

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 491/048

(11) 공개번호 10-2005-0091462
(43) 공개일자 2005년09월15일

(21) 출원번호 10-2004-0016922
(22) 출원일자 2004년03월12일

(71) 출원인 한국과학기술연구원
서울 성북구 하월곡2동 39-1
제일약품주식회사
서울 서초구 반포1동 745-5

(72) 발명자 양범석
서울특별시용산구이촌동300-10점보아파트1202
양경미
서울특별시관악구신림10동306-40
김해중
경기도광명시광명7동746-8상우빌라가동101호
박인성
서울특별시노원구상계2동중앙하이츠아파트201동1201호
박성대
서울특별시서초구잠원동잠원훼미리아파트1-1006
이장혁
경기도용인시신봉동효성아파트401-1101
권혁만
경기도용인시마평동923두보아파트101-1404
우병영
경기도용인시역북동신성아파트101-1202

(74) 대리인 박장원

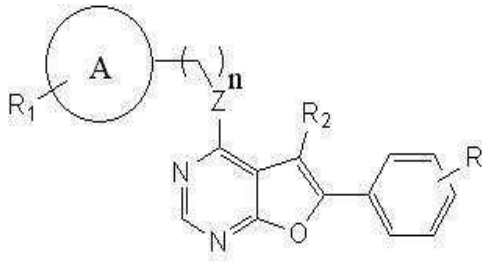
심사청구 : 있음

(54) 푸로피리미딘 화합물 및 이를 포함하는 DDR2 티로신키나아제 활성 저해제

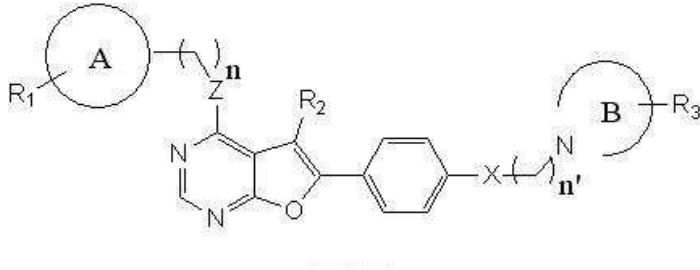
요약

본 발명은 신규한 푸로피리미딘 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 및 이들을 포함하는 DDR2(Discoidin Domain Receptor 2) 티로신 키나아제 활성 저해제에 관한 것이다. 상기 푸로피리미딘 화합물은 화학식 1, 화학식 2 또는 화학식 3로 정의되는 화합물, 이들의 전구체일 수 있으며, 유리형태 또는 산 부가염 형태로 존재 할 수 있다. 본 발명의 푸로피리미딘 화합물은 DDR2 티로신 키나아제의 활성을 억제하는 효과를 갖기 때문에, 간경화, 류마티스 관절염, 암 등과 같이, DDR2 티로신 키나아제 활성이 관여하는 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

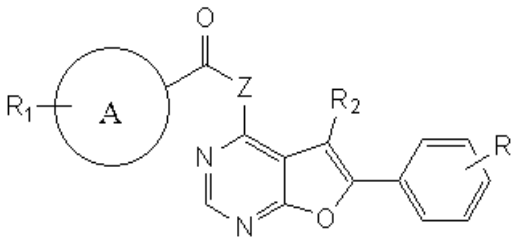
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



대표도

도 1

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 화합물에 의한 간 정상세포 HSC T6에서 제1형 콜라겐에 의하여 유도된 DDR2 단백질의 티로신 인산화 저해 활성을 보여주는 전기영동 사진이다.

도 2는 본 발명의 화합물을 처리한 세포의 화합물 처리 농도에 대한 생존률을 보여주는 그래프이다.

도 3은 본 발명의 화합물을 처리한 HSC T6 세포의 절편화 정도를 화합물의 처리 농도별로 보여주는 전기영동 사진이다.

도 4는 본 발명의 화합물을 처리한 활막 섬유아세포의 생존률을 처리한 화합물의 농도별로 보여주는 그래프이다.

도 5는 본 발명의 화합물을 처리한 경우와 처리하지 않은 경우의 활막 섬유아세포 내의 MMP-1 mRNA양을 비교하여 보여주는 전기영동 사진이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 신규한 푸로피리미딘 화합물, 이들의 약학적으로 허용되는 염, 및 이들을 포함하는 DDR2(Discoidin Domain Receptor 2) 티로신 키나아제 활성 저해제에 관한 것으로, 본 발명의 화합물은 DDR2 티로신 키나아제의 활성을 억제하는 효과를 갖기 때문에, 간경화, 류마티스 관절염, 암 등과 같이, DDR2 티로신 키나아제 활성이 관여하는 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

일반적으로, 외부의 자극을 세포가 인지하는 방법 중의 하나로서 세포막에 있는 수용체인 티로신 키나아제(tyrosine kinase)류를 통한 인지가 알려져 있다. 수용체 티로신 키나아제는 세포 밖에 노출된 세포 외 부분, 세포 내 사이토졸에 노출된 세포 내 부분 및 그 중간에 위치하는 원형질막을 통과하는 막 통과 부분으로 구성되어 있다. 수용체의 세포 외 부분은 특정 리간드가 결합하는 부분이며, 세포 내 부분은 리간드에 의하여 활성화된 수용체의 활성 신호를 세포 내로 전달하는 기능을 수행한다.

티로신 키나아제 수용체는 세포 내에 노출된 C-말단 부위에 티로신 키나아제 활성을 갖는 도메인이 존재하여, 세포 외 부분에 특정 리간드가 부착하면 수용체 단백질의 세포질 부분에 노출된 C-말단의 티로신 키나아제 도메인의 키나아제 효소가 활성화되어, 이중체 상에서 서로의 C-말단에 있는 티로신을 인산화 시킨다. 이와 같은 티로신의 인산화 과정은 세포 외의 자극에 대한 신호를 세포 내로 전달하는 가장 중요한 과정이 된다. 이러한 기작을 가지고 세포 외 자극을 세포 내로 전달하는 티로신 키나아제 활성을 갖는 수용체는 많이 알려져 있다. 대표적인 예로서 EGFR, PDGFR, IR, IGFR, c-fms, VEGFR 등을 들 수 있다.

DDR(Discoidin Domain Receptor) 수용체류 단백질도 이러한 티로신 키나아제 활성을 갖는 수용체들 중 하나이다. DDR은 세포 외 부위가 미생물에서 발견되는 렉틴에 부착하는 단백질인 디스코이딘과 유사성이 있는 관계로 이와 같이 명명되었다. 인간과 같은 동물의 경우, 아미노산 서열상 서로 유사성을 가진 단백질로서 각각 서로 다른 유전자에 의해 코딩되는 DDR1 형과 DDR2 형이 존재하는 것으로 알려져 있다. 인간에 있어서, DDR 단백질 유전자의 존재는 1990년대 초에 알려져 있었지만, 상기 단백질의 키나아제 기능에 대한 연구는 1997년에 여기에 부착하는 리간드가 콜라겐 파이버라는 사실이 처음 밝혀지면서 주목을 끌기 시작하여 본격화되고 있다.

일반적으로, 유전적 변형이나 환경적 영향으로 특정 티로신 키나아제 수용체가 과다하게 발현되거나, 구조적 변화로 해당 리간드 존재 여부와 관계없이 지속적인 활성 유지하거나, 해당 리간드의 과다 생성 등으로 그 활성 조절 기작이 손상되어 그 활성이 크게 증가되거나 또는 그 반대 경우로 활성이 감소하는 경우, 여러 가지 질병현상을 유발하게 된다.

예컨대, EGFR 또는 PDGFR 등의 과잉 활성이 암의 중요한 요인 중 하나라는 것이 밝혀져 있으며, VEGFR의 활성 증가는 암 전이 및 악성화에 깊이 관련되어 있는 것으로 알려져 있다. 최근에 여러 제약 회사에서 EGFR 특이적 저해 화합물이나 VEGFR 특이적 저해 화합물을 개발하여 항암제로 개발하거나, 임상 실험 중에 있다. 이들 EGFR 및 VEGFR 특이적 저해제는 모두 이들 수용체 단백질의 C-말단에 있는 키나아제 활성을 저해하는 화합물들이며, 특히 이들의 키나아제 효소의 ATP 부착 부위에 대해서 ATP와 경쟁적으로 부착함으로써, 효소와 ATP의 결합을 방해하여 효소 활성을 저해한다.

한편, DDR2 단백질은 수용체 티로신 키나아제류 중의 하나로서 사이토졸에 노출된 부위에 티로신 키나아제 도메인을 가지고 있다. DDR2 단백질의 이상성이 난치성 인간 질병인 간 경화증 및 류머티즘 등과 연관이 있음이 증명되었다.

간 경화증은 콜라겐 파이버가 과잉 생산되어 간에 축적되면서 질병이 야기되는 병변이다. 최근 들어, 현재 간경화 증상 유발의 주원인으로 간 조직 내의 간 정상세포의 활성화 과정에서 DDR2 단백질의 발현과 그 키나아제 활성이 증가한다는 실험결과가 발표되었다. 즉, DDR2 단백질은 사이토졸에 노출된 부위의 티로신 키나아제 도메인을 가지고 있으며, 티로신 키나아제 활성이 DDR2 단백질의 활성증가로 인한 간조직의 간 정상세포의 증식에 필수적임이 알려져 있다. 이는 DDR2 단백질의 발현증가가 간 정상세포의 활성화에 중요한 역할을 하며, 간 경화의 주요 발병 인자임을 의미하는 것이다. 또한, 간 경화로 인한 DDR2 단백질의 리간드인 콜라겐 단백질의 축적과 이로 인한 DDR2 단백질의 지속적인 활성화는 DDR2 단백질의 키나아제의 활성이 간 경화 유발의 촉진 인자임을 유의있게 설명하는 것이다.

콜라겐과 연관된 또 다른 질병으로서, 류머티즘을 들 수 있다. 류머티즘은 지속적으로 연골 부위에 면역 세포가 활성화되어, TNF- α 와 같은 사이토카인(cytokine)의 분비량이 증가하면서, 콜라겐 분해 효소인 MMP-1의 활성이 매우 증가하여, 연골 조직이 크게 파괴되는 질병이다. MMP-1 단백질을 주로 발현하는 연골 조직내의 세포는 연골을 감싸고 있는 활막에 존재하는 활막 섬유아세포(synovial fibroblast)이다.

일반적으로, 이러한 활막 섬유아세포는 정상적인 상황에서 증식과 활성이 잘 통제되어 있다. 그러나, 최근, DDR2 단백질의 활성 증가에 의하여 MMP-1 유전자 발현이 증가함이 발표되었다. 또한, 류마티스 환자의 연골 조직의 활막 섬유아세포에서 DDR2 단백질의 발현이 관찰되었다. 이러한 사실은 DDR2 단백질의 키나아제 활성 증가가 류머티즘 병변을 일으키는 주원인임을 반증한다고 볼 수 있다. 상기한 사실에 근거하여, 특이적으로 DDR2 단백질의 키나아제 활성을 저해하는 물질은 간 경화 또는 류머티즘의 치료제 등으로 유용하게 이용될 수 있다고 유추된다.

DDR2 단백질의 키나아제의 활성화에 의하여 발현이 증가되는 단백질로서, MMP-1과 MMP-2가 알려져 있다. 이들 MMP 단백질은 암세포의 전이에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 최근, 전이되는 암에서 특징적으로 DDR2 단백질의 발현이 증가됨이 보고되었다. 즉, 세포내 DDR2 단백질의 과잉 활성화는 암의 악성화에 기여할 수 있다.

결론적으로 간 경화 및 류머티즘과 같은 병변의 주요한 발진 원인이 병변 부위의 섬유아세포의 비이상적 성장이며, 이러한 섬유아세포 계열 세포의 성장에 DDR2 단백질의 발현 및 활성화가 필요하고, 이 경우, DDR2 단백질의 키나아제 활성이 중심적으로 작용한다는 사실로부터, DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성이 간경화증, 류머티즘, 악성종양 등과 같이 DDR2 활성이 증가함으로써 생기는 질환에 대한 치료제 표적이 됨을 확인할 수 있다.

이에, 본 발명자들은 DDR2 티로신 키나아제 활성을 저해하는 신규한 저분자 화합물을 발명하여, 이들이 간경화, 류머티즘 또는 암과 같은 DDR2의 활성으로 인하여 매개되는 질환에 대하여 우수한 치료효과를 갖는다는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

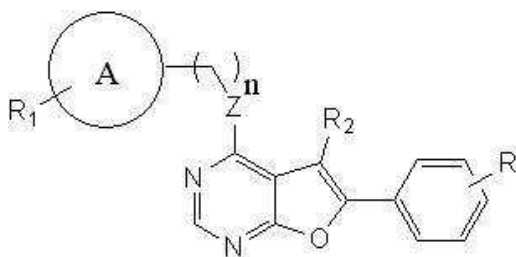
본 발명은 상기한 바와 같이 간경화, 류머티즘 및 암 등으로 대표되는 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성으로 인하여 매개되는 질환을 치료하기 위하여, DDR2 티로신 키나아제 활성을 저해활성을 갖는 신규한 저분자 화합물 및 이를 포함하는 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성으로 인하여 매개되는 질환의 치료제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 DDR2 (Discoidin Domain Receptor 2) 단백질의 티로신 키나아제 활성을 억제하는 작용을 하는 신규한 푸로피리미딘 화합물, 이의 전구체, 이들의 약학적으로 허용되는 염 및 이들을 포함하는 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성과 관련된 질병의 치료제에 관한 것이다. 본 발명의 푸로피리미딘 화합물은 DDR2(Discoidin Domain Receptor 2) 티로신 키나아제의 활성을 억제하는 효과를 갖기 때문에, 간경화, 류마티스 관절염, 암 등과 같이, DDR2 티로신 키나아제 활성이 관여하는 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

우선, 본 발명은 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성을 억제하는 작용을 하는, 푸로피리미딘 링에 다양한 유도체를 도입한, 다음의 화학식 1로 정의되는 푸로피리미딘 화합물, 이의 전구체 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[화학식 1]



상기 식 중,

Z는 O, S 또는 NH이고,

n은 0에서 4 사이의 정수이고,

R₁은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 이실옥시기, C₁-C₄의 알킬술폰아미드기, C₁-C₄의 알킬술포네이트기, 이미딕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 티오 이미딕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 히드록시나 아미노, 모포린, 아세테이트, 아세트아미드, 메탄술폰아미드기가 치환된 메틸기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₄의 알콕시기, 할로젠이 치환된 벤질옥시기에 의하여 일치환되거나 독립적으로 일치환된 경우를 나타내고,

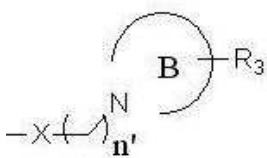
상기 A 링은 벤젠, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 시클로헥실, 피페리딘 또는 모폴린을 나타내고,

R₂는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 할로알킬기, 알킬에스테르, 페닐기, 할로젠이 치환된 페닐기, C₁-C₄의 알콕시기가 치환된 페닐기 또는 C₁-C₄의 할로알콕시기가 치환된 페닐기를 나타내며,

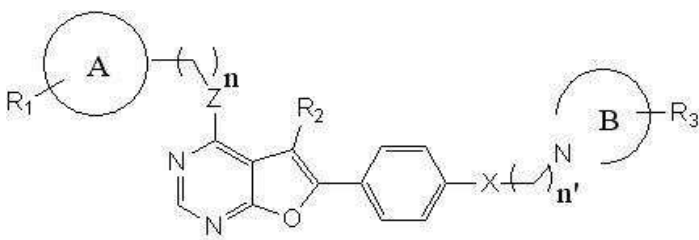
R은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 아실옥시기 또는 C₁-C₄의 알킬술폰아미드기에 의해 일치환되거나 독립적으로 일치환된 경우를 나타낸다.

