코틴아미드:

<173> 건조 DMF (1 ml) 중의 치환된 니코틴산, 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-니코틴산 (0.030 g)의 현탁액에, 카보닐디이미다졸 (0.020 g)을 가한 다음, 메틸아민 (156 ㎕, THF인 경우에는 2 M 용액)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 교반하였다. 조잔사를 분취 HPLC로 정제하여 (아세토니트릴/물 5% 내지 95% 그래디언트), 백색 고체로서 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-니코틴아미드 (280 mg, 68%)를 얻었다.

<174> 실시예 3:

<175> 4-[7-아미노-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-니코틴아미드의 합성:



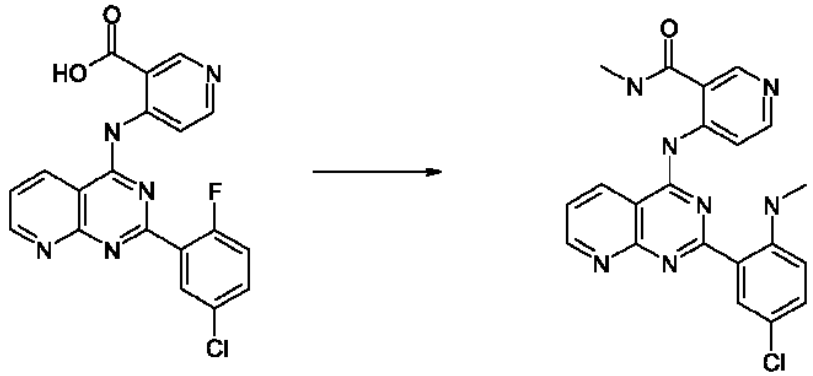
<176>

<177> 4-[7-아미노-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-니코틴아미드:

<178> 실시예 2에 기재된 방법을 이용하여, 보호 아민 화합물, 4-[7-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-2-(5-클로로-2-플루오로페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-니코틴아미드를제조하였다. 그 다음에, 2개의 메톡시 벤질 보호기를 하기와 같이 제거하였다. 니트한 트리플루오로아세트산 (30 mL) 중의 4-[7-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-니코틴아미드 (1.96 g; 3.14 mmol)의 현탁액을 40℃로 30 시간 가열하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켜, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄/EtOAc 그래디언트 95/5 내지 5/95), 4-[7-아미노-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-니코틴아미드 (0.78 g)를 얻었다.

<179> 실시예 4:

<180> 4-[2-(5-클로로-2-메틸아미노-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-니코틴아미드의 제조:



<181>

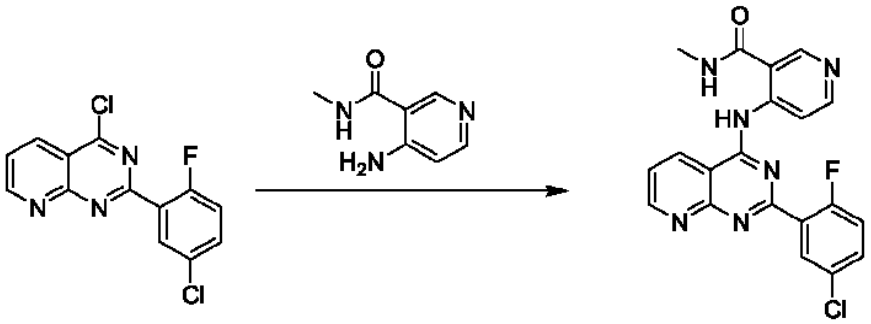
<182> 4-[2-(5-클로로-2-메틸아미노-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-니코틴아미드:

<183> 카보닐디이미다졸 (180 mg, 1.11 mmol)을, 건조 DMF (15 ml) 중의 산, 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-니코틴산 (240 mg, 0.56 mmol)의 교반 현탁액에 가하였다. 반응물을 60℃로 2 시간 질소하에 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, $MeNH_2$ (THF 중의 2 M, 5 당량)를 가해, 반응물을 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $CHCl_3$ (50 mL)와 물 (50 mL)에 분배하였다. 유기층을 추가로 수세하였다 (3 x 50 mL). $CHCl_3$ 용액으로부터 침전된 생성물을 여과하여, 화합물 4-[2-(5-클로로-2-메틸아미노-페

닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-니코틴아미드 (47 mg, 19% 수율)를 얻었다.

