

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2021년 10월 7일 (07.10.2021)

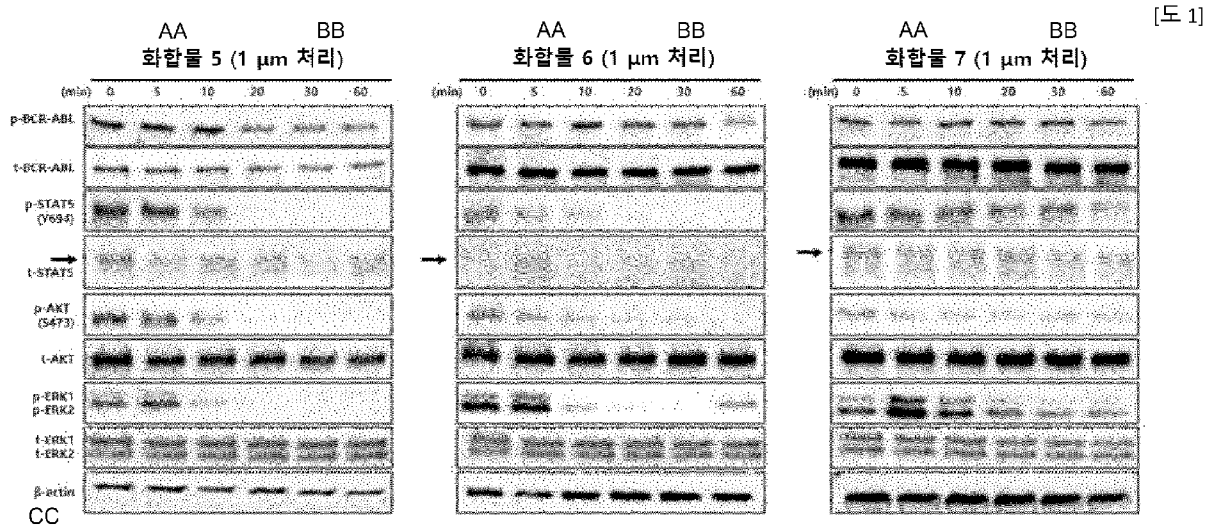


(10) 국제공개번호
WO 2021/201576 A1

- (51) 국제특허분류: C07D 277/82 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2021/003954
- (22) 국제출원일: 2021년 3월 30일 (30.03.2021)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2020-0038648 2020년 3월 30일 (30.03.2020) KR
- (71) 출원인: 주식회사 이노큐어테라퓨틱스 (INNOCURE THERAPEUTICS, INC.) [KR/KR]; 13494 경기도 성남시 분당구 판교역로 225-14, 4층, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 유혜동 (YOO, Hye-Dong); 06768 서울시 서초구 양재대로2길 11, 502동 1005호, Seoul (KR). 신영준 (SHIN, Young-Jun); 16225 경기도 수원시 영통구 대학로 28, 102동 602호, Gyeonggi-do (KR). 배민식 (BAE, Min Sik); 16816 경기도 용인시 수지구 신봉1로 48번길 32, 302동 1102호, Gyeonggi-do (KR). 이은명 (LEE, Eun Myong); 08845 서울시 관악구 신림로 29길 8, 103동 301호, Seoul (KR). 김용환 (KIM, Yong Hwan); 12284 경기도 남양주시 다산지곡로 146번길 7604동 1602호, Gyeonggi-do (KR). 최서원 (CHOI, Seo Won); 16862 경기도 용인시 수지구 심곡로 16, 501동 1601호, Gyeonggi-do (KR). 배진건 (PAI, Jin Keon); 06013 서울시 강남구 도산대로 101길 34, 502호, Seoul (KR). 김수혁 (KIM, Soo Hyuk); 04096 서울시 마포구 독막로 221-5, 2층 202호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 김영신 (KIM, Young-shin); 06151 서울시 강남구 테헤란로 313, 617호, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU,

(54) Title: BENZOTHAZOLE DERIVATIVE COMPOUND

(54) 발명의 명칭: 벤조티아졸 유도체 화합물



AA ... Compound
BB ... Treatment
CC ... actin

(57) Abstract: The present invention relates to an anticancer agent for treating leukemia or solid cancers, comprising a novel benzothiazole derivative compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the benzothiazole derivative compound inhibits Abl kinase, and thus can be effectively used for the treatment of leukemia, which exhibits resistance to conventional anticancer agents.

(57) 요약서: 신규의 벤조티아졸 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 백혈병 또는 고형암 치료용 함암제에 관한 것으로, 상기 벤조티아졸 유도체 화합물은 Abl 키나제를 억제하여 기존의 항암제에 대하여 내성이 나타난 백혈병 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

[다음 쪽 계속]



WO 2021/201576 A1

ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 벤조티아졸 유도체 화합물

기술분야

- [1] 본 발명은 벤조티아졸 유도체 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 벤조티아졸 유도체 화합물을 포함하는 Abl 키나제 저해제 조성물 및 이상세포 성장 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 단백질 키나제 패밀리의 몇몇 구성원은 각종 증식성 질환 또는 골수증식성 질환의 발병기전에 명백하게 관련되어 왔으며, 이에 따라 이들 구성원은 이들 질환의 치료를 위한 중요한 표적이 된다. 이들 질환의 발병기전을 일으키거나 이에 기여하는 것으로 밝혀져 온 키나제의 중요한 예에는 Abl 키나제 및 종양원성 융합 단백질 Bcr-Abl 키나제가 포함된다.
- [3] Abl 키나제는 세포 신호 전달에 관여하는 중요한 비-수용체 티로신 키나제로서 세포 주기의 조절, 유전자독성 스트레스에 대한 세포 반응, 및 인테그린 신호전달을 통한 세포 환경에 관한 정보의 전달에 관여한다. 전체적으로, Abl 단백질은 다양한 세포외 및 세포내 출처로부터의 신호를 통합하고, 세포 주기 및 세포사멸(apoptosis)에 관한 결정에 영향을 미치는 세포 모듈로서의 복잡한 역할을 수행하는 것으로 보인다.
- [4] Abl 키나제에는 2개의 정상적인 이소형(isoform)이 있다(Abl-1A 및 Abl-1B). Abl 키나제의 N-말단 절반이 키나제 도메인 촉매 활성의 자가억제에 중요하다(Pluk et al., Cell (2002) 108: 247).
- [5] Abl 키나제의 이상 조절장애 형태(aberrant dysregulated form)는 염색체 전좌 사건(필라델피아 염색체라 불리기도 한다)으로부터 형성된다(P.C. Nowell et al. Science (1960) 132: 1497; J.D. Rowley, Nature (1973) 243: 290). 이러한 비정상적인 염색체 전좌는 Abl 키나제 유전자와 BCR(breakpoint cluster region) 유전자 사이의 이상 유전자 융합에 이르게 하고, 이에 의해 Bcr-Abl이라 불리는 이상 단백질을 암호화하게 된다.
- [6] 탈조절된 티로신 키나제 활성을 갖는 키메라 융합체(종양단백질) Bcr-Abl은 세포 신호를 과활성화시킴으로써 질병을 야기한다. 특히 Bcr-Abl은 만성 골수성 백혈병(CML)의 95% 및 급성 림프구성 백혈병(AML)의 10%의 발병에 있어서 발병 원인이 된다. 따라서 Abl 키나제 저해제는 만성 골수성 백혈병의 표적 치료제로 유용하게 사용될 수 있고, 이러한 연구에 기반하여 표적 항암제가 출시되었다. 이러한 표적 항암제의 대표적인 예가 STI-571(글리벡)이다.
- [7] 글리벡은 Bcr-Abl의 활성을 차단하여 효과를 내지만 최근에 Bcr-Abl 돌연변이로 인한 글리벡 내성이 보고되고 있다. CML의 모구성 발증 단계에 있는 일부 환자는 Bcr-Abl 키나제에서의 돌연변이 때문에 발생하며, 현재까지 22종이

넘는 돌연변이가 보고되었다. 그 중, T315I(gate keeper residue mutation)가 기존 약물들의 내성과 밀접한 관련이 있음이 보고되었다.

[8] 글리벡을 개선시킨 2세대 약제인 타시그나(Tasigna)나 스프라이셀(Sprycell) 등이 개발되었지만, 현재까지 돌연변이 Abl(예를 들어, T315I)에 효과적으로 작용하지 못하며, 현재까지 이 돌연변이에 사용할 수 있는 약물은 보고되지 않았다. 따라서 야생형 Abl 키나제뿐만 아니라, 돌연변이 Abl(예를 들어, T315I) 키나제도 동시에 저해할 수 있는 약물의 개발이 절실히 요구된다.

[9] 본 발명에 따른 화합물은 야생형 Abl 키나제 및 돌연변이 Abl 키나제를 억제한다. 따라서 백혈병의 치료뿐만 아니라, 기존의 백혈병 항암제의 내성을 극복할 수 있는 약물로서의 발전이 기대된다.

[10] 또한, Abl 키나제는 세포의 증식과 관련이 있기 때문에, 과발현된 경우, 유방암, 폐암, 난소암 등의 다양한 고형암의 발달과 전이에 관여한다는 많은 연구 보고가 있다. 예를 들어, Abl 키나제가 유방암이나 폐암에서도 과활성화된 경우가 있다는 연구 보고가 있으며(Arlinghaus et al., *Oncogene*(2008) 27, 4385), 상피성 난소암에서도 Abl 키나제의 발현율이 높다는 조사결과가 있고, 난소암 3기 환자 중 Abl 키나제가 양성인 군이 음성인 군에 비해 유의하게 낮은 생존율을 보였다는 보고가 있다(강창석 et al. *The Korean Journal of Pathology*(2006) 40, 210).

[11] 이러한 연구 결과들은, Abl이 세포증식과 밀접하게 연관되어 있으므로, 악성으로의 변화 및 질병의 진행과도 관련되어 있기 때문이라고 해석할 수 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[12] 본 발명은 Abl 키나제를 억제하여 백혈병을 치료하고, 더 나아가서 기존의 항암제에 대하여 내성이 나타난 백혈병을 치료할 수 있는 신규의 벤조티아졸 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하기 위한 것이다.

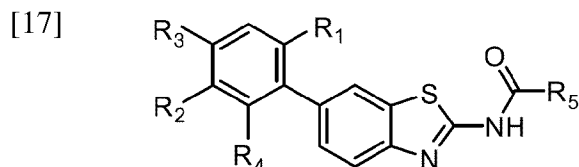
[13] 또한, 본 발명은 신규의 벤조티아졸 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 Abl 키나제 저해용 약학 조성물 또는 이상세포 성장 질환의 예방 및 치료용 약학 조성물을 제공하기 위한 것이다.

[14] 또한, 본 발명은 신규의 벤조티아졸 유도체 화합물을 포함하는 백혈병 또는 고형암 치료용 항암제를 제공하기 위한 것이다.

