



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

|  |                                     |  |
|--|-------------------------------------|--|
| (51) 。 Int. Cl.<br>C07D 401/14 (2006.01) | (45) 공고일자<br>(11) 등록번호<br>(24) 등록일자 | 2007년02월28일<br>10-0681724<br>2007년02월06일 |
|--|-------------------------------------|--|

|             |                   |             |                 |
|-------------|-------------------|-------------|-----------------|
| (21) 출원번호   | 10-2002-7004985   | (65) 공개번호   | 10-2002-0038959 |
| (22) 출원일자   | 2002년04월18일       | (43) 공개일자   | 2002년05월24일     |
| 심사청구일자      | 2005년07월20일       |             |                 |
| 번역문 제출일자    | 2002년04월18일       |             |                 |
| (86) 국제출원번호 | PCT/US2000/028625 | (87) 국제공개번호 | WO 2001/29025   |
| 국제출원일자      | 2000년10월16일       | 국제공개일자      | 2001년04월26일     |

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아, 모잠비크,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장                      60/160,356                      1999년10월19일                      미국(US)

(73) 특허권자                      머크 앤드 캄파니 인코포레이티드  
미국 뉴저지 07065 라웨이 이스트 링컨 애브뉴 126

(72) 발명자                      애링톤 케네스 엘.  
미국 뉴 저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애브뉴 126

빌로데 마크 티.  
미국 뉴 저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애브뉴 126

프렐리 마크 이.  
미국 뉴 저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애브뉴 126

하트맨 조지 디.  
미국 뉴 저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애브뉴 126

호프만 윌리엄 에프.  
미국 뉴 저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애브뉴 126

헹게이트 랜들 더블류.  
미국 뉴 저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애브뉴 126

김 윤태  
미국 뉴 저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애브뉴 126

(74) 대리인 이병호  
장훈

심사관 : 최승삼

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 티로신 키나제 억제제 및 이를 포함하는 약제학적 조성물

(57) 요약

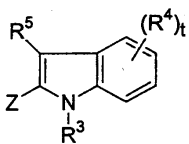
본 발명은 티로신 키나제 시그널 형질도입을 억제, 조절 및/또는 제어하는 화합물, 이들 화합물을 함유하는 조성물, 및 포유동물에서 혈관형성, 암, 종양 성장, 아테롬성 동맥경화증, 연령 관련 황반 변성, 당뇨병 망막증, 염증 질환 등과 같은 티로신 키나제 의존성 질환을 치료하기 위한 이들의 사용법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

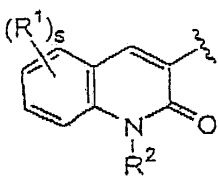
청구항 1.

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,



Z는 이고,

a는 0 또는 1이며,

b는 0 또는 1이고,

m은 0, 1 또는 2이며,

s는 1 또는 2이고,

t는 1, 2 또는 3이며,

$R^1$ ,  $R^2$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소 또는  $C_1$ - $C_{10}$  알킬이고,

$R^3$ 은

(1) H,

(2)  $(C=O)O_aC_1-C_6$  알킬,

(3)  $(C=O)O_aC_6-C_{10}$  아릴,

(4)  $C_1-C_6$  알킬,

(5)  $SO_2R^a$  및

(6)  $C_6-C_{10}$  아릴로부터 선택되며,

$R^4$ 는

(1)  $(C=O)_aO_bC_1-C_{10}$  알킬,

(2)  $(C=O)_aO_bC_6-C_{10}$  아릴,

(3)  $(C=O)_aO_bC_2-C_{10}$  알케닐,

(4)  $(C=O)_aO_bC_2-C_{10}$  알키닐,

(5)  $CO_2H$ ,

(6) 할로,

(7) OH,

(8)  $O_bC_1-C_6$  퍼플루오로알킬,

(9)  $(C=O)_aNR^7R^8$ ,

(10) CN,

(11)  $(C=O)_aO_bC_3-C_8$  사이클로알킬 및

(12)  $(C=O)_a O_b C_5-C_{10}$  헤테로사이클릴로부터 선택되고,

여기서, 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나  $R^6$ 으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고,

$R^6$ 은

(1)  $(C=O)_a O_b C_1-C_{10}$  알킬,

(2)  $(C=O)_a O_b C_6-C_{10}$  아릴,

(3)  $C_2-C_{10}$  알케닐,

(4)  $C_2-C_{10}$  알키닐,

(5)  $(C=O)_a O_b C_5-C_{10}$  헤테로사이클릴,

(6)  $CO_2H$ ,

(7) 할로,

(8) CN,

(9) OH,

(10)  $O_b C_1-C_6$  퍼플루오로알킬,

(11)  $O_a (C=O)_b NR^7 R^8$ ,

(12) 옥소,

(13) CHO,

(14)  $(N=O)R^7 R^8$  또는

(15)  $(C=O)_a O_b C_3-C_8$  사이클로알킬이며,

여기서, 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬은 치환되지 않거나  $R^{6a}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고,

$R^{6a}$ 는

(1)  $(C=O)_r O_s (C_1-C_{10})$  알킬(여기서,  $r$  및  $s$ 는 독립적으로 0 또는 1이다),

(2)  $O_r (C_1-C_3)$  퍼플루오로알킬(여기서,  $r$ 은 0 또는 1이다),

(3)  $(C_0-C_6)$  알킬렌-S(O) $_m R^a$ (여기서,  $m$ 은 0, 1 또는 2이다),

- (4) 옥소,
- (5) OH,
- (6) 할로,
- (7) CN,
- (8) (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 알케닐,
- (9) (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 알키닐,
- (10) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클로알킬,
- (11) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬렌-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)아릴,
- (12) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬렌-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)헤테로사이클릴,
- (13) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬렌-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>,
- (14) C(O)R<sup>a</sup>,
- (15) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬렌-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
- (16) C(O)H 및
- (17) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬렌-CO<sub>2</sub>H로부터 선택되고,

여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R<sup>b</sup>, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, 할로젠, CO<sub>2</sub>H, CN, O(C=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 옥소 및 N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 치환되고,

R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 독립적으로

- (1) H,
- (2) (C=O)O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬,
- (3) (C=O)O<sub>b</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬,
- (4) (C=O)O<sub>b</sub>C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴,
- (5) (C=O)O<sub>b</sub>C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로사이클릴,
- (6) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬,
- (7) C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴,

- (8) C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐,
- (9) C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐,
- (10) C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로사이클릴,
- (11) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬,
- (12) SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> 및
- (13) (C=O)NR<sup>b</sup><sub>2</sub>로부터 선택되고,

여기서, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 알케닐 및 알키닐은 치환되지 않거나 R<sup>6a</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고, 또는

R<sup>7</sup>과 R<sup>8</sup>은, 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 질소 이외에 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있는, 각각 5 내지 7원 환의 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클을 형성하며, 여기서, 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클은 치환되지 않거나 R<sup>6a</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고,

R<sup>a</sup>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클로알킬, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 아릴 또는 (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 헤테로사이클릴이고,

R<sup>b</sup>는 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 아릴, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 헤테로사이클릴, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클로알킬, (C=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (C=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>이다.

## 청구항 2.

삭제

## 청구항 3.

제1항에 있어서,

s가 1이고,

t가 1 또는 2이며,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>5</sup>가 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬이고,

R<sup>4</sup>가

- (1) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬,
- (2) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴,
- (3) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐,

- (4)  $(C=O)_a O_b C_2-C_6$  알키닐,
- (5)  $CO_2H$ ,
- (6) 할로,
- (7)  $OH$ ,
- (8)  $O_b C_1-C_3$  퍼플루오로알킬,
- (9)  $(C=O)_a NR^7 R^8$ ,
- (10)  $CN$ ,
- (11)  $(C=O)_a O_b C_3-C_6$  사이클로알킬 및
- (12)  $(C=O)_a O_b C_5-C_{10}$  헤테로사이클릴로부터 선택되며,

여기서, 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나  $R^6$ 으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고,

$R^6$ 이

- (1)  $(C=O)_a O_b C_1-C_6$  알킬,
- (2)  $(C=O)_a O_b C_6-C_{10}$  아릴,
- (3)  $C_2-C_6 C_6-C_{10}$  알케닐,
- (4)  $C_2-C_6$  알키닐,
- (5)  $(C=O)_a O_b C_5-C_{10}$  헤테로사이클릴,
- (6)  $CO_2H$ ,
- (7) 할로,
- (8)  $CN$ ,
- (9)  $OH$ ,
- (10)  $O_b C_1-C_3$  퍼플루오로알킬,
- (11)  $O_a (C=O)_b NR^7 R^8$ ,
- (12) 옥소,
- (13)  $CHO$ ,

(14)  $(N=O)R^7R^8$  또는

(15)  $(C=O)_aO_bC_3-C_6$  사이클로알킬이고,

여기서, 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬은 치환되지 않거나  $R^{6a}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고,

$R^{6a}$ 가

(1)  $(C=O)_rO_s(C_1-C_6)$  알킬(여기서, r 및 s는 독립적으로 0 또는 1이다),

(2)  $O_r(C_1-C_3)$  퍼플루오로알킬(여기서, r은 0 또는 1이다),

(3)  $(C_0-C_6)$  알킬렌- $S(O)_mR^a$ (여기서, m은 0, 1 또는 2이다),

(4) 옥소,

(5) OH,

(6) 할로,

(7) CN,

(8)  $(C_2-C_6)$  알케닐,

(9)  $(C_2-C_6)$  알키닐,

(10)  $(C_3-C_6)$  사이클로알킬,

(11)  $(C_0-C_6)$  알킬렌- $(C_6-C_{10})$  아릴,

(12)  $(C_0-C_6)$  알킬렌- $(C_5-C_{10})$  헤테로사이클릴,

(13)  $(C_0-C_6)$  알킬렌- $N(R^b)_2$ ,

(14)  $C(O)R^a$ ,

(15)  $(C_0-C_6)$  알킬렌- $CO_2R^a$ ,

(16)  $C(O)H$  및

(17)  $(C_0-C_6)$  알킬렌- $CO_2H$ 로부터 선택되며,

여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나  $R^b$ , OH,  $(C_1-C_6)$  알콕시, 할로젠,  $CO_2H$ , CN,  $O(C=O)C_1-C_6$  알킬, 옥소 및  $N(R^b)_2$ 로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 치환되고,



$R^7$  및  $R^8$ 이 독립적으로

- (1) H,
- (2)  $(C=O)O_bC_1-C_6$  알킬,
- (3)  $(C=O)O_bC_3-C_6$  사이클로알킬,
- (4)  $(C=O)O_bC_6-C_{10}$  아릴,
- (5)  $(C=O)O_bC_5-C_{10}$  헤테로사이클릴,
- (6)  $C_1-C_6$  알킬,
- (7)  $C_6-C_{10}$  아릴,
- (8)  $C_2-C_6$  알케닐,
- (9)  $C_2-C_6$  알키닐,
- (10)  $C_5-C_{10}$  헤테로사이클릴,
- (11)  $C_3-C_6$  사이클로알킬,
- (12)  $SO_2R^a$  및
- (13)  $(C=O)NR^b_2$ 로부터 선택되고,

여기서, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 알케닐 및 알키닐은 치환되지 않거나  $R^{6a}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고, 또는

$R^7$ 과  $R^8$ 이, 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 질소 이외에 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있는, 각각 5 내지 7원 환의 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클을 형성하고, 여기서, 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클은 치환되지 않거나  $R^{6a}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되는 화합물.

#### 청구항 4.

제3항에 있어서,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^5$ 가 H인 화합물.

#### 청구항 5.

제4항에 있어서,  $t$ 가 1이고  $s$ 가 1이며  $R^1$ 이 H인 화합물.

**청구항 6.**

제5항에 있어서, R<sup>4</sup>가

- (1) OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌 NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,
- (2) (C=O)<sub>a</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌-Q(여기서, Q는 H, OH, CO<sub>2</sub>H 또는 OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다),
- (3) 치환되지 않거나 R<sup>6a</sup>로부터 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 치환된 OC<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌-헤테로사이클릴,
- (4) C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌 NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,
- (5) (C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> 및
- (6) OC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>로부터 선택되는 화합물.

**청구항 7.**

제1항에 있어서,

- 3-{5-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로폭시]-1H-인돌-2-일}-1H-퀴놀린-2-온,
- 3-(5-{2-[(2-메톡시에틸)아미노]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논,
- 3-[5-(2-{(2-메톡시에틸)[(2-메톡시-5-피리미디닐)메틸]아미노}에톡시)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논,
- 3-(5-[(2S,4R)-4-메톡시피롤리디닐]메톡시)-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논,
- 3-[5-((2S,4R)-4-메톡시-1-[(2-메틸-5-피리미디닐)메틸]피롤리디닐}메톡시)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논,
- 1-(2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)-4-피페리딘-카복실산 에틸 에스테르,
- 1-(2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥소}에틸)-4-피페리딘카복실산,
- 3-[(2S,4R)-4-메톡시-2-({[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}메틸)피롤리디닐]프로판산,
- 3-[5-(4-메탄설포닐-피페라진-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온,
- 3-[5-(4-메탄설포닐-1-옥시-피페라진-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온,
- 3-[5-(4-아세틸-피페라진-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온,
- N-사이클로프로필-N-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-메탄설폰아미드,
- 3-[5-(1-피페라지닐카보닐)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논,
- 3-{5-[4-메틸-1-피페라지닐]카보닐}-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논,

1-{{2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일}카보닐}-4-피페리딘아미늄 트리플루오로아세테이트,  
 1-({[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}아세틸)피페라진-4-이움 트리플루오로아세테이트,  
 3-{5-[2-(1,1-디옥사이드-4-티오모르폴리닐)-2-옥소에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논,  
 N-{{2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일}메틸}-4-피페리딘 카복스아미드,  
 3-{5-[1-(4-모르폴리닐)에틸]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논,  
 3-{5-[1-(1-피롤리디닐)에틸]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논,  
 3-{5-[1-(4-아세틸-1-피페라지닐)에틸]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논,  
 3-(5-{1-[4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐]에틸}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논,  
 4-아미노-N-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]-1-피페리딘카복스아미드 및  
 4-아미노-N-{{2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일}메틸}-1-피페리딘카복스아미드로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 8.**  
 삭제

**청구항 9.**

제1항에 따르는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 티로신 키나제의 작용으로 인한 암의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

**청구항 10.**

제9항에 있어서, 암이 뇌, 비뇨생식기 로(genitourinary tract), 림프계, 위, 후두 및 폐의 암으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

**청구항 11.**

제9항에 있어서, 암이 조직구 림프종, 폐 선암종, 소세포 폐암, 췌장암, 혈관모세포종 및 유방암으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

**청구항 12.**

제1항에 따르는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 티로신 키나제의 작용으로 인한 망막 혈관화, 당뇨병성 망막증 및 연령 관련 황반 변성으로부터 선택된 안 질환의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

**청구항 13.**  
 삭제

**청구항 14.**

제12항에 있어서, 망막 혈관화의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

**청구항 15.**

제12항에 있어서, 당뇨병성 망막증의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

**청구항 16.**

제12항에 있어서, 연령 관련 황반 변성의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

**청구항 17.**

제1항에 따르는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 티로신 키나제의 작용으로 인한 류마티스성 관절염, 건선, 접촉성 피부염 및 지연형 과민증 반응으로부터 선택되는 염증 질환의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

**청구항 18.**

삭제

**청구항 19.**

삭제

**청구항 20.**

삭제

**청구항 21.**

삭제

**청구항 22.**

제1항에 따르는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 티로신 키나제의 작용으로 인한 골육종, 골관절염 및 구루병으로부터 선택된 골 관련 병변의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

**청구항 23.**

제9항 내지 제19항 및 제22항 중의 어느 한 항에 있어서,

(1) 타목시펜, 랄록시펜, 이독시펜, LY353381, LY117081, 토레미펜, 풀베스트란트, 4-[7-(2,2-디메틸-1-옥소프로폭시-4-메틸-2-[4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐]-2H-1-벤조피란-3-일]-페닐-2,2-디메틸프로파노에이트, 4,4'-디하이드록시벤조페논-2,4-디니트로페닐하이드라존 및 SH646으로부터 선택된 에스트로겐 수용체 조절제,

(2) 피나스테라이드 및 기타 5 $\alpha$ -리덕타제 억제제, 닐루트아미드, 플루트아미드, 바이칼루트아미드, 리아로졸 및 아비라테론 아세테이트로부터 선택된 안드로겐 수용체 조절제,

(3) 백사로텐, 트레티노인, 13-시스-레티노산, 9-시스-레티노산, α-디플루오로메틸오르니틴, ILX23-7553, 트랜스-N-(4'-하이드록시페닐)레틴아미드 및 N-4-카복시페닐 레틴아미드로부터 선택된 레티노이드 수용체 조절제,

(4) 티라과지민, 세르테네프, 카켄틴, 이포스파미드, 타소네르민, 로니다민, 카보플라틴, 알트레타민, 프레드니무스틴, 디브로모돌시톨, 라니무스틴, 포테무스틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 테모졸로마이드, 헵타플라틴, 에스트라무스틴, 임프로 설판 토실레이트, 트로포스파미드, 니무스틴, 디브로스피툼 클로라이드, 푸미테파, 로바플라틴, 사트라플라틴, 프로피로마 이신, 시스플라틴, 이로폴벤, 텍시포스파미드, 시스-아민디클로로(2-메틸피리딘)백금, 벤질구아닌, 글루포스파미드, GPX100, (트랜스, 트랜스, 트랜스)-비스-무-(헥산-1,6-디아민)-무-[디아민-백금(II)]비스[디아민(클로로)백금(II)] 테트라클로라이드, 디아리지디닐스페르민, 삼산화비소, 1-(11-도데실아미노-10-하이드록시운데실)-3,7-디메틸크산틴, 조루비신, 이다루비신, 비스안트렌, 미토크산트론, 피라루비신, 피나파이드, 발루비신, 암루비신, 안티네오플라스토, 3'-데 아미노-3'-모르폴리노-13-데옥소-10-하이드록시카미노마이신, 안나마이신, 갈라루비신, 엘리나파이드, MEN10755 및 4-데메톡시-3-데아미노-3-아지리디닐-4-메틸설포닐-다우노루비신; 과클리탁셀, 빈데신 설페이트, 3',4'-디데하이드 로-4'-데옥시-8'-노르빈칼류코블라스틴, 도세탁셀, 리족신, 돌라스타틴, 미보불린 이세티오네이트, 아우리스타틴, 세마 도틴, RPR 109881, BMS184476, 빈플루닌, 크립토피신, 2,3,4,5,6-펜타플루오로-N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)벤젠 설폰아미드, 언하이드로빈블라스틴, N,N-디메틸-L-발릴-L-발릴-N-메틸-L-발릴-L-프롤릴-L-프롤린 -t-부틸아미 드, TDX258 및 BMS188797; 토포테칸, 하이캅트아민, 이리노테칸, 루비테칸, 6-에톡시프로피오닐-3',4'-O-엑소-벤질 리덴차르트레우신, 9-메톡시-N,N-디메틸-5-니트로피라졸로[3,4,5-kl]아크리딘-2-(6H)프로판아민, 1-아미노-9-에 틸-5-플루오로-2,3-디하이드로-9-하이드록시-4-메틸-1H,12H-벤조[de]피라노[3',4':b,7]인돌리지노[1,2b]퀴놀린 -10,13(9H,15H)디온, 루르토테칸, 7-[2-(N-이소프로필아미노)에틸]-(20S)캄프토테신, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, 에토평사이드 포스페이트, 테니포사이드, 소부족산, 2'-디메틸아미노-2'-데옥시-에토평사이드, GL331, N-[2-(디메틸아미노)에틸]-9-하이드록시-5,6-디메틸-6H-피리도[4,3-b]카바졸-1-카복스아미드, 아줄아크 린, (5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-[N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N-메틸아미노]에틸]-5-[4-하이드록시-3,5-디메톡시페 니]-5,5a,6,8,8a,9-헥소하이드로푸로(3',4':6,7)나프토(2,3-d)-1,3-디옥솔-6-온, 2,3-(메틸렌디옥시)-5-메틸-7-하이 드록시-8-메톡시벤조[c]-페난트리디늄, 6,9-비스[(2-아미노에틸)아미노]벤조[g]이소구이놀린-5,10-디온, 5-(3-아 미노프로필아미노)-7,10-디하이드록시-2-(2-하이드록시에틸아미노메틸)-6H-피라졸로[4,5,1-de]아크리딘-6-온, N-[1-[2(디에틸아미노)에틸아미노]-7-메톡시-9-옥소-9H-티오키산텐-4-일메틸]포름아미드, N-(2-(디메틸아미노) 에틸)아크리딘-4-카복스아미드, 6-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-하이드록시-7H-인데노[2,1-c]퀴놀린-7-온 및 디메스나로부터 선택된 세포독성제,

(5) G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 및 INX3001; 에노시타빈, 카모푸르, 테가푸르, 펜토스타틴, 독시플루리딘, 트리메트렉세이트, 플루다라빈, 카페시타빈, 갈로시타빈, 사이타라빈 옥포스페이트, 포스테아빈 나트륨 하이드레이트, 말 티트렉세드, 팔티트렉시드, 에미테푸르, 티아조푸린, 데시타빈, 놀라트렉세드, 페메트렉세드, 멜라라빈, 2'-데옥시-2'-메 틸리덴시티딘, 2'-플루오로메틸렌-2'-데옥시시티딘, N-[5-(2,3-디하이드로-벤조푸릴)설포닐]-N'-(3,4-디클로로페 니)우레아, N6-[4-데옥시-4-[N2-[2(E),4(E)-테트라데카디에노일]글리실아미노]-L-글리세로-B-L-만노헵토피라노 실]아데닌, 아플리딘, 엑테이나사이드, 트록사시타빈, 4-[2-아미노-4-옥소-4,6,7,8-테트라하이드로-3H-피리미디노 [5,4-b][1,4]티아진-6-일-(S)-에틸]-2,5-티에노일-L-글루탐산, 아미노프테린, 5-플루오로우라실, 알라노신, 11-아 세틸-8-(카바모일옥시메틸)-4-포르밀-6-메톡시-14-옥소-1,11-디아자테트라사이클로(7.4.1.0.0)-테트라데카- 2,4,6-트리엔-9-일 아세트산 에스테르, 스와인소닌, 로메트렉셀, 텍사라족산, 메티오니나제, 2'-시아노-2'-데옥시-N4- 팔미토일-1-B-D-아라비노 푸라노실 시토신 및 3-아미노피리딘-2-카복스알데히드 티오세미카바존; 트라스투주마브 및 p53으로부터 선택된 증식억제제,

(6) (±)-6-[아미노(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-4-(3-클로로페닐)-1-메틸-2(1H)-퀴놀리논, (-)-6-[아미노(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-4-(3-클로로페닐)-1-메틸-2(1H)-퀴놀리논, (+)- 6-[아미노(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-4-(3-클로로페닐)-1-메틸-2(1H)-퀴놀린, 5(S)-n-부틸 -1-(2,3-디메틸페닐)-4-[1-(4-시아노벤질)-5-이미다졸릴메틸]-2-피페라지논, (S)-1-(3-클로로페닐)-4-[1-(4-시아 노벤질)-5-이미다졸릴메틸]-5-(2-(에탄설포닐)메틸)-2-피페라지논, 5(S)-n-부틸-1-(2-메틸페닐)-4-[1-(4-시아 노벤질)-5-이미다졸릴메틸]-2-피페라지논, 1-(3-클로로페닐)-4-[1-(4-시아노벤질)-2-메틸-5-이미다졸릴메틸]- 2-피페라지논, 1-(2,2-디페닐에틸)-3-[N-(1-(4-시아노벤질)-1H-이미다졸-5-일에틸)카바모일]피페리딘, 4-{5-[4-하이드록시메틸-4-(4-클로로피리딘-2-일메틸)-피페리딘-1-일메틸]-2-메틸이미다졸-1-일메틸}벤조니트릴, 4-{5-[4-하이드록시메틸-4-(3-클로로벤질)-피페리딘-1-일메틸]-2-메틸이미다졸-1-일메틸}벤조니트릴, 4-{3-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)벤질]-3H-이미다졸-4-일메틸}벤조니트릴, 4-{3-[4-(5-클로로-2-옥소-2H-[1,2']바이 피리딘-5'-일메틸)-3H-이미다졸-4-일메틸}벤조니트릴, 4-{3-[4-(2-옥소-2H-[1,2']바이피리딘-5'-일메틸)-3H- 이미다졸-4-일메틸}벤조니트릴, 4-[3-(2-옥소-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-4-일메틸)-3H-이미다졸-4-일메틸}

벤조니트릴, 18,19-디하이드로-19-옥소-5H,17H-6,10:12,16-디메테노-1H-이미다조[4,3-c][1,11,4]디옥사아자사이클로-노나데신-9-카보니트릴, (±)-19,20-디하이드로-19-옥소-5H-18,21-에타노-12,14-에테노-6,10-메테노-22H-벤조[d]이미다조[4,3-k][1,6,9,12]옥사트리아자-사이클로옥타데신-9-카보니트릴, 19,20-디하이드로-19-옥소-5H,17H-18,21-에타노-6,10:12,16-디메테노-22H-이미다조[3,4-h][1,8,11,14]옥사트리아자사이클로에이코신-9-카보니트릴 및 (±)-19,20-디하이드로-3-메틸-19-옥소-5H-18,21-에타노-12,14-에테노-6,10-메테노-22H-벤조[d]이미다조[4,3-k][1,6,9,12]옥사-트리아자사이클로옥타데신-9-카보니트릴로부터 선택된 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제,

(7) 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 표플루바스타틴, 아토르바스타틴 및 세리바스타틴으로부터 선택된 HMG-CoA 리덕타제 억제제,

(8) 암프레나비르, 아바카비르, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, 인디나비르, 넬피나비르, 티프라나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, ABT-378, AG 1776 및 BMS-232,632로부터 선택된 HIV 프로테아제 억제제,

(9) 델라비리딘, 에파비렌즈, GS-840, HB Y097, 라미부딘, 네비라핀, AZT, 3TC, ddC 및 ddI로부터 선택된 역전사효소 억제제 및

(10) 티로신 키나제 억제제, 표피 유래, 섬유아세포 유래 또는 혈소판 유래 성장 인자의 억제제, MMP(매트릭스 메탈로프로테아제) 억제제, 인테그린 차단제, 인터페론- $\alpha$ , 인터류킨-12, 펜토산 폴리실페이트; 아스피린 및 이부프로펜을 포함하는 사이클로옥시게나제 억제제; 셀레콕시브, 로페콕시브, 카복시아미도트리아졸, 캄브레타스타틴 A-4, 스쿠알라민, 6-O-클로로아세틸-카보닐)-푸마길롤, 탈리도마이드, 안지오스타틴, 트로포닌-1; VEGF에 대한 항체; 엔도스타틴, 우크라인, 란피르나제, IM862, 5-메톡시-4-[2-메틸-3-(3-메틸-2-부테닐)옥시라닐]-1-옥사스피로[2,5]옥트-6-일(클로로아세틸)카바메이트, 아세틸딘아날린, 5-아미노-1-[[3,5-디클로로-4-(4-클로로벤조일)페닐]메틸]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드, CM101, 스쿠알라민, 캄브레타스타틴, RPI4610, NX31838, 셀페이트화 만노헵타오즈 포스페이트, 7,7-(카보닐-비스[이미노-N-메틸-4,2-피롤로카보닐이미노[N-메틸-4,2-피롤]-카보닐이미노]-비스(1,3-나프탈렌디설포네이트) 및 3-[(2,4-디메틸피롤-5-일)메틸렌]-2-인돌리논(SU5416); N-(트리플루오로메틸페닐)-5-메틸이속사졸-4-카복사미드, 3-[(2,4-디메틸피롤-5-일)메틸리데닐]인돌린-2-온, 17-(알릴아미노)-17-데메톡시젤다나마이신, 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]퀴나졸린, N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-헥사하이드로-10-(하이드록시메틸)-10-하이드록시-9-메틸-9,12-에폭시-1H-디인돌로[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]피롤로[3,4-i][1,6]벤조디아조신-1-온, SH268, 제니스테인, STI571, CEP2563, 4-(3-클로로페닐아미노)-5,6-디메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘메탄 설포네이트, 4-(3-브로모-4-하이드록시페닐)아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린, 4-(4'-하이드록시페닐)아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린, SU6668, STI571A, N-4-클로로페닐-4-(4-피리딜메틸)-1-프탈라진아민 및 EMD121974로부터 선택된 또다른 혈관형성 억제제로부터 선택된 제2 화합물을 추가로 포함하는 억제학적 조성물.

#### 청구항 24.

제23항에 있어서, 제2 화합물이 티로신 키나제 억제제, 표피 유래 성장 인자의 억제제, 섬유아세포 유래 성장 인자의 억제제, 혈소판 유래 성장 인자의 억제제, MMP 억제제, 인테그린 차단제, 인터페론- $\alpha$ , 인터류킨-12, 펜토산 폴리실페이트, 사이클로옥시게나제 억제제, 카복시아미도트리아졸, 캄브레타스타틴 A-4, 스쿠알라민, 6-O-클로로아세틸-카보닐)-푸마길롤, 탈리도마이드, 안지오스타틴, 트로포닌-1 및 VEGF에 대한 항체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 또다른 혈관형성 억제제인 억제학적 조성물.

#### 청구항 25.

제23항에 있어서, 제2 화합물이 타목시펜 및 탈록시펜으로부터 선택된 에스트로겐 수용체 조절제인 억제학적 조성물.

#### 청구항 26.

제1항에 따르는 화합물 치료 유효량 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 방사선 치료와 함께 사용되는, 티로신 키나제의 작용으로 인한 암의 치료용 약제학적 조성물.