또한, 본 발명은 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성을 억제하는 작용을 하는, 푸로피리미딘 링에 다양한 유도체를 도입한, 다음의 화학식 1의 치환기 R이 다음의 화학식 4의 화합물인 다음의 화학식 2로 정의되는 푸로피리미딘 화합물, 이의 전구체 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[화학식 4]



[화학식 2]



상기 식 중,

Z는 O, S 또는 NH이고,

X는 O, S 또는 NH이고,

n은 0에서 4 사이의 정수이고,

n'는 0에서 4 사이의 정수이고,

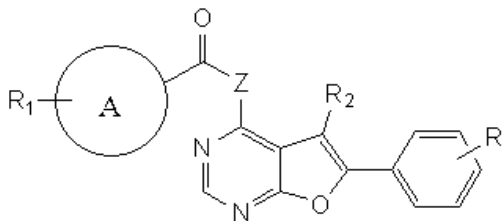
R₁ 및 R₃는, 각각 독립적으로 서로 같거나 다른 것으로, 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 이실옥시기, C₁-C₄의 알킬술폰아미드기, C₁-C₄의 알킬술포네이트기, 이미딕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 티오이미딕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 히드록시나 아미노, 모폴린, 아세테이트, 아세트아미드, 메탄술폰아미드기가 치환된 메틸기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₄의 알콕시기, 할로젠이 치환된 벤질옥시기에 의해 일치환 되거나 독립적으로 일치환된 경우를 나타내고,

상기 A 링은 각각 독립적으로 벤젠, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 시클로헥실, 피페리딘 또는 모폴린을 나타내고, B 링은 피롤, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 피페리딘 또는 모폴린을 나타내고,

R₂는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 할로알킬기, 알킬에스테르, 페닐기, 할로젠이 치환된 페닐기, C₁-C₄의 알콕시기가 치환된 페닐기 또는 C₁-C₄의 할로알콕시기가 치환된 페닐기를 나타낸다.

또한, 본 발명은 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성을 억제하는 작용을 하는, 푸로피리미딘 링에 다양한 유도체를 도입한, 다음의 화학식 3으로 정의되는 푸로피리미딘 화합물, 이의 전구체 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[화학식 3]



상기 식 중,

Z는 O, S 또는 NH이고,

n은 0에서 4 사이의 정수이고,

R₁은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 이실옥시기, C₁-C₄의 알킬술폰아미드기, C₁-C₄의 알킬술포네이트기, 이미딕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 티오이미딕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 히드록시나 아미노, 모폴린, 아세테이트, 아세트아미드, 메탄술폰아미드기가 치환된 메틸기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₄의 알콕시기, 할로젠이 치환된 벤질옥시기에 의하여 일치환되거나 독립적으로 일치환된 경우를 나타내고,

상기 A 링은 벤젠, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 시클로헥실, 피페리딘 또는 모폴린을 나타내고,

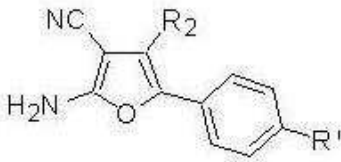
R₂는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 할로알킬기, 알킬에스테르, 페닐기, 할로젠이 치환된 페닐기, C₁-C₄의 알콕시기가 치환된 페닐기 또는 C₁-C₄의 할로알콕시기가 치환된 페닐기를 나타내며,

R은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₄의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 아실옥시기 또는 C₁-C₄의 알킬술폰아미드기에 의해 일치환 되거나 독립적으로 이치환된 경우를 나타낸다.

본 발명의 화학식 1, 화학식 2 또는 화학식 3으로 정의되는 화합물은 유리형태 (free base) 또는 염산, 황산, 시트르산 또는 푸마르산 등의 산 부가염 형태로 존재 할 수 있다.

본 발명의 화합물은 모두 다음의 화학식 IV로 표현되는 화합물로부터 합성될 수 있다:

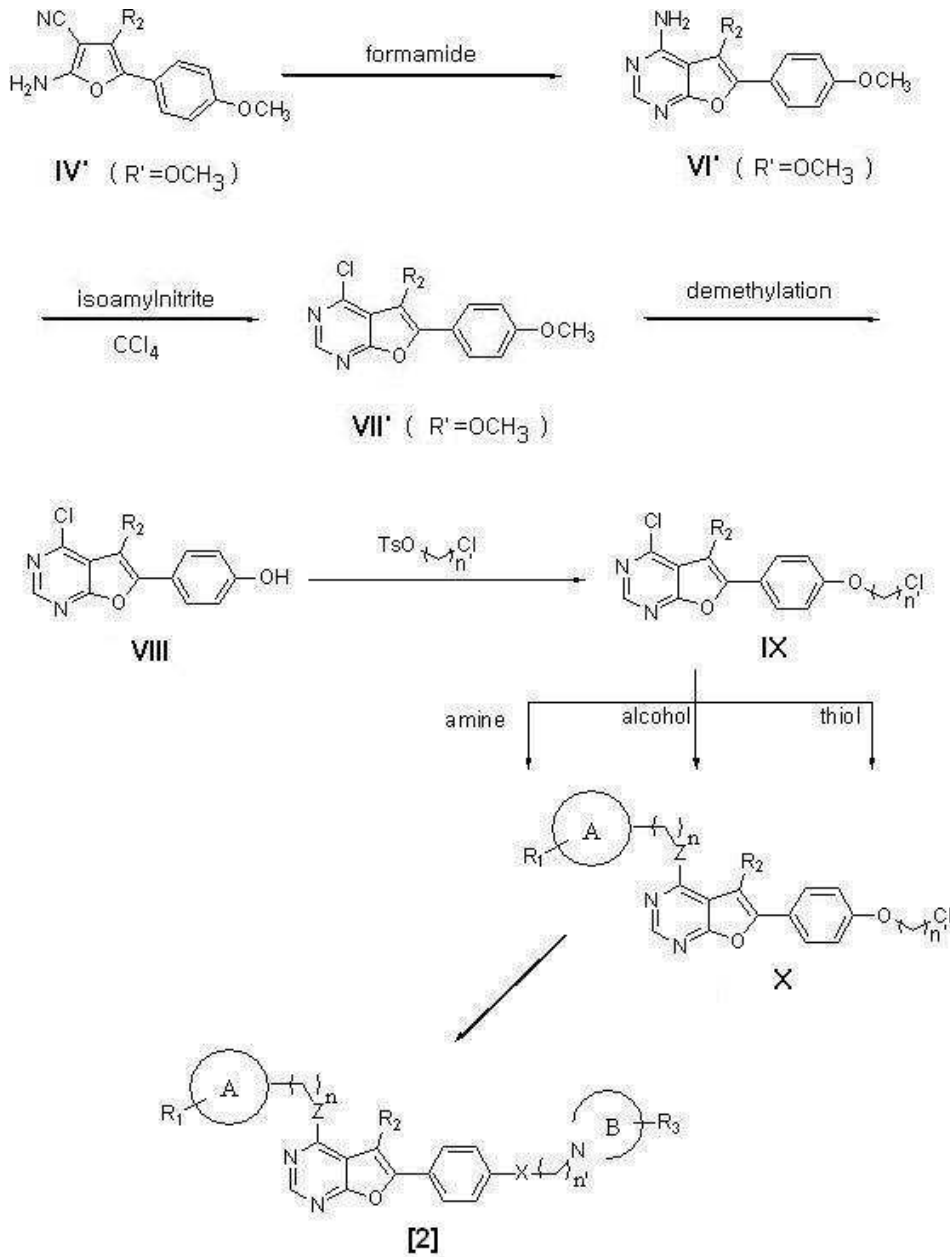
[화학식 IV]



화학식 2의 화합물의 경우 화학식 IV의 치환기 R'는 화학식 4로 정의되는 치환기에 의하여 치환가능한 작용기를 생성할 수 있는 것이 하여야 하므로, 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₄의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 아실옥시기 또는 C₁-C₄의 알킬술폰아미드기인 것이 바람직하다.

예컨대, 본 발명의 화학식 2의 화합물은 'R'이 -OCH₃인 화학식 IV의 화합물 (IV')를 출발물질로 하여 다음의 반응식 1과 같이 제조할 수 있다:

[반응식 1]



상기 식 중,

Z는 O, S 또는 NH이고,

X는 O, S 또는 NH이고

n은 0에서 4 사이의 정수이고,

R₁ 및 R₃은, 각각 독립적으로 서로 같거나 다른 것으로, 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미드, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₄의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 이실옥시기, C₁-C₄의 알킬술폰아미드기, C₁-C₄의 알킬술포네이트기, 이미드산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 티오이미드산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 히드록시나 아미노, 모포린, 아세테이트, 아세트아미드, 메탄술폰아미드기가 치환된 메틸기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₄의 알콕시기, 할로젠이 치환된 벤질옥시기에 의하여 일치환되거나 독립적으로 이치환된 경우를 나타내고,

상기 A 링은 벤젠, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 시클로헥실, 피페리딘 또는 모폴린을 나타내고,

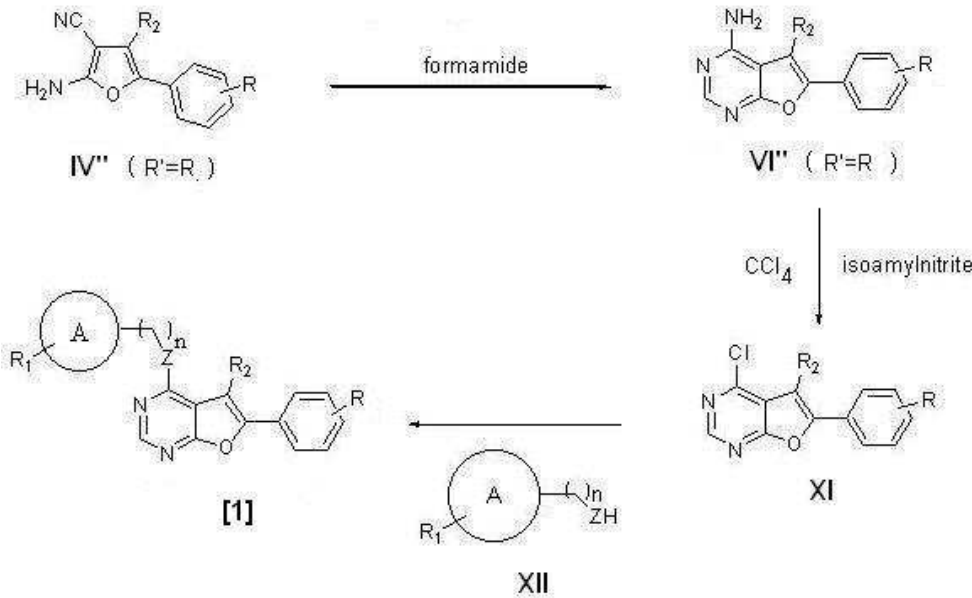
R₂는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 할로알킬기, 알킬에스테르, 페닐기, 할로젠이 치환된 페닐기, C₁-C₄의 알콕시기가 치환된 페닐기 또는 C₁-C₄의 할로알콕시기가 치환된 페닐기를 나타낸다.

상기 반응식 1은 화합물 2를 제조할 수 있는 하나의 예시일 뿐이며, 상기 반응식 1과 상이한 화합물 IV를 사용하여 제조하거나, 상기 식 중 화합물 VI'에 이소아밀니트라이트와 CCl₄를 첨가하여 -NH₂이 -Cl로 치환된 화합물 VII'를 제조하는 과정 없이 화합물 VI'의 -OCH₃를 디메틸레이션시켜서 반응을 진행시킬 수도 있다.

또한, 상기 화학식 1 또는 3의 화합물은 출발물질인 화합물 VI의 R'가 최종 화합물까지 그대로 유지되어 있으므로 상기한 R과 동일한 R'을 갖는 화학식 IV의 화합물(IV'')을 사용하여 제조할 수 있다.

예컨대, 본 발명의 화학식 2의 화합물은 다음의 반응식 2에 의하여 각각 제조할 수 있다:

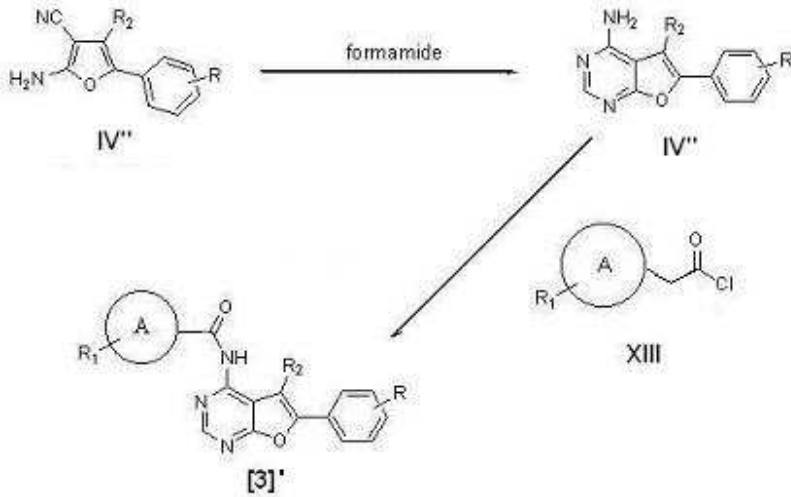
[반응식 2]



상기한 바와 같이, 상기 반응식 2는 화합물 1을 제조하는 하나의 예시일 뿐이며, 이소아밀니트라이트와 CCl₄를 첨가하여 화합물 IV''의 -NH₂를 -Cl로 치환시키지 아니하고, 화합물 IV''를 화합물 XII와 반응시켜 화합물 1을 제조할 수도 있다.

또한, 본 발명의 화학식 3의 화합물은, 예컨대, 다음의 반응식 3에 의하여 제조할 수 있다:

[반응식 3]



상기 반응식 2 및 3에 있어서,

Z는 O, S 또는 NH이고,

R₁은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 이실옥시기, C₁-C₄의 알킬술폰아미드기, C₁-C₄의 알킬술포네이트기, 이미덕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 티오 이미덕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 히드록시나 아미노, 모포린, 아세테이트, 아세트아미드, 메탄술폰아미드기가 치환된 메틸기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₄의 알콕시기, 할로젠이 치환된 벤질옥시기에 의하여 일치환되거나 독립적으로 일치환된 경우를 나타내고,

상기 A 링은 벤젠, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 시클로헥실, 피페리딘 또는 모폴린을 나타내고,

R₂는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 할로알킬기, 알킬에스테르, 페닐기, 할로젠이 치환된 페닐기, C₁-C₄의 알콕시기가 치환된 페닐기 또는 C₁-C₄의 할로알콕시기가 치환된 페닐기를 나타내며,

R은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 아실옥시기 또는 C₁-C₄의 알킬술폰아미드기에 의해 일치환 되거나 독립적으로 일치환된 경우를 나타낸다.

상기 반응식 2에 있어서, n은 0에서 4 사이의 정수를 의미한다.

본 발명의 구체예에서 상기 화합물 1, 2 및 3은 하기의 표 6의 번호 5 내지 115의 화합물일 수 있다.

또한, 본 발명은 유효성분으로서 상기의 화학식 1, 화학식 2, 화학식 3, 화학식 VI 및 화학식 VII로 표현되는 DDR2 티로신 키나아제의 활성을 억제하는 효과를 갖는 신규한 푸로피리미딘 유도체 및 그의 약리적으로 허용되는 염 중 한 가지 이상의 치료적 유효량을 포함하는 DDR2 티로신 키나아제 활성 억제제를 제공한다. 또한, 본 발명은 유효성분으로서 상기 화학식 1, 화학식 2, 화학식 3, 화학식 VI 및 화학식 VII로 표현되는 신규한 푸로피리미딘 유도체 및 그의 약리적으로 허용되는 염 중 한 가지 이상을 치료적 유효량으로 포함하는 간경화, 류마티스 등과 같이 DDR2 티로신 키나아제의 활성에 관계된 질병의 치료제를 제공한다. 본 발명의 약학적 조성물은 약리적으로 허용되는 담체, 부형제 등을 추가적으로 포함할 수

있다. 하기의 표 7로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 최종 생성물인 화학식 1 내지 3의 화합물 뿐 아니라, 중간체인 화학식 VI 및 VII의 화합물도 우수한 DDR2 티로신 키나아제 저해 활성을 갖는 것으로 확인되었다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 화학식 VI 및/또는 VII의 화합물을 유효성분으로 포함할 수 있다.

상기한 바와 같이, DDR2 단백질은 티로신 키나아제 활성을 갖는 수용체 단백질로서, c-말단에 티로신 키나아제 활성 도메인을 포함한다. DNA 재조합 기술 및 바쿠로바이러스 발현 기술을 이용하여, 곤충세포에서 과잉 발현하며, 세포질 노출 부위인 c-말단 부위(아미노산 441-825)에 티로신 키나아제 활성을 갖는 단백질을 확보할 수 있다. 또한 이 키나아제 활성 부위에 여러 방법으로 티로신 인산화를 유도하여 변형함으로써 그 키나아제 활성을 증진시킬 수 있다 (한국특허출원 제 2002-0067233호 "변형된 DDR2 타이로신 카이네이즈 활성단백질" 및 한국특허출원 제2003-0076967호 "DDR2 티로신 키나아제활성의 변형 방법 및 이와 같은 방법으로 변형된 키나아제 활성을 갖는 DDR2 단백질" 참조).