기술적 해결방법

[15] 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

[16] [화학식 1]

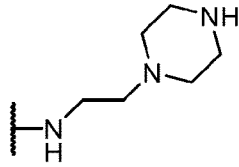


- [18] 상기 식에서,
- [19] R_1 은 탄소수 1 내지 6의 알킬옥시 또는 수소이고,
- [20] R_3 및 R_4 는 수소이고, R_2 는 수소, 할로젠, 할로알킬 또는 탄소수 1 내지 6의 직쇄, 환 또는 분지쇄의 알킬기이거나,
- [21] R_3 는 수소이고, R_2 및 R_4 는 이들이 부착된 원자와 함께 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나,
- [22] R_4 는 수소이고, R_2 및 R_3 는 이들이 부착된 원자와 함께 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며,
- [23] R_5 는 아미노, 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 6의 알킬아민 또는 이미다졸이다.
- [24] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 화학식 1의 R_1 은 탄소수 1 내지 4의 알킬옥시 또는 수소이고,
- [25] R_3 및 R_4 는 수소이고, R_2 는 수소, 할로젠, 할로알킬 또는 탄소수 1 내지 4의 직쇄, 환 또는 분지쇄의 알킬기이거나,
- [26] R_3 는 수소이고, R_2 및 R_4 는 이들이 부착된 원자와 함께 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나,
- [27] R_4 는 수소이고, R_2 및 R_3 는 이들이 부착된 원자와 함께 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며,
- [28] R_5 는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 포함하는 헤테로사이클로 치환되거나 또는 비치환된 탄소수 1 내지 6개의 알킬아민 또는 이미다졸일 수 있다.
- [29] 본 발명의 다른 실시예에서, 상기 화학식 1의 R_1 은 메틸옥시, 에틸옥시 또는 수소이고,
- [30] R_3 및 R_4 는 수소이고, R_2 는 수소, 플루오로, 클로로, 브롬, 트리플루오로메틸, 메틸, 에틸, 프로필 또는 사이클로프로필이거나,
- [31] R_3 는 수소이고, R_2 및 R_4 는 이들이 부착된 원자와 함께 N 원자를 포함하는 5원 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나,
- [32] R_4 는 수소이고, R_2 및 R_3 는 이들이 부착된 원자와 함께 N 원자를 포함하는 5원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며,
- [33] R_5 는 1개 또는 2개의 N 원자를 포함하는 헤테로사이클로 치환된 탄소수 1 내지 4개의 알킬아민 또는 이미다졸일 수 있다.
- [34] 본 발명의 또다른 실시예에서, 상기 화학식 1의 R_1 은 메틸옥시, 에틸옥시 또는 수소이고,
- [35] R_3 및 R_4 는 수소이고, R_2 는 수소, 플루오로, 클로로, 메틸 또는 에틸이거나,
- [36] R_3 는 수소이고, R_2 및 R_4 는 이들이 부착된 원자와 함께 피롤을 형성하거나,
- [37] R_4 는 수소이고, R_2 및 R_3 는 이들이 부착된 원자와 함께 피롤을 형성하며,

[38] R_5 는 하기 화학식 2 내지 4로 나타낸 치환기 중 어느 하나일 수 있다:

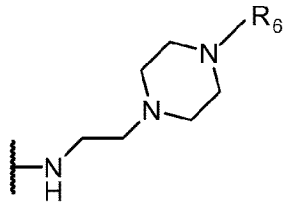
[39] [화학식 2]

[40]



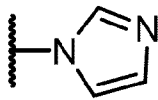
[41] [화학식 3]

[42]



[43] [화학식 4]

[44]

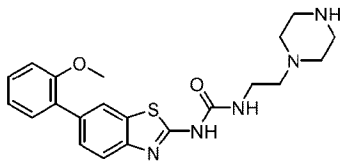


[45] 상기식에서, R_6 은 탄소수 1 내지 6의 알킬기 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬옥시이다.

[46] 본 발명의 화합물은 예를 들어, 하기 화학식 5 내지 15 및 화학식 24의 화합물 중 어느 하나인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다:

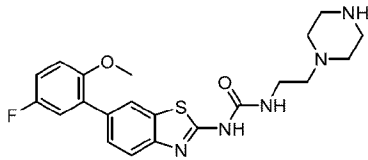
[47] [화학식 5]

[48]



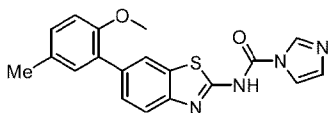
[49] [화학식 6]

[50]



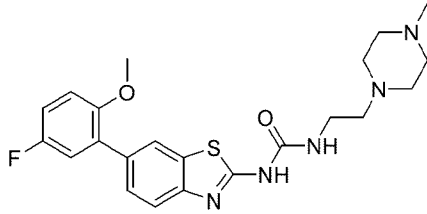
[51] [화학식 7]

[52]



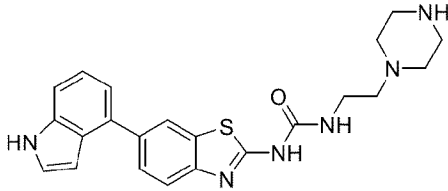
[53] [화학식 8]

[54]



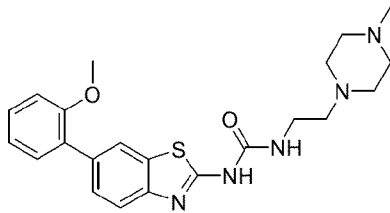
[55] [화학식 9]

[56]



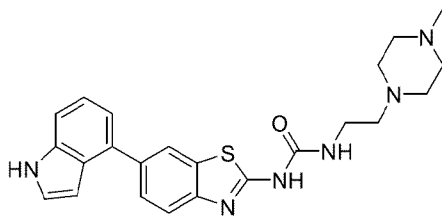
[57] [화학식 10]

[58]



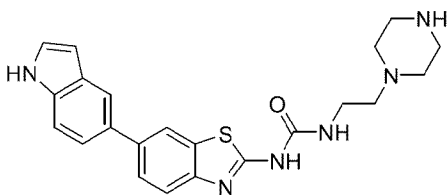
[59] [화학식 11]

[60]



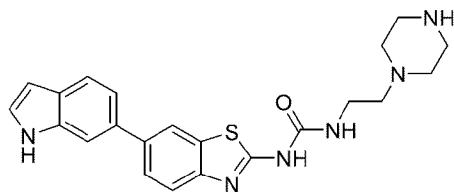
[61] [화학식 12]

[62]



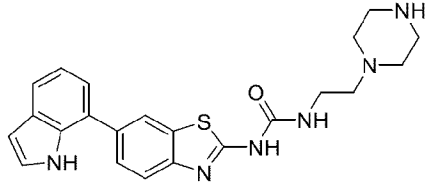
[63] [화학식 13]

[64]



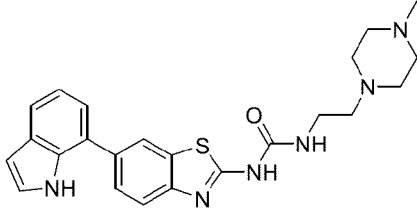
[65] [화학식 14]

[66]



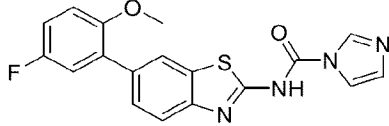
[67] [화학식 15]

[68]



[69] [화학식 24]

[70]



[71] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수

있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 황산, 염산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등과 같은 무기산; 타르타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 젖산, 말론산, 말레산, 말산, 살리실산, 숙신산, 옥살산, 프로피온산, 아스파르트산, 글루탐산, 구연산 등과 같은 유기산; 또는 메탄설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산, p-톨루엔설포산, 나프탈렌설포산 등과 같은 설포산 등과 염을 형성할 수 있다.

[72] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 Abl 키나제, 예를 들어 야생형 Abl 키나제 또는 돌연변이형 Abl(T315I) 키나제에 대한 억제 작용을 갖는다.

[73] 따라서, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 Abl 키나제 저해용 약학 조성물 또는 이상세포 성장 질환의 예방 및 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

[74] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 백혈병 또는 고형암 치료용 항암제에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 백혈병, 뇌종양, 신장암, 위암, 피부암, 방광암, 유방암, 자궁암, 폐암, 결장암, 전립선암, 난소암, 간암, 대장암, 복막암, 복막전이암 또는 췌장암을 치료하기 위한 항암제일 수 있다.

[75] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 백혈병 치료용 항암제로서, 이미 투약 중인 다른 백혈병 치료제에 대하여 내성이 발생한 환자에게 투여되어 치료 효과를 나타낼 수 있는 백혈병

- 치료용 조성물에 관한 것이다.
- [76] 본 명세서에서 사용되는 용어 '알킬'은 지방족 탄화수소 라디칼을 의미하며, 알케닐이나 알키닐 부위를 포함하지 않는 '포화알킬(saturated alkyl)'이거나, 적어도 하나의 알케닐 또는 알키닐 부위를 포함하는 '불포화알킬(unsaturated alkyl)'일 수 있다. '알케닐(alkenyl)'은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 그룹을 의미하며, '알키닐(alkynyl)'은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 포함하는 그룹을 의미한다. 알킬은 단독으로 또는 알킬아민과 같이 조합하여 사용되는 경우에 각각 분지형, 환 또는 직쇄형일 수 있다.
- [77] 전형적인 알킬 그룹에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐 등이 포함되지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다. 예를 들어, 탄소수 1 내지 4의 알킬은 알킬쇄에 1 내지 4 개의 탄소 원자를 가지며, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 t-부틸로 이루어진 그룹에서 선택된다.
- [78] 본 발명의 화합물은 약학적 조성물로 사용하기 위하여, 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 함유하는 제형으로 제제화할 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있으며, 약학적으로 적절한 제형으로 투여할 수 있다.
- [79] 본 발명의 바람직한 실시예에 의하면, 정제, 캡슐, 당-코팅 정제, 필름-코팅 정제, 액제, 현탁제, 유화제 등의 형태로 경구적으로 투여되거나, 피하, 근육내, 정맥내 또는 복강내 주사 또는 주입의 방법을 통하여 비경구적으로 투여될 수도 있다.
- [80] 환자의 연령, 체중 및 상태와 투여경로를 비롯한 각종 요인에 따라 투여량이 결정될 수 있다. 1일 투여용량은 광범위한 한도치 내에서 변할 수 있으며, 각각의 개별 경우에서 개인적 요건에 맞게 조정될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물을 성인에게 단독 투여하는 경우, 투여 경로별로 채택된 투여용량은 0.0001 내지 50 mg/kg 체중의 범위일 수 있다.
- [81] 이러한 투여 용량은 예를 들면 1일 1 내지 5 회로 환자에게 투여될 수 있다. 정맥내 주사의 경우, 적절한 1일 용량은 0.0001 내지 50 mg/kg 체중일 수 있으며, 1일 투여용량은 단일 투여분으로서 또는 분할 용량 스케줄에 따라 투여될 수 있다.
- [82] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 본 발명이 속하는 기술분야에 알려진 통상적인 방법에 의해 그의 염으로 전환될 수 있다. 본 명세서에서는 별도의 설명이 없는 한, 화학식 1의 화합물에는 약학적으로 허용 가능한 그의 염도 포함되며, 이들은 모두 본 발명의 범주에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 설명의 편의를 위하여, 본 명세서에서는 이러한 염도 화학식 1의 화합물로 간단히 표현될 수 있다.
- [83] 본 명세서에서 사용된 그 밖의 용어와 약어들은 달리 정의되지 않는 한 본

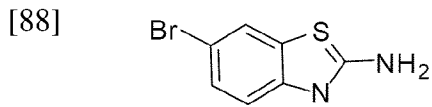
발명이 속하는 기술 분야의 당업자에게 통상적으로 이해되는 의미로서 해석될 수 있다.

