



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0014313
(43) 공개일자 2014년02월05일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/88 (2006.01) C07D 215/233 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7000095(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2010년03월05일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2011-7030659
원출원일자(국제) 2010년03월05일
심사청구일자 2011년12월21일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년01월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/CN2010/000272</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/139180
국제공개일자 2010년12월09일</p> <p>(30) 우선권주장
200910143978.2 2009년06월04일 중국(CN)</p> | <p>(71) 출원인
웬젠 칩스크린 바이오사이언스 엘티디.
중국 광둥 518057 웬젠 난산 디스트릭트 하이텍
인더스트리얼 파크 1 애버뉴 가오신 씨 바이오-인
큐베이터 2-601~606</p> <p>(72) 발명자
루, 시안핑
중국 광둥 518057 웬젠 난산 디스트릭트 하이텍
인더스트리얼 파크 1 애버뉴 가오신 씨 바이오-인
큐베이터 2-601~606</p> <p>리, 지빈
중국 광둥 518057 웬젠 난산 디스트릭트 하이텍
인더스트리얼 파크 1 애버뉴 가오신 씨 바이오-인
큐베이터 2-601~606
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
특허법인 대아</p> |
|---|---|

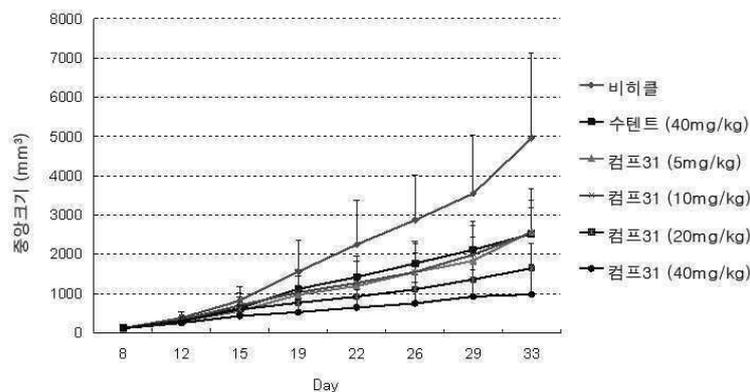
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 단백질 키나제 및 히스톤 디아세틸라제의 억제제로서 나프탈렌 카르복스아미드 유도체, 그 제조 방법 및 용도

(57) 요약

나프탈렌 카르복스아미드 유도체, 그 제조 방법 및 용도를 제공한다. 그것의 구조는 화학식(I)에 나타나며, R¹, R², R³, R⁴ 및 Z의 정의는 본 명세서에 기재된 것과 동일하다. 상기 화합물은 단백질 키나제 억제 활성 및 히스톤 디아세틸라제 억제 활성을 동시에 가지며, 염증, 자가면역 질환, 암, 신경계 질환 및 신경변성 질환, 심혈관 질환, 대사성 질환, 알레르기, 천식 및 호르몬-관련 질환을 포함하는 단백질 키나제 활성 비정상 또는 히스톤 디아세틸라제 활성 비정상과 관련된 질환의 치료에 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

산, 송

중국 광둥 518057 쉰젠 난산 디스트릭트 하이텍 인
더스트리얼 파크 1 애버뉴 가오신 씨 바이오-인큐
베이터 2-601~606

위, 진디

중국 광둥 518057 쉰젠 난산 디스트릭트 하이텍 인
더스트리얼 파크 1 애버뉴 가오신 씨 바이오-인큐
베이터 2-601~606

닝, 지치양

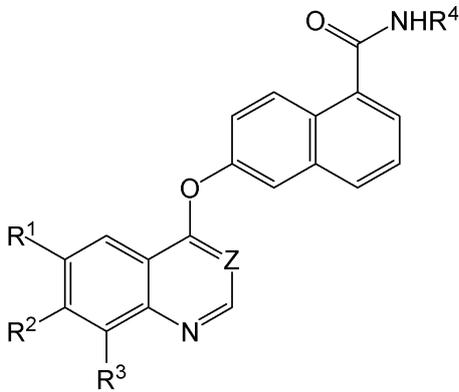
중국 광둥 518057 쉰젠 난산 디스트릭트 하이텍 인
더스트리얼 파크 1 애버뉴 가오신 씨 바이오-인큐
베이터 2-601~606

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물로,

그 자유 형태, 염 형태, 입체이성질체(stereoisomer) 또는 수화물을 포함하고



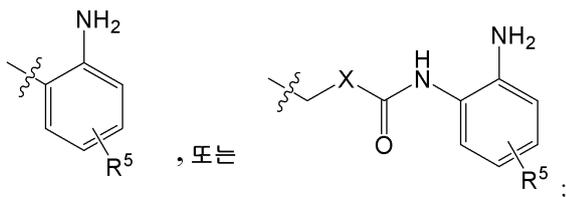
(I)

이때,

Z는 CH 또는 N;

R1, R2 및 R3는 각각 수소, 할로, 메틸, 메톡시 또는 트리플루오로메틸;

R4는



X는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리;

R5는 수소, 할로, 메틸, 메톡시 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기인 화합물.

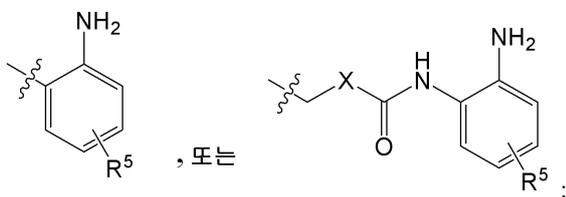
청구항 2

제 1항에 있어서,

Z는 CH;

R1, R2 및 R3는 각각 수소, 할로, 메틸, 메톡시 또는 트리플루오로메틸;

R4는



X는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리;

R5는 수소, 할로, 메틸, 메톡시 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기인 화합물.

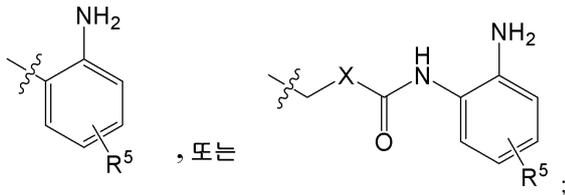
청구항 3

제 1항에 있어서,

Z는 CH;

R1, R2 및 R3는 각각 수소 또는 메톡시;

R4는



X는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리;

R5는 수소, 할로, 메틸, 메톡시 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기인 화합물.

청구항 4

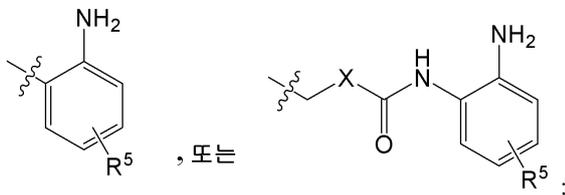
제 1항에 있어서,

Z는 CH;

R1 및 R2는 각각 수소 또는 메톡시;

R3는 H;

R4는



X는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리;

R5는 수소, 할로, 메틸, 메톡시 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기인 화합물.

청구항 5

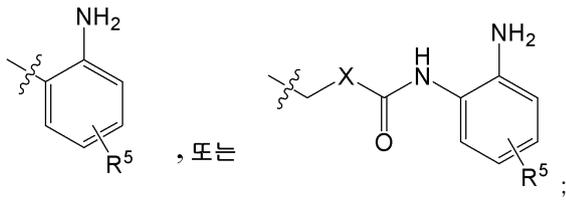
제 1항에 있어서,

Z는 CH;

R1 및 R2는 각각 수소 또는 메톡시;

R3는 H;

R4는

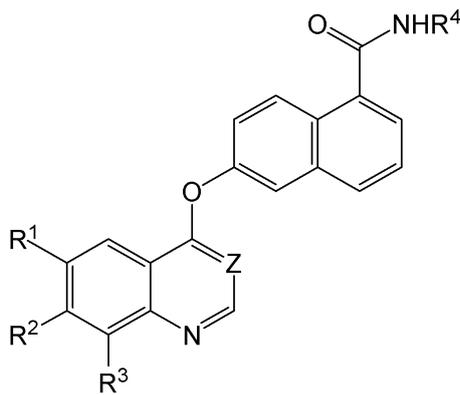


X는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리;

R5는 H 또는 F인 화합물.

청구항 6

화학식(I)의 화합물을 제조하는 방법으로



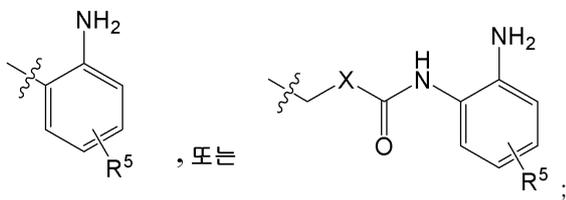
(I)

이때,

Z는 CH 또는 N;

R1, R2 및 R3는 각각 수소, 할로, 메틸, 메톡시 또는 트리플루오로메틸;

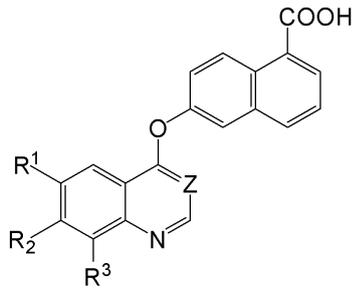
R4는



X는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리;

R5는 수소, 할로, 메틸, 메톡시 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기이며,

유기 용제 및 펩타이드 축합제의 존재 하, 화학식(II)의 화합물을 화학식(III)의 화합물과 반응시켜 화학식(I)의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 방법



(II)

H₂N-R⁴

(III).

청구항 7

제 6항에 있어서,

상기 펩타이드 축합제는 1-에틸-3-(3-디메틸-아미노프로필)카보디이미드(1-ethyl-3-(3-dimethyl-aminopropyl)carbodiimide)(EDC), N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)(DCC) 및 N,N'-카보닐디이미다졸(N,N'-carbonyldiimidazole)(CDI)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제 6항에 있어서,

상기 유기 용제는 벤젠, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 1,4-디옥산, 디클로로메탄, 클로로포름 및 N,N-디메틸포름아마이드(N,N-dimethylformamide)로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 1항의 화학식(I)의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 비정상적 히스톤 디아세틸라제 활성 또는 비정상적 단백질 키나제 활성과 관련된 질병의 치료를 위한 약학적 제제로, 이때 상기 비정상적 히스톤 디아세틸라제 활성 또는 비정상적 단백질 키나제 활성과 관련된 질병은 염증성 질환, 자가면역 질환, 암, 신경계 질환 및 신경변성 질환, 알레르기, 천식, 심혈관 질환 및 대사성 질환 및 호르몬 관련 질환으로 구성된 군으로부터 선택되는 약학적 제제.

청구항 10

제 9항에 있어서,

타블렛, 캡슐, 산제, 시럽, 용액, 현탁액, 주사액 또는 연고의 형태인 약학적 제제.

청구항 11

제 9항에 있어서,

0.001 내지 200mg 범위의 양의 상기 화학식(I)의 화합물을 포함하는 약학적 제제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 단백질 키나제 억제 활성 및 히스톤 디아세틸라제 억제 활성을 갖는 나프탈렌 카르복스아미드(나프트 아미드) 유도체, 그 제조 방법 및 비정상적 단백질 키나제 활성 및 비정상적 히스톤 디아세틸라제 활성과 관련된 질병의 치료에 있어서, 그 임상적 용도에 대한 것이다.

배경기술

[0002] 단백질 키나제는 단백질, 특히 단백질의 특정 티로신, 세린 및 트레오닌 잔기의 히드록시 그룹의 인산화를 촉매 하는 효소의 패밀리이다. 단백질 키나제는 신진대사(metabolism), 세포 증식, 세포 분화, 세포 생존, 환경-숙주 반응, 면역 반응 및 혈관신생을 포함하는 광범위하게 다양한 세포 공정의 조절에 매우 중요한 역할을 한다. 많은 질환들이 단백질 키나제 조절에 의하여 촉발되는 비정상적인 세포 반응과 관련된다. 이들 질환은 염증성 질환, 자가 면역 질환, 암, 신경계 질환 및 신경변성 질환, 심혈관질환, 대사성 질환, 알레르기, 천식 및 호르몬 관련 질환을 포함한다(Tan, S-L.,2006, *J. Immunol.*, 176: 2872-2879; Healy, A. et al.,2006, *J. Immunol.*, 177: 1886-1893; Salek-Ardakani, S. et al.,2005, *J. Immunol.*, 175: 7635-7641; Kim, J. et al.,2004, *J. Clin. Invest.*, 114: 823-827). 그러므로 이들 질환의 치료제로서 효과적인 단백질 키나제 억제제를 확인하기 위하여 많은 노력이 있어 왔다.

[0003] 단백질 키나제는 현재 두 종류로 나누어질 수 있는데, 단백질 티로신 키나제(protein tyrosine kinases (PTKs)) 및 세린-트레오닌 키나제(serine-threonine kinases (STKs))이다.

[0004] 단백질 티로신 키나제(PTKs)는 두 종류로 나누어질 수 있는데:비막 티로신 키나제(non-transmembrane tyrosine kinases) 및 막 성장인자 수용체 티로신 키나제(transmembrane growth factor receptor tyrosine kinases (RTKs))이다. 현재로서는 RTK의 적어도 19개의 구별되는 아종이 확인되었는데, 표피 성장인자 수용체(idermal growth factor receptor(EGFR)), 혈관 내피 성장인자 수용체(the vascular endothelial growth factor receptor(VEGFR)), 혈소판 유래 성장인자 수용체(the platelet derived growth factor receptor(PDGFR)), 및 섬유모세포 성장인자 수용체(the fibroblast growth factor receptor(FGFR))이다.

[0005] 표피 성장인자 수용체(EGFR) 패밀리는 4개의 막 티로신 카나제 성장인자 수용체를 포함한다: HER1, HER2, HER3 and HER4. 수용체에 특정 세트의 리간드들이 결합하는 것은 EGFR 이합체화(dimerization)를 촉진하여, 수용체 내에서 티로신 잔기의 자기인산화(autophosphorylation)를 야기한다. 수용체가 자기인산화되면, EGFR의 몇몇 하류(downstream) 전달 경로가 활성화된다. EGFR 신호전달 경로는 세포 주기 진행, 세포소멸(apoptosis), 종양세포 운동성, 침범, 전이를 포함하는 신생물 공정과 관련된 것으로 나타났다. EGFR 활성화는 또한 혈관신생의 제 1 유도인자인 혈관 내피 성장인자(VEGF)를 자극한다(Petit, A-M. et al.,1997, *Am. J. Pathol.*, 151: 1523-1530). 실험 모델에서, EGFR-중개된 신호전달 경로의 하향 조절은 종양 형성(oncogenesis)과 관련된다(Wikstrand, C-J. et al.,1998, *J Natl Cancer Inst.*, 90: 799-800). EGFR 단백질의 증폭(amplification) 및 과발현이 계속해서 활성화되도록 하는 돌연변이는 유방, 폐, 난소 및 신장의 종양을 포함하는 많은 인간 종양에서 관찰된다. 이들 돌연변이들은 종양 공격성의 결정요인이다(Wikstrand, C-J. et al.,1998, *J Natl Cancer Inst.*, 90: 799-800). EGFR 과발현은 가끔 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer(NSCLC))에서 관찰된다. EGFR 활성은 항-EGFR 항체를 이용한 세포의 리간드 결합 도메인의 차단 또는 EGFR 티로신 키나제를 억제하는 작은 분자의 사용에 의하여 억제될 수 있고, 그러므로 EGFR 경로의 하류 요소의 억제가 야기된다(Mendelsohn, J., 1997, *Clin. Can. Res.*, 3: 2707-2707).

[0006] 혈관 내피 성장인자(VEGF)는 저산소증에 반응하여 거의 모든 고형 종양 및 종양 관련 기질(stroma)에서 분비된다. 그것은 혈관 내피에 매우 특이적이며, 혈관 증식 및 투과성 모두를 조절한다. VEGF 수준의 과도한 발현은 증가한 미세혈관 농도, 암 재발 및 생존 저하와 관련이 있다(Parikh, A-A., 2004; *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.*, 18:951-971). VEGF 수용체, -E 및 태반 성장인자를 통한 VEGF-A에는 6개의 서로 다른 리간드들이 있다.

리간드들은 내피 세포 상 특정 수용체, 대부분은 VEGFR-2에 결합한다. VEGF-A이 VEGFR-1에 결합하는 것은 내피 세포 이동을 유도한다. VEGFR-2에 결합하는 것은 내피세포 증식, 투과성 및 생존을 유도한다. VEGFR-3는 림프관 신생(lymphangiogenesis)을 증대하는 것으로 생각된다. VEGF가 VEGFR-2 수용체에 결합하는 것은 다른 세포 내 신호 연쇄반응을 추가로 촉발하는 세포내 티로신 키나제 도메인의 활성화 및 자기인산화를 야기한다(Parikh, A-A., 2004, *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.*, 18:951-971).

[0007] STK 타입의 몇몇 수용체 키나제들이 존재하는데도 불구하고, 세린-트레오닌 카니제(STKs)는 대부분 세포내이다. STK들은 세포질의 세포기관 및 세포 골격 외 세포질 부분에서 기능을 수행하는 세포질 카니제의 가장 흔한 형태이다

[0008] 글리코젠 시타제 키나제(Glycogen synthase kinase-3(GSK-3))는 서로 구별되는 유전자에 의하여 각각 코딩되는 α 및 β 아이소형(isoform)을 포함하는 세린-트레오닌 단백질 키나제이다. GSK-3은 다수의 조절 단백질의 활성을 인산화하고 조절하는 것이 발견되었다. GSK-3은 당뇨병, 알츠하이머 병, 조울증 및 신경변성 질환과 같은 CNS 이상, 및 심근세포비대증(cardiomyocyte hypertrophy)을 포함하는 다양한 질환과 관련된 것으로 나타났다(Haq, et al., 2000, *J. Cell Biol.*, 151: 117).

[0009] 오로라-2(Aurora-2)는 대장암, 유방암 및 다른 고형암들과 같은 인간 암과 관련된 것으로 나타난 세린-트레오닌 단백질 키나제이다. 이 키나제는 세포 주기를 조절하는 단백질 인산화와 관련된 것으로 믿어진다. 특히, 오로라-2는 유사분열 동안 염색체의 정확한 분리를 통제하는데 역할을 할 수 있다. 세포 주기를 잘못 조절하는 것은 세포 증식 및 다른 비정상들을 유도할 수 있다. 인간 대장암 조직에서, 오로라-2 단백질은 과발현된 것으로 발견된다(Schumacher, et al., 1998, *J. Cell Biol.*, 143: 1635-1646; Kimura et al., 1997, *J. Biol. Chem.*, 272: 13766-13771).