## 청구항 27.

제1항에 따르는 화합물의 치료 유효량을

- (1) 타목시펜, 랄록시펜, 이독시펜, LY353381, LY117081, 토레미펜, 폴베스트란트, 4-[7-(2,2-디메틸-1-옥소프로폭시-4-메틸-2-[4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐]-2H-1-벤조피란-3-일]-페닐-2,2-디메틸프로파노에이트, 4,4'-디하이드록시벤조페논-2,4-디니트로페닐하이드라존 및 SH646으로부터 선택된 에스트로겐 수용체 조절제,
- (2) 피나스테라이드 및 기타 5 $\alpha$ -리덕타제 억제제, 닐루트아미드, 플루트아미드, 바이칼루트아미드, 리아로졸 및 아비라테론 아세테이트로부터 선택된 안드로겐 수용체 조절제,
- (3) 벡사로텐, 트레티노인, 13-시스-레티노산, 9-시스-레티노산,  $\alpha$ -디플루오로메틸오르니틴, ILX23-7553, 트랜스-N-(4'-하이드록시페닐)레틴아미드 및 N-4-카복시페닐 레틴아미드로부터 선택된 레티노이드 수용체 조절제,
- (4) 티라파지민, 세르테네프, 카켈틴, 이포스파미드, 타소네르민, 로니다민, 카보플라틴, 알트레타민, 프레드니무스틴, 디브로모돌시톨, 라니무스틴, 포테무스틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 테모졸로마이드, 헵타플라틴, 에스트라무스틴, 임프로설판 토실레이트, 트로포스파미드, 니무스틴, 디브로스피딤 클로라이드, 푸미테파, 로바플라틴, 사트라플라틴, 프로피로마이신, 시스플라틴, 이로풀벤, 텍시포스파미드, 시스-아민디클로로(2-메틸피리딘)백금, 벤질구아닌, 글루포스파미드, GPX100, (트랜스, 트랜스, 트랜스)-비스-무-(헥산-1,6-디아민)-무-[디아민-백금(II)]비스[디아민(클로로)백금(II)] 테트라클로라이드, 디아리지디닐스페르민, 삼산화비소, 1-(11-도데실아미노-10-하이드록시운데실)-3,7-디메틸크산틴, 조루비신, 이다루비신, 비스안트렌, 미토크산트론, 피라루비신, 피나파이드, 발루비신, 암루비신, 안티네오플라스톤, 3'-테아미노-3'-모르폴리노-13-데옥소-10-하이드록시카미노마이신, 안나마이신, 갈라루비신, 엘리나파이드, MEN10755 및 4-테메톡시-3-테아미노-3-아지리디닐-4-메틸설포닐-다우노루비신; 파클리탁셀, 빈데신 설페이트, 3',4'-디데하이드로-4'-데옥시-8'-노르빈칼류코블라스틴, 도세탁셀, 리족신, 돌라스타틴, 미보불린 이세티오네이트, 아우리스타틴, 세마도틴, RPR 109881, BMS184476, 빈플루닌, 크립토피신, 2,3,4,5,6-헵타플루오로-N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)벤젠설포나미드, 언하이드로빈블라스틴, N,N-디메틸-L-발릴-L-발릴-N-메틸-L-발릴-L-프롤릴-L-프롤린 -t-부틸아미드, TDX258 및 BMS188797; 토포테칸, 하이캅트아민, 이리노테칸, 루비테칸, 6-에톡시프로피오닐-3',4'-O-엑소-벤질리덴차르트레우신, 9-메톡시-N,N-디메틸-5-니트로피라졸로[3,4,5-kl]아크리딘-2-(6H)프로판아민, 1-아미노-9-에틸-5-플루오로-2,3-디하이드로-9-하이드록시-4-메틸-1H,12H-벤조[de]피라노[3',4':b,7]인돌리지노[1,2b]퀴놀린-10,13(9H,15H)디온, 루르토테칸, 7-[2-(N-이소프로필아미노)에틸]-(20S)캄프토테신, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, 에토평사이드 포스페이트, 테니포사이드, 소부족산, 2'-디메틸아미노-2'-데옥시-에토평사이드, GL331, N-[2-(디메틸아미노)에틸]-9-하이드록시-5,6-디메틸-6H-피리도[4,3-b]카바졸-1-카복스아미드, 아줄아크린, (5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-[N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N-메틸아미노]에틸]-5-[4-하이드록시-3,5-디메톡시페닐]-5,5a,6,8,8a,9-헥소하이드로푸로(3',4':6,7)나프토(2,3-d)-1,3-디옥솔-6-온, 2,3-(메틸렌디옥시)-5-메틸-7-하이드록시-8-메톡시벤조[c]-페난트리디늄, 6,9-비스[(2-아미노에틸)아미노]벤조[g]이소구이놀린-5,10-디온, 5-(3-아미노프로필아미노)-7,10-디하이드록시-2-(2-하이드록시에틸아미노메틸)-6H-피라졸로[4,5,1-de]아크리딘-6-온, N-[1-[2(디에틸아미노)에틸아미노]-7-메톡시-9-옥소-9H-티오키산텐-4-일메틸]포름아미드, N-(2-(디메틸아미노)에틸)아크리딘-4-카복스아미드, 6-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-하이드록시-7H-인데노[2,1-c]퀴놀린-7-온 및 디메스나로부터 선택된 세포독성제,
- (5) G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 및 INX3001; 에노시타빈, 카모푸르, 테가푸르, 펜토스타틴, 독시플루리딘, 트리메트렉세이트, 플루다라빈, 카페시타빈, 갈로시타빈, 사이타라빈 옥스포스페이트, 포스테아빈 나트륨 하이드레이트, 랄티트렉세드, 팔티트렉세드, 에미테푸르, 티아조푸린, 데시타빈, 놀라트렉세드, 페메트렉세드, 멜라라빈, 2'-데옥시-2'-메틸리덴시티딘, 2'-플루오로메틸렌-2'-데옥시시티딘, N-[5-(2,3-디하이드로-벤조푸릴)설포닐]-N'-(3,4-디클로로페닐)우레아, N6-[4-데옥시-4-[N2-[2(E),4(E)-테트라데카디에노일]글리실아미노]-L-글리세로-B-L-만노헵토피라노실]아데닌, 아플리딘, 엑테이나사이드, 트록사시타빈, 4-[2-아미노-4-옥소-4,6,7,8-테트라하이드로-3H-피리미디노[5,4-b][1,4]티아진-6-일-(S)-에틸]-2,5-티에노일-L-글루탐산, 아미노프테린, 5-플루오로우라실, 알라노신, 11-아세틸-8-(카바모일옥시메틸)-4-포르밀-6-메톡시-14-옥소-1,11-디아자테트라사이클로(7.4.1.0.0)-테트라데카-

2,4,6-트리엔-9-일 아세트산 에스테르, 스와인소닌, 로메트렉솔, 텍스라족산, 메티오나제, 2'-시아노-2'-데옥시-N4-팔미토일-1-B-D-아라비노 푸라노실 시토신 및 3-아미노피리딘-2-카복살데히드 티오세미카바존; 트라스투주마브 및 p53으로부터 선택된 증식억제제,

(6) (±)-6-[아미노(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-4-(3-클로로페닐)-1-메틸-2(1H)-퀴놀린, (-)-6-[아미노(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-4-(3-클로로페닐)-1-메틸-2(1H)-퀴놀린, (+)-6-[아미노(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-4-(3-클로로페닐)-1-메틸-2(1H)-퀴놀린, 5(S)-n-부틸-1-(2,3-디메틸페닐)-4-[1-(4-시아노벤질)-5-이미다졸릴메틸]-2-피페라지논, (S)-1-(3-클로로페닐)-4-[1-(4-시아노벤질)-5-이미다졸릴메틸]-5-(2-(에탄설폰)메틸)-2-피페라지논, 5(S)-n-부틸-1-(2-메틸페닐)-4-[1-(4-시아노벤질)-5-이미다졸릴메틸]-2-피페라지논, 1-(3-클로로페닐)-4-[1-(4-시아노벤질)-2-메틸-5-이미다졸릴메틸]-2-피페라지논, 1-(2,2-디페닐에틸)-3-[N-(1-(4-시아노벤질)-1H-이미다졸-5-일)에틸]카바모일 피페리딘, 4-{5-[4-하이드록시메틸-4-(4-클로로피리딘-2-일)메틸]-피페리딘-1-일}메틸-2-메틸이미다졸-1-일}벤조니트릴, 4-{5-[4-하이드록시메틸-4-(3-클로로벤질)-피페리딘-1-일}메틸-2-메틸이미다졸-1-일}벤조니트릴, 4-{3-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)벤질]-3H-이미다졸-4-일}메틸}벤조니트릴, 4-{3-[4-(5-클로로-2-옥소-2H-[1,2']바이피리딘-5'-일)메틸]-3H-이미다졸-4-일}메틸}벤조니트릴, 4-{3-[4-(2-옥소-2H-[1,2']바이피리딘-5'-일)메틸]-3H-이미다졸-4-일}메틸}벤조니트릴, 4-[3-(2-옥소-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-4-일)메틸]-3H-이미다졸-4-일}메틸}벤조니트릴, 18,19-디하이드로-19-옥소-5H,17H-6,10:12,16-디메테노-1H-이미다조[4,3-c][1,11,4]디옥사아자사이클로-노나데신-9-카보니트릴, (±)-19,20-디하이드로-19-옥소-5H-18,21-에타노-12,14-에테노-6,10-메테노-22H-벤조[d]이미다조[4,3-k][1,6,9,12]옥사트리아자-사이클로옥타데신-9-카보니트릴, 19,20-디하이드로-19-옥소-5H,17H-18,21-에타노-6,10:12,16-디메테노-22H-이미다조[3,4-h][1,8,11,14]옥사트리아자사이클로에이코신-9-카보니트릴 및 (±)-19,20-디하이드로-3-메틸-19-옥소-5H-18,21-에타노-12,14-에테노-6,10-메테노-22H-벤조[d]이미다조[4,3-k][1,6,9,12]옥사-트리아자사이클로옥타데신-9-카보니트릴로부터 선택된 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제,

(7) 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 표플루바스타틴, 아토르바스타틴 및 세리바스타틴으로부터 선택된 HMG-CoA 리덕타제 억제제,

(8) 암프레나비르, 아바카비르, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, 인디나비르, 넬피나비르, 티프라나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, ABT-378, AG 1776 및 BMS-232,632로부터 선택된 HIV 프로테아제 억제제,

(9) 델라비리딘, 에파비렌즈, GS-840, HB Y097, 라미부딘, 네비라핀, AZT, 3TC, ddC 및 ddI로부터 선택된 역전사효소 억제제 및

(10) 티로신 키나제 억제제, 표피 유래, 섬유아세포 유래 또는 혈소판 유래 성장 인자의 억제제, MMP(매트릭스 메탈로프로테아제) 억제제, 인테그린 차단제, 인터페론-α, 인터튜킨-12, 펜토산 폴리설페이트; 아스피린 및 이부프로펜을 포함하는 사이클로옥시게나제 억제제; 셀레콕시브, 로페콕시브, 카복시아미도트리아졸, 캄브레타스타틴 A-4, 스쿠알라민, 6-O-클로로아세틸-카보닐)-푸마길롤, 탈리도마이드, 안지오스타틴, 트로포닌-1; VEGF에 대한 항체; 엔도스타틴, 우크라인, 란피르나제, IM862, 5-메톡시-4-[2-메틸-3-(3-메틸-2-부테닐)옥시라닐]-1-옥사스피로[2,5]옥트-6-일(클로로아세틸)카바메이트, 아세틸딘아날린, 5-아미노-1-[[3,5-디클로로-4-(4-클로로벤조일)페닐]메틸]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드, CM101, 스쿠알라민, 캄브레타스타틴, RPI4610, NX31838, 설페이트화 만노헵타오즈 포스페이트, 7,7-(카보닐-비스[아미노-N-메틸-4,2-피롤로카보닐이미노[N-메틸-4,2-피롤]-카보닐이미노]-비스(1,3-나프탈렌디설포네이트) 및 3-[(2,4-디메틸피롤-5-일)메틸렌]-2-인돌리논(SU5416); N-(트리플루오로메틸페닐)-5-메틸이속사졸-4-카복사미드, 3-[(2,4-디메틸피롤-5-일)메틸리데닐]인돌린-2-온, 17-(알릴아미노)-17-데메톡시젤다나마이신, 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]퀴나졸린, N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-헥사하이드로-10-(하이드록시메틸)-10-하이드록시-9-메틸-9,12-에폭시-1H-디인돌로[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]피롤로[3,4-i][1,6]벤조디아조신-1-온, SH268, 제니스테인, STI571, CEP2563, 4-(3-클로로페닐아미노)-5,6-디메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘메탄 설포네이트, 4-(3-브로모-4-하이드록시페닐)아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린, 4-(4'-하이드록시페닐)아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린, SU6668, STI571A, N-4-클로로페닐-4-(4-피리딜메틸)-1-프탈라진아민 및 EMD121974로부터 선택된 또다른 혈관형성 억제제로부터 선택된 화합물과 함께 포함하는, 티로신 키나제의 작용으로 인한 암의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.



청구항 28.

제1항에 따르는 화합물 치료 유효량과

(1) 타목시펜, 탈록시펜, 이독시펜, LY353381, LY117081, 토레미펜, 폴베스트란트, 4-[7-(2,2-디메틸-1-옥소프로폭시-4-메틸-2-[4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐]-2H-1-벤조피란-3-일]-페닐-2,2-디메틸프로파노에이트, 4,4'-디하이드록시벤조페논-2,4-디니트로페닐하이드라존 및 SH646으로부터 선택된 에스트로겐 수용체 조절제,

(2) 피나스테라이드 및 기타 5 $\alpha$ -리덕타제 억제제, 닐루트아미드, 플루트아미드, 바이칼루트아미드, 리아로졸 및 아비라테론 아세테이트로부터 선택된 안드로겐 수용체 조절제,

(3) 백사로텐, 트레티노인, 13-시스-레티노산, 9-시스-레티노산,  $\alpha$ -디플루오로메틸오르니틴, ILX23-7553, 트랜스-N-(4'-하이드록시페닐)레틴아미드 및 N-4-카복시페닐 레틴아미드로부터 선택된 레티노이드 수용체 조절제,

(4) 티라파지민, 세르테네프, 카켈틴, 이포스파미드, 타소네르민, 로니다민, 카보플라틴, 알트레타민, 프레드니무스틴, 디브로모돌시톨, 라니무스틴, 포테무스틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 테모졸로마이드, 헵타플라틴, 에스트라무스틴, 임프로설판 토실레이트, 트로포스파미드, 니무스틴, 디브로스피움 클로라이드, 푸미테파, 로바플라틴, 사트라플라틴, 프로피로마이신, 시스플라틴, 이로폴벤, 텍시포스파미드, 시스-아민디클로로(2-메틸피리딘)백금, 벤질구아닌, 글루포스파미드, GPX100, (트랜스, 트랜스, 트랜스)-비스-무-(헥산-1,6-디아민)-무-[디아민-백금(II)]비스[디아민(클로로)백금(II)]테트라클로라이드, 디아리지디닐스페르민, 삼산화비소, 1-(11-도데실아미노-10-하이드록시우데실)-3,7-디메틸크산틴, 조루비신, 이다루비신, 비스안트렌, 미토크산트론, 피라루비신, 피나파이드, 발루비신, 암루비신, 안티네오플라스톤, 3'-데아미노-3'-모르폴리노-13-데옥소-10-하이드록시카미노마이신, 안나마이신, 갈라루비신, 엘리나파이드, MEN10755 및 4-데메톡시-3-데아미노-3-아지리디닐-4-메틸설포닐-다우노루비신; 파클리탁셀, 빈데신 설페이트, 3',4'-디데하이드로-4'-데옥시-8'-노르빈칼류코블라스틴, 도세탁술, 리족신, 돌라스타틴, 미보불린 이세티오네이트, 아우리스타틴, 세마도틴, RPR 109881, BMS184476, 빈플루닌, 크립토피신, 2,3,4,5,6-헵타플루오로-N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)벤젠설포나미드, 언하이드로빈블라스틴, N,N-디메틸-L-발릴-L-발릴-N-메틸-L-발릴-L-프롤릴-L-프롤린 -t-부틸아미드, TDX258 및 BMS188797; 토포테칸, 하이캅트아민, 이리노테칸, 루비테칸, 6-에톡시프로피오닐-3',4'-O-엑소-벤질리덴차르트레우신, 9-메톡시-N,N-디메틸-5-니트로피라졸로[3,4,5-kl]아크리딘-2-(6H)프로판아민, 1-아미노-9-에틸-5-플루오로-2,3-디하이드로-9-하이드록시-4-메틸-1H,12H-벤조[de]피라노[3',4':b,7]인돌리지노[1,2b]퀴놀린-10,13(9H,15H)디온, 루르토테칸, 7-[2-(N-이소프로필아미노)에틸]-(20S)캄프토테신, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, 에토포사이드 포스페이트, 테니포사이드, 소부족산, 2'-디메틸아미노-2'-데옥시-에토포사이드, GL331, N-[2-(디메틸아미노)에틸]-9-하이드록시-5,6-디메틸-6H-피리도[4,3-b]카바졸-1-카복사미드, 아줄아크린, (5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-[N-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-메틸아미노]에틸]-5-[4-하이드록시-3,5-디메톡시페닐]-5,5a,6,8,8a,9-헥소하이드로푸로(3',4':6,7)나프토(2,3-d)-1,3-디옥솔-6-온, 2,3-(메틸렌디옥시)-5-메틸-7-하이드록시-8-메톡시벤조[c]-페난트리디늄, 6,9-비스[(2-아미노에틸)아미노]벤조[g]이소구이놀린-5,10-디온, 5-(3-아미노프로필아미노)-7,10-디하이드록시-2-(2-하이드록시에틸아미노메틸)-6H-피라졸로[4,5,1-de]아크리딘-6-온, N-[1-[2(디에틸아미노)에틸아미노]-7-메톡시-9-옥소-9H-티오코산텐-4-일메틸]포름아미드, N-(2-(디메틸아미노)에틸)아크리딘-4-카복사미드, 6-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-하이드록시-7H-인데노[2,1-c]퀴놀린-7-온 및 디메스나로부터 선택된 세포독성제,

(5) G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 및 INX3001; 예노시타빈, 카모푸르, 테가푸르, 펜토스타틴, 독시플루리딘, 트리메트렉세이트, 플루다라빈, 카페시타빈, 갈로시타빈, 사이타라빈 옥포스페이트, 포스테아빈 나트륨 하이드레이트, 알티트렉세드, 팔티트렉시드, 에미데푸르, 티아조푸린, 데시타빈, 놀라트렉세드, 페메트렉세드, 벨자라빈, 2'-데옥시-2'-메틸리덴시티딘, 2'-플루오로메틸렌-2'-데옥시시티딘, N-[5-(2,3-디하이드로-벤조퓨릴)설포닐]-N'-(3,4-디클로로페닐)우레아, N6-[4-데옥시-4-[N2-[2(E),4(E)-테트라데카디에노일]글리실아미노]-L-글리세로-B-L-만노헵토피라노실]아데닌, 아플리딘, 엑테이나사이드, 트록사시타빈, 4-[2-아미노-4-옥소-4,6,7,8-테트라하이드로-3H-피리미디노[5,4-b][1,4]티아진-6-일-(S)-에틸]-2,5-티에노일-L-글루탐산, 아미노프테린, 5-플루오로우라실, 알라노신, 11-아세틸-8-(카바모일옥시메틸)-4-포르밀-6-메톡시-14-옥소-1,11-디아자테트라사이클로(7.4.1.0.0)-테트라데카-2,4,6-트리엔-9-일 아세트산 에스테르, 스와인소닌, 로메트렉솔, 텍스라족산, 메티오나나제, 2'-시아노-2'-데옥시-N4-팔미토일-1-B-D-아라비노 푸라노실 시토신 및 3-아미노피리딘-2-카복살데히드 티오세미카바존; 트라스투주마브 및 p53으로부터 선택된 증식억제제,

(6) (±)-6-[아미노(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-4-(3-클로로페닐)-1-메틸-2(1H)-퀴놀리논, (-)-6-[아미노(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-4-(3-클로로페닐)-1-메틸-2(1H)-퀴놀리논, (+)-6-[아미노(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-4-(3-클로로페닐)-1-메틸-2(1H)-퀴놀린, 5(S)-n-부틸-1-(2,3-디메틸페닐)-4-[1-(4-시아노벤질)-5-이미다졸릴메틸]-2-피페라지논, (S)-1-(3-클로로페닐)-4-[1-(4-시아노벤질)-5-이미다졸릴메틸]-5-(2-(에탄설폰)메틸)-2-피페라지논, 5(S)-n-부틸-1-(2-메틸페닐)-4-[1-(4-시아노벤질)-5-이미다졸릴메틸]-2-피페라지논, 1-(3-클로로페닐)-4-[1-(4-시아노벤질)-2-메틸-5-이미다졸릴메틸]-2-피페라지논, 1-(2,2-디페닐에틸)-3-[N-(1-(4-시아노벤질)-1H-이미다졸-5-일)에틸]카바모일}피페리딘, 4-{5-[4-하이드록시메틸-4-(4-클로로피리딘-2-일)메틸]-피페리딘-1-일}메틸}-2-메틸이미다졸-1-일}메틸}벤조니트릴, 4-{5-[4-하이드록시메틸-4-(3-클로로벤질)-피페리딘-1-일}메틸}-2-메틸이미다졸-1-일}메틸}벤조니트릴, 4-{3-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)벤질]-3H-이미다졸-4-일}메틸}벤조니트릴, 4-{3-[4-(5-클로로-2-옥소-2H-[1,2']바이피리딘-5'-일)메틸]-3H-이미다졸-4-일}메틸}벤조니트릴, 4-{3-[4-(2-옥소-2H-[1,2']바이피리딘-5'-일)메틸]-3H-이미다졸-4-일}메틸}벤조니트릴, 4-[3-(2-옥소-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-4-일)메틸]-3H-이미다졸-4-일}메틸}벤조니트릴, 18,19-디하이드로-19-옥소-5H,17H-6,10:12,16-디메테노-1H-이미다조[4,3-c][1,11,4]디옥사아자사이클로-노나데신-9-카보니트릴, (±)-19,20-디하이드로-19-옥소-5H-18,21-에타노-12,14-에테노-6,10-메테노-22H-벤조[d]이미다조[4,3-k][1,6,9,12]옥사트리아자-사이클로옥타데신-9-카보니트릴, 19,20-디하이드로-19-옥소-5H,17H-18,21-에타노-6,10:12,16-디메테노-22H-이미다조[3,4-h][1,8,11,14]옥사트리아자사이클로에이코신-9-카보니트릴 및 (±)-19,20-디하이드로-3-메틸-19-옥소-5H-18,21-에타노-12,14-에테노-6,10-메테노-22H-벤조[d]이미다조[4,3-k][1,6,9,12]옥사-트리아자사이클로옥타데신-9-카보니트릴로부터 선택된 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제,

(7) 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 표플루바스타틴, 아토르바스타틴 및 세리바스타틴으로부터 선택된 HMG-CoA 리덕타제 억제제,

(8) 암프레나비르, 아바카비르, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, 인디나비르, 넬피나비르, 티프라나비르, 리토나비르, 사키나비르, ABT-378, AG 1776 및 BMS-232,632로부터 선택된 HIV 프로테아제 억제제,

(9) 델라비리딘, 에파비렌츠, GS-840, HB Y097, 라미부딘, 네비라핀, AZT, 3TC, ddC 및 ddI로부터 선택된 역전사효소 억제제 및

(10) 티로신 키나제 억제제, 표피 유래, 섬유아세포 유래 또는 혈소판 유래 성장 인자의 억제제, MMP(매트릭스 메탈로프로테아제) 억제제, 인테그린 차단제, 인터페론- $\alpha$ , 인터튜킨-12, 펜토산 폴리설페이트; 아스피린 및 이부프로펜을 포함하는 사이클로옥시게나제 억제제; 셀레코시브, 로페코시브, 카복시아미도트리아졸, 캄브레타스타틴 A-4, 스쿠알라민, 6-O-클로로아세틸-카보닐)-푸마길롤, 탈리도마이드, 안지오스타틴, 트로포닌-1; VEGF에 대한 항체; 엔도스타틴, 우크라인, 란피르나제, IM862, 5-메톡시-4-[2-메틸-3-(3-메틸-2-부테닐)옥시라닐]-1-옥사스피로[2,5]옥트-6-일(클로로아세틸)카바메이트, 아세틸단아날린, 5-아미노-1-[[3,5-디클로로-4-(4-클로로벤조일)페닐]메틸]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드, CM101, 스쿠알라민, 캄브레타스타틴, RPI4610, NX31838, 설페이트화 만노헵타오즈 포스페이 트, 7,7-(카보닐)-비스[이미노-N-메틸-4,2-피롤로카보닐이미노[N-메틸-4,2-피롤]-카보닐이미노]-비스(1,3-나프탈렌디설포네이트) 및 3-[(2,4-디메틸피롤-5-일)메틸렌]-2-인돌리논(SU5416); N-(트리플루오로메틸페닐)-5-메틸이속사졸-4-카복사미드, 3-[(2,4-디메틸피롤-5-일)메틸리데닐]인돌린-2-온, 17-(알릴아미노)-17-데메톡시젤다나마이신, 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]퀴나졸린, N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-헥사하이드로-10-(하이드록시메틸)-10-하이드록시-9-메틸-9,12-에폭시-1H-디인돌로[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]피롤로[3,4-i][1,6]벤조디아조신-1-온, SH268, 제니스테인, STI571, CEP2563, 4-(3-클로로페닐아미노)-5,6-디메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘메탄 설포네이트, 4-(3-브로모-4-하이드록시페닐)아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린, 4-(4'-하이드록시페닐)아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린, SU6668, STI571A, N-4-클로로페닐-4-(4-피리딜메틸)-1-프탈라진아민 및 EMD121974로부터 선택된 또다른 혈관형성 억제제로부터 선택된 화합물을 포함하는, 방사선 치료와 함께 사용되는, 티로신 키나제의 작용으로 인한 암의 치료용 약제학적 조성물.

청구항 29.

제1항에 따르는 화합물 치료 유효량과 파클리탁셀 또는 트라스투주마브를 포함하는, 티로신 키나제의 작용으로 인한 암의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

### 청구항 30.

제1항에 따르는 화합물의 치료학적 유효량과 티로피반, 아브식스마브, 에프티피바타이드, 시브라피반, 라미피반, 로트라피반, 크로모피반 및 CT50352로부터 선택된 혈소판 피브리노겐 수용체(GPIIb/IIIa) 길항제를 포함하는, 티로신 키나제의 작용으로 인한 암의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

### 청구항 31.

제30항에 있어서, GPIIb/IIIa 길항제가 티로피반인 약제학적 조성물.

### 청구항 32.

제1항에 따르는 화합물 치료 유효량 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 티로신 키나제의 작용으로 인한 뇌 허혈에 따르는 조직 손상의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

### 청구항 33.

3-[5-(4-메탄설폰닐-피페라진-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

## 명세서

### 발명의 배경

본 발명은 티로신 키나제 시그널 형질도입을 억제, 조절 및/또는 제어하는 화합물, 이들 화합물을 함유하는 조성물, 및 포유동물에서 혈관형성, 암, 종양 성장, 아테롬성 동맥경화증, 연령 관련 황반 변성, 당뇨병 망막증, 염증 질환 등과 같은 티로신 키나제 의존성 질환을 치료하기 위한 이들의 사용법에 관한 것이다.

티로신 키나제는 단백질 기질에서 아데노신 트리포스페이트 말단 포스페이트의 티로신 잔기로의 전이를 촉매하는 효소의 일종이다. 티로신 키나제는 기질 포스포릴화에 의해 다수의 세포 기능을 위한 시그널 형질도입에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 시그널 형질도입에 대한 정확한 기작은 여전히 불명료하지만, 티로신 키나제가 세포 증식, 발암 및 세포 분화에서 중요한 기여 인자인 것으로 밝혀졌다.

티로신 키나제는 수용체형 또는 비수용체형으로 분류할 수 있다. 수용체형 티로신 키나제는 세포의 부분, 막관통 부분 및 세포내 부분을 가지며, 반면 비수용체형 티로신 키나제는 전체적으로 세포내 부분을 가진다.

수용체형 티로신 키나제는 생물학적 활성이 다양한 다수의 막관통 수용체로 구성되어 있다. 사실, 대략 상이한 20개 아부류의 수용체형 티로신 키나제가 동정되어 있다. HER 아부류로서 지명된 한가지 티로신 키나제 아부류는 EGFR, HER2, HER3 및 HER4로 구성되어 있다. 이들 아부류 수용체의 리간드는 상피 성장 인자, TGF- $\alpha$ , 암피레굴린, HB-EGF, 베타셀룰린 및 헤레글린을 포함한다. 이들 수용체형 티로신 키나제의 또다른 아부류는 인슐린 아부류로서, 여기에는 INS-R, IGF-IR 및 IR-R이 포함된다. PDGF 아부류는 PDGF- $\alpha$  수용체와  $\beta$  수용체, CSFIR, c-Kit 및 FLK-II를 포함한다. 여기서, FLK 부류는 키나제 삽입 도메인 수용체(KDR), 태아 간 키나제-1(FLK-1), 태아 간 키나제-4(FLK-4) 및 fms 유사 티로신 키나제-1(flt-1)로 구성되어 있다. PDGF와 FLK 부류는 통상 2개 그룹의 유사성 때문에 함께 고려된다. 수용체형 티로신 키나제에 대한 상세한 설명은 본원에 참조로 도입되는 문헌[참조: Plowman et al., DN & P 7(6): 334-339, 1994]을 참조한다.

티로신 키나제의 비수용체형은 또한 Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack 및 LIMK를 포함하는 다수의 아부류로 구성되어 있다. 이들 아부류 각각은 또한 다양한 수용체로 세분된다. 예를 들면, Src 아부류는 가장 큰 것 중의 하나이며, Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr 및 Yrk를 포함한다. 효소의 Src 아부류는 종양발생과 관련된다. 티로신 키나제의 비수용체형에 대한 보다 상세한 설명은 본원에 참조로서 도입되는 문헌[참조: Bolen, Oncogene, 8: 2025-2031(1993)]을 참조한다.

수용체형 및 비수용체형 티로신 키나제 둘 다는, 세포 시그널 경로에서, 암, 건선 및 과면역 반응을 포함하는 다수의 병리 상태를 유도하는 것과 관련된다.

몇몇 수용체형 티로신 키나제, 및 여기에 결합하는 성장 인자는, 일부가 혈관형성을 간접적으로 유도할 수 있지만, 혈관형성에서 중요한 역할을 하는 것으로 제안되었다[참조: Mustonen and Alitalo, J. Cell Biol. 129: 895-898, 1995]. 이러한 수용체형 티로신 키나제는 태아 간 키나제 1 또는 FLK-1이다. FLK-1의 사람 유사체는, 혈관 내피 세포 성장 인자 수용체 2 또는 VEGFR-2(고도의 친화성으로 VEGF에 결합하기 때문)로서 공지되어 있는 키나제 삽입 도메인 함유 수용체 KDR이다. 마지막으로, 당해 수용체의 쥐 변형은 또한 NYK로서 불리워 왔다[참조: Oelrichs et al., Oncogene 8(1): 11-15, 1993]. VEGF와 KDR은, 혈관 내피 세포의 증식, 및 혈관의 형성과 발육(각각 혈관생성 및 혈관형성이라 한다)에 있어서 중요한 역할을 하는 리간드-수용체 쌍이다.

혈관형성은 혈관 내피 성장 인자(VEGF)의 과다한 활성을 특징으로 한다. VEGF는 실제로 리간드 부류로 이루어져 있다 [참조: Klagsburn and D'Amore, Cytokine & Growth Factor Reviews 7: 259-270, 1996]. VEGF는 친화성이 높은 막 확장 티로신 키나제 수용체 KDR 및 관련 fms 유사 티로신 키나제-1(또한 Flt-1 또는 혈관 내피 세포 성장 인자 수용체 1(VEGFR-1)로서 공지되어 있다)에 결합한다. 세포 배양 및 유전자 녹아웃 실험은 각각의 수용체가 상이한 혈관형성 양상에 기여한다는 것을 나타낸다. KDR은 VEGF의 분열유발 작용을 매개하는 반면, Flt-1은 세포 유착과 관련된 작용과 같은 비분열유발 작용을 조절하는 것 같다. 따라서, KDR의 억제제는 분열유발 VEGF 활성 수준을 조절한다. 사실, 종양 성장은 VEGF 수용체 길항제의 항혈관형성 효과에 민감한 것으로 밝혀졌다[참조: Kim et al., Nature 362, pp. 841-844, 1993].

따라서, 충실성 종양은 이들 종양이 이들의 성장 지지에 요구되는 혈관의 형성에 있어서 혈관형성에 의존하기 때문에 티로신 키나제 억제제로 처리될 수 있다. 이들 충실성 종양에는 조직구 림프종, 뇌, 비노생식기로, 림프계, 위, 후두 및 폐 선암 종과 소세포 폐암을 포함하는 폐의 암이 포함된다. 추가의 예에는 Raf 활성화 온코진(예: K-ras, erb-B)의 과발현 또는 활성화가 관찰되는 암이 포함된다. 이러한 암에는 췌장암 및 유방암이 포함된다. 따라서, 이들 티로신 키나제의 억제제는 이들 효소에 의존적인 증식성 질환의 예방과 치료에 유용하다.

VEGF의 혈관형성 활성은 종양에만 한정되지 않는다. VEGF는 당뇨병 망막증의 망막에서 또는 망막 부근에서 생성되는 대부분의 혈관형성 활성을 설명한다. 망막에서 당해 혈관 성장은 시각 변성을 유도하여 최고의 시각상실에 이르게 한다. 눈 VEGF mRNA 및 단백질은 영양류에서 망막 정맥 폐쇄 및 마우스에서 pO<sub>2</sub> 농도 감소 등의 조건에 의해 상승되어 혈관신생을 유도한다. 항-VEGF 모노클로날 항체 또는 VEGF 수용체 면역융합체의 안내 주입은 영양류 및 설치류 모델 모두에 있어서 눈 혈관신생을 억제시킨다. 사람 당뇨병 망막증에서 VEGF의 유도 원인과는 무관하게, 눈 VEGF의 억제는 당해 질환의 치료에 유용하다.

또한, VEGF의 발현은 괴사 부분에 인접한 동물 및 사람 종양의 저산소 영역에서 현저히 증가된다. VEGF는 또한 온코진 ras, raf, src 및 돌연변이체 p53(이들 모두는 암의 표적화와 관련된다)의 발현에 의해 상향조절된다. 모노클로날 항-VEGF 항체는 누드 마우스에서 사람 종양의 성장을 억제시킨다. 이들 동일한 종양 세포가 배양시 VEGF를 계속 발현시키지만, 당해 항체는 이들의 유사분열 속도를 감소시키지 않는다. 따라서, 종양 유래의 VEGF는 자가분비 분열유발 인자로서 작용하지 않는다. 따라서, VEGF는 이의 측분비 혈관 내피 세포 화학주성 및 분열유발 활성을 통해 혈관형성을 촉진함으로써 생체내에서 종양 성장에 기여한다. 또한, 이들 모노클로날 항체는 누드 마우스에서 전형적으로 보다 덜 혈관화된 사람 결장암의 성장을 억제하며, 접종 세포로부터의 종양 발생 수를 감소시킨다.

세포질 티로신 키나제 도메인을 제거하지만 막 앵커를 보유하도록 절단된, Flk-1, Flt-1 및 마우스 KDR 수용체 상동물의 VEGF 결합 작제물의 바이러스 발현은, 막 신장 내피 세포 VEGF 수용체와의 헤테로이량체 형성의 우성 네가티브 기작에 의해 아마도 마우스에서 이식가능한 교모세포종의 성장을 실질적으로 파괴한다. 누드 마우스에서 충실성 종양으로서 정상적으로 성장하는 배 줄기 세포는, VEGF 대립인자 둘 다가 녹아웃되는 경우, 검출가능한 종양을 생성하지 않는다. 함께 고려하면, 이들 데이터는 충실성 종양의 성장에 있어서 VEGF의 역할을 나타낸다. KDR 또는 Flt-1의 억제는 병리 혈관형성

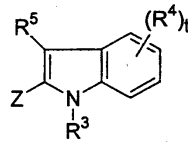
과 관련되며, 이들 수용체는, 중앙 성장이 혈관형성에 의존적인 것으로 공지되어 있기 때문에, 혈관형성이 전체 병리의 일부인 질환(예: 염증, 당뇨병 망막 혈관화) 뿐만 아니라 다양한 형태의 암의 치료에 유용하다[참조: Weidner et al., N. Engl. J. Med., 324, pp. 1-8, 1991]

따라서, 티로신 키나제의 시그널 형질도입을 특이적으로 억제, 조절 및/또는 제어하는 작은 화합물의 동정이 바람직하며, 이것이 본 발명의 목적이다.