[84] 이하에서는, 화학식 1의 화합물의 제조방법을 설명한다.

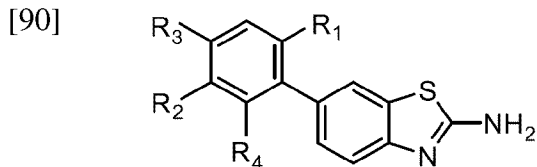
[85] 1. 제조방법 A

[86] 출발물질로서 하기 화학식 16의 2-아미노-6-브로모벤조티아졸을 사용하되, 벤조티아졸의 6번 자리(C6 자리)에 팔라듐을 촉매로 하는 스즈키 커플링(Suzuki Coupling) 반응을 시켜 벤조티아졸의 6번 위치에 페닐 그룹을 도입하여, 화학식 17의 화합물로 표시되는 중간체를 제조한다. 2-아미노 그룹에는 카르보닐디이미다졸을 이용하여 유레아 작용기를 도입함으로써 화학식 18의 벤조티아졸 화합물을 제조할 수 있다:

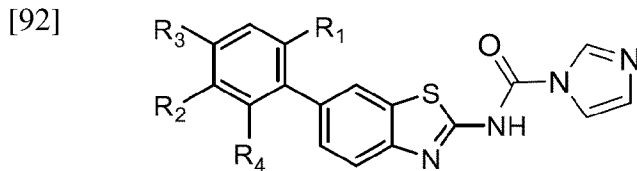
[87] [화학식 16]



[89] [화학식 17]



[91] [화학식 18]



[93] 상기 식에서,

[94] R₁은 탄소수 1 내지 6의 알킬옥시 또는 수소이고,

[95] R₃ 및 R₄는 수소이고, R₂는 수소, 할로젠, 할로알킬 또는 탄소수 1 내지 6의 직쇄, 환 또는 분지쇄의 알킬기이거나,

[96] R₃는 수소이고, R₂ 및 R₄는 이들이 부착된 원자와 함께 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나,

[97] R₄는 수소이고, R₂ 및 R₃는 이들이 부착된 원자와 함께 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

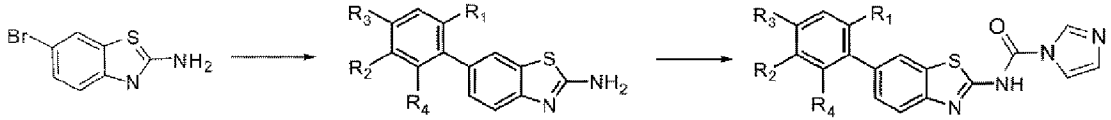
[98] 보다 구체적으로 설명하면, 먼저 다양한 페닐보론산과 팔라듐 촉매(II), 탄산칼륨 염기를 사용하는 스즈키 타입의 커플링 반응을 이용하여, 화학식 16의 화합물을 1,4-다이옥산과 물(비율 3:1)을 용매로 하여 100°C로 가열 및 교반함으로써, 화학식 16의 2-아미노-6-브로모벤조티아졸의 6번 자리(C6 자리, 즉 브롬 자리)에 페닐 그룹을 치환시킨다. 이후, 페닐로 치환된 벤조티아졸 화합물을 무수 디메틸포름아마이드를 용매로 하고 질소 기체로 충전한 뒤,

실온에서 카르보닐디이미다졸과 반응시켜 벤조티아졸의 C2 자리에 유레아 작용기를 도입함으로써, 화학식 9의 벤조티아졸 유도체 화합물을 제조할 수 있다.

[99] 상기 제조방법에 따른 반응스킴은 하기 반응식 A와 같이 표시할 수 있다:

[100] [반응식 A]

[101]



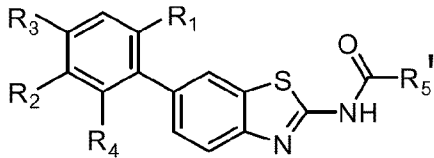
[102] 상기 식에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 상기 정의한 바와 같다.

[103] 2. 제조방법 B

[104] 또한, 상기 제조방법 A에서 제조된 화학식 18의 화합물에 추가적인 반응을 진행함으로써, 벤조티아졸의 C2 자리에 치환 또는 비치환된 알킬아민기를 도입하여 화학식 1a의 화합물을 제조할 수 있다:

[105] [화학식 1a]

[106]



[107] 상기 식에서,

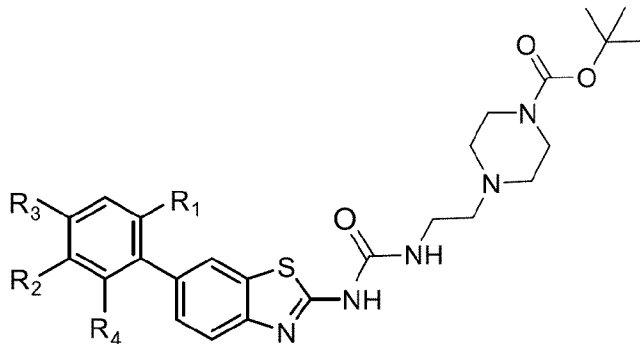
[108] R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 상기 정의한 바와 같고,

[109] R₅'은 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 6의 알킬아민이다.

[110] 예를 들어, 화학식 18의 화합물을, 양쪽 질소 원자에 각각 아미노에틸기 및 t-부톡시카보닐기가 치환되어 있는 피페라진을 트리에틸아민과 함께 무수 디메틸포름아마이드 용매 하에 실온에서 아마이드 커플링(amide coupling)을 진행하여, 유레아 작용기에 추가적으로 피페라진을 도입함으로써 화학식 19의 화합물을 제조하고, 이후 피페라진에 치환되어 있는 t-부톡시카보닐기는 디클로로메탄 용매 하에 트리플루오로아세트산을 넣어 실온에서 교반하여 피페라진으로부터 제거시켜, 화학식 20의 화합물을 얻을 수 있다:

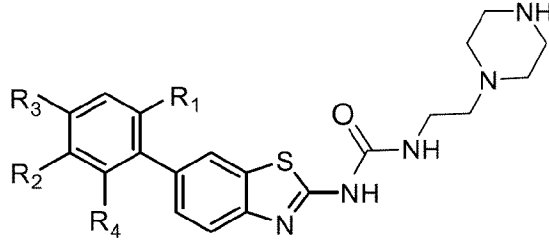
[111] [화학식 19]

[112]



[113] [화학식 20]

[114]

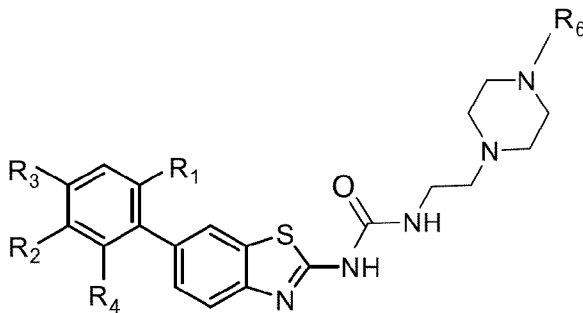


[115] 상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 상기 정의한 바와 같다.

[116] 또한, 화학식 18의 화합물을, 양쪽 질소 원자에 각각 아미노에틸기 및 알킬기(바람직하게는 탄소수 1 내지 6의 알킬기)가 치환되어 있는 피페라진을 트리에틸아민과 함께 무수 디메틸포름아마이드 용매 하에 실온에서 아마이드 커플링(amide coupling)을 진행하여, 유레아 작용기에 추가적으로 피페라진을 도입함으로써 화학식 21의 화합물을 얻을 수 있다.

[117] [화학식 21]

[118]



[119] 상기 식에서,

[120] R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 상기 정의한 바와 같고,

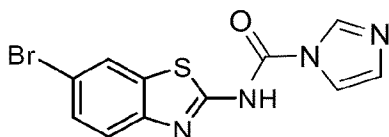
[121] R_6 은 알킬기이다.

[122] 3. 제조방법 C

[123] 상기 제조방법 A와 달리, 화학식 16의 2-아미노-6-브로모벤조티아졸 화합물을 카르보닐디이미다졸과 먼저 반응시켜 화학식 22의 화합물을 제조하고, 상기 화학식 22의 화합물을, 양쪽 질소 원자에 각각 아미노에틸기 및 알킬기가 치환되어 있는 피페라진을 트리에틸아민과 함께 무수 디메틸포름아마이드 용매 하에 실온에서 아마이드 커플링(amide coupling)을 진행하여, 유레아 작용기에 추가적으로 피페라진을 도입함으로써 화학식 23의 화합물을 얻을 수 있다. 이후, 상기 화학식 22의 화합물을 다양한 페닐보론산과 반응시켜 화학식 21의 화합물을 제조할 수 있다:

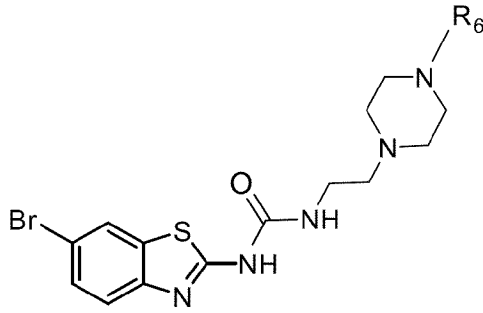
[124] [화학식 22]

[125]



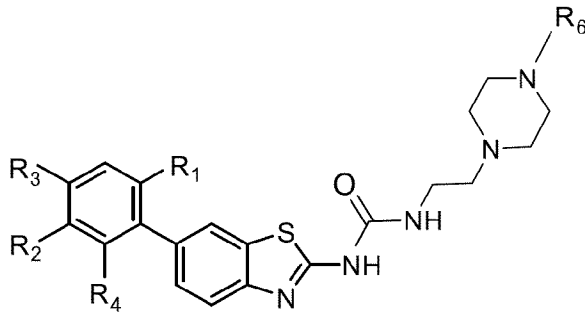
[126] [화학식 23]

[127]



[128] [화학식 21]

[129]

[130] 상기 식에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₆은 상기 정의한 바와 같다.

[131] 본 발명이 속한 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면, 화학식 1의 구조를 바탕으로 하여 상기와 같이 기재된 제조방법 외의 다른 다양한 방법에 의해서도 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있음을 이해할 수 있다.

발명의 효과

[132] 본 발명에 따른 벤조티아졸 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 Abl 키나제에 대한 저해제로서 비정상적 세포 성장, 기능 또는 거동으로부터 야기되는 질환, 특히 암을 치료하는데 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[133] 도 1은 본 발명의 화합물에 대하여 BCR-ABL 활성의 변화를 알아보기 위해 웨스턴 블롯(western blotting)을 시행한 결과를 도시한 것이다.