이러한 티로신 키나아제 활성을 갖는 DDR2 단백질에 대한 본 발명의 화합물의 억제활성을 측정하였다. DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성 부위의 티로신 키나아제 활성 측정은 여러 가지 방법으로 가능하다. 예컨대, 펩타이드 기질로서 프로메가사가 제공하는 바이오틴이 부착된 poly(D4Y)_n을 이용하거나, 히스톤 H2B단백질을 이용하거나, 또는 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성 부위의 자가 인산화 정도를 측정할 수 있다. 키나아제 활성에 의한 인산기의 기질인 ATP로부터 또 다른 기질인 펩타이드로의 이동은 ATP의 감마위치 인산기를 ³²P 동위원소로 표식 후 사용함으로써, ³²P 방사성의 펩타이드 기질에서의 검출정도로 활성정도를 측정할 수 있다.

본 발명에서 합성된 화합물들의 DDR2 티로신 키나아제 저해 활성을, DDR2 티로신 키나아제 활성을 50% 저해하는 각 화합물의 농도를 각 화합물의 IC₅₀값으로 정의함으로써, 하기의 표 7에 나타내었다. 표 7에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화학식 1, 2, 및 3 뿐 아니라 화학식 VI 및 VII로 표현되는 화합물이 모두 500 uM 이하의 IC₅₀ 값을 나타내며, 우수한 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 저해 능력이 있음을 알 수 있다. 따라서, 이와 같은 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 저해 활성에 의하여, 본 발명의 화합물을, 예컨대, 간경화, 류머티즘 및 암과 같이, DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성과 관련된 각종 질병의 치료제로서 사용 가능하다.

또한, 간 정상세포에서 DDR2 수용체 단백질의 티로신 키나아제 활성 증가가 세포의 증식과 관련 있음이 알려졌다. DDR2 수용체 키나아제의 도미넌트 네거티브(dominant negative) 돌연변이가 간 정상세포의 증식을 억제하는 것으로 미루어 볼 때, DDR2 단백질의 키나아제 활성의 저해는 간 정상세포의 증식을 억제할 것으로 예측된다. 이하, 이러한 사실에 근거하여, 본 화합물들을 간 정상세포 배양중에 처리할 때, 간 정상세포의 증식과 활성을 억제하는 효과를 검증하고자 여러 가지 실험을 수행한 결과이다.

도 1은 본 발명의 화합물이 활성화된 간 정상세포 모델인 HSC T6 세포에서 제1형 콜라겐에 의하여 유도된 DDR2 단백질의 티로신 인산화를 저해하는 것을 보여주는 것으로, 본 발명의 화합물(표 6의 번호 100)을 5 uM에서 20 uM 농도 사이에서 24 시간동안 처리하고, 인산화된 티로신 특이적 항체를 이용한 웨스턴 브로팅에 의하여 하여 HSC T6 세포내의 DDR2 단백질의 티로신 인산화 정도를 측정된 결과를 나타낸 것이다. 도 1에서 보여지는 바와 같이, DDR2 수용체의 활성화 리간드인 제1형 콜라겐에 의해서 유도된 DDR2 단백질의 티로신 인산화가 처리 농도 의존적으로 감소함을 알 수 있다.

도 2는 본 발명의 화합물이 선택적으로 HSC T6 세포의 성장을 저해함을 보여주는 것으로, 본 발명의 표 6의 대표 화합물(번호 100)을 48 시간 처리시, DDR2를 발현하는 것으로 확인된 HSC T6(-●-)의 세포 생존율(cell viability)이 DDR2의 발현을 수반하지 않는 rat2 섬유아세포(-▼-) 또는 HT1080 세포(·○·)와 비교하여 보다 현저하게 감소됨을 알 수 있다. 도 2에서 보여지는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 DDR2 키나아제 활성의 특이적 저해를 통하여 DDR2를 발현하는 세포에 대해 선택적으로 작용함을 알 수 있다.

이와 같은 간 정상세포의 활성화는 간경화 병증의 근본적이고 주된 원인으로 꼽히고 있다. 간 경변에 있어서 간 정상세포의 수가 증가하고, 동시에 활성화되어 있다는 것이 알려져 있다. 이러한 이유로, 간 경변에서 활성화된 간 정상 세포의 제거가 간 경화의 치료 효과를 달성하기 위한 주요 전략으로 생각된다. 본 발명의 화합물은 간 정상세포의 세포사멸(apoptosis)을 유도하여 간경화에 대하여 우수한 치료효과를 갖는다. 본 발명의 화합물이 DDR2 키나아제 활성을 억제시킴으로써 실제로 간 정상세포의 세포사멸을 유도할 수 있는지 여부를 확인하기 위하여, 본 발명의 화합물(표 6의 번호 100)을 간 정상세포인 HSC T6 세포에 처리하여 DNA 절편화 현상의 관찰을 통하여 관찰하고, 그 결과를 도 3에 나타내었다. 도 3에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물을 처리시 처리 농도에 비례하여 DNA 절편화 현상이 증가하였으며, 이는 본 발명의 화합물이 간 정상세포를 효과적으로 제거할 수 있음을 보여주는 것이다.

상기한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 간 경변의 주된 원인으로 꼽히는 간 정상세포의 성장 및 활성을 억제하고, 세포사멸을 유도함으로써, 간 경변에 탁월한 치료 효과를 가질 것으로 기대된다.

또한, 본 발명의 화합물은 간경화의 또 다른 원인으로 알려진 간 섬유화를 유발하는 간내 콜라겐의 축적을 억제함으로써, 간경화를 치료할 수 있다. 이와 같은 본 발명의 화합물의 간내 콜라겐 축적 억제 효과와 함께 간경화 병변으로 인한 간세포 손상 방지 효과를 확인하기 위하여, 7주령의 수컷 whistar rat을 이용하여 담즙관 봉합에 의한 간 경화 동물 모델을 만든 후, 이 동물에 본 발명의 화합물(표 6의 번호 100)을 복강 주사를 통하여 50 mg/kg의 용량으로 매일 1 회씩 3 주간 투여하였다. 담즙관 봉합시술 후 3주 간 본 발명의 화합물을 투여한 군과 투여하지 않은 군(대조군)으로 나누어, 이들의 간 조직 내의 하이드록시 프롤린양, 및 혈액내의 빌리루빈의 양과 AST 및 ALT 수치를 측정하여, 이 결과를 담즙관 봉합시술을 받지 않은 군으로부터 측정된 값과 비교하여 하기의 표 8에 나타내었다.

우선, 담즙관 봉합시술을 받은 군에서 혈액내의 빌리루빈 양이 담즙관 봉합시술을 받지 않은 정상군보다 높게 나온 것으로 보아 본 발명에서 담즙관 봉합이 성공적으로 시술되었음을 확인할 수 있었다. 하이드로 프롤린은 체내의 다른 단백질에는 거의 존재하지 아니하며 콜라겐을 구성하는 아미노산으로서, 본 발명에서는 간 조직내의 콜라겐 양을 직접적으로 나타내는 지표로서 간 조직의 하이드록시 프롤린 양을 제시하였다. AST 또는 ALT 효소는 통상적으로 간 손상이 일어날 때 그 혈중 활성이 높아지므로 이의 혈중 활성은 간 손상 정도와 비례하므로, 간 손상의 정도를 나타내는 지표로서 사용된다.

표 8에서 알 수 있는 바와 같이, 담즙관 봉합 시술 후 본 발명의 화합물을 투여하지 아니한 군의 하이드록시 프롤린의 양은 담즙관 봉합 시술을 받지 아니한 군과 비교하여 약 2.5배 증가되는데, 이는 담즙관 봉합으로 인하여 간 조직 내의 콜라겐 축적이 상당량 진행되어 간 경화 병변이 진행되었음을 보여주는 것이다. 또한, 혈액 내의 빌리루빈, AST 및 ALT의 수치도 담즙관 봉합 시술을 받지 아니한 정상군과 비교하여 현저하게 높게 나타났는데, 이는 간경화 병변으로 인하여 간 세포의 괴사로 인한 간 손상이 유발되었음을 나타내는 것이다.

반면, 표 8에 나타낸 바와 같이, 담즙관 봉합 시술 후 3 주간 방치한 군과 비교하여 본 발명의 화합물이 투여된 군은 간 조직 내의 하이드록시 프롤린양 또는 혈액내의 빌리루빈, AST 및 ALT 수치의 증가가 현저히 감소되는 결과를 보여주었다. 이러한 결과는 본 발명의 화합물이 간 정상세포의 증식 및 활성 억제 활성과 더불어 간 조직내 콜라겐의 축적을 억제함으로써 간경화 병변으로 인한 간조직의 손상을 억제하는 효과가 있음을 입증하는 것이다. 따라서, 본 발명의 화합물은 우수한 간경화 치료 효과를 가짐을 확인할 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 간경화 뿐 아니라, 류머티즘 등의 관절염 병변에도 우수한 치료 효과를 갖는다. 류머티즘 등의 관절염 병변의 한 특징은 활막의 활막세포의 활성화 및 과다증식이다. 활성화된 활막세포는 단백질을 과잉으로 분비하여 연골조직을 구성하는 콜라겐 단백질을 파괴함으로써 류머티즘 병변을 심화시킨다.

최근 류머티즘 병변시 활막세포에 DDR2 단백질의 발현이 증가함이 관찰되었다. 활막세포가 상기한 간 정상세포와 마찬가지로 파이프로틱 세포의 일종이라는 점에서 간 정상세포에서와 마찬가지로 활막세포에서도 DDR2의 발현이 병인 인자라고 유추할 수 있다.

본 발명의 화합물이 활막세포의 성장을 억제함으로써 류머티즘에 대하여 치료 효과를 갖는다는 것을 보여주기 위하여, 류머티즘 환자에서 추출한 활막 섬유아세포에 본 발명의 화합물(표 6의 화합물 번호 100)을 농도별로 48 시간 처리한 후의 살아있는 세포와 화합물 처리 직전 세포수를 SRB 정량을 통하여 비교하여 % 세포 생존률을 구하여 도 4에 나타내었다. 도 4에서 보여지는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 농도와 비례하여 활막 섬유아세포의 세포 생존률이 감소함을 알 수 있으며, 이는 DDR2 키나아제 활성의 특이적 저해물질인 본 발명의 화합물이 류머티즘의 원인인 활막 섬유아세포의 성장 및 활성을 억제함으로써 류머티즘에 대하여 치료 효과를 갖는다는 것을 보여주는 것이다.

또한, 본 발명의 화합물은 활막 섬유아세포에서의 MMP-1 (matrix metalloproteinase-1)의 발현을 저해하는 활성을 가짐으로써, 관절염에 대하여 치료 활성을 갖는다. 도 5는 본 발명의 대표 화합물(표 6의 화합물 번호 100)으로 처리된 활막 섬유아세포에 대하여 통상적인 노던 블로팅을 실시하여 MMP-1 mRNA를 정량한 결과를 나타낸 것으로, 본 발명의 화합물에 의하여 활막 섬유아세포에서의 MMP-1 발현이 저해함을 확인할 수 있다. 이와 같은 사실은 본 발명의 화합물이 DDR2의 키나아제 활성저해를 통하여 류머티즘 병변 치료제로의 용도를 증명하고 아울러 암 전이 억제를 통한 악성종양 치료제로 사용될 수 있음을 보여주는 것이다. 이러한 사실을 더욱 뒷받침해주는 선행연구결과로서 Vesna Evtimova 등의 연구자에 의해 Tumor Biology 2003년 24권 189쪽에서 198쪽에 실린 'Identification of genes cell lines associated

with the invasive status of human mammary carcinoma cell lines by transcriptional profiling' 제목의 연구논문의 연구결과를 들 수 있다. 상기 연구논문에 의하면 전이가 되는 활성이 높은 암 세포주에서 DDR2 유전자 발현양이 서로 높은 연관성을 가지고 증가하는 것으로 확인되었다.

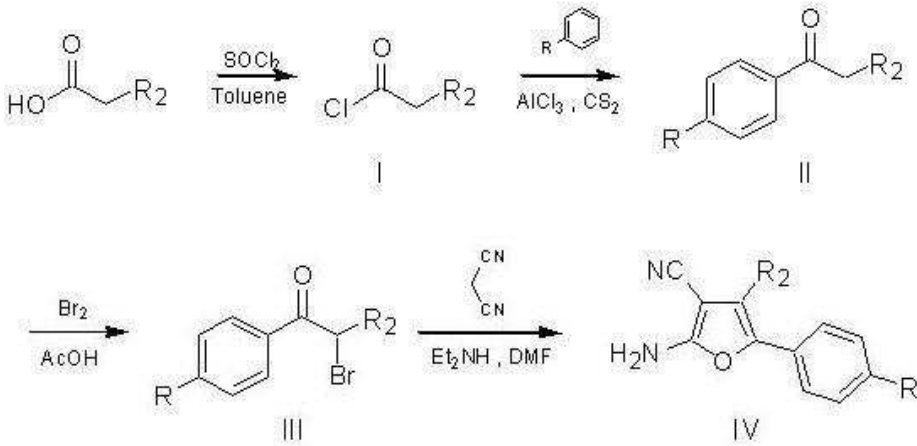
이하, 실시예를 통하여 본 발명의 화합물, 제조방법 및 그 생물학적 활성을 보다 상세히 설명할 것이나, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다. 또한, 다음의 실시예에서는 몇몇 특징적인 화합물의 제조방법에 대하여 예시하였지만, 이들을 제외한 본 발명의 화합물들은 다음의 실시예에 기재된 방법을 기초로 하여 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 제조할 수 있는 것이다.

[실시예]

I. 본 발명의 화합물의 제조

우선, 하기 반응식 4와 같은 제조 공정에 의하여 화합물 I, II, III 및 IV를 제조하였다:

[반응식 4]



실시예 1: 4-메톡시페닐아세틸클로라이드(화합물 I)의 제조

4-메톡시페닐아세트산 16.62 g (0.1 mol)에 벤젠 10 ml을 가하여 용해시킨 후, 티오닐클로라이드(SOCl₂) 29 ml (0.2 mol)을 첨가하고, 가열 환류하여 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 잔류하는 티오닐클로라이드와 용매를 농축시켜 제거하여 정량적인 수율로 액상의 생성물 4-메톡시페닐아세틸클로라이드(화합물 I)를 얻어 정제 없이 사용하였다.

실시예 2: 1-페닐-2-(4-메톡시페닐)에탄논(화합물 II)의 제조

알루미늄(III)클로라이드 40g (0.3 mol)에 디클로로메탄 200 ml를 가하여 교반하였다. 여기에 벤젠 29.5 ml (0.33 mol) 및 상기 실시예 1에서 얻어진 4-메톡시페닐아세틸클로라이드 18.5 g (0.1 mol)을 디클로로메탄(CH₂Cl₂) 100 ml에 희석한 희석물을 약 30분 동안 천천히 첨가하고 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 반응액을 1 M 염산 수용액 400 ml에 가하고 유기층을 추출하여 건조 및 농축시킨 후, 칼럼크로마토그래피로 정제하여 미색 고체의 생성물의 1-페닐-2-(4-메톡시페닐)에탄논(화합물 II)을 얻었다. 동일한 방법으로 화합물 1-(4-토릴)-2-(4-메톡시페닐)에탄논과 1-(4-토릴)-2-(4-시아노페닐)에탄논을 얻었다.

실시예 3: 알파-브로모케톤계 화합물(화합물 III)의 제조

(1) 2-브로모-4'-클로로프로피오페논(화합물 IIId)

4'-클로로프로피오페논 16.86 g (0.1 mol)에 아세트산 50 ml를 적가하고, 0 °C로 냉각 시킨 후, 브롬 5.14 ml (0.1 mol)를 천천히 적가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 물 270 ml를 가하고 여과하여 충분한 물로 세척 및 건조하여 백색 고체의 생성물 2-브로모-4'-클로로프로피오페논(III d) 24.13 g을 얻었다. 동일한 방법으로 하기의 표 1의 화합물 III f 내지 III i, 화합물 III k, 화합물 III l, 화합물 III n, 및 화합물 III u를 각각 얻었다.