**발명의 요약**

본 발명은 수용체형 및 비수용체형 티로신 키나제 둘 다의 시그널 형질도입을 억제, 제어 및/또는 조절할 수 있는 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 한 가지 양태는 화학식 I의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 이의 염과 이의 입체이성체로 기재된다.

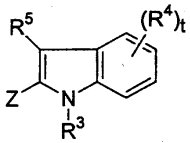
**화학식 I**



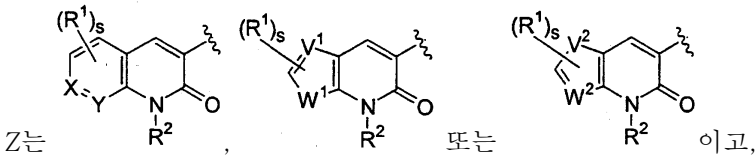
**발명의 상세한 설명**

본 발명의 화합물은 키나제의 억제에 유용하며, 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 입체이성체로 기재된다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,



W<sup>1</sup>은 S, O 또는 N-R이며,

V<sup>1</sup>은 N 또는 C이고,

W<sup>2</sup>는 N 또는 C이며,

V<sup>2</sup>는 S, O 또는 N-R이고,

a는 0 또는 1이며,

b는 0 또는 1이고,

m은 0, 1 또는 2이며,

s는 1 또는 2이고,

t는 1, 2 또는 3이며,

X=Y는 C=N, N=C 또는 C=C이고,

R은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 (1) H, (2) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, (3) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> 아릴, (4) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, (5) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, (6) CO<sub>2</sub>H, (7) 할로, (8) OH, (9) O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 퍼플루오로알킬, (10) (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (11) CN, (12) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬 및 (13) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서, 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R<sup>6</sup>으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고,

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 (1) H, (2) (C=O)O<sub>a</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (3) (C=O)O<sub>a</sub> 아릴, (4) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (5) SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> 및 (6) 아릴로부터 선택되며,

R<sup>4</sup>는 (1) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, (2) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> 아릴, (3) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, (4) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, (5) CO<sub>2</sub>H, (6) 할로, (7) OH, (8) O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 퍼플루오로알킬, (9) (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (10) CN, (11) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬 및 (12) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서, 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R<sup>6</sup>으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고,

R<sup>6</sup>은 (1) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, (2) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> 아릴, (3) C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, (4) C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, (5) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> 헤테로사이클릴, (6) CO<sub>2</sub>H, (7) 할로, (8) CN, (9) OH, (10) O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 퍼플루오로알킬, (11) O<sub>a</sub>(C=O)<sub>b</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (12) 옥소, (13) CHO, (14) (N=O)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup> 또는 (15) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬이며, 여기서, 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R<sup>6a</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고,

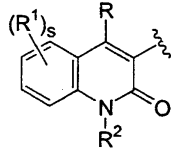
R<sup>6a</sup>는 (1) (C=O)<sub>r</sub>O<sub>s</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 알킬(여기서, r 및 s는 독립적으로 0 또는 1이다), (2) O<sub>r</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)퍼플루오로알킬(여기서, r은 0 또는 1이다), (3) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬렌-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>(여기서, m은 0, 1 또는 2이다), (4) 옥소, (5) OH, (6) 할로, (7) CN, (8) (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 알케닐, (9) (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 알키닐, (10) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클로알킬, (11) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬렌-아릴, (12) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬렌-헤테로사이클릴, (13) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬렌-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, (14) C(O)R<sup>a</sup>, (15) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬렌-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, (16) C(O)H 및 (17) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬렌-CO<sub>2</sub>H로부터 선택되고, 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R<sup>b</sup>, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, 할로젠, CO<sub>2</sub>H, CN, O(C=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 옥소 및 N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 치환되고,

R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 독립적으로 (1) H, (2) (C=O)O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, (3) (C=O)O<sub>b</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, (4) (C=O)O<sub>b</sub> 아릴, (5) (C=O)O<sub>b</sub> 헤테로사이클릴, (6) C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, (7) 아릴, (8) C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, (9) C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐, (10) 헤테로사이클릴, (11) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, (12) SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> 및 (13) (C=O)NR<sup>b</sup>로부터 선택되고, 여기서, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 알케닐 및 알키닐은 치환되지 않거나 R<sup>6a</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고, 또는

R<sup>7</sup>과 R<sup>8</sup>은, 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 질소 이외에 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있는, 각각 5 내지 7원 환의 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클을 형성하며, 여기서, 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클은 치환되지 않거나 R<sup>6a</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고,

R<sup>a</sup>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴이고,

R<sup>b</sup>는 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클로알킬, (C=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (C=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>이다.



본 발명의 제2 양태는 Z가 인 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 추가의 양태는,

Z가 위에서 정의한 바와 같고,

s가 1이고,

t가 1 또는 2이며,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>5</sup>가 독립적으로 (1) H, (2) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (3) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> 아릴, (4) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, (5) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, (6) CO<sub>2</sub>H, (7) 할로, (8) OH, (9) O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 퍼플루오로알킬, (10) (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (11) CN, (12) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬 및 (13) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서, 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R<sup>6</sup>으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고,

R<sup>4</sup>가 (1) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (2) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> 아릴, (3) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, (4) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, (5) CO<sub>2</sub>H, (6) 할로, (7) OH, (8) O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 퍼플루오로알킬, (9) (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (10) CN, (11) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬 및 (12) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서, 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R<sup>6</sup>으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고,

R<sup>6</sup>이 (1) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (2) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> 아릴, (3) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, (4) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, (5) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> 헤테로사이클릴, (6) CO<sub>2</sub>H, (7) 할로, (8) CN, (9) OH, (10) O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 퍼플루오로알킬, (11) O<sub>a</sub>(C=O)<sub>b</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (12) 옥소, (13) CHO, (14) (N=O)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup> 또는 (15) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬이고, 여기서, 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R<sup>6a</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고,

R<sup>6a</sup>가 (1) (C=O)<sub>r</sub>O<sub>s</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬(여기서, r 및 s는 독립적으로 0 또는 1이다), (2) O<sub>r</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)퍼플루오로알킬(여기서, r은 0 또는 1이다), (3) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬렌-S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>(여기서, m은 0, 1 또는 2이다), (4) 옥소, (5) OH, (6) 할로, (7) CN, (8) (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알케닐, (9) (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 알키닐, (10) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클로알킬, (11) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬렌-아릴, (12) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬렌-헤테로사

이클릴, (13) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬렌-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, (14) C(O)R<sup>a</sup>, (15) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬렌-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, (16) C(O)H 및 (17) (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬렌-CO<sub>2</sub>H로부터 선택되며, 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴 및 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나 R<sup>b</sup>, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시, 할로젠, CO<sub>2</sub>H, CN, O(C=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 옥소 및 N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 치환되고,

R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>이 독립적으로 (1) H, (2) (C=O)O<sub>b</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (3) (C=O)O<sub>b</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, (4) (C=O)O<sub>b</sub> 아릴, (5) (C=O)O<sub>b</sub> 헤테로사이클릴, (6) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (7) 아릴, (8) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, (9) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, (10) 헤테로사이클릴, (11) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, (12) SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> 및 (13) (C=O)NR<sup>b</sup>로부터 선택되고, 여기서, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 알케닐 및 알키닐은 치환되지 않거나 R<sup>6a</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고, 또는

R<sup>7</sup>과 R<sup>8</sup>이, 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 질소 이외에 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있는, 각각 5 내지 7원 환의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하고, 여기서, 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로사이클은 치환되지 않거나 R<sup>6a</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되는 화학식 I의 화합물로 기재된다.

또다른 양태는 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>가 H로서 추가로 정의되는 바로 위에 기재한 화합물이다.

또다른 양태는 t가 1로서 추가로 정의되고 s가 1이며 R<sup>1</sup>이 H인 화합물이다.

또한, 본 발명에는, R<sup>4</sup>가 (1) OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌 NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (2) (C=O)<sub>a</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌-Q(여기서, Q는 H, OH, CO<sub>2</sub>H 또는 OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다), (3) 치환되지 않거나 R<sup>6a</sup>로부터 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 치환된 OC<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌-헤테로사이클릴, (4) C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌 NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (5) (C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> 및 (6) OC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌-(C=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>로부터 선택되는, 바로 위에 기재된 화학식 I의 화합물이 포함된다.

바람직한 양태는 3-{5-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로폭시]-1H-인돌-2-일}-1H-퀴놀린-2-온,

3-(5-{2-[(2-메톡시에틸)아미노]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논,

3-[5-(2-[(2-메톡시에틸)[(2-메톡시-5-피리미디닐)메틸]아미노]에톡시)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논,

3-(5-[(2S,4R)-4-메톡시피롤리디닐]메톡시)-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논,

3-[5-((2S,4R)-4-메톡시-1-[(2-메틸-5-피리미디닐)메틸]피롤리디닐)메톡시)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논,

1-(2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)-4-피페리딘-카복실산 에틸 에스테르,

1-(2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)-4-피페리딘카복실산,

3-[(2S,4R)-4-메톡시-2-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시)메틸]피롤리디닐]프로판산,

3-[5-(4-메탄설포닐-피페라진-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온,

3-[5-(4-메탄설포닐-1-옥시-피페라진-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온,

3-[5-(4-아세틸-피페라진-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온,

N-사이클로프로필-N-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-메탄설포나미드,



- 3-[5-(1-피페라지닐카보닐)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논,
- 3-{5-[4-(4-메틸-1-피페라지닐)카보닐]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논,
- 1-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]카보닐)-4-피페리딘아미늄 트리플루오로아세테이트,
- 1-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시)아세틸)피페라진-4-이움 트리플루오로아세테이트,
- 3-{5-[2-(1,1-디옥사이드-4-티오모르폴리닐)-2-옥소에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논,
- N-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]메틸}-4-피페리딘 카복사아미드,
- 3-{5-[1-(4-모르폴리닐)에틸]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논,
- 3-{5-[1-(1-피롤리디닐)에틸]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논,
- 3-{5-[1-(4-아세틸-1-피페라지닐)에틸]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논,
- 3-(5-{1-[4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐]에틸}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논,
- 4-아미노-N-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]-1-피페리딘카복사아미드 및
- 4-아미노-N-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]메틸}-1-피페리딘카복사아미드로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 입체이성체이다.

또한, 본 발명의 범위에는 위에 기재한 화학식 I의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 포함된다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 암의 치료가 필요한 포유동물에게 치료 유효량으로 투여함을 포함하는, 암의 치료가 필요한 포유동물에서의 암 치료법 또는 예방법을 포함한다. 치료에 바람직한 암은 뇌, 비호생식기로, 림프계, 위, 후두 및 폐의 암으로부터 선택된다. 또다른 바람직한 형태의 암은 조직구 림프종, 폐 선암종, 소세포 폐암, 췌장암, 혈관모세포종 및 유방암으로부터 선택된다.

또한, 본 발명에는 화학식 I의 화합물을 혈관형성 관련 질환의 치료가 필요한 포유동물에게 치료 유효량으로 투여함을 포함하는, 혈관형성 관련 질환 치료법 또는 예방법이 포함된다. 혈관형성이 관련되는 이러한 질환은 망막 혈관화, 당뇨병 망막증, 연령 관련 황반 변성 등과 같은 안 질환이다.

본 발명의 범위에는 화학식 I의 화합물을 염증 질환 치료가 필요한 포유동물에게 치료 유효량으로 투여함을 포함하는, 염증 질환 치료법 또는 예방법이 포함된다. 이러한 염증 질환의 예는 류마티스성 관절염, 건선, 접촉 피부염 및 지연형 과민증 반응 등이다.

또한, 본 발명에는 화학식 I의 화합물을 티로신 키나제 의존성 질환 또는 상태의 치료가 필요한 포유동물 환자에게 치료 유효량으로 투여함을 포함하는, 티로신 키나제 의존성 질환 또는 상태 치료법 또는 예방법이 포함된다. 치료량은 특정 질환에 따라 달라지며, 당업자가 과도한 실험 없이도 판단할 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물을 망막 혈관화의 치료가 필요한 포유동물에게 치료 유효량으로 투여함을 포함하는, 망막 혈관화 치료법 또는 예방법이 본 발명에 포함된다. 당뇨병 망막증 및 연령 관련 황반 변성 등과 같은 안 질환의 치료법 또는 예방법이 또한 본 발명의 일부분이다. 또한, 본 발명의 범위에는 류마티스성 관절염, 건선, 접촉 피부염 및 지연형 과민증 반응 등과 같은 염증 질환 치료법 또는 예방법 뿐만 아니라 골육종, 골관절염 및 구루병으로부터 선택된 골 관련 병변 치료법 또는 예방법이 포함된다.

또한, 본 발명은, 에스트로겐 수용체 조절제(1), 안드로겐 수용체 조절제(2), 레티노이드 수용체 조절제(3), 세포독성제(4), 증식억제제(5), 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제(6), HMG-CoA 리덕타제 억제제(7), HIV 프로테아제 억제제(8), 역전사효소 억제제(9) 및 또다른 혈관형성 억제제(10)로부터 선택된 제2 화합물과 배합된 본 발명의 화합물의 용도를 포함한다.

바람직한 혈관형성 억제제는 티로신 키나제 억제제, 표피 유래 성장 인자의 억제제, 섬유아세포 유래 성장 인자의 억제제, 혈소판 유래 성장 인자의 억제제, MMP(매트릭스 메탈로프로테아제) 억제제, 인테그린 차단제, 인터페론- $\alpha$ , 인터류킨-12, 펜토산 폴리설페이트, 사이클로옥시게나제 억제제, 카복시아미도트리아졸, 캄브레타스타틴 A-4, 스쿠알라민, 6-O-클로로아세틸-카보닐)-푸마길롤, 탈리도마이드, 안지오스타틴, 트로포닌-1 및 VEGF에 대한 항체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 바람직한 에스트로겐 수용체 조절제는 타목시펜 및 팔록시펜이다.

또한, 특허청구의 범위에는, 화학식 I의 화합물 치료 유효량을 방사선 치료와 병행하고/하거나 에스트로겐 수용체 조절제(1), 안드로겐 수용체 조절제(2), 레티노이드 수용체 조절제(3), 세포독성제(4), 증식억제제(5), 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제(6), HMG-CoA 리덕타제 억제제(7), HIV 프로테아제 억제제(8), 역전사효소 억제제(9) 및 또다른 혈관형성 억제제(10)로부터 선택된 화합물과 병행하여 투여함을 포함하는, 암 치료법이 포함된다.

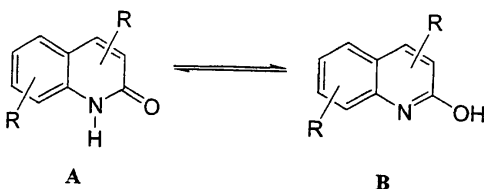
본 발명의 또다른 양태는 화학식 I의 화합물 치료 유효량을 파클리탁셀 또는 트라스투주마브와 병행하여 투여함을 포함하는, 암 치료법 또는 예방법이다.

또한, 본 발명의 범위에는 화학식 I의 화합물을 치료 유효량으로 투여함을 포함하는, 뇌 허혈에 따르는 조직 손상 감소법 또는 예방법이 포함된다.

본 발명의 이러한 양태와 다른 양태는 본원에 포함된 기재로부터 명백해질 것이다.

"티로신 키나제 의존성 질환 또는 상태"는 하나 이상의 티로신 키나제의 활성화에 의존하는 병리 상태를 의미한다. 티로신 키나제는 증식, 유착 및 이동을 포함하는 다양한 세포 활성화 및 분화의 시그널 형질도입 경로에 직접 또는 간접적으로 관여한다. 티로신 키나제 활성화와 관련된 질환에는 종양 세포의 증식, 충실성 종양 성장을 지지하는 병리 혈관신생, 안 혈관신생(당뇨성 망막증, 연령 관련 황반 변성 등) 및 염증(건선, 류마티스성 관절염 등)이 포함된다.

본 발명의 화합물은 비대칭 중심, 키랄성 축 및 키랄성 면을 가질 수 있고[참조: E.L. Eliel and S.H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages 1119-1190], 라세미체, 라세미체 혼합물로서, 및 광학 이성체를 포함하는, 가능한 모든 이성체 및 이의 혼합물과 함께 개개의 부분입체이성질체로서 발생할 수 있으며, 이들은 모두 본 발명에 포함된다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 토오토머로서 존재할 수 있고, 단지 하나의 토오토머 구조만이 제시되더라도 토오토머 형태 둘 다가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 간주된다. 예를 들면, 다음 화합물(A)에 대한 임의의 청구는 이의 혼합물 뿐만 아니라 토오토머 구조(B)를 포함하는 것으로 이해되며, 그 반대도 가능하다.



임의의 변수(예:  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$  등)는 임의의 성분 속에서 1회 이상 발생하며, 각각의 경우에 이의 정의는 각각의 경우에서 서로 독립적이다. 또한, 치환체 및 변수의 조합은 당해 조합물이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용될 수 있다. 치환체로부터 환 시스템 속으로 도시된 선은 지시된 결합이 치환가능한 임의의 환 원자에 부착될 수 있음을 나타낸다. 환 시스템이 폴리사이클릭인 경우, 이는 당해 결합이 인접한 환 위의 적합한 임의의 탄소원자에만 부착할 수 있음을 의미한다.

본 발명의 화합물에 대한 치환체 및 치환 패턴은, 화학적으로 안정하고 다음에 기재된 방법 뿐만 아니라 당 분야에 공지된 기술로 용이하게 입수가 가능한 출발 물질로부터 용이하게 합성할 수 있는 화합물을 제공하기 위해 당업자가 선택할 수 있는 것으로 이해된다. 치환체가 자체로 하나 이상의 그룹으로 치환되는 경우, 이들 복수의 그룹은, 안정한 구조가 생성되는 한,

동일한 탄소 또는 상이한 탄소 위에 존재할 수 있는 것으로 이해된다. 문구 "치환되지 않거나 하나 이상의 치환체로 치환된"은 문구 "치환되지 않거나 적어도 하나의 치환체로 치환된"과 동등한 것으로 간주되어야 하며, 이 경우 바람직한 양태는 0 내지 3개의 치환체를 가질 수 있다.

본원에 사용된 바와 같이, "알킬"은 탄소원자의 수가 특정된 분지쇄 및 직쇄 둘다의 포화 지방족 탄화수소 그룹을 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들면, "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬"에서와 같이 "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>"은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소가 직쇄 또는 분지쇄 배열로 존재하는 그룹을 포함하는 것으로 정의된다. 예를 들면, "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬"에는 구체적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, i-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등이 포함된다. 용어 "사이클로알킬"은 탄소원자의 수가 특정된 모노사이클릭 포화된 지방족 탄화수소를 의미한다. 예를 들면, "사이클로알킬"에는 사이클로프로필, 메틸-사이클로프로필, 2,2-디메틸-사이클로부틸, 2-에틸-사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이 포함된다.

"알콕시"는 지시된 수의 탄소원자가 산소 브릿지를 통해 부착된 사이클릭 또는 비-사이클릭 알킬 그룹을 나타낸다. 따라서, "알콕시"는 위의 알킬 및 사이클로알킬의 정의를 포함한다.

탄소원자의 수가 구체적으로 명시되지 않는 한, 용어 "알케닐"은 2 내지 10개의 탄소원자와 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 함유하는 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 비방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 바람직하게는 탄소-탄소 이중결합이 존재하며, 비방향족 탄소-탄소 이중결합이 4개 이하로 존재할 수 있다. 따라서, "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐"은 탄소수 2 내지 6의 알케닐 라디칼을 의미한다. 알케닐 그룹에는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 2-메틸부테닐 및 사이클로헥세닐이 포함된다. 알케닐 그룹의 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 부분은 이중결합을 함유할 수 있고, 치환된 알케닐 그룹이 제시되는 경우에 치환될 수 있다.

용어 "알킬닐"은 2 내지 10개의 탄소원자와 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 함유하는 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 탄화수소 라디칼을 의미한다. 3개 이하의 탄소-탄소 삼중결합이 존재할 수 있다. 따라서, "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬닐"은 탄소수 2 내지 6의 알킬닐 라디칼을 의미한다. 알킬닐 그룹에는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 3-메틸부티닐 등이 포함된다. 알킬닐 그룹의 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 부분은 삼중결합을 함유할 수 있고, 치환된 알킬닐 그룹이 제시되는 경우에 치환될 수 있다.

특정한 예에 있어서, 치환체는 0을 포함하는 탄소 범위, 예를 들면, (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)알킬렌-아릴로 정의될 수 있다. 아릴이 페닐인 경우, 당해 정의에는 페닐 자체 뿐만 아니라 -CH<sub>2</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)Ph 등이 포함될 수 있다.

본원에 사용된 바와 같이, "아릴"은 각각의 환 원자가 7개 이하인 임의의 안정한 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 탄소 환 (여기서, 하나 이상의 환은 방향족이다)을 의미하는 것으로 간주된다. 이러한 아릴 성분의 예에는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 바이페닐, 페난트릴, 안트릴 또는 아세나프틸이 포함된다. 아릴 치환체가 바이사이클릭이고 하나의 환이 비방향족인 경우, 이는 방향족 환을 통해 부착되는 것으로 이해된다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 헤테로아릴은, 하나 이상의 환이 방향족이고 O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는, 각각의 환 원자가 7개 이하인 안정한 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 의미한다. 이러한 정의내의 헤테로아릴 그룹에는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 아크리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 피라졸릴, 인돌릴, 벤조트리아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 인돌릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 테트라하이드로퀴롤린이 포함된다. 아래의 헤테로사이클의 정의와 관련하여, "헤테로아릴"은 또한 특정한 질소 함유 헤테로아릴의 N-옥사이드 유도체를 포함하는 것으로 이해된다. 헤테로아릴 치환체가 바이사이클릭이고 하나의 환이 비방향족이거나 헤테로원자를 함유하지 않는 경우, 이는 각각 방향족 환 또는 헤테로원자 함유 환을 통해 부착되는 것으로 이해된다.

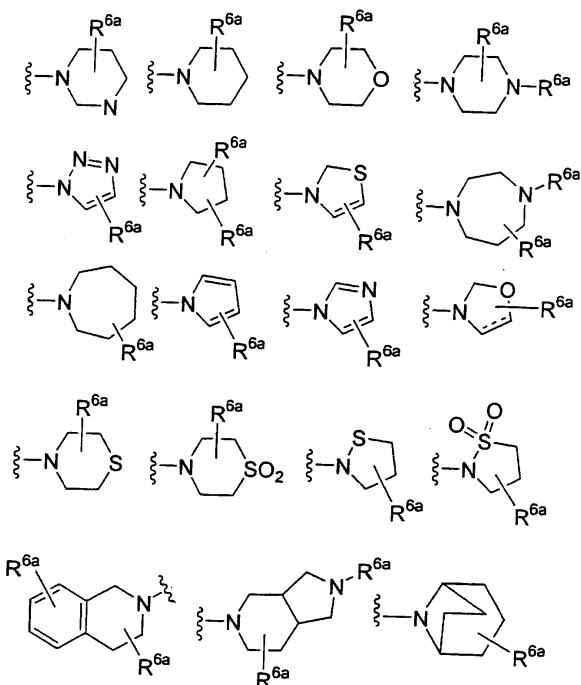
당업자에게 자명한 바와 같이, 본원에서 사용된 "할로" 또는 "할로겐"은 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오드를 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은, O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 바이사이클릭 그룹을 포함하는 5 내지 10원 방향족 또는 비방향족 헤테로사이클을 의미하는 것으로 이해된다. 따라서, "헤테로사이클릴"은 위에 언급된 헤테로아릴 뿐만 아니라 이의 디하이드로 및 테트라하이드로 유사체를 포함한다. "헤테로사이클릴"의 추가의 예에는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 벤조이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜릴, 벤즈옥사졸릴, 카바졸릴, 카볼리닐, 신놀리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 인돌라지닐, 인다졸릴, 이소벤조푸라닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 이소옥사졸릴, 나프토프리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸린, 이소옥사졸린, 옥세타닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도피리디닐, 피리다지닐, 피리디, 피리미디, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 테트라하이드로피라

닐, 테트라졸릴, 테트라졸로피리딜, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 아제티디닐, 1,4-디옥사닐, 헥사하이드로아제피닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디하이드로벤조이미다졸릴, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로벤조티오펜닐, 디하이드로벤즈옥사졸릴, 디하이드로푸라닐, 디하이드로이미다졸릴, 디하이드로인돌릴, 디하이드로이소옥사졸릴, 디하이드로이소티아졸릴, 디하이드로옥사디아졸릴, 디하이드로옥사졸릴, 디하이드로피라지닐, 디하이드로피라졸릴, 디하이드로피리디닐, 디하이드로피리미디닐, 디하이드로피롤릴, 디하이드로퀴놀리닐, 디하이드로테트라졸릴, 디하이드로티아디아졸릴, 디하이드로티아졸릴, 디하이드로티에닐, 디하이드로트리아졸릴, 디하이드로아제티디닐, 메틸렌디옥시벤조일, 테트라하이드로푸라닐 및 테트라하이드로티에닐 및 이의 N-옥사이드가 포함된다. 헤테로사이클릴 치환체의 부착은 탄소원자 또는 헤테로 원자를 통해 발생할 수 있다.

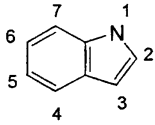
알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴 치환체는, 달리 명시되지 않는 한, 치환되지 않거나 치환될 수 있다. 예를 들면, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬은 OH, 옥소, 할로젠, 알콕시, 디알킬아미노 또는 헤테로사이클릴(예: 모르폴리닐, 피페리디닐 등)로부터 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있다. 이 경우, 하나의 치환체가 옥소이고 다른 치환체가 OH인 경우, 당해 정의에는 -(C=O)CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, -(C=O)OH, -CH<sub>2</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH(O) 등이 포함된다.

본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염에는 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 본 발명의 화합물의 통상의 무독성 염이 포함된다. 예를 들면, 통상의 무독성 염에는, 무기산(예: 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 질산 등)으로부터 유도된 염 뿐만 아니라 유기산(예: 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세트시-벤조산, 푸마르산, 툴루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산, 이세티온산, 트리플루오로아세트산 등)으로부터 제조된 염이 포함된다.

특정한 예에 있어서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은, 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 질소 이외에 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는, 각각 5 내지 7원 환의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클을 형성하는 것으로 정의되고, 당해 헤테로사이클은 치환되지 않거나 R<sup>6a</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다. 이렇게 형성될 수 있는 헤테로사이클의 예에는, 이로써 한정되지는 않지만, 헤테로사이클이 치환되지 않거나 R<sup>6a</sup>로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다는 것을 고려하면, 다음이 포함된다:



바람직하게는, R<sup>1</sup>은 H이다. 또한, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 H로서 정의되는 것이 바람직하다. 바람직하게는, R<sup>5</sup>는 H이다. 바람직한 헤테로사이클릴 치환체는 바로 위에 제시한 것들과 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 테트라메틸렌설폰, 부티롤락톤, 테트라하이드로푸란, 푸란, 인돌 및 티오펜이다. 바람직하게는, t는 1이고, R<sup>4</sup>는 다음 넘버링 도식에 따라 인돌의 5 위치에서 치환된다.



바람직하게는,  $R^4$ 는  $OC_1-C_6$  알킬렌  $NR^7R^8$ ,  $(C=O)_aC_0-C_6$  알킬렌-Q(여기서, Q는 H, OH,  $CO_2H$  또는  $OC_1-C_6$  알킬이다), 치환되지 않거나  $R^{6a}$ 로부터 선택된 1개 내지 3개의 치환체로 치환된  $OC_0-C_6$  알킬렌-헤테로사이클릴,  $C_0-C_6$  알킬렌  $NR^7R^8$ ,  $(C=O)NR^7R^8$  또는  $OC_1-C_3$  알킬렌- $(C=O)NR^7R^8$ 로서 정의된다. 가장 바람직하게는,  $R^4$ 는  $C_1-C_3$  알킬렌  $NR^7R^8$ 이다. 바람직하게는,  $R^7$  및  $R^8$ 은, 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 질소 이외에 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는, 각각 5 내지 7원 환의 모노사이클릭 헤테로사이클(여기서, 헤테로사이클은 치환되지 않거나  $R^{6a}$ 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다)을 형성하도록 정의된다.

본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 염기성 또는 산성 잔기를 함유하는 본 발명의 화합물로부터 통상의 화학 방법으로 합성할 수 있다. 일반적으로, 염기성 화합물의 염은 이온 교환 크로마토그래피로 제조하거나, 적합한 용매 또는 용매의 각종 배합물 속에서 유리 염기를 화학양론적 양 또는 과량의 목적하는 염 형성 무기산 또는 유기산과 반응시켜 제조한다. 유사하게는, 산성 화합물의 염은 적절한 무기 염기 또는 유기 염기와 반응시켜 형성한다.

본 발명의 화합물은, 문헌에 공지되거나 실험 과정에서 예시된 기타 표준 조작 이외에 다음 반응식에 제시된 반응을 사용하여 제조할 수 있다. 따라서, 이들 반응식은 수록된 화합물 또는 설명에 사용된 특정한 치환체로서 한정되지 않는다. 반응식에 제시된 치환체 넘버링은 청구의 범위에 사용된 것과 반드시 일치하지는 않는다.

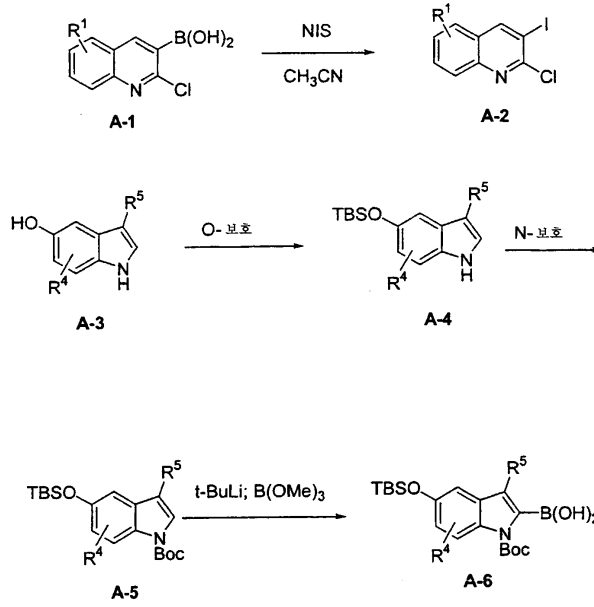
### 반응식

반응식 A에 기재된 바와 같이, 퀴놀린 시약(A-2)은 문헌[참조: Marsais, F; Godard, A.; Queguiner, G. J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 1589-1594]에 기재된 일반 공정으로 합성할 수 있다. 치환체가 상이한 유도체는 상기 공정을 변형시키고 당해 분야에 공지된 표준 합성 프로토콜을 사용하여 제조할 수 있다. 또한, 반응식 1은 인돌 중간체(A-6)의 제조방법을 나타낸다.

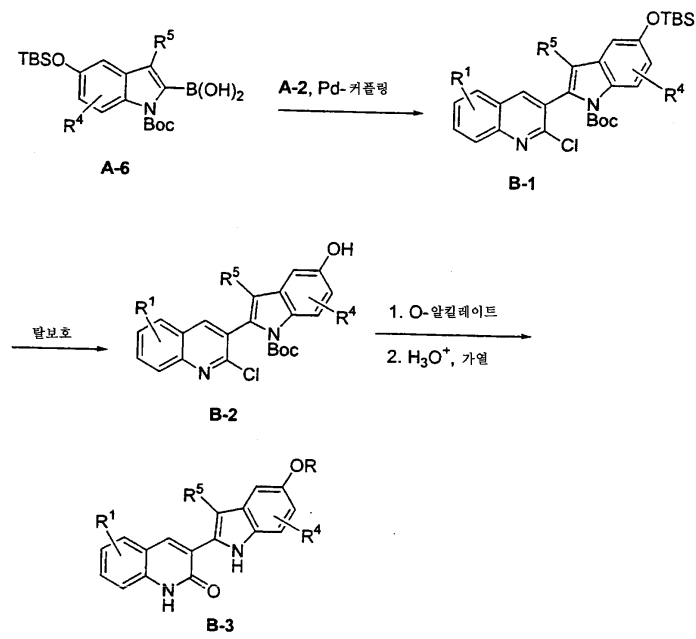
반응식 B는 목적 화합물을 제조하기 위해 인돌과 퀴놀론 중간체를 커플링시키는 한 가지 가능한 프로토콜을 나타낸다. 반응식 C는 본 발명의 대표적인 화합물인 3-(5-메톡시-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2-일)-1H-퀴놀린-2-온(C-6)의 합성에 대한 한 가지 가능한 합성 경로를 나타낸다.