[134] 도 2 및 도 3은 각각 본 발명의 화합물을 동물에 투여한 후 종양 크기 및 종양 무게를 측정한 결과를 도시한 그래프이다.

[135] 도 4는 본 발명의 화합물을 동물에 투여한 후, 실험 종료일에 적출한 종양을 촬영한 사진이다.

[136] 도 5는 본 발명의 화합물을 동물에 투여한 후 종양 크기를 측정한 결과를 도시한 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

[137] 이하, 본 발명의 바람직한 실시예와 Abl 저해 활성 효과를 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 사상이나 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[138] [제조 실시예]

[139] 본 발명에 따른 화학식 1의 벤조티아졸 유도체 화합물을 하기의 일반적 제조방법에 따라 제조하였다.

[140] <일반적 제조방법 1>

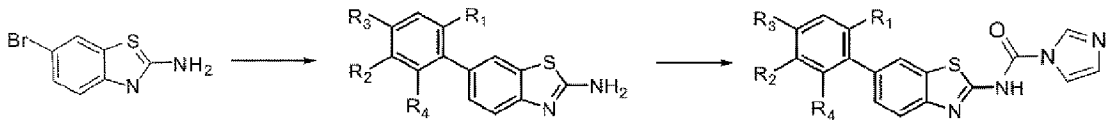
[141] 2-아미노-6-브로모벤조티아졸(1 당량), 페닐보론산(1.1 당량), 탄산칼륨(3당량), 비스(디페닐포스핀)페로센-팔라듐(II)(0.1당량)을 마이크로웨이브 반응 바이알에 넣고, 1,4-디옥산과 물의 비율이 3 : 1인 용액 하에 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 반응 종료 후, 셀라이트 필터를 통해 고체를 제거하였으며, 컬럼 크로마토그래피를 통해서 C6 위치에 원하는 페닐 그룹이 도입된 벤조[d]티아졸-2-아민 중간체를 얻었다.

[142] 상기 중간체에 카르보닐디이미다졸(2.5당량)을 넣고 무수 디메틸포름아마이드 용매와 질소 조건하에 15시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 혼합물의 용매를 전부 날린 후, 유리필터를 통해 생성된 고체를 걸렀다.

[143] 상기 제조방법에 따른 반응식 A는 다음과 같다:

[144] [반응식 A]

[145]



[146] 상기 식에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 상기 정의한 바와 같다.

[147] <일반적 제조방법 2>

[148] 상기 일반적 제조방법 1을 통하여 얻은 화합물에 새로운 작용기를 도입한다.

구체적으로, 화학식 18의 화합물에 t-부틸

4-(2-아미노에틸)피페라진-1-카복실레이트(1.1 당량) 및 트리에틸아민(3.0

당량)을 넣고, 무수 디메틸포름아마이드 용매와 질소 조건 하에 실온에서

3시간동안 교반하였다. 반응 종료 후, 컬럼 크로마토그래피를 통해서 중간체를 얻었다.

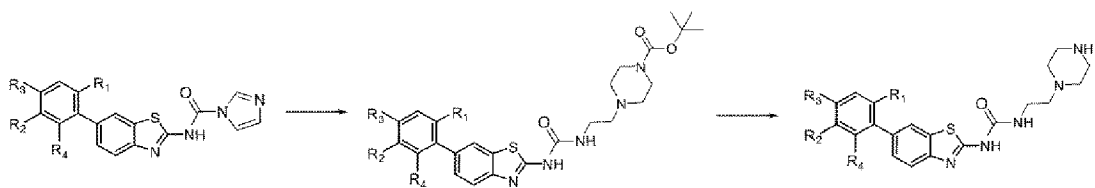
[149] 상기 중간체의 피페라진에 치환되어 있는 t-부톡시카보닐 치환기는

트리플루오로아세트산(30 당량)을 디클로로메탄 용매 하에 실온에서 3시간 동안 교반하여 피페라진에서 제거되며, 반응 종료 후 용매를 감압하여 최종 유레아 고체를 얻는다.

[150] 상기 제조방법에 따른 반응식 B는 다음과 같다:

[151] [반응식 B]

[152]



[153] 상기 식에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 상기 정의한 바와 같다.

[154] <일반적 제조방법 3>

[155] 실온에서 DMF 중의 2-아미노-6-브로모벤조티아졸(1 당량)에 카르보닐디이미다졸(1.1당량)을 가하고, 2시간 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 건조하였다.

[156] 여기에, 4-(2-아미노에틸)피페라진-1-카복실산의 N을 알킬기로 치환시킨 화합물을 실온에서 가하고, 1시간 교반하였다.

[157] 잔사에 물을 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 황산마그네슘으로 유기층의 수분을 제거하고, 감압 농축하였다. 혼합물을 컬럼크로마토그래피로 정제하였다.

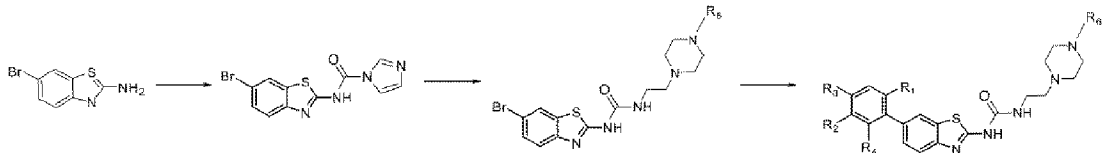
[158] 상기 정제된 화합물 및 치환기를 갖는 페닐보론산을 다이옥산 용액에 넣고, 팔라듐 촉매(II) 및 Cs₂CO₃ 용액을 가한다. 밤새도록 100°C로 가열하면서 반응시킨 후, 실온으로 냉각시키고, 감압 농축하였다.

[159] 잔사에 물을 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출한 후, 유기층의 수분을 황산마그네슘으로 제거하고, 감압 농축하여 최종 생성물을 수득하였다.

[160] 상기 제조방법에 따른 반응식 C는 다음과 같다:

[161] [반응식 C]

[162]



[163] 상기 식에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₆은 상기 정의한 바와 같다.

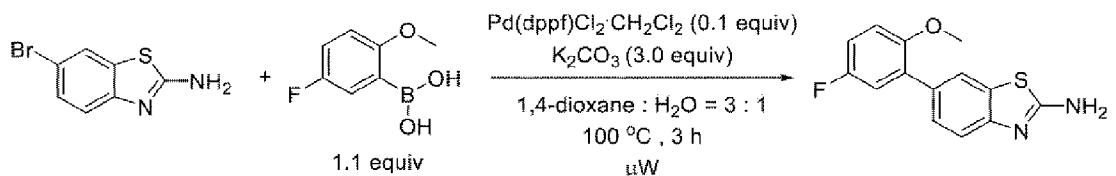
[164] 이하에서는, 본 발명의 구체적인 화합물의 제조 실시예를 설명한다.

[165] <실시예 1> 6-(5-플루오로-2-메톡시페닐)벤조[d]티아졸-2-아민

[166] 하기 반응식 D에 따라, 2-아미노-6-브로모벤조티아졸(500 mg, 1당량), (5-플루오로-2-메톡시페닐)보론산(408 mg, 1.1당량), 탄산칼륨(905 mg, 3당량), 비스(디페닐포스핀) 페로센-팔라듐(II) (178 mg, 0.1 당량)을 넣고 상기 일반적 제조방법 1에 따라 반응을 수행하였다. 셀라이트 필터를 실시한 뒤, 남은 용액은 헥산과 아세트산에틸을 이용한 컬럼 크로마토그래피를 실시하여 6-(5-플루오로-2-메톡시페닐)벤조[d]티아졸-2-아민을 얻었다. (수율: 86%)

[167] [반응식 D]

[168]



[169] ¹H NMR (599 MHz, Methanol-d₄) δ 7.73 (s, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.10 - 6.98 (m, 3H), 3.78 (s, 3H).

[170] <실시예 2>

N-(6-(5-플루오로-2-메톡시페닐)벤조[d]티아졸-2-일)-1H-이미다졸-1-카복스아마이드

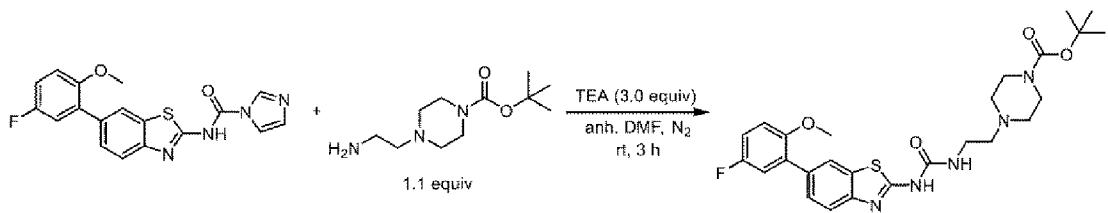
[171] 하기 반응식 E에 따라,

6-(5-플루오로-2-메톡시페닐)벤조[d]티아졸-2-아민(480mg, 1 당량)과 카르보닐디이미다졸(709mg, 2.5 당량)을 넣고, 상기 일반적 제조방법 1에 따라 반응을 수행하였다. 얻어진 고체를 거름종이를 통해 필터링하고 디클로로메탄으로 세척함으로써

N-(6-(5-플루오로-2-메톡시페닐)벤조[d]티아졸-2-일)-1H-이미다졸-1-카복스아마이드를 얻었다. (수율: 93%)

[172] [반응식 E]

[173]



[174] ^1H NMR (599 MHz, Methanol- d_4) δ 7.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 4H), 3.79 (s, 3H).

[175] <실시예 3> t-부틸

4-(2-(3-(6-(5-플루오로-2-메톡시페닐)벤조[d]티아졸-2-일)유레이도)에틸)피페라진-1-카복실레이트

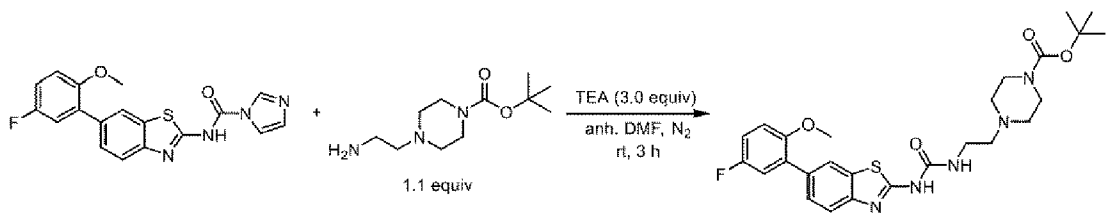
[176] 하기 반응식 F에 따라,

N-(6-(5-플루오로-2-메톡시페닐)벤조[d]티아졸-2-일)-1H-이미다졸-1-카복스아마이드(600 mg, 1 당량)과 t-부틸 4-(2-아미노에틸)피페라진-1-카복실레이트(411 mg, 1.1 당량), 트리에틸아민(494 mg, 3.0 당량)을 넣고, 상기 일반적 제조방법 2에 따라 반응을 수행하였다. 반응 종료 후, 메탄올과 디클로로메탄을 사용한 컬럼 크로마토그래피를 통해 t-부틸

4-(2-(3-(6-(5-플루오로-2-메톡시페닐)벤조[d]티아졸-2-일)유레이도)에틸)피페라진-1-카복실레이트를 얻었다. (수율: 55%)

[177] [반응식 F]

[178]



[179] $^1\text{H NMR}$ (599 MHz, Methanol- d_4) δ 7.92 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (s, 4H), 3.44 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.50 (s, 4H).

