(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0098854
(43) 공개일자 2011년09월01일

(51) Int. Cl.
C07D 403/14 (2006.01) *C07D 403/10* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7017357
(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년11월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2011년07월22일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/008360
(87) 국제공개번호 WO 2010/072296
국제공개일자 2010년07월01일
(30) 우선권주장
10 2008 062 826.3 2008년12월23일 독일(DE)

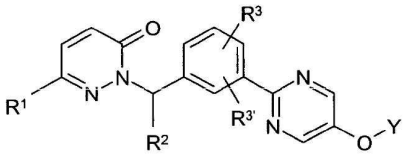
(71) 출원인
메르크 파텐트 게엠베하
독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250
(72) 발명자
슈티버 프랑크
독일 69121 하이델베르크 막스-레거-슈트라쎄 16
샤트 올리버
독일 63517 로덴바흐 포르슈트슈트라쎄 4
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 피리다지논 유도체

(57) 요 약

본 발명은 하기식 I 의 화합물



(I)

[식 중, Y, R^1, R^2, R^3 및 $R^{3'}$ 는 청구항 제 1 항에 정의된 바와 같음]

에 관한 것이며, 이때 상기 화합물은 티로신 키나아제, 특히 Met 키나아제의 억제제이고, 기타 용도 중에서 종양 치료를 위해 사용될 수 있다.

(72) 발명자

도르슈 디에터

독일 64372 오버-람슈타트 쾨니히스베르거 슈트라쎄 17아

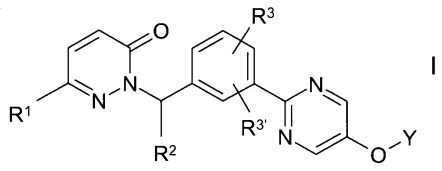
블라우카트 안드레

독일 69198 슈리스하임 브라니히슈트라쎄 9

특허청구의 범위

청구항 1

하기식 I 의 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물:



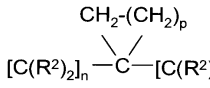
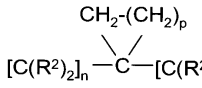
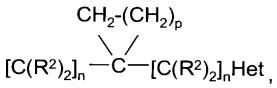
I

[식 중,

R^1 은 Ar, Het, A, OR^2, $O[C(R^2)_2]_nAr$, $O[C(R^2)_2]_nHet$, $N(R^2)_2$, $NR^2[C(R^2)_2]_nAr$ 또는 $NR^2[C(R^2)_2]_nHet$ 를 나타내고,

R^2 는 H 또는 A' 를 나타내고,

R^3, $R^{3'}$ 는 각각 서로 독립적으로 H, Hal, A, OR^2, CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA, NR^2SO_2A, $SO_2N(R^2)_2$ 또는 $S(O)_mA$ 를 나타내고,

Y 는 $[C(R^2)_2]_nNR^2COZ$, $[C(R^2)_2]_nNR^2COHet^1$, $[C(R^2)_2]_nCyc[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $[C(R^2)_2]_nCyc[C(R^2)_2]_nOR^2$, $[C(R^2)_2]_nCyc[C(R^2)_2]_nHet^1$, , , , $[C(R^2)_2]_nHet^2$, $[C(R^2)_2]_nCR^2(NR^2)_2COOR^2$, $[C(R^2)_2]_nNR^2CO[C(R^2)_2]_nNR^2COA$, $[C(R^2)_2]_nNR^2COOA$, $[C(R^2)_2]_nCO-NR^2-A$, $[C(R^2)_2]_nCO-NR^2-[C(R^2)_2]_nHet^1$, $[C(R^2)_2]_nCONH_2$, $[C(R^2)_2]_nCONHA$, $[C(R^2)_2]_nCONA_2$, $[C(R^2)_2]_nCO-NR^2-[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$ 또는 COOA 를 나타내고,

Z 는 $CR^2(NR^2)_2CR^2(OR^2)A$ 를 나타내고,

Ar 은 페닐, 나프틸 또는 바이페닐을 나타내며, 이들 각각은 미치환되거나 또는 Hal, A, $[C(R^2)_2]_nOR^2$, $[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, SR^2, NO_2, CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA, NR^2SO_2A, $SO_2N(R^2)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het, Het, $O[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $O[C(R^2)_2]_nHet$, NHCOOA, $NHCON(R^2)_2$, $NHCOO[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $NHCOO[C(R^2)_2]_nHet$, $NHCONH[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $NHCONH[C(R^2)_2]_nHet$, $OCONH[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $OCONH[C(R^2)_2]_nHet$, $CONR^2[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $CONR^2[C(R^2)_2]_nHet$ 및/또는 COA 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되고,

Het 는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나 또는 Hal, A, $[C(R^2)_2]_nOR^2$, $[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, SR^2, NO_2, CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA, NR^2SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $CO-Het^1$, $[C(R^2)_2]_nHet^1$, $O[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $O[C(R^2)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^2)_2$, $NHCOO[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $NHCOO[C(R^2)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $NHCONH[C(R^2)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $OCONH[C(R^2)_2]_nHet^1$, $CO-Het^1$, CHO, COA, =S, =NH, =NA 및/또는 =O (카르보닐 산소) 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

Het^1 은 1 내지 2 개의 N 및/또는 O 원자를 갖는 모노시클릭 포화 헤테로사이클을 나타내며, 이는 A, OA, OH,

COOH, COOA, Hal 및/또는 =O (카르보닐 산소) 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고,

Het^2 는 2-메톡시카르보닐피롤리딘-4-일, 2-카르복시피롤리딘-4-일, 1-시클로프로필메틸피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일, 모르폴린-2- 또는 4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 4-피페라지닐, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-tert-부톡시카르보닐피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-2-일, 1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일, 1-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]피페리딘-4-일, 1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일, 1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일, 테트라히드로피란-4-일, 1-포르밀피페리딘-4-일 또는 1-메틸-1-옥시피페리딘-4-일을 나타내고,

A 는 1-10 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며, 이때 1-7 개의 H 원자는 F 에 의해 대체될 수 있고/있거나 1 또는 2 개의 비-인접 CH_2 기는 O, NH, S, SO, SO_2 에 의해 및/또는 CH=CH 기에 의해 대체될 수 있거나,

또는

3-7 개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내고,

A' 는 1-6 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며, 이때 1-5 개의 H 원자는 F 에 의해 대체될 수 있고,

Cyc 는 3-7 개의 C 원자를 갖는 시클로알킬렌을 나타내고,

Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,

m 은 0, 1 또는 2 를 나타내고,

n 은 0, 1, 2, 3 또는 4 를 나타내고,

p 는 1, 2, 3, 4 또는 5 를 나타냄].

청구항 2

제 1 항에 있어서, R^3, $R^{3'}$ 가 H 를 나타내는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, Ar 이 CN, F, Cl, 메톡시 및/또는 $CONH_2$ 에 의해 모노- 또는 디치환되는 페닐을 나타내는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 한 항 이상에 있어서, Het 가 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노시클릭 방향족 헤테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나 또는 A, 2-히드록시에틸 및/또는 2-메톡시에틸에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 한 항 이상에 있어서,

A 가 1-6 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며, 이때 1-5 개의 H 원자가 F 및/또는 Cl 에 의해 대체될 수 있거나,

또는

3-7 개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 한 항 이상에 있어서, Het 가 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리다지닐 또는 피라지닐을 나타내며, 이들 각각이 A, 2-히드록시에틸 또는 2-메톡시에틸에 의해 모노치환되는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 한 항 이상에 있어서, Het^1 이 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 또는 모르폴린을 나타내며, 이들 각각이 미치환되거나 또는 A, OA, OH, COOH 및/또는 COOA 에 의해 모노- 또는 디치환되는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 한 항 이상에 있어서, R^2 가 H 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 C 원자를 갖는 알킬을 나타내는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

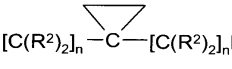
청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 한 항 이상에 있어서,

R^1 이 Ar 또는 Het 를 나타내고,

R^2 가 H 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 C 원자를 갖는 알킬을 나타내고,

R^3, $R^{3'}$ 가 H 를 나타내고,

Y 가 $[C(R^2)_2]_nNR^2COZ$, $[C(R^2)_2]_nNR^2COHet^1$, $[C(R^2)_2]_nCyc[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $[C(R^2)_2]_nCyc[C(R^2)_2]_nOR^2$, $[C(R^2)_2]_nCyc[C(R^2)_2]_nHet^1$, , $[C(R^2)_2]_nHet^2$, $[C(R^2)_2]_nCR^2(NR^2)_2COOR^2$, $[C(R^2)_2]_nNR^2CO[C(R^2)_2]_nNR^2COA$, $[C(R^2)_2]_nNR^2COOA$, $[C(R^2)_2]_nCO\text{-}NR^2\text{-}A$, $[C(R^2)_2]_nCO\text{-}NR^2\text{-}[C(R^2)_2]_nHet^1$, $[C(R^2)_2]_nCONH_2$, $[C(R^2)_2]_nCONHA$, $[C(R^2)_2]_nCONA_2$, $[C(R^2)_2]_nCO\text{-}NR^2\text{-}[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$ 또는 COOA 를 나타내고,

Z 가 $CR^2(NR^2)_2CR^2(OR^2)A$ 를 나타내고,

Ar 이 CN, F, Cl, 메톡시 및/또는 $CONH_2$ 에 의해 모노- 또는 디치환되는 페닐을 나타내고,

Het 가 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노시클릭 방향족 헤테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나 또는 A, 2-히드록시에틸 및/또는 2-메톡시에틸에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고,

Het^1 이 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 또는 모르폴린을 나타내며, 이들 각각이 미치환되거나 또는 A, OA, OH, COOH, COOA 및/또는 $[C(R^2)_2]_nCyc$ 에 의해 모노- 또는 디치환되고,

Het^2 가 2-메톡시카르보닐피롤리딘-4-일, 2-카르복시-피롤리딘-4-일, 1-시클로프로필메틸피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일, 모르폴린-2- 또는 4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 4-피페라지닐, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-tert-부톡시카르보닐피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-2-일, 1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일, 1-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]피페리딘-4-일, 1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일, 1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일, 테트라히드로피란-4-일, 1-포르밀피페리딘-4-일, 1-메틸-1-옥시피페리딘-4-일을 나타내고,

A 가 1-6 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며, 이때 1-5 개의 H 원자가 F 및/또는 Cl 에 의해 대체될 수 있거나,

또는

3-7 개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내고,

Cyc 가 3-7 개의 C 원자를 갖는 시클로알킬렌을 나타내고,

Hal 이 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,

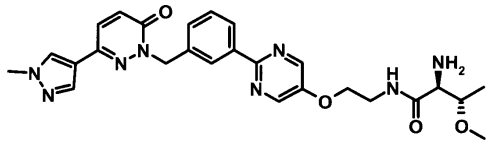
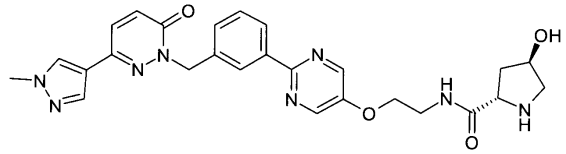
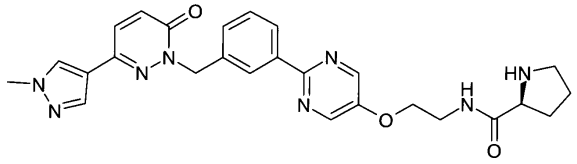
m 이 0, 1 또는 2 를 나타내고,

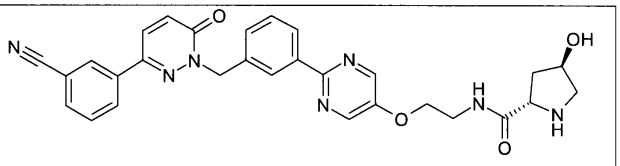
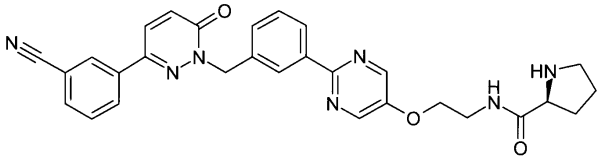
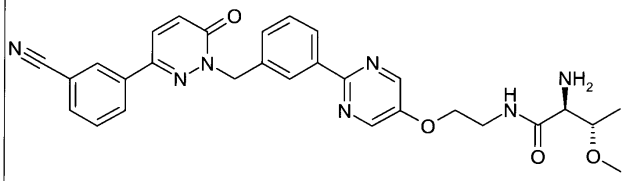
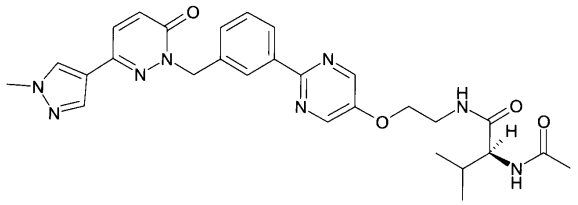
n 이 0, 1, 2, 3 또는 4 를 나타내고,

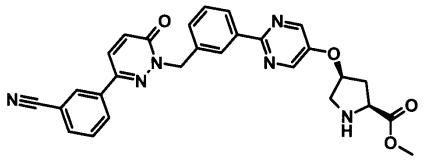
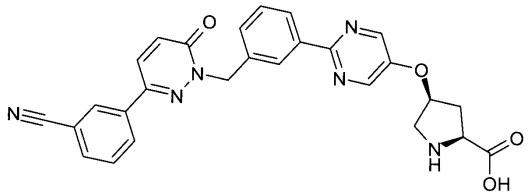
p 가 1, 2, 3 또는 4 를 나타내는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

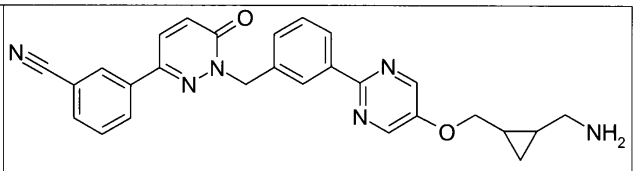
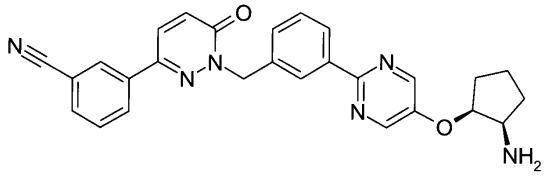
청구항 10

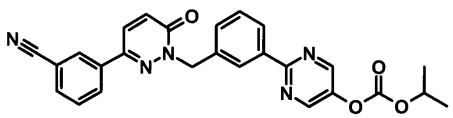
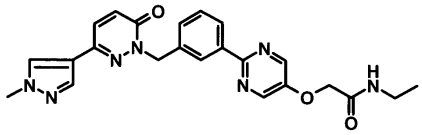
제 1 항에 있어서, 하기 군으로부터 선택되는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

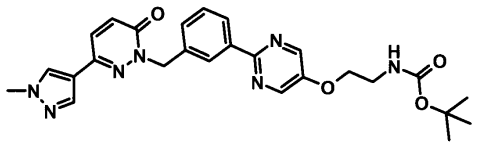
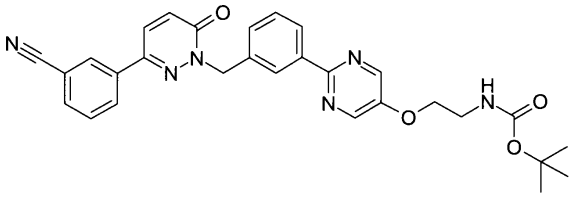
번호	명명 및/또는 구조
"A1"	(2S,3S)-2-아미노-3-메톡시-N-[2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]-부티르아미드 
"A2"	N-[2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]-(2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드 
"A3"	N-2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]-(S)-피롤리딘-2-카르복사미드 
"A4"	N-[2-(2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]-(2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드 ("A4")

	
"A5"	N-[2-(2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]-페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]-(S)-피롤리딘-2-카르복사미드 ("A5") 
"A6"	(2S,3S)-2-아미노-N-[2-(2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]-3-메톡시부티르아미드 ("A6") 
"A7"	(S)-2-아세틸아미노-3-메틸-N-[2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]-부티르아미드 
"A8"	(S)-2-아세틸아미노-N-[2-(2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리

	다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]-3-메틸 부티르아미드
"A9"	메틸 (2S,4S)-4-(2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)피롤리딘-2-카르복실레이트 
"A10"	(2S,4S)-4-(2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)피롤리딘-2-카르복실산 
"A11"	(S)-2-아미노-5-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)펜탄산
"A12"	(S)-2-아미노-5-(2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)펜탄산
"A13"	2-{3-[5-(4-디메틸아미노메틸시클로헥실메톡시)피리미딘-2-일]-벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온
"A13a"	2-{3-[5-(4-아미노메틸시클로헥실메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온
"A13b"	3-(1-{3-[5-(4-아미노메틸시클로헥실메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"A13c"	3-(1-{3-[5-(2-아미노메틸시클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]-벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("A13c")

	
"A14"	2-{3-[5-(1-아미노메틸시클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온
"A15"	3-(1-{3-[5-(1-아미노메틸시클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]-벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"A16"	3-(1-{3-[5-((1S,2S)-2-아미노메틸시클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"A17"	3-(1-{3-[5-((1S,2S)-2-디메틸아미노메틸시클로프로필메톡시)-피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)-벤조니트릴
"A18"	2-{3-[5-((1S,2S)-2-아미노메틸시클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온
"A19"	3-(1-{3-[5-((1S,2R)-2-아미노시클로펜틸옥시)피리미딘-2-일]-벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 
"A20"	2-{3-[5-((1S,2R)-2-아미노시클로펜틸옥시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온
"A21"	3-(6-옥소-1-{3-[5-(피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"A22"	2-{3-[5-(3-히드록시시클로펜틸옥시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온

"A23"	3-(1-{3-[5-(3-히드록시시클로펜틸옥시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"A24"	3-(1-{3-[5-(1-시클로프로필메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"A25"	2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}-피리미딘-5-일 이소프로필 카르복실레이트 
"A26"	N-에틸-2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)아세트아미드 
"A27"	N-메틸-2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)아세트아미드
"A28"	2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)아세트아미드
"A29"	N-(2-디메틸아미노에틸)-2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)-아세트아미드
"A30"	2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)-N-(2-모르폴린-4-일에틸)-아세트아미드
"B1"	*tert*-부틸 [2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]카르바메이트

	
"B2"	tert-부틸 [2-(2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]카르바메이트 
"C1"	6-(3-클로로페닐)-2-{3-[5-(피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]-벤질}-2H-피리다진-3-온
"C2"	6-(4-메톡시페닐)-2-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온
"C3"	2-플루오로-5-(1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)피리미딘-2-일]-벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"C4"	2-플루오로-5-(1-{3-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"C5"	3-(6-옥소-1-{3-[5-(2-피페라진-1-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"C6"	3-[1-(3-{5-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에톡시]피리미딘-2-일}벤질)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일]벤조니트릴
"C7"	6-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)-피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온
"C8"	6-[1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일]-2-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온
"C9"	3-플루오로-5-(1-{3-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-