[0010] 사이클린-의존성 키나제(cyclin-dependent kinases(CDKs))는 포유동물 세포 분열을 조절하는 세린-트레오닌 단백질 키나제이다. 지금까지 9개의 키나제 서브유닛(CDK 1-9)이 확인되었다. 각각의 키나제는 특정 조절 파트너와 관련되며, 함께 활성 촉매 부분을 형성한다. 통제되지 않은 증식은 암 세포의 특징이며, CDK 기능의 조절을 잘못하는 것은 많은 주요 고형 암에서 높은 빈도로 발생한다. CDK2 및 CDK4가 특히 관심이 있는데, 이는 그들의 활성이 매우 다양한 인간 암에서 종종 잘못 조절되기 때문이다.

[0011] ras 종양단백질(oncoprotein)의 하류 작동자(effector)인 Raf 키나제는 세포 표면으로부터 세포 핵으로의 신호 전달 경로의 중요한 중개자이다. raf 키나제의 억제제는 인 비트로 및 인 비보에서, 다양한 인간 암 종의 성장 억제와 관련되었다(Monia et al., 1996, *Nat. Med.*, 2: 668-675).

[0012] 다른 세린-트레오닌 단백질 키나제들은 단백질 키나제 A, B 및 C를 포함한다. PKA, PKB 및 PKC로 알려진 이들 키나제들은 신호 전달 경로에서 중요한 역할을 한다.

[0013] 비정상적 단백질 키나제 활성화와 관련된 질환의 치료에 유용한 단백질 키나제 억제제로서 작용하는 작은 분자들을 확인하려는 많은 시도들이 있었다. 예컨대, 환형 화합물((U.S. Pat. No. 7,151,096), 이환(bicyclic) 화합물((U.S. Pat. No. 7,189,721), 삼환 화합물(U.S. Pat. No. 7,132,533), (2-옥신들-3-메틸이텐) 아세트산 유도체(U.S. Pat. No. 7,214,700), 3-(4-아미도피롤-2-일메틸이텐)-2-인돌리논 유도체(U.S. Pat. No. 7,179,910), 융합 피라졸 유도체(U.S. Pat. No. 7,166,597), 아미노푸라잔(aminofurazan) 화합물(U.S. Pat. No. 7,157,476), 피롤 치환된 2-인돌리논 화합물(U.S. Pat. No. 7,125,905), 트리azol 화합물(U.S. Pat. No. 7,115,739), 피라졸릴아민(pyrazolylamine) 치환된 퀴나졸린(quinazoline) 화합물(U.S. Pat. No. 7,098,330) 및 인다졸(indazole) 화합물(U.S. Pat. No. 7,041,687)은 모두 단백질 키나제 억제제로서 기재되었다. Glivec, Sutent, 및 Sorafenib와 같은 몇몇 단백질 키나제 억제제들은 항암 치료로서 FDA에서 성공적으로 승인되었다. 이

들의 임상적 용도는 존재하는 화학요법 치료를 넘는 명백한 이점을 보여, 메카니즘-기초한 치료의 혁신 및 뛰어난 구강 생물학적 이용가능성, 더 나은 항암 활성 및 낮은 독성을 갖는 새로운 화합물을 발견하도록 화학적인 스캐폴드(scaffold)를 개선하는 것에 대한 지속적인 관심을 일으킨다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0014] 본 발명의 하나의 목적은 히스톤 디아세틸라제 및 단백질 키나제를 선택적으로 억제할 수 있는 확실한 나프탈렌 유도체를 제공하는 것이다. 본 발명의 또다른 목적은 상기 화합물의 제조 방법을 제공하는 것이다.
- [0015] 본 발명의 또다른 목적은 비정상적 히스톤 디아세틸라제 활성 및 비정상적 단백질 키나제 활성과 관련된 질환의 치료에 상기 화합물의 임상적 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0016] 본 발명은 히스톤 디아세틸라제 및 단백질 키나제를 선택적으로 억제할 수 있는 확실한 나프탈렌 유도체를 제공한다.

발명의 효과

- [0017] 본 발명은 히스톤 디아세틸라제 및 단백질 키나제를 선택적으로 억제할 수 있는 확실한 나프탈렌 유도체를 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0018] 도 1은 인간 A549 폐암으로부터 이식한 누드 마우스 종양에의 화합물 31의 항암 활성을 그래프로 나타내며, 이때 비히클(Vehicle)은 담체를 가리키고, 수텐트(Sutent)는 존재하는 의약 수니티닙(sunitinib)을 가리키고, 컴프 31(comp 31)은 화합물 31을 가리킨다.
- 도 2는 인간 HCT-8 대장암으로부터 이식한 누드 마우스 종양에의 화합물 31의 항암 활성을 그래프로 나타내며, 이때, 비히클(Vehicle)은 담체를 가리키고, 수텐트(Sutent)는 존재하는 의약 수니티닙(sunitinib)을 가리키고, 컴프 31(comp 31)은 화합물 31을 가리킨다.
- 도 3은 인간 SSMC7721 간암으로부터 이식한 누드 마우스 종양에의 화합물 31의 항암 활성을 그래프로 나타내며, 이때, 비히클(Vehicle)은 담체를 가리키고, 수텐트(Sutent)는 존재하는 의약 수니티닙(sunitinib)을 가리키고, 컴프 31(comp 31)은 화합물 31을 가리킨다.
- 도 4는 인간 HCT-8 대장암으로부터 이식한 누드 마우스 종양에의 화합물 33 및 화합물 34의 항암 활성을 그래프로 나타내며, 이때, 비히클(Vehicle)은 담체를 가리키고, 수텐트(Sutent)는 존재하는 의약 수니티닙(sunitinib)을 가리키고, 컴프 33(comp 33)은 화합물 33을 가리키고, 컴프 34(comp 34)는 화합물 34를 가리킨다.
- 도 5는 인간 HCT-8 대장암으로부터 이식한 누드 마우스 종양에의 화합물 33 및 화합물 37의 항암 활성을 그래프로 나타내며, 이때, 비히클(Vehicle)은 담체를 가리키고, 수텐트(Sutent)는 존재하는 의약 수니티닙(sunitinib)을 가리키고, 컴프 33(comp 33)은 화합물 33을 가리키고, 컴프 37(comp 37)은 화합물 37을 가리킨다.
- 도 6은 인간 SSMC7721 간암으로부터 이식한 누드 마우스 종양에의 화합물 33 및 화합물 37의 항암 활성을 그래프로 나타내며, 이때, 비히클(Vehicle)은 담체를 가리키고, 수텐트(Sutent)는 존재하는 의약 수니티닙(sunitinib)을 가리키고, 컴프 33(comp 33)은 화합물 33을 가리키고, 컴프 37(comp 37)은 화합물 37을 가리킨다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 단백질은 지노믹 DNA에 전사 인자의 접근성을 변화시킴으로써 인 비보에서 유전자 발현을 조절하는데 결정적인 역할을 한다. 특히, HDAC 단백질들은 히스톤의 아세틸-리신 잔기의 아세틸 그룹을 제거하는데, 이는 뉴클레오솜의 리모델링을 일으킨다(Grunstein, M., 1997, *Nature*, 389: 349-352). 유전자 발현에서 그것들의 통제 역할 때문에, HDAC 단백질들은 세포 주기 조절, 세포 증식, 분화, 유전자 발현의 재프로

그램, 및 암 발달을 포함하는 다양한 세포의 사건들과 관련된다(Ruijter, A-J-M., 2003, *Biochem. J.*, 370: 737-749; Grignani, F., 1998, *Nature*, 391: 815-818; Lin, R-J., 1998, 391: 811-814; Marks, P-A., 2001, *Nature Reviews Cancer*, 1: 194). 히스톤 디아세틸화를 잘못 조절하여 야기되는 비정상적인 디아세틸화는 루빈 스타인-테이비 증후군(Rubinstein-Taybi syndrome), 유약엑스 증후군(fragile X syndrome), 신경변성 질환, 심혈관 및 대사성 질환, 뉴머티스 질환, 백혈병 및 다른 종류의 암들과 같은 다양한 질병과 관련이 있다(Langley B et al., 2005, *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders*, 4: 41-50). HDAC 억제제들은 인간 및 동물들에서 폐암, 위암, 유방암, 전립선암, 임파종 등을 포함하는 종양 성장을 감소시키는 것으로 실험을 통하여 주장되었다(Dokmanovic, M., 2005, *J. Cell Biochem.*, 96: 293-304).

[0020] 포유류의 HDAC들은 서열 상동성에 따라 3개 종류로 나눌 수 있다. 종류 I은 효모 Rpd3-같은 단백질들로 구성된 다(HDAC 1, 2, 3, 8 및 11). 종류 II는 효모 HDA1-같은 단백질들로 구성된다(HDAC 4, 5, 6, 7, 9 및 10). 종류 III은 효모 SIR2-같은 단백질들로 구성된다(SIRT 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 7).

[0021] HDAC1의 활성은 암의 특성인 세포 증식과 연결된다. 특히, siRNA를 이용하여 HDAC1 발현이 낮아진(knock down)된 포유류 세포는 항증식성(antiproliferative)이다(Glaser, K-B., 2003, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 310: 529-536). HDAC1 낮아진 마우스가 배아치사인 반면, 그 결과인 줄기 세포는 변화된 세포 성장을 보였다(Lagger, G., 2002, *EMBO J.*, 21: 2672-2681). HDAC1이 과발현된 마우스 세포들은 G2기 및 M기가 연장되고 성장률이 감소하는 것으로 주장된다(Bartl, S., 1997, *Mol. Cell Biol.*, 17: 5033-5043). 그러나, 보고된 시험결과들은 HDAC1이 세포 주기 조절 및 세포 증식에 관련있다는 것을 보인다.

[0022] HDAC2는 태아 심근 단백질 아이소형(isoform)의 발현을 조절한다. HDAC2 부족 또는 히스톤 디아세틸라제의 화학적 억제제는 태아 유전자의 재발현을 방지하고, 심근 비대(hypertrophy)를 약하게 할 수 있다. 비대를 방해하는 것은 흉선종 원종양 유전자(thymoma proto-oncogene)(Akt) 및 3-포스포이노시티드-의존성 단백질 키나제-1(3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (Pdk1)의 불활성화를 경유하여 글리코젠 신타제 키나제 3β (Gsk3β)의 활성화를 일으키는 이노시톨 폴리포스페이트-5포스파타제 f(inositol polyphosphate-5-phosphatase f(Inpp5f)를 코딩하는 유전자의 발현 증가와 관련이 있다. 반면, HDAC2 유전자 도입(transgenic) 마우스는 불활성화된 Gsk3β와 관련된 비대증가를 갖는다. 활성화된 Gsk3β의 화학적 억제는 HDAC2-부족한 성인이 비대 자극에 민감하게 만든다. 이러한 결과들은 HDAC2가 심장에서 HDCA 억제제의 중요한 분자적 목표이며, HDAC2 및 Gsk3β가 모두 심장 비대 및 심장 기능 상실의 치료를 위한 유력한 치료적 목표를 제공하는 조절 경로의 성분이라는 것을 제안한다(Trivedi, C-M., 2007, *Nat. Med.*, 13: 324-331).

[0023] HDAC3는 정상 장(intestine)에서 증식하는 창자샘 세포(crypt cell)에서 최대로 발현된다. 대장암 세포주에서 HDAC3 발현의 침묵(silencing)은 세포 성장 억제, 세포 생존 저하 및 세포사 증가를 야기한다. 유사한 결과가 HDAC2 및 이보다 덜한 정도로, HDAC1에서 관찰된다. HDAC3 유전자 침묵(silencing)은 또한 대장암 성숙의 마커인 알칼라인 포스파타제의 발현을 선택적으로 유도한다. HDAC3 자극된 p21 프로모터 활성 및 발현의 침묵에 반하여, HDAC3의 과발현은 기본적인, 부티레이트-유도된 p21 전사를 억제하였다. 이들 발견들은 인간 대장암을 하향조절하는 유전자로서, 또한 p21 발현 및 대장 세포 성숙의 신규 조절자로서 HDAC3를 확인한다(Wilson, A-J., 2006, *J. Biol. Chem.*, 281: 13548-13558).

[0024] HDAC6는 알파-튜블린(tubulin)을 디아세틸화하고, 세포 이동성을 증가시키는 HDAC 패밀리의 서브타입이다. 9개의 oral squamous cell carcinoma (OSCC)-유래의 세포주 및 정상 oral keratinocytes (NOKs)에의 정량적 실시간 역전사 폴리머라제 연쇄 반응(polymerase chain reaction) 및 웨스턴 블롯을 이용하여, HDAC6 mRNA 및 단백질 발현이 일반적으로 NOK들과 비교할 때 모든 세포주에서 상향조절되었다. 면역형광 조사로, OSCC 세포주의 세포질에서 HDAC6 단백질을 검출하였다. OSCC 세포주와 유사하게, HDAC6 상향조절은 초기 인간 OSCC 종양의 mRNA(74%) 및 단백질(51%) 수준 모두에서 명백하였다. 분석된 다양한 임상 중에서, 임상적인 종양 단계는 HDAC6 발현 상태와 관련있는 것으로 나타났다. 이 조사는 초기 단계(단계 I 및 II) 및 발달 단계(단계 III 및 IV) 종양 간의 HDAC6 발현 수준의 중대한 차이를 가리킨다(P=0.014). 이들 결과는 HDAC6 발현이 종양 공격성과 관련이 있

다는 것을 제시하며, 또한 새로운 치료를 계획하는 단서를 제공한다(Sakuma, T., 2006, *Int. J. Oncol.*, 29: 117-124).

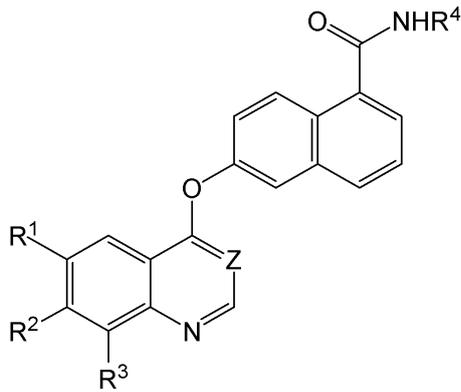
[0025] HDAC에 의한 기능적인 크로모솜의 후성 침묵(Epigenetic silencing)은 많은 병리 진행에서 발생하는 주된 메커니즘들 중 하나로, 이때 HDAC 활성에 의하여 기능과-관계된 유전자들이 재프로그램되거나 억제되어, 최종 분화, 성숙 및 성장 조절에서 표현형이 상실되고, 조직의 기능성이 상실되기에 이른다. 예컨대, 종양 억제 유전자들은 가끔 암의 발달 동안 침묵하며, HDAC 억제제는 이들 종양 억제 유전자들의 발현을 저하시켜, 세포 성장 및 분화의 억제를 이끈다(Glaros S et al., 2007, *Oncogene* June 4 Epub ahead of print; Mai, A, et al., 2007, *Int J. Biochem Cell Bio.*, April 4, Epub ahead of print; Vincent A. et al., 2007, *Oncogene*, April 30, Epub ahead of print; our unpublished results). 프리드라이히 운동실조(Friedreich's ataxia)의 FXN 및 척추 근육 위축증의 SMN과 같은 구조 유전자들의 억제는 FXN 및 SMN 유전자의 발현을 억제하고, 조직에서 기능을 다시 시작하게 하는 HDAC 억제제에 의하여 역전될 수 있다. HDAC 억제제에 의한 크로모솜 6p21-22의 HDAC "핫 스팟(hot spot)"의 재프로그래밍을 통한 전체적인 MHC II 패밀리의 유전자 발현의 유도는, 면역 인식 및 면역 반응의 후성 조절을 더욱 확장한다(Gialitakis M et al., 2007, *Nucleic Acids Res.*, 34(1);765-72).

[0026] HDAC 억제제의 몇몇 종류가 확인되었는데, 이는 (1) 단쇄 지방산, 예컨대, 부티레이트 및 페틸부티레이트; (2) 유기 하이드록삼산(hydroxamic acid), 예컨대, 수베로일라닐리드 하이드록삼산(suberoylanilide hydroxamic acid(SAHA)) 및 트리코스타틴 A(TSA); (3) 2-아미노-8-옥소-9, 10-에폭시데카노일(AOE) 모이에티를 포함하는 고리형 테트라키프타이드, 예컨대, 트라포신 및 HC-톡신; (4) AOE 모이에티를 갖지 않는 고리형 테트라키프타이드, 예컨대, 아피세딘 및 FK228; 및 (5) 벤즈마이드, 예컨대, MS-275(EP0847992A1, US2002/0103192A1, WO02/26696A1, WO01/70675A2, WO01/18171A2). 비록, HDAC가 약물 목표로서 매우 유망한 생물학적 역할을 물려 주기는 하였으나, Merck로부터 SAHA의 성공은 현재 피부 T 세포 임파종의 치료에만 제한되며, 반면 이 치료에 의하여 매우 효과적이라고 보고된 주된 고형암은 아직 없다. 그러므로 더욱 강한 HDAC 억제 활성 및 항암 활성, 서로 다른 HDAC 서브타입에 대한 더욱 선택적인 억제 및 낮은 독성을 갖는 신규 화합물을 발견해야 할 필요성이 여전히 있다.

[0027] 암 약물 개발자들에게 가장 선호되는 상징은 오랫동안 표적 치료였다. 정상 세포는 피해를 입지 않는 반면, 특정 표적에서 종양 세포를 공격하고 죽일 수 있는 의약을 설계하기를 희망하였다. 그러나 암 세포는 다양한 생물학적 기폭제 및 성장하여 체내 곳곳으로 확산되는 경로들을 이용한다. 또한 하나의 표적에 그것들을 가하는 것은 그것들이 재그룹화하고, 새로운 성장 경로를 따라 이동하도록 한다. 이러한 현실화는 암 치료의 새로운 패러다임이 되는 복합적인 표적 치료의 개발을 이끈다. 몇몇의 복수-표적 키나제 억제제들이 현재 개발 중이며, 그들 중 둘인 소라페닙(Sorafenib) 및 수텐(Suten)은 이미 미국에서 승인되었다. 예컨대, Bayer Pharmaceuticals가 개발한 소라페닙은 (세포 증식과 관련된) RAF/MEK/ERK 경로 및 (세포사와 관련된) VEGFR2/PDGFRβ 신호 연쇄 반응을 모두 표적으로 한 첫 번째 약물이다. 이 약물은 진행된 신장암에 대하여 2005년 12월 처음 승인되었다. 그러나, 이들 표적 치료는 몇몇 고형암에는 효과가 있으나, 다른 고형암들의 치료와 관련해서는 수용할만한 부작용들이 남는 한편, 개선된 효율에 도달했는지 여부의 관점에서는 만족할만하지 않다.