반응식 D는 요오도-나프티리딘 및 요오도-피리도-피리딘의 합성법을 나타낸다. 수득되는 요오도 화합물은 목적 생성물에 도달하기 위해 다른 반응식에 기재된 바와 같이 적절한 인돌 보론산과 커플링시킬 수 있다. 출발 클로로 화합물은 문헌[참조: D.J. Pokorny and W.W. Paudler, J. Org. Chem. 1972, 37, 3101]에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

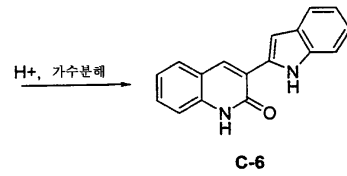
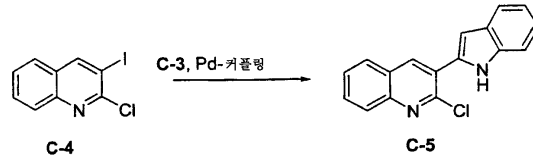
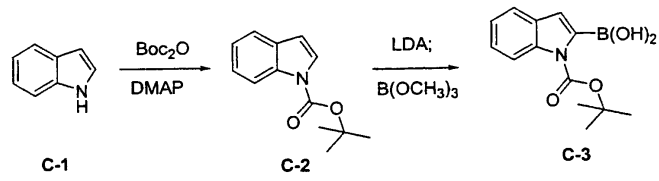
반응식 A



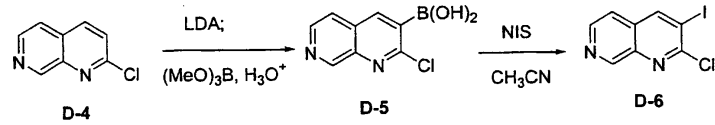
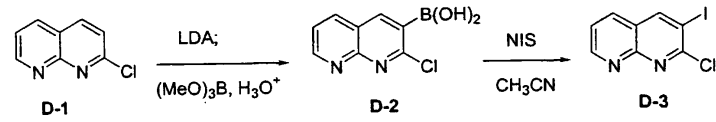
반응식 B



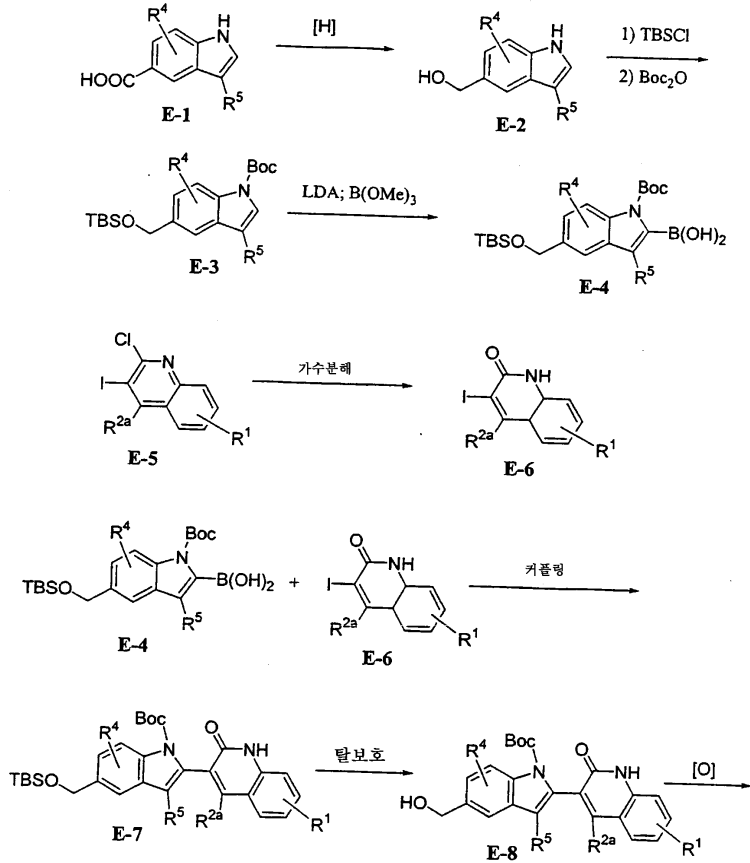
반응식 C



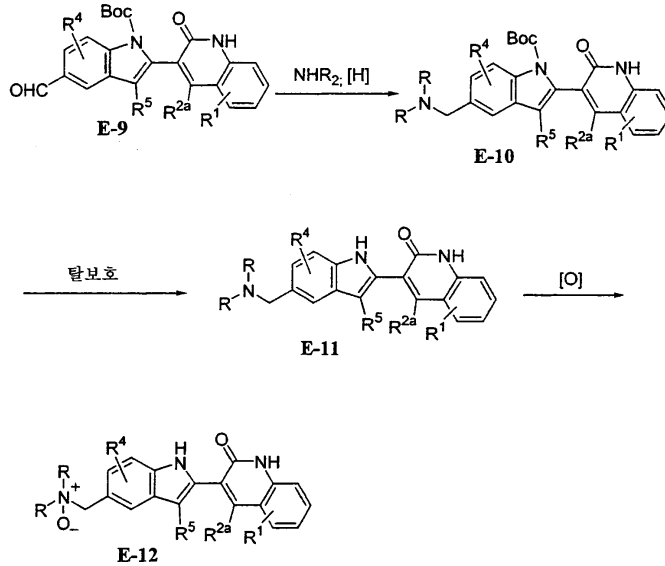
반응식 D



반응식 Ea



반응식 Eb



용도

본 발명의 화합물은 티로신 키나제 의존성 질환의 치료에서 포유동물, 특히 사람용 약제로서 유용하다. 이러한 질환에는 종양 세포의 증식, 충실성 종양 성장을 지지하는 병리 혈관신생(또는 혈관형성), 눈 혈관신생(당뇨성 망막증, 연령 관련 황반 변성 등) 및 염증(건선, 류마티스성 관절염 등)이 포함된다.



본 발명의 화합물은 암의 치료에 사용하기 위해 환자에게 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물은 종양 혈관형성을 억제하여 종양의 성장에 영향을 미친다[참조: J. Rak et al. Cancer Research, 55: 4575-4580, 1995]. 또한, 본 발명의 화합물의 항혈관형성 특성은 망막 혈관화화 관련된 특정 형태의 실명의 치료에 유용하다.

본원에 기재된 화합물은 또한 특정한 골 관련 병리학, 예를 들면, 골육종, 골관절염 및 구루병(또한 종양원성 골연화증으로 알려져 있다)의 치료에 유용하다[참조: Hasegawa et al., Skeletal Radiol., 28, pp. 41-45, 1999; Gerber et al., Nature Medicine, Vol. 5, No. 6, pp. 623-628, June 1999]. VEGF는 성숙 파골세포에서 발현된 KDR/Flk-1을 통해 파골세포 골 흡수를 직접 촉진하기 때문에[참조: FEBS Let. 473: 161-164(2000); Endocrinology, 141: 1667(2000)], 본 발명의 화합물은 또한 골 흡수와 관련된 상태, 예를 들면, 골다공증 및 폐제트병의 치료 및 예방에 유용하다.

본 발명의 화합물은 또한 허혈에 수반되는 뇌 부종, 조직 손상 및 레퍼퓨전 상해를 감소시킴으로써 뇌 허혈성 사건(예: 발작) 후에 발생하는 조직 손상의 감소 또는 예방에 사용할 수 있다[참조: Drug News Perspect 11: 265-270(1998); J. Clin. Invest. 104: 1613-1620(1999)].

본 발명의 화합물은 포유동물, 바람직하게는 사람에게 단독으로, 또는 바람직하게는 임의로 공지된 보조제(예: 알룸)와 함께 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 배합하여 표준 약제 관행에 따르는 약제학적 조성물로서 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있으며, 여기에는 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 직장내 및 국소 투여 경로가 포함된다.

본 발명에 따르는 화학치료 화합물의 경구 사용에 있어서, 당해 화합물은, 예를 들면, 정제 또는 캡슐제 형태로 또는 수용액 또는 현탁제로서 투여할 수 있다. 경구용 정제의 경우, 통상 사용되는 담체에는 락토즈 및 옥수수 전분이 포함되며, 활탁제(예: 마그네슘 스테아레이트)가 통상 첨가된다. 캡슐 제형의 경구 투여에 있어서, 유용한 희석제에는 락토즈 및 건조된 옥수수 전분이 포함된다. 경구용으로 수성 현탁제가 요구되는 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 배합된다. 경우에 따라, 특정한 감미제 및/또는 향미제가 첨가될 수 있다. 근육내, 복강내, 피하 및 정맥내 사용에 있어서, 활성 성분의 멸균액이 통상 제조되며, 용액의 pH는 적합하게 조절 및 완충되어야 한다. 정맥내 사용에 있어서, 용질의 전체 농도는 제제가 등장성으로 되도록 조절되어야 한다.

본 발명의 화합물은 또한 치료되는 상태에 대한 특정한 유용성을 위해 선택되는 기타 익히 공지된 치료제와 함께 투여될 수 있다. 예를 들면, 골 관련 질환의 경우, 유용할 수 있는 배합물에는 흡수억제 비스포스포네이트(예: 알렌드로네이트 및 리세드로네이트); 인테그린 차단제(아래에 추가로 정의됨)(예:  $\alpha_v\beta_3$  길항제); 호르몬 대체 치료에 사용된 공액 에스트로겐 [예: 프렘프로(PREMPRO<sup>®</sup>), 프레마린(PREMARIN<sup>®</sup>) 및 엔도메트리온(ENDOMETRION<sup>®</sup>)]; 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator; SERM) [예: 탈록시펜, 드롤록시펜, CP-336,156(화이저(Pfizer)) 및 라소폭시펜]; 카텡신 K 억제제 및 ATP 양성자 펌프 억제제와의 배합물이다.

또한, 본 발명의 화합물은 공지된 항암제와의 배합물로 유용하다. 이러한 공지된 항암제는 다음과 같다: 에스트로겐 수용체 조절제, 안드로겐 수용체 조절제, 레티노이드 수용체 조절제, 세포독성제, 증식억제제, 프레닐 단백질 트랜스퍼라제 억제제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소 억제제 및 기타 혈관형성 억제제.

"에스트로겐 수용체 조절제"는 기작과 무관하게 수용체에 대한 에스트로겐의 결합을 간섭하거나 억제하는 화합물을 의미한다. 에스트로겐 수용체 조절제의 예에는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 타목시펜, 탈록시펜, 이독시펜, LY353381, LY117081, 토레미펜, 폴베스트란트, 4-[7-(2,2-디메틸-1-옥소프로폭시-4-메틸-2-[4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐]-2H-1-벤조피란-3-일)-페닐]-2,2-디메틸프로파노에이트, 4,4'-디하이드록시벤조페논-2,4-디니트로페닐하이드라존 및 SH646이 포함된다.

"안드로겐 수용체 조절제"는 기작과 무관하게 수용체에 대한 안드로겐의 결합을 간섭하거나 억제하는 화합물을 의미한다. 안드로겐 수용체 조절제의 예에는 피나스테라이드 및 기타 5 $\alpha$ -리덕타제 억제제, 닐루트아미드, 플루트아미드, 바이칼루트아미드, 리아로졸 및 아비라테론 아세테이트가 포함된다.

"레티노이드 수용체 조절제"는 기작과 무관하게 수용체에 대한 레티노이드의 결합을 간섭하거나 억제하는 화합물을 의미한다. 이러한 레티노이드 수용체 조절제의 예에는 벡사로텐, 트레티노인, 13-시스-레티노산, 9-시스-레티노산,  $\alpha$ -디플루오로메틸오르니틴, ILX23-7553, 트랜스-N-(4'-하이드록시페닐)레틴아미드 및 N-4-카복시페닐 레틴아미드가 포함된다.

"세포독성제"는 세포의 작용을 직접 간섭하여 주로 세포 사멸을 유발하거나 세포 감수분열을 억제 또는 간섭하는 화합물(예: 알킬화제, 중앙 피사 인자, 인터칼레이터, 마이크로튜불린 억제제 및 토포이소머라제 억제제)을 의미한다.

세포독성제의 예에는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 티라코지민, 세르테네프, 카켄틴, 이포스파미드, 타소네르민, 로니다민, 카보플라틴, 알트레타민, 프레드니무스틴, 디브로모돌시톨, 라니무스틴, 포테무스틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 테모졸로마이드, 헵타플라틴, 에스트라무스틴, 임프로셀판 토실레이트, 트로포스파미드, 니무스틴, 디브로스피딤 클로라이드, 푸미테파, 로바플라틴, 사트라플라틴, 프로피로마이신, 시스플라틴, 이로폴벤, 텍시포스파미드, 시스-아민디클로로(2-메틸피리딘)백금, 벤질구아닌, 글루포스파미드, GPX100, (트랜스, 트랜스, 트랜스)-비스-무-(핵산-1,6-디아민)-무-[디아민-백금(II)]비스[디아민(클로로)백금(II)]테트라클로라이드, 디아리지디닐스페르민, 삼산화비소, 1-(11-도데실아미노-10-하이드록시우데실)-3,7-디메틸크산틴, 조루비신, 이다루비신, 비스안트렌, 미토크산트론, 피라루비신, 피나과이드, 발루비신, 암루비신, 안티네오플라스톤, 3'-데아미노-3'-모르폴리노-13-데옥소-10-하이드록시카미노마이신, 안나마이신, 갈라루비신, 엘리나파이드, MEN10755 및 4-테메톡시-3-데아미노-3-아지리디닐-4-메틸설포닐-다우노루비신이 포함된다.

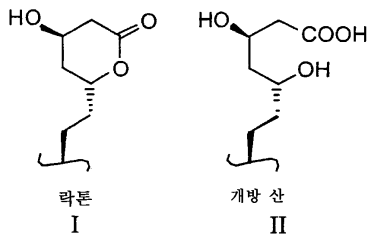
마이크로튜불린 억제제에 예에는 파클리탁셀, 빈데신 설페이트, 3',4'-디데하이드로-4'-데옥시-8'-노르빈칼류코블라스틴, 도세탁셀, 리족신, 둘라스타틴, 미보불린 이세티오네이트, 아우리스타틴, 세마도탄, RPR 109881, BMS184476, 빈플루닌, 크립토피신, 2,3,4,5,6-펜타플루오로-N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)벤젠 설포나미드, 언하이드로빈블라스틴, N,N-디메틸-L-발릴-L-발릴-N-메틸-L-발릴-L-프롤릴-L-프롤린 -t-부틸아미드, TDX258 및 BMS188797이 포함된다.

토포이소머라제 억제제의 몇몇 예는 토포테칸, 하이캅타민, 이리노테칸, 루비테칸, 6-에톡시프로피오닐-3',4'-O-엑소-벤질리덴차르트레우신, 9-메톡시-N,N-디메틸-5-니트로피라졸로[3,4,5-kl]아크리딘-2-(6H)프로판아민, 1-아미노-9-에틸-5-플루오로-2,3-디하이드로-9-하이드록시-4-메틸-1H,12H-벤조[de]피라노[3',4':b,7]인돌리지노[1,2b]퀴놀린-10,13(9H,15H)디온, 루르토테칸, 7-[2-(N-이소프로필아미노)에틸]-(20S)캄프토테신, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, 에토포사이드 포스페이트, 테니포사이드, 소부족산, 2'-디메틸아미노-2'-데옥시-에토포사이드, GL331, N-[2-(디메틸아미노)에틸]-9-하이드록시-5,6-디메틸-6H-피리도[4,3-b]카바졸-1-카복사미드, 아줄아크린, (5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-[N-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-메틸아미노]에틸]-5-[4-하이드록시-3,5-디메톡시페닐]-5,5a,6,8,8a,9-헥소하이드로푸로(3',4':6,7)나프토(2,3-d)-1,3-디옥솔-6-온, 2,3-(메틸렌디옥시)-5-메틸-7-하이드록시-8-메톡시벤조[c]-페난트리디늄, 6,9-비스[(2-아미노에틸)아미노]벤조[g]이소구이놀린-5,10-디온, 5-(3-아미노프로필아미노)-7,10-디하이드록시-2-(2-하이드록시에틸아미노메틸)-6H-피라졸로[4,5,1-de]아크리딘-6-온, N-[1-[2(디에틸아미노)에틸아미노]-7-메톡시-9-옥소-9H-티오키산텐-4-일메틸]포름아미드, N-(2-(디메틸아미노)에틸)아크리딘-4-카복사미드, 6-[[2-(디메틸아미노)에틸]아미노]-3-하이드록시-7H-인데노[2,1-c]퀴놀린-7-온 및 디메스나이다.

"증식억제제"에는 안티센스 RNA 및 DNA 올리고뉴클레오타이드(예: G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 및 INX3001), 대사길항물(예: 에노시타빈, 카모푸르, 테가푸르, 펜토스타틴, 독시플루리딘, 트리메트렉세이트, 플루다라빈, 카페시타빈, 갈로시타빈, 사이타라빈 옥포스페이트, 포스테아빈 나트륨 하이드레이트, 말티트렉세드, 팔티트렉시드, 에미테푸르, 티아조푸린, 데시타빈, 놀라트렉세드, 페메트렉세드, 넬자라빈, 2'-데옥시-2'-메틸리덴시딘, 2'-플루오로메틸렌-2'-데옥시시딘, N-[5-(2,3-디하이드로-벤조피릴)설포닐]-N'-(3,4-디클로로페닐)우레아, N6-[4-데옥시-4-[N2-[2(E),4(E)-테트라데카디에노일]글리실아미노]-L-글리세로-B-L-만노헵토피라노실]아데닌, 아플리딘, 액테이나사이드, 트록사시타빈, 4-[2-아미노-4-옥소-4,6,7,8-테트라하이드로-3H-피리미디노[5,4-b][1,4]티아진-6-일-(S)-에틸]-2,5-티에노일-L-글루탐산, 아미노프테린, 5-플루오로우라실, 알라노신, 11-아세틸-8-(카바모일옥시메틸)-4-포르밀-6-메톡시-14-옥소-1,11-디아자테트라사이클로(7.4.1.0.0)-테트라데카-2,4,6-트리엔-9-일 아세트산 에스테르, 스와인소닌, 로메트렉셀, 텍스라족산, 메티오나제, 2'-시아노-2'-데옥시-N4-팔미토일-1-B-D-아라비노 푸라노실 시토신 및 3-아미노피리딘-2-카복살데히드 티오세미카바존이 포함된다. 또한, "증식억제제"에는, "혈관형성 억제제"로서 위에 기재된 것들 이외에, 재조합 바이러스 매개된 유전자 전이를 통해 전달될 수 있는 성장 인자에 대한 모노클로날 항체(예: 트라스투주마브) 및 중앙 억제인자 유전자(예: p53)가 포함된다[참조: 미국 특허 제6,069,134호].

"HMG-CoA 리덕타제 억제제"는 3-하이드록시-3-메틸글루타릴-CoA 리덕타제의 억제제를 의미한다. HMG-CoA 리덕타제에 대해 억제 활성을 갖는 화합물은 당 분야에 공지된 검정법을 사용하여 용이하게 동정할 수 있다. 예를 들면, 이러한 검정법은 문헌[참조: 미국 특허 제4,231,938호의 칼럼 6 및 국제 공개공보 제WO84/02131호의 제30면 내지 제33면]에 기재되어 있거나 인용되어 있다. 용어 "HMG-CoA 리덕타제 억제제" 및 "HMG-CoA 리덕타제의 억제제"는 본원에서 사용되는 경우 동일한 의미를 갖는다.

사용될 수 있는 HMG-CoA 리덕타제 억제제의 예에는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 로바스타틴[메바코르(MEVACOR<sup>R</sup>), 미국 특허 제4,231,938호; 제4,294,926호, 제4,319,039호], 심바스타틴[조코르(Zocor<sup>R</sup>), 미국 특허 제4,444,784호, 제4,820,850호, 제4,916,239호], 프라바스타틴[프라바콜(PRAVACHOL<sup>R</sup>), 미국 특허 제4,346,227호, 제4,537,859호, 제4,410,629호, 제5,030,447호 및 제5,180,589호], 플루바스타틴[레스콜(LESCOL<sup>R</sup>), 미국 특허 제5,354,772호, 제4,911,165호, 제4,929,437호, 제5,189,164호, 제5,118,853호, 제5,290,946호, 제5,356,896호], 아토르바스타틴[리피토르(LIPITOR<sup>R</sup>), 미국 특허 제5,273,995호, 제4,681,893호, 제5,489,691호, 제5,342,952호] 및 세리바스타틴[또한 리바스타틴 및 바이콜(BAYCHOL<sup>R</sup>)로서 공지되어 있음, 미국 특허 제5,177,080호]이 포함된다. 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 이들 및 추가의 HMG-CoA 리덕타제 억제제의 화학식은 문헌[참조: M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, pp. 85-89(5 February 1996), 특히 pp. 87 및 미국 특허 제4,782,084호 및 제4,885,314호]에 기재되어 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 HMG-CoA 리덕타제 억제제는, HMG-CoA 리덕타제 억제 활성을 갖는 화합물의 염과 에스테르 형태 뿐만 아니라 모든 약제학적으로 허용되는 락톤 및 개방 산 형태(즉, 락톤 환이 개방되어 유리 산을 형성하는 형태)를 포함하며, 따라서 이러한 염, 에스테르, 개방 산 및 락톤 형태의 사용도 본 발명의 범위내에 포함된다. 락톤 부분 및 이의 상응하는 개방 산 형태의 설명은 다음 구조식 I 및 II에 제시되어 있다.



개방 산 형태가 존재할 수 있는 HMG-CoA 리덕타제 억제제에 있어서, 염과 에스테르 형태는 바람직하게는 개방 산으로부터 형성될 수 있으며, 이러한 모든 형태는 본원에 사용된 바와 같은 용어 "HMG-CoA 리덕타제 억제제"의 의미에 포함된다. 바람직하게는, HMG-CoA 리덕타제 억제제는 로바스타틴 및 심바스타틴 및, 가장 바람직하게는 심바스타틴으로부터 선택된다. 여기서, HMG-CoA 리덕타제 억제제와 관련하여 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본 발명에 사용된 화합물의 무독성 염을 의미하며, 이는 일반적으로 유리 산을 적합한 유기 또는 무기 염기와 반응시켜 제조되며, 특히 양이온(예: 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 아연 및 테트라메틸암모늄)으로부터 형성된 염 뿐만 아니라 아민(예: 암모니아, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 리신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질펜에틸아민, 1-p-클로로벤질-2-피롤리딘-1'-일-메틸벤즈이미다졸, 디에틸아민, 피페라진 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)으로부터 형성된 염이다. 염 형태의 HMG-CoA 리덕타제 억제제의 추가의 예에는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카보네이트, 바이설페이트, 바이타르trate이트, 보레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 클라불라네이트, 시트레이트, 디하이드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 하이드라브라민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 무케이트, 나프실레이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 과모에이트, 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트, 탄네이트, 타르trate이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에트요오다이드 및 발레레이트가 포함될 수 있다.

위에 기재한 HMG-CoA 리덕타제 억제제 화합물의 에스테르 유도체는, 온혈 동물의 혈류에 흡수되는 경우, 약물 제형을 방출하고 당해 약물의 치료 효능을 개선시키는 방식으로 분리될 수 있는 프로드럭으로서 작용할 수 있다.

"프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제"는, 파르네실-단백질 트랜스퍼라제(FPTase), 제라닐제라닐-단백질 트랜스퍼라제 유형 I(GGPTase-I) 및 제라닐제라닐-단백질 트랜스퍼라제 유형 II(GGPTase-II, 또한 Rab GGPTase로서 불리운다)을 포함하는 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 효소 중의 하나 또는 임의의 배합물을 억제시키는 화합물을 의미한다. 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제 화합물의 예에는 (±)-6-[아미노(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-4-(3-클로로페닐)-1-메틸-2(1H)-퀴놀리논, (-)-6-[아미노(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-4-(3-클로로페닐)-1-메틸-2(1H)-퀴놀리논, (+)-6-[아미노(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-4-(3-클로로페닐)-1-메틸-2(1H)-퀴놀리논, 5(S)-n-부틸-1-(2,3-디메틸페닐)-4-[1-(4-시아노벤질)-5-이미다졸릴메틸]-2-피페라지논, (S)-1-(3-클로로페닐)-4-[1-(4-시아노벤질)-5-이미다졸릴메틸]-5-(2-(에탄설포닐)메틸)-2-피페라지논, 5(S)-n-부틸-1-(2-메틸페닐)-4-[1-(4-시아노벤질)-5-이미다졸릴메틸]-2-피페라지논, 1-(3-클로로페닐)-4-[1-(4-시아노벤

질)-2-메틸-5-이미다졸릴메틸]-2-피페라지논, 1-(2,2-디페닐에틸)-3-[N-(1-(4-시아노벤질)-1H-이미다졸-5-일메틸)카바모일]피페리딘, 4-{5-[4-하이드록시메틸-4-(4-클로로피리딘-2-일메틸)-피페리딘-1-일메틸]-2-메틸이미다졸-1-일메틸}벤조니트릴, 4-{5-[4-하이드록시메틸-4-(3-클로로벤질)-피페리딘-1-일메틸]-2-메틸이미다졸-1-일메틸}벤조니트릴, 4-{3-[4-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)벤질]-3H-이미다졸-4-일메틸}벤조니트릴, 4-{3-[4-(5-클로로-2-옥소-2H-[1,2']바이피리딘-5'-일메틸)-3H-이미다졸-4-일메틸}벤조니트릴, 4-{3-[4-(2-옥소-2H-[1,2']바이피리딘-5'-일메틸)-3H-이미다졸-4-일메틸}벤조니트릴, 4-[3-(2-옥소-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-4-일메틸)-3H-이미다졸-4-일메틸}벤조니트릴, 18,19-디하이드로-19-옥소-5H,17H-6,10:12,16-디메테노-1H-이미다조[4,3-c][1,11,4]디옥사아자사이클로-노나데신-9-카보니트릴, (±)-19,20-디하이드로-19-옥소-5H-18,21-에타노-12,14-에테노-6,10-메테노-22H-벤조[d]이미다조[4,3-k][1,6,9,12]옥사트리아자-사이클로옥타데신-9-카보니트릴, 19,20-디하이드로-19-옥소-5H,17H-18,21-에타노-6,10:12,16-디메테노-22H-이미다조[3,4-h][1,8,11,14]옥사트리아자사이클로에이코신-9-카보니트릴 및 (±)-19,20-디하이드로-3-메틸-19-옥소-5H-18,21-에타노-12,14-에테노-6,10-메테노-22H-벤조[d]이미다조[4,3-k][1,6,9,12]옥사-트리아자사이클로옥타데신-9-카보니트릴이 포함된다.

프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제의 다른 예는 다음 공보 및 특허 문헌에서 발견할 수 있다: 국제공개공보 제WO96/30343호, 제WO97/18813호, 제WO97/21701호, 제WO97/23478호, 제WO97/38665호, 제WO98/28980호, 제WO98/29119호, 제WO95/32987호, 미국 특허 제5,420,245호, 미국 특허 제5,523,430호, 미국 특허 제5,532,359호, 미국 특허 제5,510,510호, 미국 특허 제5,589,485호, 미국 특허 제5,602,098호, 유럽 특허공보 제0 618 221호, 유럽 특허공보 제0 675 112호, 유럽 특허공보 제0 604 181호, 유럽 특허공보 제0 696 593호, 국제공개공보 제WO94/19357호, 제WO95/08542호, 제WO95/11917호, 제WO95/12612호, 제WO95/12572호, 제WO95/10514호, 미국 특허 제5,661,152호, 국제공개공보 제WO95/10515호, 제WO95/10516호, 제WO95/24612호, 제WO95/34535호, 제WO95/25086호, 제WO96/05529호, 제WO96/06138호, 제WO96/06193호, 제WO96/16443호, 제WO96/21701호, 제WO96/21456호, 제WO96/22278호, 제WO96/24611호, 제WO96/24612호, 제WO96/05168호, 제WO96/05169호, 제WO96/00736호, 미국 특허 제5,571,792호, 국제공개공보 제WO96/17861호, 제WO96/33159호, 제WO96/34850호, 제WO96/34851호, 제96/30017호, 제WO96/30018호, 제WO96/30362호, 제WO96/30363호, 제WO96/31111호, 제WO96/31477호, 제WO96/31478호, 제WO96/31501호, 제WO97/00252호, 제WO97/03047호, 제WO97/03050호, 제WO97/04785호, 제WO97/02920호, 제WO97/17070호, 제WO97/23478호, 제WO97/26246호, 제WO97/30053호, 제WO97/44350호, 제WO98/02436호 및 미국 특허 제5,532,359호. 혈관형성에 미치는 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 억제제의 효과의 예는 문헌[참조: European J. of Cancer, Vol. 35, No. 9, pp. 1394-1401(1999)]을 참조한다.

HIV 프로테아제 억제제의 예에는 암프레나비르, 아바카비르, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, 인디나비르, 넬피나비르, 티프라나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, ABT-378, AG 1776 및 BMS-232,632가 포함된다. 역전사효소 억제제의 예에는 텔라비리딘, 에파비렌츠, GS-840, HB Y097, 라미부딘, 네비라핀, AZT, 3TC, ddC 및 ddI가 포함된다.

"혈관형성 억제제"는 기작과 무관하게 새로운 혈관의 형성을 억제시키는 화합물을 의미한다. 혈관형성 억제제의 예에는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 티로신 키나제 억제제[예: 티로신 키나제 수용체 Flt-1(VEGFR1) 및 Flk-1/KDR(VEGFR2)의 억제제], 표피 유래, 섬유아세포 유래 또는 혈소판 유래 성장 인자의 억제제, MMP(매트릭스 메탈로프로테아제) 억제제, 인테그린 차단제, 인터페론- $\alpha$ , 인터류킨-12, 펜토산 폴리설페이트, 비스테로이드 소염제(NSAID)(예: 아스피린 및 이부프로펜)를 포함하는 사이클로옥시게나제 억제제 뿐만 아니라 사이클로옥시게나제-2 억제제(예: 셀레콕시브 및 로페콕시브)[참조: PNAS, Vol. 89, p. 7384(1992); JNCI, Vol. 69, p. 475(1982); Arch. Ophthalmol., Vol. 108, p. 573(1990); Anat. Rec., Vol. 238, p. 68(1994); FEBS Letters, Vol. 372, p. 83(1995); Clin. Orthop. Vol. 313, p. 76(1995); J. Mol. Endocrinol., Vol. 16, p. 107(1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol. 75, p. 105(1997); Cancer Res., Vol. 57, p. 1625(1997); Cell, Vol. 93, p. 705(1998); Intl. J. Mol. Med., Vol. 2, p. 715(1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, p. 9116(1999)], 카복시아미도트리아졸, 캄브레타스타틴 A-4, 스쿠알라민, 6-O-클로로아세틸-카보닐)-푸마길롤, 탈리도마이드, 안지오스타틴, 트로포닌-1, 안지오텐신 II 길항제[참조: Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105:141-145(1985)] 및 VEGF에 대한 항체[참조: Nature Biotechnology, Vol. 17, pp. 963-968(October 1999); Kim et al., Nature, 362, 841-844(1993)]가 포함된다.

혈관형성 억제제의 다른 예에는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 엔도스타틴, 우크라인, 란피르나제, IM862, 5-메톡시-4-[2-메틸-3-(3-메틸-2-부테닐)옥시라닐]-1-옥사스피로[2,5]옥트-6-일(클로로아세틸)카바메이트, 아세틸딘아날린, 5-아미노-1-[[3,5-디클로로-4-(4-클로로벤조일)페닐]메틸]-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복시아미드, CM101, 스쿠알라민, 캄브레타스타틴, RPI4610, NX31838, 설페이트화 만노헨타오즈 포스페이트, 7,7-(카보닐-비스[이미노-N-메틸-4,2-피롤로카보닐이미노[N-메틸-4,2-피롤]-카보닐이미노]-비스(1,3-나프탈렌디설포네이트) 및 3-[(2,4-디메틸피롤-5-일)메틸렌]-2-인돌리논(SU5416)이 포함된다.

위에 사용된 바와 같이, "인테그린 차단제"는  $\alpha_V\beta_3$  인테그린에 대한 생리학적 리간드의 결합을 선택적으로 길항, 억제 또는 반대작용하는 화합물,  $\alpha_V\beta_5$  인테그린에 대한 생리학적 리간드의 결합을 선택적으로 길항, 억제 또는 반대작용하는 화합물,  $\alpha_V\beta_3$  인테그린과  $\alpha_V\beta_5$  인테그린 모두에 대한 생리학적 리간드의 결합을 길항, 억제 또는 반대작용하는 화합물 및 모세관 내피 세포상에 발현된 특정 인테그린(들)의 활성을 길항, 억제 또는 반대작용하는 화합물을 의미한다. 또한, 당해 용어는  $\alpha_V\beta_6$ ,  $\alpha_V\beta_8$ ,  $\alpha_1\beta_1$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_5\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_1$  및  $\alpha_6\beta_4$  인테그린의 길항제를 의미한다. 또한, 당해 용어는  $\alpha_V\beta_3$ ,  $\alpha_V\beta_5$ ,  $\alpha_V\beta_6$ ,  $\alpha_V\beta_8$ ,  $\alpha_1\beta_1$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_5\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_1$  및  $\alpha_6\beta_4$  인테그린의 임의의 배합물의 길항제를 의미한다.