(2) 2-브로모-4'-메톡시프로피오페논(화합물 III e)

4'-메톡시프로피오페논 32.84 g (0.2 mol)과 CuBr₂ 89.34 g (0.4 mol)에 디옥산 450 ml를 적가한 후, 6 시간 동안 가열 환류하였다. 실온으로 냉각시켜 디옥산을 제거 한 후, 물을 가하고 에틸아세테이트로 2 내지 3 회 추출하여 얻은 유기층을 건조 및 농축하고, n-헥산으로 재결정하여, 미색 고체의 생성물 2-브로모-4'-메톡시프로피오페논(III e) 48.62 g을 얻었다.

(3) 2-브로모-1-(4'-클로로페닐)-3-메틸-1-부타논(화합물 III m)

클로로벤젠 1.02 ml (10 mmol)에 카본디설파이드 14 ml를 적가하고, 알루미늄(III)클로라이드 1.6 g (12 mmol)을 가하여 가열 환류하였다. 여기에 이소바레틸 클로라이드 1.46 ml(10 mmol)를 카본디설파이드 2 ml에 녹인 용액을 약 30분 동안 천천히 첨가하고, 6 시간 동안 가열 한 후, 실온으로 냉각시켜 농축하였다. 얻어진 반응액에 1 M 염산 수용액을 가하고, 디에틸에테르로 2 내지 3 회 추출하여 얻어진 유기층을 10% 수산화나트륨 수용액으로 세척, 건조 및 농축한 후, 칼럼크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체의 생성물 1-(4'-클로로페닐)-3-메틸-1-부타논 1.85 g을 얻었다.

¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆) δ 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.36~2.20 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)

상기에서 얻은 1-(4'-클로로페닐)-3-메틸-1-부타논 1.85 g (9.4 mmol)과 CuBr₂ 2.1 g (9.4 mmol)에 에틸아세테이트 14 ml 및 클로로포름 14 ml를 적가한 후, 2 시간 동안 가열 환류하였다. 실온으로 냉각하여 고체를 제거한 후, 여액을 건조 및 농축하여, 백색 고체의 생성물 2-브로모-1-(4'-클로로페닐)-3-메틸-1-부타논 (III m)을 얻었다.

(4) 2-브로모-4'-페녹시프로피오페논(화합물 III j)

페놀 13.2 ml (150 mmol), 탄산칼륨(K₂CO₃) 16.6 g (120 mmol) 및 4'-플루오로프로피오페논 19.4 ml (140 mmol)에 디메틸아닐린 100 ml를 적가하여, 4 시간 동안 가열 환류하였다. 실온으로 냉각하여 물을 가한 후, 디에틸에테르로 2 내지 3 회 추출하여 얻어진 유기층을 건조 및 농축하고, 칼럼크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체의 생성물 4'-페녹시프로피오페논 27.6 g 을 얻었다.


¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49~7.43 (m, 2H), 7.28~7.22 (m, 1H), 7.15~7.10 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.00 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)

디에틸에테르 20 ml에 상기와 같이 얻어진 4'-페녹시프로피오페논 11.3 g (50 mmol)과 알루미늄(III)클로라이드 50 mg (0.4 mmol)을 첨가하고, 0 °C로 냉각시킨 후 브롬을 천천히 적가하였다. 동일 온도에서 3시간 동안 교반한 후, 물을 가하고 디에틸에테르로 추출하여 얻어진 유기층을 건조 및 농축하였다. n-헥산으로 재결정하여 2-브로모-4'-페녹시프로피오페논(III j)을 얻었다.

상기 실시예 3에서 얻어진 알파-브로모케톤계 화합물 III d 내지 III u의 분석결과를 다음의 표 1에 나타내었다.

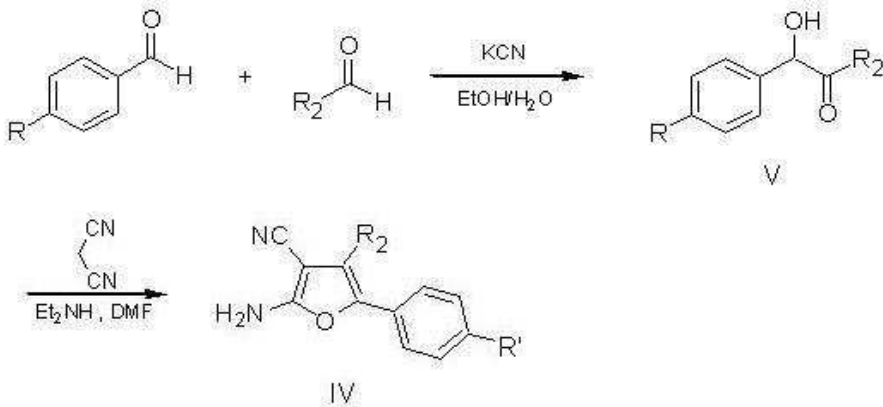
표 1.

R	R ₂	¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆) ?? (ppm)	수 율 (%)

111d	Cl	CH ₃	¹ H NMR (400 MHz CDCl ₃) ?? 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.23 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	97
111e	OCH ₃	CH ₃	8.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.79 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	98
111f	CH ₃	CH ₃	7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.79 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	79
111g	F	CH ₃	¹ H NMR (400 MHz CDCl ₃) ?? 8.08~8.05 (m, 2H), 7.18~7.14 (m, 2H), 5.24 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	67
111h	I	CH ₃	¹ H NMR (400 MHz CDCl ₃) ?? 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.21 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	40
111i	Br	CH ₃	7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.82 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	98
111j	OPh	CH ₃	8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58~7.40 (m, 2H), 7.32~6.98 (m, 5H), 5.78 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	76
111k	SCH ₃	CH ₃	7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.25 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	57
111l	Cl	Et	¹ H NMR (400 MHz CDCl ₃) ?? 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.50 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.23~2.13 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.6, 3H)	40
111m	Cl	CH(CH ₃) ₂	8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.20~2.06 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	64
111n	Cl	Ph	8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72~7.24 (m, 7H), 7.20 (s, 1H)	95
111u	OCH ₃		¹ H NMR (400 MHz CDCl ₃) ?? 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)	99

또한, 출발물질 IV를 다음의 반응식 5에 의하여 제조하였다:

[반응식 5]



실시예 4: 알파-히드록시케톤계(화합물 V) 화합물의 제조

(1) 4,4'-디클로로벤조인(Vv)의 제조





클로로벤즈알데히드 14 g (0.1 mol)에 에틸알콜 120 ml를 적가한 후, 여기에 물 10 ml에 녹인 시안화칼륨(KCN) 14.98 g (0.23 mol) 용액을 천천히 가하여 12 시간 동안 가열 환류하였다. 실온으로 냉각하여 물을 가한 후, 여과 및 건조하고 재결정 또는 칼럼크로마토그래피로 정제하여, 연한 노란색 고체의 생성물 4,4'-디클로로벤조인(Vv)을 얻었다.

(2) 2-히드록시-2-페닐-(4-메톡시)아세트페논(Vx)의 제조

벤조인 2.12 g (10 mmol)에 에틸알콜 50 ml 가하여 녹인 용액에 아니즈알데히드 1.36 g (2 mmol)와 포화 시안화칼륨 (KCN) 수용액 30 ml를 첨가한 후, 가열 환류하여 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응액에 물을 가하고 에틸아세테이트로 2 내지 3회 추출하여 얻어진 유기층을 건조 및 농축시킨 후, 칼럼크로마토그래피로 정제하여 연한, 노란색 고체의 생성물 2-히드록시-2-페닐-(4-메톡시)아세트페논(Vx)을 얻었다. 동일한 방법으로 하기의 표 2의 화합물 Vq 및 Vr을 각각 얻었다.

상기 실시예 4에서 얻어진 알파-히드록시케톤계 화합물 Vv 내지 Vr의 분석 결과를 다음의 표 2에 나타내었다.

표 2.

	R	R ₂	¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm)	수율 (%)
Vv	Cl		8.03 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.31 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.09 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H)	12
Vx	H		¹ H NMR (400 MHz CDCl ₃) δ 7.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.39~7.24 (m, 5H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.89 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)	17
Vq	H		¹ H NMR (400 MHz CDCl ₃) δ 7.64~7.62 (m, 2H), 7.42~7.31 (m, 6H), 7.50~7.28 (m, 1H), 5.74 (m, 1H)	13
Vr	H		7.99 (s, 1H), 7.67~7.65 (m, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.35~7.31 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.71~6.69 (m, 1H), 6.16~6.14 (m, 1H), 5.76~5.75 (m, 1H)	32

실시예 5: 2-아미노-3-푸로니트릴계 화합물(화합물 IV)의 제조

(1) 2-아미노-3-시아노-5-(4-클로로페닐)푸란(IVa)의 제조

상기 실시예 3에서 얻어진 2-브로모-4'-클로로아세트페논(IIIa) 11.67 g (50 mmol)과 말로노나이트릴(CH₂(CN)₂) 3.3 g (50 mmol)에 디메틸포름아미드(DMF) 20 ml를 적가한 후, 0 °C로 냉각하고, 디에틸아민(Et₂NH) 15.5 ml (150 mmol)를 약 30 분간 천천히 가하였다. 이 때 반응액의 온도를 40 °C를 넘지 않도록 하였다. 그리고 나서, 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 물 60 ml를 가하여 여과하고, 물과 n-헥산으로 충분히 세척한 후, 건조하였다. 에틸알콜로 재결정하여 황갈색 고체의 생성물 2-아미노-3-시아노-5-(4-클로로페닐)푸란 (IVa)을 얻었다. 동일한 방법으로 화합물 다음의 표 3의 화합물 IVb 내지 IVp 및 화합물 IVs 내지 IVu를 각각 얻었다.

(2) 2-아미노-3-시아노-4,5-디(4-클로로페닐)푸란(IVv)의 제조

상기 실시예 4에서 얻어진 4,4'-디클로로벤조인(Vv) 7g (25 mmole)과 말로노니트릴 1.98 g (30 mmol)에 디메틸포름아미드(DMF) 15 ml를 가한 후, 0 °C로 냉각하여 디에틸아민 100 mmol을 약 30 분간 천천히 적가하였다. 이때 반응액의 온도가 40 °C를 넘지 않도록 하였다. 실온에서 18 시간 동안 교반한 후, 물 100 ml를 가하여 여과하고, 물과 n-헥산으로 충분히 세척한 후, 건조하였다. 그리고 난 후, 디에틸에테르로 재결정하여, 황갈색 고체의 생성물 2-아미노-3-시아노-4,5-디(4-클로로페닐)푸란(IVv)을 얻었다. 동일한 방법으로 아래의 표 3의 화합물 IVq, IVr 및 IVw를 각각 얻었다.

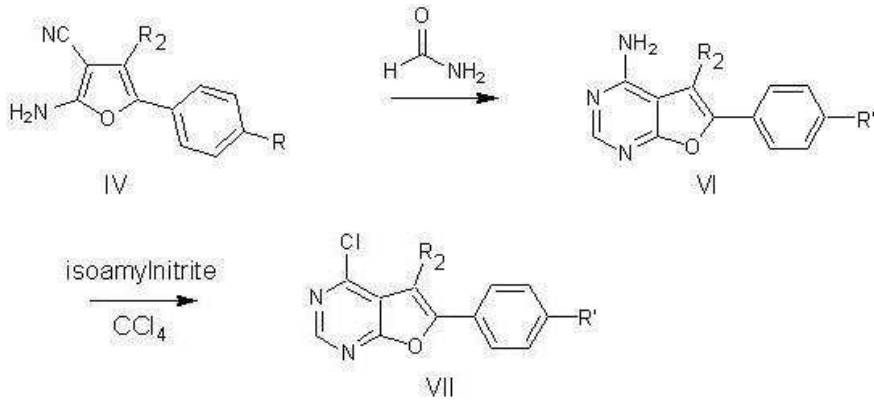
상기에서 얻은 2-아미노-3-푸로니트릴계 화합물 IVa 내지 IVw의 분석결과를 다음의 표 3에 나타내었다.

표 3.

	R	R ₂	¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm)	수율 (%)
IVa	Cl	H	7.66-7.74 (br s, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H)	91
IVb	OCH ₃	H	7.55-7.45 (br s, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.75 (s, 3H)	67
IVc	CH ₃	H	7.62-7.54 (br s, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 2.28 (s, 3H)	83
IVd	Cl	CH ₃	7.67-7.61 (br s, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H)	90
IVe	OCH ₃	CH ₃	7.49-7.41 (br s, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)	84
IVf	CH ₃	CH ₃	7.54-7.43 (br s, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)	92
IVg	F	CH ₃	7.60-7.49 (br s, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 2.13 (s, 3H)	77
IVh	I	CH ₃	7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H)	89
IVi	Br	CH ₃	7.68-7.62 (br s, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H)	82
IVj	OPh	CH ₃	7.60-7.35 (m, 6H), 7.12-6.94 (m, 5H), 2.15 (s, 3H)	43
IVk	SCH ₃	CH ₃	7.62-7.42 (br s, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)	87
IVl	Cl	Et	7.72-7.58 (br s, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.93 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	91
IVm	Cl	CH(CH ₃) ₂	7.62-7.52 (br s, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.42-3.08 (m, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 6H)	47
IVn	OCH ₃		7.64-7.54 (br s, 2H), 7.25 (s, 4H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)	40
IVo	Cl		7.89-7.72 (br s, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (s, 4H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)	47
IVp	Cl		7.90-7.80 (br s, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.42-7.41 (m, 4H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H)	46
IVq	H		7.83-7.73 (br s, 2H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.34-7.32 (m, 4H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 5.2, 3.6 Hz, 2H)	49
IVr	H		7.84-7.74 (br s, 2H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> = 3.6, 3.2 Hz, 1H)	74
IVs	NO ₂	CO ₂ Et	8.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.15-8.05 (br s, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.30 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H)	86
IVt	H	Ph	7.37 (s, 2H), 7.49-7.38 (m, 5H), 7.29-7.19 (m, 5H)	86
IVu	Cl		7.85-7.75 (br s, 2H), 7.52-7.28 (m, 7H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H)	89
IVv	Cl		7.88-7.82 (br s, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H)	68
IVw	OCH ₃		7.64-7.54 (br s, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)	84

상기 실시예 5에서 얻어진 화합물 IV를 출발물질로 하여 다음의 반응식 6과 같이 4-아미노 푸로피리미딘계 화합물 VI 및 4-클로로 푸로피리미딘계 화합물 VII를 제조하였다:

[반응식 6]










실시예 6: 4-아미노 푸로피리미딘계 화합물 4-아미노-6-(4-클로로페닐)푸로 [2,3,d]피리미딘(VIa)의 제조

상기 실시예 5에서 얻어진 2-아미노-3-시아노-5-(4-클로로페닐)푸란(IVa) 4.37 g (20 mmol)에 포름아미드 20 ml를 적가하여 12 시간 동안 가열 환류한 후, 실온으로 냉각하였다. 여기에 물 100 ml를 가하고, 생성된 고체를 여과하여, 물과 n-헥산으로 충분히 세척한 후 건조하였다. 그리고 나서, 아세톤과 에틸알콜로 재결정하여 갈색 고체의 생성물 4-아미노-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(VIa)을 얻었다. 동일한 방법으로 다음의 표 4의 화합물 VIb 내지 VIw를 각각 얻었다.

상기와 같이 얻어진 4-아미노 푸로피리미딘계 화합물 VIa 내지 VIw의 분석결과를 다음위 표 4에 나타내었다:

표 4.