[0028] 본 발명은 HDAC 억제제의 분화-유도, 면역 조절, 세포 주기 어레스트(arrest) 및 세포사-유도 활성과 함께 RTK 억제제의 항-혈관신생 및 항-증식 활성과 결합하여, 현재 시판되는 RTK 억제제와 함께 고혈압, QT 연장, 갑상선 퇴행, 피부 발진 및 변색 및 통증과 같은 부작용을 극복하는 한편, 고형암에 대하여 더 나은 약효에 도달한 화학적 화합물을 제공한다.

[0029] 특히, 본 발명은 화학식 (I)로 표시되는 구조를 갖는 화합물을 제공한다:



[0030]

[0031] (I)

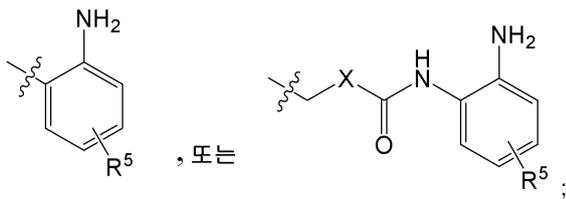
[0032] 자유 형태를 포함하여, 염 형태, 거울상이성질체(enantiomer), 부분입체이성질체(diastereomer) 또는 수화물을 포함하며,

[0033] 이때,

[0034] Z는 CH 또는 N;

[0035] R1, R2 및 R3는 각각 수소, 할로(halo), 알킬(alkyl), 알콕시(alkoxy) 또는 트리플루오로메틸(trifluoromethyl);

[0036] R4는



[0037]

[0038] X는 벤젠 고리 또는 피리딘(pyridine) 고리;

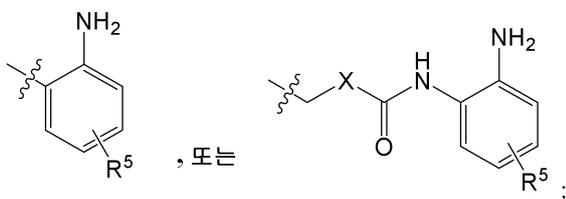
[0039] R5는 수소, 할로, 알킬, 알콕시 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기임.

[0040] 바람직한 예로, 본 발명의 화합물은 화학식 (I)의 화합물에 있어서,

[0041] Z는 CH,

[0042] R1, R2 및 R3는 각각 수소, 할로, 알킬, 알콕시 또는 트리플루오로메틸;

[0043] R4는



[0044]

[0045] X는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리;

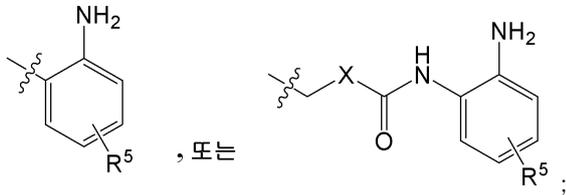
[0046] *R5는 수소, 할로, 알킬, 알콕시 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기임.

[0047] 또다른 바람직한 예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I)의 화합물에 있어서,

[0048] Z는 CH;

[0049] R1, R2 및 R3는 각각 수소 또는 알콕시;

[0050] R4는



[0051]

[0052] X는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리;

[0053] *R5는 수소, 할로, 알킬, 알콕시 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기임.

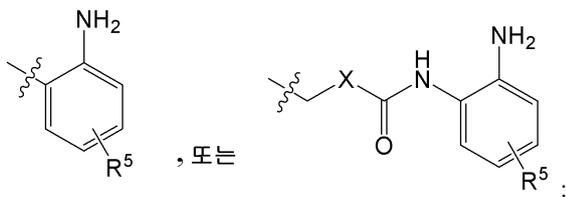
[0054] 또다른 더욱 바람직한 예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I)의 화합물에 있어서,

[0055] Z는 CH;

[0056] R1 및 R2는 각각 수소 또는 메톡시;

[0057] R3는 H;

[0058] R4는



[0059]

[0060] X는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리;

[0061] *R5는 수소, 할로, 알킬, 알콕시 및 트리플루오로메틸로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기임.

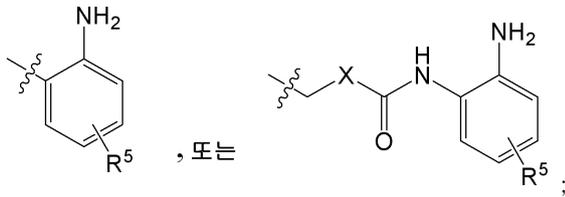
[0062] 또다른 가장 바람직한 예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I)의 화합물에 있어서,

[0063] Z는 CH;

[0064] R1 및 R2는 각각 수소 또는 메톡시;

[0065] R3는 H;

[0066] R4는



[0067]

[0068]

X는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리;

[0069]

*R5는 H 또는 F임.

[0070]

본 발명에서 사용한 "할로"라는 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[0071]

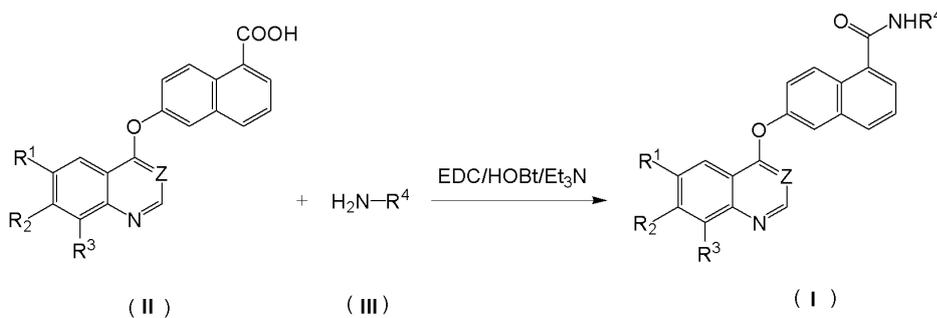
본 발명에서 사용한 "알킬"이라는 용어는 선형, 기지달린 또는 고리형 알킬들, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, tert(tert)-부틸, n-펜틸, 아이소-펜틸, n-헥실, 아이소-헥실, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이다.

[0072]

본 발명에서 사용한 "알콕시"라는 용어는 산소 원자를 갖는 알킬 라디칼이 부가되어 형성된 군을 의미하며, 상기 산소 원자는 자유 결합능을 갖는다. 이들의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시, 아이소프로폭시, tert-부톡시, 사이클로프로폭시, 사이클로헥실톡시 등이다.

[0073]

본 발명의 화합물은 하기에 의하여 제조될 수 있다:

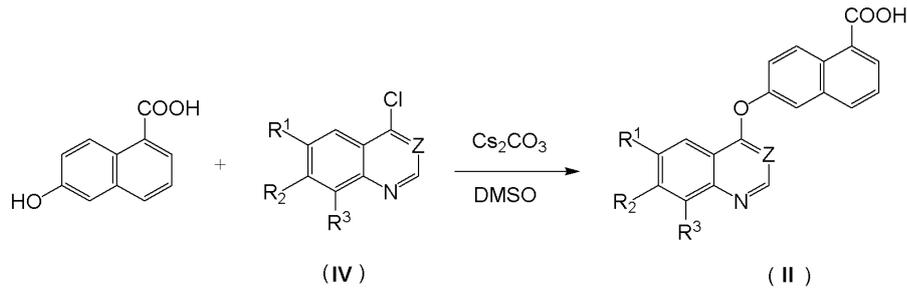


[0074]

[0075]

화학식 (II)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물과 축합(condense)되어 화합물 (I)의 명명을 갖게 된다. 이 축합 반응은 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide(EDC)), N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC)), N,N'-카보닐디이미다졸(N,N'-carbonyldiimidazole(CDI)) 등과 같은 축매로서, 펩타이드 축합제를 이용하여 수행된다. 이 반응은 4-72시간 동안 0에서 80 °C에서 수행될 수 있다. 사용되는 용제(용매)는 벤젠, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디클로로메탄, 클로로포름, N,N-디메틸포름아마이드 등과 같은 보통 용제가 될 수 있다. 만약 필요하다면, 수산화나트륨, 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 염이 반응계에 첨가될 수 있다.

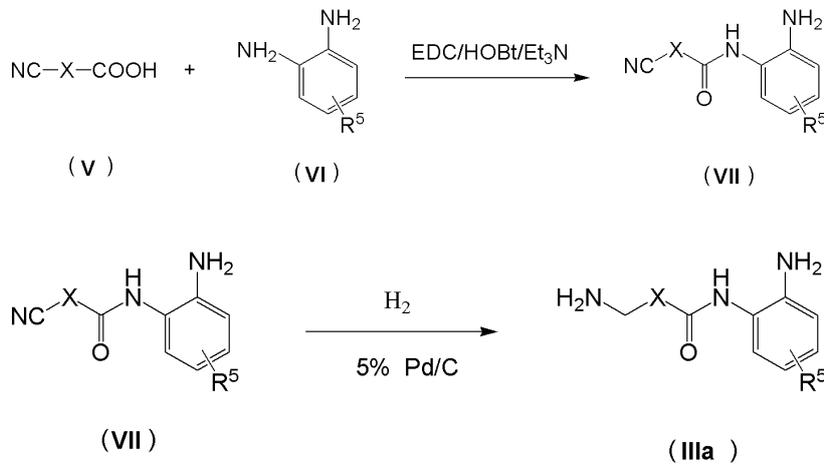
[0076] 화학식 (II)의 화합물은 하기에 의하여 제조될 수 있다.



[0077]

[0078] 상업적으로 이용가능한 6-하이드록시나프토산(hydroxynaphthoic acid)을 탄산 세슘 존재 하 가열하고, DMSO에서 4-클로로퀴놀린(IV)으로 적절히 치환하여, 타프토산(II)을 제공한다. 이 반응은 130에서 140℃에서 3에서 24시간 동안 수행될 수 있다.

[0079] 화학식(III)의 화합물은 상업적으로 이용가능하거나 하기에 의하여 제조될 수 있다:



[0080]

[0081] 상업적으로 이용가능한 화합물(V)는 상업적으로 이용가능한 화합물(VI)와 축합하여 화합물(VII)를 제공한다. 이 축합 반응은 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC)), N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(N,N'-dicyclohexylcarbodiimide(DCC)), N,N'-카보닐디이미다졸(N,N'-carbonyldiimidazole(CDI)) 등과 같은 축매로서, 펩타이드 축합제를 이용하여 수행된다. 이 반응은 0에서 60℃에서 2에서 72시간 동안 수행될 수 있다. 이용될 수 있는 용제는 벤젠, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 디클로로메탄, 클로로포름, N,N-디메틸포름아마이드 등과 같은 보통 용제이다. 만약 필요하다면, 수산화나트륨, 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 염을 반응계에 첨가할 수 있다.

[0082] 화합물(VII)을 메탄올에 용해시키고, 축매로서 활성탄(charcoal) 상 5% 팔라듐을 이용하여 수소화하여(hydrogenate), 화합물(IIIa)를 생산하였다. 이 반응은 실온에서 수행될 수 있다. 만약 필요하다면, 황산과 같은 산을 반응계에 첨가할 수 있다.

[0083] 화학식(I)로 표시되는 화합물은 추출, 재결정화, 칼럼 크로마토그래피 등 현행 분리 방법에 의하여 정제될 수 있다.

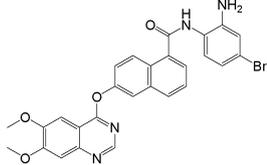
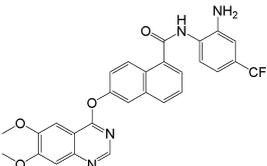
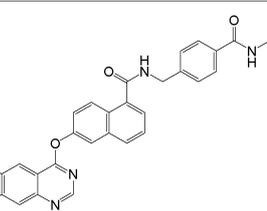
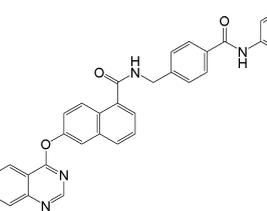
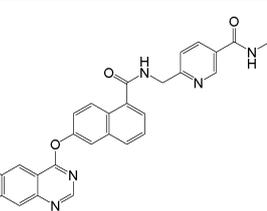
- [0084] 화학식(I)로 표시되는 화합물은 단백질 키나제 및 히스톤 디아세틸라제를 동시에 억제할 수 있고, 따라서 비정상적 단백질 키나제 활성화 및 비정상적 히스톤 디아세틸라제 활성화와 관련된 질병의 치료에 유용하다. 특히, 그것들은 혈액암 및 고형암에 매우 효과적이다.
- [0085] 화학식(I)로 표시되는 화합물은 타블렛, 캡슐, 산제, 시럽, 용액, 현탁액, 주사액, 연고 등과 같은 일반적인 약학적 제제로 제조될 수 있다. 이 제제는 화학식(I)의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 및 희석액과 함께 유효 성분으로서 포함할 수 있다. 이러한 제제는 유효성분을 0.5에서 70중량%, 바람직하게는 1에서 20중량%로 전형적으로 포함한다.
- [0086] 본 발명에서 포함하는 이 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 및 희석액은 Handbook of Pharmaceutical Excipients》(American Pharmaceutical Association, October, 1986)에서 목록화된 것들을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0087] 본 발명에서 화학식(I)로 표시되는 화합물은 경구 또는 주사 경로를 통하여 인간을 포함하는 포유류에 임상적으로 투여될 수 있다. 구강 경로에 의한 투여가 선호된다. 투여되는 용량은 하루에 0.0001에서 200 mg/kg 몸무게의 범위이고, 바람직하게는 하루에 0.01에서 100 mg/kg 몸무게의 범위이며, 가장 바람직하게는 하루에 0.1에서 50 mg/kg 몸무게이다. 그러나 최적의 용량은 치료를 받는 개개의 대상에 따라 다양하며, 일반적으로 초기에는 적은 용량이 투여되고 그 이후에 증가된다.
- [0088] 본 발명의 대표적인 화합물들을 하기 표 1에 나타내었다. 화합물 번호는 제조예 부문의 "실시에 번호"에 대응한다. 즉, 표 1에 나타난 화합물 1의 합성은 "실시에 1"로 기재되고, 표 1에 나타난 화합물 44의 합성은 "실시에 44"로 기재된다.

[0089]

<표 1> 본 발명의 대표적 화합물들

실시예	구조	명칭
16		N-(2-아미노페닐)-6-(6,7- 디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1- 나프타미드 (N-(2-amino-4-(6,7- dimethoxyquinazolin-4-yloxy)-1- naphthamide)
17		N-(2-아미노-4-플루오로페닐)-6- (6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)- 1-나프타미드 (N-(2-amino-4-fluorophenyl)-6- (6,7-dimethoxyquinazolin-4- yloxy)-1-naphthamide)
18		N-(2-아미노-4-메틸페닐)-6-(6,7- 디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1- 나프타미드 (N-(2-amino-4-methylphenyl)-6- (6,7-dimethoxyquinazolin-4- yloxy)-1-naphthamide)
19		N-(2-아미노-4-메톡시페닐)-6- (6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)- 1-나프타미드 (N-(2-amino-4-methoxyphenyl)-6- (6,7-dimethoxyquinazolin-4- yloxy)-1-naphthamide)
20		N-(2-아미노-4-클로로페닐)-6- (6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)- 1-나프타미드 (N-(2-amino-4-chlorophenyl)-6- (6,7-dimethoxyquinazolin-4- yloxy)-1-naphthamide)

[0090]

<p>21</p>		<p>N-(2-아미노-4-브로모페닐)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일옥시)-1-나프타미드 (N-(2-amino-4-bromophenyl)-6-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yloxy)-1-naphthamide)</p>
<p>22</p>		<p>N-(2-아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-6-(6,7-디메톡시-퀴나졸린-4-일옥시)-1-나프타미드 (N-(2-amino-4-trifluoromethylphenyl)-6-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yloxy)-1-naphthamide)</p>
<p>23</p>		<p>N-(4-((2-아미노페닐)카바모일)-벤질)-6-(6,7-디메톡시-퀴나졸린-4-일옥시)-1-나프타미드 (N-(4-((2-aminophenyl)carbamoyl)-benzyl)-6-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yloxy)-1-naphthamide)</p>
<p>24</p>		<p>N-(4-((2-아미노-4-플루오로페닐)-카바모일)벤질)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일옥시)-1-나프타미드 (N-(4-((2-amino-4-fluorophenyl)-carbamoyl)benzyl)-6-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yloxy)-1-naphthamide)</p>
<p>25</p>		<p>N-(2-아미노페닐)-6-((2-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일옥시)-1-나프타미도)-메틸)니코티나미드 (N-(2-aminophenyl)-6-((2-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yloxy)-1-naphthamido)methyl)nicotinamide)</p>

[0091]

26		<p>N-(2-a 아미노-4-플루오로페닐)-6-((2-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미도)메틸)-니코티나미드 (N-(2-amino-4-fluorophenyl)-6-((2-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yloxy)-1-naphthamido)methyl)-nicotinamide)</p>
27		<p>N-(3-((2-아미노페닐)카바모일)-벤질)-6-(6,7-디메톡시-퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드 (N-(3-((2-aminophenyl)carbamoyl)-benzyl)-6-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yloxy)-1-naphthamide)</p>
28		<p>N-(4-((2-아미노-4-메틸페닐)-카바모일)벤질)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드 N-(4-((2-amino-4-methylphenyl)-carbamoyl)benzyl)-6-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yloxy)-1-naphthamide)</p>
29		<p>N-(4-((2-(N-(4-((2-아미노-4-메톡시페닐)-카바모일)벤질)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드 N-(4-((2-(4-((2-amino-4-methoxyphenyl)-carbamoyl)benzyl)-6-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yloxy)-1-naphthamide)</p>
30		<p>N-(4-((2-아미노-4-트리플루오로메틸-페닐)-카바모일)벤질)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드 (N-(4-((2-amino-4-trifluoromethyl-phenyl)carbamoyl)benzyl)-6-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yloxy)-1-naphthamide)</p>

[0092]

<p>31</p>		<p>N-(2-아미노페닐)-6-(7- 메톡시퀴놀린-4-일옥시)-1- 나프타미드 (N-(2-aminophenyl)-6-(7- methoxyquinolin-4-yloxy)-1- naphthamide)</p>
<p>32</p>		<p>N-(2-아미노-4-플루오로페닐)-6- (7-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-1- 나프타미드 (N-(2-amino-4-fluorophenyl)-6- (7-methoxyquinolin-4-yloxy)-1- naphthamide)</p>
<p>33</p>		<p>N-(4-((2-아미노페닐)카바모일)- 벤질)-6-(7-메톡시퀴놀린-4- 일옥시)-1-나프타미드 (N-(4-((2- aminophenyl)carbamoyl)- benzyl)-6-(7-methoxyquinolin- 4-yloxy)-1-naphthamide)</p>
<p>34</p>		<p>N-(2-아미노페닐)-6-((2-(7- 메톡시퀴놀린-4-일옥시)-1- 나프타미도)메틸)니코티나미드 (N-(2-aminophenyl)-6-((2-(7- methoxyquinolin-4-yloxy)-1- naphthamido)methyl)nicotinamide)</p>
<p>35</p>		<p>N-(2-아미노페닐)-6-(6,7- 디메톡시퀴놀린-4-일옥시)-1- 나프타미드 (N-(2-aminophenyl)-6-(6,7- dimethoxyquinolin-4-yloxy)-1- naphthamide)</p>