티로신 키나제 억제제의 몇몇 구체적인 예에는 N-(트리플루오로메틸페닐)-5-메틸이속사졸-4-카복사미드, 3-[(2,4-디메틸피롤-5-일)메틸리데닐]인돌린-2-온, 17-(알릴아미노)-17-데메톡시젤다나마이신, 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]퀴나졸린, N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-헥사하이드로-10-(하이드록시메틸)-10-하이드록시-9-메틸-9,12-에폭시-1H-디인돌로[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]피롤로[3,4-i][1,6]벤조디아조신-1-온, SH268, 제니스테인, STI571, CEP2563, 4-(3-클로로페닐아미노)-5,6-디메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘메탄 설포네이트, 4-(3-브로모-4-하이드록시페닐)아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린, 4-(4'-하이드록시페닐)아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린, SU6668, STI571A, N-4-클로로페닐-4-(4-피리딜메틸)-1-프탈라진아민 및 EMD121974가 포함된다.

본 발명은 또한 단독으로 또는 혈소판 피브리노겐 수용체(GP IIb/IIIa) 길항제(예: 티로피반)와 배합하여 암 세포의 전이를 억제하는 데 유용하다. 종양 세포는 트롬빈 생성을 통해 주로 혈소판을 활성화시킬 수 있다. 당해 활성화는 VEGF의 방출과 관련된다. VEGF의 방출은 혈관 내피세포에 대한 유착 점에서 혈관벽 유출을 증가시킴으로써 전이를 증대시킨다[참조: Amirkhosravi, Platelets 10, 285-292, 1999]. 따라서, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 GP(IIb/IIIa) 길항제와 배합하여 전이를 억제시키는 데 사용할 수 있다. 다른 피브리노겐 수용체 길항제의 예에는 아브식시마브, 에프티피바타이드, 시브라피반, 라미피반, 로트라피반, 크로모피반 및 CT 50352가 포함된다.

일정한 투여량으로 제형화되는 경우, 당해 배합 생성물은 아래에 기재된 투여량 범위 내의 본 발명의 화합물 및 승인된 투여량 범위 내의 기타 약제학적 활성제(들)를 사용한다. 본 발명의 화합물은, 배합 제형이 부적절한 경우, 공지된 약제학적으로 허용되는 제제(들)와 연속하여 교호 사용할 수 있다.

본 발명의 화합물과 관련하여 용어 "투여" 및 이의 변형(예: 화합물을 "투여하는")은 당해 화합물 또는 당해 화합물의 프로드럭을 치료가 필요한 동물의 체내로 도입함을 의미한다. 본 발명의 화합물 또는 이의 프로드럭이 하나 이상의 기타 활성제(예: 세포독성제 등)와 함께 제공되는 경우, "투여" 및 이의 변형은 각각 당해 화합물 또는 이의 프로드럭 및 다른 제제를 동시에 및 연속적으로 도입함을 포함하는 것으로 이해된다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조성물"은 특정한 성분을 소정량으로 포함하는 제품 뿐만 아니라 소정량의 특정한 성분의 배합물로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 제품을 포함하는 것으로 간주된다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료학적 유효량"은, 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상가가 추구하는, 조직, 계통, 동물 또는 사람에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제의 양을 의미한다.

용어 "암 치료" 또는 "암의 치료"는 암 상태가 발병된 포유동물에 대한 투여를 의미하고, 암 세포를 사멸시킴으로써 암 상태를 완화시키지만 암의 성장 및/또는 암의 전이를 억제시키는 효과를 의미한다.

또한, 본 발명은, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 또는 당해 담체 또는 희석제 없이, 본 발명의 화합물을 치료학적 유효량으로 투여함을 포함하는, 암 치료에 유용한 약제학적 조성물을 포함한다. 본 발명의 적합한 조성물에는 본 발명의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체(예: pH 7.4의 염수)를 포함하는 수용액이 포함된다. 당해 용액은 국소 거환 주입에 의해 환자의 혈류에 도입될 수 있다.

본 발명에 따르는 화합물을 사람에게 투여하는 경우, 1일 투여량은 통상 주치의의 처방에 의해 결정될 것이며, 이러한 투여량은 일반적으로 개개 환자의 연령, 체중 및 반응 뿐만 아니라 환자 증상의 중증도에 따라 달라질 수 있다.

하나의 예시적인 적용에 있어서, 당해 화합물의 적합한 양이 암 치료를 받는 포유동물에게 투여된다. 1일, 체중 1kg당 약 0.1mg 내지 약 60mg, 바람직하게는 0.5mg 내지 약 40mg의 양이 투여된다.

## 검정

실시에에 기재된 본 발명의 화합물은 다음에 기재된 검정법으로 시험되며, 키나제 억제 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 다른 검정법은 문헌에 공지되어 있으며, 당업자가 용이하게 실시할 수 있다[참조: Dhanabal et al., Cancer Res. 59: 189-197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274: 9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18: 4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38: 237-248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52: 413-427; Nicosia et al., In Vitro 18: 538-549].

### I. VEGF 수용체 키나제 검정

VEGF 수용체 키나제 활성은 방사선 표지된 포스페이트를 폴리글루탐산, 티로신, 4:1(pEY) 기질에 도입시켜 측정한다. 포스포릴화 pEY 생성물을 여과지 막에 포획하고, 방사선 표지된 포스페이트의 도입을 신틸레이션 계수로 정량한다.

## 재료

### VEGF 수용체 키나제

사람 KDR[참조: Terman, B.I. et al. Oncogene(1991) vol. 6, pp. 1677-1683] 및 Flt-1[참조: Shibuya, M. et al. Oncogene(1990) vol. 5, 519-524]의 세포내 티로신 키나제 도메인을 글루타티온 S-트랜스퍼라제(GST) 유전자 융합 단백질로서 클로닝한다. 이는 KDR 키나제의 세포질 도메인을 GST 유전자의 카복시 말단에서 프레임내 융합으로서 클로닝함으로써 실시한다. 바쿨로바이러스 발현 벡터[pAcG2T, 과밍겐(Pharmingen)]를 사용하여 가용성 재조합 GST-키나제 도메인 융합 단백질을 스포도프테라 프루기페르다(Sf21) 곤충 세포[인비트로젠(Invitrogen)]에서 발현시킨다.

사용된 다른 재료 및 이들의 조성은 다음과 같다:

용해 완충액: 50mM 트리스(pH 7.4), 0.5M NaCl, 5mM DTT, 1mM EDTA, 0.5% 트리톤 X-100, 10% 글리세롤; 류펩틴, 펩스타틴 및 아프로티닌 각각 10mg/mL 및 1mM 페닐메틸설포닐 플루오라이드[모두 시그마(Sigma)사제].

세척 완충액: 50mM 트리스(pH 7.4), 0.5M NaCl, 5mM DTT, 1mM EDTA, 0.05% 트리톤 X-100, 10% 글리세롤; 류펩틴, 펩스타틴 및 아프로티닌 각각 10mg/mL 및 1mM 페닐메틸설포닐 플루오라이드.

투석 완충액: 50mM 트리스(pH 7.4), 0.5M NaCl, 5mM DTT, 1mM EDTA, 0.05% 트리톤 X-100, 50% 글리세롤; 류펩틴, 펩스타틴 및 아프로티닌 각각 10mg/mL 및 1mM 페닐메틸설포닐 플루오라이드.

10배 반응 완충액: 200mM 트리스(pH 7.4), 1.0M NaCl, 50mM MnCl<sub>2</sub>, 10mM DTT 및 소 혈청 알부민(시그마사제) 5mg/mL.

효소 희석 완충액: 50mM 트리스(pH 7.4), 0.1M NaCl, 1mM DTT, 10% 글리세롤, BSA 100mg/mL.

10배 기질: 폴리(글루탐산, 티로신; 4:1)(시그마사) 750 $\mu$ g/mL.

중단 용액: 30% 트리클로로아세트산, 0.2M 나트륨 피로포스페이트[둘 다 피셔(Fisher)사제].

세척액: 15% 트리클로로아세트산, 0.2M 나트륨 피로포스페이트.

여과 플레이트: 밀리포어 #MAFC NOB, GF/C 유리 섬유 96웰 플레이트.

## 방법

### A. 단백질 정제

1. Sf21 세포를 세포당 5개 바이러스 입자의 감염 중복도로 재조합 바이러스에 감염시키고, 27°C에서 48시간 동안 성장시킨다.

2. 모든 단계는 4℃에서 수행한다. 감염 세포는 1000×g에서 원심분리하여 수거하고, 4℃에서 30분 동안 1/10 용적으로 용해 완충액으로 용해시킨 다음, 1시간 동안 100,000×g에서 원심분리한다. 이어서, 상청액을 용해 완충액으로 평형시킨 글루타티온 세포로즈 컬럼[파마시아(Pharmacia)] 위로 통과시키고, 5용적의 동일한 완충액으로 세척한 다음, 5용적의 세척 완충액으로 세척한다. 재조합 GST-KDR 단백질을 세척 완충액/10mM 환원된 글루타티온(시그마사)으로 용출시키고, 투석 완충액에 투석한다.

### B. VEGF 수용체 키나제 검정

1. 억제제 또는 대조군 5 $\mu$ l를 50% DMSO 중의 검정물에 가한다.
2. 10배 반응 완충액 5 $\mu$ l, 25mM ATP/10 $\mu$ Ci [<sup>33</sup>P]ATP[아머삼(Amersham)사제] 5 $\mu$ l 및 10배 기질 5 $\mu$ l를 함유하는 반응 혼합물 35 $\mu$ l를 가한다.
3. 효소 희석 완충액 중의 KDR(25nM) 10 $\mu$ l를 가하여 반응을 개시한다.
4. 실온에서 15분 동안 혼합하고 항온처리한다.
5. 중단 용액 50 $\mu$ l를 가하여 중단시킨다.
6. 15분 동안 4℃에서 항온처리한다.
7. 90 $\mu$ l 분액을 여과 플레이트에 옮긴다.
8. 진탕시키고 세척액으로 3회 세척한다.
9. 신틸레이션 콕테일 30 $\mu$ l를 가하고, 플레이트를 밀봉시킨 다음 왈락(Wallac) 마이크로베타 신틸레이션 계수기로 계수한다.

### II. 사람 제대 정맥 내피 세포 분열유발 검정

배양액 중의 사람 제대 정맥 내피 세포(HUVEC)는 VEGF 처리에 대한 반응으로 증식하며, VEGF 자극에 미치는 KDR 키나제 억제제의 효과를 정량화하기 위한 검정 시스템으로서 사용할 수 있다. 기재된 검정법에서, VEGF 또는 기본 섬유아세포 성장 인자(bFGF)를 첨가하기 2시간 전에 정지 HUVEC 단층을 비히클 또는 시험 화합물로 처리한다. VEGF 또는 bFGF에 대한 분열유발 반응은 [<sup>3</sup>H]티미딘의 세포질 DNA 내로의 도입을 측정하여 결정한다.

#### 재료

HUVEC: 1차 배양 분리물로서 냉동시킨 HUVEC는 클로네틱스 코포레이션(Clonetics Corp.)으로부터 취득한다. 세포를 내피 성장 배지(EGM; 클로네틱스)에서 유지시키고, 하기 단계 3 내지 7에 기재된 분열유발 검정에 사용한다.

배양 플레이트: 눈클론(NUNC) 96웰 폴리스티렌 조직 배양 플레이트(NUNC #167008).

검정 배지: 글루코즈[저급 글루코즈 DMEM; 메디아테크(Mediatech)] 1g/mL와 10%(v/v) 태아 소 혈청(클로네틱스)을 함유하는 이글 배지의 둘베코 변형.

시험 화합물: 시험 화합물의 작업 스톡은 목적하는 최종 농도보다 400배 크게 100% 디메틸설폭사이드(DMSO)로 연속적으로 희석시킨다. 1배 농도로의 최종 희석물은 세포에 첨가하기 직전에 직접 검정 배지로 제조한다.

10배 성장 인자: 사람 VEGF<sub>165</sub>[500ng/mL; 알 앤 디 시스템즈(R & D Systems)]와 bFGF(10ng/mL; 알 앤 디 시스템즈)를 검정 배지에서 제조한다.

10배 [ $^3\text{H}$ ]티미딘: [메틸- $^3\text{H}$ ]티미딘[20Ci/mmol; 듀폰-넨(Dupont-NEN)]은 저급 글루코즈 DMEM 중의 80 $\mu\text{Ci/mL}$ 로 희석시킨다.

세포 세척 배지: 소 혈청 알부민[베링거 만하임(Boehringer-Mannheim)] 1mg/mL를 함유하는 헵크 평형 염 용액[메디아 테크].

세포 용해액: 1N NaOH, 2%(w/v)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

### 방법

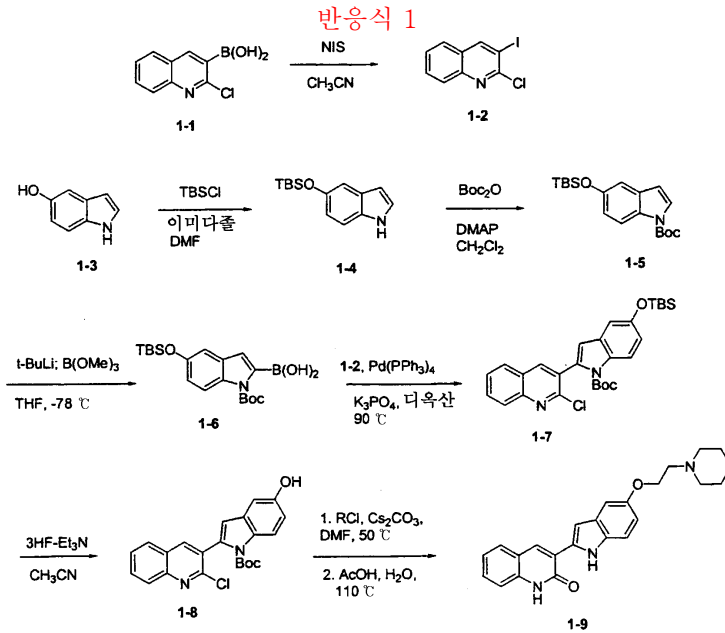
1. EGM에서 유지시킨 HUVEC 단층을 트립신화로 수거하고, 96웰 플레이트 중의 웰당 100 $\mu\text{L}$  검정 배지당 4000개 세포 밀도로 배양한다. 5%  $\text{CO}_2$ 를 함유하는 습윤 대기하에 24시간 동안 37 $^\circ\text{C}$ 에서 세포의 성장이 중단된다.
2. 성장이 중단된 배지는 비히클(0.25%[v/v] DMSO) 또는 목적하는 최종 농도의 시험 화합물을 함유하는 100 $\mu\text{L}$  검정 배지로 치환한다. 모든 측정은 3중으로 실시한다. 이어서, 세포를 37 $^\circ\text{C}$ 에서 5%  $\text{CO}_2$ 와 함께 2시간 동안 배양하여 시험 화합물이 세포로 들어가게 한다.
3. 2시간의 전처리 기간 후, 검정 배지, 10배 VEGF 용액 또는 10배 bFGF 용액을 10 $\mu\text{L}$ /웰로 가하여 세포를 자극한다. 이어서, 세포를 37 $^\circ\text{C}$ 에서 5%  $\text{CO}_2$ 하에 배양한다.
4. 성장 인자의 존재하에 24시간 후, 10배 [ $^3\text{H}$ ] 티미딘(10 $\mu\text{L}$ /웰)을 가한다.
5. [ $^3\text{H}$ ]티미딘을 첨가한지 3일 후, 배지를 흡입 제거하고, 세포를 세포 세척 배지(400 $\mu\text{L}$ /웰, 이어서 200 $\mu\text{L}$ /웰)로 2회 세척한다. 이어서, 세포 용해액(100 $\mu\text{L}$ /웰)을 첨가하고 37 $^\circ\text{C}$ 로 30분 동안 가온시켜 세척된 부착 세포를 용해시킨다. 세포 용해물을 물 150 $\mu\text{L}$ 를 함유하는 7mL 유리 신틸레이션 바이알에 옮긴다. 신틸레이션 콕테일(5mL/바이알)을 가하고, 세포 결합된 방사능을 액체 신틸레이션 분광법으로 측정한다.

위의 검정에 기초하여, 화학식 I의 화합물은 VEGF의 억제제이며, 따라서 혈관형성의 억제, 예를 들면, 눈 질환(예: 당뇨병 망막증)의 치료 및 암(예: 충실성 종양)의 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물은  $\text{IC}_{50}$  값이 0.001 내지 5.0 $\mu\text{M}$ 인 배양물에서 사람 혈관 내피 세포의 VEGF 자극된 분열유발을 억제한다. 또한, 이들 화합물은 관련된 티로신 키나제[예: FGFR1 and Src family; relationship between Src kinases and VEGFR kinases; Eliceiri et al., Molecular Cell, Vol. 4, pp. 915-924, December 1999]에 대해 선택성을 나타낸다.

### 실시예

다음에 제공된 실시예는 본 발명의 이해를 추가로 보조하기 위한 것이다. 사용된 특정 재료, 종류 및 상태는 본 발명의 합당한 범위를 제한하고자 하는 것이 아니라 본 발명을 설명하기 위한 것이다.





2-클로로-3-요오도-퀴놀린(1-2)

아세트니트릴(300ml) 중의 3-(2-클로로)-퀴놀린보론산(1-1, 5.05g, 24.3mmol, 1당량, 문헌[참조: Marsais, F; Godard, A.; Queguiner, G. J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 1589-1594]의 방법으로 제조함) 및 N-요오도석신이미드(5.48g, 24.4mmol, 1.00당량)의 현탁액을 23°C에서 20시간 동안 암상태로 교반한다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 생성되는 황색 고체를 포화 중탄산나트륨 수용액과 디클로로메탄 사이에 분배한다. 유기 층을 물로 세척한 다음, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜 2-클로로-3-요오도-퀴놀린을 담황색 고체로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ8.67(s, 1H), 7.99(br d, 1H, J=8.4Hz), 7.75(br t, 1H, J=7.7Hz), 7.72(br d, 1H, J=7.8Hz), 7.57(br t, 1H, J=7.6Hz).

5-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1H-인돌(1-4)

N,N-디메틸포름아미드(20ml) 중의 5-하이드록시인돌(1-3)(5.50g, 41.3mmol, 1당량), 3급-부틸디메틸실릴 클로라이드(7.47g, 49.6mmol, 1.20당량) 및 이미다졸(7.03g, 103mmol, 2.50당량)의 용액을 23°C에서 20시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 에틸 아세이트와 물 사이에 분배한다. 유기 층을 물(3회)로 세척한 다음, 황산마그네슘으로 건조시켜 농축시킨다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 40% 디클로로메탄, 이어서 헥산 중의 60% 디클로로메탄)로 정제하여, 5-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1H-인돌을 정치시 고화되는 무색 오일로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ8.00 (br s, 1H), 7.22 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.17 (t, 1H, J=2.8Hz), 7.06 (d, 1H, J=2.3Hz), 6.76 (dd, 1H, J=8.6, 2.3Hz), 6.44 (m, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

5-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1-5)

디클로로메탄(100ml) 중의 5-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1H-인돌(1-4)(10.2g, 41.3mmol, 1당량), 디-3급-부틸 디카보네이트(14.4g, 66.0mmol, 1.60당량) 및 4-디메틸아미노피리딘(1.01g, 8.25mmol, 0.200당량)의 용액을 23°C에서 20시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 40% 디클로로메탄)로 정제하여 5-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1-5)를 무색 오일로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ7.96 (br d, 1H, J=7.5Hz), 7.54 (br d, 1H, J=3.1Hz), 6.98 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.83 (dd, 1H, J=9.0, 2.4Hz), 6.45 (d, 1H, J=3.7Hz), 1.66 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

1-(3급-부톡시카보닐)-5-([3급-부틸(디메틸)실릴]옥시)-1H-인돌-2-일보론산(1-6)

펜탄(1.7M, 20.7ml, 35.2mmol, 1.20당량) 중의 3급-부틸리튬의 용액을 테트라하이드로푸란(100ml) 중의 5-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시)-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1-5, 10.2g, 29.3mmol, 1당량)의 용액에 -78℃에서 가한다. 생성되는 담갈색 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반시킨 다음, 트리메틸보레이트(6.67ml, 58.7mmol, 2.00당량)를 가한다. 생성되는 혼합물을 0℃로 가온한 다음, 포화 염화암모늄 수용액(100ml) 및 에틸 에테르(200ml)로 희석시킨다. 수층을 10% 황산수소칼륨 수용액으로 산성화시킨다. 유기 층을 분리한 다음, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시켜 농축시킨다. 잔류하는 황색 고체를 헥산으로 연마하여 1-(3급-부톡시카보닐)-5-([3급-부틸(디메틸)실릴]옥시)-1H-인돌-2-일보론산(1-6)을 회백색 고체로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 (d, 1H, J=8.9Hz), 7.37 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.97 (br s, 2H), 6.88 (dd, 1H, J=9.0, 2.4Hz), 1.73 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

3급-부틸 5-([3급-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(1-7)

디옥산(100ml) 중의 1-(3급-부톡시카보닐)-5-([3급-부틸(디메틸)실릴]옥시)-1H-인돌-2-일보론산(1-6)(4.10g, 10.5mmol, 1당량), 2-클로로-3-요오도-퀴놀린(1-2, 3.64g, 12.6mmol, 1.20당량), 인산칼륨(6.67g, 31.4mmol, 3.00당량) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.605g, 0.524mmol, 0.050당량)의 탈산소화 혼합물을 90℃에서 20시간 동안 가열시킨다. 반응 혼합물을 냉각시킨 다음, 물과 에틸 아세테이트의 혼합물 사이에 분배한다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하며, 황산마그네슘으로 건조시켜 농축시킨다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 20% 디클로로메탄, 헥산 중의 90% 디클로로메탄으로 구배)로 정제하여 3급-부틸 5-([3급-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(1-7)를 갈색 발포체로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J=9.0Hz), 8.07 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.86 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.77 (br t, 1H, J=8.4Hz), 7.60 (br t, 1H, J=8.1Hz), 7.03 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.92 (dd, 1H, J=9.0, 2.4Hz), 6.55 (s, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 0.23 (s, 6H).

3급-부틸 2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-5-하이드록시-1H-인돌-1-카복실레이트(1-8)

아세트니트릴(100ml) 중의 3급-부틸 5-([3급-부틸(디메틸)실릴]옥시)-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(1-7)(2.50g, 4.91mmol, 1당량) 및 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드(3.60ml, 22.1mmol, 4.50당량)의 용액을 23℃에서 20시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 포화 중탄산나트륨 수용액과 에틸 아세테이트 사이에 분배한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜 3급-부틸 2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-5-하이드록시-1H-인돌-1-카복실레이트(1-8)를 황갈색 발포체로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (d, 1H, J=9.0Hz), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.86 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.77 (br t, 1H, J=8.4Hz), 7.61 (br t, 1H, J=8.1Hz), 7.03 (d, 1H, J=2.6Hz), 6.93 (dd, 1H, J=8.8, 2.6Hz), 6.55 (s, 1H), 1.26 (s, 9H).

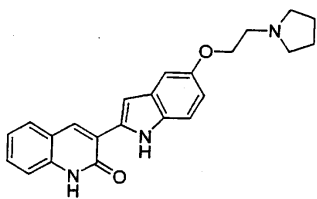
3-[5-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온(1-9)

N,N-디메틸포름아מיד(5ml) 중의 3급-부틸 2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-5-하이드록시-1H-인돌-1-카복실레이트(1-8)(395mg, 1.00mmol, 1당량), 1-(2-클로로에틸)-피페리딘 하이드로클로라이드(276mg, 1.50mmol, 1.50당량) 및 탄산 세슘(978mg, 3.00mmol, 3.00당량)의 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열시킨다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배한다. 유기 층을 물 및 이어서 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜 담갈색 발포체를 수득한다. 발포체를 물과 아세트산(60ml)의 혼합물(1:1)에 용해시키고, 생성되는 용액을 110℃에서 12시간 동안 가열시킨다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 포화 중탄산나트륨 수용액에서 교반시켜 황갈색 고체를 수득한다. 황갈색 고체를 여과하고, 이어서 따뜻한 에탄올(2×20ml)에 현탁시키고, 여과하여 3-[5-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온(1-9)을 황색 고체로서 수득한다. 에탄올성 여액을 농축시키고, 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트 중의 암모니아로 포화시킨 5% 에탄올)로 정제하여 추가의 화합물(1-9)을 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12.14 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, J=7.9Hz), 7.51 (br t, 1H, J=7.6Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.37 (br d, 1H, J=8.2Hz), 7.24 (br t, 1H, J=7.7Hz), 7.21 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.76 (dd, 1H, J=8.6, 2.2Hz), 4.06 (t, 2H, J=5.9Hz), 2.67 (t, 3H, J=5.5Hz), 2.45 (br m, 4H), 1.51 (br m, 4H), 1.39 (br m, 2H).

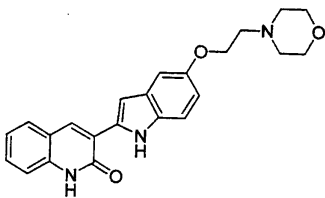
다음 화합물(1-10) 내지 화합물(1-19) 및 다음 표 1의 화합물(1-20) 내지 화합물(1-55)을 위에 기재한 프로토콜의 단순한 변형으로 제조한다. 다음 실시예에 사용된 알킬 할라이드는 시판되고 있거나, 상응하는 아민을 문헌[참조: Miyahara, M.; Sueyoshi, S.; Kamiya, S. Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 5557-5561]의 방법으로 아세톤 중의 탄산칼륨의 존재하에 1-브로모-2-클로로에탄으로 또는 문헌[참조: Adams and Whitmore J. Am. Chem. Soc. 1945, 67, 735]의 방법에 따라 벤젠 중의 1-브로모-3-클로로프로판으로 알킬화시켜 제조한다. 몇몇 경우에, 시판되거나 용이하게 입수가 가능한 알콜의 메실레이트를 제조(MsCl, Et<sub>3</sub>N)하고, 상응하는 알킬 클로라이드 대신에 사용한다.

3-[5-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온(1-10)



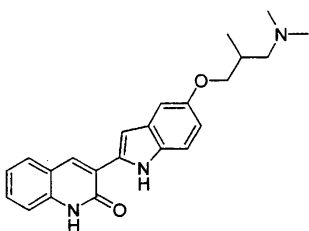
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12.14 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, J=7.7Hz), 7.51 (br t, 1H, J=7.2Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.37 (br d, 1H, J=8.2Hz), 7.24 (br t, 1H, J=7.7Hz), 7.21 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.06 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.76 (dd, 1H, J=8.6, 2.2Hz), 4.07 (t, 2H, J=5.9Hz), 2.81 (t, 3H, J=5.9Hz), 2.55 (br m, 4H), 1.70 (br m, 4H).

3-[5-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온(1-11)



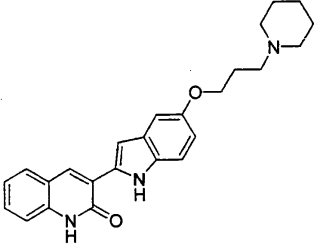
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12.15 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, J=7.9Hz), 7.51 (br t, 1H, J=7.3Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.37 (br d, 1H, J=8.2Hz), 7.24 (br t, 1H, J=7.6Hz), 7.21 (br s, 1H), 7.07 (d, 1H, J=1.7Hz), 6.76 (dd, 1H, J=8.7, 1.8Hz), 4.09 (t, 2H, J=5.8Hz), 3.59 (br t, 4H, J=4.5Hz), 2.71 (t, 3H, J=5.7Hz), 2.50 (br m, 4H).

3-[5-(3-디메틸아미노-2-메틸-프로폭시)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온(1-12)



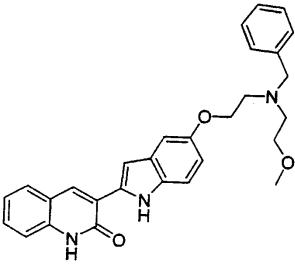
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12.15 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, J=7.9Hz), 7.51 (br t, 1H, J=8.2Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.37 (br d, 1H, J=8.2Hz), 7.24 (br t, 1H, J=7.9Hz), 7.20 (d, 1H, J=1.1Hz), 7.03 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.76 (dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz), 3.95 (dd, 1H, J=9.3, 4.4Hz), 3.77 (dd, 1H, J=9.2, 6.2Hz), 2.31 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.10 (m, 2H), 1.01 (d, 3H, J=6.0Hz).

3-[5-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온(1-13)



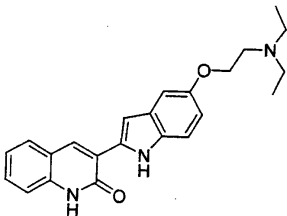
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12.15 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, J=8.0Hz), 7.51 (br t, 1H, J=7.2Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.37 (br d, 1H, J=8.2Hz), 7.24 (br t, 1H, J=7.7Hz), 7.21 (br s, 1H), 7.04 (d, 1H, J=2.1Hz), 6.76 (dd, 1H, J=8.7, 2.3Hz), 3.99 (t, 2H, J=6.4Hz), 2.41 (t, 2H, J=7.1Hz), 2.34 (br m, 4H), 1.87 (오중선, 2H, J=7.2Hz), 1.50 (br m, 4H), 1.39 (m, 2H).

3-(5-{2-[벤질-(2-메톡시-에틸)-아미노]-에톡시}-1H-인돌-2-일)-1H-퀴놀린-2-온(1-14)



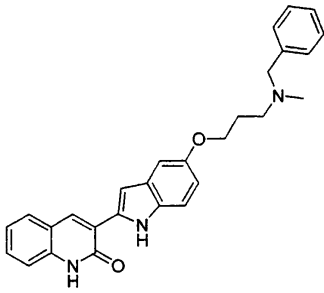
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12.15 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, J=7.7Hz), 7.51 (br t, 1H, J=7.1Hz), 7.40 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.37 (br d, 1H, J=8.2Hz), 7.37 (br d, 2H, J=9.0Hz), 7.32 (br t, 2H, J=7.9Hz), 7.24 (br t, 1H, J=7.9Hz), 7.24 (br t, 1H, J=7.9Hz), 7.20 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.02 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.73 (dd, 1H, J=8.6, 2.2Hz), 4.05 (t, 2H, J=6.0Hz), 3.75 (s, 2H), 3.46 (t, 2H, J=6.0Hz), 3.23 (s, 3H), 2.89 (t, 2H, J=6.2Hz), 2.74 (t, 2H, J=6.2Hz).

3-[5-(2-디에틸아미노-에톡시)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온(1-15)



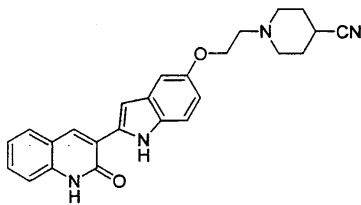
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12.15 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.51 (s, 1H) 7.73 (br d, 1H, J=7.9Hz), 7.51 (br t, 1H, J=7.9Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.37 (br d, 1H, J=8.1Hz), 7.24 (br t, 1H, J=7.3Hz), 7.21 (br s, 1H), 7.05 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.75 (dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz), 4.02 (t, 2H, J=6.4Hz), 2.79 (t, 2H, J=6.2Hz), 2.57 (q, 4H, J=7.1Hz), 0.99 (t, 6H, J=7.1Hz).

3-{5-[3-(벤질-메틸-아미노)-프로폭시]-1H-인돌-2-일}-1H-퀴놀린-2-온(1-16)



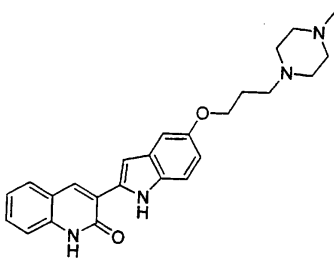
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12.14 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, J=7.7Hz), 7.51 (br t, 1H, J=7.3Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.37 (br d, 1H, J=8.2Hz), 7.32 (br m, 5H), 7.24 (br t, 1H, J=7.5Hz), 7.22 (br s, 1H), 7.04 (d, 1H, J=1.7Hz), 6.73 (dd, 1H, J=8.6, 2.2Hz), 4.03 (br m, 2H), 3.50 (br s, 2H), 2.70 (br m, 2H), 2.16 (br s, 3H), 1.94 (br m, 2H).