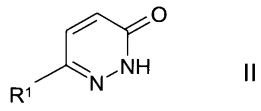
	일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"C10"	3-[1-(3-{5-[2-(1-메틸피페리딘-2-일)에톡시]피리미딘-2-일}벤질)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일]벤조니트릴
"C11"	3-(1-{3-[5-(3-모르폴린-4-일프로폭시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"C12"	6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-{3-[5-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일옥시)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온
"C13"	2-{3-[5-(1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시)피리미딘-2-일]-벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온
"C14"	6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-{3-[5-(테트라히드로피란-4-일옥시)-피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온
"C15"	6-(3-클로로페닐)-2-{3-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온
"C16"	2-{3-[5-(1-메틸-2-모르폴린-4-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온
"C17"	6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-{3-[5-(2-모르폴린-4-일프로폭시)-피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온
"C18"	*tert*-부틸 4-(2-{3-[3-(3-카르바모일페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시메틸)피페리딘 -1-카르복실레이트
"C19"	6-(3-클로로페닐)-2-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온
"C20"	6-[1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일]-2-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온
"C21"	3-(1-{3-[5-(1-이소프로필피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]-벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"C22"	3-(1-{3-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-

	옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤즈아미드
"C23"	3-(1-{3-[5-(1-에틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"C24"	3-[1-(3-{5-[1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일메톡시]피리미딘-2-일}벤질)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일]벤조니트릴
"C25"	3-[1-(3-{5-[1-(2-디메틸아미노에틸)피페리딘-4-일메톡시]-피리미딘-2-일}벤질)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일]-벤조니트릴
"C26"	3-(1-{3-[5-(1-포르밀피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"C27"	N-tert-부틸-3-(1-{3-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤즈아미드
"C28"	3-(1-{3-[5-(1-메틸-1-옥시피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]-벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"C29"	3-(1-{3-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조산

청구항 11

하기를 특징으로 하는, 제 1 항 내지 제 10 항에 따른 식 I 의 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체의 제조 방법:

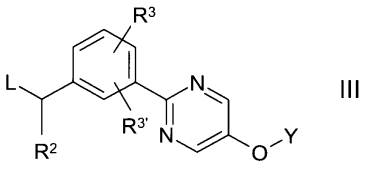
a) 하기식 II 의 화합물



II

[식 중, R^1 은 제 1 항에 지시된 의미를 가짐]

을 하기식 III 의 화합물과 반응시킴,



III

[식 중, Y, R^2, R^3 및 $R^{3'}$ 는 제 1 항에 지시된 의미를 갖고,

L 은 Cl, Br, I, 또는 자유 또는 반응적 기능 개질된 OH 기를 나타냄]

또는

b) 하기에 의해 라디칼 Y 를 또 다른 라디칼 Y 로 전환시킴,

i) 아미노기를 아실화 또는 알킬화,

ii) 히드록실기를 에테르화,

또는

c) 이들을 가용매분해제 또는 수소첨가분해제의 처리에 의해 그의 관능성 유도체 중 하나로부터 유리시킴,

및/또는

식 I 의 염기 또는 산을 그 염 중 하나로 전환시킴.

청구항 12

제 1 항 내지 제 10 항에 따른 식 I 의 하나 이상의 화합물 및/또는 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 임의로는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 약제.

청구항 13

키나아제 신호전달의 억제, 조절 및/또는 조정 역할을 하는 질환 치료용 약제 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 10 항에 따른 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물의 용도.

청구항 14

제 3 항에 있어서, 제 1 항 내지 제 10 항에 따른 화합물에 의한 티로신 키나아제의 억제에 의해 영향받는 질환 치료용 약제 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 10 항에 따른 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물의 용도.

청구항 15

제 13 항에 있어서, 제 1 항 내지 제 10 항에 따른 화합물에 의한 Met 키나아제의 억제에 의해 영향받는 질환 치료용 약제 제조를 위한 용도.

청구항 16

제 14 항 또는 제 15 항에 있어서, 치료될 질환이 고형 종양인 용도.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 고형 종양이 편평 상피, 방광, 위, 신장, 두경부, 식도, 자궁경부, 갑상선, 장, 간, 뇌, 전립선, 비뇨기관, 림프계, 위, 후두 및/또는 폐의 종양 군에서 유래하는 용도.

청구항 18

제 16 항에 있어서, 고형 종양이 단구성 백혈병, 폐 선암종, 소세포 폐 암종, 췌장암, 아교모세포종 및 유방 암종 군에서 유래하는 용도.

청구항 19

제 17 항에 있어서, 고형 종양이 폐 선암종, 소세포 폐 암종, 췌장암, 아교모세포종, 결장 암종 및 유방 암종의 군에서 유래하는 용도.

청구항 20

제 14 항 또는 제 15 항에 있어서, 치료될 질환이 혈액 및 면역계의 종양인 용도.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 종양이 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병 및/또는 만성 림프성 백혈병의 군에서 유래하는 용도.

청구항 22

제 1 항 내지 제 10 항 중 한 항 이상에 따른 식 I 의 하나 이상의 화합물, 및/또는 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 하나 이상의 추가 약제 활성 성분을 포함하는 약제.

청구항 23

하기의 개별 팩으로 이루어진 세트 (키트):

(a) 유효량의 제 1 항 내지 제 10 항 중 한 항 이상에 따른 식 I 의 화합물, 및/또는 그 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물,

및

(b) 유효량의 추가 약제 활성 성분.

청구항 24

하기 군으로부터 선택되는 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

번호	명명 및/또는 구조
"D1"	3-{1-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤즈아미드
"D2"	3-{1-[3-(5-이소프로폭시피리미딘-2-일)벤질]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴
"D3"	3-{1-[3-(5-메톡시피리미딘-2-일)벤질]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴
"D4"	2-{3-[5-(2-메톡시에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-[1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일]-2H-피리다진-3-온
"D5"	5-(1-{3-[5-(3-디메틸아미노프로폭시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)-2-플루오로벤조니트릴
"D6"	3-(1-{3-[5-(2-히드록시-3-메틸아미노프로폭시)피리미딘-2-일]-벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"D7"	3-(1-{3-[5-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸프로폭시)피리미딘-2-일]-벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"D8"	2-{3-[5-(2-디메틸아미노에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온
"D9"	2-{3-[5-(2,3-디히드록시프로폭시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온
"D10"	3-(1-{3-[5-(2,3-디히드록시프로폭시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"D11"	3-(1-{3-[5-(2-아미노에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"D12"	2-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온

청구항 25

제 24 항에 따른 하나 이상의 화합물, 및/또는 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 임의로는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 약제.

청구항 26

종양, 암 및 암 질환의 치료용 약제 제조를 위한, 제 24 항에 따른 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물의 용도.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명의 목적은 중요한 특성을 갖는, 특히 약제 제조용으로 사용될 수 있는 신규 화합물을 발견해내는 것이다.

[0002] 본 발명은 키나아제, 특히 티로신 키나아제 및/또는 세린/트레오닌 키나아제에 의한 신호전달의 억제, 조절 및/또는 조정 역할을 하는 화합물, 및 그 화합물의 용도, 더욱이 이들 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 키나아제-유도된 질환의 치료를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0003] 특히, 본 발명은 Met 키나아제에 의한 신호전달의 억제, 조절 및/또는 조정 역할을 하는 화합물 및 그 화합물의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 세포 조절이 실시되는 주요 메커니즘 중 하나는, 세포 내에서 생화학적 경로를 차례로 조정하는 막을 가로지르는 세포밖 신호들의 전달을 통하는 것이다. 단백질 인산화란, 분자에서 분자까지 세포내 신호들을 전달시켜 최종적으로 세포 반응을 도모하는 하나의 과정을 나타낸다. 이들 신호전달 연속단계 (cascade) 는 다수의 단백질 키나아제 뿐만 아니라 인산분해효소의 존재에서 명백히 드러나듯이 잘 조절되고 종종 중복된다. 단백질 인산화는 세린, 트레오닌 또는 티로신 잔기에서 현저하게 발생되며, 따라서 단백질 키나아제는 그의 인산화 위치의 특이성에 따라, 즉 세린/트레오닌 키나아제 및 티로신 키나아제로 분류되어 왔다. 인산화는 세포내에서 상당히 편재(遍在)되어 있는 과정이고, 세포의 표현형은 이러한 경로의 활성도에 의해 크게 영향받기 때문에, 현재, 대다수의 질환 상태 및/또는 질환은 키나아제 연속단계의 분자 성분들에서의 비정상 활성화 또는 기능성 돌연변이에 기인한 것으로 여겨지고 있다. 결과적으로, 그의 활성을 조정할 수 있는 이들 단백질 및 화합물의 특징에 상당히 주의를 기울여 왔다 (참조: Weinstein-Oppenheimer et al. Pharma. &. Therap., 2000, 88, 229-279).

[0005] 인간의 종양형성 및 HGF (간세포 성장 인자) 의존형 Met 활성화의 억제 가능성에서 수용체 티로신 키나아제 Met의 역할이 하기 문헌에 기재되어 있다: S. Berthou et al. in Oncogene, Vol. 23, No. 31, pages 5387-5393 (2004). 이 문헌에 기재되어 있는 억제제 SU11274 인 피롤-인돌린 화합물은 잠재적으로 암 퇴치에 적합하다. 암치료를 위한 또 다른 Met 키나아제 억제제는 문헌 [J.G. Christensen et al. in Cancer Res. 2003, 63(21), 7345-55] 에 기재되어 있다. 암 퇴치를 위한 추가 티로신 키나아제 억제제는 문헌 [H. Hov et al. in Clinical Cancer Research Vol. 10, 6686-6694 (2004)] 에 보고되어 있다. 화합물 PHA-665752 인 인돌 유도체는 HGF 수용체 c-Met 에 대항하여 유도된다. 또한 상기 문헌에서는 HGF 및 Met 가 각종 형태의 암, 예를 들어 다발골수종의 악성 프로세스에서 상당한 기여를 한다고 보고되어 있다.

[0006] 따라서, 티로신 키나아제 및/또는 세린/트레오닌 키나아제, 특히 Met 키나아제에 의한 신호전달을 특이적으로 억제, 조절 및/또는 조정하는 소형 화합물의 합성이 바람직하며, 이는 본 발명의 목적이다.

[0007] 본 발명에 따른 화합물 및 그 염은 내약성이 좋으면서도 매우 유용한 약리학적 특성을 지닌 것으로 밝혀졌다.

[0008] 본 발명은 구체적으로 Met 키나아제에 의한 신호전달을 억제, 조절 및/또는 조정하는 식 I 의 화합물, 이들 화합물을 포함하는 조성물, 및 포유류에서의 Met-키나아제-유도된 질환 및 통증 호소, 예컨대 혈관신생, 암, 종양형성, 성장 및 전이, 동맥경화, 안구 질환, 예컨대 연령-유도성 황반변성, 맥락막 신혈관생성 및 당뇨망막병증, 염증성 질환, 관절염, 혈전증, 섬유화, 사구체신염, 신경변성, 건선, 재협착, 상처 치료, 이식 거부, 대사 질환 및 면역계 질환, 또한 자가면역 질환, 간경화, 당뇨병 및 혈관 질환, 또한 불안정 및 투과성 등의 치료를 위한 그의 사용 방법에 관한 것이다.

[0009] 고형 종양, 특히 급속히 자라는 종양은 Met 키나아제 억제제로 치료될 수 있다. 이들 고형 종양에는 단구성 백혈병, 뇌, 비뇨생식기, 림프계, 위, 후두, 및 폐 선암종 및 소세포 폐 암종을 포함하는 폐 암종이 포함된다.

[0010] 본 발명은 조절되지 않거나 또는 불안정한 Met 키나아제 활성과 연관된 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 Met 키나아제의 조절, 조정 또는 억제 방법에 관한 것이다. 특히, 식 I 의 화합물이 특정 형태의 암 치료에서 또한 사용될 수 있다. 식 I 의 화합물은 나아가 특정 기존의 암 화학요법에서 부가적 또는 상조적 효과를 제공하는데 사용될 수 있고/있거나 특정 기존의 암 화학요법 및 방사선 요법의 효능을 회복시키는데 사용될 수 있다.

[0011] 식 I 의 화합물은 또한 Met 키나아제의 활성 또는 발현을 단리하고 조사하는데 사용될 수 있다. 게다가, 이

는 특히 조절되지 않거나 또는 불안정한 Met 키나아제 활성과 관련된 질환 진단법에서 사용하기에 적합하다.

[0012] 본 발명에 따른 화합물이 이종이식 종양 모델에서 생체내 항증식성 작용을 지닌다는 것이 제시될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은 과다증식 질환을 앓는 환자에게, 예를 들어 종양 성장을 억제하기 위해, 림프증식 질환과 관련된 염증을 가라앉히기 위해, 이식 거부 또는 조직 복구 등으로 인한 신경 손상을 억제하기 위해 투여된다. 본 화합물은 예방 또는 치료 목적에 적합하다. 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "치료" 란, 질환 예방과 이미 존재하는 병태의 치료 둘 모두를 일컫는데 사용된다. 명백한 질환이 발생하기 이전에, 예를 들어 종양 성장을 방지, 전이성 성장을 방지, 심장혈관 수술 등과 연계되는 재협착을 감소시키기 위해 본 발명에 따른 화합물을 투여함으로써 증식이 방지된다. 대안적으로는, 화합물은 환자의 임상 증상을 안정화 또는 개선시켜 진행중인 질환을 치료하는데 사용된다.

[0013] 숙주 또는 환자는 임의의 포유류 종, 예를 들어 영장류, 특히 인간; 마우스, 래트 및 햄스터를 포함하는 설치류; 토끼; 말과, 소과, 개과, 고양이과 등일 수 있다. 동물 모델은 인간 질환의 치료용 모델을 제공하므로 실험용 연구에 있어서 중요하다.

[0014] 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 치료에 대한 특정 세포의 감수성은 시험관내 테스트로 측정할 수 있다. 전형적으로, 활성제가 세포사를 유도하거나 또는 세포이동을 억제하기에 충분한 기간, 통상 약 1 시간 내지 1 주의 기간 동안 본 발명에 따른 화합물을 다양한 농도로 하여 세포 배양액과 조합시킨다. 시험관내 테스트는 생검 샘플로부터의 배양 세포를 사용하여 실시할 수 있다. 이어서, 처리 후 남은 생존가능한 세포의 수를 센다.

[0015] 투여량은 사용하는 특정 화합물, 특정 질환, 환자 상태 등에 따라 가변적이다. 전형적으로 치료 용량은 환자의 생존가능성을 유지하면서 표적 조직에서의 바람직하지 않은 세포군을 현저하게 감소시키기에 충분한 것이다. 치료는 일반적으로 현저한 감소, 예를 들어 약 50% 이상의 세포 더미의 감소가 있을 때까지 계속되고, 체내에서 바람직하지 않은 세포가 본질적으로 더이상 검출되지 않을 때까지 계속될 수 있다.

[0016] 신호전달 경로의 식별 및 다양한 신호전달 경로 간의 상호작용 검출을 위해, 여러 과학자들이 적합한 모델 또는 모델 시스템, 예를 들어 세포 배양 모델 (예를 들어, Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) 및 유전자 삽입 동물의 모델 (예를 들어, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072) 을 개발해왔다. 신호전달 연속단계에서 특정 단계를 측정하는데 있어서, 상호 작용하는 화합물들을 활용하여 신호를 조절할 수 있다 (예를 들어, Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). 동물 및/또는 세포 배양 모델에서 또는 본 출원에서 언급한 임상 질환에서 키나아제 의존형 신호전달 경로 테스트용 시약으로서 본 발명에 따른 화합물을 또한 사용할 수 있다.

[0017] 키나아제 활성 측정법은 당업자에게 익히 공지된 기법이다. 히스톤과 같은 기질 (예를 들어, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, pages 333-338) 또는 수초염기성 단백질을 이용하는 키나아제 활성 측정용 일반 테스트 시스템은 문헌 (예를 들어, Campos-Gonzalez, R. and Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, page 14535) 에 기재되어 있다.

[0018] 키나아제 억제제 식별을 위해, 각종 어세이 시스템이 이용가능하다. 신틸레이션 근접 어세이 (scintillation proximity assay; Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) 및 플래시플레이트 어세이 (flashplate assay) 에서, γATP 로 기질인 단백질 또는 펩티드의 방사성 인산화를 측정한다. 억제성 화합물의 존재하에서는, 방사성 신호가 감소되어 검출될 수 있거나 또는 전혀 검출가능하지 않다. 게다가, 균일한 시간차 형광 공명 에너지 전이 (homogeneous time-resolved fluorescence resonance energy transfer (HTR-FRET)) 및 형광편광 (fluorescence polarisation (FP)) 기법이 어세이 방법으로서 적합하다 (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

[0019] 기타 비방사능 ELISA 어세이 방법에서는 특이적 포스포-항체 (phospho-AB) 를 이용한다. 포스포-AB 는 오직 인산화된 기질에만 결합한다. 이러한 결합은 2 차 과산화효소-콘쥬게이션된 항-면양 항체를 이용하는 화학발광을 통해 검출할 수 있다 (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

[0020] 세포 증식 및 세포사 (세포자멸사) 의 규제 완화와 연관된 질환이 다수 존재한다. 관심있는 병태에는 하기가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명에 따른 화합물은, 예를 들어 신생내막 폐색성 병변 (neointimal occlusive lesion) 의 경우에, 민무늬근 세포 및/또는 염증성 세포의 혈관 내막층으로의 이동 및/또는 증식으로 인해 혈관을 통한 혈액 흐름이 제한되는 각종 병태의 치료에 적합하다. 관심 있는 폐색성 혈관이식병 (occlusive graft vascular disease) 에는 죽상동맥경화증, 이식 후 관상혈관질환, 정맥 이식편 협

착, 주위-문합 보철 (peri-anastomatic prosthetic) 재협착, 혈관성형술 또는 스텐트 삽입 (stent placement) 후 재협착 등이 포함된다.

[0021] **선행 기술**

[0022] 기타 피리다진 유도체는 MET 키나아제 억제제로서 WO 2007/065518 에 기재되어 있다.

[0023] 티아디아지논은 DE19604388, WO2003/037349, WO2007/057093 및 WO2007/057092 에 기재되어 있다.

[0024] 암 퇴치용 디히드로피리다지논은 WO 03/037349 A1 에 기재되어 있다.

[0025] 면역계 질환, 허혈성 및 염증성 질환의 치료를 위한 기타 피리다진이 EP 1 043 317 A1 및 EP 1 061 077 A1 에 공지되어 있다.

[0026] EP 0 738 716 A2 및 EP 0 711 759 B1 은 기타 디히드로피리다지논 및 피리다지논을 살진균제 및 살충제로서 기재하고 있다.

[0027] US 4,397,854 에 강심제 (cardiotonic agent) 로서 기타 피리다지논이 기재되어 있다.