	R	R ₂	¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm)	수율 (%)
VIa	Cl	H	8.18 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.52~7.62 (m, 4H), 7.34 (s, 1H)	90
VIb	OCH ₃	H	8.15 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.48~7.42 (br s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H)	75
VIc	CH ₃	H	8.17 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.52~7.42 (br s, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 2.37 (s, 3H)	75
VI d	Cl	CH ₃	8.17 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.28~7.13 (br s, 2H), 2.51 (s, 3H)	91
VIe	OCH ₃	CH ₃	8.13 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.20~6.89 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)	67
VI f	CH ₃	CH ₃	8.15 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.18~7.06 (br s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)	46
VI g	F	CH ₃	8.16 (s, 1H), 7.76~7.73 (m, 2H), 7.38~7.36 (m, 2H), 7.26~7.10 (br s, 2H), 2.13 (s, 3H)	69
VI h	I	CH ₃	8.14 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (s, 2H), 2.61 (s, 3H)	70
VI i	Br	CH ₃	8.17 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.28~7.12 (br s, 2H), 2.51 (s, 3H)	83
VI j	OPh	CH ₃	8.15 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.48~7.40 (m, 1H), 7.26~7.02 (m, 7H), 2.51 (s, 3H)	96
VI k	SCH ₃	CH ₃	8.15 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.22~7.04 (br s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)	82
VI l	Cl	Et	8.18 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.20~7.10 (br s, 2H), 2.93 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	85
VI m	Cl	CH(CH ₃) ₂	8.22 (s, 1H), 7.68~7.52 (br s, 4H), 7.04~6.88 (br s, 2H), 3.44~3.28 (m, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 6H)	89
VI n	OCH ₃		8.24 (s, 1H), 7.39~7.37 (m, 6H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)	40
VI x	H		8.26 (s, 1H), 7.56~7.49 (m, 2H), 7.46~7.31 (m, 7H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H)	23
VI q	H		8.30 (s, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.59~7.50 (m, 4H), 7.45~7.37 (m, 4H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 5.2, 3.2 Hz, 1H)	2
VI r	H		8.29 (m, 1H), 7.94 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 7.61~7.59 (m, 7H), 6.70 (1s, 1H)	10
VI s	NO ₂	CO ₂ Et	8.38~8.31 (m, 4H), 8.18~8.11 (m, 3H), 4.28 (q, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 2.65 (t, <i>J</i> = 3.2 Hz, 3H)	70
VI t	H	Ph	8.28 (s, 1H), 7.60~7.32 (m, 12H)	47
VI u	Cl		8.29 (s, 1H), 7.68~7.18 (m, 9H)	96
VI v	Cl		8.27 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H)	98
VI w	OCH ₃		8.23 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)	89

실시예 7: 4-클로로 푸로피리미딘계 화합물 4-클로로-6-(4-클로로페닐)푸로 [2,3,d]피리미딘(VIIa)의 제조

상기 실시예 6에서 얻어진 4-아미노-6-(4-클로로페닐)-푸로[2,3,d] 피리미딘(VIa) 7.37g (30 mmol)에 클로로포름 50 ml를 적가하고, 이소아밀니트라이트 8.6 ml (65.1 mmol)을 첨가하여, 14 시간 동안 가열 환류하였다. 그리고 나서, 실온으로 냉각하여 클로로포름을 감압 하에서 제거하고, 칼럼크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체의 생성물 4-클로로-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘 (VIIa)을 얻었다. 동일한 방법으로 아래의 표 5의 화합물 VIIb 내지 VIIw를 각각 얻었다.

상기와 같이 얻어진 4-클로로 푸로피리미딘계 화합물 VIIa 내지 VIIw의 분석결과를 다음의 표 5에 나타내었다.

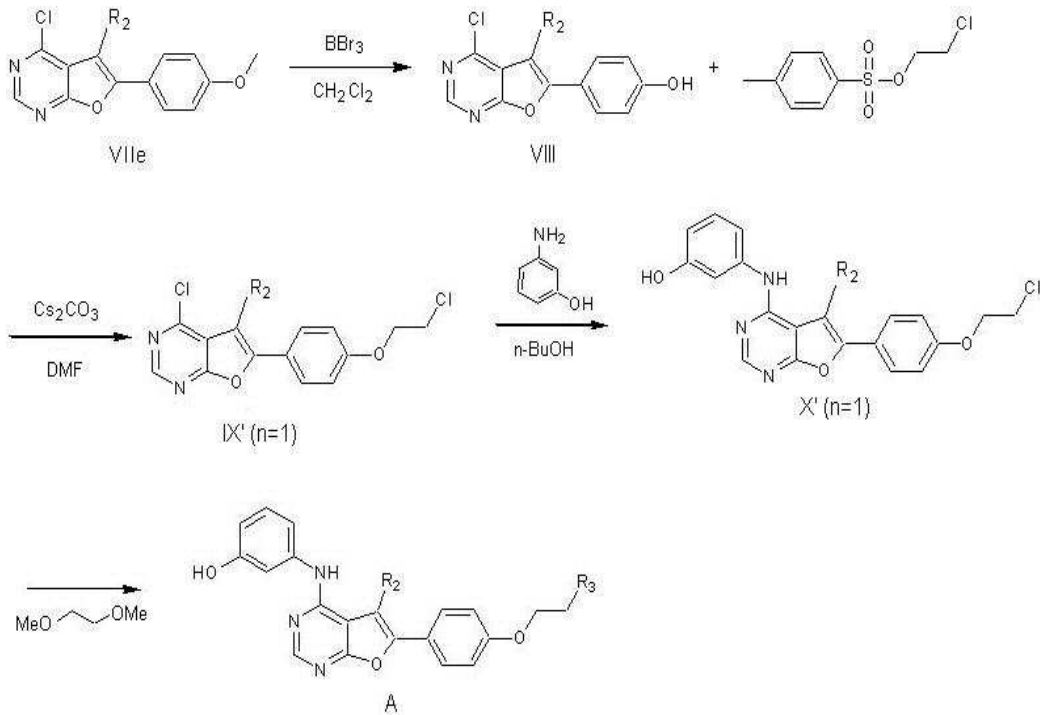
표 5.

	R	R ₂	¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm)	수율 (%)
VIIa	Cl	H	8.85 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H)	32
VIIb	OCH ₃	H	8.78 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)	18
VIIc	CH ₃	H	8.80 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)	27
VII d	Cl	CH ₃	8.82 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H)	82
VIIe	OCH ₃	CH ₃	8.77 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)	35
VII f	CH ₃	CH ₃	8.78 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)	15
VIIg	F	CH ₃	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.71 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 2.65 (s, 3H)	54
VIIh	I	CH ₃	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H)	10
VII i	Br	CH ₃	8.79 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H)	43
VII j	OPh	CH ₃	8.79 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.28-7.06 (m, 5H), 2.59 (s, 3H)	7
VII k	SCH ₃	CH ₃	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)	20
VII l	Cl	Et	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.74 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.05 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	47
VII m	Cl	CH(CH ₃) ₂	8.85 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.54-3.42 (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H)	33
VII o	Cl		8.87 (s, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H)	28
VII r	H		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.67 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 3H), 7.44-7.27 (m, 3H), 6.65-6.60 (m, 2H)	23
VII s	NO ₂	CO ₂ Et	8.99 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.44 (q, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 3.2 Hz, 3H)	2
VII u	Cl		8.88 (s, 1H), 7.56-7.47 (m, 9H)	40
VII v	Cl		8.90 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.67-7.64 (m, 6H)	43
VII w	OCH ₃		8.80 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)	42

실시예 8

상기와 같이 얻어진 화합물 VII를 이용하여, 예컨대, 다음과 같은 반응식 7에 의하여, 본 발명의 화합물의 전구체인 화합물 A를 제조할 수 있다.

[반응식 7]



실시예 8-1: 4-클로로-5-메틸-6-(4-히드록시페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(VIII)의 제조

상기 실시예 7에서 얻어진 4-클로로-5-메틸-6-(4-메톡시페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(VIIe) 1.268 g (4.6 mmol)에 디클로로메탄 10 ml를 가한 후, -78 °C로 냉각시키고, BBr₃ 13.85 ml (1M in 디클로로메탄)를 천천히 적가하였다. 그리고 나서, 실온에서 12 시간동안 교반한 후, 포화 탄산수소나트륨(Na₂HCO₃) 수용액을 천천히 가하고, 에틸아세테이트로 2 내지 3 회 추출하여 얻어진 유기층을 소금물로 세척하고, 건조 및 농축한 후, 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 노란색 고체 생성물 4-클로로-5-메틸-6-(4-히드록시페닐)푸로[2,3,d]피리미딘 989 mg을 얻었다. (수율: 82%)

¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H)

실시예 8-2: 4-클로로-5-메틸-6-[4-(2-클로로에톡시)페닐]푸로[2,3,d]피리미딘(IX')의 제조

상기 실시예 8-2에서 얻은 4-클로로-5-메틸-6-(4-히드록시페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(7') 859 mg (3.3 mmol), 세슘 카보네이트(Cs₂CO₃) 2.37 g (7.26 mmol) 및 디메틸포름아미드 5 ml 혼합물에 2-클로로에틸 파라-톨루엔술포네이트 1.32 ml (7.26 mmol)를 첨가한 후, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응액에 물 20 ml를 가하고 여과한 후, 에틸아세테이트로 세척하였다. 여액을 에틸아세테이트로 2 내지 3 회 추출하여 얻어진 유기층을 건조 및 농축한 후, 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여 흰색 고체 생성물 4-클로로-5-메틸-6-[4-(2-클로로에톡시)페닐]푸로 [2,3,d]피리미딘 (상기 반응식 7의 화합물 XI':반응식 1의 화합물 XI 중 n=1인 경우에 해당) 205 mg을 얻었다. (수율 : 19%)

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.32 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H)

실시예 8-3: 4-(3-히드록시아닐리노)-5-메틸-6-[4-(2-클로로에톡시)페닐]푸로[2,3,d]피리미딘(X')의 제조

상기 실시예 8-2에서 얻어진 4-클로로-5-메틸-6-[4-(2-클로로에톡시)페닐]푸로[2,3,d]피리미딘(8') 79 mg (0.25 mmol)과 3-아미노페놀 53.5 mg (0.5 mmol)에 n-부틸알콜 2ml를 가하여 4시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 제거한

후, 물을 가하고, 에틸아세테이트로 2 내지 3 회 추출하여 얻어진 유기층을 건조 및 농축하였다. 그리고 나서, 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 갈색 고체 생성물 4-(3-히드록시아닐리노)-5-메틸-6-[4-(2-클로로에톡시)페닐]푸로[2,3,d]피리미딘(상기 반응식 7의 화합물 X': 반응식 1의 화합물 X 중 n=1인 경우에 해당) 80 mg을 얻었다. (수율 : 83%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26~7.04 (m, 5H), 6.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.35 (br t, 2H), 4.00 (br t, 2H), 2.60 (s, 3H)

실시에 8-4: 4-(3-히드록시아닐리노)-5-메틸-6-{4-[2-(4-몰포리닐)에톡시]페닐}푸로[2,3,d]피리미딘(A)의 제조

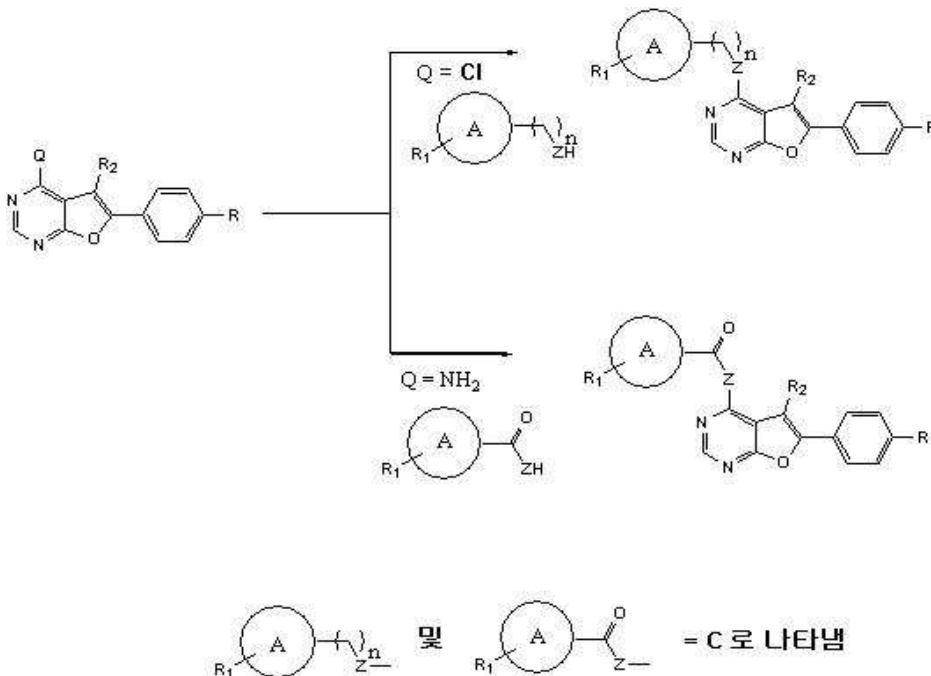
상기 실시에 8-3에서 얻어진 4-(3-히드록시아닐리노)-5-메틸-6-[4-(2-클로로에톡시)페닐]푸로[2,3,d]피리미딘(9') 19 mg (0.048 mmol)과 요오드화나트륨(NaI) 7 mg (0.046 mmol)에 과량의 몰포린 0.07 ml (0.8 mmol)를 첨가하고 90 °C에서 24 시간동안 교반하였다. 상기 반응물에 포화 탄산수소나트륨(Na_2HCO_3) 수용액을 가하고, 에틸아세테이트로 2 내지 3회 추출하여 얻어진 유기층을 건조 및 농축한 후, 칼럼크로마토그래피에 의하여 정제하여, 황색 고체 생성물 4-(3-히드록시아닐리노)-5-메틸-6-{4-[2-(4-몰포리닐)에톡시]페닐}푸로[2,3,d]피리미딘(A) 15 mg을 얻었다. (수율 : 71 %)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.24~7.00 (m, 5H), 6.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.50 (br t, 4H)

실시에 9: 4,5,6-치환 푸로피리미딘계 화합물의 제조

상기 실시에 6 또는 7에서 얻어진 화합물 VI 또는 VII을 출발물질로 사용하여 본 발명의 화합물 푸로피리미딘계 화합물을 제조하였다.

[반응식 8]



(1) 4-아닐리노-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(5)의 제조

4-클로로-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(VIIa) 79.5 mg (0.3 mmol)과 아닐린 55.9 mg (0.6 mmol)에 n-부틸알콜(또는 에틸알콜 또는 이소프로필알콜) 2 ml를 적가하고, 4 시간 동안 가열 환류한 후, 용매를 제거하였다. 디메틸설포

사이드 1 ml에 녹인 후 물 15 ml에 가하여 여과한 후 물, n-헥산으로 충분히 세척, 건조하여 미색 고체 생성물 4-아닐리노-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(5)을 얻었다. 동일한 방법으로 하기의 표 6의 화합물 6 내지 64, 85, 89, 91 내지 93 및 107 내지 111을 각각 얻었다.

(2) 4-(4-메톡시벤조일아미노)-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(66)의 제조

실시예 6에서 제조한 4-아미노-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(VIa) 245.66 mg (1 mmol)에 피리딘 1 ml 및 4-메톡시벤조일 클로라이드 511.8 mg (3 mmol)을 가하여 2 시간 동안 가열 환류한 후, 감압 하에서 피리딘을 제거하였다. 1N 수산화나트륨 수용액을 가하고, 에틸아세테이트로 2 내지 3 회 추출하여 얻어진 유기층을 소금물로 세척, 건조 및 농축시킨 후, 칼럼크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고체 생성물 4-(4-메톡시벤조일아미노)-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘 (66)을 얻었다. 동일한 방법으로 하기의 표 6의 화합물 65, 및 67 내지 73을 각각 얻었다.

(3) 4-(3-메톡시페녹시)-5-메틸-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(74)의 제조

3-메톡시페놀 37.2 mg (0.3 mmol)에 테트라히드로푸란(THF) 2 ml를 적가하고 소듐하이드리드(60% NaH) 24 mg (0.6 mmol)을 첨가한 후, 실온에서 약 10분 동안 교반하였다. 반응용액에 실시예 7에서 제조한 4-클로로-5-메틸-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(VIIId) 0.3 mmol을 가하고, 실온에서 2 시간동안 교반한 후, 냉각하여 물 10 ml를 천천히 적가하였다. 생성된 고체를 여과하고 충분한 물과 n-헥산으로 세척 및 건조하여, 갈색 고체 생성물 4-(3-메톡시페녹시)-5-메틸-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(74)을 얻었다. 동일한 방법으로 하기의 표 6의 화합물 75 내지 78을 각각 얻었다.

(4) 4-(3-히드록시아닐리노)-5,6-디(4-히드록시페닐)푸로[2,3,d]피리미딘 (90)의 제조

상기에서 제조된 4-(3-히드록시아닐리노)-5,6-디(4-메톡시페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(89) 150 mg (0.31 mmol)과 피리딘 염화물 752 mg (6.51 mmol)의 혼합물을 210 °C에서 3 시간 동안 가열 환류하였다. 상기 반응물에 물을 가하고, 에틸아세테이트로 2 내지 3 회 추출하여 얻어진 유기층을 건조 및 농축한 후, 칼럼크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고체 생성물 4-(3-히드록시아닐리노)-5,6-디(4-히드록시페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(90) 15 mg을 얻었다.