<184> 실시예 5:

<185> 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-피리도[2,3-d1피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-니코틴아미드의 합성:



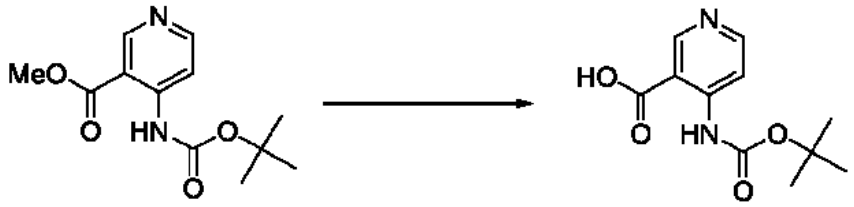
<186>

<187> 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-니코틴아미드:

<188> 본 화합물을 상기 실시예 2에 기재된 합성법에 의해 제조하였다.

<189> 실시예 6:

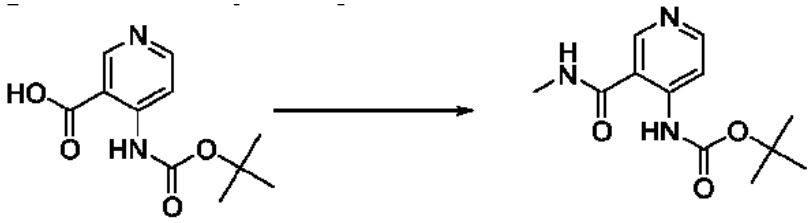
<190> 4-아미노피리디닐-3-카복사미드의 합성:



<191>

<192> 4-tert-부톡시카보일아미노-니코틴산:

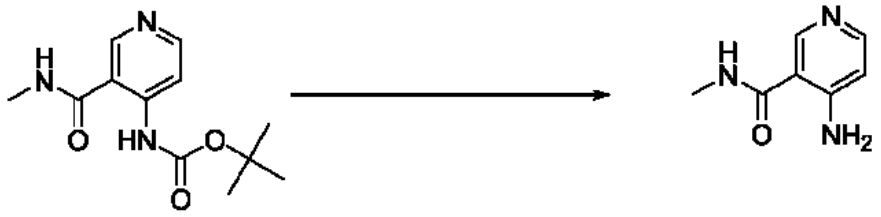
<193> 디옥산 (100 mL) 중의 4-tert-부톡시카보닐아미노-니코틴산메틸에스테르 (6.02 g, 23.86 mmol)의 용액에, 수산화나트륨 수용액 (0.970 N 용액, 28.05 mL, 27.20 mmol)을 가하였다. 얻어진 용액을 60℃로 1 시간 가열한 다음, 냉각시켰다. 염산 수용액 (1.031 M 용액, 26.99 mL, 27.20 mmol)을 가해, 혼합물 클로로포름 (5 x 100 mL)으로 추출하였다. 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과, 증발시켜, 4-tert-부톡시카보닐아미노-니코틴산을 크림색 고체 (4.70 g, 83% 수율)로서 얻었다.



<194>

<195> (3-(N-메틸아미노카보닐)-피리딘-4-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르:

<196> 산, 4-tert-부톡시카보닐아미노-니코틴산(1.0 g, 4.20 mmol)을 건조 DMF (50 mL)에 현탁시킨 다음, 카보닐-디이미다졸 (CDI, 1.36 g, 8.40 mmol)을 현탁시켰다. 혼합물을 60℃로 1 시간 가열한 다음, 냉각시켰다. THF 중의 메틸아민을 용액에 가한 후, 혼합물을 증발시켰다. 잔사를 물 (20 mL)/클로로포름 (50 mL)에 용해시켜 진탕시킨 다음, 층을 분리하였다. 수층을 추가로 클로로포름 (3 x 50 mL)으로 추출하고, 유기 추출물을 합해 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜, 황색 유상 고체를 얻었다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (CH_2Cl_2, 0 내지 15% MeOH 그래디언트), 원하는 생성물, (3-(N-메틸아미노카보닐)-피리딘-4-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 황색 고체로서 얻었다.