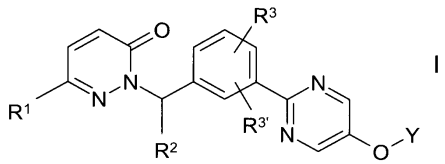
[0028] JP 57-95964 는 기타 피리다지논을 개시한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0029] **본 발명의 개요**

[0030] 본 발명은 하기식 I 의 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물에 관한 것이다:



I

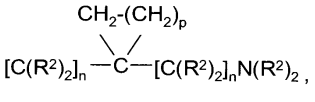
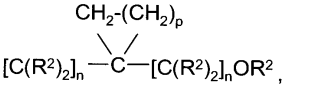
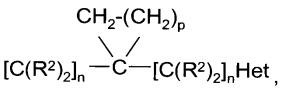
[0031]

[0032] [식 중,

[0033] R^1 은 Ar, Het, A, OR^2, $O[C(R^2)_2]_nAr$, $O[C(R^2)_2]_nHet$, $N(R^2)_2$, $NR^2[C(R^2)_2]_nAr$ 또는 $NR^2[C(R^2)_2]_nHet$ 를 나타내고,

[0034] R^2 는 H 또는 A' 를 나타내고,

[0035] R^3, $R^{3'}$ 는 각각 서로 독립적으로 H, Hal, A, OR^2, CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA, NR^2SO_2A, $SO_2N(R^2)_2$ 또는 $S(O)_mA$ 를 나타내고,

[0036] Y 는 $[C(R^2)_2]_nNR^2COZ$, $[C(R^2)_2]_nNR^2COHet^1$, $[C(R^2)_2]_nCyc[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $[C(R^2)_2]_nCyc[C(R^2)_2]_nOR^2$, $[C(R^2)_2]_nCyc[C(R^2)_2]_nHet^1$, , , , $[C(R^2)_2]_nHet^2$, $[C(R^2)_2]_nCR^2(NR^2)_2COOR^2$, $[C(R^2)_2]_nNR^2CO[C(R^2)_2]_nNR^2COA$, $[C(R^2)_2]_nNR^2COOA$, $[C(R^2)_2]_nCO-NR^2-A$, $[C(R^2)_2]_nCO-NR^2-[C(R^2)_2]_nHet^1$, $[C(R^2)_2]_nCONH_2$, $[C(R^2)_2]_nCONHA$, $[C(R^2)_2]_nCONA_2$, $[C(R^2)_2]_nCO-NR^2-[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$ 또는 COOA 를 나타내고,

[0037] Z 는 $CR^2(NR^2)_2CR^2(OR^2)A$ 를 나타내고,

[0038] Ar 은 페닐, 나프틸 또는 바이페닐을 나타내며, 이들 각각은 미치환되거나 또는 Hal, A, $[C(R^2)_2]_nOR^2$,

$[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, SR^2, NO_2, CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA, NR^2SO_2A, $SO_2N(R^2)_2$, $S(O)_mA$, CO-Het, Het, $O[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $O[C(R^2)_2]_nHet$, NHCOOA, $NHCON(R^2)_2$, $NHCOO[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $NHCOO[C(R^2)_2]_nHet$, $NHCONH[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $NHCONH[C(R^2)_2]_nHet$, $OCONH[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $OCONH[C(R^2)_2]_nHet$, $CONR^2[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $CONR^2[C(R^2)_2]_nHet$ 및/또는 COA 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되고,

[0039] Het 는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나 또는 Hal, A, $[C(R^2)_2]_nOR^2$, $[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, SR^2, NO_2, CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA, NR^2SO_2A, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $CO\text{-}Het^1$, $[C(R^2)_2]_nHet^1$, $O[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $O[C(R^2)_2]_nHet^1$, NHCOOA, $NHCON(R^2)_2$, $NHCOO[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $NHCOO[C(R^2)_2]_nHet^1$, $NHCONH[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $NHCONH[C(R^2)_2]_nHet^1$, $OCONH[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $OCONH[C(R^2)_2]_nHet^1$, $CO\text{-}Het^1$, CHO, COA, =S, =NH, =NA 및/또는 =O (카르보닐 산소) 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

[0040] Het^1 은 1 내지 2 개의 N 및/또는 O 원자를 갖는 모노시클릭 포화 헤테로사이클을 나타내며, 이는 A, OA, OH, COOH, COOA, $[C(R^2)_2]_nCyc$, Hal 및/또는 =O (카르보닐 산소) 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고,

[0041] Het^2 는 2-메톡시카르보닐피롤리딘-4-일, 2-카르복시피롤리딘-4-일, 1-시클로프로필메틸피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일, 모르폴린-2- 또는 4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 4-피페라지닐, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-tert-부톡시카르보닐-피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-2-일, 1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일, 1-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]피페리딘-4-일, 1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일, 1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일, 테트라히드로피란-4-일, 1-포르밀피페리딘-4-일 또는 1-메틸-1-옥시-피페리딘-4-일을 나타내고,

[0042] A 는 1-10 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며, 이때 1-7 개의 H 원자는 F 에 의해 대체될 수 있고/있거나 1 또는 2 개의 비-인접 CH_2 기는 O, NH, S, SO, SO_2 에 의해 및/또는 CH=CH 기에 의해 대체될 수 있거나,

[0043] 또는

[0044] 3-7 개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내고,

[0045] A' 는 1-6 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며, 이때 1-5 개의 H 원자는 F 에 의해 대체될 수 있고,

[0046] Cyc 는 3-7 개의 C 원자를 갖는 시클로알킬렌을 나타내고,

[0047] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,

[0048] m 은 0, 1 또는 2 를 나타내고,

[0049] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4 를 나타내고,

[0050] p 는 1, 2, 3, 4 또는 5 를 나타냄].

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 본 발명은 또한 이러한 화합물의 광학 활성 형태 (입체이성질체), 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체 및 수화물 및 용매화물에 관한 것이다. 용어 화합물의 용매화물은, 그 상호 인력으로 인해 형성한 화합물 상에의 불활성 용매 분자의 부가물 (adduction) 을 의미한다. 용매화물은, 예를 들어 모노- 또는 디수화물 또는 알콕시드이다.

[0052] 약학적으로 이용가능한 유도체는, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물의 염 및 또한 소위 프로드러그 (prodrug) 화합물을 의미한다.

[0053] 프로드러그 유도체는, 예를 들어 알킬 또는 아실기, 당 또는 올리고펩티드로 개질되었고, 유기체 내에서 빠르게

절단되어 본 발명에 따른 유효 화합물이 형성되는 식 I 의 화합물을 의미한다.

[0054] 이것은 또한, 예를 들어 문헌 [Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)] 에 기재된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물의 생분해가능 중합체 유도체를 포함한다.

[0055] "유효량" 이라는 표현은, 예를 들어 연구원 또는 임상의학자에 의해 탐구 또는 요구되는 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 약제 또는 약학적 활성 성분의 양을 나타낸다.

[0056] 또한, "치료적 유효량" 이라는 표현은 이 같은 양을 투여받지 못한 상응하는 대상체에 비하여, 하기의 결과를 갖는 양을 나타낸다:

[0057] 질환, 증후군, 병태, 통증의 호소, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 제거, 또는 또한 질환, 통증의 호소 또는 장애의 진전 감소.

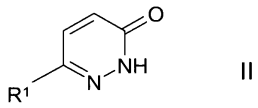
[0058] "치료적 유효량" 이라는 용어는 또한 정상적인 생리학적 기능을 증가시키기에 유효한 양을 포함한다.

[0059] 본 발명은 또한 식 I 의 화합물의 혼합물, 예를 들어 두 부분입체이성질체를, 예를 들어 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 또는 1:1000 의 비율로 하는 혼합물의 용도에 관한 것이다.

[0060] 이것은 특히 바람직하게 입체이성질체 화합물의 혼합물이다.

[0061] 본 발명은 식 I 의 화합물 및 그 염, 및 하기를 특징으로 하는 청구항 제 1-10 항에 따른 식 I 의 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 유도체, 염, 용매화물, 호변체 및 입체이성질체의 제조 방법에 관한 것이다:

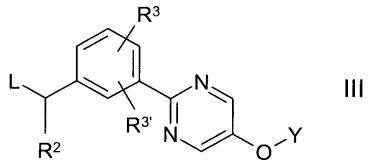
[0062] a) 하기식 II 의 화합물

[0063] 

II

[0064] [식 중, R^1 은 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 가짐]

[0065] 을 하기식 III 의 화합물과 반응시킴,

[0066] 

III

[0067] [식 중, Y, R^2, R^3 및 $R^{3'}$ 는 청구항 제 1 항에 지시된 의미를 갖고,

[0068] L 은 Cl, Br, I, 또는 자유 또는 반응적 기능 개질된 OH 기를 나타냄]

[0069] 또는

[0070] b) 하기에 의해 라디칼 Y 를 또 다른 라디칼 Y 로 전환시킴,

[0071] i) 아미노기를 아실화 또는 알킬화,

[0072] ii) 히드록실기를 에테르화,

[0073] 또는

[0074] c) 이들을 가용매분해제 또는 수소첨가분해제의 처리에 의해 그의 관능성 유도체 중 하나로부터 유리시킴,

[0075] 및/또는

[0076] 식 I 의 염기 또는 산을 그 염 중 하나로 전환시킴.

[0077] 상기 및 하기에서, 라디칼 Y, R^1, R^2, R^3 및 $R^{3'}$ 는 달리 명백하게 언급되지 않는 한, 식 I 에 지시된 의미를 갖는다.

[0078] 1 회 이상 발생하는 모든 라디칼, 예를 들어 R^2 에 있어서, 그 의미는 서로 독립적이다.

[0079] A 는 알킬을 나타내고, 비분지형 (선형) 또는 분지형이고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 개의 C 원자를 갖는다. A 는 바람직하게는 메틸, 나아가 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 나아가 또한 펜틸, 1-, 2- 또는 3-메틸부틸, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸-프로필, 헥실, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필, 나아가 바람직하게는, 예를 들어 트리플루오로메틸을 나타낸다.

[0080] A 는 매우 특히 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 C 원자를 갖는 알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 또는 1,1,1-트리플루오로-에틸을 나타낸다.

[0081] 시클릭 알킬 (시클로알킬) 은 바람직하게는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸을 나타낸다.

[0082] A' 는 알킬을 나타내고, 이는 비분지형 (선형) 또는 분지형이고, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 C 원자를 갖는다. A' 는 바람직하게는 메틸, 나아가 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 나아가 또한 펜틸, 1-, 2- 또는 3-메틸부틸, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필, 나아가 바람직하게는, 예를 들어 트리플루오로메틸을 나타낸다.

[0083] A' 는 매우 특히 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 또는 트리플루오로메틸을 나타낸다.

[0084] R^1 은 바람직하게는 미치환되거나 또는 Hal, CN, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 및/또는 $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$ 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되는 페닐, 나아가 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 방향족 헤테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나 또는 A 및/또는 $[C(R^3)_2]_nHet^1$ 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있다.

[0085] Cyc 는 바람직하게는 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌 또는 시클로헥실렌을 나타낸다.

[0086] R^1 은 바람직하게는 Ar 또는 Het 를 나타낸다.

[0087] R^1 은 매우 특히 바람직하게는 3-시아노페닐 또는 1-메틸피라졸-4-일을 나타낸다.

[0088] R^2 는 바람직하게는 H, 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 C 원자를 갖는 알킬, 특히 바람직하게는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸을 나타낸다.

[0089] R^2 는 매우 특히 바람직하게는 H 또는 메틸을 나타낸다.

[0090] R^3, $R^{3'}$ 는 바람직하게는 H 를 나타낸다.

[0091] Ar 은, 예를 들어 o-, m- 또는 p-톨릴, o-, m- 또는 p-에틸페닐, o-, m- 또는 p-프로필페닐, o-, m- 또는 p-이소프로필페닐, o-, m- 또는 p-tert-부틸-페닐, o-, m- 또는 p-히드록시페닐, o-, m- 또는 p-니트로페닐, o-, m- 또는 p-아미노페닐, o-, m- 또는 p-(N-메틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N-메틸아미노카르보닐)페닐, o-, m- 또는 p-아세트아미도페닐, o-, m- 또는 p-메톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시카르보닐페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디메틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디메틸아미노카르보닐)페닐, o-, m- 또는 p-(N-에톡시아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디에틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-플루오로페닐, o-, m- 또는 p-브로모페닐, o-, m- 또는 p-클로로페닐, o-, m- 또는 p-(메틸술폰아미도)페닐, o-, m- 또는 p-(메틸술포닐)페닐, o-, m- 또는 p-메틸술파닐페닐, o-, m- 또는 p-시아노페닐, o-, m- 또는 p-카르복시페닐, o-, m- 또는 p-메톡시카르보닐페닐, o-, m- 또는 p-포르밀페닐, o-, m- 또는 p-아세틸페닐, o-, m- 또는 p-아미노술포닐페닐, o-, m- 또는 p-(모르폴린-4-일카르보닐)페닐, o-, m- 또는 p-(모르폴린-4-일카르보닐)페닐, o-

, m- 또는 p-(3-옥소모르폴린-4-일)페닐, o-, m- 또는 p-(피페리디닐카르보닐)페닐, o-, m- 또는 p-[2-(모르폴린-4-일)에톡시]페닐, o-, m- 또는 p-[3-(N,N-디에틸아미노)프로폭시]페닐, o-, m- 또는 p-[3-(3-디에틸아미노프로필)우레이도]페닐, o-, m- 또는 p-(3-디에틸아미노프로폭시카르보닐아미노)페닐, 나아가 바람직하게는 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디플루오로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디클로로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디브로모페닐, 2,4- 또는 2,5-디니트로페닐, 2,5- 또는 3,4-디메톡시페닐, 3-니트로-4-클로로페닐, 3-아미노-4-클로로-, 2-아미노-3-클로로-, 2-아미노-4-클로로-, 2-아미노-5-클로로- 또는 2-아미노-6-클로로페닐, 2-니트로-4-N,N-디메틸아미노- 또는 3-니트로-4-N,N-디메틸아미노페닐, 2,3-디아미노페닐, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- 또는 3,4,5-트리클로로페닐, 2,4,6-트리메톡시페닐, 2-히드록시-3,5-디클로로페닐, p-요오도페닐, 3,6-디클로로-4-아미노페닐, 4-플루오로-3-클로로페닐, 2-플루오로-4-브로모페닐, 2,5-디플루오로-4-브로모페닐, 3-브로모-6-메톡시페닐, 3-클로로-6-메톡시페닐, 3-클로로-4-아세트아미도페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-아미노-6-메틸페닐, 3-클로로-4-아세트아미도페닐 또는 2,5-디메틸-4-클로로페닐을 나타낸다.

[0092] Ar 은 나아가 바람직하게는 페닐, 나프틸 또는 바이페닐을 나타내며, 이들 각각은 미치환되거나 또는 Hal, CN, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 및/또는 $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$ 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환된다.

[0093] Ar 은 매우 특히 바람직하게는 CN, F, Cl, 메톡시 및/또는 $CONH_2$ 에 의해 모노- 또는 디치환되는 페닐을 나타낸다.

[0094] 추가 치환과 관계없이, Het 는, 예를 들어 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-티에닐, 1-, 2- 또는 3-피롤릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 1-, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이속사졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 나아가 바람직하게는 1,2,3-트리아졸-1-, -4- 또는 -5-일, 1,2,4-트리아졸-1-, -3- 또는 5-일, 1- 또는 5-테트라졸릴, 1,2,3-옥사디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,3,4-티아디아졸-2- 또는 -5-일, 1,2,4-티아디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,3-티아디아졸-4- 또는 -5-일, 3- 또는 4-피리다지닐, 피라지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 4- 또는 5-이소인돌릴, 인다졸릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-벤즈이미다졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조피라졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤족사졸릴, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이속사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이소티아졸릴, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈-2,1,3-옥사디아졸릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀릴, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-신놀리닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐, 5- 또는 6-퀴녹살리닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-2H-벤조-1,4-옥사지닐, 더욱 바람직하게는 1,3-벤조디옥솔-5-일, 1,4-벤조디옥산-6-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-4-, -5-일 또는 2,1,3-벤족사디아졸-5-일, 또는 디벤조푸라닐을 나타낸다.

[0095] 헤테로시클릭 라디칼은 또한 부분적으로 또는 완전히 수소화될 수 있다.

[0096] 따라서 추가 치환과 관계 없이, Het 는 또한, 예를 들어 2,3-디히드로-2-, -3-, -4- 또는 -5-푸릴, 2,5-디히드로-2-, -3-, -4- 또는 5-푸릴, 테트라히드로-2- 또는 -3-푸릴, 1,3-디옥솔란-4-일, 테트라히드로-2- 또는 -3-티에닐, 2,3-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤릴, 2,5-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤릴, 1-, 2- 또는 3-피롤리디닐, 테트라히드로-1-, -2- 또는 -4-이미다졸릴, 2,3-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피라졸릴, 테트라히드로-1-, -3- 또는 -4-피라졸릴, 1,4-디히드로-1-, -2-, -3- 또는 -4-피리딜, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5- 또는 -6-피리딜, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리디닐, 2-, 3- 또는 4-모르폴리닐, 테트라히드로-2-, -3- 또는 -4-피라닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥산-2-, -4- 또는 -5-일, 헥사히드로-1-, -3- 또는 -4-피리다지닐, 헥사히드로-1-, -2-, -4- 또는 -5-피리미디닐, 1-, 2- 또는 3-피페라지닐, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-이소퀴놀릴, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-3,4-디히드로-2H-벤조-1,4-옥사지닐, 나아가 바람직하게는 2,3-메틸렌디옥시페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 2,3-에틸렌디옥시페닐, 3,4-에틸렌디옥시페닐, 3,4-(디플루오로메틸렌디옥시)페닐, 2,3-디히드로벤조푸란-5- 또는 6-일, 2,3-(2-옥소메틸렌디옥시)페닐 또는 또한 3,4-디히드로-2H-1,5-벤조디옥세핀-6- 또는 -7-일, 나아가 바람직하게는 2,3-디히드로벤조푸라닐, 2,3-디히드로-2-옥소푸라닐, 3,4-디히드로-2-옥소-1*H*-퀴나졸리닐, 2,3-디히드로벤족사졸릴, 2-옥소-2,3-디히드로벤족사졸릴, 2,3-디히드로벤즈이미다졸릴, 1,3-디히드로인돌, 2-옥소-1,3-디히드로인돌 또는 2-옥소-2,3-디히드로벤즈이미다졸릴을 나타낼 수 있다.

[0097] Het 는 바람직하게는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노시클릭 방향족 헤테로사이클을 나타내며,

이는 미치환되거나 또는 A, 2-히드록시에틸 및/또는 2-메톡시에틸에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있다.

[0098] Het 는 특히 바람직하게는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리다지닐 또는 피라지닐을 나타내며, 이들 각각은 A, 2-히드록시에틸 또는 2-메톡시에틸에 의해 모노치환된다.