(5) 4-(2-피리딜아미노)-5-메틸-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(96)의 제조

상기 실시예 7에서 제조된 4-클로로-5-메틸-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(VIIId) 265.1 mg (1 mmol)과 2-아미노피리딘 141.17 mg (1.5 mmol)을 디메틸포름아미드 3 ml에 녹인 혼합물을 0 °C로 냉각하여 소듐하이드리드(60% NaH) 80 mg (2 mmol)를 첨가한 후, 실온에서 3 내지 8 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 포화 염화암모늄(NH₄Cl) 수용액을 가하고, 에틸아세테이트로 2 내지 3 회 추출하여 얻은 유기층을 건조 및 농축시킨 후, 칼럼크로마토그래피로 정제하여, 갈색 고체 생성물 4-(2-피리딜아미노)-5-메틸-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(96)을 얻었다. 동일한 방법으로 하기의 표 6의 화합물 94, 95, 및 97 내지 106을 각각 얻었다.

(6) 4-(트랜스-4-히드록시시클로헥실아미노)-5-메틸-6-(4-클로로페닐)푸로 [2,3,d]피리미딘(113)의 제조

상기 실시예 7에서 제조된 4-클로로-5-메틸-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(VIIId) 265.1 mg (1 mmol)과 트랜스-4-아미노시클로헥산을 염화물 303.3 mg (2 mmol)을 n-부틸알콜 3 ml에 녹인 혼합물에 트리에틸아민(Et₃NH) 2.2 mmol을 첨가한 후, 가열 환류하여, 3 내지 12 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 포화 염화암모늄(NH₄Cl) 수용액을 가하고, 에틸아세테이트로 2 내지 3 회 추출하여 얻은 유기층을 건조 및 농축한 후, 칼럼크로마토그래피로 정제하여, 4-(트랜스-4-히드록시시클로헥실아미노)-5-메틸-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(113)을 얻었다. 동일한 방법으로 하기의 표 6의 화합물 112, 114 및 115를 각각 얻었다.

(7) 4-(3-히드록시페녹시)-5-메틸-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(79)의 제조

상기에서 제조된 4-(3-메톡시페녹시)-5-메틸-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(74) 366.86 mg (1 mmol)에 디클로로메탄(CH₂Cl₂) 5 ml를 가한 후, -78 °C로 냉각시키고, BBr₃ 0.25 ml(1M in 디클로로메탄)를 천천히 적가하였다. 실온에서 12 시간 교반한 후, 포화 탄산수소나트륨(Na₂HCO₃) 수용액에 천천히 가하여, 에틸아세테이트로 2 내지 3 회 추출

하여 얻은 유기층을 소금물로 세척하고 건조 및 농축시킨 후, 칼럼크로마토그래피로 정제하여, 4-(3-히드록시페녹시)-5-메틸-6-(4-클로로페닐)푸로[2,3,d]피리미딘(79)을 얻었다. 동일한 방법으로 하기의 표 6의 화합물 19, 69, 27, 25, 22, 59 및 62를 사용하여 화합물 80 내지 84, 86 및 87을 각각 얻었다.

상기에서 얻은 4,5,6-치환 푸로피리미딘계 화합물의 분석결과를 아래의 표 6-a 내지 6-j에 나타내었다.

표 6a.













R	R ₂	C	¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm)	mp (°C)	수율 (%)
5	Cl		9.9 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.89-7.79 (m, 4H), 7.54-7.63 (m, 3H), 7.40 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.11 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H)	255~256	39
6	Cl		10.02 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H)	239~241	90
7	Cl		10.03 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (br d, 3H), 7.42 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8, 2 Hz, 1H)	259~260	81
8	Cl		9.76 (s, 1H), 9.54-9.36 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 8, 2.4 Hz, 1H)	277~278	77
9	Cl		8.26 (s, 1H), 8.18-8.02 (br s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 4.90-4.78 (m, 1H), 3.72-3.48 (m, 4H)	223~224	60
10	Cl		8.48 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 5.98 (s, 2H), 4.64 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)	200~201	26
11	Cl		9.68 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (br s, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H)	284~285	50
12	Cl		9.84 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (t, 3H), 7.42-7.28 (br s, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.87 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H)	244~245	44
13	Cl	CH ₃ 	8.70 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.13 (t, 1H), 2.65 (s, 3H)	160~161	32
14	Cl	CH ₃ 	8.78 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H)	179~180	16
15	Cl	CH ₃ 	8.79 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H)	151~152	78
16	Cl	CH ₃ 	9.42 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.22-6.98 (m, 3H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 8, 1.2 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H)	130~132	50

표 6b.

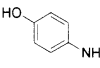
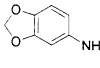
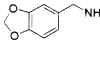
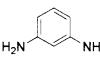
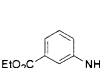
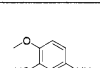
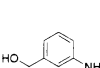
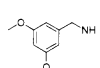
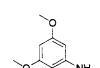
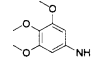
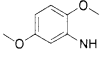
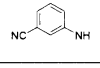
	R	R ₂	C	¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm)	mp (°C)	수율 (%)
17	Cl	CH ₃		9.34 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H)	273-275	62
18	Cl	CH ₃		8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 2.63 (s, 3H)	196-197	83
19	Cl	CH ₃		8.25 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.65 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H)	164-165	83
20	Cl	CH ₃		8.50-8.42 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.92-6.84 (br s, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 8, 0.8 Hz, 1H), 6.34 (dd, <i>J</i> = 8, 1.2 Hz, 1H), 5.18-5.04 (br s, 2H), 2.60 (s, 3H)	185-186	45
21	Cl	CH ₃		8.93 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 4.34 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.34 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	161-162	78
22	Cl	CH ₃		9.07 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)	219-220	38
23	Cl	CH ₃		8.70 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.63-7.48 (m, 4H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5.25 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H)	196-197	63
24	Cl	CH ₃		8.24 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.52 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 2H), 6.36 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.60 (s, 3H)	208-209	28
25	Cl	CH ₃		8.58 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 6.28 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.64 (s, 3H)	164-165	54
26	Cl	CH ₃		8.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.66 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)	219-220	75
27	Cl	CH ₃		8.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)	214-215	64
28	Cl	CH ₃		8.92 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.68-7.52 (m, 4H), 2.67 (s, 3H)	269-270	54

표 6c.

	R	R ₁	C	¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm)	mp (°C)	수율 (%)
29	Cl	CH ₃		8.86 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 7.48-7.38 (m, 2H), 2.68 (s, 3H)	221~222	33
30	Cl	CH ₃		8.92 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)	151~152	64
31	Cl	CH ₃		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.32-6.18 (br s, 1H), 3.84-3.60 (m, 6H), 2.71 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.59 (s, 7H).	165~166	68
32	Cl	CH ₃		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.58-6.40 (br s, 1H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 10.4, 6 Hz, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.56-2.32 (br s, 4H), 1.70-1.38 (m, 6H)	155~156	50
33	Cl	CH ₃		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.28 (m, 1H), 3.65 (dd, <i>J</i> = 10.8, 6 Hz, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2.66-2.54 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 1.88-1.74 (m, 4H)	163~164	82
34	Cl	CH ₃		8.55 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.26-7.16 (m, 3H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 10, 6.4 Hz, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H)	164~165	71
35	Cl	CH ₂ CH ₃		9.44 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 3.11 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)	215~216	11
36	Cl	CH(CH ₃) ₂		9.49 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.64-3.50 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	227~228	21
37	Cl			9.53 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 6H), 7.08 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.62 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H)	250~251	33
38	Cl			9.50 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 4H), 7.52-7.45 (m, 4H), 7.08 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.73 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H)	255~256	9
39	H			9.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)	192~193	12

표 6d.

	R	R ₂	C	¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm)	mp (°C)	수율 (%)
	40	H		9.53(s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.72 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H)	234-235	11
	41	H		9.53 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.31 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H)	210-211	67
	42	H		9.52 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.69 (s, 4H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 4H), 7.06 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H)	221-222	80
	43	I	CH ₃ 	9.43 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H)	249-250	10
	44	F	CH ₃ 	9.43 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H)	229-230	54
	45	Br	CH ₃ 	9.43 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.24-7.02 (m, 3H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H)	220-221	59
	46	CH ₃	H 	9.83 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.44-7.26 (m, 4H), 7.10 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H)	187-188	43
	47	CH ₃	H 	9.98 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.76-7.66 (m, 3H), 7.48-7.30 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)	249-251	28
	48	CH ₃	H 	9.98 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82-7.68 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.45-7.32 (m, 3H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H)	245-247	31
	49	CH ₃	H 	9.69 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)	277-279	54
	50	CH ₃	H 	9.60 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)	285-286	56

표 6e.













R	R ₂	C	¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm)	mp (°C)	수율 (%)
CH ₃	CH ₃		8.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.72~7.58 (m, 4H), 7.42~7.28 (m, 4H), 7.11 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)	165~167	85
CH ₃	CH ₃		8.74 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.73~7.61 (m, 3H), 7.43 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)	175~177	75
CH ₃	CH ₃		8.75 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68~7.54 (m, 3H), 7.44~7.26 (m, 3H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)	150~151	59
CH ₃	CH ₃		9.41 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.22~6.97 (m, 3H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)	200~201	67
CH ₃	CH ₃		9.32 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (br d, 4H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)	267~268	74
OCH ₃	H		9.80 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.42~7.32 (m, 3H), 7.14~7.06 (m, 3H), 3.83 (s, 3H)	228~230	16
OCH ₃	H		9.95 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.78~7.68 (m, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H)	208~209	4
OCH ₃	H		9.95 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.77~7.70 (m, 1H), 7.45~7.28 (m, 2H), 7.14~7.08 (m, 3H), 3.88 (s, 3H)	216~218	10
OCH ₃	H		9.66 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.30~6.98 (m, 5H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H)	257~258	31
OCH ₃	H		9.57 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (br s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H)	268~269	70
OCH ₃	H		9.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20~7.00 (m, 3H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)	220~222	28
OCH ₃	CH ₃		9.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.22~7.00 (m, 5H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)	227~228	40

표 6f.













	R	R ₂	C	¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm)	mp (°C)	수율 (%)
63	OCH ₃			9.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)	220-221	15
64	OPh	CH ₃		9.43 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.82-7.70 (m, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.24-6.98 (m, 8H), 6.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H)	231-232	16
65	Cl	H		11.20 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 2.24 (s, 3H)	235-236	7
66	Cl	H		11.45 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)	159-160	7
67	Cl	CH ₃		8.73 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 4H), 7.32 (s, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.42 (s, 3H)	182-183	12
68	Cl	CH ₃		11.06-11.18 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)	237-239	7
69	Cl	CH ₃		11.44-11.26 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.72-7.54 (m, 4H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)	198-199	23
70	Cl	CH ₂ CH ₃		11.20 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.72 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.11(t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	246-247	64
71	Cl	CH ₂ CH ₃		11.09 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.72 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.12(t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	209-210	37
72	F	CH ₃		11.19 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)	210-211	11
73	OCH ₃	H		11.12 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)	247-249	19

표 6g.












	R	R ₂	C	¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm)	mp (°C)	수율 (%)
74	Cl	CH ₃		8.49 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.96-6.86 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)	164-166	49
75	Cl	CH ₃		8.58 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 2.50 (s, 3H)	151-153	65
76	Cl	CH ₃		8.49 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)	168-170	50
77	Cl	CH ₃		8.59 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.16-7.04 (m, 2H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 8, 2.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)	101-102	57
78	Cl	CH ₃		8.51 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.52 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 2H), 6.47 (t, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.62 (s, 3H)	159-160	73
79	Cl	CH ₃		9.78 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.80-6.62 (m, 3H), 2.63 (s, 3H)	265-266	25
80	Cl	CH ₃		8.79 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.68-6.58 (m, 2H), 4.59 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H)	205-206	13
81	Cl	CH ₃		11.31-11.18 (br s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H)	280-281	55
82	Cl	CH ₃		9.49 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H)	346-347	7
83	Cl	CH ₃		9.25 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.60 (s, 2H), 5.99 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H)	349-350	7
84	Cl	CH ₃		8.99 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)	347-348	8

표 6h.















R	R ₂	C	¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm)	mp (°C)	수율 (%)
85	OH	CH ₃	 11.92 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.76-6.62 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	196~197	14
86	OH	H	 10.50-9.89 (br s, 1H), 9.68-9.54 (br s, 1H), 9.52-9.36 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25-7.08 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H)	298~300	30
87	OH	CH ₃	 9.92 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.22-7.02 (m, 3H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H)	288~289	65
88	NO ₂	CO ₂ Et	 10.62 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41-8.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.17-8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.19-7.18 (m, 2H), 6.55-6.52 (m, 1H), 4.34 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	209~210	37
89	OCH ₃	 	9.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)	187~188	63
90	OH	 	10.00 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.12-6.96 (m, 4H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H)	258~259	12
91	Cl	 	9.52 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.80-7.62 (br s, 5H), 7.54-7.42 (br s, 4H), 7.12-6.98 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H)	225~226	85
92	Cl	 	9.50 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.73 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H)	272~273	43
93	SCH ₃	CH ₃	 9.44 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)	199~200	48
94	Cl	CH ₃	 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 4H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)	189~190	66

표 6i.













	R	R ₂	C	¹ H NMR (400 MHz CDCl ₃) δ (ppm)	mp (°C)	수율 (%)
95	Cl	CH ₃		8.54 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 3H), 6.87-6.77 (br s, 1H), 6.82 (s, 1H) 2.67 (s, 3H)	218-220	41
96	Cl	CH ₃		8.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.06-7.00 (m, 1H), 2.73 (s, 3H)	193-195	36
97	Cl	CH ₃		8.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41-8.37(m, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.73 (s, 3H)	199-212	37
98	Cl	CH ₃		8.61 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 2.70 (s, 3H)	259-261	33
99	Cl	CH ₃		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.23-12.13 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)	241-243	22
100	Cl	CH ₃		8.83 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H)	208-211	31
101	Cl	CH ₃		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.88 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	230-232	29
102	Cl	CH ₃		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.72 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H)	257-259	36
103	Cl	CH ₃		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)	243-248	42
104	Cl	CH ₃		8.79 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H)	199-201	68
105	Cl	CH ₃		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.17-7.05 (br s, 2H), 6.25 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H)	238-239	88
106	Cl	CH ₃		8.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)	187-188	55

표 6j.

	R	R ₂	C	¹ H NMR (400 MHz CDCl ₃) δ (ppm)	mp (°C)	수율 (%)
107	Cl	CH ₃		8.61 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H)	184~185	89
108	Cl	CH ₃		8.67 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.54-5.52 (m, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H)	192~193	91
109	Cl	CH ₃		8.58 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.44~7.27 (m, 2H), 5.62-5.48 (m, 2H), 4.91 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H)	221~223	77
110	Cl	CH ₃		8.47 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 3.64 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 2.53 (s, 3H)	161~164	91
111	Cl	CH ₃		8.56 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)	207~211	58
112	Cl	CH ₃		8.31 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.85 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.97~3.84 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.39~2.23 (m, 2H), 2.10~2.05 (m, 2H)	98~99	81
113	Cl	CH ₃		8.34 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.23~4.11 (m, 1H), 3.79~3.69 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.25~2.18 (m, 2H), 2.10~2.05 (m, 1H), 1.57~1.54 (m, 2H), 1.40~1.33 (m, 2H)	97~99	87
114	Cl	CH ₃		¹ H NMR (400 MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.50~6.40 (m, 1H), 4.82~4.90 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.98~1.82 (m, 1H), 1.60~1.39 (m, 4H), 0.96~0.92 (m, 6H)	193~200	71
115	Cl	CH ₃		8.35 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.87~3.82 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.21~2.05 (m, 4H)	135~141	80

II. 본 발명의 화합물의 생물학적 활성 평가

이하, 상기에서 얻어진 화합물에 대한 DDR2의 생물학적 활성 평가 실험을 상세히 기술하고자 한다.

실시예 10: 본 발명의 화합물의 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성에 대한 저해 활성 측정

Tris-HCl(pH 7.5), MgCl₂ 5 mM, 활성화된 DDR2 키나아제 효소 단백질 100 ng(한국특허출원 제2002-0067233호 및 한국특허출원 제2003-0076967호에 기재된 방법으로 제조됨), ATP 10 uM 및 P32-감마-ATP 0.2 uCi의 혼합 용액 20 ul에서 펩타이드 기질로서 바이오틴이 부착된 폴리(D4Y)n(Promega, USA) 또는 히스톤 H2B 단백질 2 ug을 사용하여 10 내지 30 분간 반응시킨 후, 1/2 부피의 30% 인산 용액을 가하여 반응을 종결하였다.