1-(2-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일옥시]-에틸)-피페리딘-4-카보니트릴(1-17)



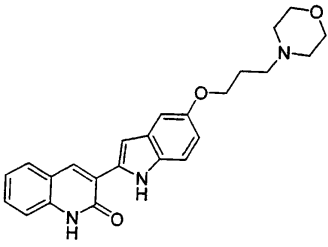
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12.14 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, J=7.5Hz), 7.51 (br t, 1H, J=7.8Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.37 (br d, 1H, J=7.9Hz), 7.24 (br t, 1H, J=7.1Hz), 7.21 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.06 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.76 (dd, 1H, J=8.6, 2.4Hz), 4.07 (t, 2H, J=5.7Hz), 2.86 (m, 1H), 2.72 (t, 2H, J=5.7Hz), 2.67 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

3-{5-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로폭시]-1H-인돌-2-일}-1H-퀴놀린-2-온(1-18)



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12.15 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.72 (br d, 1H, J=7.9Hz), 7.51 (br t, 1H, J=7.7Hz), 7.40 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.37 (br d, 1H, J=8.2Hz), 7.24 (br t, 1H, J=7.5Hz), 7.20 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.75 (dd, 1H, J=8.8, 1.8Hz), 3.99 (t, 2H, J=6.4Hz), 2.44 (t, 3H, J=7.1Hz), 2.36 (br m, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.87 (m, 2H).

3-[5-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온(1-19)



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12.14 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, J=7.1Hz), 7.51 (br t, 1H, J=7.6Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.37 (br d, 1H, J=8.2Hz), 7.24 (br t, 1H, J=7.7Hz), 7.21 (d, 1H, J=1.5Hz), 7.04 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.76 (dd, 1H, J=8.6, 2.2Hz), 4.01 (t, 2H, J=6.4Hz), 3.58 (t, 4H, J=4.6Hz), 2.45 (t, 2H, J=7.1Hz), 2.38 (br m, 4H), 1.89 (오중선, 2H, J=7.0Hz).

[표 1a]

| 화합물 번호 | 명칭  | R |
|--------|---|---|
| 1-20   | 3-(5-{2-[비스(2-메톡시에틸)아미노]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논      |   |
| 1-21   | 3-(5-{2-[에틸(2-메톡시에틸)아미노]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논      |   |
| 1-22   | 3-(5-{2-[(2-메톡시에틸)(메틸)아미노]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논    |   |
| 1-23   | 3-(5-{2-[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리디닐]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논 |   |

[표 1b]

|      |   |  |
|------|---|--|
| 1-24 | 3-(5-{2-[(2R)-2-(메톡시메틸)피롤리디닐]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논 |  |
| 1-25 | 3-{5-[(4-메톡시-2-피리디닐)에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논          |  |

|      |  |  |
|------|--|--|
| 1-26 | 3-(5-{2-[벤질(부틸)아미노]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논                                |  |
| 1-27 | 3-(5-{3-[벤질(2-메톡시에틸)아미노]프로폭시}-1H-인돌-2-일)-2-(1H)-퀴놀리논                         |  |
| 1-28 | 3-{5-[(4-에톡시-2-피리디닐)메톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논                               |  |
| 1-29 | 3-{5-[2-(3-메톡시-1-피롤리디닐)에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논                            |  |
| 1-30 | 3-{5-[2-(4-메톡시-1-피페리디닐)에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논                            |  |
| 1-31 | 3-{5-[2-(1-아제파닐)에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논                                   |  |
| 1-32 | 3-(메톡시메틸)-1-(2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)피페리디늄 트리플루오로아세테이트 |  |

[표 1c]

|      |  |                                      |
|------|--|--------------------------------------|
| 1-33 | 3-(5-{2-[(2-메톡시에틸)(2-페닐에틸)아미노]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논 |                                      |
| 1-34 | 3-(5-{[(3R)-1-벤질피페리디닐]옥시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논          |                                      |
| 1-35 | 3-(5-{[(2S)-1-벤질피롤리디닐]메톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논         |                                      |
| 1-36 | 3-{5-[(2S)-피롤리디닐메톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논               |                                      |
| 1-37 | 3-(5-메톡시-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논                           | OMe                                  |
| 1-38 | 3-[5-(2-메톡시에톡시)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논                    | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe |
| 1-39 | 3-[5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논              |                                      |
| 1-40 | 3-(5-{[(2S)-1-(메틸설포닐)피롤리디닐]메톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논    |                                      |
| 1-41 | 3-(5-{2-[(2-메톡시에틸)(메틸)니트로일]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논    |                                      |
| 1-42 | 3-{5-[2-(4-메틸-3-옥소-1-피페라지닐)에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논    |                                      |

[표 1d]

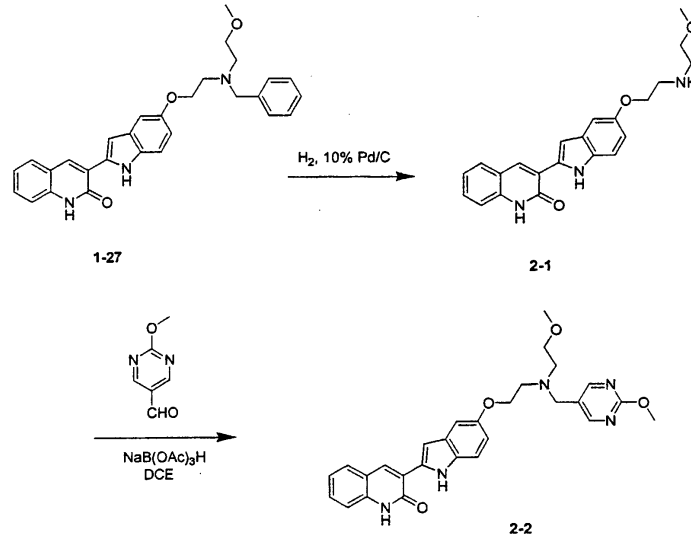
|      |  |  |
|------|--|--|
| 1-43 | 3-{5-[2-(2-옥소-1-피롤리디닐)에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논                           |  |
| 1-44 | 3-{5-[2-(4-아세틸-1-피페라지닐)에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논                          |  |
| 1-45 | 3-{5-[2-(1-피페라지닐)에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논                                |  |
| 1-46 | 3-(5-{2-[4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논                      |  |
| 1-47 | 3-{5-[2-(4-글리콜로일-1-피페라지닐)에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논                        |  |
| 1-48 | 2-옥소-2-[4-(2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)-1-피페라지닐]에틸 아세테이트 |  |
| 1-49 | 3-{5-[2-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논                     |  |
| 1-50 | 3-{5-[2-하이드록시-3-(1-피롤리디닐)프로폭시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논                       |  |
| 1-51 | 3-{5-[2-하이드록시-3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논                       |  |

[표 1e]

|      |   |                                    |
|------|---|------------------------------------|
| 1-52 | {[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}아세트산   | OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H |
| 1-53 | {[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}아세토니트릴 | OCH <sub>2</sub> CN                |
| 1-54 | 3-(5-하이드록시-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논                | OH                                 |
| 1-55 | 3-(1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논                        | H                                  |



반응식 2



3-(5-{2-[(2-메톡시에틸)아미노]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논(2-1)

10% Pd/C(840mg)을 EtOAc(150ml) 중의 3-(5-{2-[벤질-(2-메톡시에틸)-아미노]-에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논(화합물 1-27)(840mg, 1.8mmol)의 용액(150ml)에 가하고, 생성되는 혼합물을 수소 별론하에 18시간 동안 교반한다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여액을 황색 고체로 농축시킨 다음, 이를 실리카 컬럼 상에서 크로마토그래피에 의해 정제한다. EtOAc 내지 25% NH<sub>3</sub>-EtOH/EtOAc로 용출시켜 3-(5-{2-[(2-메톡시에틸)아미노]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논(2-1)을 황색 고체로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.05 (s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J=8Hz), 7.51 (t, 1H, J=8Hz), 7.34 (d, 1H, J=8Hz), 7.29 (t, 1H, J=8Hz), 7.24 (d, 1H, J=8Hz), 7.09 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H, J=8.2Hz), 4.15 (t, 2H, J=5Hz), 3.55 (t, 2H, J=5Hz), 3.38 (s, 3H), 3.07 (t, 2H, J=5Hz), 2.91 (t, 2H, J=5Hz).

3-[5-(2-{(2-메톡시에틸)[(2-메톡시-5-피리미디닐)메틸]아미노}에톡시)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논(2-2)

DCE(25ml) 중의 3-(5-{2-[(2-메톡시에틸)아미노]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논(2-1)(150mg, 0.4mmol), 2-메톡시피리미딘-5-카복스알데하이드(110mg, 0.8mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(168mg, 0.8mmol)의 용액을 주위 조건하에 18시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 EtOAc와 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 사이에 분배한다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시켜 농축시킨다. 잔사를 초음파를 이용하여 에틸 에테르에 현탁시킨 다음, 여과하고, 공기 건조시켜 3-[5-(2-{(2-메톡시에틸)[(2-메톡시-5-피리미디닐)메틸]아미노}에톡시)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논(2-2)을 황색 고체로서 수득한다.

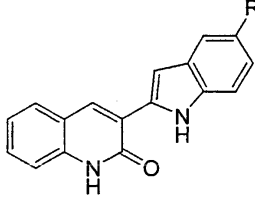
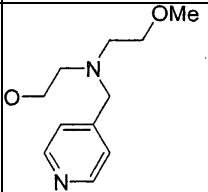
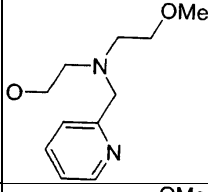
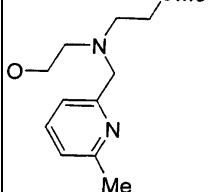
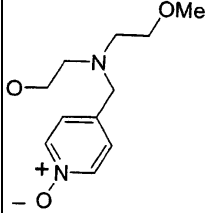
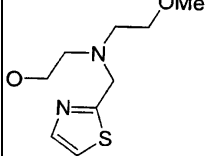
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.05 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J=8Hz), 7.52 (t, 1H, J=8Hz), 7.34 (d, 1H, J=8Hz), 7.27 (t, 1H, J=8Hz), 7.22 (d, 1H, J=8Hz), 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (dd, 1H, J=8, 2Hz), 4.13 (t, 2H, J=6Hz), 4.01 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.53 (t, 2H, J=6Hz), 3.34 (s, 3H), 3.01 (t, 2H, J=6Hz), 2.84 (t, 2H, J=6Hz).

표 2의 화합물(2-3) 내지 화합물(2-12)은 위에 기재한 프로토콜의 단순한 변형에 의해 제조한다. 화합물(2-3) 및 화합물(2-4)에 대한 선택된 NMR 스펙트럼은 다음과 같다:






2-3, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.05 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H, J=4, 1Hz), 8.33 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J=7Hz), 7.52 (t, 1H, J=8Hz), 7.33 (m, 3H), 7.28 (t, 1H, J=7Hz), 7.24 (d, 1H, J=8Hz), 7.03 (d, 1H, J=2Hz), 6.96 (d, 1H, J=2Hz), 6.85 (dd, 1H, J=8, 2Hz), 4.13 (t, 2H, J=6Hz), 3.85 (s, 2H), 3.53 (t, 2H, J=6Hz), 3.33 (s, 3H), 3.03 (t,

2H, J=6Hz), 2.86 (t, 2H, J=6Hz). 2-4, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.05 (s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 8.53 (d, 1H, J=5Hz), 8.32 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J=8Hz), 7.64 (t, 1H, J=7Hz), 7.56 (d, 1H, J=8Hz), 7.51 (t, 1H, J=8Hz), 7.34-7.21 (m, 3H), 7.14 (t, 1H, J=7Hz), 7.05 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, J=8Hz), 4.14 (t, 2H, J=6Hz), 3.99 (s, 2H), 3.55 (t, 2H, J=6Hz), 3.33 (s, 3H), 3.09 (t, 2H, J=6Hz), 2.93 (t, 2H, J=6Hz).

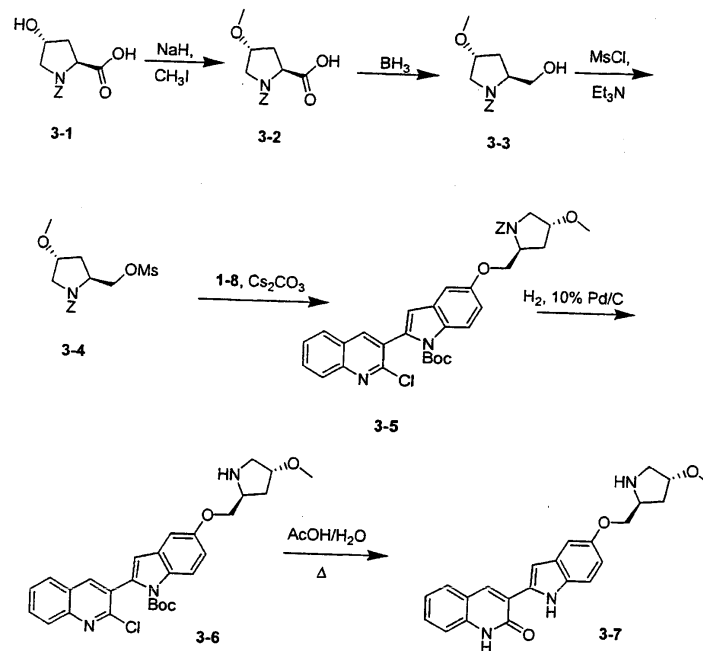
[표 2a]

|  |   |  |
|---|---|--|
| 화합물 번호  | 명칭  | R  |
| 2-3   | 3-(5-{2-[(2-메톡시에틸)(4-피리디닐-메틸)아미노]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논         |    |
| 2-4   | 3-(5-{2-[(2-메톡시에틸)(2-피리디닐-메틸)아미노]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논         |   |
| 2-5   | 3-[5-(2-{(2-메톡시에틸)[(6-메틸-2-피리디닐)메틸]아미노}에톡시)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논   |  |
| 2-6   | 3-[5-(2-{(2-메톡시에틸)[(1-옥사이드-4-피리디닐)메틸]아미노}에톡시)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논 |  |
| 2-7   | 3-(5-{2-[(2-메톡시에틸)(1,3-티아졸-2-일메틸)아미노]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논     |  |

[표 2b]

|      |  |   |
|------|--|---|
| 2-8  | 3-(5-{2-[(1H-이미다졸-2-일메틸)(2-메톡시에틸)아미노]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논    |   |
| 2-9  | 3-[5-(2-{(2-메톡시에틸)[(6-메톡시-3-피리디닐)메틸]아미노}에톡시)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논 |   |
| 2-10 | 3-[5-(2-{(2-메톡시에틸)[(2-메틸-5-피리미디닐)메틸]아미노}에톡시)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논 |   |
| 2-11 | 3-(5-{2-[(2-메톡시에틸)(3-피리디닐-메틸)아미노]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논        |   |
| 2-12 | 3-(5-{2-[(2-메톡시에틸)(5-피리미디닐-메틸)아미노]에톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논       |  |

반응식 3



(2S,4R)-1-[(벤질옥시)카보닐]-4-메톡시-2-피롤리딘카복실산(3-2)

수소화나트륨(543mg, 22.6mmol, 2.00당량)을 THF(100ml) 중의 (2S,4R)-1-[(벤질옥시)카보닐]-4-하이드록시-2-피롤리딘카복실산(3-1, 3.00g, 11.3mmol, 1당량)의 용액에 0°C에서 주의하여 가하고, 생성되는 혼합물을 20분 동안 교반한다. 요오도메탄(2.11ml, 33.9mmol, 3.00당량)을 가하고, 혼합물을 23°C로 가온하여 20시간 동안 교반한다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(2×100ml)로 세척한 포화 중탄산나트륨 용액으로 희석시킨다. 이어서, 수성 층을 1N HCl 용액으로 pH 3까지 산성화시키고, 에틸 아세테이트(100ml)로 추출한다. 이어서, 당해 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 (2S,4R)-1-[(벤질옥시)카보닐]-4-메톡시-2-피롤리딘카복실산(3-2)을 밝은 황색 오일로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 주요 로타머: δ 7.40-7.25 (br m, 5H), 5.20 (s, 2H), 4.52 (t, 1H, J=7.4Hz), 4.00 (m, 1H), 3.67 (dd, 1H, J=11.4, 2.8Hz), 3.57 (dd, 1H, J=11.4, 4.6Hz), 3.32 (s, 3H), 2.34 (m, 2H).

#### 벤질 (2S,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-메톡시-1-피롤리딘카복실레이트(3-3)

THF(1M, 53.0ml, 53.0mmol, 3.50당량) 중의 보란-테트라하이드로푸란 착물의 용액을 THF(200ml) 중의 (2S,4R)-1-[(벤질옥시)카보닐]-4-메톡시-2-피롤리딘카복실산(3-2, 4.23g, 15.1mmol, 1당량)의 용액에 0°C에서 가한다. 생성되는 혼합물을 23°C로 가온하고, 1시간 동안 교반한다. 과량의 보란을 물로 주의하여 급냉시킨다. 이어서, 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수(300ml)의 혼합물(1:1)과 에틸 아세테이트(300ml) 사이에 분배한다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켜 농축시킨다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(먼저 100% 헥산, 100% EtOAc로 구배)로 정제하여 벤질 (2S,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-메톡시-1-피롤리딘카복실레이트(3-3)를 무색 오일로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 주요 로타머: δ 7.37-7.25 (br m, 5H), 5.18 (d, 1H, J=12.4Hz), 5.13 (d, 1H, J=12.2Hz), 4.51 (dd, 1H, J=8.3, 2.2Hz), 3.86 (m, 1H), 3.78 (dd, 1H, J=11.7, 2.2Hz), 3.72 (br d, 1H, J=11.7Hz), 3.61 (ddd, 1H, J=9.8, 7.4, 2.2Hz), 3.44 (dd, 1H, J=12.2, 4.4Hz), 3.30 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.64 (m, 1H).

#### 벤질 (2S,4R)-4-메톡시-2-[(메틸설포닐)옥시]메틸}-1-피롤리딘카복실레이트(3-4)

메탄설포닐 클로라이드(0.175ml, 2.26mmol, 1.2당량)를 디클로로메탄(30ml) 중의 (2S,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-메톡시-1-피롤리딘카복실레이트(3-3, 0.500g, 1.88mmol, 1당량) 및 트리에틸아민(0.394ml, 2.83mmol, 1.50당량)의 용액에 0°C에서 가한다. 생성되는 혼합물을 23°C로 가온하고, 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액과 디클로로메탄(2×40ml) 사이에 분배한다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켜 농축시킨다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(먼저 100% 헥산, 100% EtOAc로 구배)로 정제하여 벤질 (2S,4R)-4-메톡시-2-[(메틸설포닐)옥시]메틸}-1-피롤리딘카복실레이트(3-4)를 밝은 황색 오일로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 주요 로타머: δ 7.37-7.25 (br m, 5H), 5.17 (d, 1H, J=11.8Hz), 5.10 (d, 1H, J=11.8Hz), 4.65 (dd, 1H, J=8.3, 3.8Hz), 4.24 (br m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.68 (br d, 1H, J=12.0Hz), 3.45 (dd, 1H, J=12.0, 4.4Hz), 3.30 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.12 (m, 1H).

#### 3급-부틸 5-((2S,4R)-1-[(벤질옥시)카보닐]-4-메톡시피롤리디닐}메톡시)-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(3-5)

DMF(5.0ml) 중의 벤질 (2S,4R)-4-메톡시-2-[(메틸설포닐)옥시]메틸}-1-피롤리딘카복실레이트(3-4, 380mg, 1.11mmol, 1당량), 2-B(437mg, 1.11mmol, 1.00당량) 및 탄산세슘(433mg, 1.33mmol, 1.20당량)의 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 가열시킨다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트(2×50ml) 사이에 분배한다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켜 농축시킨다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(100% 헥산, 헥산 중의 40% EtOAc로 구배)로 정제하여 3급-부틸 5-((2S,4R)-1-[(벤질옥시)카보닐]-4-메톡시피롤리디닐}메톡시)-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(3-5)를 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 주요 로타머: δ 8.17 (m, 2H), 8.08 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.87 (br d, 1H, J=8.6Hz), 7.78 (t, 1H, J=8.4Hz), 7.61 (t, 1H, J=8.4Hz), 7.38-7.22 (br m, 5H), 7.10 (br s, 1H), 6.94 (br m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.17 (br s, 2H), 4.35 (br m, 2H), 4.16 (br m, 2H), 3.60 (br m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.23 (m, 1H).

3급-부틸 2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-5-{[(2S,4R)-4-메톡시피롤리딘]메톡시}-1H-인돌-1-카복실레이트(3-6)

에탄올(10ml) 중의 3급-부틸 5-({(2S,4R)-1-[(벤질옥시)카보닐]-4-메톡시피롤리딘} 메톡시)-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(3-5, 295mg, 0.459mmol, 1당량) 및 탄소상 10% 팔라듐(200mg, 0.188mmol, 0.410당량)의 혼합물을 수소 별론하에 1.5시간 동안 교반한다. 촉매를 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 에탄올(20ml)로 세척한다. 여액을 농축시키고, 잔사를 역상 액체 크로마토그래피(존재하는 0.1% TFA와 함께 H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 구배)로 정제하여 3급-부틸 2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-5-{[(2S,4R)-4-메톡시피롤리딘]메톡시}-1H-인돌-1-카복실레이트(3-6)를 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.41(s, 1H), 8.23(d, 1H, J=9.3Hz), 8.02(br t, 2H, J=7.1Hz), 7.86(br t, 1H, J=7.9Hz), 7.70(br t, 1H, J=8.1Hz), 7.25(d, 1H, J=2.4Hz), 7.09(dd, 1H, J=9.0, 2.7), 6.73(s, 1H), 4.45(m, 1H), 4.23(br m, 3H), 3.51(br d, 1H, J=12.7Hz), 3.41(dd, 1H, J=12.7, 3.4Hz), 3.40(s, 3H), 2.47(m, 1H), 2.06(m, 1H).

3-(5-{[(2S,4R)-4-메톡시피롤리딘]메톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논(3-7)

3급-부틸 2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-5-{[(2S,4R)-4-메톡시피롤리딘]메톡시}-1H-인돌-1-카복실레이트(6-6, 29mg, 0.057mmol)의 용액을 아세트산과 물(5ml)의 혼합물(8:1)에서 90°C에서 1.5시간 동안 가열시킨다. 반응 혼합물을 냉각시켜 농축시키고, 잔사를 역상 액체 크로마토그래피(존재하는 0.1% TFA와 함께 H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 구배)로 정제하여 3-(5-{[(2S,4R)-4-메톡시피롤리딘]메톡시}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논(3-7)을 황색 고체로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.45(s, 1H), 7.75(d, 1H, J=7.8Hz), 7.53(br t, 1H, J=7.8Hz), 7.38(d, 1H, J=8.9Hz), 7.38(d, 1H, J=8.1Hz), 7.29(br t, 1H, J=7.3Hz), 7.19(s, 1H), 7.17(d, 1H, J=2.4Hz), 6.89(dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz), 4.39(dd, 1H, J=10.2, 2.8Hz), 4.25(m, 1H), 4.20(m, 1H), 4.14(m, 1H), 3.49(dd, 1H, J=13.9, 6.9Hz), 3.41(dd, 1H, J=12.6, 3.6Hz), 3.39(s, 3H), 2.45(br dd, 1H, J=13.9, 6.5Hz), 2.05(m, 1H).

표 3의 화합물(3-8) 내지 화합물(3-21)은 위에 기재한 프로토콜의 단순한 변형에 의해 제조한다. 실시예(3-13) 내지 실시예(3-15)에 있어서, 출발 물질로서 (2R,4R)-1-[(벤질옥시)카보닐]-4-하이드록시-2-피롤리딘카복실산을 사용한다. 실시예(3-17) 내지 실시예(3-19)에 있어서, 반응식 3에 기재된 순서의 제1 단계에서 요오도메탄 대신에 TBSCl을 사용한다. 실시예(3-20) 내지 실시예(3-21)에 있어서, 출발 물질로서 각각 1-(3급-부톡시카보닐)-4-피페리딘카복실산 및 1-(3급-부톡시카보닐)-3-피페리딘카복실산을 사용한다. 화합물(3-8) 및 화합물(3-9)에 대한 선택된 NMR 스펙트럼은 다음과 같다:

3-8, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.1(s, 1H), 9.27(br s, 1H), 8.62(s, 2H), 8.32(s, 1H), 7.68(d, 1H, J=8Hz), 7.51(t, 1H, J=8Hz), 7.34(d, 1H, J=8Hz), 7.29(t, 1H, J=7Hz), 7.19(d, 1H, J=8Hz), 7.07(d, 1H, J=2Hz), 6.96(br s, 1H), 6.87(dd, 1H, J=8, 2Hz), 4.25(d, 1H, J=14Hz), 4.05(m, 2H), 3.94(m, 1H), 3.58(d, 1H, J=14Hz), 3.36-3.22(m, 2H), 3.30(s, 3H), 2.71(s, 3H), 2.38(m, 1H), 2.12(m, 1H), 1.96(m, 1H). **3-9**, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.2(s, 1H), 11.4(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.13(d, 2H, J=7Hz), 7.72(d, 1H, J=7Hz), 7.51(t, 1H, J=8Hz), 7.42-7.32(m, 4H), 7.24(t, 1H, J=8Hz), 7.20(s, 1H), 7.05(s, 1H), 6.74(dd, 1H, J=8, 2Hz), 4.13(d, 1H, J=14Hz), 4.04(m, 1H), 3.91(m, 2H), 3.54(d, 1H, J=14Hz), 3.20(s, 3H), 3.20-3.13(m, 2H), 2.31(m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.86(m, 1H).


[표 3a]

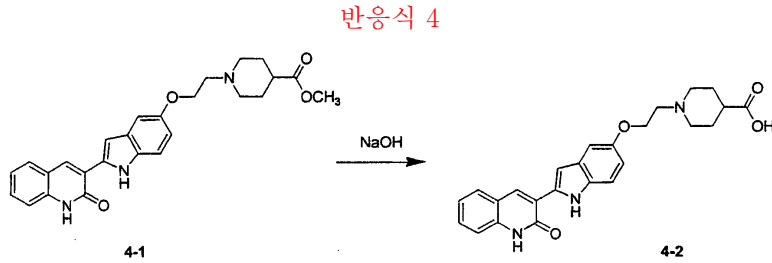
|           |     |   |
|-----------|-----|---|
|           |     |   |
| 화합물<br>번호 | 화합물 | R |

|      |  |  |
|------|--|--|
| 3-8  | 3-[5-({(2S,4R)-4-메톡시-1-[(2-메틸-5-피리미디닐)메틸]피롤리디닐}메톡시)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논      |  |
| 3-9  | 3-[5-({(2S,4R)-4-메톡시-1-[(1-옥사이도-4-피리디닐)메틸]피롤리디닐}메톡시)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논     |  |
| 3-10 | 3-(5-{{(2S,4R)-1-벤질-4-메톡시피롤리디닐}메톡시)-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논                      |  |
| 3-11 | 벤질 (2S,4R)-4-메톡시-2-({[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}메틸)-1-피롤리딘카복실레이트  |  |
| 3-12 | 3-(5-{{(2S,4R)-4-메톡시-1-메틸피롤리디닐}메톡시)-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논                      |  |
| 3-13 | (2R,4R)-4-메톡시-2-({[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}메틸)피롤리딘늄 트리플루오로아세테이트 |  |
| 3-14 | 3-(5-{{(2R,4R)-1-에틸-4-메톡시피롤리디닐}메톡시)-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논                      |  |

[표 3b]

|      |   |  |
|------|---|--|
| 3-15 | (2R,4R)-1-벤질-4-메톡시-2-({[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}메틸)피롤리딘늄 트리플루오로아세테이트 |  |
| 3-16 | 3-[5-({(2R,4R)-4-메톡시-1-[(1-옥사이도-4-피리디닐)메틸]피롤리디닐}메톡시)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논          |  |
| 3-17 | 3-(5-{{(2S,4R)-4-하이드록시피롤리디닐}메톡시)-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논                              |  |
| 3-18 | 3-[5-({(2S,4R)-4-하이드록시-1-[(1-옥사이도-4-피리디닐)메틸]피롤리디닐}메톡시)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논        |  |
| 3-19 | 벤질 (2R,4R)-4-하이드록시-2-({[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}메틸)-1-피롤리딘카복실레이트     |  |
| 3-20 | 3-({[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}메틸)피페리딘늄 트리플루오로아세테이트                    |  |

|      |   |  |
|------|---|--|
| 3-21 | 4-({[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)피페리딘 트리플루오로아세테이트 |  |
|------|---|--|



1-(2-({[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)-4-피페리딘-카복실산 에틸 에스테르 (4-1))

화합물(4-1)은 위의 반응식 1에 기재된 프로토콜에 의해 합성한다.

1-(2-({[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)-4-피페리딘카복실산(4-2))

1-(2-({[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)-4-피페리딘-카복실산 에틸 에스테르 (4-1, 138mg, 0.30mmol, 1당량)를 MeOH(20ml)에 용해시킨다. 1N NaOH(6ml, 20당량)를 가하고, 용액을 50℃에서 5 시간 동안 가운다. 반응물을 농축시키고, 잔사를 물 4ml에 현탁시킨다. 당해 현탁액을 1N HCl로 중화시켜 1-(2-({[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)-4-피페리딘카복실산(4-2)을 황색 고체로서 수득한다.

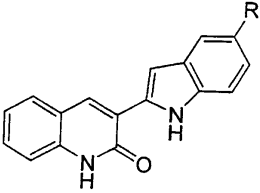
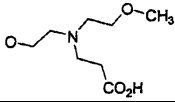
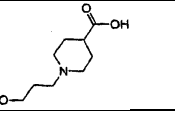
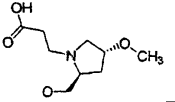
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.45(s, 1H), 7.74(d, 1H, J=8Hz), 7.53(t, 1H, J=8Hz), 7.38(m, 2H), 7.28(t, 1H, J=8Hz), 7.19(s, 1H), 7.16(s, 1H), 6.88(dd, 1H, J=9, 2Hz), 4.34(t, 2H, J=5Hz), 3.53(m, 2H), 3.47(m, 2H), 3.07(m, 2H), 2.42(m, 1H), 2.11(m, 2H), 1.95(m, 2H).

표 4의 화합물(4-3) 내지 화합물(4-16)은 위에 기재한 가수분해 조건의 단순한 변형에 의해 제조한다. 상응하는 에스테르 전구체는 반응식 1 및 반응식 3에 기재한 것과 유사한 알킬화 화학반응으로 제조한다.

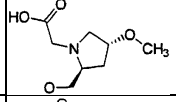
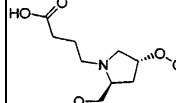
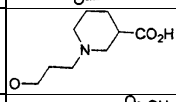
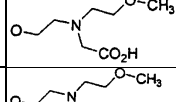
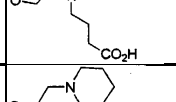
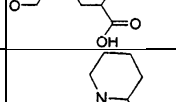
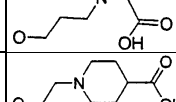
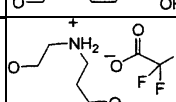
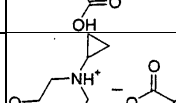
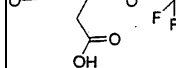
화합물(4-3) 및 화합물(4-4)에 대한 선택된 NMR 스펙트럼은 다음과 같다:

**4-3**, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.44(s, 1H), 7.74(d, 1H, J=8Hz), 7.52(t, 1H, J=7Hz), 7.34(d, 1H, J=8Hz), 7.28(t, 1H, J=7Hz), 7.18(br s, 1H), 6.92(d, 1H, J=8Hz), 4.36(t, 2H, J=5Hz), 3.74(t, 2H, J=5Hz), 3.62(t, 2H, J=5Hz), 3.45(m, 4H), 3.36(s, 3H), 2.61(t, 2H, J=5Hz). **4-4**, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.1(s, 1H), 11.5(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.73(d, 1H, J=8Hz), 7.51(t, 1H, J=8Hz), 7.42(d, 1H, J=8Hz), 7.37(d, 1H, J=8Hz), 7.25(t, 1H, J=8Hz), 7.21(s, 1H), 7.05(s, 1H), 6.76(dd, 1H, J=8, 2Hz), 4.02(m, 2H), 3.15-2.75(m, 4H), 2.4-1.5(m, 9H).