[0099] Het^1 은 바람직하게는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 또는 모르폴린을 나타내며, 이들 각각은 미치환되거나 또는 A, OA, OH, COOH 및/또는 COOA 에 의해 모노- 또는 디치환된다.

[0100] Hal 은 바람직하게는 F, Cl 또는 Br 그러나 또한 I, 특히 바람직하게는 F 또는 Cl 을 나타낸다.

[0101] p 는 바람직하게는 1, 2, 3 또는 4, 매우 특히 바람직하게는 1 을 나타낸다.

[0102] 본 발명을 통틀어서, 1 회 초과 나타나는 모든 라디칼은 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 즉 서로 각각에 대해 독립적이다.

[0103] 식 I 의 화합물은 1 개 이상의 키랄 중심을 가질 수 있고, 따라서 다양한 입체이성질체 형태로 나타날 수 있다. 식 I 은 이들 형태 모두를 포함한다.

[0104] 따라서, 본 발명은 특히 식 I 의 화합물 (상기 라디칼 중 하나 이상은 상기에 지시된 바람직한 의미 중 하나를 가짐) 에 관한 것이다. 화합물 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물의 일부 바람직한 군은, 식 I 에 따르는, 하기 하위 식 Ia 내지 Ih 로 표현할 수 있는데, 여기서 보다 상세히 명시하지 않은 라디칼은 식 I 에 지시된 의미를 지니나,

[0105] Ia 에서 R^3, $R^{3'}$ 은 H 를 나타내고;

[0106] Ib 에서 Ar 은 CN, F, Cl, 메톡시 및/또는 $CONH_2$ 에 의해 모노- 또는 디치환되는 페닐을 나타내고;

[0107] Ic 에서 Het 는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노시클릭 방향족 헤테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나 또는 A, 2-히드록시에틸 및/또는 2-메톡시에틸에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고;

[0108] Id 에서 A 는 1-6 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며,

[0109] 이때, 1-5 개의 H 원자는 F 및/또는 Cl 에 의해 대체될 수 있거나,

[0110] 또는

[0111] 3-7 개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내고;

[0112] Ie 에서 Het 는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리다지닐 또는 피라지닐을 나타내며, 이들 각각은 A, 2-히드록시에틸 또는 2-메톡시에틸에 의해 모노치환되고;

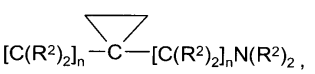
[0113] If 에서 Het^1 은 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 또는 모르폴린을 나타내며, 이들 각각은 미치환되거나 또는 A, OA, OH, COOH 및/또는 COOA 에 의해 모노- 또는 디치환되고;

[0114] Ig 에서 R^2 는 H 또는 1, 2, 3, 또는 4 개의 C 원자를 갖는 알킬을 나타내고;

[0115] Ih 에서 R^1 은 Ar 또는 Het 를 나타내고,

[0116] R^2 는 H 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 C 원자를 갖는 알킬을 나타내고,

[0117] R^3, $R^{3'}$ 는 H 를 나타내고,

[0118] Y 는 $[C(R^2)_2]_nNR^2COZ$, $[C(R^2)_2]_nNR^2COHet^1$, $[C(R^2)_2]_nCyc[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$, $[C(R^2)_2]_nCyc[C(R^2)_2]_nOR^2$, $[C(R^2)_2]_nCyc[C(R^2)_2]_nHet^1$, , $[C(R^2)_2]_nHet^2$, $[C(R^2)_2]_nCR^2(NR^2)_2COOR^2$, $[C(R^2)_2]_nNR^2CO[C(R^2)_2]_nNR^2COA$, $[C(R^2)_2]_nNR^2COOA$, $[C(R^2)_2]_nCO\text{-}NR^2\text{-}A$, $[C(R^2)_2]_nCO\text{-}NR^2\text{-}$

$[C(R^2)_2]_nHet^1$, $[C(R^2)_2]_nCONH_2$, $[C(R^2)_2]_nCONHA$, $[C(R^2)_2]_nCONA_2$, $[C(R^2)_2]_nCO\text{-}NR^2\text{-}[C(R^2)_2]_nN(R^2)_2$ 또는 COOA 를 나타내고,

[0119] Z 는 $CR^2(NR^2)_2CR^2(OR^2)A$ 를 나타내고,

[0120] Ar 은 CN, F, Cl, 메톡시 및/또는 $CONH_2$ 에 의해 모노- 또는 디치환되는 페닐을 나타내고,

[0121] Het 는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노시클릭 방향족 헤테로사이클을 나타내며, 이는 미치환되거나 또는 A, 2-히드록시에틸 및/또는 2-메톡시에틸에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고,

[0122] Het^1 은 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 또는 모르폴린을 나타내며, 이들 각각은 미치환되거나 또는 A, OA, OH, COOH 및/또는 COOA 에 의해 모노- 또는 디치환되고,

[0123] Het^2 는 2-메톡시카르보닐피롤리딘-4-일, 2-카르복시-피롤리딘-4-일, 1-시클로프로필메틸피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일, 모르폴린-2- 또는 4-일, 1-이소프로필피페리딘-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 4-피페라지닐, 1-메틸피롤리딘-2-일, 1-tert-부톡시카르보닐피페리딘-4-일, 1-에틸피페리딘-2-일, 1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일, 1-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]피페리딘-4-일, 1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일, 1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일, 테트라히드로피란-4-일, 1-포르밀피페리딘-4-일 또는 1-메틸-1-옥시피페리딘-4-일을 나타내고,

[0124] A 는 1-6 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내며,

[0125] 이때, 1-5 개의 H 원자는 F 및/또는 Cl 에 의해 대체될 수 있거나,

[0126] 또는

[0127] 3-7 개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내고,

[0128] Cyc 는 3-7 개의 C 원자를 갖는 시클로알킬렌을 나타내고,

[0129] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,

[0130] m 은 0, 1 또는 2 를 나타내고,

[0131] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4 를 나타내고,

[0132] p 는 1, 2, 3 또는 4 를 나타낸다.

[0133] 식 I 의 화합물 및 또한 그의 제조를 위한 출발 물질은 또한, 문헌 (예를 들어, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 와 같은 표준작업서)에 기재된 바와 같이 공지된 방법에 의해 엄밀히 말하면 상기 반응에 적합하고 공지된 반응 조건하에서 제조된다. 그 자체로 공지되었지만 본원에 보다 상세히 언급되지 않은 변형법이 여기서 또한 사용될 수 있다.

[0134] 식 II 및 III 의 출발 화합물은 일반적으로 공지되어 있다. 그러나, 이들이 신규하다면, 이들은 그 자체로 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 사용된 식 II 의 피리다지논이 시판중이지 않는다면, 일반적으로 문헌 [W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342] 의 방법으로 제조된다.

[0135] 식 I 의 화합물은 바람직하게는 식 II 의 화합물을 식 III 의 화합물과 반응시켜 수득할 수 있다.

[0136] 식 III 의 화합물에서, L 은 바람직하게는 Cl, Br, I, 또는 자유 또는 반응적 개질된 OH 기, 예를 들어 활성화 에스테르, 이미다졸리드 또는 1-6 개의 C 원자를 갖는 알킬술포닐옥시 (바람직하게는, 메틸술포닐옥시 또는 트리플루오로메틸술포닐옥시) 또는 6-10 개의 C 원자를 갖는 아릴술포닐옥시 (바람직하게는 페닐- 또는 p-톨릴술포닐옥시) 를 나타낸다.

[0137] 반응은 산 결합제, 바람직하게는 유기 염기, 예컨대 DIPEA, 트리에틸아민, 디메틸-아닐린, 피리딘 또는 퀴놀린의 존재하에서 실시된다.

[0138] 알칼리 또는 알칼리토금속 수산화물, 카르보네이트 또는 바이카르보네이트, 또는 알칼리 또는 알칼리토금속, 바람직하게는 칼륨, 나트륨, 칼슘 또는 세슘의 약산의 또 다른 염의 첨가가 또한 바람직할 수 있다.

[0139] 사용되는 조건에 따라, 반응 시간은 수 분 내지 14 일, 반응 온도는 약 -30 ℃ 내지 140 ℃, 일반적으로는 -10

℃ 내지 90 ℃, 특히 약 0 ℃ 내지 약 70 ℃ 이다.

[0140] 적합한 불활성 용매의 예로는 헥산, 석유 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 자일렌과 같은 탄화수소; 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 사염화탄소, 클로로포름 또는 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올과 같은 알코올; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란 (THF) 또는 디옥산과 같은 에테르; 에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (디글림) 와 같은 글리콜 에테르; 아세톤 또는 부타논과 같은 케톤; 아세트아미드, 디메틸아세트아미드 또는 디메틸포름아미드 (DMF) 와 같은 아미드; 아세토니트릴과 같은 니트릴; 디메틸 술폭시드 (DMSO) 와 같은 술폭시드; 이황화탄소; 포름산 또는 아세트산과 같은 카르복실산; 니트로메탄 또는 니트로벤젠과 같은 니트로 화합물; 에틸 아세테이트와 같은 에스테르, 또는 상기 용매의 혼합물이 있다.

[0141] 특히 바람직한 것은 아세토니트릴, 디클로로메탄 및/또는 DMF 이다.

[0142] L 이 OH 를 나타내는 식 III 의 화합물과 식 II 의 화합물의 반응은 바람직하게는, 예를 들어 트리페닐포스핀 및 디알킬 아조디카르복실레이트를 첨가함으로써 미츠노부 (Mitsunobu) 반응으로 수행된다. THF 는 용매로서 바람직하다.

[0143] 나아가, 라디칼 R^2 를 또 다른 라디칼 R^2 로 전환시켜, 예를 들어 스즈키 (Suzucki) 반응으로 헤테로사이클을 아릴화시켜 식 I 의 화합물을 수득할 수 있다.

[0144] 나아가, 식 I 의 화합물을 가용매분해, 특히 가수분해, 또는 수소첨가분해에 의해 이들의 관능성 유도체로부터 유리시켜 수득할 수 있다.

[0145] 가용매분해 또는 수소첨가분해를 위한 바람직한 출발 물질은 하나 이상의 자유 아미노기 및/또는 히드록실기 대신 해당 보호 아미노기 및/또는 히드록실기를 함유하는 것들이고, 바람직하게는 H 원자 대신 N 원자와 결합하는 아미노보호기를 포함하고, 예를 들어 NH_2 기 대신 NHR' 기 (이때, R' 는 아미노보호기, 예를 들어 BOC 또는 CBZ 임) 를 함유하는, 식 I 에 따르는 것들이다.

[0146] 나아가, 출발 물질로서 바람직한 것은 히드록실기의 H 원자 대신 히드록실보호기를 포함하는 것들이고, 예를 들어 히드록시페닐기 대신 R"O-페닐기 (이때, R" 는 히드록실보호기임) 를 함유하는, 식 I 에 따르는 것들이다.

[0147] 또한 상기 출발 물질의 분자 내에 다수의 (동일 또는 상이한) 보호 아미노기 및/또는 히드록실기가 존재할 수 있다. 상기 보호기가 서로 상이한 경우, 이들은 많은 경우에 선택적으로 절단될 수 있다.

[0148] 용어 "아미노보호기" 는 일반적인 용어로 공지되어 있고, 화학적 반응에 대항하여 아미노기의 보호 (차단) 을 위해 적합하지만, 목적하는 화학적 반응이 분자 내 다른 곳에서 수행된 후 제거하기 용이한 기에 관한 것이다. 전형적인 상기와 같은 기는, 특히 미치환 또는 치환 아실, 아릴, 아르알콕시메틸 또는 아르알킬기이다. 상기 아미노보호기는 목적하는 반응 (또는 반응의 연속) 후에 제거되기 때문에, 이의 유형 및 크기는 그다지 중요하지 않지만; 바람직한 것은 탄소수 1-20, 특히 1-8 인 것들이다. 용어 "아실기" 는 본 방법과 관련된 가장 광범위한 의미로 이해된다. 상기에는 지방족, 방향성지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 카르복실산 또는 술폰산, 및 특히 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 특히 아르알콕시카르보닐기로부터 유래된 아실기를 포함한다. 상기와 같은 아실기의 예는 알카노일, 예컨대 아세틸, 프로피오닐 및 부티릴; 아르알카노일, 예컨대 페닐아세틸; 아로일, 예컨대 벤조일 및 톨릴; 아릴옥시알카노일, 예컨대 POA; 알콕시카르보닐, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, BOC 및 2-요오도에톡시카르보닐; 아르알콕시카르보닐, 예컨대 CBZ ("카르보벤족시"), 4-메톡시벤질옥시카르보닐 및 FMOC; 및 아릴술포닐, 예컨대 Mtr, Pbf 및 Pmc 이다. 바람직한 아미노보호기는 BOC 및 Mtr, 나아가 CBZ, Fmoc, 벤질 및 아세틸이다.

[0149] 용어 "히드록실보호기" 는 마찬가지로 일반적인 용어로 공지되어 있고, 화학적 반응에 대항하여 히드록실기의 보호를 위해 적합하지만, 목적하는 화학적 반응이 분자 내 다른 곳에서 수행된 후 제거하기 용이한 기에 관한 것이다. 전형적인 상기와 같은 기는 상기 언급한 미치환 또는 치환 아릴, 아르알킬 또는 아실기, 나아가 또한 알킬기이다. 상기 히드록실보호기는 목적하는 화학적 반응 또는 반응의 연속 후 다시 제거되기 때문에, 이의 성질 및 크기는 중요하지 않지만; 바람직한 것은 탄소수 1-20, 특히 1-10 인 기이다. 히드록실보호기의 예는, 특히 tert-부톡시카르보닐, 벤질, p-니트로벤조일, p-톨루엔술포닐, tert-부틸 및 아세틸이고, 이 중 벤질 및 tert-부틸이 특히 바람직하다. 아스파르트산 및 글루탐산 내 COOH 기는 바람직하게는 이의 tert-부틸 에스테르의 형태로 보호된다 (예를 들어, Asp(OBut)).

[0150] 식 I 의 화합물은, 예를 들어 강산, 유리하게는 TFA 또는 과염소산 뿐만 아니라 기타 강 무기산, 예컨대 염산

또는 황산, 강 유기 카르복실산, 예컨대 트리클로로아세트산, 또는 술폰산, 예컨대 벤젠- 또는 p-톨루엔술폰산을 사용하여 이의 관능성 유도체 (사용되는 보호기에 따라) 로부터 유리된다. 항상 요구되는 것은 아니지만, 부가적인 불활성 용매가 존재할 수 있다. 적합한 불활성 용매는 바람직하게는 유기, 예를 들어 카르복실산, 예컨대 아세트산, 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 아미드, 예컨대 DMF, 할로겐화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 나아가 또한 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올, 및 물이다.

상기 언급한 용매들의 혼합물이 또한 적합하다. TFA 는 바람직하게는 추가적인 용매의 첨가 없이 과량으로 사용되고, 과염소산은 바람직하게는 아세트산 및 70% 과염소산의 9:1 비율로의 혼합물의 형태로 사용된다.

상기 절단을 위한 반응 온도는 유리하게는 약 0 내지 약 50 ℃, 바람직하게는 15 내지 30 ℃ (실온) 이다.

[0151] 상기 BOC, OBut, Pbf, Pmc 및 Mtr 기는, 예를 들어 바람직하게는 15-30 ℃ 에서, 디클로로메탄 중의 TFA 또는 디옥산 중의 약 3 내지 5 N HCl 을 사용하여 절단될 수 있고, 상기 FMOC 기는 15-30 ℃ 에서, DMF 중의 디메틸아민, 디에틸아민 또는 피페리딘의 약 5 내지 50% 용액을 사용하여 절단될 수 있다.

[0152] 상기 트리틸기는 아미노산 히스티딘, 아스파라긴, 글루타민 및 시스테인을 보호하기 위해 사용된다. 이는 목적하는 최종 생성물에 따라, 모든 상기 아미노산으로부터의 트리틸기가 절단되는, TFA / 10% 티오페놀을 사용하거나; His, Asn 및 Gln 의 트리틸기만 절단되고, 반면 Cys 측쇄 상의 트리틸기는 남게되는, TFA / 아니솔 또는 TFA / 티오아니솔을 사용하여 절단된다.

[0153] 상기 Pbf (펜타메틸벤조푸라닐) 기는 Arg 를 보호하기 위해 사용된다. 이는, 예를 들어 디클로로메탄 중의 TFA 를 사용하여 절단된다.

[0154] 수소첨가분해적으로 제거가능한 보호기 (예를 들어, CBZ 또는 벤질) 는, 예를 들어 촉매의 존재 하에서 (예를 들어, 귀금속 촉매, 예컨대 팔라듐, 유리하게는 지지체, 예컨대 탄소 상에서), 수소로의 처리에 의해 절단될 수 있다. 이에 적합한 용매는 상기 지시된 것들, 특히 예를 들어 알코올, 예컨대 메탄올 또는 에탄올, 또는 아미드, 예컨대 DMF 이다. 상기 수소첨가분해는 일반적으로는 약 0 내지 100 ℃ 의 온도 및 약 1 내지 200 bar 압력에서, 바람직하게는 20-30 ℃ 및 1-10 bar 에서 수행된다. CBZ 기의 수소첨가분해는, 예를 들어 20-30 ℃ 에서, 메탄올 중의 5 내지 10% Pd/C 상에서 또는 메탄올/DMF 중의 Pd/C 상에서 암모늄 포르메이트 (수소 대신) 를 사용하여 성공적으로 수행된다.

[0155] 약학적 염 및 기타 형태

[0156] 본 발명에 따른 상기 화합물은 이의 최종 무 (non) 염 형태로 사용될 수 있다. 한편으로는, 본 발명은 또한 그 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 하는 이들 화합물의 용도를 포함하는데, 이는 각종 유기산 및 무기산 및 염기로부터 당업계에서 공지된 절차로 유도될 수 있다. 식 I 의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 형태는 대부분의 경우 종래 방법을 통해 제조된다. 식 I 의 화합물이 카르복실기를 함유하는 경우, 이의 적합한 염 중 하나는 상기 화합물을 적합한 염기와 반응시켜 상응하는 염기-부가염을 생산시켜 형성될 수 있다. 그러한 염기에는, 예를 들어 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 수산화리튬을 포함하는 알칼리 금속 수산화물; 수산화바륨 및 수산화칼슘과 같은 알칼리토금속 수산화물; 알칼리 금속 알콕시드, 예를 들어 칼륨 에톡시드 및 나트륨 프로폭시드; 및 피페리딘, 디에탄올아민 및 N-메틸글루타민과 같은 각종 유기 염기가 있다. 식 I 의 화합물의 알루미늄 염도 마찬가지로 포함된다. 식 I 의 특정한 화합물의 경우, 산-부가염은 이들 화합물을 약학적으로 허용가능한 유기 및 무기산, 예를 들어 할로겐화수소, 예컨대 염화수소, 브롬화수소 또는 요오드화수소, 기타 광물산 및 이의 해당염, 예컨대 술페이트, 니트레이트 또는 포스페이트 등 및 알킬- 및 모노아릴술포네이트, 예컨대 에탄술포네이트, 톨루엔술포네이트 및 벤젠술포네이트 및 기타 유기산 및 이의 해당염, 예컨대 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 타르트레이트, 말레에이트, 숙시네이트, 시트레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 아스코르베이트 등으로 처리함으로써 형성될 수 있다. 따라서, 식 I 의 화합물의 약학적으로 허용가능한 산-부가염에는 하기가 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아르기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 비술페이트, 비술파이트, 브로마이드, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 클로로벤조에이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 디히드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 갈락터레이트 (점액산 유래), 갈락투로네이트, 글루코헵타노에이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리세로포스페이트, 헤미숙시네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로겐포스페이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이

트, 옥살레이트, 올레에이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 포스포네이트, 프탈레이트.