[180] <실시예 4>

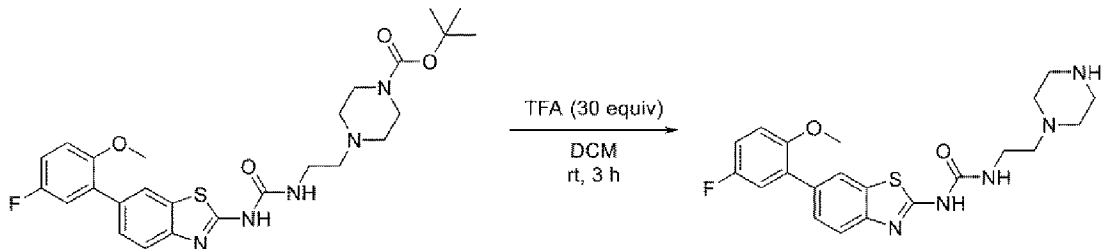
1-(6-(5-플루오로-2-메톡시페닐)벤조[d]티아졸-2-일)-3-(2-(피페라진-1-일)에틸)유레아

[181] 하기 반응식 G에 따라, t-부틸

4-(2-(3-(6-(5-플루오로-2-메톡시페닐)벤조[d]티아졸-2-일)유레이도)에틸)피페라진-1-카복실레이트(300mg, 1.0 당량)를 디클로로메탄에 녹인 뒤, 트리플루오로아세트산(1.93 mg, 30 당량)을 넣고 상기 일반적 제조방법 2에 따라 반응을 진행하였다. 이후, 용매를 감압하여 1-(6-(5-플루오로-2-메톡시페닐)벤조[d]티아졸-2-일)-3-(2-(피페라진-1-일)에틸)유레아를 얻었다. (수율: 94%)

[182] [반응식 G]

[183]



[184] $^1\text{H NMR}$ (599 MHz, Methanol- d_4) δ 7.91 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.33 - 3.30 (m, 4H), 2.96 (s, 4H), 2.81 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H).

[185] <실시예 5> N-(6-브로모)-1,3-벤조티아졸-2-일)-1H-이미다졸-1-카복스아마이드

[186] 하기 반응식 H에 따라, 실온에서 DMF(15ml) 중의

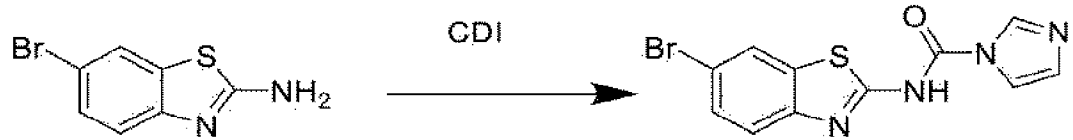
2-아미노-6-브로모벤조티아졸(3mmol)에

1-(1H)-이미다졸-1-카보닐)-1H-이미다졸 (3.3mmol)을 가하고, 2시간 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 건조하여,

N-(6-브로모)-1,3-벤조티아졸-2-일)-1H-이미다졸-1-카복스아마이드를 제조하였다. 이 화합물에 대하여 정제 과정 없이 그대로 다음 반응을 진행시켰다:

[187] [반응식 H]

[188]



[189] <실시예 6> N-메틸 치환된

4-(2-((6-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)카바모일)아미노)에틸)피페라진

[190] 하기 반응식 I에 따라, DMF (5mL)중의

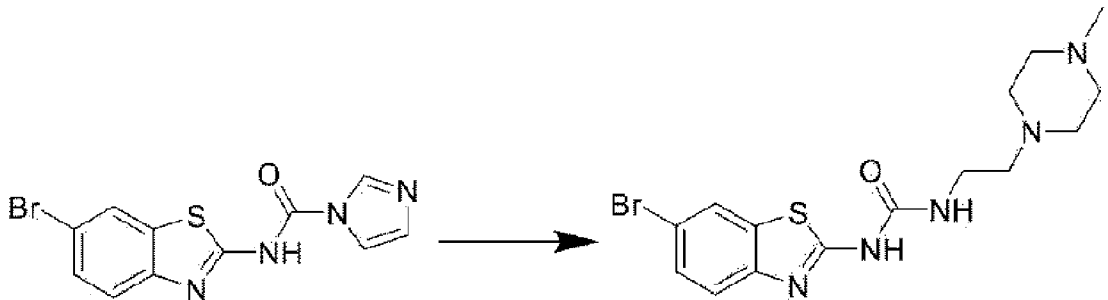
N-(6-브로모)-1,3-벤조티아졸-2-일)-1H-이미다졸-1-카복스아마이드 (1mmol) 용액에 1-(2-아미노에틸)-4-메틸피페라진을 가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 잔사를 물(10mL)에 넣은 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 화합물을 실온에서 가하고, 1시간 교반하였다.

[191] 잔사에 물을 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 황산마그네슘으로 유기층의 수분을 제거하고, 감압 농축하였다. 혼합물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여, N-메틸 치환된

4-(2-((6-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)카바모일)아미노)에틸)피페라진을 수득하였다.

[192] [반응식 I]

[193]



[194]

[195] <실시예 7>

3-[6-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1,3-벤조티아졸-2-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아

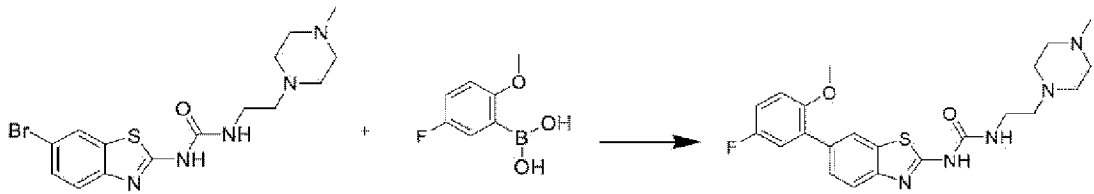
[196] 디옥산 (4mL) 중의 N-메틸 치환된

4-(2-((6-브로모-1,3-벤조티아졸-2-일)카바모일)아미노)에틸)피페라진 및 (5-플루오로-2-메톡시페닐)보론산 용액에 Pd(dppf)Cl₂ 를 가하고, 물 (2mL) 중의 Cs₂CO₃ 용액을 가하였다. 밤새도록 100°C로 가열하면서 반응시킨 후, 실온으로 냉각시키고, 감압 농축하였다.

[197] 잔사를 물(10mL)에 넣고, 에틸 아세테이트 10mL로 3회 추출한 후, 유기층의 수분을 황산마그네슘으로 제거하고, 감압 농축하여 최종 생성물인 3-[6-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1,3-벤조티아졸-2-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아를 수득하였다.

[198] [반응식 J]

[199]



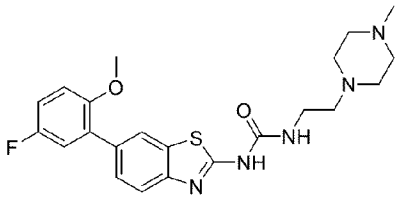
[200] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.01 (br, 1H), 10.88 (Br, 1H), 8.00 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.22-7.11(m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.80 (br, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.28(q, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.43 (m, 3H), 2.34 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), LC/MS (M+H) $^+$ (m/z)=444.2

[201] 상기 실시예에 기재되어 있지 않은 치환기를 포함하는 화합물에 대해서도 상기의 본 발명에 따른 실시예의 반응 원리 및 조건이 적용될 수 있으며, 따라서 통상의 기술자라면 실시예의 개시내용 및 당업계의 기술상식에 기초하여 이들 치환기를 포함하는 화합물을 용이하게 제조할 수 있다.

[202] 본 발명에서 화학식 5 내지 화학식 15 및 화학식 24로 표시하여 구체적으로 개시하고 있는 벤조티아졸 유도체 화합물을 아래 표 1 내지 4에 나타내었다.

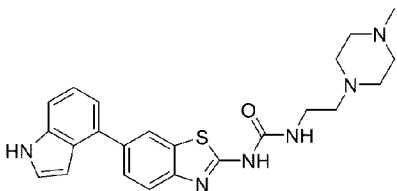
[203] [표1]

화학 물	구조	이름	NMR
화학 식 5		1-(6-(2-메톡시 페닐)벤조[d]티 아졸-2-일)-3-(2- (피페라진-1-일) 에틸)유레아	¹ H NMR (599 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.89 (s, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 3H), 3.54 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.91 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).
화학 식 6		1-(6-(5-플루오 로-2-메톡시페 닐)벤조[d]티아 졸-2-일)-3-(2-(피페라진-1-일) 에틸)유레아	¹ H NMR (599 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.91 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.49 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 - 3.30 (m, 4H), 2.96 (s, 4H), 2.81 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H).
화학 식 7		N-(6-(2-메톡시- 5-메틸페닐)벤 조[d]티아졸-2- 일)-1H-이미다 졸-1-카복사마 이드	¹ H NMR (599 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.92 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 4H), 2.32 (s, 4H).

<p>화학 식 24</p>		<p>N-(6-(5-플루오로-2-메톡시페닐)벤조[d]티아졸-2-일)-1H-이미다졸-1-카복사아마이드</p>	<p>¹H NMR (599 MHz, Methanol-d₄) δ 7.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 4H), 3.79 (s, 3H).</p>
------------------------	---	---	---

[204] [표2]

화학 물	구조	이름	NMR
화학 식 8		3-[6-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1,3-벤조티아졸-2-yl]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아	1H NMR (400 MHz, DMSO) d 12.01 (br, 1H), 10.88 (br, 1H), 8.00 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.49 (dd, J=8.4Hz, 1H), 7.22-7.11(m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.80 (br, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.28(q, J=5.9Hz, 2H), 2.43 (m, 3H), 2.34 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), LC/MS (M+H)-(m/z)=444.2
화학 식 9		3-[6-(1H-인돌-4-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아	1H NMR (400 MHz, DMSO) d 11.31 (s, 1H), 11.22 (br, 1H), 9.12 (br, 2H), 8.15 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.70 (q, J=10.0Hz, 2H), 7.42 (m, J=10.8Hz, 2H), 7.19 (m, J=7.6Hz, 2H), 7.11 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.59 (t, J=2Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.22-2.95 (m, 4H), LC/MS (M+H)-(m/z)=421.2
화학 식 10		3-[6-(2-메톡시페닐)-1,3-벤조티아졸-2-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아	1H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.85 (s, 1H), 7.95 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.40 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), LC/MS (M+H)-(m/z)=426.2

<p>화학 식 11</p>		<p>3-[6-(1H-인돌-4- -일)-1,3-벤조티 아졸-2-일]-1-[2- (4-메틸피페라 진-1-일)에틸]우 레아</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) d 12.03 (br, 1H), 11.28 (s, 1H), 10.55 (br, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.66 (dd, J=6.4Hz, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.19 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.12 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.39 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), LC/MS (M+H)-(m/z)=435.2</p>
------------------------	---	--	--