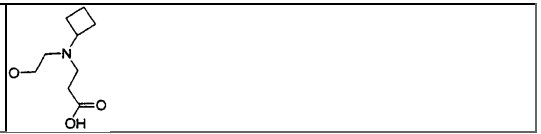
[표 4a]

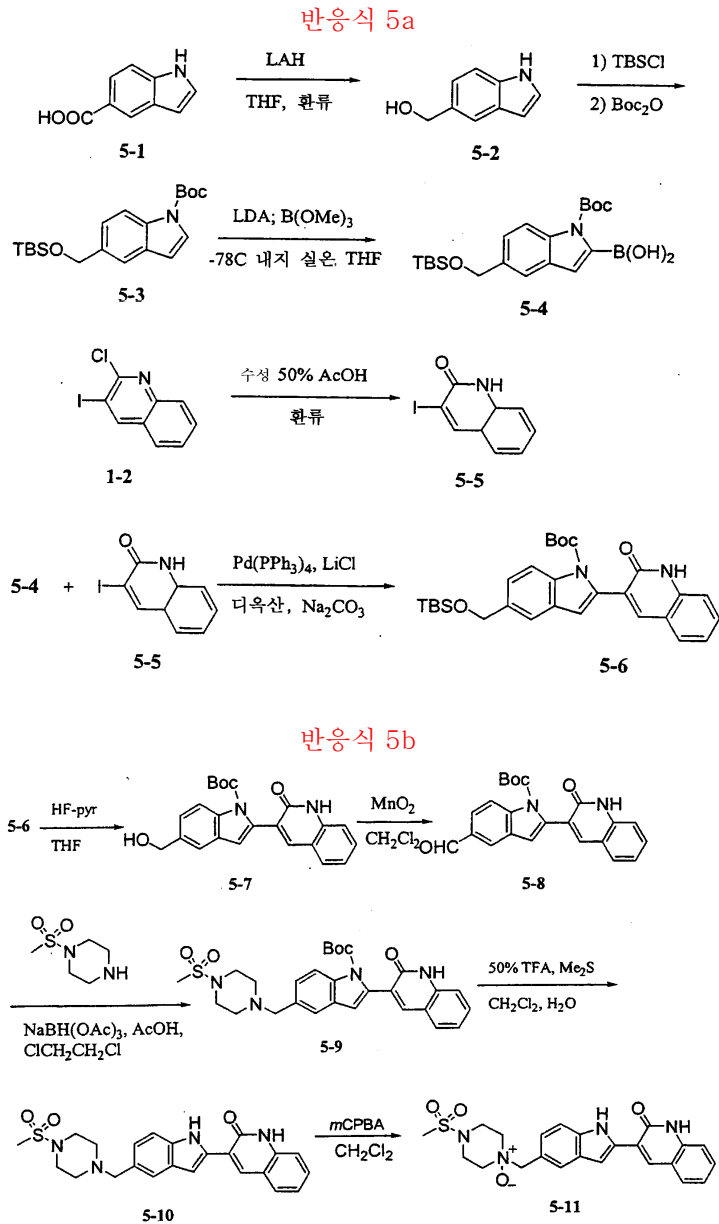
|  |  |   |
|---|--|---|
| 화합물 번호  | 화합물  | R   |
| 4-3   | N-(2-메톡시에틸)-N-(2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)-베타-알라닌       |  |
| 4-4   | 1-(3-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}프로필)-4-피페리딘카복실산              |  |
| 4-5   | 3-[(2S,4R)-4-메톡시-2-({[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}메틸)피롤리디닐]프로판산 |  |

[표 4b]

|      |   |  |
|------|---|--|
| 4-6  | [(2S,4R)-4-메톡시-2-({[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}메틸)피롤리디닐]아세트산            |   |
| 4-7  | 4-[(2S,4R)-4-메톡시-2-({[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}메틸)피롤리디닐]부탄산           |  |
| 4-8  | 1-(3-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}프로필)-3-피페리딘카복실산                       |  |
| 4-9  | [(2-메톡시에틸)(2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)아미노]아세트산                   |  |
| 4-10 | 4-[(2-메톡시에틸)(2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)아미노]부탄산                  |  |
| 4-11 | 1-(2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)-3-피페리딘카복실산                        |  |
| 4-12 | 1-(3-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}프로필)-2-피페리딘카복실산                       |  |
| 4-13 | 1-(2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)-4-피페리딘카복실산                        |  |
| 4-14 | 2-카복시-N-(2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)에탄아미늄 트리플루오로아세테이트            |  |
| 4-15 | N-(2-카복시에틸)-N-(2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)사이클로프로판아미늄 트리플루오로아세테이트 |  |



|      |   |  |
|------|---|--|
| 4-16 | N-사이클로부틸-N-(2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}에틸)-베타-알라닌 |  |
|------|---|--|



(1H-인돌-5-일)-메탄올(5-2)

THF(500ml) 중의 1H-인돌-5-카복실산(5-1, 20.01g, 124mmol)의 기계적 교반 용액에 톨루엔(186ml, 186mmol, 1.5 당량) 중의 1M LAH의 용액을 주위 온도에서 서서히 가한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시키고, 아이스로 급냉시키며, 에틸 아세테이트와 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 사이에 분배한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 분리시키고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공하에 농축시킨다. 조 생성물은 감압하에 정치시키면 고화된다. 조 고체를 헥산(200ml) 및 에틸 아세테이트(10ml)에 현탁시키고, 밤새 교반시키며, 여과하여 수집하고, 공기 건조시켜 목적 생성물을 밝은 갈색 고체로서 수득한다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24(br s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.36(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.23(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20(s, 1H), 6.54(s, 1H), 4.75(s, 2H), 1.68(s, 1H).

5-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(5-3)

디클로로메탄(300ml) 중의 (1H-인돌-5-일)-메탄올(5-2, 16.5g, 112.1mmol)의 교반 용액을 주위 온도에서 디이소프로필에틸아민(39ml, 224.2mmol, 2당량), 3급-부틸디메틸실릴 클로라이드(18.6g, 123.3mmol, 1.1당량) 및 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘(1.37g, 11.2mmol, 0.1당량)으로 연속 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 진공하에 농축시키고, 에틸 아세테이트와 0.5N HCl 사이에 분배한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 분리시키고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 조 실릴 에테르를 밝은 갈색 고체로서 수득한다. 조 생성물 및 디-3급-부틸 디카보네이트(26.9g, 123.3mmol)를 디클로로메탄(300ml)에 용해시키고, 주위 온도에서 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘(1.37g, 11.2mmol)의 존재하에 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 에틸 아세테이트와 0.5N HCl 사이에 분배한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 분리시키고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 조 오일을 수득한다. 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트)하여 5-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(5-3)를 백색 고체로서 수득한다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.47(d, 1H,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.41(s, 1H), 7.15(d, 1H,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.44(d, 1H,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 4.72(s, 2H), 1.56(s, 9H), 0.84(s, 9H), 0.00(s, 6H).

5-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-인돌-1-3급-부틸옥시카보닐인돌-2-보론산(5-4)

테트라하이드로푸란(400ml) 중의 5-(3급-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(5-3, 38.6g, 106.7mmol)의 교반 용액에 테트라하이드로푸란(2M, 80.1ml, 160.1mmol, 1.5당량) 중의 리튬 디이소프로필아미드의 용액을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 가한다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 트리에틸보레이트로 처리하고, 주위 온도 이하로 가온하고, 에틸 아세테이트와 0.5N HCl 사이에 분배한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 분리시키고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 조 고체를 수득한다. 조 생성물을 헥산으로 연마한 다음 여과하고, 공기 건조시켜 목적하는 보론산(5-4)을 백색 분말로서 수득한다.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96(d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.54(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.32(d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.10(s, 1H), 4.82(s, 2H), 1.74(s, 9H), 0.95(s, 9H), 0.11(s, 6H).

3-요오도-1H-퀴놀린-2-온(5-5)

2-클로로-3-요오도퀴놀린(1-2, 30.0g)을 250ml 플라스크에서 중량 측정하고, 50% 수성 아세트산(125ml)에 현탁시킨다. 혼합물을  $100^\circ\text{C}$ 로 가열하고, 조 반응 혼합물을 TLC 분석하여 완결될 때까지 16시간 동안 환류시킨다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 물 200ml로 희석시킨다. 목적 생성물의 현탁액을 수득하여 진공 여과에 의해 분리한 다음, 물(50ml)로 세척한다. 물과 미량의 아세트산을 진공하에 5시간 동안 제거하여 목적하는 퀴놀리논을 황갈색 분말(5-5)로서 수득한다.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.13(br s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.65(d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.54(m, 1H), 7.31(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.20(m, 1H).

5-하이드록시메틸-2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(5-7)

디옥산/2M 수성  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  중의 요오도퀴놀리논(5-5, 10g, 36.9mmol, 1당량), 보론산(5-4, 7.5g, 18.45mmol, 0.5당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(1.71g, 1.48mmol, 0.04당량) 및 염화리튬(4.69g, 110.7mmol, 3당량)의 교반 혼합물을 탈기시키고, 보론산이 박층 크로마토그래피로 검출되지 않을 때까지  $80^\circ\text{C}$ 에서 가열한다. 추가의 보론산(소정 시간에서 0.2당량)을 요오도퀴놀리논(5-5)이 완전히 소비될 때(보론산(5-4) 총 1.5당량이 요구된다)까지 반응 혼합물에 가한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$  사이에 분배한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 분리시키고,  $\text{MgSO}_4$

로 건조시키고, 진공하에 농축시킨다. 조 오일(5-6)을 테트라하이드로푸란(100ml)에 용해시키고, PEG 병으로 옮기고, 0°C에서 HF-피리딘(15ml)으로 처리하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 사이에 분배한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 분리시키고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공하에 농축시킨다. 조 고체를 에틸 아세테이트와 헥산으로 연마하고, 여과하여 수집하고, 공기 건조시켜 목적하는 생성물(5-7)을 밝은 황색 고체로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.1(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.03(d, 1H, J=8.5Hz), 7.74(d, 1H, J=7.5Hz), 7.55(s, 1H), 7.52(t, 1H, J=7.5Hz), 7.35(d, 1H, J=8.5Hz), 7.30(d, 1H, J=7.5Hz), 7.22(t, 1H, J=7.5Hz), 6.77(s, 1H), 5.21(t, 1H, J=5.5Hz), 4.60(d, 2H, J=5.5Hz), 1.35(s, 9H).

5-포르밀-2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(5-8)

예비 활성화시킨 MnO<sub>2</sub>(34.5g, 15당량) 및 알콜(5-7, 10.32g, 1.0당량)을 1L 플라스크에서 중량 측정하고, 무수 디클로로메탄(500ml)에 현탁시킨다. 반응 혼합물을 45°C로 가열하고, 1시간 후 박층 크로마토그래피에 의해 완결시킨다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 산화망간(들)을 진공 여과로 제거한다. 여과지 상의 생성된 산화물 패드를 뜨거운 THF로 연마하고, 용매를 진공하에 여과하여 산화물로부터 모든 생성물을 제거한다. 수득되는 여액을 진공하여 농축시켜 조 알데하이드를 황색 고체로서 수득한다. 당해 고체를 메탄올(10ml) 및 에틸 아세테이트(15ml)로 연마한 다음, 진공 여과하여 순수한 산물을 분리한다. 밝은 황색 알데하이드를 진공하에 건조시킨다(5-8).

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.15(s, 1H), 10.08(s, 1H), 8.26(d, 1H, J=1.5Hz), 8.24(d, 1H, J=8.5Hz), 8.15(s, 1H), 7.90(dd, 1H, J=8.5, 1.5Hz), 7.77(d, 1H, J=7.5Hz), 7.55(m, 1H), 7.37(d, 1H, J=8.5Hz), 7.24(m, 1H), 7.01(s, 1H).

5-(4-메탄설폰닐-피페라진-1-일메틸)-2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(5-9)

디클로로에탄(400ml) 중의 알데하이드(5-8, 2.01g, 5.15mmol, 1당량) 및 N-메탄설폰닐피페라진 아세트산 염(4.62g, 20.60mmol, 4당량)의 교반 용액에 주위 온도에서 아세트산(1.2ml)을 가한다. 반응 혼합물을 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드로 처리하고, 3시간 동안 교반한다. 반응을 76% 전환시에 중단시키고, MgSO<sub>4</sub> 및 수화물 추가의 1g으로 처리한다. 1시간 동안 추가로 교반시킨 후, 반응이 완결된다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 사이에 분배한다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 1회 세척한 다음 염수로 세척하고, 분리시키고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켜 진공하에 농축시킨다. 조 고체를 디메틸포름아미드에 용해시키고, 활성탄으로 처리한다. 여과물 용액(셀라이트)을 시럽으로 농축시키고, 메탄올(100ml)로 신속히 연마한다. 생성되는 고체를 여과하여 수집하고, 디메틸포름아미드에 재용해시키고, 시럽으로 농축시키고, 메탄올(100ml)로 연마하고, 여과하여 수집하고, 진공 건조시켜 5-(4-메탄설폰닐-피페라진-1-일메틸)-2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(5-9)를 백색 분말로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.06(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.04(d, 1H, J=8.5Hz), 7.74(d, 1H, J=8.0Hz), 7.55(s, 1H), 7.53(dt, 1H, J=8.0, 1.5Hz), 7.35(d, 1H, J=8.5Hz), 7.30(dd, 1H, J=8.5, 1.5Hz), 7.22(t, 1H, J=7.5Hz), 6.76(s, 1H), 3.62(s, 2H), 3.16(m, 4H), 2.87(s, 3H), 2.48(m, 4H), 1.35(s, 9H).

3-[5-(4-메탄설폰닐-피페라진-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온(5-10)

디클로로메탄(40ml) 중의 5-(4-메탄설폰닐-피페라진-1-일메틸)-2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(5-9, 1.02g, 1.863mmol), 디메틸설파이드(1.2ml), 물(0.6ml) 및 TFA(40ml)의 혼합물을 1.5시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 에틸 아세테이트와 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 사이에 분배한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 분리시키고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공하에 농축시킨다. 생성되는 조 고체를 역상 액체 크로마토그래피(존재하는 0.1% TFA와 함께 H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 구배)로 정제하여 화합물(5-10)의 트리플루오로아세트산 염을 수

득한다. 목적하는 생성물을 함유하는 모든 분획을 에틸 아세테이트와 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$  사이에 분배한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 분리시키고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 3-[5-(4-메탄설폰닐-피페라진-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온(5-10)을 밝은 황색 고체로서 수득한다.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.07(s, 1H), 11.54(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.73(d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.52(t, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.47-7.46(m, 2H), 7.38(d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.29(br s, 1H), 7.25(t, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.08(d, 1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 3.57(s, 2H), 3.11(m, 4H), 2.87(s, 3H), 2.48(m, 4H).

3-[5-(4-메탄설폰닐-1-옥시-피페라진-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온(5-11)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (125ml) 중의 화합물(5-10)(50g, 0.11mmol, 1당량)의 용액을 주위 온도에서 mCPBA(70%, 35mg, 0.143mmol)로 처리한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 진공하에 농축시킨다. 생성되는 조 고체를 역상 액체 크로마토그래피(존재하는 0.1% TFA와 함께  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  구배)로 정제하여 화합물(5-11)의 트리플루오로아세트산 염을 수득한다.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.57(s, 1H), 12.22(s, 1H), 11.86(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.79(bs, 1H), 7.74(d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.64(d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.54(m, 1H), 7.40(m, 2H), 7.28(m, 2H), 4.97(s, 2H), 3.85(t, 2H,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 3.73(d, 2H,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 3.61(d, 2H,  $J=12.5\text{Hz}$ ), 3.34(t, 2H,  $J=11.9\text{Hz}$ ), 3.04(s, 3H).

다음 표 5의 화합물(5-12) 내지 화합물(5-65)[화합물(5-15, 16, 18, 29, 30 및 31)은 제외]을 위에 기재한 프로토콜의 단순한 변형에 의해 제조한다. 선택된 스펙트럼은 다음과 같다:

**5-14**,  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.18(s, 1H), 11.52(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.73(d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.52(dt, 1H,  $J=8.5, 1.0\text{Hz}$ ), 7.46(d, 1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.45(s, 1H), 7.38(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.29(s, 1H), 7.25(t, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.08(dd, 1H,  $J=8.0, 1.0\text{Hz}$ ), 3.55(s, 2H), 3.42(m, 4H), 2.38(m, 2H), 2.32(m, 2H), 1.97(s, 3H). **5-20**,  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.16(s, 1H), 11.53(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.73(d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.52(dt, 1H,  $J=8.5, 1.0\text{Hz}$ ), 7.46(d, 1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.45(s, 1H), 7.38(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.29(s, 1H), 7.25(t, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.08(dd, 1H,  $J=8.0, 1.0\text{Hz}$ ), 3.61(s, 2H), 3.42(m, 2H), 2.83(s, 3H), 2.54-2.50(m, 6H). **5-23**,  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.15(br s, 1H), 11.51(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.73(d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.52(dt, 1H,  $J=8.5, 1.0\text{Hz}$ ), 7.45(d, 1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.44(s, 1H), 7.38(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.29(s, 1H), 7.25(t, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.08(dd, 1H,  $J=8.0, 1.0\text{Hz}$ ), 3.48(s, 2H), 2.68(m, 4H), 2.52(s, 1H), 2.30(m, 4H). **5-37**,  $^1\text{H NMR}$ (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.16(br s, 1H), 11.53(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.73(d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.52(dt, 1H,  $J=8.5, 1.0\text{Hz}$ ), 7.47(d, 1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.46(s, 1H), 7.38(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.29(d, 1H,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 7.25(t, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.08(dd, 1H,  $J=8.0, 1.0\text{Hz}$ ), 4.51(t, 1H,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.06(d, 1H,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.55(s, 2H), 3.46(m, 2H), 3.32(m, 2H), 2.36(m, 4H).

설폰아미드(5-15 및 5-16)는 상응하는 2급 아민으로부터 제조한다[화합물(5-12) 및 화합물(5-13)을 각각 디클로로메탄 중의 메탄설폰닐 클로라이드 및 디이소프로필에틸아민으로 주위 온도에서 처리함으로써].

카복실산(5-18, 29, 30 및 31)은 가수분해(90°C에서  $\text{NaOH}/\text{EtOH}$ )에 의해 모 에스테르(각각, 5-17, 26, 27 및 28)로부터 합성할 수 있다; 출발 에스테르(5-28, 57mg, 124mmol)를  $\text{EtOH}$ (1ml) 및 1N  $\text{NaOH}$ (1ml)에 용해시킨다. 혼합물을 90°C로 가열한다. 반응은 LC/MS로 모니터링한다. 출발 물질은 7시간 동안 교반시킨 후 모두 생성물로 전환된다. 반응 혼합물을 응축시키고, 잔사를 트리플루오로아세트산에 용해시킨다. 과량의 트리플루오로아세트산을 회전 증발기 상에서 제거한다. 잔사를 물에 용해시키고, 당해 물질을 원심분리시킨다. 물을 경사 분리하고, 고체를 순도에 대해 HPLC로 분석한다. 생성물(5-31)은 황색 고체로서 분리된다.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.06(s, 1H), 11.77(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.60-7.52(m, 3H), 4.3(bs, 1H), 2.24(m, 4H), 2.15(m, 4H), 1.12(bs, 3H).

[표 5a]

| 화합물 번호 | 구조 | 화합물 명칭  |
|--------|----|---|
| 5-12   |    | 3-(5-사이클로프로필아미노에틸-1H-인돌-2-일)-1H-퀴놀린-2-온   |
| 5-13   |    | 3-{5-[(2-메톡시-에틸아미노)-에틸]-1H-인돌-2-일}-1H-퀴놀린-2-온                                   |
| 5-14   |    | 3-[5-(4-아세틸-피페라진-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온                                   |
| 5-15   |    | N-사이클로프로필-N-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-메탄설포나미드                    |
| 5-16   |    | N-(2-메톡시-에틸)-N-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-메탄설포나미드                 |
| 5-17   |    | 3-{(2-메톡시-에틸)-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-아미노}-프로피온산 메틸 에스테르       |
| 5-18   |    | (2-카복시-에틸)-(2-메톡시-에틸)-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-암모늄; 트리플루오로아세테이트 |

[표 5b]

|      |  |  |
|------|--|--|
| 5-19 |  | 3-[5-(1-옥소-1,4-티오모르폴린-4-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온     |
| 5-20 |  | 3-[5-(4-메틸-5-옥소-[1,4]디아제판-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온 |
| 5-21 |  | 3-[5-(3-(R)-하이드록시-피롤리딘-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온    |
| 5-22 |  | 3-[5-(1,1-디옥소-1,4-티오모르폴린-4-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온  |
| 5-23 |  | 3-(5-피페라진-1-일메틸-1H-인돌-2-일)-1H-퀴놀린-2-온                  |
| 5-24 |  | 3-[5-(3,5-디메틸-피페라진-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온        |

|      |  |  |
|------|--|--|
| 5-25 |  | 3-[5-[4-(2-메탄설포닐-에틸)-피페라진-1-일메틸]-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온                     |
| 5-26 |  | 3-[4-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-피페라진-1-일]-프로피온산 에틸 에스테르      |
| 5-27 |  | 2-메틸-3-[4-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-피페라진-1-일]-프로피온산 메틸 에스테르 |

[표 5c]

|      |  |  |
|------|--|--|
| 5-28 |  | 3-[4-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-피페라진-1-일]-부티르산 메틸 에스테르                       |
| 5-29 |  | 4-(2-카복시-에틸)-1-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-피페라진-1-이움; 2,2,2-트리플루오로-아세테이트      |
| 5-30 |  | 4-(2-카복시-프로필)-1-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-피페라진-1-이움; 2,2,2-트리플루오로-아세테이트     |
| 5-31 |  | 4-(2-카복시-1-메틸-에틸)-1-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-피페라진-1-이움; 2,2,2-트리플루오로-아세테이트 |
| 5-32 |  | 3-[5-(4-아세틸-[1,4]디아제판-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온   |
| 5-33 |  | 3-(5-[1,4]디아제판-1-일메틸)-1H-인돌-2-일)-1H-퀴놀린-2-온  |
| 5-34 |  | 3-[5-(4-메탄설포닐-[1,4]디아제판-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온                                       |

[표 5d]

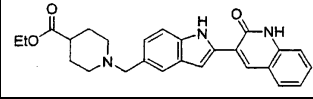
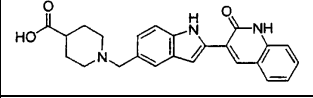
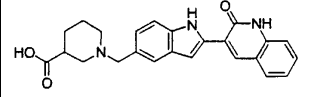
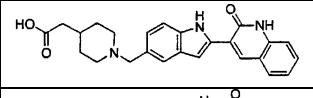
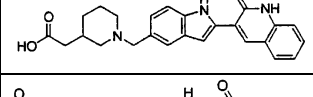
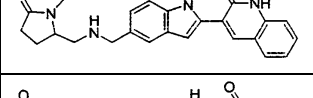
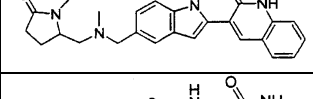
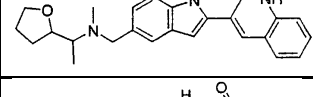
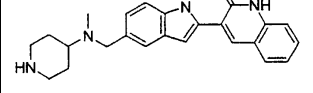
|      |  |   |
|------|--|---|
| 5-35 |  | 3-옥소-1-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-피페라진-1-이움; 2,2,2-트리플루오로-아세테이트 |
|------|--|---|

|      |  |   |
|------|--|---|
| 5-36 |  | 3-[5-(3-아미노-피롤리딘-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온                       |
| 5-37 |  | 3-{5-[4-(2-하이드록시-에타노일)-피페라진-1-일메틸]-1H-인돌-2-일}-1H-퀴놀린-2-온            |
| 5-38 |  | 3-{5-[4-(2-하이드록시-3-메톡시-프로필)-피페라진-1-일메틸]-1H-인돌-2-일}-1H-퀴놀린-2-온       |
| 5-39 |  | N-메틸-N-{1-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-피롤리딘-3-일}-아세트아미드 |
| 5-40 |  | 3-(5-{[4-(아미노아세틸)-1-피페라지닐]메틸}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀린                  |
| 5-41 |  | N-{1-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-피롤리딘-3-일}-아세트아미드      |

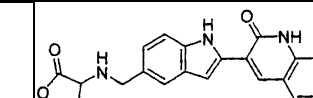
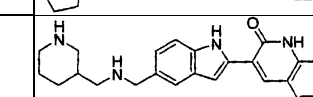
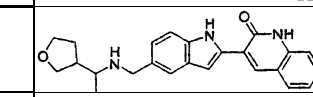
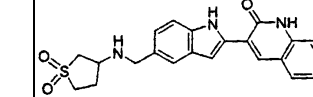
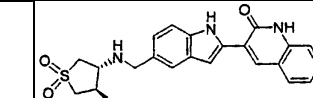
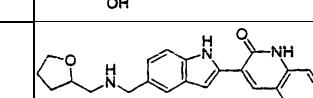
[표 5e]

|      |  |  |
|------|--|--|
| 5-42 |  | 3-[5-(3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일메틸)-1H-인돌-2-일]-1H-퀴놀린-2-온                     |
| 5-43 |  | 4-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-피페라진-1-카복실산 디메틸아미드        |
| 5-44 |  | 3-{5-[4-(2-아미노-2-메틸-프로파노일)-피페라진-1-일메틸]-1H-인돌-2-일}-1H-퀴놀린-2-온         |
| 5-45 |  | N-{1-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]피롤리딘-3-일}-메탄설폰아미드       |
| 5-46 |  | N-메틸-N-{1-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-퀴놀린-3-일)-1H-인돌-5-일메틸]-피롤리딘-3-일}-메탄설폰아미드 |
| 5-47 |  | 3-(5-{[(3R)-테트라하이드로-3-푸라닐아미노]메틸}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀린                |
| 5-48 |  | 3-(5-{[4-아세틸-1-피페리디닐]메틸}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀린                        |
| 5-49 |  | 3-(5-{[4-(메틸설폰닐)-1-피페리디닐]메틸}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀린                    |

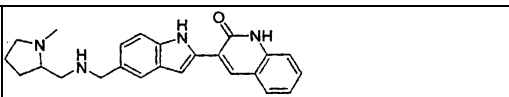
[표 5f]

|      |   |   |
|------|---|---|
| 5-50 |    | 에틸-1-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]메틸)-4-피페리딘카복실레이트   |
| 5-51 |    | 1-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]메틸)-4-피페리딘카복실산        |
| 5-52 |    | 1-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]메틸)-3-피페리딘카복실산        |
| 5-53 |    | (1-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]메틸)-4-피페리디닐)아세트산     |
| 5-54 |    | (1-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]메틸)-3-피페리디닐)아세트산     |
| 5-55 |    | 3-[5-({[(1-메틸-5-옥소-2-피롤리디닐)메틸]아미노}메틸)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논   |
| 5-56 |    | 3-[5-({메틸[(1-메틸-5-옥소-2-피롤리디닐)메틸]아미노}메틸)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논 |
| 5-57 |  | 3-(5-{[메틸(1-테트라하이드로-2-푸라닐)에틸]아미노}메틸)-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논    |
| 5-58 |  | 3-(5-{[메틸(4-피페리디닐)아미노}메틸]-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논               |

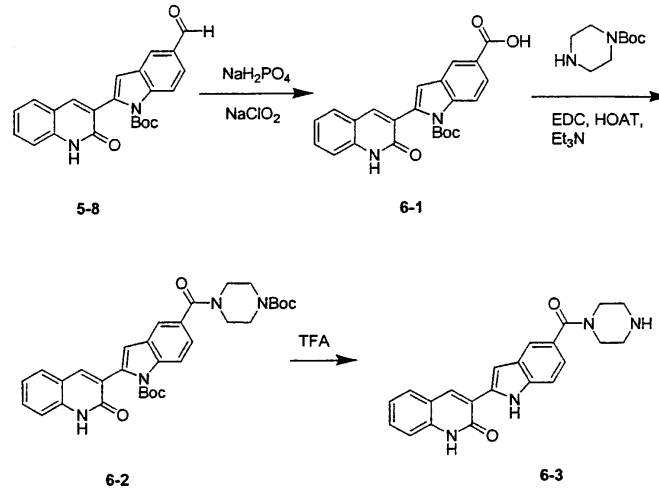
[표 5g]

|      |   |  |
|------|---|--|
| 5-59 |  | 3-(5-{[2-옥소테트라하이드로-3-푸라닐]아미노}메틸)-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논                       |
| 5-60 |  | 3-(5-{[(3-피페리디닐)메틸]아미노}메틸)-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논                             |
| 5-61 |  | 3-(5-{[(1-테트라하이드로-3-푸라닐)에틸]아미노}메틸)-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논                     |
| 5-62 |  | 3-(5-{[(1,1-디옥사이도테트라하이드로-3-티에닐)아미노}메틸]-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논                 |
| 5-63 |  | 3-(5-{[({3R,4R}-4-하이드록시-1,1-디옥사이도테트라하이드로-3-티에닐)아미노}메틸]-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논 |
| 5-64 |  | 3-(5-{[(테트라하이드로-2-푸라닐)에틸]아미노}메틸)-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논                       |



|      |   |  |
|------|---|--|
| 5-65 |  | 3-(5-{{{1-메틸-2-피롤리딘}메틸}아미노}메틸}-1H-인돌-2-일)-2-(1H)-퀴놀린 |
|------|---|--|

반응식 6



2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-카복실산(6-1)

THF와 t-BuOH의 혼합물(4:1) 중의 2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-카복실알데하이드(5-8, 500mg, 1.29mmol, 1당량)의 용액을 2-메틸 부텐(8ml), 일염기성 인산나트륨의 수용액(0.14M, 355.2mg, 2.57mmol, 2.00당량) 및 아염소산나트륨(232.8mg, 2.57mmol, 2.00당량)으로 처리한다. 추가의 고체 일염기성 인산나트륨(380mg, 2.76mmol, 2.14당량) 및 아염소산나트륨(300mg, 3.32mmol, 2.57당량)을 2.5시간에 걸쳐 2개의 동일한 분획으로 가한다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 EtOAc(60ml)에 용해시킨 다음, 10% 아황산나트륨 수용액과 10% 황산수소칼륨 수용액(2×50ml)의 혼합물(25:1)로 2회 세척한다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 수성 층 중의 침전물과 합하고, 여과하고, 건조시켜 2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-카복실산(6-1)을 회백색 고체로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO) δ 12.13(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.14(m, 3H), 7.95(d, 1H, J=7.8Hz), 7.76 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.54 (t, 1H, J=7.8), 7.36 (d, 1H, J=7.8), 7.24 (t, 1H, J=7.8), 1.36 (s, 9H).

3급-부틸 5-{{[4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐]카보닐}-2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(6-2)

DMF(5ml) 중의 2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-카복실산(6-1, 130mg, 0.321mmol, 1당량), 3급-부틸 1-피페라진 카복실레이트(71.8mg, 0.39mmol, 1.20당량), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(73.5mg, 0.39mmol, 1.20당량), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(52.5mg, 0.39mmol, 1.20당량) 및 트리에틸아민(112μl, 0.80mmol, 2.50당량)의 용액을 20시간 동안 교반한다. 당해 용액을 EtOAc(3×100ml)와 물(120ml) 사이에 분배한다. 합한 유기 층을 염수(200ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 농축시켜 3급-부틸 5-{{[4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐]카보닐}-2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(6-2)를 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.51 (t, 1H, J=7.1Hz), 7.41 (d, 1H, J=6.6Hz), 7.40 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.25 (t, 1H, J=7.2Hz), 6.73 (s, 1H), 3.55-3.35 (br m, 8H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (s, 9H).

3-[5-(1-피페라지닐카보닐)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논(6-3)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>와 트리플루오로아세트산(40ml)의 혼합물(1:1) 중의 3급-부틸 5-[[4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐]카보닐]-2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(6-2, 213mg, 0.373mmol, 1당량)의 용액을 3방울의 DMSO 및 H<sub>2</sub>O로 처리하고, 생성되는 혼합물을 45분 동안 가열 환류시킨다. 당해 용액을 농축시키고, 잔사를 톨루엔과 메탄올(100ml)의 혼합물(90:10)을 사용하여 물의 공비 제거에 의해 건조시킨다. 이어서, 역상 크로마토그래피(존재하는 0.1% TFA와 함께 H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 구배)로 정제하여 3-[5-(1-피페라지닐카보닐)-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논(6-3)을 TFA 염(갈색 고체)으로서 수득한다.

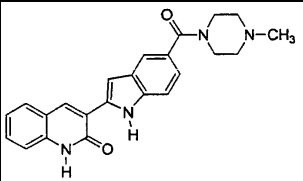
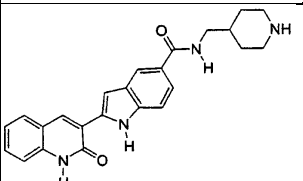
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.54 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.25 (m, 2H), 3.86-3.15 (br m, 8H).

다음 표 6의 화합물(6-4) 내지 화합물(6-22)은 위에 기재한 프로토콜의 단순한 변형에 의해 제조한다. 선택된 스펙트럼은 다음과 같다:

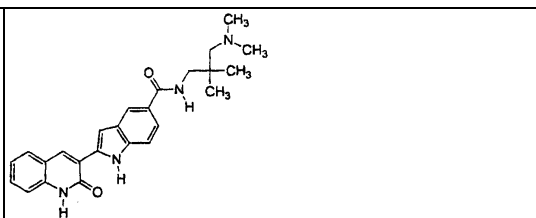
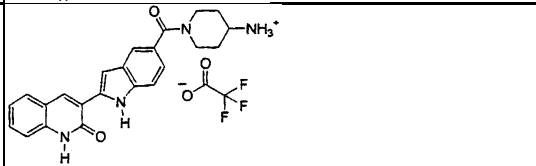
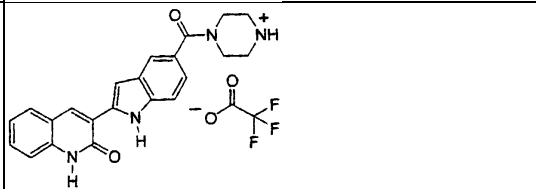
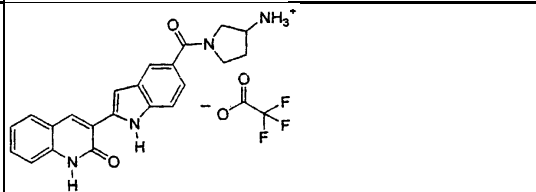
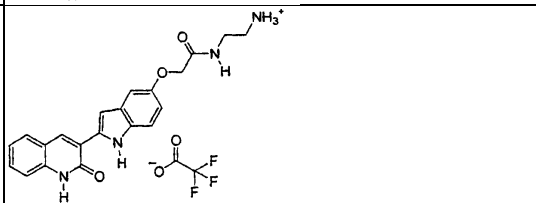
6-4, <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.21 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.63 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.60 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.15 (d, 1H, J=8.3Hz), 3.53 (br m, 4H), 2.33 (br m, 4H), 2.21 (s, 3H).