[0157] 또한, 본 발명에 따른 화합물의 염기 염에는 하기가 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 철(III), 철(II), 리튬, 마그네슘, 망간(III), 망간(II), 칼륨, 나트륨 및 아연 염. 상기 언급한 염 중에서, 암모늄; 알칼리금속 염 나트륨 및 칼륨, 및 알칼리토금속 염 칼슘 및 마그네슘이 바람직하다.

약학적으로 허용가능한 유기 무독성 염기로부터 유도된, 식 I 의 화합물의 염에는 하기의 염이 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 1 차, 2 차 및 3 차 아민, 치환된 아민, 또한 천연 발생 치환된 아민, 시클릭 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 아르기닌, 베타인, 카페인, 클로로프로카인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민(벤자틴), 디시클로헥실아민, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라브아민(hydrabamine), 이소프로필아민, 리도카인, 리신, 메글루민, N-메틸-D-글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민 및 트리스-(히드록시메틸)메틸아민 (트로메타민).

[0158] 염기성 질소-함유기를 함유하는 본 발명의 화합물은 (C_1-C_4)-알킬 할라이드, 예를 들어 메틸, 에틸, 이소프로필 및 tert-부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디(C_1-C_4)알킬 술페이트, 예를 들어 디메틸, 디에틸 및 디아밀술페이트; (C_{10}-C_{18})알킬 할라이드, 예를 들어 데실, 도데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 및 아릴(C_1-C_4)알킬 할라이드, 예를 들어 벤질 클로라이드 및 펜에틸 브로마이드와 같은 제제를 사용해 4 차화시킬 수 있다. 본 발명에 따른 수용성 및 지용성 화합물 모두를 상기 염을 사용해 제조할 수 있다.

[0159] 바람직한 상기 언급한 약학적 염에는 하기가 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 베실레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 헤미숙시네이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 이세티오네이트, 만델레이트, 메글루민, 니트레이트, 올레에이트, 포스포네이트, 피발레이트, 나트륨 포스페이트, 스테아레이트, 술페이트, 술포살리실레이트, 타르트레이트, 티오말레이트, 토실레이트 및 트로메타민.

[0160] 특히 바람직한 것은 히드로클로라이드, 디히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 말레에이트, 메실레이트, 포스페이트, 술페이트 및 숙시네이트이다.

[0161] 식 I 의 염기성 화합물의 산-부가염은, 충분량의 요구되는 산과 자유 염기 형태를 접촉시켜 종래 방식으로 염을 형성시킴으로써 제조된다. 자유 염기는 종래 방식으로 염 형태를 염기와 접촉시키고 자유 염기를 단리시킴으로써 재생될 수 있다. 자유 염기 형태는 이의 상응하는 염 형태와 극성 용매 내 용해도와 같은 특정한 물리적 특성에 있어서 어느 정도 차이가 나지만; 본 발명의 목적상, 염들은 이외의 부분에서는 그의 각 자유 염기 형태와 일치한다.

[0162] 언급한 바와 같이, 식 I 의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염기-부가염은 금속 또는 아민, 예컨대 알칼리 금속 및 알칼리토금속 또는 유기아민으로 형성된다. 바람직한 금속은 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘이다.

바람직한 유기 아민은 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸-D-글루카민 및 프로카인이다.

[0163] 본 발명에 따른 산성 화합물의 염기-부가염은 충분량의 요구되는 염기와 자유 산 형태를 접촉시켜 종래 방식으로 염을 형성시킴으로써 제조된다. 자유 산은 종래 방식으로 염 형태를 산과 접촉시키고 자유 산을 단리시킴으로써 재생될 수 있다. 자유 산 형태는, 이의 상응하는 염 형태와 극성 용매 내 용해도와 같은 특정한 물리적 특성에 있어서 어느 정도 차이가 나지만; 본 발명의 목적상, 염들은 이외의 부분에서는 그의 각 자유 산 형태와 일치한다.

[0164] 본 발명에 따른 화합물이 상기 유형의 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있는 기 하나 초과를 함유하는 경우, 본 발명은 또한 다중 염을 포함한다. 전형적인 다중 염 형태에는, 예를 들어 하기가 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 바이타르트레이트, 디아세테이트, 디푸마레이트, 디메글루민, 디포스페이트, 디소듐 및 트리히드로클로라이드.

[0165] 상기에서 언급한 점과 관련하여, 본 문맥에서 "약학적으로 허용가능한 염" 이란 표현은, 식 I 의 화합물을 이의 염 중 한 형태로 포함하는 활성 성분을 의미하는데, 특히 상기 염 형태가 활성 성분의 자유 형태 또는 이전에

사용되었던 활성 성분의 임의의 다른 염 형태와 비교했을 때, 활성 성분에 개선된 약물동력학적 특성을 부여하는 경우의 염 형태로 상기를 포함하는 활성 성분을 의미하는 것으로 사용되는 것처럼 보일 수 있다. 활성 성분의 약학적으로 허용가능한 염 형태는 또한 이전에는 갖지 않은 바람직한 약물동력학적 특성을 처음으로 상기 활성 성분에 제공할 수 있고, 심지어는 이의 신체 내 치료 효능 면에서 상기 활성 성분의 약역학에 긍정적인 영향을 끼칠 수 있다.

[0166] 본 발명은 또한 하나 이상의 식 I 의 화합물, 및/또는 그 약학적으로 이용가능한 유도체, 용매화물 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 임의로는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 약제에 관한 것이다.

[0167] 약학적 제형물은, 투약 단위 당 소정량의 활성 성분을 포함하는 투약 단위 형태로 투여될 수 있다. 이러한 단위는 치료되는 병태, 투여 방법 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물 0.5 mg 내지 1 g, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 특히 바람직하게는 5 mg 내지 100 mg 을 포함할 수 있거나, 또는 약학적 제형물이 투약 단위 당 소정량의 활성 성분을 포함하는 투약 단위 형태로 투여될 수 있다. 바람직한 투약 단위 제형물은 상기 지시된 바와 같은 1 일 투여량 또는 부분-투여량 또는 활성 성분의 이의 대응하는 분율을 포함하는 것들이다. 또한, 이러한 유형의 약학적 제형물은 약제학 업계에 일반적으로 공지되어 있는 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0168] 약학적 제형물은 임의의 목적하는 적합한 방법, 예를 들어 경구 (협측 또는 설하 포함), 직장내, 비강내, 국소 (협측, 설하 또는 경피 포함), 질내 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함) 방법에 의한 투여에 적합할 수 있다. 이러한 제형물은, 예를 들어 활성 성분을 부형제(들) 또는 보조제(들) 과 조합함으로써 약제학 업계에 공지된 모든 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0169] 경구 투여에 적합한 약학적 제형물은, 예를 들어 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비(非)수성액 중의 용액 또는 현탁물; 식용 포말 또는 포말 식품; 또는 수중유 (oil-in-water) 액체 에멀젼 또는 유중수 (water-in-oil) 액체 에멀젼과 같은 개별 단위로 투여될 수 있다.

[0170] 따라서, 예를 들어 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여인 경우, 활성 성분은, 예를 들어 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구, 무독성 및 약학적으로 허용가능한 불활성 부형제와 조합될 수 있다. 분말은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고, 이를 유사한 방식으로 분쇄된 약학적 부형제, 예를 들어 전분 또는 만니톨과 같은 식용 탄수화물과 혼합함으로써 제조된다. 마찬가지로 향미제, 방부제, 분산제 및 염료가 존재할 수 있다.

[0171] 캡슐은 상기 기재된 바와 같은 분말 혼합물을 제조하고 이를 성형된 젤라틴 껍질에 충전함으로써 제조된다. 충전 작업 전에, 활제 (glidant) 및 윤활제 (lubricant), 예를 들어 고체 형태의 고분산 규산, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 폴리에틸렌 글리콜을 상기 분말 혼합물에 첨가할 수 있다. 마찬가지로 붕해제 또는 가용화제, 예를 들어 한천 (agar-agar), 탄산칼슘 또는 탄산나트륨을 첨가하여, 캡슐 복용 후의 약제의 이용가능성을 개선시킬 수 있다.

[0172] 또한, 바람직하거나 또는 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제 및 붕해제 뿐만 아니라 염료를 마찬가지로 혼합물 내로 혼입시킬 수 있다. 적합한 결합제에는 전분, 젤라틴, 천연 당류, 예를 들어 글루코오스 또는 베타-락토오스, 옥수수로부터 제조된 감미제, 천연 및 합성 고무, 예를 들어 아카시아, 트래거캔스 또는 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등이 포함된다. 이러한 투약 형태에 사용되는 윤활제에는 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨 등이 포함된다. 붕해제에는 이에 제한되지는 않지만, 전분, 메틸셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 검 등이 포함된다. 정제는, 예를 들어 분말 혼합물을 제조하고, 상기 혼합물을 과립화 또는 건식 압착하고, 윤활제 및 붕해제를 첨가하고 전체 혼합물을 압착하여 정제를 생성함으로써 제형화된다. 분말 혼합물은 적합한 방식으로 분쇄된 화합물을, 상기 기재된 바와 같은 희석제 또는 염기와, 및 임의로는 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈, 용해 지연제, 예를 들어 파라핀, 흡수 촉진제, 예를 들어 4 차 염, 및/또는 흡수제, 예를 들어 벤토나이트, 카올린 또는 디칼슘 포스페이트와 혼합함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 이를 결합제, 예를 들어 시럽, 전분 페이스트 (paste), 아카디아 점액 또는 셀룰로오스 또는 중합체 물질의 용액으로 적시고, 체 (sieve) 를 통해 압착시킴으로써 과립화될 수 있다. 과립화에 대한 대안법으로서, 분말 혼합물을 타정기에 통과시킴으로써, 분열되어 과립을 형성하는 비균질한 형상의 덩어리를 생성할 수 있다. 정제 주조 금형에 달라붙는 것을 방지하기 위해 스테아르산, 스테아레이트 염, 탈크 또는 광유를 첨가하여 상기 과립을 윤활시킬 수 있다. 그 후, 윤활된 혼합물을 압착하여 정제를 생성한다. 또한 본 발명에 따른 화합물을 자유-유동성 불활성 부형제와 조합한 후, 과립화 또는 건식 압착 단계를 수행하지 않고 직접 압착시켜 정제를 생성한다. 쉘락 (shellac) 밀봉층으로 이루어진 투

명 또는 불투명 보호층, 당 또는 중합체 물질층 및 왁스의 광택층이 존재할 수 있다. 상이한 투약 단위 간의 구별이 가능하도록 상기 코팅에 염료를 첨가할 수 있다.

[0173] 경구용 액체, 예를 들어 용액, 시럽 및 엘릭시르 (elixir) 는, 주어진 양이 미리 한정된 양의 화합물을 포함하도록 하는 투약 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽은, 상기 화합물을 적합한 향미제와 함께 수용액 중에 용해시킴으로써 제조될 수 있고, 엘릭시르는 무독성 알코올계 비히클 (vehicle) 을 사용하여 제조된다. 현탁물은, 상기 화합물을 무독성 비히클에 분산시킴으로써 제형화될 수 있다. 가용화제 및 에멀젼화제, 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알코올 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 방부제, 향미 첨가제, 예를 들어 박하 오일 또는 천연 감미제 또는 사카린, 또는 기타 인공 감미제 등을 마찬가지로 첨가할 수 있다.

[0174] 경구 투여용 투여 단위 제형물은 바람직하다면, 마이크로캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 상기 제형물은 또한 방출이 연장 또는 지연되는 방식으로, 예를 들어 미립자 물질을 중합체, 왁스 등으로 코팅하거나 또는 이에 함침시킴으로써 제조될 수 있다.

[0175] 식 I 의 화합물 및 이의 염, 용매화물 및 생리학적으로 기능적인 유도체는 또한 리포좀 전달 시스템 형태, 예를 들어 소형 단일 라멜라 (unilamellar) 소포, 대형 단일 라멜라 소포 및 다중 라멜라 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포좀은 다양한 인지질, 예를 들어 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

[0176] 식 I 의 화합물 및 이의 염, 용매화물 및 생리학적으로 기능적인 유도체는 또한, 상기 화합물 분자가 커플링 (coupling) 되는 개개의 담체로서 모노클로날 항체를 사용하여 전달될 수 있다. 상기 화합물은 또한 표적화된 약제 담체로서 가용성 중합체에 커플링될 수 있다. 이러한 중합체에는 팔미토일 라디칼로 치환된, 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미도페놀, 폴리히드록시에틸아스파르타미도페놀 또는 폴리에틸렌 옥시드 폴리리신이 포함될 수 있다. 상기 화합물은 또한 약제의 제어된 방출을 달성하기에 적합한 생분해성 중합체 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리-엡실론-카프로락톤, 폴리히드록시부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드록시피란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 히드로겔의 가교 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다.

[0177] 경피 투여에 적합한 약학적 제형물은 수용자의 표피와 연장되고 밀접한 접촉을 위해 독립적인 첩부제로서 투여될 수 있다. 따라서, 활성 성분은, 예를 들어 문헌 [Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)] 에서 일반적인 용어로 기재된 전리요법에 의해 첩부제로부터 전달될 수 있다.

[0178] 국소 투여에 적합한 약학적 화합물은 연고, 크림, 현탁물, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 겔, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제형화될 수 있다.

[0179] 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 치료를 위해, 제형물은 바람직하게는 국소 연고 또는 크림으로서 적용된다. 연고를 생성하기 위한 제형물의 경우, 활성 성분은 파라핀계 또는 수혼화성 크림 베이스 중 어느 하나와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 제형화되어 수중유 크림 베이스 또는 유중수 베이스와의 크림을 생성할 수 있다.

[0180] 눈에 국소 적용하기에 적합한 약학적 제형물에는 활성 성분이 적합한 담체, 특히 수성 용매에 용해 또는 현탁된 점안액이 포함된다.

[0181] 입에 국소 적용하기에 적합한 약학적 제형물에는 마름모꼴정제 (lozenge), 향정 및 구강세정제 (mouthwash) 가 포함된다.

[0182] 직장내 투여에 적합한 약학적 제형물은 좌제 또는 관장제 형태로 투여될 수 있다.

[0183] 담체 성분이 고체인 비강내 투여에 적합한 약학적 제형물은, 코담배 (snuff) 가 흡입되는 방식으로, 즉 코에 가까이 놓여진 분말을 함유하는 용기로부터 비강내 경로에 의해 빠르게 흡입함으로써 투여되는, 입자 크기가, 예를 들어 20 ~ 500 미크론 범위인 조분 (coarse powder) 을 포함한다. 담체 성분으로서의 액체와 함께 비강내 스프레이 또는 점비약으로서 투여하기에 적합한 제형물은 물 또는 오일 중의 활성 성분 용액을 포함한다.

[0184] 흡입 투여에 적합한 약학적 제형물은 에어로졸, 분무기 또는 취입기를 갖는 다양한 유형의 가압 디스펜서에 의해 생성될 수 있는 미립자 먼지 또는 미스트를 포함한다.

[0185] 질내 투여에 적합한 약학적 제형물은 페서리 (pessary), 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼 (foam) 또는 스프레이 제형물로서 투여될 수 있다.

[0186] 비경구 투여에 적합한 약학적 제형물에는, 제형물이 치료될 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 항산화제, 완충제, 정균제 (bacteriostatic) 및 용질을 포함하는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 현탁 매질 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁물이 포함된다. 상기 제형물은 단일 투여량 또는 다중 투여량 용기, 예를 들어 밀폐된 앰플 및 바이알로 투여될 수 있으며, 냉동 건조 (동결건조) 상태로 보관될 수 있어, 사용 직전에 멸균 담체 액체, 예를 들어 주사용수를 첨가하기만 하면 된다. 레시피에 따라 제조되는 주사 용액 및 현탁물은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0187] 상기 구체적으로 언급된 구성성분에 부가하여, 상기 제형물들은 또한 특정 유형의 제형물에 대해 당업계에서 통상적인 기타 제제를 포함할 수 있음은 말할 것도 없다; 따라서, 예를 들어 경구 투여에 적합한 제형물은 향미제를 포함할 수 있다.

[0188] 식 I 의 화합물의 치료적 유효량은, 예를 들어 동물의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 병태, 및 그의 경중도, 제형물의 성질 및 투여 방법을 포함하는 다수의 인자에 따라 달라지며, 궁극적으로는 치료의 또는 치료 수의사에 의해 결정된다. 그러나, 종양 성장의 치료를 위한 본 발명에 따른 화합물의 유효량은 일반적으로 하루에 수용자 (포유류) 의 체중 1 kg 당 0.1 내지 100 mg, 특히 전형적으로는 하루에 체중 1 kg 당 1 내지 10 mg 범위이다. 따라서, 체중이 70 kg 인 성체 포유류에 대한 1 일 당 실제량은 통상적으로 70 내지 700 mg 인 반면에, 이 양은 1 일 당 단일 투여량으로서, 또는 통상적으로는 총 1 일 투여량이 동일해지도록 1 일 당 부분 투여량의 연속으로 (예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6 회) 투여될 수 있다. 이의 염 또는 용매화물 또는 생리학적으로 기능적인 유도체의 유효량은 *그 자체로* 본 발명에 따른 화합물의 유효량의 분율로서 결정될 수 있다.
유사한 투여량이 상기 언급된 다른 상태의 치료에 적합한 것으로 추정될 수 있다.

[0189] 본 발명은 또한 하나 이상의 식 I 의 화합물 및/또는 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체 (이들의 모든 비율의 혼합물을 포함함), 및 하나 이상의 추가 약제 활성 성분을 포함하는 약제에 관한 것이다.

[0190] 본 발명은 또한 하기의 개별 팩으로 이루어진 세트 (키트) 에 관한 것이다:

[0191] (a) 유효량의 식 I 의 화합물 및/또는 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및

[0192] (b) 유효량의 추가 약제 활성 성분.

[0193] 상기 세트는 적합한 용기, 예컨대 박스, 개별 병, 백 (bag) 또는 앰플을 포함한다. 상기 세트는, 예를 들어 각각 유효량의 식 I 의 화합물 및/또는 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 유효량의 용해된 또는 냉동건조된 형태의 추가 약제 활성 성분을 포함하는 개별 앰플들을 포함할 수 있다.