[205] [표3]

화학 물	구조	이름	NMR
화학 식 12		3-[6-(1H-인돌-5-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아	1H NMR (400 MHz, DMSO) d 11.53 (s, 1H), 9.83 (s, 3H), 8.28 (s, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.56 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 3.48 (m, 8H) LC/MS (M+H)-(m/z)=421.2
화학 식 13		3-[6-(1H-인돌-6-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아	1H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.91 (s, 1H) 9.76 (s, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.67 (m, 5H), 7.56 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 3.56 (m, 8H) LC/MS (M+H)-(m/z)=421.2
화학 식 14		3-[6-(1H-인돌-7-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]-1-[2-(피페라진-1-일)에틸]우레아	1H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.73 (s, 1H), 9.83 (s, 3H), 8.12 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.15 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.01 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.52 (m, 12H) LC/MS (M+H)-(m/z)=421.2
화학 식 15		3-[6-(1H-인돌-7-일)-1,3-벤조티아졸-2-일]-1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아	1H NMR (400 MHz, DMSO) d 11.04 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.4Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 3.44 (m, 4H), 2.83 (s, 3H) LC/MS (M+H)-(m/z)=435.2

- [206] 이하에서는, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 벤조티아졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 Abl 키나제의 저해 활성 효과를 확인하는 실험을 수행하였다.
- [207] 실험예 1. Ba/F3-Bcr-Abl-T315I 세포 증식에 대한 억제 활성 측정
- [208] Ba/F3-Bcr-Abl-T315I 세포를 RPMI 배지(Biowest, Kansas City, MO, USA)에 10% FBS(Biowest, Kansas City, MO, USA), 1% 페니실린/스트렙토마이신(Gibco, Grand Island, NY, USA)을 넣은 후 5% CO₂/37°C에서 배양하였다. Ba/F3-Bcr-Abl-T315I 세포를 웰(well)당 8 × 10³개로 96 웰 플레이트에 분주 후 다양한 농도로 실험 화합물을 처리하였다.
- [209] 화합물 처리 시에는 10 mM의 원료용액을 준비하였으며, 순차적으로 희석하여 첨가하였다 (최종농도 DMSO 0.1%). 세포 생존율을 측정하기 위하여 MTS 활성 검색법(CellTiter 96 Assay, Promega)을 사용하였다. 한 개의 웰(well) 당 20 μl 염료를 넣고, 2시간 배양한 다음, 흡광도를 측정하였다. GloMax Discover Microplate Reader(Promega)를 사용해 490 nm 파장에서 판독하였으며, IC₅₀값 및 CC₅₀값은 GraphPad Prism 8.0 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 그 결과는 하기 표 4와 같다:

[210] [표 4]

실험화합물	Ba/F3-Bcr-Abl-T315I 세포 IC ₅₀ (μM)	CHO-K1 세포 CC ₅₀ (μM)	HepG2 세포 CC ₅₀ (μM)
화학식 5 화합물	0.123	> 20	> 20
화학식 6 화합물	0.079	> 20	> 20
화학식 7 화합물	0.054	> 20	0.8
이마티닙	3.551	-	-
포나티닙	0.02	0.774	0.8
독소루비신	-	0.465	0.124

- [212] 상기 표 4의 결과에 의하면, 포나티닙(Ponatinib) 약물은 Ba/F3-Bcr-Abl-T315I 세포 증식을 강하게 억제함과 동시에 CHO-K1 및 Hep G2 세포에서도 강한 세포 독성을 보이므로 골수생성억제, 체장염, 심혈관질환 등의 부작용이 유발될 수 있다.
- [213] 그러나, 본 발명의 화합물들은 Ba/F3-Bcr-Abl-T315I 세포 증식을 억제하는 강한 억제활성을 가지며, 동시에 CHO-K1 및 Hep G2 세포에 대해서는 억제활성이 미약하므로 약물 내성 및 부작용이 없는 CML 치료약물로 유용하게 사용될 수 있다
- [214] 실험예 2. 합성한 화합물의 BCR-ABL 활성 측정
- [215] 본 발명에 따른 화합물에 의한, 만성 골수성 백혈병 세포 증식에 필수적인 BCR-ABL 활성의 변화를 알아보기 위해 웨스턴 블롯(western blotting)을 시행하였다.

- [216] Ba/F3-Bcr-Abl-T315I 세포에 화학식 5 내지 7의 화합물을 각각 1 μ M 농도로 처리한 후 0, 5, 10, 20, 30, 60분 후에 세포를 각각 모아 단백질을 획득하였다. Western blotting 방법으로 BCR-ABL 단백질의 활성을 의미할 수 있는 phospho-BCR-ABL, phospho-AKT, phospho-STAT5 및 phospho-ERK의 변화를 관찰하였고, 정상 혈구 세포에도 존재하는 BCR 단백질은 정상세포에 영향을 주지 않는다는 것을 보여주기 위해 대조군으로서 같이 확인하였다.
- [217] 그 결과 화학식 5 내지 8의 화합물은 phospho-BCR-ABL, phospho-STAT5, phospho-AKT 및 phospho-ERK의 단백질 발현양이 감소됨을 확인하였다. BCR 단백질의 발현량은 차이가 없는 것으로 보아 정상세포에서 발현하는 단백질에 영향을 미치지 않고 만성 골수성 백혈병에서 발현하는 단백질에만 감소를 유발하는 약물임을 확인하였다(도 1 참조).
- [218] **실험예 3. 마우스에서의 약물동력학 실험**
- [219] 본 발명의 화학식 8의 화합물을 ICR 마우스에 정맥내투여 및 경구투여를 하였을 때의 각각의 생체이용률을 측정하기 위하여 약물동력학(PK) 실험을 하였다. 각 분석은 LC-MS/MS 분석법으로 실시하였다.
- [220] 수컷 6주령 마우스를 정맥내 투여군 및 경구투여군으로 나누어, 각 군당 3마리씩 배정하였다. 정맥투여 군은 5분, 10분, 15분, 30분, 1, 2, 4시간의 총 7회에 걸쳐 채혈하였고, 경구투여 군은 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8시간의 총 7회에 걸쳐 채혈하였다.
- [221] 채혈된 혈액은 헤파린이 처리된 (5 IU/mL) 튜브에 담아 잘 섞어주고, 채혈 후 혈액은 4°C 5,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 혈장을 분리한 후, 분리된 혈장을 동물번호 및 채혈시간이 표시된 튜브에 약 30~40 μ L/tube씩 분주하여 담아, 초저온 냉동고(약 -8°C)에 보관하였다.
- [222] 각 군의 구성은 하기 표 5와 같다.
- [223] [표5]

시험군	처리물질	부형제	투여 경로	투여 용량 (mg/kg)	투여량 (mL/kg)	군당 마리수
G1	8번	DMSO : saline = 5 : 95	IV	1	5	3
G2	화합물		PO	10	10	3

[224] 분석 결과는 하기 표 6과 같다:

[225] [표 6]

[226]

PK Parameters	Unit	IV	PO
		화합물 8	
		Group 1	Group 2
Dose	mg/kg	1.00	10.00
AUC _{last}	h*ng/mL	934.16	5713.91
AUC _{INF_obs}	h*ng/mL	948.45	5920.26
C _{max}	ng/mL	1374.25	1372.92
T _{max}	h	0.08	2.00
Cl _{obs} or Cl/F _{obs}	L/h/kg	1.05	1.69
V _{ss_obs} or V _{z/F_obs}	L/kg	0.86	3.60
T _{1/2}	h	0.66	1.48
Bioavailability	%		62.70

[227] 분석 결과, 본 발명에 따른 화학식 8의 화합물은 경구 투여시의 생체이용률이 62.7%로서 상당히 양호함을 알 수 있다.

[228] 실험예 4. Ba/F3-Bcr-Abl-T315I 세포 마우스 모델에서 종양억제 확인

[229] 본 발명의 화학식 5 및 8의 화합물을 Ba/F3-Bcr-Abl-T315I 세포를 이용하여 마우스 모델을 만든 후에 15일간 복강 또는 경구 투여하여 종양 생성 억제 여부를 동물 수준에서 확인하였다.

[230] 구체적으로, 누드 마우스(6 주령) 반입 후 일주일의 적응기를 거친 후 Ba/F3-Bcr-Abl-T315I 세포(1×10^7)를 피하로 투여하여 동물 이종이식 모델을 만들었다. 일주일에 거쳐 종양 크기가 80 mm³ 정도 되었을 때, 대조군(DMSO:PEG 400:Saline=5:50:45), Imatinib(양성대조물질), 화학식 5의 화합물(100 mg/kg(이하 mpk로 표기) 경구투여, 25mpk 복강투여) 및 화학식 8의 화합물(50 mpk 경구투여, 30 mpk 복강투여)의 투여 그룹으로 나누어, 각 군 당 5마리씩 배정하고, 각 물질을 매일 복강주사(intraperitoneal injection) 또는 경구투여(oral administration)로 15일간 투여하였다. 일주일에 2번 버니어 캘리퍼스를 이용하여 종양의 크기(장축, 단축, 두께)를 측정하였고, 체중은 일주일에 1번 측정하였다. 실험 종료일에 종양을 적출하여 군 간의 무게를 비교하였다.

[231] 도 2 내지 도 5에 나타낸 바와 같이, 15일간 화학식 5 및 8의 화합물을 복강 또는 경구 투여한 경우, 종양 크기(부피) 및 종양 무게가 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하여 항암 효능을 보이고 있었다.

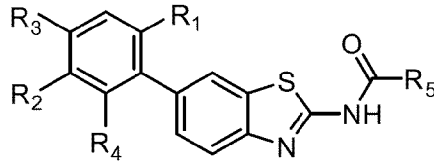
산업상 이용가능성

[232] 본 발명에 따른 화합물은 항암제로서 유용하게 사용될 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]



상기 식에서,

R_1 은 탄소수 1 내지 6의 알킬옥시 또는 수소이고,

R_3 및 R_4 는 수소이고, R_2 는 수소, 할로젠, 할로알킬 또는 탄소수 1 내지 6의 직쇄, 환 또는 분지쇄의 알킬기이거나,

R_3 는 수소이고, R_2 및 R_4 는 이들이 부착된 원자와 함께 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나,

R_4 는 수소이고, R_2 및 R_3 는 이들이 부착된 원자와 함께 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며,

R_5 는 아미노, 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 6의 알킬아민 또는 이미다졸이다.