이 반응액을, 바이오틴이 부착된 폴리(D4Y)n을 펩타이드 기질로 사용하는 경우에는 아비딘으로 코팅된 멤브레인(Promega, USA)에 스포팅하고, 히스톤을 기질로 사용하는 경우에는 p81 셀룰로오스 종이에 스포팅을 하였다. 이를 10 mM Tris-HCl(pH 8.0) 및 100 mM NaCl 용액으로 5 번 씻어낸 후, 멤브레인에 부착된 인산화된 펩타이드에서 발생하는 방사능을 BAS 방사능 이미징 측정기(Kodak)로 측정하여 효소 반응 정도를 정량하여, DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성을 측정하였다.

DDR2 키나아제 활성부위의 자가 인산화 활성 측정을 위해서는 상기의 조건에서 펩타이드 기질을 제외한 반응액에서 반응시킨 후 반응물을 10% PAGE 겔에서 전기영동 후 쿠마지 염색하여, DDR2 키나아제 활성 부위 단백질의 존재를 확인 한 후, 이 겔을 건조하고 X-ray 필름을 이용한 오토라디오그래피를 하여, DDR2 단백질 부위의 자가 인산화 정도를 측정하였다.

화합물의 저해 활성 측정을 위하여, 효소반응 용액에 DMSO에 녹아 있는 화합물을 여러 농도로 미리 첨가한 후, DDR2 키나아제 효소를 첨가하여 효소반응을 진행하여 각 화합물의 특정 농도에서 효소 활성의 저해 정도를 측정하고, 50 % 효소 활성을 저해하는 각 화합물의 농도를 그 화합물의 IC₅₀(50% 활성 저해를 주는 농도값)으로 구하여 아래의 표 7에 나타내었다.

표 7.

화합물	IC ₅₀ (μ M)	화합물	IC ₅₀ (μ M)	화합물	IC ₅₀ (μ M)	화합물	IC ₅₀ (μ M)	화합물	IC ₅₀ (μ M)	화합물	IC ₅₀ (μ M)
VIa	<100	VIIe	<500	16	<100	42	<100	68	<500	94	<100
VIb	<100	VII f	<500	17	<100	43	<100	69	<500	95	<500
VIc	<100	VIIg	<500	18	<500	44	<100	70	<500	96	<100
VId	<100	VIIh	<500	19	<500	45	<100	71	<500	97	<100
VIe	<100	VIIi	<500	20	<100	46	<500	72	<500	98	<100
VIf	<100	VIIj	<500	21	<500	47	<100	73	<100	99	<500
VIg	<100	VIIk	<500	22	<100	48	<100	74	<100	100	<500
VIh	<100	VIIl	<500	23	<100	49	<100	75	<500	101	<500
VIi	<100	VII m	<500	24	<500	50	<100	76	<500	102	<500
VIj	<100	VII o	<500	25	<500	51	<500	77	<500	103	<500
VIk	<100	VII r	<500	26	<500	52	<100	78	<500	104	<100
VIl	<100	VII s	<500	27	<500	53	<100	79	<100	105	<100
VI m	<100	VII u	<500	28	<100	54	<100	80	<500	106	<100
VI n	<100	VII v	<500	29	<100	55	<100	81	<500	107	<500
VI x	<100	VII w	<500	30	<100	56	<500	82	<100	108	<500
VI q	<100	5	<500	31	<500	57	<100	83	<100	109	<500
VI r	<100	6	<500	32	<500	58	<100	84	<100	110	<500
VI s	<100	7	<500	33	<500	59	<100	85	<100	111	<100
VI t	<100	8	<100	34	<500	60	<100	86	<100	112	<500

상기 표 7에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성을 효과적으로 억제하는 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명의 화합물은 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성에 의하여 야기되는 간 경화, 류머티즘 및 암의 전이에 대하여 치료 효과를 나타낼 것으로 기대될 수 있다.

이하의 실험에서는 본 발명의 화합물의 대표 화합물로서 상기 표 6의 번호 100 화합물을 사용하였으나, 상기 표 7에서 확인할 수 있는 바와 같이, 상기 대표 화합물에 대한 효과는 그 외의 본 발명의 다른 화합물에도 적용된다고 예측할 수 있다.

실시예 11: 본 발명의 화합물의 HSC T6 세포내의 DDR2 단백질의 티로신 인산화 억제 활성 측정

HSC T6 세포(프리드만 교수, 마운트 사이나이 의과대학, 뉴욕, 미국)를 콜라겐 10 ug/ml 농도로 24 시간 처리하거나, 콜라겐 10 ug/ml 농도와 함께 DMSO에 녹인 본 발명의 화합물 (표 6의 번호 100)을 농도별(0, 5, 10 및 20 μ M)로 각각 24 시간 처리한 후, 1x 램리(lameli) 용액으로 세포를 회수하여 파쇄하고, 이 세포 파쇄액을 7 % PAGE 겔에서 전기영동 하였다. 겔의 전개된 단백질을 나이트로 셀룰로오스 종이에 이동시킨 후, 인간 DDR2를 특이적으로 인식하는 항체와 인산화된 티로신을 특이적으로 인식하는 항체를 이용하여 웨스턴 브로딩하고, 그 결과를 도 1에 나타내었다.

도 1에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 티로신의 존재하에서 콜라겐에 의하여 인산화가 유도된 DDR2 단백질의 양이 감소시키며, 처리 농도가 높아질수록 감소 정도가 증가하는 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명의 화합물은 HSC T6 세포에서 DDR2 단백질의 티로신 인산화에 대한 억제 활성을 갖는다는 것을 확인할 수 있다.

실시예 12: 본 발명의 화합물의 세포 증식 억제 활성 측정

본 발명의 화합물이 간 정상세포에 대하여 선택적인 증식 억제 활성을 갖는다는 것을 확인하기 위하여 간 정상세포 HSC-T6, HT 1080 및 Rat2 세포에 대한 활성을 측정하여 비교하였다. 상기 세포들을 96웰 배양접시에 각 웰 당 1000 개의 세포씩 접종하였다. 접종 24 시간 후, DMSO에 녹인 본 발명의 화합물(표 6의 번호 100)을 농도를 달리하여 처리하고, 48 시간 후에 포르말린 용액으로 픽싱하였다. 여기에, 셀퍼로다마인 B를 처리하여 염색한 후, 염색된 다이를 0.1 M Tris-HCl (pH 8.0)으로 추출하여, 이를 A520에서 흡광도를 측정하여 세포 수를 정량하였다. 상기 세포는 5% 이산화탄소 및 37 °C하에서, HSC-T6 세포는 DMEM + 10% FBS에서, 나머지 세포는 RPMI1640+ 10% FBS에서 배양하였다.

상기 시험 결과를 도 2에 나타내었다. 도 2에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 다른 세포와 비교하여 간 정상세포 HSC-T6 (-●-)에 대하여 상대적으로 높은 증식 억제활성을 보이는 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명의 화합물은 간 정상세포에 대하여 선택적 성장 억제활성을 갖는다는 것을 확인할 수 있다.

실시예 13: 본 발명의 화합물의 간 정상세포의 세포사멸 (apoptosis) 유도 확인

HSC T6 세포에 DMSO에 녹인 본 발명의 화합물(표 6의 번호 100)을 농도 별로 처리하고, 24 시간 후에 전체 DNA를 추출하였다. 세포사멸은 DNA의 절편화를 측정함으로써 확인하였다. 상기 추출한 DNA를 1.2% 아가로오스 젤에서 전개시킨 후, EtBr로 염색하여 UV 하에서 절편이 일어난 DNA를 관찰하고, 그 결과를 도 3에 나타내었다. 도 3에서 보여지는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 농도가 높아질수록 절편이 일어난 DNA가 많아지는 것을 알 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 HSC T65 세포의 세포사멸을 유도한다는 것을 확인할 수 있다.

실시예 14: 본 발명의 화합물의 간경화에 대한 치료 효과 확인

체중이 220 g 정도인 whistar rat의 담즙관을 봉합하여 간경화를 유도하였다. 여기에 DMSO에 녹인 본 발명의 화합물(표 6의 번호 100)을 50 mg/kg의 농도로 매일 3 주간 복강 주사 하였다. 대조군으로 담즙관 봉합 후 DMSO만을 주사한 것을 사용하였고 정상 대조군으로는 담즙관 봉합없이 모조 수술을 한 쥐를 사용하였다. 간의 콜라겐 정량은 간 조직 내의 하이드록시 프로린 양을 정량함으로써 정량하였고, 빌리루빈 수치와 AST 및 ALT의 측정은 혈액을 채취한 후 혈청을 분리하여 한국 생화학실험실의 혈액 자동 분석기로 분석하였다.

그 결과를 하기의 표 8에 나타내었다.

표 8.

간 콜라겐, 혈청 빌리루빈 및 간세포 효소

	하이드록시 프롤린 (mg/g liver)	빌리루빈 (mg/dl)	AST(U/L)	ALT(U/L)
Sham operation	1.96 ± 0.21	0.18 ± 0.01	115 ± 1.01	43 ± 2.01
BDL*+DMSO	4.93 ± 0.41	2.97 ± 0.01	1042 ± 5.03	202 ± 1.53
BDL+ 화합물100	2.23 ± 0.17	2.23 ± 0.01	372 ± 1.15	59 ± 1.15

*BDL: 담즙관 봉합

상기 표 8에서 알 수 있는 바와 같이, 담즙관 봉합 수술을 한 경우가 하지 않은 경우보다 하이드록시 프롤린, 빌리루빈, AST 및 ALT 수치가 증가하는 것에 의하여 담즙관 봉합 수술에 의하여 간 경화가 유발되었음을 확인할 수 있으며, 이와

같이 간경화가 유발된 경우에 있어서, 본 발명의 화합물이 처리된 경우가 처리되지 않은 경우보다 하이드록시 프롤린, 빌리루빈, AST 및 ALT 수치의 증가가 완화되는 것을 확인할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 간 경화에 대하여 치료 활성을 갖는다고 할 수 있다.

실시예 15: 본 발명의 화합물의 활막 섬유아세포 증식 억제 활성 측정

5 % 이산화탄소를 공급하면서 10 % FBS를 포함하는 DMEM 배지에서 37 °C의 동물세포 배양기에서 배양한 류머티즘 환자에게서 추출한 활막 섬유아세포를 24 웰 배양접시에 한 웰당 5000개씩 접종한 후 하루를 더 배양하였다. 3 개의 웰은 같은 양의 포르말린을 첨가하고 30 분간 픽싱하고 물로 씻은 후 건조시키고, 나머지 웰은 본 발명의 화합물 (표 6의 번호 100)을 농도별로 n=3으로 48 시간 처리하여 배양하거나, 또는 화합물을 처리하지 않고 48 시간을 연속적으로 배양한 후, 각 웰에 같은 양의 포르말린 용액을 첨가하여 30 분간 픽싱하고 물로 씻은 후 건조하였다.

포르말린 픽싱된 세포를 설피로다마인 B 용액으로 통상적인 방법으로 염색한 후 이를 0.1 M Tris-HCl (pH 8.0) 용액으로 세포에 흡착된 설피로다마인을 우려낸 후 520 nM 파장에서 흡광도를 측정하여 각 웰에 있는 상대적인 세포수를 정량하였다. 화합물을 처리하기 직전의 웰에 있는 세포수 (즉, 흡광도)를 기준점(0%)으로 하고 화합물을 처리하지 않고 48 시간 연속적으로 배양한 웰의 세포수 (즉, 흡광도)를 100%로 하고 웰의 세포가 없을 때 (즉, 흡광도)를 -100%로 하여, 48 시간 동안 본 발명의 화합물을 각 농도별로 처리했을 때의 세포수(즉, 흡광도)를 비례식으로 계산하여 각 화합물 농도에서의 % 세포 생존률을 구하였다.

도 4에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 활막 섬유아세포의 증식에 대하여 억제 활성을 가지며, 이러한 증식 억제 활성은 농도에 비례하여 증가하는 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명의 화합물은 활막 섬유아세포의 이상 증식에 의하여 유발되는 류머티즘에 대하여 치료효과를 갖는다고 할 수 있다.

실시예 16: 본 발명의 화합물의 MMP-1 mRNA에 대한 효과 측정

류머티즘 환자로부터 추출된 활막 섬유아세포를 지름 10 cm의 배양접시에서 10 % FBS를 포함하는 DMEM 배지와 5 % CO₂ 조건에서 배양한 후 배양접시의 세포밀도가 50% 정도 외어 세포가 활발히 자라고 있을 때 DMSO에 녹인 본 발명의 화합물을 10 uM의 농도로 24 시간 처리하거나 대조군으로 화합물을 처리하지 않고 24 시간 방치한 후 배양접시 내의 세포에 있는 전체 RNA를 정제하였다. 정제는 GIBCO BRL사에서 구입한 Triazol Reagent (카탈로그 번호: 15596-026)를 이용하였고, 그 정제방법은 GIBCO BRL사가 Triazol Reagent를 판매시 함께 제공하는 "Instruction for RNA Isolation" 방법에 따라 분리하였다.

정제된 전체 RNA 10 ug을 포름알데히드-아가로스 겔에서 전기영동 후, 나이트란 멤브레인에 mRNA를 이동시켰다. MMP-1 c-DNA 절편을 이용하여 베린저 인겔하임에서 구매한 키트를 이용하여 ³²P 방사성 동위원소로 표식된 MMP-1 프로브를 제작하였다. 이와 같이 제작된 프로브를 이용하여 통상적인 노던 브로팅을 하여 MMP-1의 mRNA 양을 정량하였다.

상기 결과를 도 5에 나타내었다. 도 5에서 보여지는 바와 같이, 본 발명의 화합물을 처리한 경우(10 uM)와 처리하지 않은 경우(0 uM)를 비교하여 볼 때, 본 발명의 화합물이 MMP-1의 mRNA 양을 감소시키는 효과를 갖는다는 것을 알 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 MMP-1의 mRNA 양의 증가에 의하여 유발되는 류머티즘에 대하여 치료 활성을 갖는다고 할 수 있다.

발명의 효과

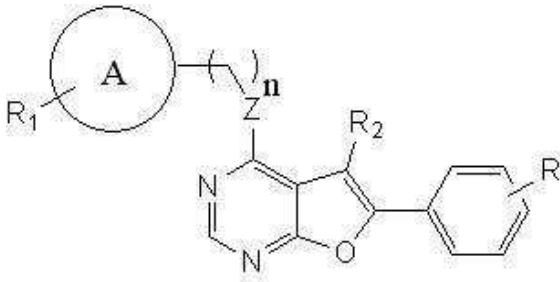
본 발명의 신규한 푸로피리미딘 화합물들은 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성에 대하여 뛰어난 억제활성을 가지며, 이러한 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 억제 활성에 의하여, DDR2의 티로신 키나아제 활성에 의하여 유발되는 각종 질병의 치료제로서 적용가능하고, 특히 간경화, 류머티즘 또는 암의 치료제로서 유용하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

다음의 화학식 1로 정의되는 푸로피리미딘 화합물, 이의 전구체 및 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 1]



상기 식 중,

Z는 O, S 또는 NH이고,

n은 0에서 4 사이의 정수이고,

R₁은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 이실옥시기, C₁-C₄의 알킬술폰아미드기, C₁-C₄의 알킬술포네이트기, 이미덕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 티오 이미덕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 히드록시나 아미노, 모폴린, 아세테이트, 아세트아미드, 메탄술폰아미드기가 치환된 메틸기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₄의 알콕시기, 할로젠이 치환된 벤질옥시기에 의하여 일치환되거나 독립적으로 일치환된 경우를 나타내고,

상기 A 링은 벤젠, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 시클로헥실, 피페리딘 또는 모폴린을 나타내고,

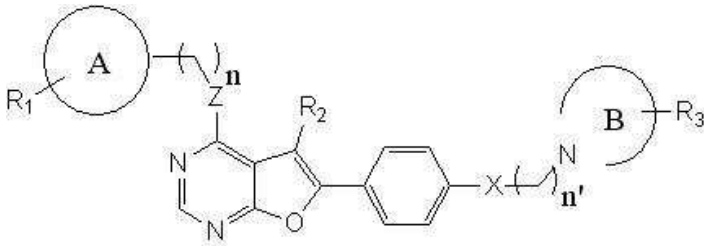
R₂는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 할로알킬기, 알킬에스테르, 페닐기, 할로젠이 치환된 페닐기, C₁-C₄의 알콕시기가 치환된 페닐기 또는 C₁-C₄의 할로알콕시기가 치환된 페닐기를 나타내며,

R은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 아실옥시기 또는 C₁-C₄의 알킬술폰아미드기에 의해 일치환되거나 독립적으로 일치환된 경우를 나타냄.