<197>

<198> 4-아미노-3-(N-메틸아미노카보닐)-피리딘:

<199> 아미드, (3-메틸카복시메틸아미도-피리딘-4-일)-카르밤산tert-부틸 에스테르를 트리플루오로아세트산 (TFA, 20 mL)으로 처리하여, 실온에서 45 분간 교반한 다음, 증발시켜, 원하는 아민, 4-아미노-N-메틸-니코틴아미드를 이의 TFA 염으로서 얻었다 (4-tert-부톡시카보닐아미노-니코틴산메틸 에스테르로부터 892 mg, 85% 수율).

<200> 실시예 7:

<201> 2-(4-플루오로페닐)-4-클로로 프테리딘의 합성:

<202> 2-페닐-4-클로로 프테리딘 중간체를 사용하여, W 및 Z가 각각 N을 나타내는 일반식 (I)의 화합물을 상기 실시예의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 중간체는 하기 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 피리딘 (2.1 mL, 0.025 mol)을, 건조 $CHCl_3$ (50 mL) 중의 3-아미노-2-피라진 카복실산메틸 Ia (3 g, 0.020 mol)에 가해, 실온에서 질소하에 5 분간 교반하였다. 4-플루오로벤조일 클로라이드 (3.5 mL, 0.029 mol)를 반응 혼합물에 서서히 가하였다. 혼합물을 질소하에 18 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 5% Na_2CO_3 용액 (2 x 200 mL), 물 (2 x 200 mL), 염수 (2 x 200 mL)로 세정하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 용매를 진공하에 제거시켰다. 원하는 생성물인 아실화된 아미노피라진을 에틸아세테이트로 재결정하여 얻었다 (1.6 g, 30% 수율). EIMS: M+ 275.

<203> NH_4OH (H_2O 중의 28% NH_3, 10 mL)를, EtOH (30 mL) 중의 아미드 Ib (0.69 g)의 교반 현탁액에 가해, 1 시간 교반하였다. 10 M NaOH (2 mL)를 가해, 1 시간 환류시켰다. 용매를 진공하에 제거시켰다. 고체를 물에 재현탁시키고, 용액의 pH가1이 될 때까지 4 M HCl로 산성화시켰다. 생성물, 4-하이드록시-2-(4-플루오로페닐)프테리딘을 여과하고, 물 및 아세톤으로 세정하여, 45℃에서 18 내지 24 시간 진공하에 건조시켰다 (0.25 g, 42% 수율). EIMS: M+=242.

<204> 염화티오닐 (0.4 mL, 0.005 mol)을, 건조 $CHCl_3$ (15 mL) 및 건조 DMF (0.5 mL) 중의 이전 단계의 하이드록시프테리딘 (0.25 g, 0.001 mol)의 교반 현탁액에 가하였다. 반응 혼합물을 질소하에 1 시간 동안 환류시켰다. 용매를 진공하에 제거시켜, 고체로서 2-(4-플루오로페닐)-4-클로로 프테리딘을 얻었다. 이것을 고 진공 펌프 상에서 1 시간 건조시켜, 다음 반응, 즉 적절히 치환된 4-아미노피리딘과의 결합에 직접 사용하였다.

<205> 실시예 8:

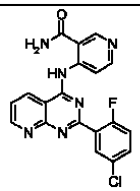
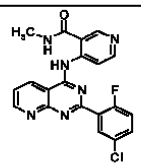
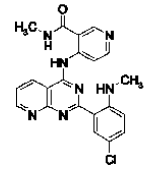
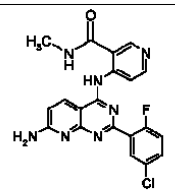
<206> 본 발명의 화합물의 활성:

<207> 본 발명의 화합물에 대하여, TGFβ R^1 자기 인산화 프로토콜에 의해 TGFβ를 억제하는 이의 능력을 테스트하였다. 이것을 다음과 같이 행하였다: 화합물 희석물 및 시약을 매일 새로 준비하였다. 화합물을 DMSO 원액으로부터 원하는 분석 농도의 2배로 희석하여, 분석시의 최종 DMSO 농도를 1% 이하로 유지시켰다. TGFβ R1을 완충액 + DTT 중의 원하는 분석 농도의 4배로 희석시켰다. ATP를 4 x 반응 완충액으로 희석시키고, 감마-^{33}P-ATP를 60 μCi/mL로 가하였다.