[0093]

<p>36</p>		<p>N-(2-아미노-4-플루오로페닐)-6-(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드 (N-(2-amino-4-fluorophenyl)-6-(6,7-dimethoxyquinolin-4-yloxy)-1-naphthamide)</p>
<p>37</p>		<p>N-(4-((2-아미노페닐)카바모일)-벤질)-6-(6,7-디메톡시-퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드 (N-(4-((2-aminophenyl)carbamoyl)-benzyl)-6-(6,7-dimethoxyquinolin-4-yloxy)-1-naphthamide)</p>
<p>38</p>		<p>N-(2-아미노페닐)-6-((2-(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미도)메틸)니코티나미드 (N-(2-aminophenyl)-6-((2-(6,7-dimethoxyquinolin-4-yloxy)-1-naphthamido)methyl)nicotinamide)</p>
<p>39</p>		<p>N-(2-아미노페닐)-6-(퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드 (N-(2-aminophenyl)-6-(quinolin-4-yloxy)-1-naphthamide)</p>
<p>40</p>		<p>N-(2-아미노페닐)-6-(8-메틸-퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드 (N-(2-aminophenyl)-6-(8-methylquinolin-4-yloxy)-1-naphthamide)</p>

[0094]

41		<p>N-(2-아미노페닐)-6-(7-클로로-퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드 (N-(2-aminophenyl)-6-(7-chloroquinolin-4-yloxy)-1-naphthamide)</p>
42		<p>N-(2-아미노페닐)-6-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드 (N-(2-aminophenyl)-6-(8-(trifluoromethyl)quinolin-4-yloxy)-1-naphthamide)</p>
43		<p>N-(4-((2-아미노페닐)카바모일)-벤질)-6-(7-클로로퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드 (N-(4-((2-aminophenyl)carbonyl)-benzyl)-6-(7-chloroquinolin-4-yloxy)-1-naphthamide)</p>
44		<p>N-(4-((2-아미노페닐)카바모일)-벤질)-6-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드 (N-(4-((2-aminophenyl)carbonyl)-benzyl)-6-(8-(trifluoromethyl)quinolin-4-yloxy)-1-naphthamide)</p>

[0095]

[0096]

본 발명은 하기 실시예와 함께 좀더 설명되겠지만, 본 발명의 범위는 이 실시예들에 제한되지 않는다. 또한 여기에 기재된 퍼센트는 다르게 특정하지 않는 한, 중량에 의한 것이다. 측정 단위, 반응 조건, 화합물의 물리적 상태 또는 퍼센트와 같이, 본 명세서에서 기재된 숫자의 임의의 범위는 문자 그대로, 또한 분명히 참고를 제공하기 위한 것이다. 당업자는 본 발명을 수행할 때, 단일 값과 다르거나 범위 밖에 속하는 온도, 농도, 양, 탄소 수 등을 이용하여 원하는 결과를 얻을 것이다.

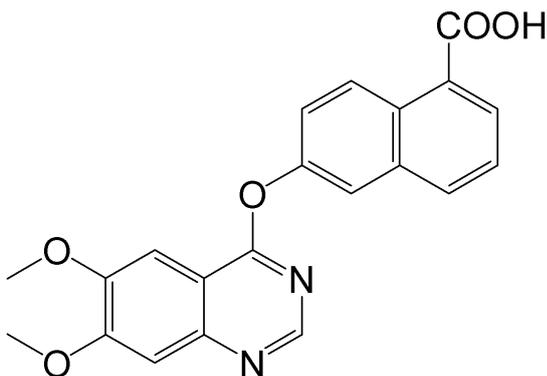
[0097]

실시예 1

[0098]

6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토산의 제조

[0099]



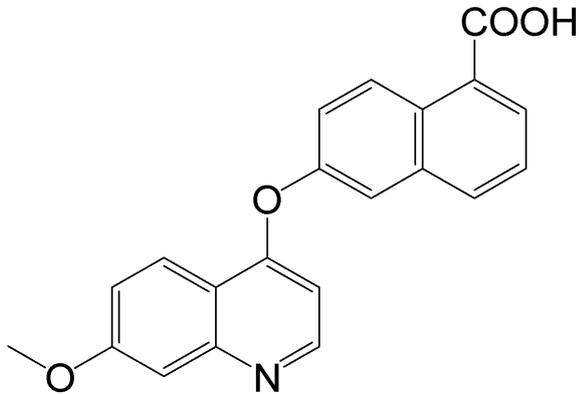
[0100]

6-하이드록시-1-나프토산(1.43 g, 7.6 mmol)을 DMSO 38 ml에 용해시키고, 탄산 세슘(7.5 g, 22.9 mmol) 및 4-

클로로-6,7-디메톡시-퀴나졸린(2.05 g, 9.14 mmol)을 가하였다. 그 혼합물을 140 °C에서 3시간 가열하였다. 반응이 종료할 때, 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O 40ml로 희석하였다. 상기 혼합물을 2N HCl로 pH는 6.5가 되게 중성화하였다. 침전된 고형물을 여과하고, H₂O로 세척한 후, 건조 및 메탄올로부터 재결정화하여 갈색 고형물인 표제 화합물(1.68 g, 59% 수율)을 얻었다. LC-MS (m/z) 377(M+1)

[0101] 실시예 2

[0102] 6-(7-메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산의 제조

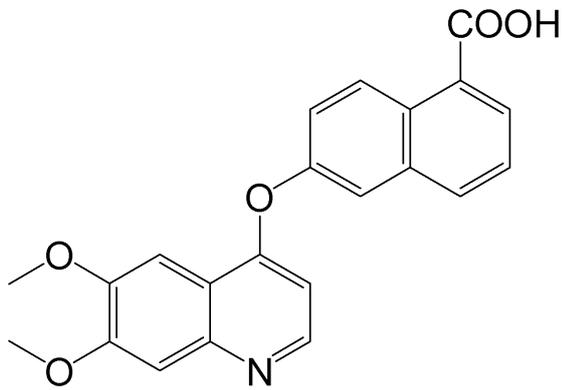


[0103]

[0104] 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-하이드록시-1-나프토산(1.43 g, 7.6 mmol) 및 4-클로로-7-메톡시퀴놀린(1.77 g, 9.14 mmol)으로부터 갈색 고형물로서, 표제 화합물(1.73 g, 66% 수율)이 제조되었다. LC-MS (m/z) 346(M+1).

[0105] 실시예 3

[0106] 6-(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산의 제조

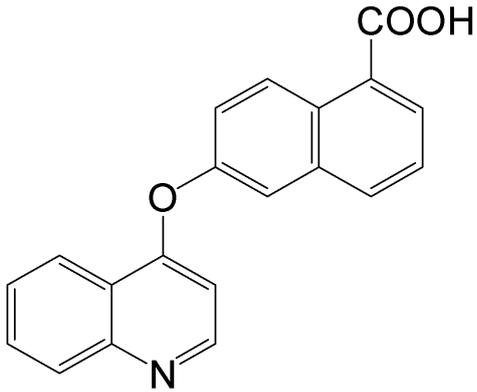


[0107]

[0108] 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여, 6-하이드록시-1-나프토산(1.43 g, 7.6 mmol) 및 4-클로로-6,7-디메톡시퀴놀린(2.04 g, 9.14 mmol)으로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(1.95 g, 68% 수율)이 제조되었다. LC-MS (m/z) 376 (M+1).

[0109] 실시예 4

[0110] 6-(퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산의 제조

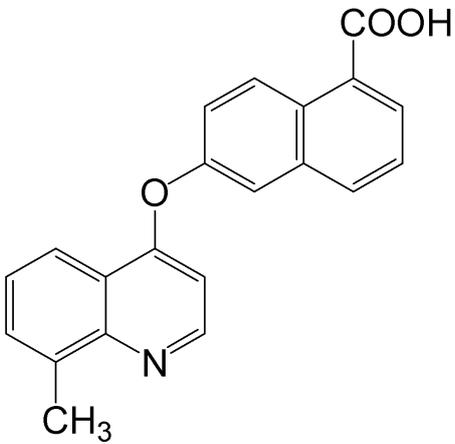


[0111]

[0112] 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-하이드록시-1-나프토산(1.43 g, 7.6 mmol) 및 4-클로로퀴놀린(1.49 g, 9.14 mmol)으로부터 갈색 고형물로서, 표제 화합물(1.24 g, 52% 수율)이 제조되었다. LC-MS (m/z) 316 (M+1).

[0113] 실시예 5

[0114] 6-(8-메틸퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산의 제조

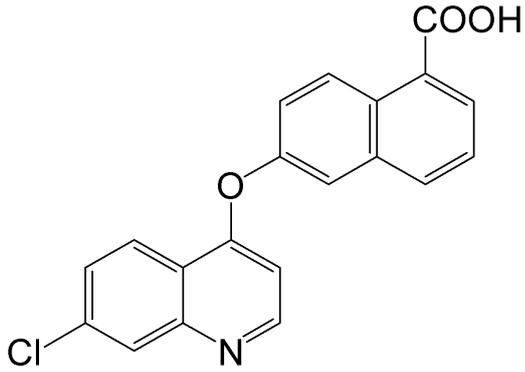


[0115]

[0116] 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-하이드록시-1-나프토산(1.43 g, 7.6 mmol) 및 4-클로로-8-메틸퀴놀린(1.62 g, 9.14 mmol)으로부터 갈색 고형물로서, 표제 화합물(1.25 g, 55% 수율)이 제조되었다. LC-MS (m/z) 330(M+1).

[0117] 실시예 6

[0118] 6-(7-클로로퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산의 제조

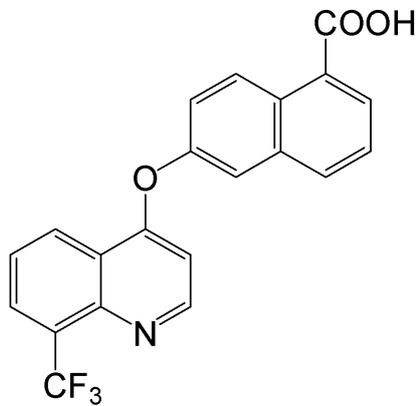


[0119]

[0120] 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-하이드록시-1-나프토산(1.43 g, 7.6 mmol) 및 4,7-디클로로퀴놀린(1.81 g, 9.14 mmol)으로부터 갈색 고형물로서, 표제 화합물(1.57 g, 59% 수율)이 제조되었다. LC-MS (m/z) 350(M+1).

[0121] 실시예 7

[0122] 6-(8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산의 제조

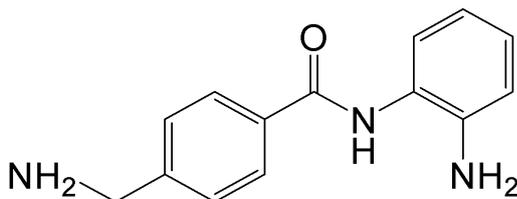


[0123]

[0124] 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-하이드록시-1-나프토산(1.43 g, 7.6 mmol) 및 4-클로로-8-(트리플루오로메틸)퀴놀린(2.12 g, 9.14 mmol)으로부터 갈색 고형물로서, 표제 화합물(1.43 g, 49% 수율)이 제조되었다. LC-MS (m/z) 384 (M+1).

[0125] 실시예 8

[0126] 4-(아미노메틸)-N-(2-아미노페닐)벤즈아마이드의 제조



[0127]

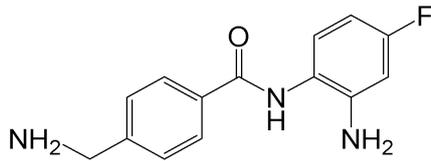
[0128] 8ml DMF에 4-시아노벤조산(4-cyanobenzoic acid)(294 mg, 2 mmol)를 용해시키고, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride)(768 mg, 4 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸(1-hydroxybenzotriazole)(324 mg, 2.4 mmol), 트리에틸아민(808 mg, 8 mmol) 및 o-페닐렌디아민(432 mg, 4 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 20시간 동안 저었다. 상기 혼합물을 400ml 염수(brine)으로 희석하였다. 고형물들은 진공 여과에 의하여 모으고, 물로 세척하고, 진공 하

건조하여 회색 고형물로 N-(2-아미노페닐)-4-시아노벤즈아마이드(364 mg, 77%)를 얻었다. LC-MS (m/z) 238 (M+1).

[0129] 메탄올(40 ml)에 N-(2-아미노페닐)-4-시아노벤즈아마이드(237 mg, 1 mmol)를 용해하고, 황산(196 mg, 1 mmol) 및 활성탄(0.20g) 상 5% 팔라듐을 첨가하였다. 이 혼합물을 반응이 종결될 때까지 수소 분위기 하 섞었다. 혼합물을 셀라이트(celite)를 통하여 여과하고, 여과물을 1N NaOH 용액(2ml)로 중성화하였다. 그 결과인 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하 농축하여, 회색 고형물로서 표제 화합물(232 mg, 96% 수율)을 얻었다. LC-MS (m/z) 242 (M+1).

[0130] 실시예 9

[0131] 4-(아미노메틸)-N-(2-아미노-플루오로페닐)벤즈아마이드의 제조

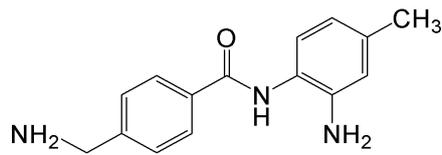


[0132]

[0133] 실시예 8에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 4-시아노-벤조산(294 mg, 2 mmol) 및 4-플루오로-*o*-페닐렌디아민(302 mg, 2.4 mmol)으로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(186 mg, 72% 수율)을 제조하였다. LC-MS (m/z) 260 (M+1).

[0134] 실시예 10

[0135] 4-(아미노메틸)-N-(2-아미노-4-메틸페닐)벤즈아마이드의 제조

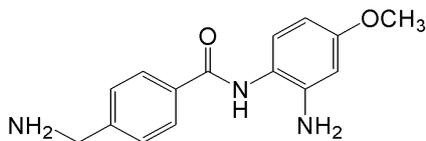


[0136]

[0137] 실시예 8에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 4-시아노-벤조산(294 mg, 2 mmol) 및 4-메틸-*o*-페닐렌디아민(293 mg, 2.4 mmol)으로부터 회색 고형물로서, 표제 화합물(173 mg, 68% 수율)을 제조하였다. LC-MS (m/z) 256 (M+1).

[0138] 실시예 11

[0139] 4-(아미노메틸)-N-(2-아미노-4-메톡시페닐)벤즈아마이드의 제조



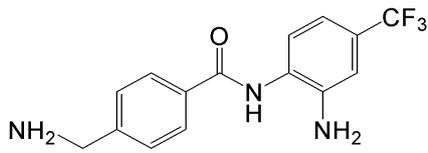
[0140]

[0141] 실시예 8에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 4-시아노-벤조산(294 mg, 2 mmol) 및 4-메톡시-*o*-페닐렌디아민(331 mg, 2.4 mmol)으로부터 회색 고형물로서, 표제 화합물(192 mg, 71% 수율)을 제조하였다. LC-MS (m/z) 272 (M+1).

[0142] 실시예 12

[0143] 4-(아미노메틸)-N-(2-아미노-4-트리플루오로메틸페닐)벤즈아마이드의 제조

[0144]

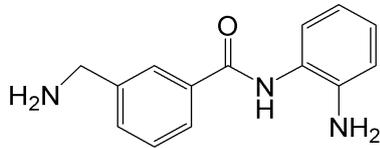


[0145] 실시예 8에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 4-시아노-벤조산(294 mg, 2 mmol) 및 4-트리플루오로메틸-*o*-페닐렌디아민(422 mg, 2.4 mmol)으로부터 회색 고형물로서, 표제 화합물(195 mg, 63% 수율)을 제조하였다. LC-MS (m/z) 310 (M+1).

[0146] 실시예 13

[0147] 3-(아미노메틸)-N-(2-아미노페닐)벤즈아마이드의 제조

[0148]

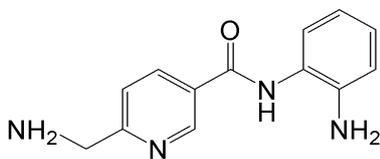


[0149] 실시예 8에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 3-시아노-벤조산(294 mg, 2 mmol) 및 *o*-페닐렌디아민(432 mg, 4 mmol)으로부터 회색 고형물로서, 표제 화합물(140 mg, 58% 수율)을 제조하였다. LC-MS (m/z) 242 (M+1).

[0150] 실시예 14

[0151] 6-(아미노메틸)-N-(2-아미노페닐)니코틴아마이드의 제조

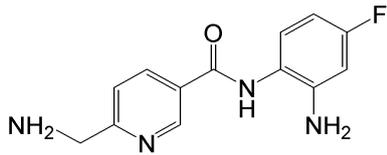
[0152]



[0153] 실시예 8에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-시아노-니코틴산(296 mg, 2 mmol) 및 *o*-페닐렌디아민(864 mg, 8 mmol)으로부터 회색 고형물로서 표제 화합물(157 mg, 65% 수율)을 제조하였다. LC-MS (m/z) 243(M+1).

[0154] 실시예 15

[0155] 6-(아미노메틸)-N-(2-아미노-4-플루오로페닐)니코틴아마이드

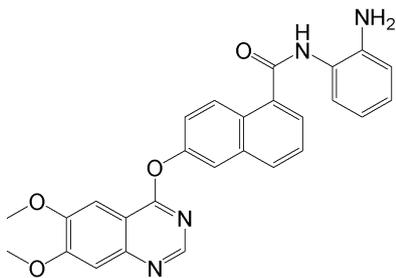


[0156]

[0157] 실시예 8에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-시아노-니코틴산(296 mg, 2 mmol) 및 4-플루오로-*o*-페닐렌디아민(302 mg, 2.4 mmol)으로부터 회색 고형물로서 표제 화합물(135 mg, 52% 수율)을 제조하였다. LC-MS (*m/z*) 261(M+1).