[청구항 2] 제 1 항에 있어서,

R_1 은 탄소수 1 내지 4의 알킬옥시 또는 수소이고,

R_3 및 R_4 는 수소이고, R_2 는 수소, 할로젠, 할로알킬 또는 탄소수 1 내지 4의 직쇄, 환 또는 분지쇄의 알킬기이거나,

R_3 는 수소이고, R_2 및 R_4 는 이들이 부착된 원자와 함께 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나,

R_4 는 수소이고, R_2 및 R_3 는 이들이 부착된 원자와 함께 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며,

R_5 는 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 포함하는 헤테로사이클로 치환되거나 또는 비치환된 탄소수 1 내지 6개의 알킬아민 또는 이미다졸인 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 3] 제 1 항에 있어서,

R_1 은 메틸옥시, 에틸옥시 또는 수소이고,

R_3 및 R_4 는 수소이고, R_2 는 수소, 플루오로, 클로로, 브롬, 트리플루오로메틸, 메틸, 에틸, 프로필 또는 사이클로프로필이거나,

R_3 는 수소이고, R_2 및 R_4 는 이들이 부착된 원자와 함께 N 원자를 포함하는 5원 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나,

R_4 는 수소이고, R_2 및 R_3 는 이들이 부착된 원자와 함께 N 원자를 포함하는 5원 헤테로사이클릭 고리를 형성하며,

R_5 는 1개 또는 2개의 N 원자를 포함하는 헤테로사이클로 치환된 탄소수 1 내지 4개의 알킬아민 또는 이미다졸인 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 4]

제 1 항에 있어서,

R_1 은 메틸옥시, 에틸옥시 또는 수소이고,

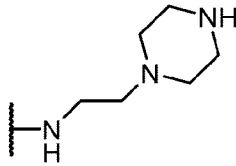
R_3 및 R_4 는 수소이고, R_2 는 수소, 플루오로, 클로로, 메틸 또는 에틸이거나,

R_3 는 수소이고, R_2 및 R_4 는 이들이 부착된 원자와 함께 피롤을 형성하거나,

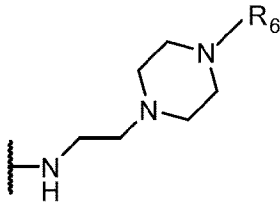
R_4 는 수소이고, R_2 및 R_3 는 이들이 부착된 원자와 함께 피롤을 형성하며,

R_5 는 하기 화학식 2 내지 4로 나타낸 치환기 중 어느 하나인 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

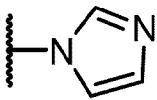
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]

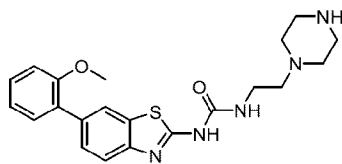


상기식에서, R_6 은 탄소수 1 내지 6의 알킬기 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬옥시이다.

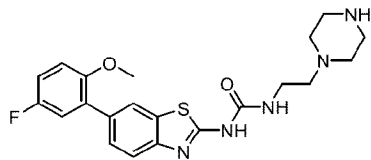
[청구항 5]

제 1 항에 있어서, 하기 화학식 5 내지 15 및 화학식 24의 화합물 중 어느 하나인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

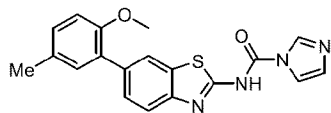
[화학식 5]



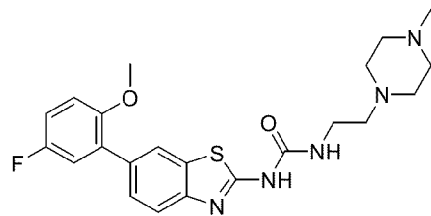
[화학식 6]



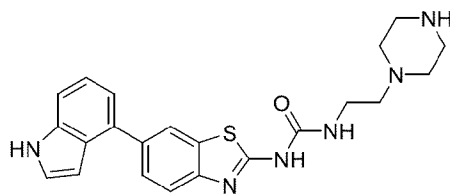
[화학식 7]



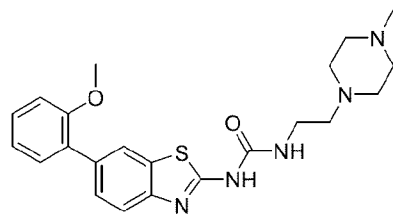
[화학식 8]



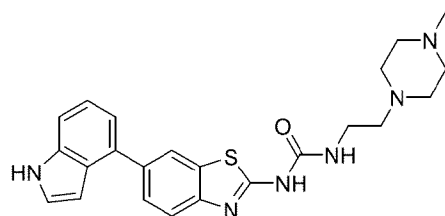
[화학식 9]



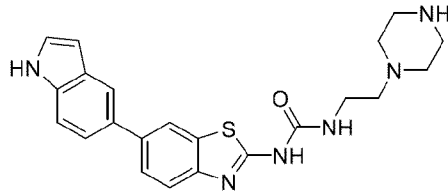
[화학식 10]



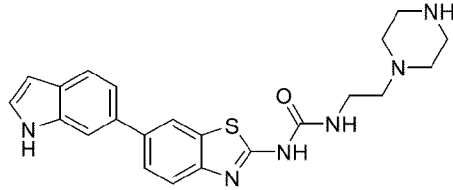
[화학식 11]



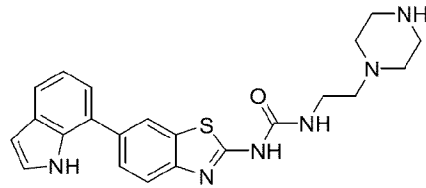
[화학식 12]



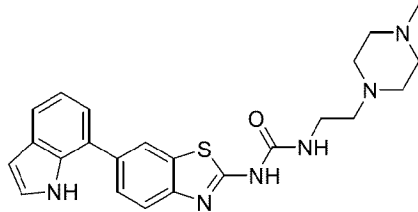
[화학식 13]



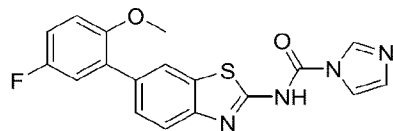
[화학식 14]



[화학식 15]

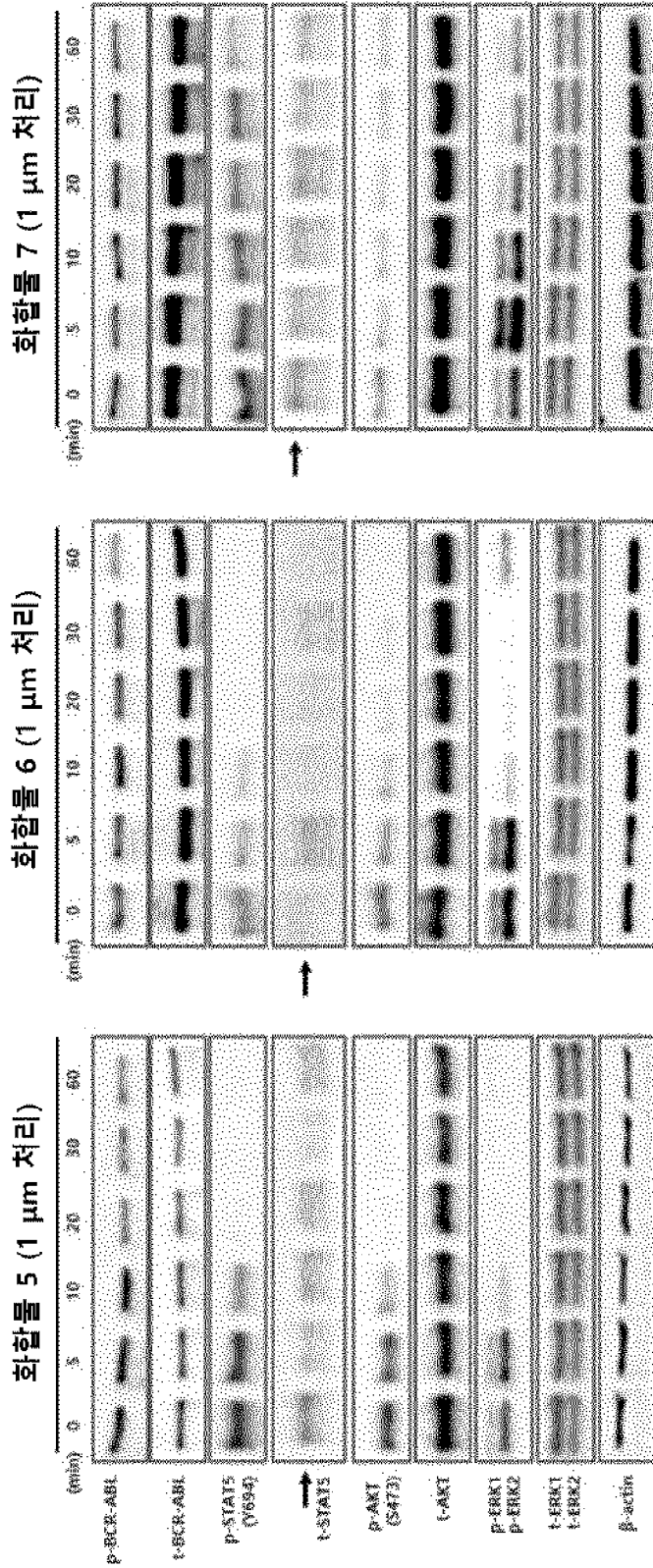


[화학식 24]

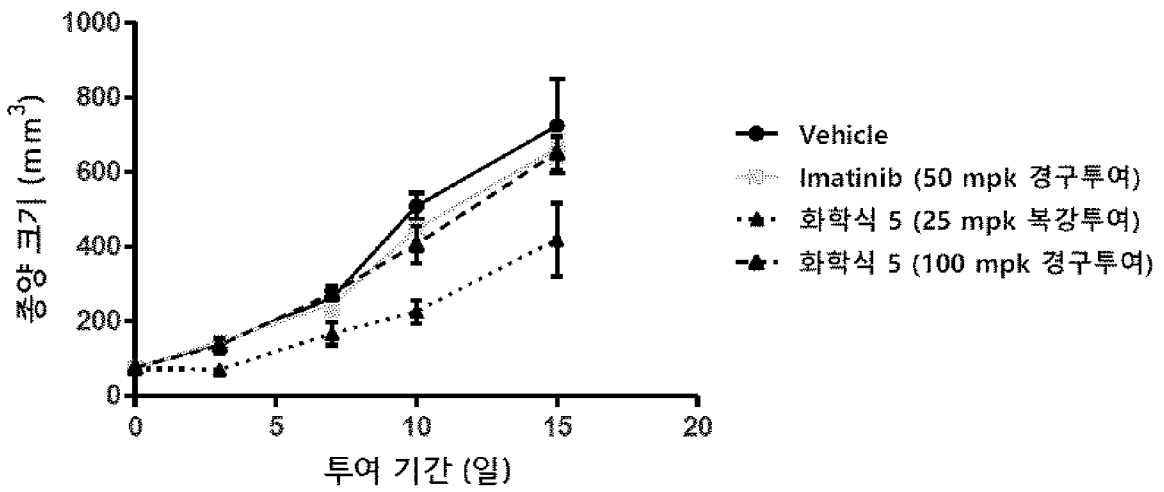


- [청구항 6] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 Abl 키나제 저해용 의약 조성물.
- [청구항 7] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 암 치료용 조성물.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 암은 백혈병 또는 고형암인 것을 특징으로 하는 암 치료용 조성물.
- [청구항 9] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 백혈병 치료용 항암제로서, 이미 투약 중인 타 백혈병 치료제에 대하여 내성이 발생한 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는 백혈병 치료용 조성물.