[0194] **용도**

[0195] 본 화합물은 티로신 키나아제-유도된 질환의 치료에서 포유류, 특히 인간을 위한 약학적 활성 성분으로서 적합하다. 이들 질환에는 종양 세포의 증식, 고형 종양의 성장을 촉진하는 병리학적 신생혈관증식 (또는 혈관신생), 안구 신생혈관증식 (당뇨망막병증, 연령-유도성 황반변성 등) 및 염증 (건선, 류마티즘성 관절염 등) 이 포함된다.

[0196] 본 발명은 암 치료 또는 예방용 약제 제조를 위한 식 I 의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 용도를 포함한다. 치료를 위한 바람직한 암종은 뇌 암종, 비뇨기관 암종, 림프계 암종, 위 암종, 후두 암종 및 폐 암종 군으로부터 기원한다. 바람직한 형태의 암의 추가 군은 단구성 백혈병, 폐 선암종, 소세포 폐 암종, 췌장암, 아교모세포종 및 유방 암종이다.

[0197] 또한 혈관신생이 포함되는 질환의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 본 발명에 따른 청구항 제 1 항에 따른 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 용도도 포함된다.

[0198] 혈관신생이 포함되는 그러한 질환은 안구 질환, 예컨대 망막혈관신생, 당뇨망막병증, 연령-유도성 황반변성 등이 있다.

[0199] 염증성 질환의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 식 I 의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 용도도 또한 본 발명의 범주 내에 속한다. 그러한 염증성 질환의 예에는 류마티즘성 관절염, 건선, 접촉 피부염, 지연형 과민반응 등이 포함된다.

[0200] 또한 포유류에서의 티로신 키나아제-유도된 질환 또는 티로신 키나아제-유도된 병태의 치료 또는 예방용 약제를

제조하기 위한 식 I 의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 용도가 포함되는데, 여기서 이러한 방법으로 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 상기 치료를 필요로 하는 병에 걸린 포유류에 투여한다.

[0201] 치료적 양이란 특정 질환에 따라 가변적이며 과도한 노력 없이도 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0202] 본 발명은 또한 망막 혈관신생의 치료 또는 예방용 약제 제조를 위한 식 I 의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 용도가 포함된다.

[0203] 안구 질환, 예컨대 당뇨망막병증 및 연령-유도성 황반변성의 치료 또는 예방 방법도 마찬가지로 본 발명의 한 부분이다. 류마티즘성 관절염, 건선, 접촉 피부염 및 지연형 과민반응과 같은 염증성 질환의 치료 또는 예방을 위한 용도 뿐만 아니라 골육종, 골관절염 및 구루병 군으로부터의 골 병상 치료 또는 예방 용도도 마찬가지로 본 발명의 범주에 속한다.

[0204] 표현 "티로신 키나아제-유도된 질환 또는 병태" 란 하나 이상의 티로신 키나아제의 활성에 좌우되는 병리학적 상태를 일컫는다. 티로신 키나아제는 직간접적으로 증식, 부착 및 이동 및 분화를 포함하는 각종 세포 활성의 신호전달 경로에 참여한다. 티로신 키나아제 활성과 연관된 질환에는 종양 세포의 증식, 고형 종양의 성장을 촉진하는 병리학적 신생혈관증식, 안구 신생혈관증식 (당뇨망막병증, 연령-유도성 황반변성 등) 및 염증 (건선, 류마티즘성 관절염 등) 이 포함된다.

[0205] 식 I 의 화합물은 암, 특히 급속히 자라는 종양의 치료를 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0206] 따라서 본 발명은 키나아제 신호전달의 억제, 조절 및/또는 조정이 역할을 하는 질환 치료용 약제 제조를 위한 식 I 의 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물의 용도에 관한 것이다.

[0207] 본원에서는 Met 키나아제가 바람직하다.

[0208] 청구항 제 1 항에 따른 화합물에 의한 티로신 키나아제의 억제에 영향받는 질환 치료용 약제 제조를 위한, 식 I 의 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물의 용도가 바람직하다.

[0209] 청구항 제 1 항에 따른 화합물에 의한 Met 키나아제의 억제에 영향받는 질환 치료용 약제 제조를 위한 용도가 특히 바람직하다.

[0210] 질환이 고형 종양인 질환 치료를 위한 용도가 특히 바람직하다.

[0211] 고형 종양은 바람직하게는 폐, 편평 상피, 방광, 위, 신장, 두경부, 식도, 자궁경부, 갑상선, 장, 간, 뇌, 전립선, 비뇨기관, 림프계, 위 및/또는 후두의 종양 군으로부터 선택된다.

[0212] 나아가 고형 종양은 바람직하게는 폐 선암종, 소세포 폐 암종, 췌장암, 아교모세포종, 결장 암종 및 유방 암종 군으로부터 선택된다.

[0213] 혈액 및 면역계 종양의 치료, 바람직하게는 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병 및/또는 만성 림프성 백혈병의 군으로부터 선택된 종양 치료를 위한 용도가 바람직하다.

[0214] 개시된 식 I 의 화합물은 항암제를 포함하는 다른 공지된 치료제와 병용 투여될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "항암제" 는 암 치료를 목적으로 암환자에게 투여되는 임의의 제제에 관한 것이다.

[0215] 본원에 정의된 항암 치료는 단독 치료로서 적용될 수 있거나 또는 본 발명의 화합물에 더해 종래의 수술 또는 방사선치료 또는 화학요법이 포함될 수 있다. 그러한 화학요법은 하기 항종양제의 카테고리 중 하나 이상을 포함할 수 있다:

[0216] (i) 의학 종양학에서 사용되는 바와 같은 항증식제/항신생물제/DNA-손상제 및 이의 조합, 예컨대 알킬화 제제 (예를 들어, 시스-플라틴 (cis-platin), 카르보플라틴 (carboplatin), 시클로포스파미드 (cyclophosphamide), 질소 머스타드 (nitrogen mustard), 멜팔란 (melphalan), 클로로암부실 (chloroambucil), 부술판 (busulphan) 및 니트로소우레아 (nitrosourea)); 항대사제 (예를 들어, 항폴린산제 (antifolate), 예컨대 플루오로피리미딘 (fluoropyrimidine), 예컨대 5-플루오로우라실 (5-fluorouracil) 및 테가푸르 (tegafur), 랄티트렉세드 (raltitrexed), 메토트렉세이트 (methotrexate), 사이토신 아라비노사이드 (cytosine arabinoside), 히드록시우레아 (hydroxyurea) 및 젬시타빈 (gemcitabine)); 항종양 항생제 (예를 들어, 안트라

사이클린 (anthracycline), 예컨대 아드리아마이신 (adriamycin), 블레오마이신 (bleomycin), 독소루비신 (doxorubicin), 다우노마이신 (daunomycin), 에피루비신 (epirubicin), 이다루비신 (idarubicin), 미토마이신-C (mitomycin-C), 닥티노마이신 (dactinomycin) 및 미트라마이신 (mithramycin)); 세포분열 저해제 (예를 들어, 빈카 알칼로이드 (vinca alkaloid), 예컨대 빈크리스틴 (vincristine), 빈블라스틴 (vinblastine), 빈데신 (vindesine) 및 빈노렐빈 (vinorelbine), 및 탁소이드 (taxoid), 예컨대 탁솔 (taxol) 및 탁소테레 (taxotere)); 국소이성화효소 억제제 (예를 들어, 에피포도필로톡신 (epipodophyllotoxin), 예컨대 에토포시드 (etoposide) 및 테니포시드 (teniposide), 암사크린 (amsacrine), 토포테칸 (topotecan), 이리노테칸 (irinotecan) 및 캄프토테신 (camptothecin)) 및 세포분화제 (예를 들어, 올-트랜스-레티노산 (all-trans-retinoic acid), 13-시스-레티노산 및 펜레티니드(fenretinide));

[0217] (ii) 세포증식 억제제, 예컨대 항에스트로겐 (예를 들어, 타목시펜 (tamoxifen), 토레미펜 (toremifene), 랄록시펜 (raloxifene), 드롤록시펜 (droloxifene) 및 요오독시펜 (iodoxyfene)), 에스트로겐 수용체 하향조절제 (예를 들어, 풀베스트란트 (fulvestrant)), 항남성호르몬 (예를 들어, 비칼루타미드 (bicalutamide), 플루타미드 (flutamide), 닐루타미드 (nilutamide) 및 시프로테론 아세테이트 (cyproterone acetate)), LHRH 안타고니스트 또는 LHRH 아고니스트 (예를 들어, 고세렐린 (goserelin), 류프로렐린 (leuprorelin) 및 부세렐린 (buserelin)), 프로게스테론 (예를 들어, 메게스트롤 아세테이트 (megestrol acetate)), 아로마타아제 억제제 (예를 들어, 아나스트로졸 (anastrozole), 레트로졸 (letrozole), 보라졸 (vorazole) 및 엑세메스탄 (exemestane)) 및 피나스테리드 (finasteride) 와 같은 5α-환원효소 억제제;

[0218] (iii) 암 세포 침투를 억제하는 제제 (예를 들어, 금속단백질분해효소 억제제, 예컨대 마리마스타트 (marimastat), 및 우로키나아제 플라스미노겐 활성화제 수용체 작용 억제제);

[0219] (iv) 성장 인자 기능 억제제, 예를 들어 그러한 억제제는 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체 (예를 들어, 항-erbb2 항체 트라스투주마브 (trastuzumab) [Herceptin™] 및 항-erbb1 항체 세툭시마브 (cetuximab) [C225]), 파르네실 전이효소 억제제, 티로신 키나아제 억제제 및 세린/트레오닌 키나아제 억제제, 예를 들어 표피 성장 인자 패밀리 억제제 (예를 들어, EGFR 패밀리 티로신 키나아제 억제제, 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시) 퀴나졸린-4-아민 (게피티닙 (gefitinib), AZD1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스 (2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (에르로티닙 (erlotinib), OSI-774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노-프로폭시)-퀴나졸린-4-아민 (CI 1033)), 예를 들어 혈소판-유래 성장 인자 패밀리의 억제제 및 예를 들어 간세포 성장 인자 패밀리 억제제를 포함함;

[0220] (v) 항혈관형성제, 예컨대 혈관내피 성장인자 효과를 억제하는 것 (예를 들어, 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주마브 (bevacizumab) [Avastin™], 국제 특허 출원 WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 및 WO 98/13354 에 개시된 것과 같은 화합물) 및 기타 메커니즘에 의해 작용하는 화합물 (예를 들어, 리노미드 (linomide), 인테그린 αvβ3 작용 억제제 및 혈관생성억제인자);

[0221] (vi) 혈관 손상제 (vessel-damaging agent), 예컨대 콤브레타스타틴 (combretastatin) A4 및 국제 특허 출원 WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 및 WO 02/08213 에 개시된 화합물;

[0222] (vii) 안티센스 요법, 예를 들어 상기에서 열거한 표적물을 향하는 것, 예컨대 ISIS 2503, 항-Ras 안티센스;

[0223] (viii) 유전자 요법 접근법, 예를 들어 이상 (aberrant) 유전자 대체를 위한 접근법, 예컨대 이상 p53 또는 이상 BRCA1 또는 BRCA2, GDEPT (유전자-지향 효소 프로드러그 요법) 접근법, 예컨대 사이토신 디아미나아제, 티미딘 키나아제 또는 박테리아 니트로리덕타아제 효소를 이용하는 것, 및 화학요법 또는 방사선치료에 환자의 내성을 증가시키는 접근법, 예컨대 다중-약물 저항 유전자 요법 포함; 및

[0224] (ix) 면역요법 접근법, 예를 들어 인터루킨 2, 인터루킨 4 또는 과립구-대식세포 집락 자극 인자와 같은 사이토킨으로의 트랜스펙션과 같은 환자 종양 세포의 면역원성 증가를 위한 생체외 및 생체내 접근법, T-세포 무반응 감소를 위한 접근법, 사이토킨-트랜스펙션된 수지상 세포와 같은 트랜스펙션된 면역 세포를 이용한 접근법, 사이토킨-트랜스펙션된 종양 세포주를 이용한 접근법 및 항 이디오타입 항체를 이용한 접근법 포함.

[0225] 하기 표 1 로부터의 약제는 바람직하게, 그러나 배타적이지 않게, 식 I 의 화합물과 조합된다.

표 1

[0226]

알킬화 제제	Cyclophosphamide Busulfan Ifosfamide Melphalan Hexamethylmelamine Thiotepa Chloroambucil Dacarbazine Carmustine	Lomustine Procarbazine Altretamine Estramustine phosphate Mechloroethamine Streptozocin Temozolomide Semustine
백금 제제	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffrnann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
항대사제	Azacytidine Gemcitabine Capecitabine 5-Fluorouracil Floxuridine 2-Chlorodesoxyadenosine 6-Mercaptopurine 6-Thioguanine Cytarabine 2-Fluordesoxycytidine Methotrexate Idatrexate	Tomudex Trimetrexate Deoxycoformycin Fludarabine Pentostatin Raltitrexed Hydroxyurea Decitabine (SuperGen) Clofarabine (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethynylcytidine (Taiho)
	Amsacrine	Rubitecan (SuperGen)

[0227]

국소이성화효소 억제제	Epirubicin Etoposide Teniposide 또는 mitoxantrone Irinotecan (CPT-11) 7-에틸-10-히드록시캄프토테신 Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrone (Novuspharrna) Rebeccamycin 동족체 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Exatecan mesylate (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
항종양 항생제	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxo-rubicin Mitoxantron (Novantron)	Amonafide Azonafide Anthrapyrazole Oxantrazole Losoxantrone Bleomycin sulfate (Blenoxan) Bleomycinic acid Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
세포 분열 저해제	Paclitaxel Docetaxel Colchicine Vinblastine Vincristine	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics)

[0228]

	Vinorelbine Vindesine Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilone B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunine (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-프로드러그 (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
아로마타아제 억제제	Aminoglutethimide Letrozole Anastrazole Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
티미딜레이트 합성효소 억제제	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) Cofactor™ (BioKeys)
DNA 안타고니스트	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamide (Baxter International) Albumin + 32P (동위원소 용액) Thymectacin (NewBiotics)	Mafosfamide (Baxter International) Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals) O6-benzylguanine (Paligent)

	Edotreotid (Novartis)	
파네실 전이효소 억제제	Arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillyl alcohol (DOR BioPharma)
펌프 억제제	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar trihydrochloride (Eli Lilly) Biricodar dicitrate (Vertex)
히스톤 아세틸 전이효소 억제제	Tacedinaline (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethyl butyrate (Titan) Depsipeptide (Fujisawa)
금속단백질분해효소 억제제 리보뉴클레오시드 환원효소 억제제	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Gallium maltolate (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabine (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-알파 아고니스트/ 안타고니스트	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
엔도텔린-A 수용체 안타고니스트	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
레티노산수용체 아고니스트	Fenretinide (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
면역조절물질	인터페론 Oncophage (Antigenics)	Dexosome 치료 (Anosys) Pentrix (Australian Cancer

[0229]

	GMK (Progenics) 선암종 백신 (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax 백신 (CTL Immuno) 흑색종 백신 (CTL Immuno) p21-RAS 백신 (GemVax)	Technology) JSF-154 (Tragen) 암 백신 (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
호르몬 및 안티호르몬 제제	Oestrogens Conjugated oestrogens Ethynyloestradiol Chlorotrianisene Idenestrol Hydroxyprogesterone caproate Medroxyprogesterone Testosterone Testosterone propionate Fluoxymesterone Methyltestosterone Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethasone	Prednisone Methylprednisolone Prednisolone Aminoglutethimide Leuprolide Goserelin Leuporelin Bicalutamide Flutamide Octreotide Nilutamide Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyoestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
광역학 제제	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
티로신 키나아제 억제제	Imatinib (Novartis) Leflunomide(Sugen/Pharma	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon)

[0230]

	cia) ZDl839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamine (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
각종 제제	SR-27897 (CCK-A 억제제, Sanofi-Synthelabo) Tocladesine (사이클릭 AMP 아고니스트, Ribapharm) Alvocidib (CDK 억제제, Aventis) CV-247 (COX-2 억제제, Ivy Medical) P54 (COX-2 억제제, Phytopharm) CapCell™ (CYP450 촉진제, Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3 안타고니스트, GlycoGenesys) G17DT 면역원 (가스트린 억제제, Aphton) Efaproxiral (산소공급제, Allos Therapeutics) PI-88 (헤파라나아제 억제제, Progen)	BCX-1777 (PNP 억제제, BioCryst) Ranpirnase (리보뉴클리아제 촉진제, Alfacell) Galarubicin (RNA 합성 억제제, Dong-A) Tirapazamine (환원제, SRI International) N-Acetylcysteine (환원제, Zambon) R-Flurbiprofen (NF-kappaB 억제제, Encore) 3CPA (NF-kappaB 억제제, Active Biotech) Seocalcitol (비타민 D 수용체 아고니스트, Leo) 131-I-TM-601 (DNA 안타고니스트, TransMolecular) Eflornithin (ODC 억제제, ILEX Oncology) Minodronic acid (파골세포

[0231]

	Tesmilifen (히스타민 안타고니스트, YM BioSciences) 히스타민 (히스타민 H2 수용체 아고니스트, Maxim) Tiazofurin (IMPDH 억제제, Ribapharm) Cilengitide (인테그린 안타고니스트, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1 안타고니스트, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR 키나아제 억제제, Wyeth) Exisulind (PDE-V 억제제, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V 억제제, Cell Pathways) AG-2037 (GART 억제제, Pfizer) WX-UK1 (플라스미노겐 활성제 억제제, Wilex) PBI-1402 (PMN 촉진제, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (프로테아좀 억제제, Millennium) SRL-172 (T-cell 촉진제, SR Pharma) TLK-286 (글루타티온-S 전이효소 억제제, Telik) PT-100 (성장 인자 아고니스트, Point Therapeutics) Midostaurin (PKC 억제제, Novartis) Bryostatin-1 (PKC 촉진제, GPC Biotech) CDA-II (세포자멸 프로모터, Everlife) SDX-101 (세포자멸 프로모터, Salmedix) Ceflatonin (세포자멸 프로모터, ChemGenex)	억제제, Yamanouchi) Indisulam (p53 촉진제, Eisai) Aplidin (PPT 억제제, PharmaMar) Rituximab (CD20 항체, Genentech) Gemtuzumab (CD33 항체, Wyeth Ayerst) PG2 (조혈세포 프로모터, Pharmagenesis) Immunol™ (트리클로산 구강세정제, Endo) Triacetyluridine(우리딘 프로드러그, Wellstat) SN-4071 (육종 제제, Signature BioScience) TransMID-107™ (항독소, KS Biomedix) PCK-3145 (세포자멸 프로모터, Procyon) Doranidazole (세포자멸 프로모터, Pola) CHS-828 (세포독성제, Leo) 트랜스-레티닌산 (분화제, NIH) MX6 (세포자멸 프로모터, MAXIA) Apomine (세포자멸 프로모터, ILEX Oncology) Urocidin (세포자멸 프로모터, Bioniche) Ro-31-7453 (세포자멸 프로모터, La Roche) Brostallicin (세포자멸 프로모터, Pharmacia)