[0158] 실시예 16

[0159] N-(2-아미노페닐)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

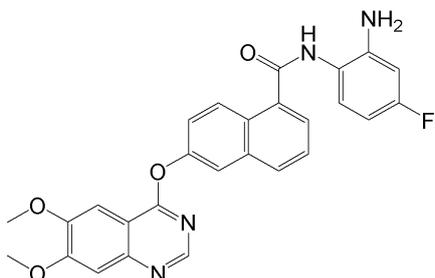


[0160]

[0161] 6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토산(37.6 mg, 0.1 mmol)을 4ml DMF에 용해시키고, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodi-imide hydrochloride)(38.4 mg, 0.2 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸(1-hydroxybenzotriazole)(16.2 mg, 0.12 mmol), 트리에틸아민(40.4 mg, 0.4 mmol) 및 *o*-페닐렌디아민(43.2 mg, 0.4 mmol)을 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 20시간 동안 저었다. 그 혼합물을 염수 200 ml로 희석하였다. 고형물을 진공 여과에 의하여 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하 건조하여 갈색 고형물로서 표제 화합물(39.1 mg, 84%)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.01 (s, 6H, 2×OCH₃), 4.97 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.65 (t, J= 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.82 (d, J= 7.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.00 (t, J= 7.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (d, J= 7.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.42 (s, 1H, Ar-H), 7.60 (dd, J= 2.4 and 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.64-7.68 (m, 2H, Ar-H), 7.87 (d, J= 6.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.97 (d, J= 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.09 (d, J= 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.38 (d, J= 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (s, 1H, Ar-H), 9.85 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (*m/z*) 467 (M+1).

[0162] 실시예 17

[0163] N-(2-아미노-4-플루오로페닐)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조



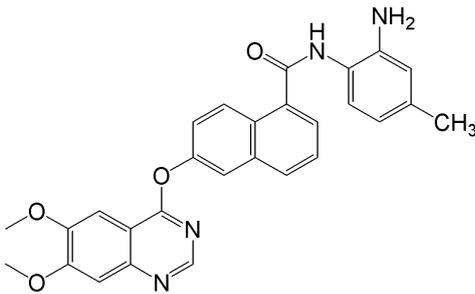
[0164]

[0165] The title compound (43.1 mg, 89% yield) was prepared as a brown solid from 6-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yloxy)-1-naphthoic acid (37.6 mg, 0.1 mmol) and 4-fluoro-*o*-phenylenediamine (15.1 mg, 0.12 mmol) by an analogous procedure to that described in example 16.

[0166] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토산(37.6 mg, 0.1 mmol) 및 4-플루오로-*o*-페닐렌디아민(15.1 mg, 0.12 mmol)으로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(43.1 mg, 89% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4.01 (s, 6H, 2×OCH₃), 5.28 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.41 (td, J= 2.6 and 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.59 (dd, J= 2.6 and 11.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.35 (td, J= 1.8 and 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.41 (s, 1H, Ar-H), 7.59 (dd, J= 2.2 and 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.63-7.67 (m, 2H, Ar-H), 7.89 (d, J= 6.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.96 (d, J= 1.9 Hz, 1H, Ar-H), 8.08 (d, J= 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.38 (d, J= 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (s, 1H, Ar-H), 9.77 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 485 (M+1).

[0167] 실시예 18

[0168] N-(2-아미노-4-메틸페닐)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

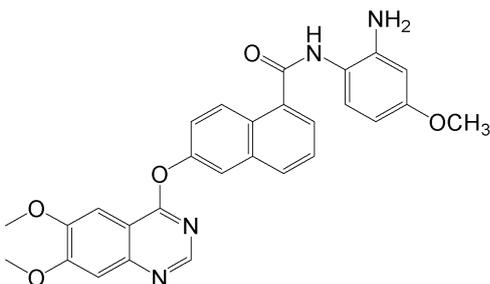


[0169]

[0170] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토산(37.6 mg, 0.1 mmol) 및 4-메틸-*o*-페닐렌디아민(14.6 mg, 0.12 mmol)으로부터 갈색 고형물로서, 표제 화합물(39.4 mg, 82% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) (isomer ratio 0.77/0.23) δ 2.21 (s, 1H, Ar-CH₃), 4.01 (s, 6H, 2×OCH₃), 4.77 (s, 0.23×2H, benzene-NH₂), 4.89 (s, 0.77×2H, benzene-NH₂), 6.46 (d, J= 7.6 Hz, 0.77×1H, Ar-H), 6.64 (s, 0.77×1H, Ar-H), 6.73 (d, J= 7.9 Hz, 0.23×1H, Ar-H), 6.81 (s, 0.23×1H, Ar-H), 7.24 (d, J= 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.41 (s, 1H, Ar-H), 7.58-7.66 (m, 3H, Ar-H), 7.85 (d, J= 6.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.97 (s, 1H, Ar-H), 8.08 (d, J= 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 8.38 (d, J= 9.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (s, 1H, Ar-H), 9.77 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 481 (M+1).

[0171] 실시예 19

[0172] N-(2-아미노-4-메톡시페닐)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조



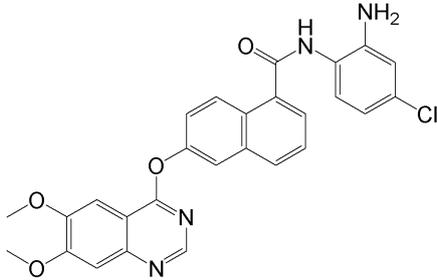
[0173]

[0174] 실시예 16과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토산(37.6 mg, 0.1 mmol) 및 4-메

특시-*o*-페닐렌디아민(16.5 mg, 0.12 mmol)으로부터 갈색 고형물로서, 표제 화합물(43.2 mg, 87% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.70 (s, 3H, -OCH₃), 4.01(s, 6H, 2×OCH₃), 5.00 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.23 (dd, J= 2.6 and 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.40 (d, J= 2.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.22 (d, J= 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.41 (s, 1H, Ar-H), 7.59 (dd, J= 2.2 및 9.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.62-7.66 (m, 2H, Ar-H), 7.86 (d, J= 6.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.96 (d, J= 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.07 (d, J= 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.38 (d, J= 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (s, 1H, Ar-H), 9.70 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 497 (M+1).

[0175] 실시예 20

[0176] N-(2-아미노-4-클로로페닐)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드

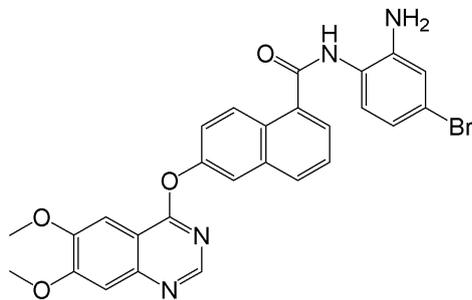


[0177]

[0178] 실시예 16과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토산(37.6 mg, 0.1 mmol) 및 4-클로로-*o*-페닐렌디아민(17.1 mg, 0.12 mmol)로부터 갈색 고형물로, 표제 화합물(42.9 mg, 83% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.01 (s, 6H, 2×OCH₃), 5.31 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.65 (d, J= 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.86 (d, J= 1.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.41 (s, 1H, Ar-H), 7.58-7.67 (m, 4H, Ar-H), 7.89 (d, J= 6.8 Hz, 1H, Ar-H), 8.01 (s, 1H, Ar-H), 8.09 (d, J= 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.37 (d, J= 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.55 (s, 1H, Ar-H), 9.84 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 501 (M+1).

[0179] 실시예 21

[0180] N-(2-아미노-4-브로모페닐)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드

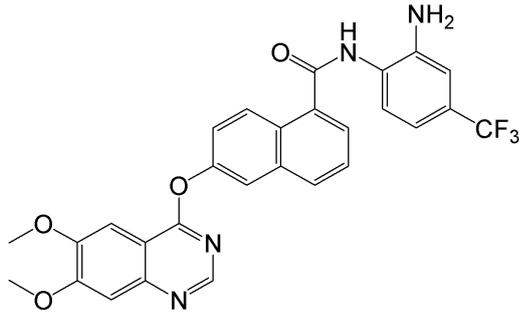


[0181]

[0182] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토산(37.6 mg, 0.1 mmol) 및 4-브로모-*o*-페닐렌디아민(22.4 mg, 0.12 mmol)으로부터 갈색 고형물로서, 표제 화합물(42.0 mg, 77% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.01 (s, 6H, 2×OCH₃), 5.31 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.77 (d, J= 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.01 (s, 1H, Ar-H), 7.41 (s, 1H, Ar-H), 7.58-7.65 (m, 5H, Ar-H), 7.89 (d, J= 7.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.00 (s, 1H, Ar-H), 8.14 (d, J= 10.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.37 (d, J= 9.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (s, 1H, Ar-H), 9.84 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 545 (M+1).

[0183] 실시예 22

[0184] N-(2-아미노-4-트리플루오로메틸페닐)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드

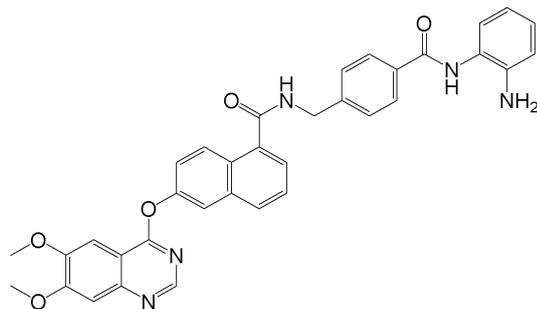


[0185]

[0186] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토탄산(37.6 mg, 0.1 mmol) 및 4-트리플루오로메틸-*o*-페닐렌디아민(21.1 mg, 0.12 mmol)로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(42.3 mg, 79% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4.01 (s, 6H, 2×OCH₃), 5.72 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.92 (d, J= 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.42 (s, 1H, Ar-H), 7.59-7.65 (m, 3H, Ar-H), 7.90-7.96 (m, 2H, Ar-H), 7.98 (s, 1H, Ar-H), 8.10 (d, J= 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.17 (d, J= 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.39 (d, J= 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (s, 1H, Ar-H), 9.90 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 535 (M+1).

[0187] 실시예 23

[0188] *N-(4-((2-아미노페닐)카바모일)벤질)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

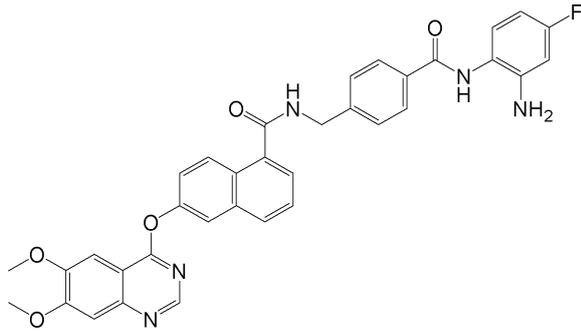


[0189]

[0190] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토탄산(37.6 mg, 0.1 mmol) 및 4-(아미노메틸)-(2-아미노페닐)벤즈아마이드(28.9 mg, 0.12 mmol)로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(43.1 mg, 72% 수율)을 제조하였다. LC-MS (m/z) 600 (M+1).

[0191] 실시예 24

[0192] N-(4-((2-아미노-4-플루오로페닐)카바모일)벤질)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

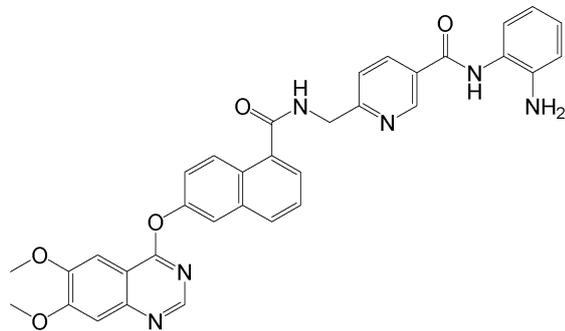


[0193]

[0194] 실시예 16에 기재되어 있는 것과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토탄산(37.6 mg, 0.1 mmol) 및 4-(아미노메틸)-N-(2-아미노-4-플루오로페닐)벤즈아마이드(31.1 mg, 0.12 mmol)로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(46.3 mg, 75% 수율)을 제조하였다. LC-MS (m/z) 618 (M+1).

[0195] 실시예 25

[0196] N-(2-아미노페닐)-6-((2-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미도)메틸)니코티나미드의 제조

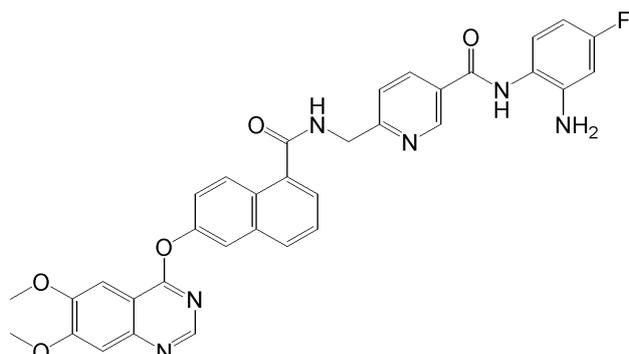


[0197]

[0198] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토탄산(37.6 mg, 0.1 mmol) 및 6-(아미노메틸)-N-(2-아미노페닐)니코티나미드(29.0 mg, 0.12 mmol)로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(41.4 mg, 69% 수율)을 제조하였다. LC-MS (m/z) 601 (M+1).

[0199] 실시예 26

[0200] N-(2-아미노-4-플루오로페닐)-6-((2-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미도)메틸)니코티나미드의 제조



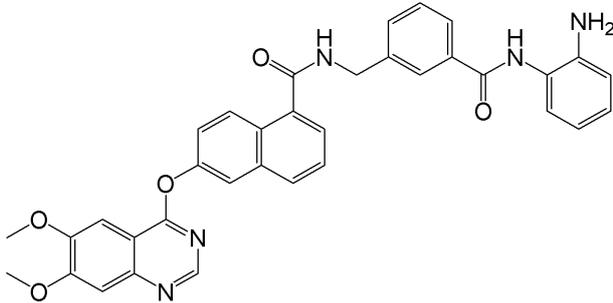
[0201]

[0202] 실시예 6에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토탄산(37.6 mg, 0.1

mmol) 및 6-(아미노메틸)-N-(2-아미노-4-플루오로페닐)니코티나미드(31.2 mg, 0.12 mmol)로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(43.3 mg, 77% 수율)을 제조하였다. LC-MS (m/z) 619 (M+1).

[0203] 실시예 27

[0204] N-(3-((2-아미노페닐)카바모일)벤질)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

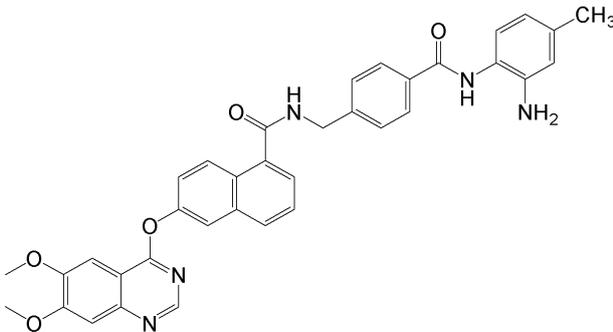


[0205]

[0206] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토산(37.6 mg, 0.1 mmol) 및 3-(아미노메틸)-N-(2-아미노페닐)벤즈아미드(28.9 mg, 0.12 mmol)로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(48.5 mg, 81% 수율)을 제조하였다. LC-MS (m/z) 600 (M+1).

[0207] 실시예 28

[0208] N-(4-((2-아미노-4-메틸페닐)카바모일)벤질)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

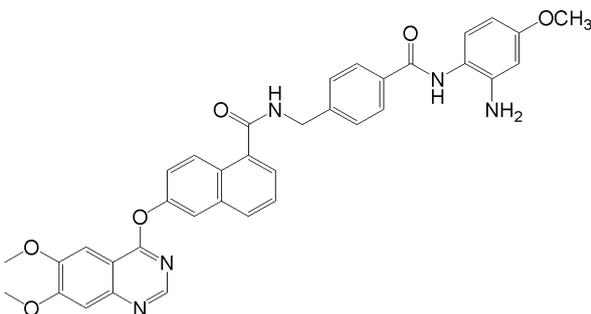


[0209]

[0210] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토산(37.6 mg, 0.1 mmol) 및 4-(아미노메틸)-N-(2-아미노-4-메틸페닐)벤즈아미드(30.6 mg, 0.12 mmol)로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(52.7 mg, 86% 수율)을 제조하였다. LC-MS (m/z) 614 (M+1).

[0211] 실시예 29

[0212] N-(4-((2-아미노-4-메톡시페닐)카바모일)벤질)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

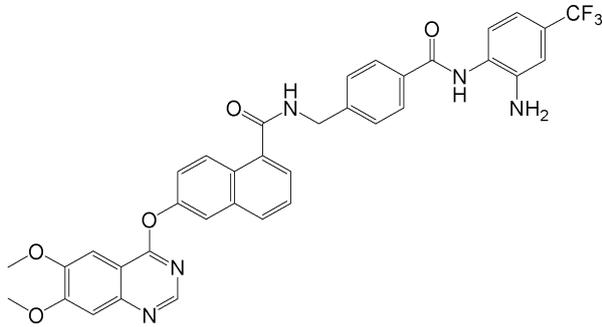


[0213]

[0214] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토산(37.6 mg, 0.1 mmol) 및 4-(아미노메틸)-N-(2-아미노-4-메톡시페닐)벤즈아마이드(32.5 mg, 0.12 mmol)로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(51.6 mg, 82% 수율)을 제조하였다. LC-MS (m/z) 630 (M+1).

[0215] 실시예 30

[0216] N-(4-((2-아미노-4-플루오로메틸페닐)카바모일)벤질)-6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

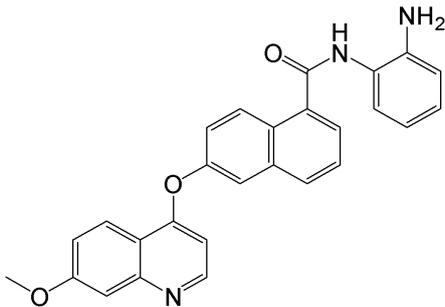


[0217]

[0218] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토산(37.6 mg, 0.1 mmol) 및 4-(아미노메틸)-N-(2-아미노-4-트리플루오로메틸페닐)벤즈아마이드(37.1 mg, 0.12 mmol)로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(46.7 mg, 70% 수율)을 제조하였다. LC-MS (m/z) 668 (M+1).