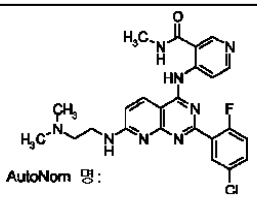
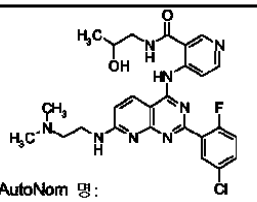
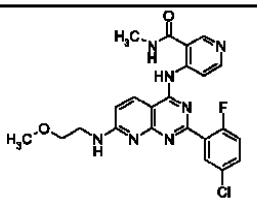
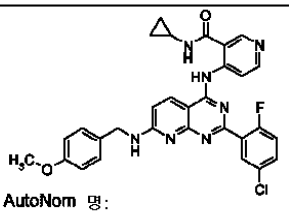
<208> 화합물 용액 20 ㎕에 효소 10 ㎕를 가해 분석을 행하였다. ATP 믹스 10 ㎕를 가해, 반응을 개시하였다. 최종 분석 조건은 20 mM MOPS 중의 10 μM ATP, 170 nM TGFβ R1, 및 1 M DTT, pH 7을 포함하였다. 반응물을 실온에서 20 분간 인큐베이션하였다. 반응 혼합물 23 ㎕를 포스포셀룰로스 96웰 필터 플레이트 상에 이송시켜, 반응을 중지하였는데, 이 플레이트를 웰당 0.25 M H_3PO_4 15 ㎕로 프리웨트 (pre-wet)하였다. 5 분후에, 웰을 75 mM H_3PO_4 (4 x)로 세정하고, 95% 에탄올로 1회 세정하였다. 플레이트를 건조시키고, 신틸레이션 칵테일을 각 웰에 가해, 웰을 팩커드 톱카운트 마이크로플레이트 신틸레이션 카운터 (Packard TopCount microplate scintillation counter)에서 가운트하였다.

<209> 표 1의 화합물을 본 명세서에 설명한 방법에 의해 제조하였다. 적어도 LC-질량 분석법에 의해 화합물의 특성을 나타내었다. 표 중의 각 화합물에 대하여, LC (액체 크로마토그래피)로 관찰된 생성물은 원하는 생성물에 예기되는 분자 이온을 제공하고, 특성 이온은 각 화합물에 대하여, LC로부터의 체류시간과 함께, 표 1에 나타낸다. 이들 화합물은 본 분석에서 0.01 내지 12 마이크로몰 범위의 IC_{50} 값을 제공한다.

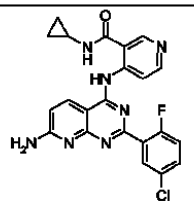
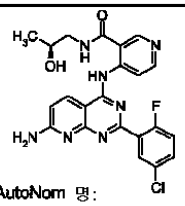
<210> (표 1)

화합물 번호	구조	m/z (M+H$^+$), 체류시간 (min)	키나제 저해에 관한 IC_{50}
1	 AutoNom 명: 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-니코틴아미드	395.0, 2.040[a]	0.02
2	 AutoNom 명: 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-니코틴아미드	408.9, 2.180[a]	0.07
3	 AutoNom 명: 4-[2-(5-클로로-2-메틸아미노-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-니코틴아미드	419.9, 1.01	1.60
4	 AutoNom 명: 4-[7-아미노-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일-아미노]-N-메틸-니코틴아미드	422.1	0.03

<211>

화합물 번호	구조	m/z (M+H$^+$), 체류시간 (min)	키나제 저해에 관한 IC_{50}
5	 AutoNom 명: 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-니코틴아미드	494, 0.87	6.04
6	 AutoNom 명: 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-(2-디메틸아미노-에틸아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-(2-하이드록시-프로필)-니코틴아미드	539, 0.81	12.20
7	 AutoNom 명: 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-(2-메톡시-에틸아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-메틸-니코틴아미드	481, 1.07	0.98
8	 AutoNom 명: 4-[2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-7-(4-메톡시-벤질아미노)-피리도-[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-사이클로프로필-니코틴아미드	571, 1.41	1.40

<212>

화합물 번호	구조	m/z ($M+H^+$), 체류시간 (min)	키나제 저해에 관한 IC_{50}
9	 AutoNom 명: 4-[7-아미노-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-사이클로프로필-니코틴아미드	449, 1.04	2.70
10	 AutoNom 명: 4-[7-아미노-2-(5-클로로-2-플루오로-페닐)-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-N-(2-하이드록시-프로필)-니코틴아미드	467, 0.92	5.01

<213>

<214> 표 중의 화합물에 대하여 사용된 HPLC 조건:

<215> HPLC 용매:

<216> A: 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물

<217> B: 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴

<218> HPLC 칼럼: Merck AGA 크로몰리스 플래시 칼럼 (Chromolith Flash column) (25 x 4.6 mm).