[0232]

[0233]

알킬화 제제	Cyclophosphamide	Lomustine
	Busulfan	Procarbazine
	Ifosfamide	Altretamine
	Melphalan	Estramustine phosphate
	Hexamethylmelamine	Mechloroethamine
	Thiotepa	Streptozocin
	Chloroambucil	Temozolomide
	Dacarbazine	Semustine
	Carmustine	
백금 제제	Cisplatin	Carboplatin
	Oxaliplatin	ZD-0473 (AnorMED)
	Spiroplatin	Lobaplatin (Aetema)
	Carboxyphthalatoplatinum	Satraplatin (Johnson
	Tetraplatin	Matthey)
	Ormiplatin	BBR-3464
	Iproplatin	(Hoffrnann-La Roche)
		SM-11355 (Sumitomo)
		AP-5280 (Access)
항대사제	Azacytidine	Tomudex
	Gemcitabine	Trimetrexate
	Capecitabine	Deoxycoformycin
	5-Fluorouracil	Fludarabine
	Floxuridine	Pentostatin
	2-Chlorodesoxyadenosine	Raltitrexed
	6-Mercaptopurine	Hydroxyurea
	6-Thioguanine	Decitabine (SuperGen)
	Cytarabine	Clofarabine (Bioenvision)
	2-Fluordesoxycytidine	Irofulven (MGI Pharrna)
	Methotrexate	DMDC (Hoffmann-La
	Idatrexate	Roche)
		Ethynylcytidine (Taiho)
	Amsacrine	Rubitecan (SuperGen)

[0234]

국소이성화효소 억제제	Epirubicin Etoposide Teniposide 또는 mitoxantrone Irinotecan (CPT-11) 7-에틸-10-히드록시캄프토테신 Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrone (Novuspharrna) Rebeccamycin 동족체 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Exatecan mesylate (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
항종양 항생제	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxo-rubicin Mitoxantron (Novantron)	Amonafide Azonafide Anthrapyrazole Oxantrazole Losoxantrone Bleomycin sulfate (Blenoxan) Bleomycinic acid Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
세포 분열 저해제	Paclitaxel Docetaxel Colchicine Vinblastine Vincristine	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics)

[0235]

	Vinorelbine Vindesine Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilone B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunine (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-프로드러그 (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
아로마타아제 억제제	Aminoglutethimide Letrozole Anastrazole Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
티미딜레이트 합성효소 억제제	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) Cofactor™ (BioKeys)
DNA 안타고니스트	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamide (Baxter International) Albumin + 32P (동위원소 용액) Thymectacin (NewBiotics)	Mafosfamide (Baxter International) Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals) O6-benzylguanine (Paligent)

[0236]

	Edotreotid (Novartis)	
파네실 전이효소 억제제	Arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillyl alcohol (DOR BioPharma)
펌프 억제제	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar trihydrochloride (Eli Lilly) Biricodar dicitrate (Vertex)
히스톤 아세틸 전이효소 억제제	Tacedinaline (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethyl butyrate (Titan) Depsipeptide (Fujisawa)
금속단백질분해효소 억제제 리보뉴클레오시드 환원효소 억제제	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Gallium maltolate (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabine (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-알파 아고니스트/ 안타고니스트	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
엔도텔린-A 수용체 안타고니스트	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
레티노산수용체 아고니스트	Fenretinide (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
면역조절물질	인터페론 Oncophage (Antigenics)	Dexosome 치료 (Anosys) Pentrix (Australian Cancer

	GMK (Progenics) 선암종 백신 (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax 백신 (CTL Immuno) 흑색종 백신 (CTL Immuno) p21-RAS 백신 (GemVax)	Technology) JSF-154 (Tragen) 암 백신 (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
호르몬 및 안티호르몬 제제	Oestrogens Conjugated oestrogens Ethynyloestradiol Chlorotrianisene Idenestrol Hydroxyprogesterone caproate Medroxyprogesterone Testosterone Testosterone propionate Fluoxymesterone Methyltestosterone Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethasone	Prednisone Methylprednisolone Prednisolone Aminoglutethimide Leuprolide Goserelin Leuporelin Bicalutamide Flutamide Octreotide Nilutamide Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyoestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
광역학 제제	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
티로신 키나아제 억제제	Imatinib (Novartis) Leflunomide(Sugen/Pharma	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon)

[0237]

	cia) ZDl839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamine (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
각종 제제	SR-27897 (CCK-A 억제제, Sanofi-Synthelabo) Tocladesine (사이클릭 AMP 아고니스트, Ribapharm) Alvocidib (CDK 억제제, Aventis) CV-247 (COX-2 억제제, Ivy Medical) P54 (COX-2 억제제, Phytopharm) CapCell™ (CYP450 촉진제, Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3 안타고니스트, GlycoGenesys) G17DT 면역원 (가스트린 억제제, Aphton) Efaproxiral (산소공급제, AIIos Therapeutics) PI-88 (헤파라나아제 억제제, Progen)	BCX-1777 (PNP 억제제, BioCryst) Ranpirnase (리보뉴클리아제 촉진제, Alfacell) Galarubicin (RNA 합성 억제제, Dong-A) Tirapazamine (환원제, SRI International) N-Acetylcysteine (환원제, Zambon) R-Flurbiprofen (NF-kappaB 억제제, Encore) 3CPA (NF-kappaB 억제제, Active Biotech) Seocalcitol (비타민 D 수용체 아고니스트, Leo) 131-I-TM-601 (DNA 안타고니스트, TransMolecular) Eflornithin (ODC 억제제, ILEX Oncology) Minodronic acid (파골세포

[0238]

	Tesmilifen (히스타민 안타고니스트, YM BioSciences) 히스타민 (히스타민 H2 수용체 아고니스트, Maxim) Tiazofurin (IMPDH 억제제, Ribapharm) Cilengitide (인테그린 안타고니스트, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1 안타고니스트, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR 키나아제 억제제, Wyeth) Exisulind (PDE-V 억제제, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V 억제제, Cell Pathways) AG-2037 (GART 억제제, Pfizer) WX-UK1 (플라스미노겐 활성제 억제제, Wilex) PBI-1402 (PMN 촉진제, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (프로테아좀 억제제, Millennium) SRL-172 (T-cell 촉진제, SR Pharma) TLK-286 (글루타티온-S 전이효소 억제제, Telik) PT-100 (성장 인자 아고니스트, Point Therapeutics) Midostaurin (PKC 억제제, Novartis) Bryostatin-1 (PKC 촉진제, GPC Biotech) CDA-II (세포자멸 프로모터, Everlife) SDX-101 (세포자멸 프로모터, Salmedix) Ceflatonin (세포자멸 프로모터, ChemGenex)	억제제, Yamanouchi) Indisulam (p53 촉진제, Eisai) Aplidin (PPT 억제제, PharmaMar) Rituximab (CD20 항체, Genentech) Gemtuzumab (CD33 항체, Wyeth Ayerst) PG2 (조혈세포 프로모터, Pharmagenesis) Immunol™ (트리클로산 구강세정제, Endo) Triacetyluridine(우리딘 프로드러그, Wellstat) SN-4071 (육종 제제, Signature BioScience) TransMID-107™ (항독소, KS Biomedix) PCK-3145 (세포자멸 프로모터, Procyon) Doranidazole (세포자멸 프로모터, Pola) CHS-828 (세포독성제, Leo) 트랜스-레티닌산 (분화제, NIH) MX6 (세포자멸 프로모터, MAXIA) Apomine (세포자멸 프로모터, ILEX Oncology) Urocidin (세포자멸 프로모터, Bioniche) Ro-31-7453 (세포자멸 프로모터, La Roche) Brostallicin (세포자멸 프로모터, Pharmacia)

[0239]

[0240] 상기 유형의 병용 치료는 개개의 치료 성분을 동시, 순차 또는 개별 조제하는 것으로 달성될 수 있다. 이러한 유형의 병용 제품은 본 발명에 따른 화합물을 활용한다.

[0241] 나아가, 본 발명은 하기 군으로부터 선택된 화합물, 및 그 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 상기 화합물 중 하나 이상을 포함하는 약제, 및 종양, 암 및 암 질환의 치료용 약제의 제조를 위한 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0242]

번호	명명 및/또는 구조
"D1"	3-{1-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-3-일}벤즈아미드
"D2"	3-{1-[3-(5-이소프로폭시피리미딘-2-일)벤질]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴
"D3"	3-{1-[3-(5-메톡시피리미딘-2-일)벤질]-6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-3-일}벤조니트릴
"D4"	2-{3-[5-(2-메톡시에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-[1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일]-2H-피리다진-3-온
"D5"	5-(1-{3-[5-(3-디메틸아미노프로폭시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)-2-플루오로벤조니트릴
"D6"	3-(1-{3-[5-(2-히드록시-3-메틸아미노프로폭시)피리미딘-2-일]-벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"D7"	3-(1-{3-[5-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸프로폭시)피리미딘-2-일]-벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"D8"	2-{3-[5-(2-디메틸아미노에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온
"D9"	2-{3-[5-(2,3-디히드록시프로폭시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온
"D10"	3-(1-{3-[5-(2,3-디히드록시프로폭시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"D11"	3-(1-{3-[5-(2-아미노에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴
"D12"	2-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온

[0243]

[0244] MET 키나아제의 억제제인 화합물 D1-D12 는 식 I 의 화합물과 같이 필적할만한 특성을 나타내고, 식 I 의 화합물에 대해 또한 기재되어 있는 질환의 치료를 위해 사용할 수 있다.

[0245] **어세이**

[0246] 실시예에 기재된 식 I 의 화합물을 하기에 기재된 어세이로 테스트하여 이것이 키나아제 억제 활성을 가짐을 발견하였다. 다른 어세이는 문헌에 공지되어 있으며, 당업자는 용이하게 이를 수행할 수 있다 (예를 들어, Dhana-bal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538-549 참조).

[0247] **Met 키나아제 활성도의 측정**

[0248] 제조자의 데이터 (Met, active, upstate, 카탈로그 번호 14-526) 에 따라, Met 키나아제를 곤충 세포 (Sf21; S. frugiperda) 에서의 단백질 생성 및 후속적인 친화-크로마토그래피 정제를 목적으로 바큘로바이러스 발현 벡터에서 "N-말단 6His-태깅된" 재조합 인간 단백질로서 발현시킨다.

[0249] 키나아제 활성도는 각종 사용가능한 측정 시스템을 이용해 측정할 수 있다. 신틸레이션 근접 방법 (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), 플래시플레이트 방법 또는 필터 결합 테스트에서는, 방사성 표지된 ATP (^{32}P-ATP, ^{33}P-ATP) 를 이용해 기질인 단백질 또는 펩티드의 방사성 인산화를 측정한다. 억제성 화합물이 존재하는 경우에는, 방사성 신호가 감소되어 검출될 수 있거나 또는 전혀 검출될 수 없다.

또한, 균일한 시간차 형광 공명 에너지 전이 (HTR-FRET) 및 형광편광 (FP) 기법을 어세이 방법으로 사용할 수 있다 (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

[0250] 기타 비방사능 ELISA 어세이 방법에서는 특이 포스포-항체 (phospho-AB) 를 이용한다. 포스포-항체는 오직 인산화된 기질에만 결합한다. 이러한 결합은 2 차 과산화효소-콘쥬게이션된 항체를 이용하는 화학발광을 통해 검출할 수 있다 (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

[0251] 플래시플레이트 방법 (Met 키나아제)

[0252] 사용된 테스트 플레이트는 Perkin Elmer 의 96-웰 Flashplate^{R} 마이크로티터 플레이트 (카탈로그 번호 SMP200) 이다. 하기에 기재된 키나아제 반응의 구성요소를 어세이 플레이트 내로 피펫팅한다. Met 키나아제 및 기질인 폴리 Ala-Glu-Lys-Tyr (pAGLT, 6:2:5:1) 를 3 시간 동안 실온에서 방사성 표지된 ^{33}P-ATP 와 함께 테스트 성분의 존재 및 부재하에서 총부피 100 μl 로 인큐베이션한다. 반응을 150 μl 의 60 mM EDTA 용액을 이용해 종결한다. 추가 30 분 동안 실온에서 인큐베이션 후, 상층액을 흡입으로 여과해내고, 웰을 각 회마다 200 μl 의 0.9% NaCl 용액으로 3 회 세정한다. 신틸레이션 측정 기기 (Topcount NXT, Perkin-Elmer) 를 이용해 결합 방사성의 측정을 실시한다.

[0253] 사용된 최고조 값은 억제제-부재 키나아제 반응에서다. 이는 약 6000-9000 cpm 범위여야 한다. 사용된 약리학적 0 값은 최종 농도가 0.1 mM 인 스타우로스포린 (staurosporin) 이다. 억제값 (IC50) 은 RS1_MTS 프로그램을 이용해 결정한다.

[0254] 웰 당 키나아제 반응 조건:

[0255] 어세이 완충액 30 μl

[0256] 10% 의 DMSO 함유 어세이 완충액 중 테스트될 성분 10 μl

[0257] ATP (최종 농도 1 μM 콜드 (cold), 0.35 μCi 의 ^{33}P-ATP) 10 μl

[0258] 어세이 완충액 중 Met 키나아제/기질 혼합물 50 μl;

[0259] (10 ng 의 효소/웰, 50 ng 의 pAGLT/웰)

[0260] 사용되는 용액:

[0261] - 어세이 완충액:

[0262] 50 mM HEPES

[0263] 3 mM 염화마그네슘

[0264] 3 μM 나트륨 오르토바나데이트

[0265] 3 mM 염화망간 (II)

[0266] 1 mM 디티오트레이톨 (DTT)

[0267] pH = 7.5 (수산화나트륨을 이용하여 세팅함)

[0268] - 정지액:

[0269] 60 mM Titriplex III (EDTA)

[0270] - ^{33}P-ATP: Perkin-Elmer;

[0271] - Met 키나아제: Upstate, 카탈로그 번호 14-526, Stock 1 μg/10 μl; 특이적 활성 954 U/mg;

[0272] - Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6 : 2 : 5 : 1 : Sigma 카탈로그 번호 P1152

[0273] 생체 내 시험 (도 1/1)

[0274] 실험 절차: 암컷 Balb/C 마우스 (사육자: Charles River Wiga) 를 생후 5 주된 것으로 입수하였다. 이들을 우리의 사육 조건에 따라 7 일 동안 순응시켰다. 이어서, 각 마우스의 골반 부위에 100 μl 의 PBS (Ca++ 및 Mg++ 부재) 중의 4 백만 개의 TPR-Met/NIH3T3 세포를 피하로 주입하였다. 5 일 후, 상기 동물들을 각 군

의 9 마리 마우스의 평균 종양 부피가 110 μl (범위: 55 - 165) 가 되도록, 3 개의 군으로 무작위 추출하였다. 100 μl 의 비히클 (0.25% 메틸셀룰로오스/100 mM 아세테이트 완충액, pH 5.5) 을 대조군에게 매일 투여하고, 상기 비히클 중에 용해된 200 mg/kg 의 "A56" 또는 "A91" (마찬가지로 부피는 100 μl/동물) 을 처리군에게 매일 투여하였다 (각 경우, 위삽입관을 통해 투여함). 9 일 후, 상기 대조군이 평균 부피 1530 μl 를 갖게 되었고, 실험을 종결하였다.

[0275] 종양 부피의 측정: 버니어 캘리퍼 (Vernier calliper) 를 사용하여 길이 (L) 및 너비 (B) 를 측정하고, 상기 종양 부피를 식 L × B × B/2 로부터 산출하였다.

[0276] 사육 조건: 케이지 당 4 또는 5 마리, 시판되는 마우스 사료 (Sniff) 로 급식함.

[0277] 화합물 "A18" 및 "A22" 는 상당한 항종양 작용을 갖는다.

[0278] 상기 및 하기에 모든 온도는 ℃ 를 나타낸다. 하기 실시예에서, "종래의 워크-업 (work-up)" 은 하기를 의미한다: 필요시 물을 첨가하고, 필요시 최종 생성물의 구성에 따라 pH 를 2 내지 10 의 수치로 조정하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄으로 추출하고, 상을 분리하고, 유기상을 황산나트륨상에서 건조 및 증발시키고, 그 잔류물을 실리카겔상의 크로마토그래피에 의해 및/또는 결정화에 의해 정제함. 실리카겔상의 Rf 수치; 용리액: 에틸 아세테이트/메탄올 9:1.

[0279] 질량 분석법 (MS): EI (전자 충격 이온화) M^+

[0280] FAB (고속 원자 충격법) $(M+H)^+$

[0281] ESI (전자분무 이온화) $(M+H)^+$

[0282] APCI-MS (대기압 화학적 이온화-질량 분석기) $(M+H)^+$.

[0283] 질량 분석법 (MS): EI (전자 충격 이온화) M^+

[0284] FAB (고속 원자 충격법) $(M+H)^+$

[0285] ESI (전자분무 이온화) $(M+H)^+$

[0286] APCI-MS (대기압 화학적 이온화-질량 분석기) $(M+H)^+$.

[0287] M.p. = 융점

[0288] **HPLC/MS 방법**

[0289] 3 μ 실리카-로드 컬럼 (20 에서 100% 로 물/아세토니트릴/0.01% 의 트리플루오로아세트산 210 초 구배, 유속 2.2 ml/분 및 220 nm 에서의 검출) 으로 수행한다.

[0290] **HPLC 분석 (방법 A)**

[0291] 컬럼: Chromolith RP18e 100*3 mm

[0292] 유속: 2 ml/분

[0293] 용매 A: H_2O + 0.1% 의 트리플루오로아세트산

[0294] 용매 B: 아세토니트릴 + 0.1% 의 트리플루오로아세트산

[0295] 구배 5 분

[0296] 0-4 분: 99:1 -> 1:99

[0297] 4-5 분: 1:99 - 1:99

[0298] **HPLC 분석 (방법 B)**

[0299] 컬럼: Chromolith RP18e 100*3 mm

[0300] 유속: 2 ml/분

[0301] 99:01 - 0:100 물 + 0.1% (부피) 의 TFA : 아세토니트릴 + 0.1% (부피) 의 TFA

[0302] 0.0 에서 0.2 분: 99:01

[0303] 0.2 에서 3.8 분: 99:01--> 0:100

[0304] 3.8 에서 4.2 분: 0:100

[0305] 파장: 220 nm

[0306] **HPLC 분석 (방법 C)**

[0307] 컬럼: Chromolith RP18e 100*3 mm

[0308] 유속: 2 ml/분

[0309] 99:01 - 0:100 물 + 0.01% (부피) 의 포름산 : 아세토니트릴 + 0.01% (부피) 의 포름산

[0310] 0.0 에서 0.2 분: 99:01

[0311] 0.2 에서 3.8 분: 99:01--> 0:100

[0312] 3.8 에서 4.2 분: 0:100

[0313] 파장: 220 nm

[0314] **HPLC 분석 (방법 D)**

[0315] 컬럼: Chromolith RP18e 100*3 mm

[0316] 유속: 2 ml/분

[0317] 99:01 - 0:100 물 + 0.05% (부피) 의 포름산 : 아세토니트릴 + 0.05% (부피) 의 포름산

[0318] 0.0 에서 0.2 분: 99:01

[0319] 0.2 에서 3.8 분: 99:01--> 0:100

[0320] 3.8 에서 4.2 분: 0:100

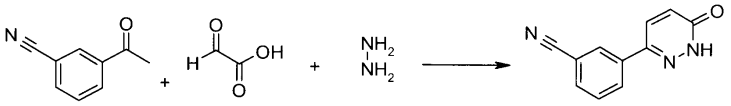
[0321] 파장: 220 nm

[0322] 분으로 나타낸 체류 시간 Rt [min].