[0219] 실시예 31

[0220] N-(2-아미노페닐)-6-(7-메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

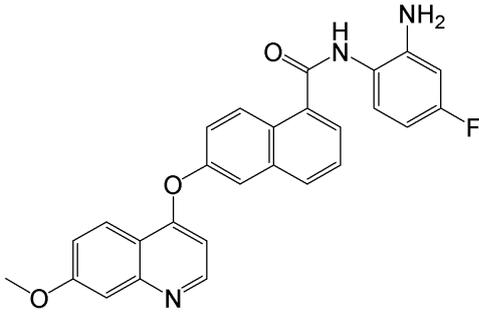


[0221]

[0222] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(7-메톡시퀴나졸린-4-일록시)-1-나프토산(34.5 mg, 0.1 mmol) 및 o-페닐렌디아민(43.2 mg, 0.4 mmol)으로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(39.6 mg, 91% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.95 (s, 3H, -OCH₃), 4.97 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.60 (d, J= 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.64 (t, J= 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.82 (d, J= 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.99 (t, J= 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (dd, J= 2.5 and 9.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (d, J= 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (d, J= 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.57 (dd, J= 2.4 및 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.65 (t, J= 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.87-7.88 (m, 2H, Ar-H), 8.07 (d, J= 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.25 (d, J= 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.43 (d, J= 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.65 (d, J= 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 9.84 (s, 1H, benzene-NH). 436 (M+1).

[0223] 실시예 32

[0224] N-(2-아미노-4-플루오로페닐)-6-(7-메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드

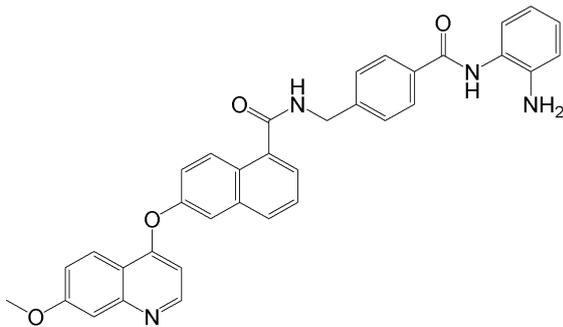


[0225]

[0226] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(7-메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프토탄산(34.5 mg, 0.1 mmol) 및 4-플루오로-*o*-페닐렌디아민(15.1 mg, 0.12 mmol)으로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(33.1 mg, 73% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.95 (s, 3H, -OCH₃), 5.27 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.41 (td, J= 2.5 및 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.57-6.61 (m, 2H, Ar-H), 7.30-7.36 (m, 2H, Ar-H), 7.45 (d, J= 2.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (dd, J= 2.2 and 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.65 (t, J= 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.87-7.91 (m, 2H, Ar-H), 8.07 (d, J= 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.24 (d, J= 9.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.43 (d, J= 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.65 (d, J= 5.1 Hz, 1H, Ar-H), 9.75 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 454 (M+1).

[0227] 실시예 33

[0228] N-(4-((2-아미노페닐)카바모일)벤질)-6-(7-메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

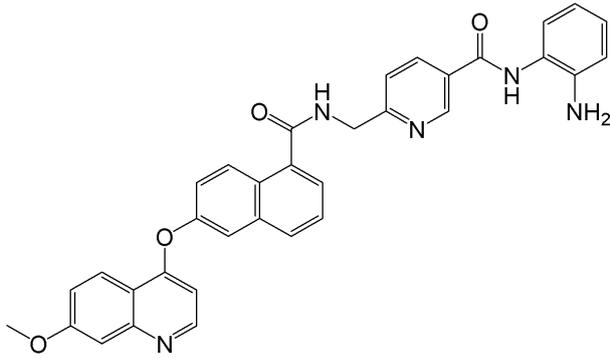


[0229]

[0230] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(7-메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프토탄산(34.5 mg, 0.1 mmol) 및 4-(아미노메틸)-*N*-(2-아미노페닐)벤즈아마이드(28.9 mg, 0.12 mmol)로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(48.3 mg, 85% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.95 (s, 3H, -OCH₃), 4.64 (d, J= 5.6 Hz, 2H, -CH₂), 4.87 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.58-6.62 (m, 2H, Ar-H), 6.78 (dd, J= 1.2 및 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.97 (td, J= 1.4 및 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (d, J= 7.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (dd, J= 2.5 and 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.44 (d, J= 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.53-7.56 (m, 3H, Ar-H), 7.62 (t, J= 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.72 (d, J= 6.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.86 (d, J= 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.98-8.06 (m, 3H, Ar-H), 8.24 (d, J= 9.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.39 (d, J= 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.64 (d, J= 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 9.21 (t, J= 6.0 Hz, 1H, -CONH), 9.61 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 569 (M+1).

[0231] 실시예 34

[0232] N-(2-아미노페닐)-6-((2-(7-메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미도)메틸)니코티나미드의 제조

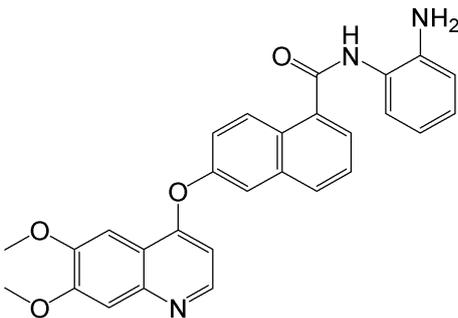


[0233]

[0234] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(7-메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산(34.5 mg, 0.1 mmol) 및 6-(아미노메틸)-N-(2-아미노페닐)니코티나미드(29.0 mg, 0.12 mmol)로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(46.6 mg, 82% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.95 (s, 3H, -OCH₃), 4.74 (s, 2H, -CH₂), 4.95 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.60 (m, 2H, Ar-H), 6.79 (s, 1H, Ar-H), 6.98 (s, 1H, Ar-H), 7.17 (s, 1H, Ar-H), 7.31 (d, J= 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.44 (s, 1H, Ar-H), 7.58-7.63 (m, 3H, Ar-H), 7.77 (s, 1H, Ar-H), 7.87 (s, 1H, Ar-H), 8.05 (d, J= 5.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.24 (d, J= 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.33 (s, 1H, Ar-H), 8.47 (d, J= 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 9.13 (s, 1H, Ar-H), 9.25 (s, 1H, -CONH), 9.77 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 570 (M+1).

[0235] 실시예 35

[0236] N-(2-아미노페닐)-6-(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

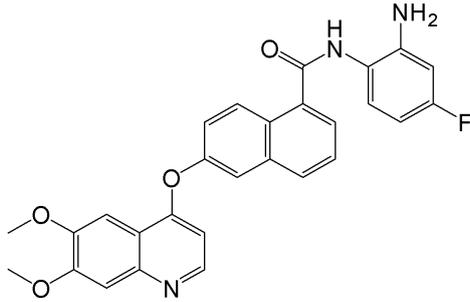


[0237]

[0238] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산(37.5 mg, 0.1 mmol) 및 o-페닐렌디아민(43.2 mg, 0.4 mmol)으로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(40.0 mg, 86% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.93 (s, 3H, -OCH₃), 3.95 (s, 3H, -OCH₃), 4.99 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.56 (d, J= 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.63 (t, J= 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.81 (d, J= 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.98 (t, J= 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.36 (d, J= 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.43 (s, 1H, Ar-H), 7.56-7.58 (m, 2H, Ar-H), 7.65 (t, J= 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.87-7.90 (m, 2H, Ar-H), 8.08 (d, J= 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.43 (d, J= 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.49 (d, J= 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 9.87 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 466 (M+1).

[0239] 실시예 36

[0240] N-(2-아미노-4-플루오로페닐)-6-(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

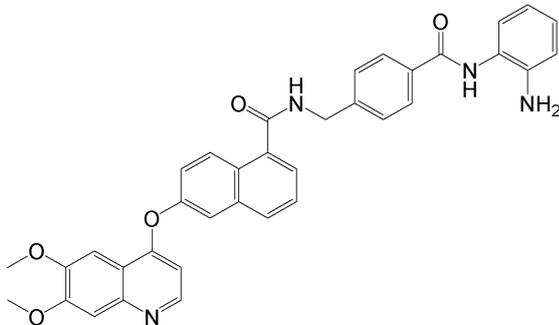


[0241]

[0242] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여, 6-(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산(37.5 mg, 0.1 mmol) 및 4-플루오로-*o*-페닐렌디아민(15.1 mg, 0.12 mmol)으로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(39.1 mg, 81% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.93 (s, 3H, -OCH₃), 3.95 (s, 3H, -OCH₃), 5.31 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.40 (s, 1H, Ar-H), 6.55-6.59 (m, 2H, Ar-H), 7.30 (d, J= 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.42 (s, 1H, Ar-H), 7.54-7.57 (m, 2H, Ar-H), 7.64 (t, J= 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.89-7.91 (m, 2H, Ar-H), 8.07 (d, J= 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.42 (d, J= 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.49 (d, J= 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 9.79 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 484 (M+1).

[0243] 실시예 37

[0244] N-(4-((2-아미노페닐)카바모일)벤질)-6-(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

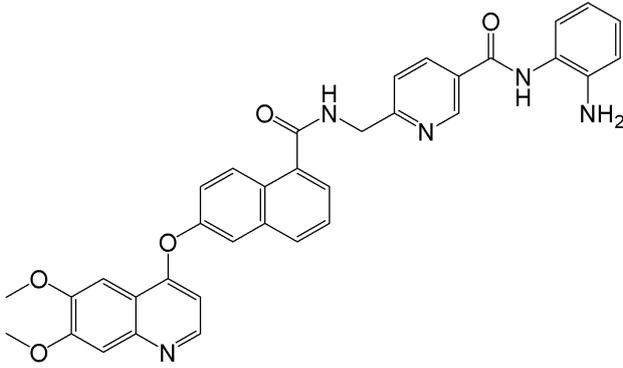


[0245]

[0246] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산(37.5 mg, 0.1 mmol) 및 4-(아미노메틸)-N-(2-아미노페닐)벤즈아마이드(28.9 mg, 0.12 mmol)로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(49.0 mg, 82% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.93 (s, 3H, -OCH₃), 3.95 (s, 3H, -OCH₃), 4.63 (d, J= 5.6 Hz, 2H, -CH₂), 4.90 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.56-6.59 (m, 2H, Ar-H), 6.78 (d, J= 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.96 (t, J= 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.17 (d, J= 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.42 (s, 1H, Ar-H), 7.53-7.55 (m, 4H, Ar-H), 7.62 (t, J= 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.71 (d, J= 6.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.87 (s, 1H, Ar-H), 7.98-8.06 (m, 3H, Ar-H), 8.39 (d, J= 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.49 (d, J= 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 9.26 (t, J= 6.0 Hz, 1H, -CONH), 9.66 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 599 (M+1).

[0247] 실시예 38

[0248] N-(2-아미노페닐)-6-((2-(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미도)메틸)니코티나미드의 제조

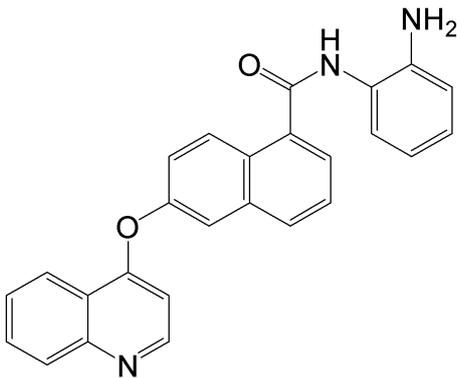


[0249]

[0250] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(6,7-디메톡시퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산(37.5 mg, 0.1 mmol) 및 6-(아미노메틸)-N-(2-아미노페닐)니코티나미드(29.0 mg, 0.12 mmol)로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(47.9 mg, 80% 수율)을 제조하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.93 (s, 3H, -OCH₃), 3.95 (s, 3H, -OCH₃), 4.73 (d, J= 5.6 Hz, 2H, -CH₂), 4.97 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.57 (m, 2H, Ar-H), 6.77 (d, J= 6.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.98 (t, J= 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.16 (d, J= 5.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.42 (s, 1H, Ar-H), 7.55-7.63 (m, 4H, Ar-H), 7.62 (t, J= 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.76 (d, J= 6.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.88 (s, 1H, Ar-H), 8.06 (s, 1H, Ar-H), 8.33 (s, 1H, Ar-H), 8.45-8.48 (m, 2H, Ar-H), 9.12 (s, 1H, Ar-H), 9.30 (t, J= 6.0 Hz, 1H, -CONH), 9.80 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 600 (M+1).

[0251] 실시예 39

[0252] N-(2-아미노페닐)-6-(퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

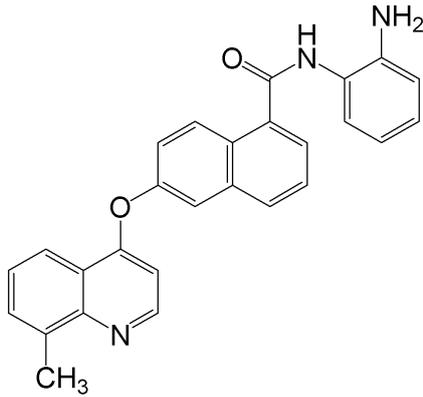


[0253]

[0254] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산(31.5 mg, 0.1 mmol) 및 o-페닐렌디아민(43.2 mg, 0.4 mmol)으로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(35.6 mg, 88% 수율)을 제조하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4.97 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.65 (t, J= 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.75 (d, J= 5.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.82 (d, J= 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.00 (t, J= 7.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (d, J= 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (dd, J= 2.3 및 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.64-7.71 (m, 2H, Ar-H), 7.83-7.92 (m, 3H, Ar-H), 8.08 (d, J= 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 8.37 (d, J= 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 8.45 (d, J= 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.73 (d, J= 5.1 Hz, 1H, Ar-H), 9.85 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 406 (M+1).

[0255] 실시예 40

[0256] N-(2-아미노페닐)-6-(8-메틸퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

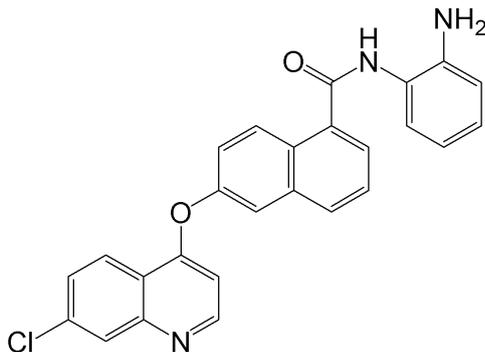


[0257]

[0258] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(8-메틸퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산(32.9 mg, 0.1 mmol) 및 o-페닐렌디아민(43.2 mg, 0.4 mmol)로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(37.7 mg, 90% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.76 (s, 3H, Ar-CH₃), 4.97 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.64 (t, J= 7.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.78 (d, J= 5.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.82 (d, J= 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.99 (t, J= 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (d, J= 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.55-7.58 (m, 2H, Ar-H), 7.65 (t, J= 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.71 (d, J= 7.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.87-7.89 (m, 2H, Ar-H), 8.07 (d, J= 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.20 (d, J= 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 8.44 (d, J= 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.76 (d, J= 5.0 Hz, 1H, Ar-H), 9.84 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 420 (M+1).

[0259] 실시예 41

[0260] N-(2-아미노페닐)-6-(7-클로로퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

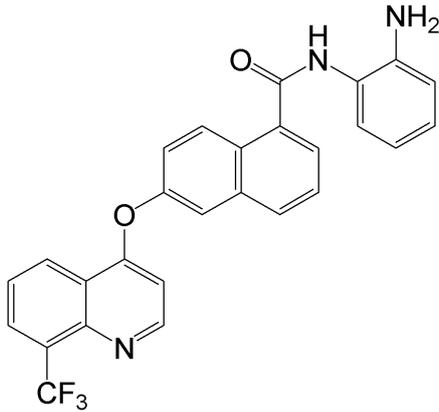


[0261]

[0262] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(7-클로로퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산(35.0 mg, 0.1 mmol) 및 o-페닐렌디아민(43.2 mg, 0.4 mmol)으로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(33.2 mg, 83% 수율)을 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4.97 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.65 (t, J= 7.4 Hz, Ar-H), 6.77 (d, J= 5.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.82 (d, J= 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.00 (t, J= 7.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (d, J= 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (dd, J= 2.6 및 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.67-7.74 (m, 2H, Ar-H), 7.89 (d, J= 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.94 (d, J= 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 8.09 (d, J= 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.13 (d, J= 2.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.41 (d, J= 9.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.46 (d, J= 9.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.76 (d, J= 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 9.85 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 440 (M+1).

[0263] 실시예 42

[0264] N-(2-아미노페닐)-6-(8-트리플루오로메틸퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

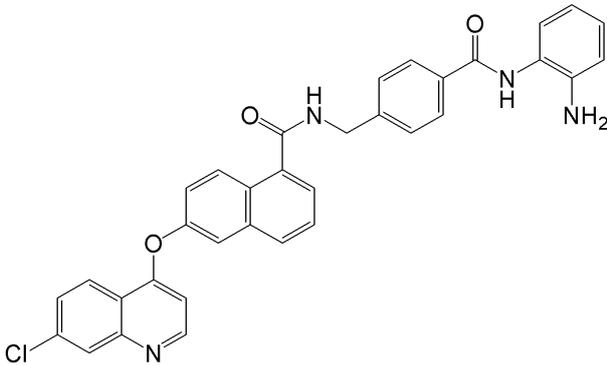


[0265]

[0266] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(8-트리플루오로메틸퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산(39.8 mg, 0.1 mmol) 및 *o*-페닐렌디아민(43.2 mg, 0.4 mmol)으로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(38.3 mg, 81% 수율)을 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 4.98 (s, 2H, benzene-NH $_2$), 6.65 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.00 (t, J = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.62 (dd, J = 2.4 및 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.29 (d, J = 7.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 8.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 9.86 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 474 (M+1).

[0267] 실시예 43

[0268] N-(4-((2-아미노페닐)카바모일)벤질)-6-(7-클로로퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조

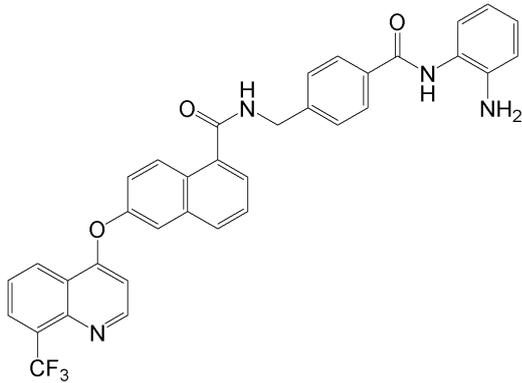


[0269]

[0270] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(7-클로로퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산(35.0 mg, 0.1 mmol) 및 4-(아미노메틸)-*N*-(2-아미노페닐)벤즈아마이드(28.9 mg, 0.12 mmol)로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(42.4 mg, 74% 수율)을 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 4.64 (d, J = 5.8 Hz, 2H, -CH $_2$), 4.87 (s, 2H, benzene-NH $_2$), 6.60 (t, J = 7.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.75-6.79 (m, 2H, Ar-H), 6.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.53-7.59 (m, 3H, Ar-H), 7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.70-7.74 (m, 2H, Ar-H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ar-H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.13 (s, 1H, Ar-H), 8.39-8.42 (m, 2H, Ar-H), 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H, Ar-H), 9.22 (t, J = 5.6 Hz, 1H, -CONH), 9.62 (s, 1H, benzene-NH). LC-MS (m/z) 573 (M+1).