<219> 표준 그래디언트: 3.0 mL/Min의 유량으로 2.5 분간에 걸친 5% B 내지 95% B

<220> [a] 다른 그래디언트: 3.0 mL/Min의 유량으로 4 분간에 걸친 5% B 내지 95% B

<221> 실시예 9:

<222> HCV 레플리콘 분석에 있어서의 본 발명의 화합물의 활성:

<223> 세포 분석에 있어서의 HCV RNA 복제의 억제에 관한 본 발명의 피리도[2,3-d]피리미딘 화합물의 활성에 대하여 조사하였다. 분석에 의해, 테스트된 화합물이 세포 배양에 유효한 HCV 레플리콘에 대하여 활성을 나타내는 것으로 입증되었다. 세포 분석은 멀티타겟 스크리닝 스트래터지 (multi-target screening strategy)에서 문헌 [참조: Krieger et al. (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624]에 기재된 변형물을 이용하여, 문헌 [참조: Lohmann et al. (1999) Science vol. 285 pp. 110-113]에 기재된 비시스트로닉 발현 컨스트럭트 (bicistronic expression construct)에 기초를 두었다, 본질적으로, 그 방법은 다음과 같았다.

<224> 분석은 안정하게 도입된 세포주 Huh-7 luc/neo를 이용하였다 (이하, Huh-Luc라 칭한다). 이 세포주는 리포터 부분 (FfL-루시페라아제) 및 선택가능한 마커 부분 (neo^R, 네오마이신 포스포트란스페라아제)이 선행되고, 뇌심근염 바이러스 (EMCV)의 내부 리포솜 침입 부위 (Internal Ribosome Entry Site; IRES)로부터 번역되는 HCV 타입 1b의 와일드 타입 NS3-NS5B 영역을 포함하는 비시스트로닉 발현 컨스트럭트를 코딩하는 RNA를 기생시켰다. 컨스트럭트는 HCV 타입 1b의 5' 및 3' NTR (비번역 영역)에 인접 (border) 하였다. G418 (neo^R)의 존재하의 레플리콘 세포의 연속 배양은 HCV RNA의 복제에 의존하였다. 그 중에서도 특히 루시페라아제를 코딩하는 HCV RNA를 발현하는 자율적으로 고 레벨로 복제하는 안정하게 도입된 레플리콘 세포를 항바이러스성 화합물을 스크린하는데 사용하였다.

<225> 레플리콘 세포를 여러가지 농도로 첨가되는 테스트 및 대조 화합물의 존재하에 384 웰 플레이트에 두었다. 3일

간의 인큐베이션 후에, 루시페라아제 활성을 분석하여, HCV 복제를 측정하였다 (표준 루시페라아제 분석 기질 (standard luciferase assay substrate) 및 시약과, Perkin Elmer ViewLux™ ultraHTS 마이크로플레이트 이미저를 사용). 대조 배지의 레플리콘 세포는 저해제의 부재하에 고도의 루시페라아제 발현을 나타냈다. 루시페라아제 활성에 대한 화합물의 저해 활성은 각 테스트 화합물에 대한 용량 반응 곡선을 가능하게 하는 Huh-Luc 세포에 대하여 모니터하였다. 그 다음에, EC_{50}값을 계산하였다. 이 값은 검출된 루시페라아제 활성의 레벨, 또는 특히 유전적으로 관계가 있는 HCV 레플리콘 RNA의 복제 능력을 50%로 감소시키는데 요구되는 화합물의 양을 나타낸다.

<226> 표 2에 있어서, HCV 레플리콘 활성은 테스트된 화합물에 주어진다.

<227> (표 2)

<228>

화합물 번호	HCV 레플리콘 활성 (EC_{50} (μM))
1	0.76
2	11.9