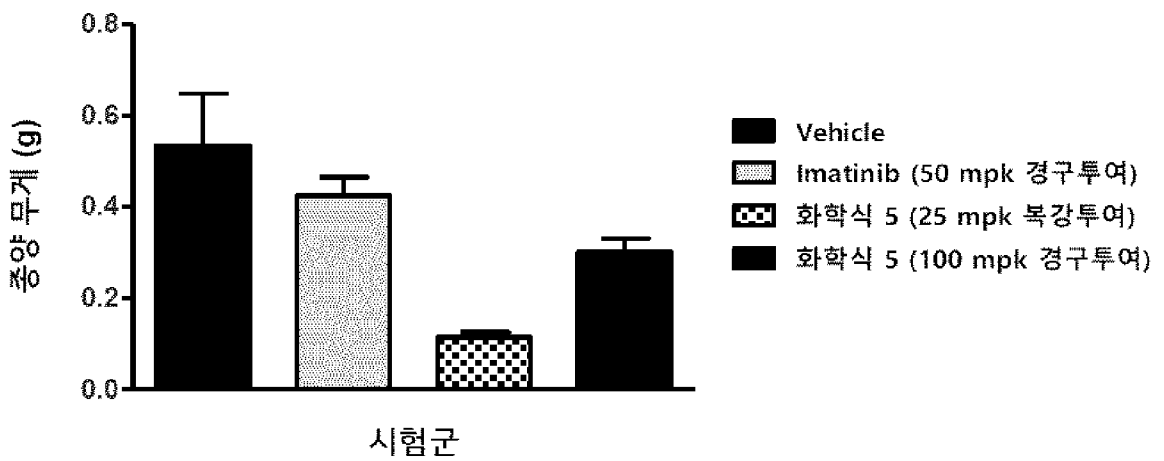
[도 1]



[도2]

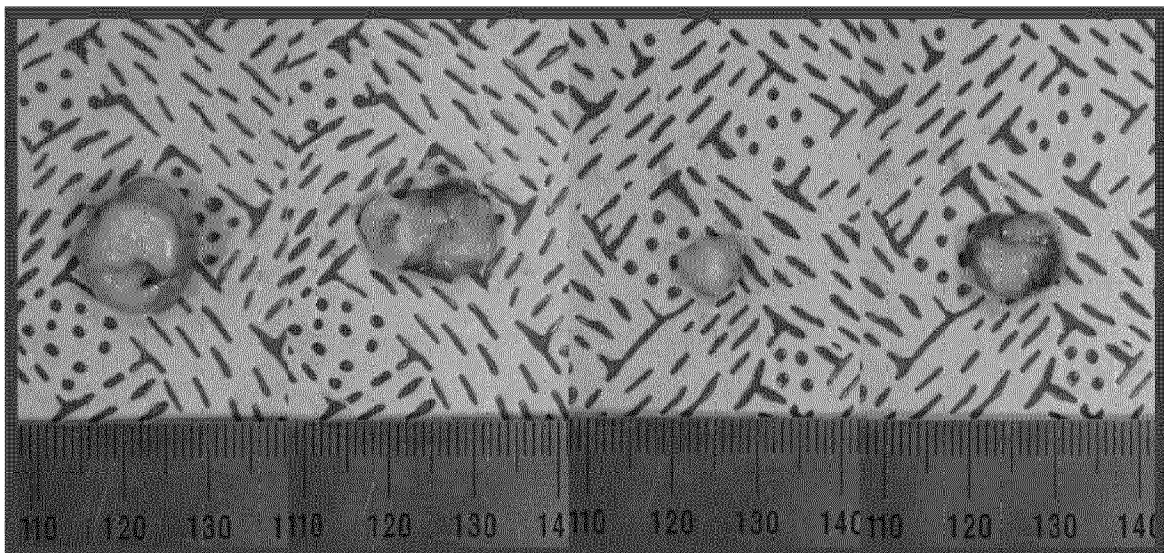


[도3]

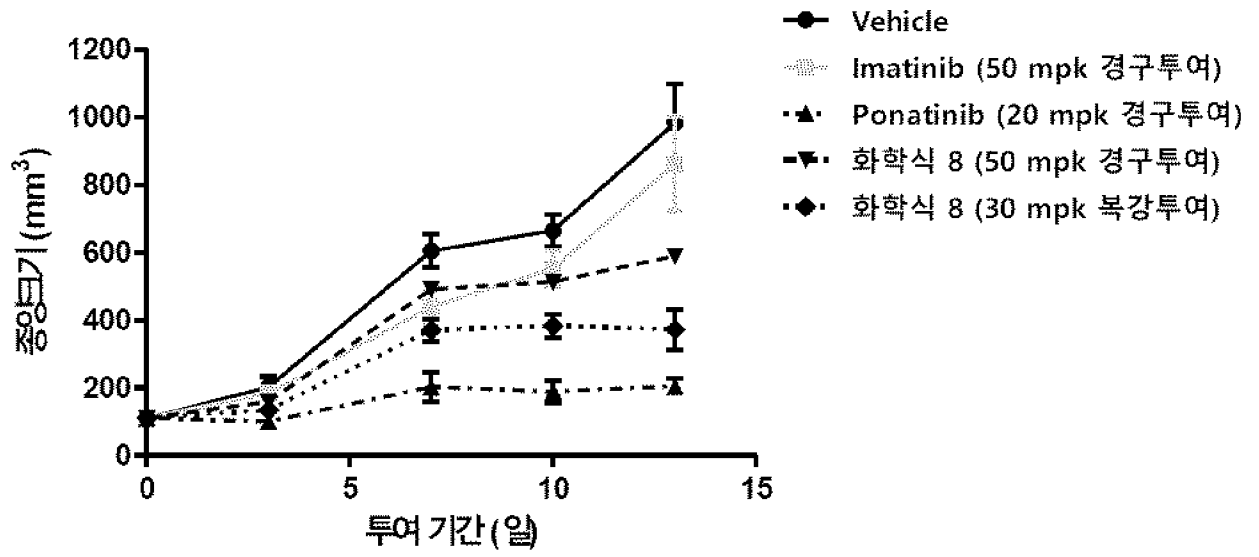


[도4]

	Imatinib	화학식 5	화학식 5
Vehicle	(50 mpk 경구투여)	(25 mpk 복강투여)	(100 mpk 경구투여)



[도5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/003954

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 277/82(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/427(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 277/82(2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, CAplus) & keywords: 벤조티아졸(benzothiazole), 페닐(phenyl), Abl 키나제(Abl kinase), 암(cancer)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HONG, S. et al. Discovery of new benzothiazole-based inhibitors of breakpoint cluster region-Abelson kinase including the T315I mutant. Journal of medicinal chemistry. 2013, vol. 56, pp. 3531-3545. See pages 3536 and 3537; and tables 5-7.	1-9
X	LIN, W.-C. et al. Binding mechanism and molecular design of benzimidazole/benzothiazole derivatives as potent Abl T315I mutant Inhibitors. Chinese journal of chemical physics. 2017, vol. 30, no. 4, pp. 429-442. See abstract; page 430, left column, first paragraph; figure 1; and table 1 (compounds 27, 42 and 46).	1-9
X	PARK, H. et al. Discovery of picomolar ABL kinase inhibitors equipotent for wild type and T315I mutant via structure-based de novo design. Journal of the American Chemical Society. 2013, vol. 135, pp. 8227-8237. See abstract; and table 1 (compound 29).	1,2,6-9
A	US 2003-0153568 A1 (CUSACK, K. P. et al.) 14 August 2003 (2003-08-14) See entire document.	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 July 2021		Date of mailing of the international search report 05 July 2021
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/003954

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YUN, S.-M. et al. HS-438, a new inhibitor of imatinib-resistant BCR-ABL T315I mutation in chronic myeloid leukemia. Cancer letters. 2014, vol. 348, pp. 50-60. See entire document.	1-9
.....		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/003954

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2003-0153568	A1	14 August 2003	AR	030189	A1	13 August 2003
				AU	3669801	A	14 August 2001
				BG	107062	A	30 April 2003
				BR	0108085	A	18 March 2003
				CA	2398754	A1	09 August 2001
				CN	1422262	A	04 June 2003
				EP	1254123	A1	06 November 2002
				HU	0300359	A2	28 June 2003
				JP	2003-521543	A	15 July 2003
				KR	10-2002-0084116	A	04 November 2002
				MX	PA02007632	A	23 August 2004
				NO	20023713	L	04 October 2002
				PL	357099	A1	12 July 2004
				SK	12712002	A3	04 February 2003
				US	7091227	B2	15 August 2006
				WO	01-57008	A1	09 August 2001
				ZA	200206235	B	13 February 2004

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 277/82(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/427(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 277/82(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, CPlus) & 키워드: 벤조티아졸(benzothiazole), 페닐(phenyl), Abl 키나제(Abl kinase), 암(cancer)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	HONG, S. 등, "Discovery of new benzothiazole-based inhibitors of breakpoint cluster region-Abelson kinase including the T315I mutant", Journal of medicinal chemistry, 2013, 제56권, 페이지 3531-3545 페이지 3536, 3537; 표 5-7	1-9
X	LIN, W.-C. 등, "Binding mechanism and molecular design of benzimidazole/benzothiazole derivatives as potent Abl T315I mutant Inhibitors", Chinese journal of chemical physics, 2017, 제30권, 제4호, 페이지 429-442 초록; 페이지 430, 왼쪽 컬럼, 첫 번째 단락; 도면 1; 표 1 (화합물 27, 42, 46)	1-9
X	PARK, H. 등, "Discovery of picomolar ABL kinase inhibitors equipotent for wild type and T315I mutant via structure-based de novo design", Journal of the American Chemical Society, 2013, 제135권, 페이지 8227-8237 초록; 표 1 (화합물 29)	1,2,6-9
A	US 2003-0153568 A1 (CUSACK, K. P. 등) 2003.08.14 전체 문헌	1-9
A	YUN, S.-M. 등, "HS-438, a new inhibitor of imatinib-resistant BCR-ABL T315I mutation in chronic myeloid leukemia", Cancer letters, 2014, 제348권, 페이지 50-60 전체 문헌	1-9
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌		
국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일	
2021년07월02일(02.07.2021)	2021년07월05일(05.07.2021)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관	
대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)	정다원	
팩스 번호 +82-42-481-8578	전화번호 +82-42-481-5373	

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2003-0153568 A1	2003/08/14	AR 030189 A1	2003/08/13
		AU 3669801 A	2001/08/14
		BG 107062 A	2003/04/30
		BR 0108085 A	2003/03/18
		CA 2398754 A1	2001/08/09
		CN 1422262 A	2003/06/04
		EP 1254123 A1	2002/11/06
		HU 0300359 A2	2003/06/28
		JP 2003-521543 A	2003/07/15
		KR 10-2002-0084116 A	2002/11/04
		MX PA02007632 A	2004/08/23
		NO 20023713 L	2002/10/04
		PL 357099 A1	2004/07/12
		SK 12712002 A3	2003/02/04
		US 7091227 B2	2006/08/15
		WO 01-57008 A1	2001/08/09
		ZA 200206235 B	2004/02/13