[0271] 실시예 44

[0272] N-(4-(((2-아미노페닐)카바모일)벤질)-6-(8-트리플루오로메틸퀴놀린-4-일록시)-1-나프타미드의 제조



[0273]

[0274] 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방법에 의하여 6-(8-트리플루오로메틸퀴놀린-4-일록시)-1-나프토산(38.3 mg, 0.1 mmol) 및 6-(아미노메틸)-N-(2-아미노페닐)니코티나미드(29.0 mg, 0.12 mmol)로부터 갈색 고형물로서 표제 화합물(47.3 mg, 78% 수율)을 제조하였다. H NMR (DMSO-d₆) δ 4.64 (d, J= 5.6 Hz, 2H, -CH₂), 4.87 (s, 2H, benzene-NH₂), 6.60 (t, J= 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.78 (d, J= 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.89 (d, J= 5.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.97 (t, J= 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (d, J= 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.53-7.66 (m, 4H, Ar-H), 7.74 (d, J= 6.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.83 (t, J= 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.95-8.08 (m, 4H, Ar-H), 8.29 (d, J= 7.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.42 (d, J= 9.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.69(d, J= 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.86 (d, J= 5.0 Hz, 1H, Ar-H), 9.22 (t, J= 5.5 Hz, 1H, -CONH), 9.61 (s, 1H, benzene-NH).LC-MS (m/z) 607(M+1).

[0275] *실시예 45

[0276] 타블렛의 제조

[0277] 제조법(1000 타블렛):

[0278]	화합물 31	5g
[0279]	미정질 셀룰로스	90g
[0280]	카복시메틸스타치나트륨	5g
[0281]	무수 에탄올 내 4% 폴리비돈(K30) 용액	50g
[0282]	운모 분말	0.5g

[0283] 화합물 31을 100 메쉬 체로 체질하였다. 미정질(miocrystalline) 셀룰로스, 카복시메틸스타치나트륨 및 운모(tarc) 분말을 각각 80 메쉬 체로 체질하였다. 미정질 셀룰로스 및 카복시메틸스타치를 정해진 양만큼 중량을 측정하고, 누적되어 증가하는 식으로 화합물 31과 균일하게 혼합하였다. 적절한 양의 무수 에탄올 내 4% 폴리비돈(Polyvidone)(K30) 용액을 가하여 젖은 그레놀(wet granule)을 생산하였다. 상기 그레놀들을 건조시킨 후 정해진 양의 운모 분말을 첨가하였다. 그 후 타블렛 압착을 수행하여 타블렛을 수득하였다.

[0284] 실시예 46

[0285] 캡슐의 제조

[0286] 제조법(1000 캡슐):

[0287]	화합물 31	5g
[0288]	미정질 셀룰로스	55g
[0289]	락토스	35g
[0290]	카복시메틸스타치나트륨	5g
[0291]	스테아린산 마그네슘	0.5g

[0292] 화합물 31을 100 메쉬 체로 체질하였다. 미정질 셀룰로스, 락토스, 카복시메틸스타치나트륨 및 스테아린산 마그네슘을 각각 80 메쉬 체로 체질하였다. 미정질 셀룰로스, 락토스 및 카복시메틸스타치나트륨을 정해진 양만큼 중량을 측정하고, 누적되어 증가하는 식으로 화합물 31과 균일하게 혼합하였다. 그 후 스테아린산 마그네슘을 정해진 양만큼 첨가하고, 균일하게 혼합하였다. 그 후 캡슐 충전을 실시하여 캡슐을 수득하였다.

[0293] 실시예 47

[0294] 주사액의 제조

[0295] 제조법:

[0296]	화합물 31	1.00mg
[0297]	DMSO	0.10ml
[0298]	에탄올	1.00ml

[0299] 화합물 31을 DMSO에 용해시키고, 에탄올을 첨가하여 주사액을 수득하였다.

[0300] 실시예 48

[0301] 화학식(I)의 화합물에 의한 PDGF 및 VEGF 리간드-의존적 세포 증식 분석

[0302] 수용체 리간드-의존적 세포 증식에의 인 비보 억제 분석

[0303] 1. PDGF 의존적 세포 증식:

[0304] 인간 PDGFR β 를 안정적으로 발현시키도록 조작된 NIH-3T3 마우스 섬유아세포 세포주를 제작하고, PDGF 의존적 세포 증식을 평가하는데 사용하였다. PDGFR β NIH-3T3 세포들을 웰 당 5,000씩 96-웰 플레이트에 위치시키고, 24시간 후 무혈청 배지에서 밤새 배양하였다. 시험할 화합물들 및 PDGF BB(50ng/ml)를 첨가하고 72시간 동안 무혈청 배지에서 배양하였다. 증식에 미치는 영향을 지침에 따라 MTS 방법(Promega)으로 측정하였다. 배양은 CO₂ 배양기에서 37 °C에서 2 시간 동안 수행되고, 490nm에서의 흡광도를 ELISA 플레이트 리더를 이용하여 측정하였다.

[0305] 2. VEGF 의존적 세포 증식:

[0306] HUVEC 세포들을 웰 당 6,000씩 96-웰 플레이트에 위치시키고, 24시간 후 2시간 동안 무혈청 배지에서 배양하였다. 시험할 화합물 및 VEGF 165 (50ng/ml)을 첨가하고, 72시간 동안 무혈청 배지에서 배양하였다. 세포 증식에 미치는 영향은 지침에 따라 MTS 방법(Promega)으로 측정하였다. 배양은 CO₂ 배양기에서 2 시간 동안 37°C에서 수행되었고, 490nm에서 흡광도를 ELISA 플레이트 리더를 이용하여 측정하였다.

[0307] 그 실험 결과는 표 2에 나타내었다.

[0308] <표 2>

실시예 (화합물)	GI ₅₀ nM (PDGF 리간드-의존적 세포 증식)	GI ₅₀ nM (VEGF 리간드-의존적 세포 증식)
16	48	3
17	40	3
18	15	7
19	11	23
20	23	6
21	19	5
22	372	3
23	148	18
25	69	13
31	46	5
32	20	2
33	300	8
34	248	90
35	5	1
36	3	2
37	159	4
38	74	25
39	32	107
40	1000	1000
41	479	105
42	48	1000
43	1000	288
44	1000	1000

[0309]

[0310] 실시예 49

[0311] 화학식 (I)의 화합물에 의한 HDAC 서브타입 활성의 인 비트로 억제 및 총 HDAC 효소 활성의 인 비트로 억제

[0312] 인 비트로 총 HDAC 효소 활성의 분석

[0313] 제조업체의 지침에 따라 플루오리메트릭(Fluorimetric) 분석/약물 전달 키트(Drug Discovery Kit)(BIOMOL)에 의하여 인 비트로 총 HDAC 효소 활성을 확인하였다.

[0314] 실험의 원리는 하기와 같다: 히스톤 디아세틸라제의 작용 하(본 발명에서는 HDAC의 다양한 서브타입 내 풍부한 HeLa 세포핵 추출물을 사용하였다.) 특별한 기질 *Fluor de Lys*로부터 아세틸 그룹을 제거하여, 자유 아미노가 노출된다. 현상액(developer)을 가하면, 기질은 형광을 만든다. 형광을 위하여, 여기 파장은 360nm이고, 발광(emission) 파장은 460nm이다. 기질이 충분히 디아세틸화될 수록, 더 높이 형광이 유도된다. 억제제가 없을 때의 형광값을 대조군으로서 취하였다; 효소가 존재하지 않는 경우(효소 활성의 완전한 억제에 대응함) 형광값이 블랭크(blank)인 것에 반하여 억제제가 존재하는 경우 유도되는 형광값은 감소할 것이다. 일반적으로 억제(suppression) 후, 형광값은 대조군 및 블랭크 사이에 있을 것이다. 분석이 수행될 때, 블랭크는 0으로서 사용될 것이고, 대조군은 1로서 사용될 것이다. 더 작은 값은 더 높은 억제 활성을 의미한다.

[0315] 1. 분석 버퍼, 희석된 트리코스타틴(trichostatin) A 및 시험 억제제를 미량 역가판(microtiter plate)의 적절한 웰에 가한다. 하기 표는 다양한 분석 타입의 각각의 시약의 양의 목록이다.

시약	분석 버퍼	HeLa 추출물 (희석)	억제제 (5x)	<i>Fluor de LysTM</i> Substrate (2x)
블랭크	25 μ l	0	0	25 μ l
대조군	10 μ l	15 μ l	0	25 μ l
트리코스타틴 A	0	15 μ l	10 μ l	25 μ l
시험 샘플	0	15 μ l	10 μ l	25 μ l

[0316]

[0317]

[0318]

[0319]

[0320]

[0321]

[0322]

[0323]

[0324]

2. 희석된 HeLa 핵단백질 추출물을 "블랭크"로 표지된 것들을 제외한 모든 웰에 가한다.

3. 희석된 *Fluor de LysTM* 기질 및 미량 역가판의 샘플을 25 °C에서 평형이 되게 하였다.

4. 희석된 기질(25 μ l)을 가하고 완전히 혼합하여 각각의 웰에 HDAC 반응을 시작하게 한다.

5. 30분간 반응이 진행하게 한 후, *Fluor de LysTM* 현상액(50 μ l)을 첨가하여 멈추게 한다. 평판을 실온(25 °C)에서 10-15분간 배양한다.

6. 369nm의 여기 파장 및 451nm의 발광 파장에서 형광계를 읽어, 미량 역가판의 샘플의 형광을 읽는다.

리포터 유전자를 이용한 HDAC 서브타입에 대한 억제제의 선택성 분석:

서로 다른 HDAC 서브타입들은 서로 다른 전사 인자에 결합하여 다양한 유전자들의 발현 조절에 참여할 수 있다. 전사인자를 위한 적절한 조절요소들을 선택하여, HDAC 서브타입에 대한 억제제의 선택적 억제를 평가하는데 사용할 수 있는 리포터 유전자를 만든다. 간단하게, 트랜스펙션(transfection, 핵산전달감염) 시 50-80% 융합(confluence)되도록 트랜스펙션 전날 HeLa 세포들을 96-웰 플레이트에 시드(seed)하였다. 세포들을 FuGene6 트랜스펙션 시약을 이용하여 제조사의 지침(Roche)에 따라 루시페라제 유전자 구조체의 반응 요소 업스트림 또는 p21-프로모터 서열을 포함하는 하나의 리포터 유전자 플라스미드로 트랜스펙션시켰다. 트랜스펙션 효율을 표준화하기 위하여, GFP 발현 플라스미드를 함께 트랜스펙트하였다(cotransfect). 24시간 후 화합물 또는 비히클 대조군(DMSO)를 첨가하였다. 24시간 후 세포들을 수확하여 용해시키고, 루시페라제의 양을 루시페라제 분석 키트(Promega)를 이용하여 제조사의 지침에 따라 평가하였다.

그 실험 결과를 표 3에 나타내었다.

[0325] <표 3>

실시예 (화합물)	% inhibition of total HDAC enzyme activity at 30 M 에서 총 HDAC 효소 활성의 %억제	Class I HDAC (P21 리포터 분석) Fold Induction at 10 M
CS055	50.4	33
16	8.6	1.3
17	22.5	1.1
18	17.1	1.1
19	21.9	1.4
20	21.9	1.5
21	18.6	1.1
22	17	1.1
23	49.4	11.3
25	47.9	12.1
31	10.1	1.6
32	21.7	1.8
33	39.1	2.8
34	38.8	5.0
35	19.3	1.2
36	14.4	1.2
37	35.9	3.0
38	39.3	3.1
39	15.9	1.2
40	22.2	1.3
41	19.3	1.1
42	6.2	1.3
43	38.7	6.1
44	35.1	3.2

[0326]

[0327] CS055:Chipscreen Biosciences에서 개발된 Chidamide은 뛰어난 항암 활성을 가지며, 현재 II기 임상에 있다.

[0328] 실시예 50

[0329] 종양 세포 증식의 화학식(I)의 화합물의 억제

[0330] 종양 세포들을 트립신화하고, 96-웰 플레이트에 웰당 3,000씩 위치시키고, 10% PBS를 포함하는 완전 배지에서 24시간 배양하였다. 시험할 화합물 및 비히클 대조군을 첨가하고, 그 후 화합물의 최종 농도는 100nmol/L에서 100 μmol/L이다. 화합물들은 72시간 동안 완전배지에서 배양하였다. MTS 시약(Promega)를 지침에 따라 첨가하고, 2 시간동안 CO₂ 배양기에서 37°C에서 배양하였다. 그 후 ELISA plate reader를 이용하여 490nm에서 흡광도를 읽었다.

[0331] 그 실험 결과는 표 4에 나타내었다.

[0332] <표 4>

실시예 (화합물)	GI ₅₀ μM in A-498	GI ₅₀ μM in A549	GI ₅₀ μM in Bel-7402	GI ₅₀ μM in HCT-8	GI ₅₀ μM in MCF-7
CS055	12.08	11.15	18.93	7.711	3.865
16	30.0	30.0	30.0	12.3	30.0
17	30.0	30.0	30.0	3.0	30.0
18	nd	nd	nd	nd	nd
19	nd	nd	nd	nd	nd
20	nd	nd	nd	nd	nd
21	nd	nd	nd	nd	nd
22	nd	nd	nd	nd	nd
23	14.7	30.0	30.0	5.7	4.3
25	14.7	30.0	30.0	4.9	6.1
31	9.5	17.3	30.0	6.6	10.2
32	7.5	8.3	17.3	6.6	15.9
33	1.9	2.1	2.8	1.5	2.0
34	7.9	11.2	17.7	5.5	5.2
35	9.1	7.7	19.5	8.9	13.3
36	4.2	7.4	12.1	4.1	8.9
37	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
38	6.9	30.0	30.0	8.0	9.4
39	nd	nd	nd	nd	nd
40	nd	nd	nd	nd	nd
41	nd	nd	nd	nd	nd
42	nd	nd	nd	nd	nd
43	nd	nd	nd	nd	nd
44	nd	nd	nd	nd	nd

[0333]

[0334] nd*: 확인되지 않음.

[0335] CS055:Chipscreen Biosciences에서 개발된 HDAC 억제제인 Chidamide는 뛰어난 항암 활성을 가지며 현지 임상 II기에 있음.

[0336] 실시예 51

[0337] 인간 A549 폐암으로부터 이식한 누드 마우스 종양에의 화합물 31의 억제

[0338] 14~16g의 암컷 nu/nu 마우스를 정상 식이로 3일간 먹였다. 그 후 배양된 A549 인간 폐암 세포를 50 마리의 마우스들의 겨드랑이에 이식(implant)하였다. 종양이 직경 6mm가 넘게 되면, 마우스를 6개 그룹으로 임의로 나누었다. 각각의 그룹은 8마리 마우스를 갖는다. 하나의 그룹은 비히클을 처리하였다. 하나의 그룹은 양성 대조군 약물인 수텐트로 처리하였다. 또다른 4개 그룹은 5, 10, 20 및 40 mg/kg 몸무게의 용량으로 화합물 31을 처리하였다. 각각의 그룹은 24시간 동안 하루에 한 번씩 구강으로 투여하였다. 몸무게에 따른 종양 부피는 매주 두 번씩 기록하였다. 24회 투여 후 다음 날, 마우스들을 죽이고, 종양의 중량을 측정하였다. 각각의 그룹의 종양 성장 억제를 하기 식을 이용하여 계산하였다:

[0339] $\{[(\text{대조군 그룹의 종양의 평균 중량}) - (\text{시험군 그룹의 종양의 평균 중량})] / (\text{대조군 그룹의 종양의 평균 중량})\} \times 100\%$.

[0340] 시험 결과는 표 5 및 도 1에 나타내었다.

[0341] <표 5>

그룹 ^a	용량 (mg/kg)	체중(g)		종양 중량 (g)	종양성장억제 (%) ^b	P
		시작	끝			
비히클	-	20.3±0.9	25.4±2.3	4.20±0.75	-	-
수텐트	40	20.3±1.4	24.4±2.3	2.06±0.71	50.9	<0.001
화합물 31	40	20.0±0.9	22.6±2.4	1.06±0.54	74.8	<0.001
화합물 31	20	20.6±1.1	24.2±0.7	1.50±0.41	64.3	<0.001
화합물 31	10	19.9±1.3	25.1±1.3	2.13±0.51	49.4	<0.001
화합물 31	5	21.1±0.6	24.6±1.3	2.20±0.57	47.6	<0.001

[0342]

[0343] ^an=그룹 당 8마리 동물.

[0344] ^b종양 성장 억제

[0345] 실시예 52

[0346] 인간 HCT-8 대장암으로부터 이식한 누드 마우스 종양에의 화합물 31의 억제

[0347] 암컷 18~20g의 nu/nu 마우스를 3일 간 정상 식이로 먹었다. 그 후 배양된 HCT-8 인간 대장암 세포를 50마리 마우스의 겨드랑이에 이식하였다. 종양이 100mm³보다 작지 않은 부피에 도달한 때에, 마우스를 6개 그룹으로 임의로 나누었다. 각각의 그룹은 8마리 마우스를 갖는다. 하나의 그룹은 비히클로 처리되었다. 하나의 그룹은 양성 대조군 약물인 수텐트로 처리하였다. 다른 4개 그룹들은 2.5, 5, 10 및 20 mg/kg 체중의 용량으로 화합물 31로 처리하였다. 각각의 그룹은 24일 동안 하루에 한 번씩 구강투여하였다. 체중에 따른 종양 부피는 매주 2 번씩 기록하였다. 20회 투여 후 다음 날, 마우스들을 죽이고, 종양의 중량을 측정하였다. 각 그룹의 종양 성장 억제는 하기 식을 이용하여 계산하였다:

[0348] $\{[(\text{대조군 그룹의 종양의 평균 중량}) - (\text{시험군 그룹의 종양의 평균 중량})] / (\text{대조군 그룹의 종양의 평균 중량})\} \times 100\%$.

[0349] 시험 결과는 표 6 및 도 2에 나타내었다.

[0350] <표 6>

그룹 ^a	용량 (mg/kg)	체중 (g)		종양 중량 (g)	종양성장억제 (%) ^b	P
		시작	끝			
비히클	-	20.8±1.0	22.1±2.1	4.78±1.99	-	-
수텐트	40	21.5±0.7	22.4±1.1	0.23±0.07	95.3	<0.001
화합물 31	20	20.5±1.3	22.5±1.6	0.19±0.06	96.1	<0.001
화합물 31	10	20.7±1.1	23.7±0.8	0.46±0.15	90.3	<0.001
화합물 31	5	21.6±1.4	24.8±1.5	0.78±0.25	83.8	<0.001
화합물 31	2.5	20.3±0.8	24.5±1.1	2.18±1.28	54.5	<0.001

[0351]

[0352] ^an=그룹 당 8마리 동물.