6-5, <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.79 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (br t, 1H, J=6Hz), 8.13 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.65 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.55 (d, 1H, 8.8Hz), 7.53 (t, 1H, J=8.3Hz), 7.40 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8.3Hz), 3.17 (br t, 2H, J=5.7Hz), 3.07 (br d, 2H, J=12.9Hz), 2.59 (m, 2H), 1.71 (br m, 3H), 1.17 (m, 2H).

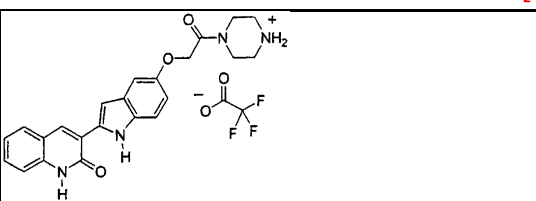
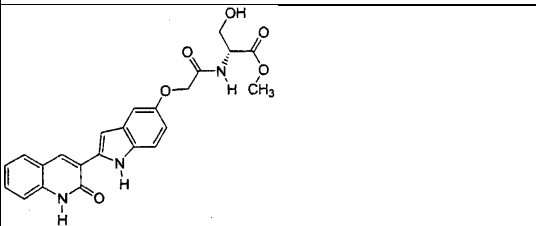
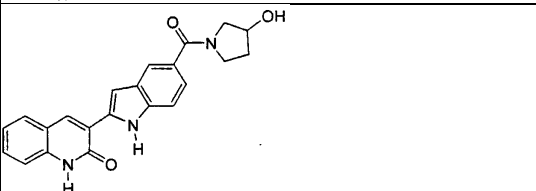
[표 6a]

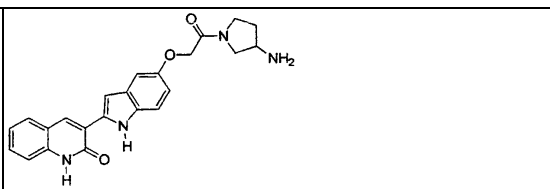
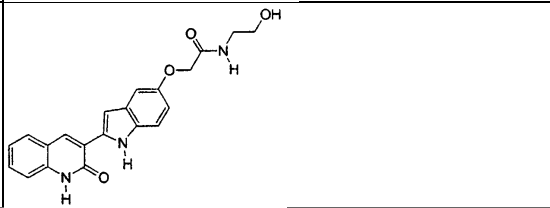
| 화합물 번호 | 구조  | 화합물 명칭  |
|--------|---|---|
| 6-4    |  | 3-[5-[(4-메틸-1-피페라지닐)카보닐]-1H-인돌-2-일]-2(1H)-퀴놀리논        |
| 6-5    |  | 2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-N-(4-피페리디닐메틸)-1H-인돌-5-카복사미드 |

[표 6b]

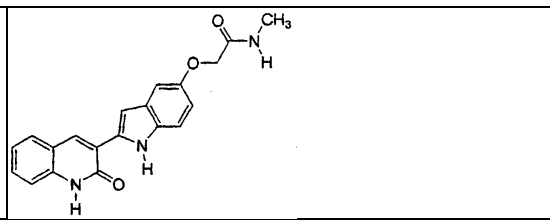
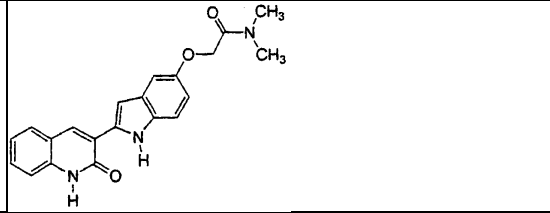
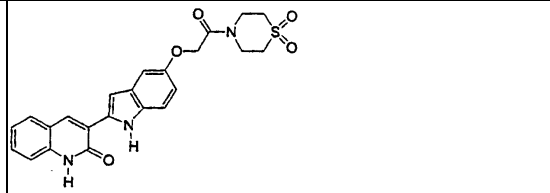
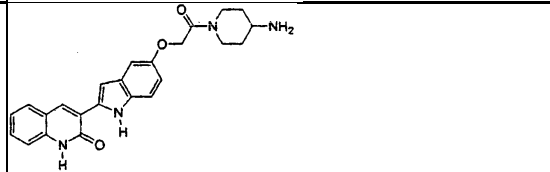
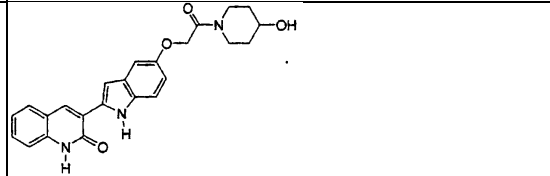
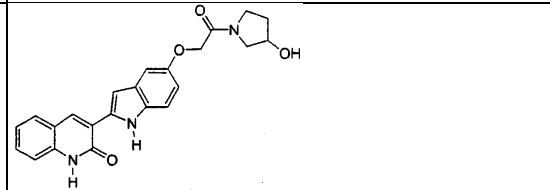
|      |  |  |
|------|--|--|
| 6-6  |   | N-[3-(디메틸아미노)-2,2-디메틸프로필]-2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-카복사미드      |
| 6-7  |   | 1-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]카보닐)-4-피페리딘아미늄 트리플루오로아세테이트     |
| 6-8  |   | 1-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]카보닐)피페라진-4-이움 트리플루오로아세테이트      |
| 6-9  |   | 1-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]카보닐)-3-피롤리딘아미늄 트리플루오로아세테이트     |
| 6-10 |  | 2-([([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시)아세틸)아미노]에탄아미늄 트리플루오로아세테이트 |

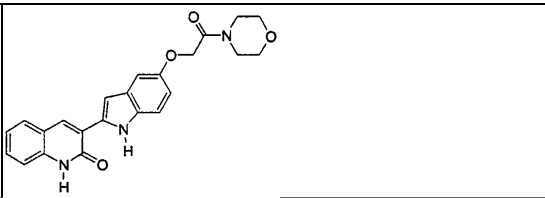
[표 6c]

|      |   |  |
|------|---|--|
| 6-11 |  | 1-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시)아세틸)피페라진-4-이움 트리플루오로아세테이트       |
| 6-12 |  | 메틸 (2R)-3-하이드록시-2-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시)아세틸)아미노]프로파노에이트 |
| 6-13 |  | 3-{5-[(3-하이드록시-1-피롤리디닐)카보닐]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논                          |

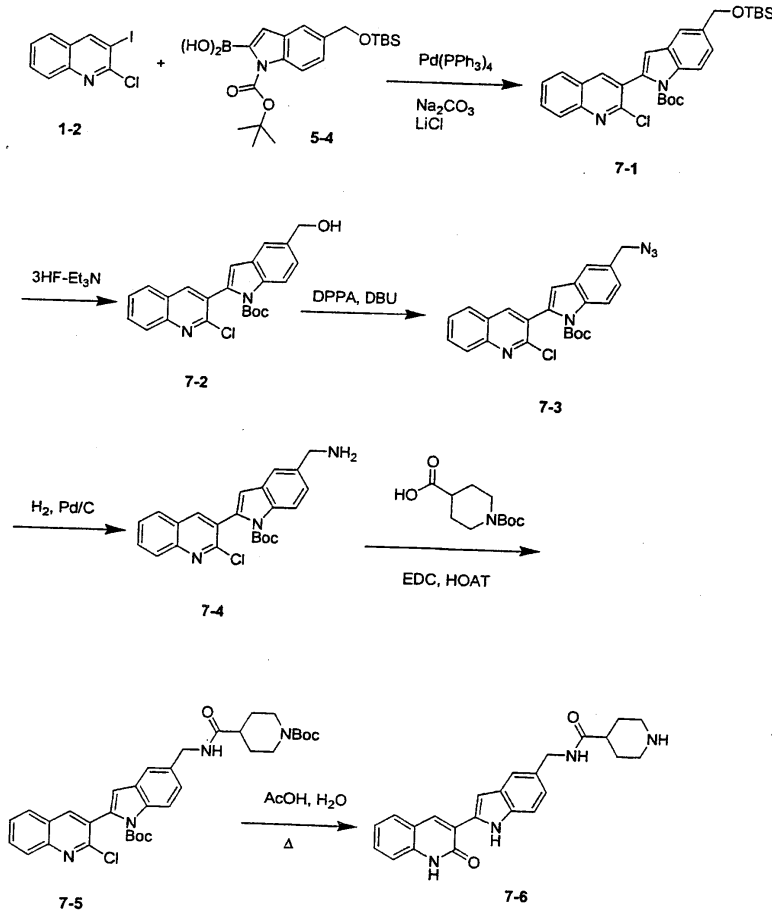
|      |   |   |
|------|---|---|
| 6-14 |  | 3-{5-[2-(3-아미노-1-피롤리디닐)-2-옥소에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논          |
| 6-15 |  | N-(2-하이드록시에틸)-2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}아세트아미드 |

[표 6d]

|      |   |  |
|------|---|--|
| 6-16 |   | N-메틸-2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}아세트아미드       |
| 6-17 |  | N,N-디메틸-2-{[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]옥시}아세트아미드    |
| 6-18 |  | 3-{5-[2-(1,1-디옥사이드-4-티오모르폴리닐)-2-옥소에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논 |
| 6-19 |  | 3-{5-[2-(4-아미노-1-피페리디닐)-2-옥소에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논       |
| 6-20 |  | 3-{5-[2-(4-하이드록시-1-피페리디닐)-2-옥소에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논     |
| 6-21 |  | 3-{5-[2-(3-하이드록시-1-피롤리디닐)-2-옥소에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논     |

|      |   |   |
|------|---|---|
| 6-22 |  | 3-{5-[2-(4-모르폴리닐)-2-옥소에톡시]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀린 |
|------|---|---|

반응식 7



3급-부틸 5-((3급-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-2-(2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(7-1)

1-(3급-부톡시카보닐)-5-((3급-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-1H-인돌-2-일보론산(5-4, 5.60g, 13.8mmol, 2.00당량)을 디옥산(50ml) 중의 2-클로로-3-요오도퀴놀린(1-2, 2.00g, 6.91mmol, 1당량), 염화리튬(0.878g, 20.7mmol, 3.00당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.400g, 0.346mmol, 0.0500당량) 및 탄산나트륨 수용액(2M, 10.4ml, 20.7mmol, 3.00당량)의 탈산소화 용액에 8시간에 걸쳐 80°C에서 4개의 분획으로 가하고, 생성되는 혼합물을 12시간 동안 추가로 가열한다. 반응 혼합물을 냉각시킨 다음, 염수와 에틸 아세테이트(2×200ml) 사이에 분배한다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시킨다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(먼저 100% 헥산, 헥산 중의 50% EtOAc로 구배)로 정제하여 3급-부틸 5-((3급-부틸(디메틸)실릴]옥시)메틸)-2-(2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(7-1)를 무색 오일로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (d, 1H, J=8.0Hz), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.87 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.77 (br t, 1H, J=8.0Hz), 7.61 (br t, 1H, J=8.0Hz), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.55 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 1.27 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

3급-부틸 2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-5-(하이드록시메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(7-2)

아세트니트릴(100ml) 중의 3급-부틸 5-({[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(7-1, 2.50g, 4.78mmol, 1당량) 및 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드(3.89ml, 23.9mmol, 5.00당량)의 용액을 50℃에서 3시간 동안 가열시킨다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액과 에틸 아세테이트(2×100ml) 사이에 주의하여 분배한다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 3급-부틸 2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-5-(하이드록시메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(7-2)를 황갈색 발포체로서 수득한다.

$^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.87 (d, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.78 (br t, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.63 (s, 1H), 7.62 (br t, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.41 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.66 (s, 1H), 4.82 (d, 2H,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 1.81 (br s, 1H), 1.27 (s, 9H).

3급-부틸 5-(아지도메틸)-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(7-3)

1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(0.400ml, 2.69mmol, 1.10당량)을 THF(20ml) 중의 3급-부틸 2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-5-(하이드록시메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(7-2, 1.00g, 2.45mmol, 1당량) 및 디페닐포스포릴 아지드(0.580ml, 2.69mmol, 1.10당량)의 용액에 0℃에서 2분에 걸쳐 적가한다. 생성되는 혼합물을 23℃로 가온하고, 20시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액과 에틸 아세테이트(2×75ml) 사이에 분배한다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시킨다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(100% 헥산, 헥산 중의 50% EtOAc로 구배)로 정제하여 3급-부틸 5-(아지도메틸)-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(7-3)를 무색 오일로서 수득한다.

$^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.88 (d, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.79 (br t, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.62 (br t, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.58 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H,  $J=8.6, 1.5\text{Hz}$ ), 6.68 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 1.27 (s, 9H).

3급-부틸 5-(아미노메틸)-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(7-4)

EtOAc(50ml) 중의 3급-부틸 5-(아지도메틸)-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(7-3, 730mg, 1.68mmol)와 10% Pd/C(146mg)의 혼합물을 수소 벌룬하에 23℃에서 2시간 동안 교반한다. 촉매를 여과하고, EtOAc(50ml)로 세척한다. 합한 여액을 농축시켜 3급-부틸 5-(아미노메틸)-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(7-4)를 백색 발포체로서 수득한다.

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.86 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.78 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.61 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.56 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 6.64 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 1.27 (s, 9H).

3급-부틸 5-([1-(3급-부톡시카보닐)-4-피페리디닐]카보닐)아미노메틸]-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(7-5)

DMF(5ml) 중의 3급-부틸 5-(아미노메틸)-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(7-4, 204mg, 0.5mmol, 1당량), HOAT(68mg, 0.5mmol, 1당량), 트리에틸아민(101mg, 1.0mmol, 2당량), EDC(144mg, 0.75mmol, 1.5당량) 및 1-BOC-피페리딘-4-카복실산(126mg, 0.55mmol, 1.1당량)의 용액을 주위 조건하에 18시간 동안 교반한다. 반응물을 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트와 포화  $\text{NaHCO}_3$  수용액 사이에 분배한다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켜 3급-부틸 5-([1-(3급-부톡시카보닐)-4-피페리디닐]카보닐)아미노메틸]-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(7-5)를 백색 발포체로서 수득한다.

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.85 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.76 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.59 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.49 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 6.61 (s, 1H), 4.48 (d, 2H,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.12 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.25 (s, 9H).

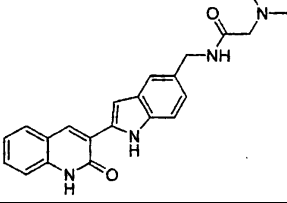
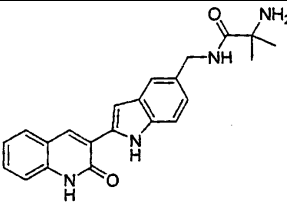
N-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]메틸)-4-피페리딘 카복스아미드(7-6)

50% 수성 아세트산(20ml) 중의 3급-부틸 5-[(1-(3급-부톡시카보닐)-4-피페리딘)-카보닐]아미노메틸]-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(7-5, 310mg, 0.5mmol)의 용액을 100℃에서 18시간 동안 가열한다. 반응물을 농축시키고, 잔사를 메탄올과 1N NaOH 수용액의 혼합물(1:1)에 용해시킨다. 당해 용액을 주위 조건하에 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 역상 액체 크로마토그래피(존재하는 0.1% TFA와 함께 H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 구배)로 정제하여 N-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]메틸)-4-피페리딘 카복스아미드(7-6)의 트리플루오로아세트산 염을 황색 고체로서 수득한다.

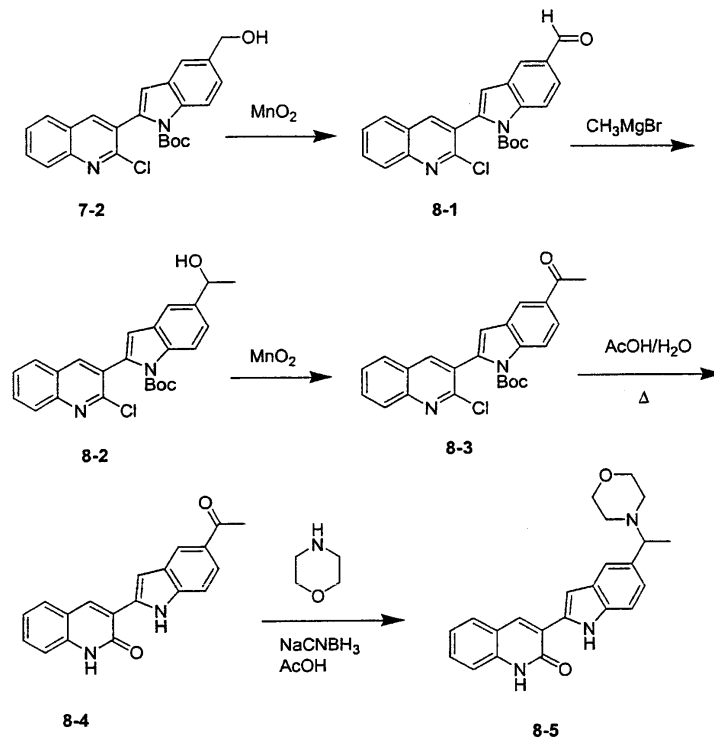
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.20 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 8.53 (b s, 2H), 8.41 (t, 1H, J=5Hz), 7.72 (d, 1H, J=8Hz), 7.52 (t, 1H, J=8Hz), 7.46 (d, 1H, J=8Hz), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8Hz), 7.29 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, J=8Hz), 7.01 (dd, 1H, J=8, 2Hz), 4.33 (d, 2H, J=5Hz), 3.32 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.78 (m, 2H).

다음 표 7의 화합물(7-7) 및 화합물(7-8)을 위에 기재한 프로토콜의 단순한 변형에 의해 제조한다.

**[표 7]**

| 화합물 번호 | 구조  | 화합물 명칭   |
|--------|---|--|
| 7-7    |   | 2-(디메틸아미노)-N-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]메틸)아세트아미드 |
| 7-8    |  | 2-아미노-2-메틸-N-([2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]메틸)프로판아미드 |

반응식 8



3급-부틸 2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-5-포르밀-1H-인돌-1-카복실레이트(8-1)

디클로로메탄(100ml) 중의 3급-부틸 2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-5-(하이드록시메틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(7-2, 800mg, 1.96mmol, 1당량)와 MnO<sub>2</sub>(850mg, 9.8mmol, 5.00당량)의 혼합물을 1.5시간 동안 가열 환류시킨다. MnO<sub>2</sub>(700mg, 8.05mmol, 4.10당량)을 추가로 가하고, 1시간 동안 계속 가열한다. 촉매를 여과하고, 디클로로메탄(100ml)으로 세척한다. 합한 여액을 농축시켜 3급-부틸 2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-5-포르밀-1H-인돌-1-카복실레이트(8-1)를 백색 발포체로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.11 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=1.0Hz), 8.09 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.95 (dd, 1H, J=8.8, 1.7Hz), 7.89 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.81 (br t, 1H, J=7.6Hz), 7.64 (br t, 1H, J=7.5Hz), 6.80 (s, 1H), 1.27 (s, 9H).

3급-부틸 2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-5-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-1-카복실레이트 (8-2)

THF(3M, 0.85ml, 2.56mmol, 1.3당량) 중의 메틸마그네슘 브로마이드의 용액을 THF(25ml) 중의 2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-5-포르밀-1H-인돌-1-카복실레이트(8-1, 800mg, 2.0mmol, 1당량)의 용액에 0℃에서 가하고, 생성되는 혼합물을 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 인산염 완충액(pH 7)과 에틸 아세테이트(2×100ml) 사이에 분배한다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시킨다. 잔사를 섬광 컬럼 크로마토그래피(100% 헥산, 헥산 중의 70% EtOAc로 구배)로 정제하여 3급-부틸 2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-5-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(8-2)를 백색 발포체로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.87 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.78 (br t, 1H, J=7.1Hz), 7.64 (s, 1H), 7.61 (br t, 1H, J=7.1Hz), 7.42 (dd, 1H, J=8.6, 1.5Hz), 6.66 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 1.58 (d, 3H, J=6.6Hz), 1.27 (s, 9H).

3급-부틸 5-아세틸-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(8-3)



디클로로메탄(30ml) 중의 2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-5-(1-하이드록시에틸)-1H-인돌-1-카복실레이트(8-2, 840mg, 1.99mmol, 1당량) 및 MnO<sub>2</sub>(863mg, 9.93mmol, 5.00당량)의 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시킨다. MnO<sub>2</sub>(500mg, 5.75mmol, 2.89당량)를 추가로 가하고, 1시간 동안 계속 가열시킨다. 촉매를 여과하고, 디클로로메탄(100ml)으로 세척한다. 합한 여액을 농축시켜 3급-부틸 5-아세틸-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(8-3)를 백색 발포체로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.27 (d, 1H, J=0.7Hz), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.3Hz), 8.04 (dd, 1H, J=8.8, 1.2Hz), 7.89 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.80 (br t, 1H, J=7.6Hz), 7.63 (br t, 1H, J=7.5Hz), 6.76 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.27 (s, 9H).

3-(5-아세틸-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논(8-4)

3급-부틸 5-아세틸-2-(2-클로로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(8-3, 400mg, 0.95mmol)의 용액을 아세트산과 물의 혼합물(3:1) 속에서 20시간 동안 가열 환류시킨다. 반응 혼합물을 냉각시킨 다음, 농축 건조시킨다. 잔사를 초음파처리를 이용하여 에틸 에테르(50ml)에 현탁시킨 다음, 여과하고, 공기 건조시켜 3-(5-아세틸-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논(8-4)을 황색 고체로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.22 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J=7.9Hz), 7.60 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.55 (t, 1H, J=7.5Hz), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.26 (t, 1H, J=7.5Hz), 2.62 (s, 3H).

3-{5-[1-(4-모르폴리닐)에틸]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논(8-5)

메탄올(15ml) 중의 3-(5-아세틸-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논(8-4, 50.0mg, 0.165mmol, 1당량), 모르폴린(0.070ml, 0.83mmol, 5.0당량), 아세트산(0.050ml, 0.83mmol, 5.0당량), 수소화시아노붕소나트륨(52mg, 0.83mmol, 5.0당량) 및 무수 20% 디옥산 속에서 활성화시킨 분말화 3Å 분자체의 혼합물을 8시간 동안 50℃에서 가열시킨다. 모르폴린(0.070ml, 0.83mmol, 5.0당량), 아세트산(0.050ml, 0.83mmol, 5.0당량) 및 수소화시아노붕소나트륨(52mg, 0.83mmol, 5.0당량)을 추가로 가하고, 이를 2일에 걸쳐 8 내지 12시간 마다 반복(3회)한다. 반응 혼합물을 포화 탄산나트륨 용액 및 염수의 혼합물(1:1)과 에틸 아세테이트(100ml) 사이에 분배한다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시킨다. 잔사를 역상 액체 크로마토그래피(존재하는 0.1% TFA와 함께 H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 구배)로 정제하여 3-{5-[1-(4-모르폴리닐)에틸]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논(8-5)을 황색 고체로서 수득한다.

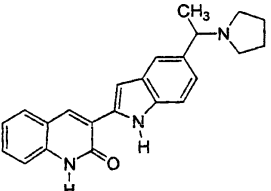
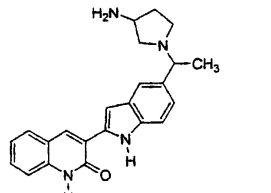
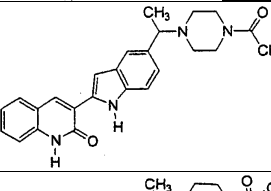
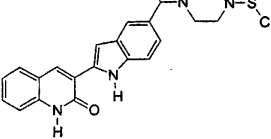
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.15 (s, 1H), 9.28 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.57 (s, 1H), 7.54 (br t, 1H, J=7.6Hz), 7.43 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.32 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.27 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.04 (s, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.41 (q, 1H, J=6.6Hz), 2.56 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.46 (d, 3H, J=6.6Hz).

다음 표 8의 화합물(8-6) 내지 화합물(8-9)은 반응식 8에 제시된 프로토콜의 약간의 변형을 통해 제조한다. 선택된 스펙트럼은 다음과 같다:

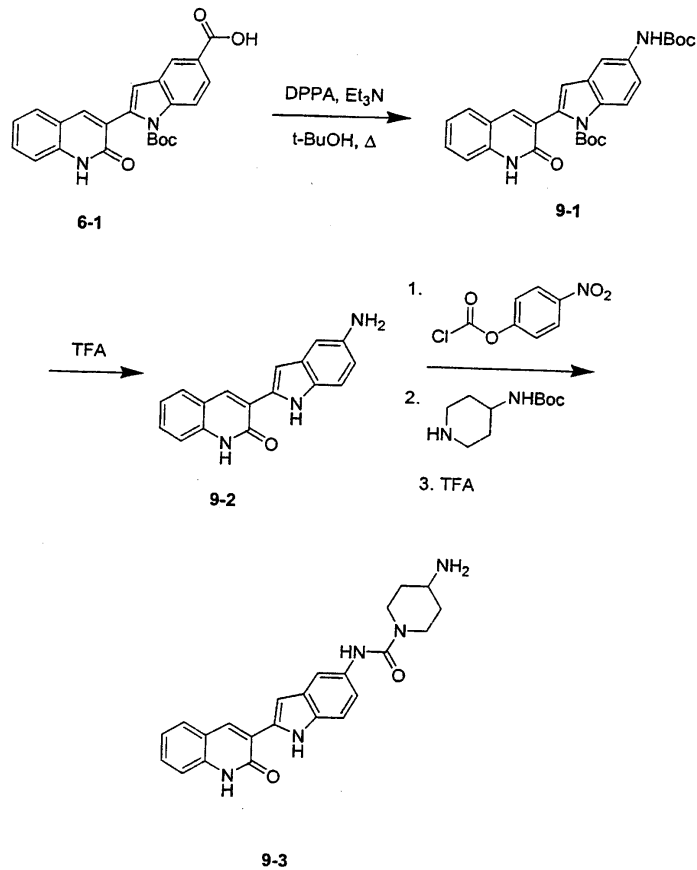
8-6, <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.13 (s, 1H), 9.76 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J=7.1Hz), 7.60 (s, 1H), 7.52 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.42 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.30 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.25 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.24 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.02 (d, 1H, J=1.2Hz), 3.34 (br m, 1H), 2.64 (br m, 2H), 2.45 (br m, 2H), 1.79 (br m, 3H), 1.50 (d, 3H, J=6.6Hz).

8-8, <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.17 (s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J=7.1Hz), 7.53 (s, 1H), 7.52 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.43 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.30 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.25 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.19 (dd, 1H, J=8.5, 1.5Hz), 7.02 (d, 1H, J=1.2Hz), 3.66 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.49 (q, 1H, J=6.6Hz), 3.43 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.46 (s, 3H, J=6.6Hz).

**[표 8]**

| 화합물 번호 | 구조   | 화합물 명칭   |
|--------|--|--|
| 8-6    |   | 3-{5-[1-(1-피롤리디닐)에틸]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논           |
| 8-7    |   | 3-{5-[1-(3-아미노-1-피롤리디닐)에틸]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논     |
| 8-8    |   | 3-{5-[1-(4-아세틸-1-피페라지닐)에틸]-1H-인돌-2-일}-2(1H)-퀴놀리논     |
| 8-9    |  | 3-(5-{1-[4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐]에틸}-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논 |

반응식 9



3급-부틸 5-[[3급-부톡시카보닐]아미노]카보닐]-2-(2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)-1H-인돌-1-카복실레이트(9-1)

3급-BuOH(30ml) 중의 1-(3급-부톡시카보닐)-2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-카복실산(6-1, 0.200mg, 0.49mmol, 1당량), 디페닐포스포릴 아지드(128 $\mu$ l, 0.59mmol, 1.2당량) 및 트리에틸아민(89 $\mu$ l, 0.64mmol, 1.3당량)의 용액을 2시간 동안 100°C에서 가열시킨다. 염화제1구리(4.9mg, 0.05mmol, 0.1당량)를 가하고, 생성되는 혼합물을 100°C에서 24시간 동안 가열시킨다. 당해 용액을 농축시키고, 잔사를 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(75ml)과 EtOAc (3×60ml) 사이에 분배한다. 합한 유기 층을 물(150ml) 및 이어서 염수(150ml)로 1회 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켜 농축시킨다. 잔사를 역상 액체 크로마토그래피(존재하는 0.1% TFA와 함께 H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 구배)로 정제하여 3급-부틸 5-[[3급-부톡시카보닐]아미노]-2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-1-카복실레이트(9-1)를 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.06 (s, 1H), 9.37 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.82 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.34 (s, 9H).

3-(5-아미노-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논(9-2)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>와 TFA(30ml)의 혼합물(1:1) 중의 3급-부틸 5-[[3급-부톡시카보닐]아미노]카보닐]-2-(2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)-1H-인돌-1-카복실레이트(9-1, 340mg)의 용액을 각각 3방울의 DMSO와 H<sub>2</sub>O로 처리하고, 생성되는 혼합물을 45분 동안 가열 환류시킨다. 당해 용액을 농축시키고, 잔사를 역상 액체 크로마토그래피(존재하는 0.1% TFA와 함께 H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 구배)로 정제하여 3-(5-아미노-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논(9-2)을 황색 고체로서 수득한다.

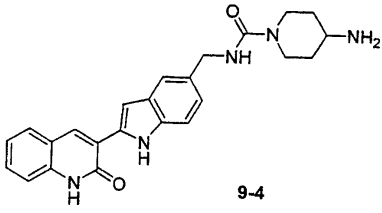
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.51 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.36 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.28 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.25 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.05 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, J=1.5Hz), 6.74 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.72 (d, 1H, J=2.0Hz).

4-아미노-N-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]-1-피페리딘카복사미드(9-3)

4-니트로페닐 클로로포르메이트(70mg, 0.35mmol, 1.5당량) 및 피리딘(0.030ml, 0.35mmol, 1.5당량)을 디옥산(20ml) 중의 3-(5-아미노-1H-인돌-2-일)-2(1H)-퀴놀리논(9-2, 64mg, 0.23mmol, 1당량)의 용액에 연속 가하고, 생성되는 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열시킨다. 3급-부틸 4-피페리딘카바메이트(100mg, 0.50mmol, 2.2당량)를 가하고, 생성되는 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 가열시킨다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액과 에틸 아세테이트 (100ml) 사이에 분배한다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켜 농축시킨다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>와 TFA(15ml)의 혼합물(1:1) 중의 잔사의 용액을 2방울의 DMSO와 2방울의 H<sub>2</sub>O로 처리한다. 생성되는 혼합물을 45분 동안 가열 환류시킨 다음, 농축시킨다. 잔사를 역상 크로마토그래피(존재하는 0.1% TFA와 함께 H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 구배)로 정제하여 4-아미노-N-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]-1-피페리딘카복사미드(9-3)를 TFA 염으로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.54 (t, 1H, J=7.1Hz), 7.53 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (t, 1H, J=7.1Hz), 7.20 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H, J=2.0, 1.9Hz), 4.29 (d, 2H, J=6.9Hz), 3.37 (m, 1H), 2.99 (t, 2H, J=5.98Hz), 2.05 (d, 2H, J=6.1Hz), 1.60 (qd, 2H, J=4.4, 1.5Hz).

4-아미노-N-[[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]메틸]-1-피페리딘카복사미드(9-4)는 위에 기재한 프로토콜을 사용하여 화합물(7-4)로부터 출발하여 제조한다.



9-4, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.1 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.79 (br s, 2H), 7.72 (d, 1H, J=8Hz), 7.52 (t, 1H, J=8Hz), 7.43 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, J=8Hz), 7.29 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, J=8Hz), 7.06 (m, 2H), 4.31 (d, 2H, J=5Hz), 4.04 (d, 2H, J=13Hz), 3.20 (br s, 1H), 2.76 (t, 2H, J=12Hz), 1.83 (d, 2H, J=13Hz), 1.36 (m, 2H).

다음 표 9의 화합물(9-5) 및 화합물(9-6)은 화합물(9-3)에 대해 위에 기재한 프로토콜의 단순한 변형에 의해 제조한다.

**[표 9]**

| 화합물<br>번호 | 구조 | 화합물 명칭   |
|-----------|----|--|
| 9-5       |    | N-[[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]메틸]-1-피페라진 카복스아미드      |
| 9-6       |    | 4-메틸-N-[[2-(2-옥소-1,2-디하이드로-3-퀴놀리닐)-1H-인돌-5-일]메틸]-1-피페라진 카복스아미드 |