청구항 2.

다음의 화학식 2로 정의되는 푸로피리미딘 화합물, 이의 전구체 및 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 2]



상기 식 중,

Z는 O, S 또는 NH이고,

X는 O, S 또는 NH이고,

n은 0에서 4 사이의 정수이고,

n'는 0에서 4 사이의 정수이고,

R₁ 및 R₃는, 각각 독립적으로 서로 같거나 다른 것으로, 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 이실옥시기, C₁-C₄의 알킬술폰아미드기, C₁-C₄의 알킬술포네이트기, 이미딕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 티오이미딕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 히드록시나 아미노, 모포린, 아세테이트, 아세트아미드, 메탄술폰아미드기가 치환된 메틸기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₄의 알콕시기, 할로젠이 치환된 벤질옥시기에 의해 일치환 되거나 독립적으로 이치환된 경우를 나타내고,

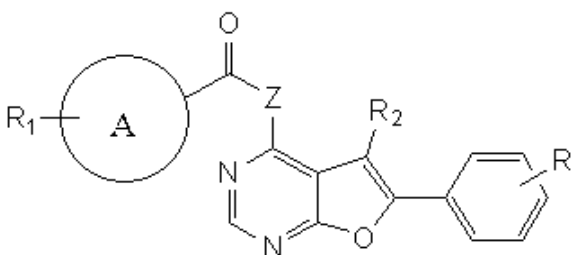
상기 A 링은 각각 독립적으로 벤젠, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 시클로헥실, 피페리딘 또는 모폴린을 나타내고, B 링은 피롤, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 피페리딘 또는 모폴린을 나타내고,

R₂는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 할로알킬기, 알킬에스테르, 페닐기, 할로젠이 치환된 페닐기, C₁-C₄의 알콕시기가 치환된 페닐기 또는 C₁-C₄의 할로알콕시기가 치환된 페닐기를 나타냄.

청구항 3.

다음의 화학식 3으로 정의되는 푸로피리미딘 화합물, 이의 전구체 및 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 3]



상기 식 중,

Z는 O, S 또는 NH이고,

R₁은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₄의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 아실옥시기, C₁-C₄의 알킬술폰아미드기, C₁-C₄의 알킬술폰네이트기, 이미덕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 티오 이미덕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 히드록시나 아미노, 모포린, 아세테이트, 아세트아미드, 메탄술폰아미드기가 치환된 메틸기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₄의 알콕시기, 할로젠이 치환된 벤질옥시기에 의하여 일치환되거나 독립적으로 일치환된 경우를 나타내고,

상기 A 링은 벤젠, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 시클로헥실, 피페리딘 또는 모폴린을 나타내고,

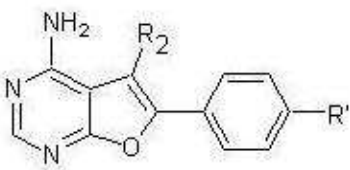
R₂는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 할로알킬기, 알킬에스테르, 페닐기, 할로젠이 치환된 페닐기, C₁-C₄의 알콕시기, 치환된 페닐기 또는 C₁-C₄의 할로알콕시기, 치환된 페닐기를 나타내며,

R은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 아실옥시기 또는 C₁-C₄의 알킬술폰아미드기에 의해 일치환되거나 독립적으로 일치환된 경우를 나타냄.

청구항 4.

다음의 화학식 VI 또는 VII로 정의되는 푸로피리미딘 화합물, 이의 전구체 및 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 VI]



상기 식 중,

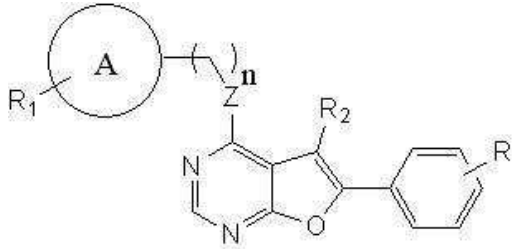
R₂는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 할로알킬기, 알킬에스테르, 페닐기, 할로젠이 치환된 페닐기, C₁-C₄의 알콕시기, 치환된 페닐기 또는 C₁-C₄의 할로알콕시기, 치환된 페닐기를 나타내며,

R'는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 아실옥시기 또는 C₁-C₄의 알킬술폰아미드기에 의해 일치환되거나 독립적으로 일치환된 경우를 나타냄.

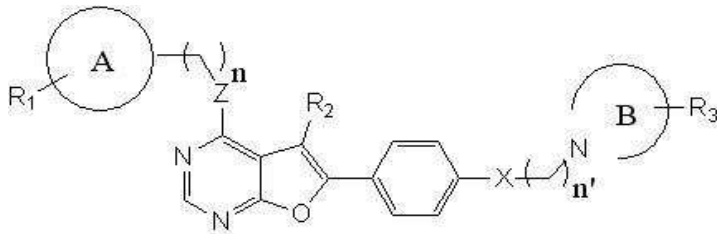
청구항 5.

유효성분으로서 다음의 화학식 1, 화학식 2, 화학식 3, 화학식 VI 및 화학식 VII로 정의되는 신규한 푸로피리미딘 유도체 및 그의 약리적으로 허용되는 염으로 이루어진 군 중에서 선택된 한 가지 이상을 치료적 유효량으로 포함하는 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성 억제제.

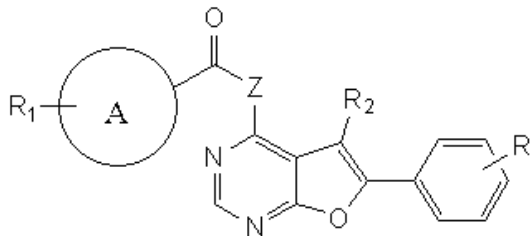
[화학식 1]



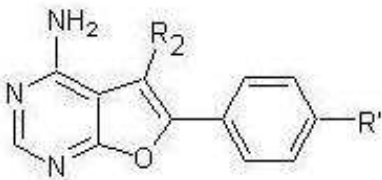
[화학식 2]



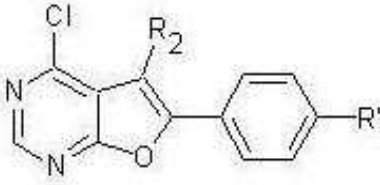
[화학식 3]



[화학식 VI]



[화학식 VII]



상기 식 중,

Z는 O, S 또는 NH이고,

X는 O, S 또는 NH이고,

n은 0에서 4 사이의 정수이고,

n'는 0에서 4 사이의 정수이고,

R₁은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 이실옥시기, C₁-C₄의 알킬술폰아미드기, C₁-C₄의 알킬술포네이트기, 이미딕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 티오 이미딕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 히드록시나 아미노, 모포린, 아세테이트, 아세트아미드, 메탄술폰아미드기가 치환된 메틸기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₄의 알콕시기, 할로젠이 치환된 벤질옥시기에 의해 일치환 되거나 독립적으로 이치환된 경우를 나타내고,

상기 A 링은 각각 독립적으로 벤젠, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 시클로헥실, 피페리딘 또는 모폴린을 나타내고, B 링은 피롤, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 피페리딘 또는 모폴린을 나타내고,

R₂는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 할로알킬기, 알킬에스테르, 페닐기, 할로젠이 치환된 페닐기, C₁-C₄의 알콕시기에 치환된 페닐기 또는 C₁-C₄의 할로알콕시기에 치환된 페닐기를 나타내고,

R³은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 이실옥시기, C₁-C₄의 알킬술폰아미드기, C₁-C₄의 알킬술포네이트기, 이미딕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 티오 이미딕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 히드록시나 아미노, 모포린, 아세테이트, 아세트아미드, 메탄술폰아미드기가 치환된 메틸기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₄의 알콕시기, 할로젠이 치환된 벤질옥시기에 의해 일치환 되거나 독립적으로 이치환된 경우를 나타내고,

R은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 아실옥시기 또는 C₁-C₄의 알킬술폰아미드기에 의해 일치환 되거나 독립적으로 이치환된 경우를 나타내고,

R'는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 아실옥시기 또는 C₁-C₄의 알킬술폰아미드기에 의해 일치환 되거나 독립적으로 이치환된 경우를 나타냄.

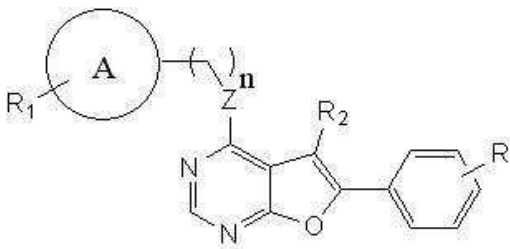
청구항 6.

제 5 항에 있어서, 약리적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 추가적으로 포함하는 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성 억제제.

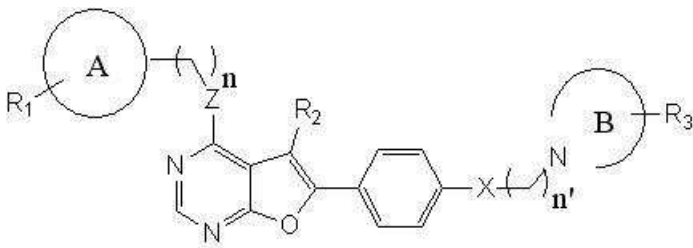
청구항 7.

유효성분으로서 다음의 화학식 1, 화학식 2, 화학식 3, 화학식 VI 및 화학식 VII로 정의되는 신규한 푸로피리미딘 유도체 및 그의 약리적으로 허용되는 염으로 이루어진 군 중에서 선택된 한 가지 이상을 치료적 유효량으로 포함하는 DDR2 단백질의 티로신 키나아제 활성으로 인하여 유발되는 질병의 치료제.

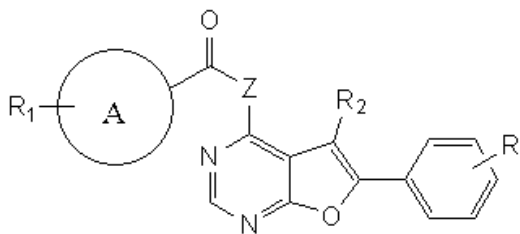
[화학식 1]



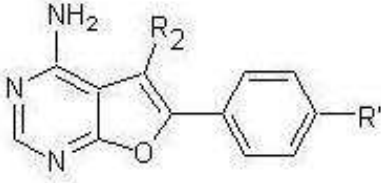
[화학식 2]



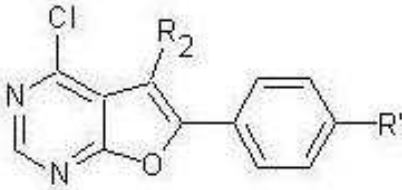
[화학식 3]



[화학식 VI]



[화학식 VII]



상기 식 중,

Z는 O, S 또는 NH이고,

X는 O, S 또는 NH이고,

n은 0에서 4 사이의 정수이고,

n'는 0에서 4 사이의 정수이고,

R₁은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 이실옥시기, C₁-C₄의 알킬술폰아미드기, C₁-C₄의 알킬술포네이트기, 이미딕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 티오 이미딕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 히드록시나 아미노, 모폴린, 아세테이트, 아세트아미드, 메탄술폰아미드기가 치환된 메틸기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₄의 알콕시기, 할로젠이 치환된 벤질옥시기에 의해 일치환되거나 독립적으로 일치환된 경우를 나타내고,

상기 A 링은 각각 독립적으로 벤젠, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 시클로헥실, 피페리딘 또는 모폴린을 나타내고, B 링은 피롤, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 피페리딘 또는 모폴린을 나타내고,

R₂는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, C₁-C₅의 알킬기, C₁-C₅의 할로알킬기, 알킬에스테르, 페닐기, 할로젠이 치환된 페닐기, C₁-C₄의 알콕시기에 치환된 페닐기 또는 C₁-C₄의 할로알콕시기에 치환된 페닐기를 나타내고,

R³은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 이실옥시기, C₁-C₄의 알킬술폰아미드기, C₁-C₄의 알킬술포네이트기, 이미딕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 티오

이미덕산 C₁-C₄ 알킬에스테르, 히드록시나 아미노, 모포린, 아세테이트, 아세트아미드, 메탄술폰아미드기가 치환된 메틸기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₄의 알콕시기, 할로겐이 치환된 벤질옥시기에 의해 일치환 되거나 독립적으로 이치환된 경우를 나타내고,

R은 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 아실옥시기 또는 C₁-C₄의 알킬술폰아미드기에 의해 일치환 되거나 독립적으로 이치환된 경우를 나타내고,

R'는 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, CO₂H, CONH₂, CSNH₂, 아미딘, C₁-C₄의 알킬기, C₁-C₄의 할로알킬기, C₁-C₇의 알콕시기, C₁-C₄의 알킬아미노기, C₁-C₄의 알킬티오기, C₁-C₄의 알킬아미드기, C₁-C₄의 아실아미노기, C₁-C₄의 아실옥시기 또는 C₁-C₄의 알킬술폰아미드기에 의해 일치환 되거나 독립적으로 이치환된 경우를 나타냄.

청구항 8.

제 7 항에 있어서, 상기 DDR2 티로신 키나아제 활성화에 의하여 유발되는 질병이 간경화, 류머티즘 또는 종양인 치료제.

청구항 9.

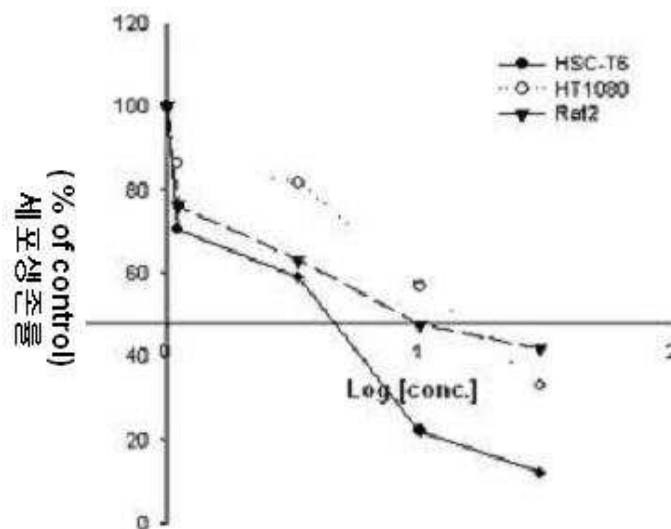
제 7 항 또는 제 8 항에 있어서, 약리적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 추가적으로 포함하는 치료제.

도면

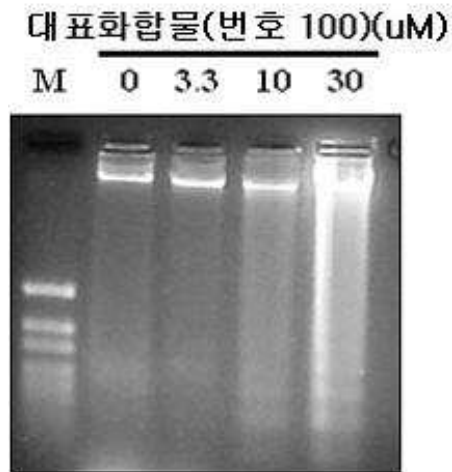
도면1



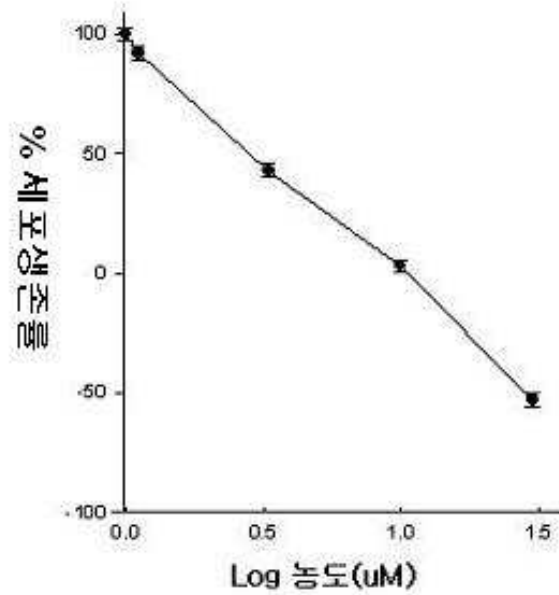
도면2



도면3



도면4



도면5