[0353] ^b종양 성장 억제

[0354] 실시예 53

[0355] 인간 SSMC7721 대장암으로부터 이식한 누드 마우스 종양에의 화합물 31의 억제

[0356] 18~20g의 암컷 nu/nu를 3일간 정상 식이로 먹였다. 그 후 배양된 SSMC7721 인간 간암 세포를 50마리 마우스의 겨드랑이에 이식하였다. 종양들이 100mm³보다 작지 않은 부피에 도달한 때에, 마우스들을 임의로 6개 그룹으로 나누었다. 각각의 그룹은 8마리 마우스를 갖는다. 하나의 그룹은 비히클로 처리하였다. 하나의 그룹은 양성 대조군 약물인 수텐트로 처리하였다. 다른 4개 그룹은 2.5, 5, 10 and 20 mg/kg의 용량으로 화합물 31을 처리하였다. 각각의 그룹들은 24일간 하루에 한 번씩 구강투여하였다. 체중에 따른 종양 부피는 매주 2 번씩 기록되었다. 24회 투여 후 다음 날, 마우스들을 죽이고, 종양의 중량을 측정하였다. 각 그룹의 종양 성장 억제는 하기 식을 이용하여 계산하였다:

[0357] $\{[(\text{대조군 그룹의 종양의 평균 중량})-(\text{시험군 그룹의 종양의 평균 중량})]/(\text{대조군 그룹의 종양의 평균 중량})\} \times 100\%$.

[0358] 시험 결과는 표 7 및 도 3에 나타내었다.

[0359] <표 7>

그룹 ^a	용량 (mg/kg)	체중 (g)		종양 중량 (g)	종양성장억제 (%) ^b	P
		체중	끝			
비히클	-	20.8±0.8	25.1±1.5	4.78±1.99	-	-
수텐트	40	21.0±0.8	24.8±1.2	1.00±0.68	70.3	<0.001
화합물 31	20	20.2±1.7	21.0±2.2	0.53±0.28	84.4	<0.001
화합물 31	10	20.4±1.6	23.6±1.5	0.70±0.45	79.2	<0.001
화합물 31	5	20.8±1.2	24.8±1.5	1.16±0.55	65.4	<0.001
화합물 31	2.5	20.1±0.9	23.2±2.1	1.63±0.70	51.7	<0.001

[0360]

[0361] ^an=그룹 당 8마리 동물.

[0362] ^b종양 성장 억제

[0363] 실시예 54

[0364] 인간 HCT-8 대장암으로부터 이식한 누드 마우스 종양에의 화합물 33 및 화합물 34의 억제

[0365] 18~20g의 암컷 nu/nu를 정상 식이로 3일간 먹였다. 그 후 배양한 HCT-8 인간 대장암 세포를 50마리 마우스의 겨드랑이에 이식하였다. 종양이 100mm³보다 작지 않은 부피에 도달하였을 때, 마우스들을 임의로 6개 그룹으로 나누었다. 각각의 그룹은 8마리 마우스를 갖는다. 하나의 그룹은 비히클로 처리되었다. 하나의 그룹은 양성 대조군 약물인 수텐트로 처리되었다. 두 개 그룹은 서로 다른 농도의 화합물 33으로 처리되었다. 또다른 2 개 그룹은 서로 다른 농도의 화합물 34로 처리되었다. 각각의 그룹은 20일 간 하루에 한 번씩 구강투여되었다. 체중에 따른 종양 부피는 매주 2 번씩 기록되었다. 20회 투여 후 다음 날, 마우스들을 죽이고, 종양의 중량을 측정하였다. 각각의 그룹의 종양 성장 억제는 하기 식을 이용하여 계산하였다:

[0366] $\{[(\text{대조군 그룹의 종양의 평균 중량})-(\text{시험군 그룹의 종양의 평균 중량})]/(\text{대조군 그룹의 종양의 평균 중량})\}$

×100%.

[0367] 실험 결과는 표 8 및 도 4에 나타내었다.

[0368] <표 8>

그룹 ^a	용량 (mg/kg)	체중(g)		종양 중량 (g)	종양성장억제 (%) ^b	P
		시작	끝			
비히클	-	19.4±1.6	21.2±2.4	4.08±0.95	-	-
수텐트	40	20.6±1.2	22.1±1.5	0.44±0.15	89.1	<0.001
화합물 33	60	19.4±0.8	21.4±1.5	1.98±0.61	51.5	<0.001
화합물 33	30	19.0±1.3	21.1±2.2	2.31±0.43	43.3	<0.001
화합물 34	60	19.6±1.1	21.6±2.3	2.74±0.77	32.7	<0.001
화합물 34	30	19.7±1.2	21.2±1.9	3.95±0.73	3.07	>0.05

[0369]

[0370] ^an=그룹 당 8마리 동물.

[0371] ^b종양 성장 억제

[0372] 실시예 55

[0373] 인간 HCT-8 대장암으로부터 이식한 누드 마우스 종양에의 화합물 33 및 화합물 37의 억제

[0374] 18~20g의 암컷 nu/nu 마우스들을 정상 식이로 3일 간 먹였다. 그 후 배양한 HCT-8 인간 대장암 세포를 50마리 마우스의 겨드랑이에 이식하였다. 종양이 100mm³보다 작지 않은 부피에 도달한 때, 마우스들을 임의로 6개 그룹으로 나누었다. 각각의 그룹은 8마리 마우스를 갖는다. 하나의 그룹은 비히클로 처리되었다. 하나의 그룹은 양성 대조군 약물인 수텐트로 처리되었다. 두 개 그룹은 서로 다른 농도의 화합물 33으로 처리되었다. 또다른 두 개 그룹은 서로 다른 농도의 화합물 37로 처리되었다. 화합물 33은 6시간 간격으로 하루에 2 번 투여되었다. 다른 그룹에는 하루에 한 번 투여를 수행하였다. 각각의 그룹은 20일 동안 구강투여되었다. 체중에 따른 종양 부피는 매주 2회 기록되었다. 20회 투여 후 다음 날, 종양의 중량을 측정하였다. 각 그룹의 종양 성장 억제는 하기 식을 이용하여 계산하였다:

[0375] $\{[(\text{대조군 그룹의 종양의 평균 중량})-(\text{시험군 그룹의 종양의 평균 중량})]/(\text{대조군 그룹의 종양의 평균 중량})\} \times 100\%$.

[0376] 실험 결과는 표 9 및 도 5에 나타내었다.

[0377] <표 9>

그룹 ^a	용량 (mg/kg)	체중 (g)		종양 중량 (g)	종양성장억제 (%) ^b	P
		시작	끝			
비히클	-	21.1±0.7	23.4±1.5	6.13±0.28	-	-
수텐트	40	21.3±0.6	23.7±0.8	0.29±0.08	95.3	<0.001
화합물 33	60×2	20.1±0.9	19.0±1.8	0.45±0.05	92.6	<0.001
화합물 33	30×2	21.1±1.2	22.6±1.6	0.73±0.36	88.1	<0.001
화합물 37	60	20.8±0.8	24.1±2.1	3.36±0.80	45.1	<0.001
화합물 37	30	20.6±0.8	23.6±2.2	3.89±1.19	36.5	<0.001

[0378]

[0379] ^an=그룹 당 8마리 동물.

[0380] ^b종양 성장 억제

[0381] 실시예 56

[0382] 인간 SSMC7721 간암으로부터 이식한 누드 마우스 종양에의 화합물 33 및 화합물 37의 억제

[0383] 18~20g의 암컷 nu/nu 마우스를 3일간 정상 식이로 먹였다. 그 후 배양된 SSMC7721 인간 간암 세포를 50마리 마우스의 겨드랑이에 이식하였다. 종양이 100mm³ 보다 작지 않은 부피에 도달하는 때에, 마우스들을 임의로 6개 그룹으로 나누었다. 각각의 그룹은 8개 마우스를 갖는다. 하나의 그룹은 비히클로 처리하였다. 하나의 그룹은 양성 대조군 약물인 수텐트로 처리하였다. 2 개 그룹은 서로 다른 농도의 화합물 33으로 처리하였다. 또 다른 2 개 그룹은 서로 다른 농도의 화합물 37로 처리하였다. 각각의 그룹은 30일간 하루에 한 번씩 구강투여하였다. 체중에 따른 종양 부피는 매주 2회씩 기록하였다. 30회 투여 후 다음 날 마우스들을 죽이고, 종양의 중량을 측정하였다. 각각의 그룹의 종양 성장 억제는 하기 식을 이용하여 계산하였다:

[0384] $\{[(\text{대조군 그룹의 종양의 평균 중량})-(\text{시험군 그룹의 종양의 평균 중량})]/(\text{대조군 그룹의 종양의 평균 중량})\} \times 100\%$.

[0385] 실험 결과는 표 10 및 도 6에 나타내었다.

[0386] <표 10>

그룹 ^a	용량 (mg/kg)	체중(g)		종양 중량 (g)	종양성장억제 (%) ^b	P
		시작	끝			
비히클	-	21.1±0.4	24.5±1.6	2.25±0.85	-	-
수텐트	40	21.2±1.1	24.0±0.6	0.88±0.39	61.1	<0.001
화합물 33	60	21.4±1.3	25.4±2.8	1.48±0.89	34.4	>0.05
화합물 33	30	20.8±0.5	24.0±1.7	1.63±0.47	27.8	>0.05
화합물 37	60	21.4±0.6	24.3±1.1	1.28±0.51	43.3	<0.05
화합물 37	30	20.7±1.2	25.3±0.9	1.45±0.58	35.6	<0.05

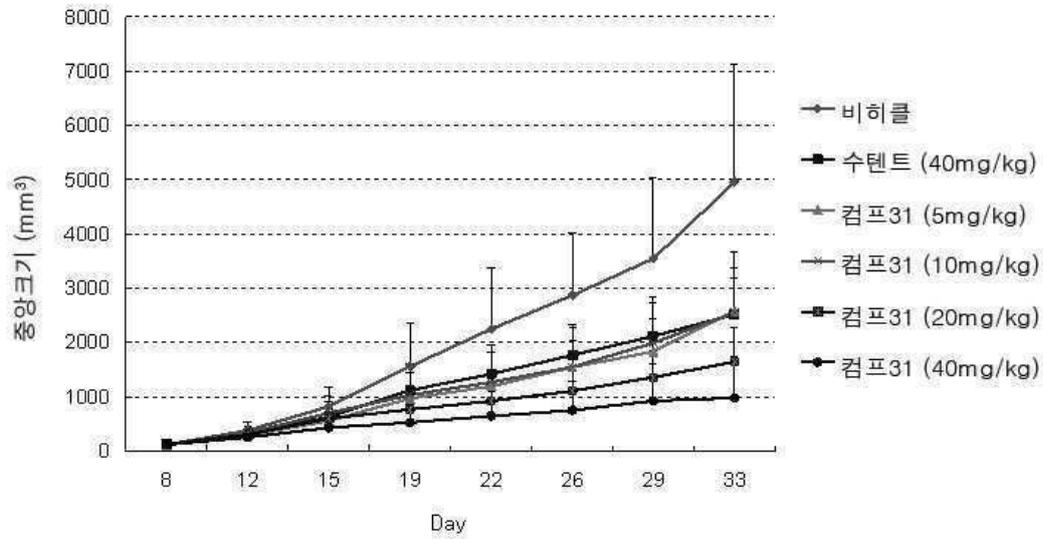
[0387]

[0388] ^an=그룹 당 8마리 동물

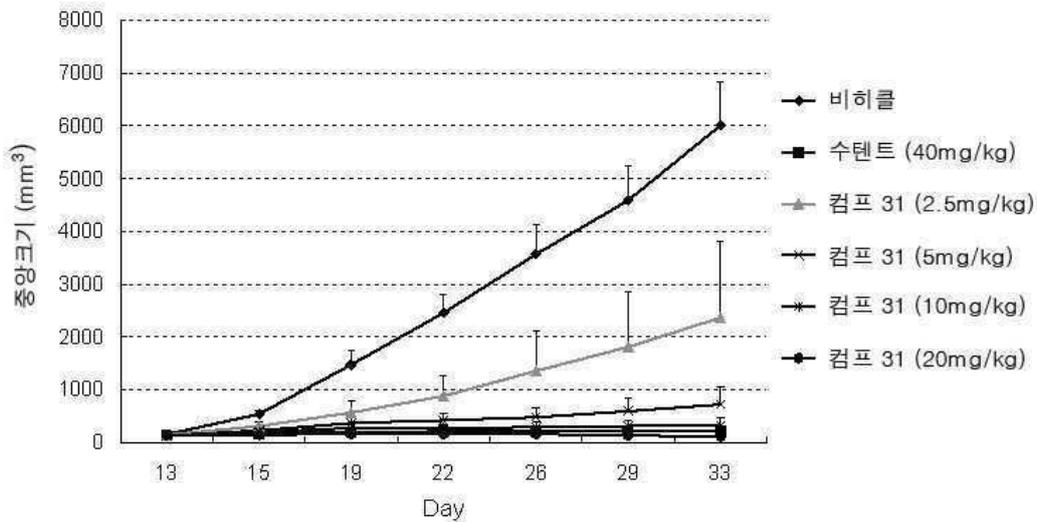
[0389] ^b종양 성장 억제

도면

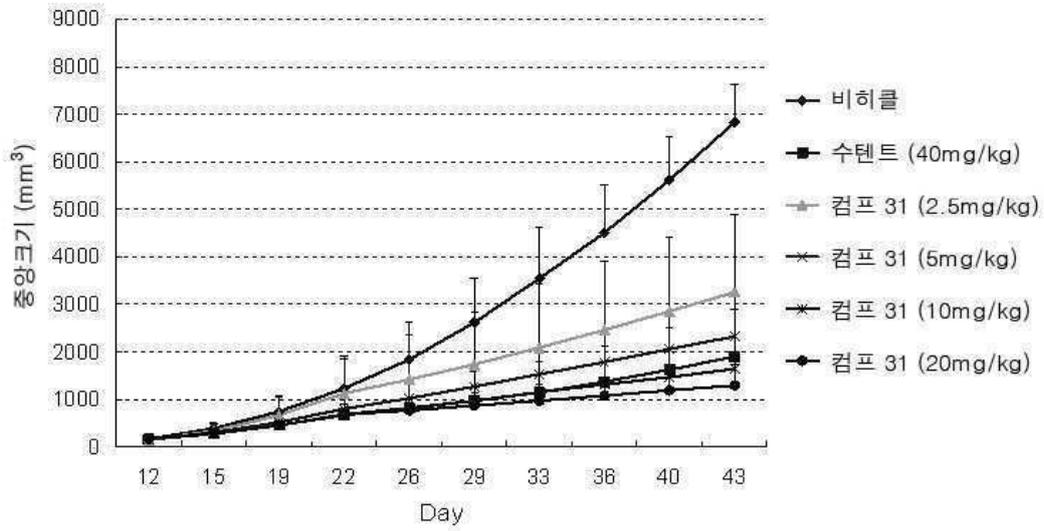
도면1



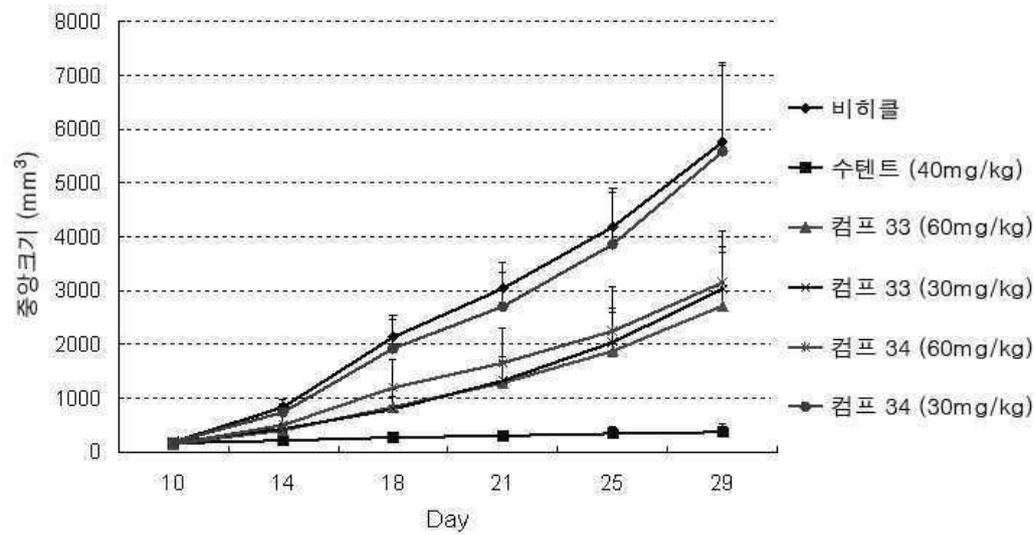
도면2



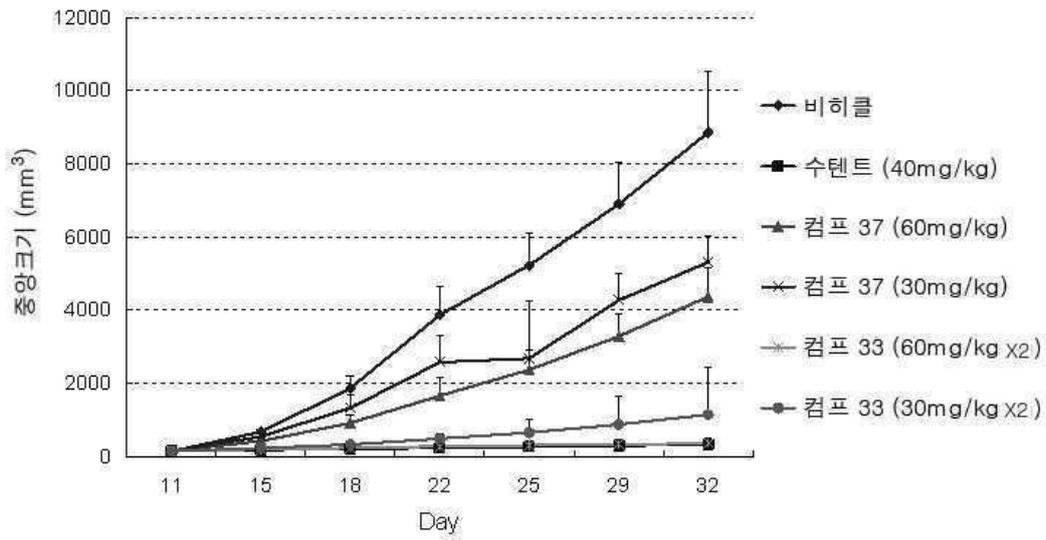
도면3



도면4



도면5



도면6