[0323] **피라디지논 출발 화합물의 제조의 예**

[0324] 피리다지논은 일반적으로 문헌 [W. H. Coates, A. McKillop, Synthesis 1993, p. 334] 로부터의 방법에 의해 제조된다.

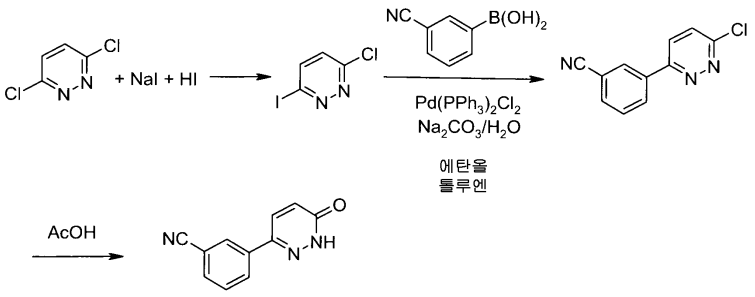
[0325] 그 예는 3-(6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴의 합성이다:

[0326] 

[0327] 927 g (10.6 mol) 의 글리옥실산 1 수화물을 1.5 l 의 아세트산 중의 1278 g (8.80 mol) 의 3-아세틸벤조니트릴의 용액에 분할하여 도입시킨다. 수득한 용액을 95 ℃ 에서 18 시간 동안 가열한다. 상기 혼합물을 30 ℃ 로 냉각시킨 후, 7 l 의 물 및 899 ml (18.5 mol) 의 수산화히드라지늄을 첨가한다. 반응 혼합물을 95 ℃ 에서 4 시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 60 ℃ 로 냉각시키고, 수득한 침전물을 흡입으로 여과해내고, 5 l 의 물 및 2 l 의 아세톤으로 세정한다. 그 잔류물을 5 l 의 아세톤 중에서 가열비등시키고, 고온에서 흡입으로 여과해낸다. 5 l 의 아세트산을 그 잔류물에 첨가하고, 상기 혼합물을 90 ℃ 에서 2 시간 동안 교반하에 가열한다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 그 잔류물을 흡입으로 여과해내고, 아세톤으로 세정한다. 그 잔류물을 5 l 의 아세트산으로 90 ℃ 로 다시 가열하고, 실온으로 냉각하고, 흡입으로 여과해

내고, 아세톤으로 세정한다. 그 잔류물을 진공에서 건조시킨다: 베이지색 결정으로서의 3-(6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴; ESI 198.

[0328] 일부 피리다지논을 문헌 [A. J. Goodman et al., Tetrahedron 55 (1999), 15067-15070] 에 따라 제조할 수 있다. 그 예는 3-(6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴의 대안 합성이다:



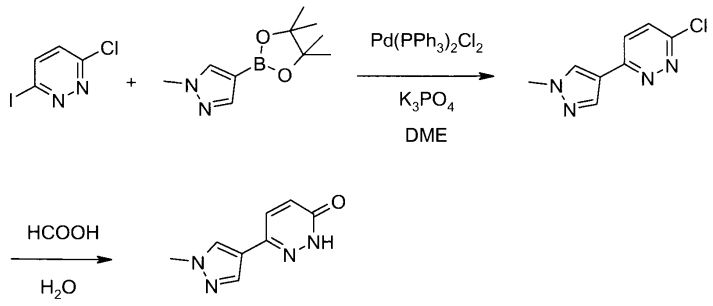
[0329]

[0330] 2.70 kg (18.0 mol) 의 요오드화나트륨을 5.0 l 의 물 및 11.3 l 의 57% 수성 요오드화수소산 (75.2 mol) 의 혼합물에 실온에서 적가한다. 이어서, 2.00 kg (13.4 mol) 의 3,6-디클로로피리다진을 20 ℃ 로 유지시킨 용액에 적가한다. 반응 혼합물을 20 ℃ 에서 18 시간 동안 교반한다. 10 l 의 tert-부틸 메틸 에테르 및 4 l 의 물을 반응 혼합물에 첨가한다. 유기상을 분리해내고, 물 및 아황산나트륨 수용액으로 세정한다. 유기상을 농축시키고, 헵탄을 첨가하고, 수득한 고체를 흡입으로 여과해내고, 헵탄으로 세정한다. 그 잔류물을 진공에서 건조시킨다: 무색의 잎 형상 결정으로서의 3-클로로-6-요오도피리다진; ESI 241.

[0331] 1 ml 의 물 중의 212 mg (2.0 mmol) 의 탄산나트륨의 용액을 질소하에 유지시킨 1 ml 의 톨루엔 중의 240 mg (1.00 mmol) 의 3-클로로-6-요오도피리다진의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 80 ℃ 로 가열한다. 이어서, 7.0 mg (0.010 mmol) 의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드를 첨가하고, 147 mg (1.00 mmol) 의 3-시아노벤젠보론산의 용액을 적가한다. 반응 혼합물을 80 ℃ 에서 18 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물을 첨가하고, 고체를 흡입으로 여과해내고, 물로 세정한다. 그 잔류물을 진공에서 건조시킨다: 무색 결정으로서의 3-(6-클로로피리다진-3-일)벤조니트릴; ESI 216.

[0332] 0.5 ml 의 아세트산 중의 85 mg (0.396 mol) 의 3-(6-클로로피리다진-3-일)벤조니트릴의 현탁물을 80 ℃ 로 가열하고, 상기 온도에서 24 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물을 첨가하고, 고체를 흡입으로 여과해낸다. 그 잔류물을 물로 세정하고, 진공에서 건조시킨다: 무색 결정으로서의 3-(6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴.

[0333] 일부 피리다지논을 하기 방법에 의해 제조한다. 그 예는 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온의 합성이다:



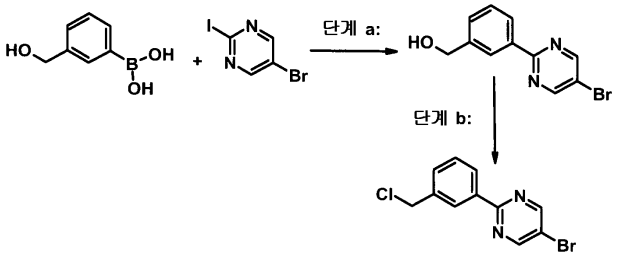
[0334]

[0335] 705 g (3.39 mol) 의 1-메틸-1H-피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르 및 1.44 kg 의 인산삼칼륨 3 수화물을 3.8 l 의 1,2-디메톡시에탄 중의 815 g (3.39 mol) 의 3-클로로-6-요오도피리다진의 용액에 첨가한다. 수득한 현탁물을 80 ℃ 로 질소하에서 및 교반하에 가열하고, 59.5 g (85 mmol) 의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드를 첨가한다. 반응 혼합물을 80 ℃ 에서 3 시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 9 l 의 물을 첨가한다. 수득한 침전물을 흡입으로 여과해내고, 물로 세정하고, 진공에서 건조시킨다: 갈색 결정으로서의 3-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리다진; ESI 195.

[0336] 1.86 l 의 포름산 및 2.61 l 의 물의 혼합물 중의 615 g (2.90 mol) 의 3-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피

리다진의 현탁물을 80 ℃ 로 교반하에 가열하고, 상기 온도에서 28 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 소량의 활성탄을 첨가하고, 고체를 흡입으로 여과해낸다. 빙냉하에 40% 수산화나트륨 수용액을 사용하여 그 여과물을 pH 7 로 조정하고, 6 ℃ 에서 16 시간 동안 둔다. 수득한 침전물을 흡입으로 여과해내고, 물로 세정하고, 진공에서 건조시킨다: 무색 결정으로서의 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온; ESI 177.

[0337] 5-브로모-2-(3-클로로메틸페닐)피리미딘의 제조:



[0338]

[0339] 단계 a:

[0340] 750 mg (0.65 mmol) 의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐을 질소하에 유지시킨 120 ml 의 디옥산 및 14 ml 의 물 중의 6.11 g (21.5 mmol) 의 5-브로모-2-요오도피리미딘, 3.91 g (25.7 mmol) 의 3-(히드록시메틸)벤젠보론산 및 9.11 g (42.9 mmol) 의 인산삼칼륨 3 수화물의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 90 ℃ 에서 18 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, *tert*-부틸 메틸 에테르 및 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 규조토를 통해 여과한다. 그 여과물의 유기상을 분리해내고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다. 그 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 갖는 실리카-겔 컬럼에서 크로마토그래피한다:

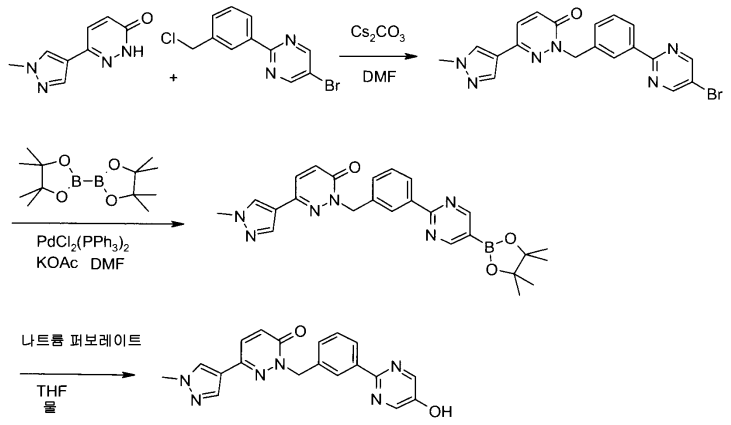
[0341] 생성물: 2.49 g; 융점 114-117 ℃, ESI: 265, 267 (M+H), HPLC: 체류 시간 = 2.51 분 (방법 B).

[0342] 단계 b:

[0343] 80 g (302 mmol) 의 [3-(5-브로모피리미딘-2-일)페닐]메탄올을 300 ml 의 디클로로메탄 중에 현탁시키고, 33 ml (453 mmol) 의 티오닐 클로라이드를 냉각하에 서서히 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한다. 용매를 증류해내고, 톨루엔으로 3 회 공-증발시키고, 디에틸 에테르로 교반한다:

[0344] 엷은-황색 결정, 융점 146-148 ℃, HPLC: 체류 시간 = 3.15 분 (방법 B).

[0345] 2-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온의 제조:



[0346]

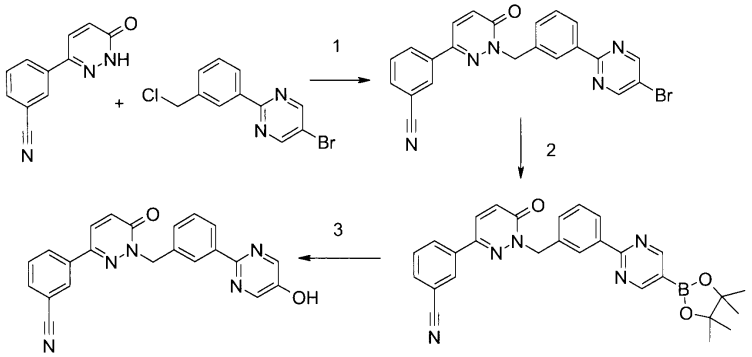
[0347] 12.4 g (43.6 mmol) 의 5-브로모-2-(3-클로로메틸페닐)피리미딘 및 14.2 g (43.6 mmol) 의 탄산세슘을 90 ml 의 DMF 중의 7.68 g (43.6 mmol) 의 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온의 현탁물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 400 ml 의 물에 첨가한다. 형성된 침전물을 흡입으로 여과해내고, 물로 세정하고, 진공에서 건조시킨다: 황갈색 결정으로서의 2-[3-(5-브로모피리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온; 융점 184 ℃; ESI 423, 425.

[0348] 10.9 g (42.9 g) 의 비스(피나콜라토)디보론 및 9.72 g (99.0 mmol) 의 칼륨 아세테이트를 65 ml 의 DMF 중의 14.0 g (33.0 mmol) 의 2-[3-(5-브로모피리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온의 현탁물에 첨가하고, 상기 혼합물을 질소하에 70 ℃ 로 가열한다. 상기 혼합물을 상기 온도에서 15 분 동안 교반한 후, 695 mg (0.99 mmol) 의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소하에 70 ℃ 에서 18 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 및 디클로로메탄을 첨가하고, 상기 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 유기상을 분리해낸다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시키고, 그 잔류물을 2-프로판올로부터 재결정화한다: 회색 결정으로서의 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-{3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온; 융점 204 ℃;

[0349] ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ [ppm] = 1.34 (s, 12H), 3.87 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.45 (bs, 1H), 9.01 (s, 2H).

[0350] 8.50 g (85.1 mmol) 의 나트륨 퍼보레이트를 55 ml 의 THF 및 55 ml 의 물 중의 13.4 g (28.4 mmol) 의 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-{3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온의 현탁물에 빙냉하에 적가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 흡입으로 규조토를 통해 여과해낸다. 그 여과물을 진공에서 원래 부피의 약 반이 되도록 증발시키고, 2 N 염산을 사용하여 pH 1 로 조정한다. 형성된 침전물을 흡입으로 여과해내고, 물로 세정하고, 진공에서 건조시킨다: 엷은-베이지색 결정으로서의 2-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온; 융점 239 ℃; ESI 361.

[0351] 3-{1-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴의 제조:



[0352]

[0353] 단계 1:

[0354] 61.13 g 의 3-시아노페닐피리다지논 (0.31 mol) 및 87.9 g 의 5-브로모-2-(3-클로로메틸페닐)피리미딘 (0.31 mol) 을 불활성-기체 분위기하에 1000 ml 1-구 플라스크 내 610 ml 의 DMF 중에 용해시킨 후, 111.11 g 의 탄산세슘 (0.34 mol) 을 첨가한다. 반응 혼합물을 40 ℃ 에서 72 시간 동안 교반한다. 워크-업을 위하여, 상기 혼합물을 600 ml 의 물로 교반하에 희석하고, 형성된 침전물을 풍부한 물 및 소량의 메탄올로 세정하고, 1 kg 의 실리카 겔에서 크로마토그래피한다. 생성물 분획을 수합하고, 회전식 증발기에서 증발건조시키고, 생성물을 소량의 메탄올로 슬러리화하고, 흡입으로 여과해내고, 70 ℃ 에서 진공에서 건조시킨다; 융점 178-9 ℃.

[0355] 단계 2:

[0356] 35.57 g 의 3-{1-[3-(5-브로모피리미딘-2-일)벤질]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴 (0.08 mol), 26.43 g 의 비스(피나콜라토)디보레이트 (0.104 mol) 및 23.75 g 의 칼륨 아세테이트 (0.240 mol) 를 165 ml 의 abs. DMF 중에 N_2 분위기하에 500 ml 3-구 플라스크 내에서 현탁시키고, 70 ℃ 로 교반하에 가열한 후, 1.686 g 의 $(PPh_3)_2PdCl_2$ (2.4 mmol) 를 첨가하고, 반응물 배치 (batch) 를 70 ℃ 에서 6 시간 동안 교반하는데, 그 시간 동안 진갈색 용액이 형성된다. 워크-업을 위하여, 반응 혼합물을 600 ml 의 물로 실온에서 교반하에 희석하고, 형성된 침전물을 흡입으로 여과해낸다. 형성된 침전물을 500 ml 의 디클로로메탄 중에서 취하고, 200 ml 의 물로 2 회 쉐이킹 (shaking) 하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발건조시킨다. 그 잔류물을 200 ml 의 아세톤 중에서 슬러리화하고, 흡입으로 여과해내고, 소량의 아세톤으로 세정한다, 융

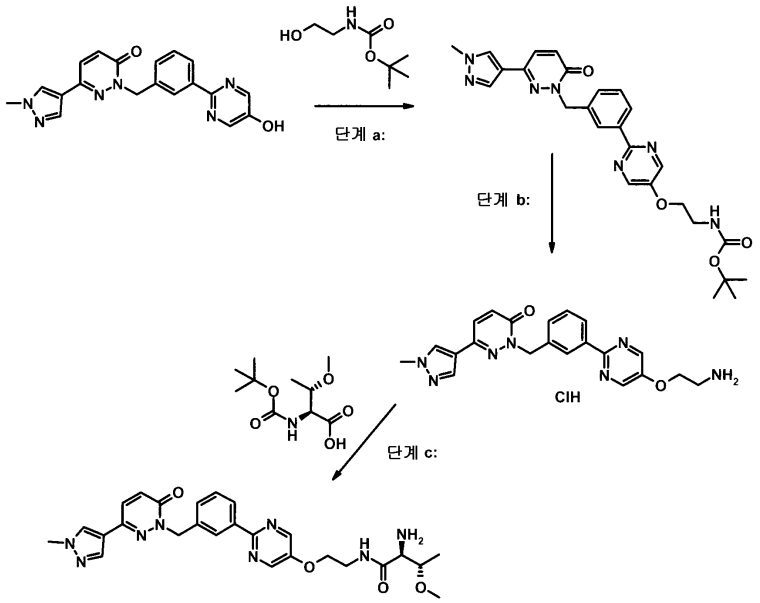
점 203-5 ℃.

[0357] 단계 3:

[0358] 220 ml 의 THF 및 220 ml 의 물의 혼합물 중의 50.46 g 의 3-(6-옥소-1-{3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-일]벤질}-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 (102.7 mmol) 및 33.81 g 의 나트륨 퍼보레이트 4 수화물 (339 mmol) 을 1000 ml 1-구 플라스크에서 혼합하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하는데, 그 시간 동안 엷은 침전물이 침전된다. 반응 혼합물을 800 ml 의 디클로로메탄으로 희석하고, 500 ml 의 염화암모늄 포화 수용액으로 쉐이킹하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 회전식 증발기에서 증발건조시킨다. 그 잔류물을 메탄올 중에서 슬러리화하고, 흡입으로 여과해내고, 디에틸 에테르로 세정한다, 융점 245-8 ℃.

[0359] **실시예**

[0360] (2S,3S)-2-아미노-3-메톡시-N-[2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]부티르아미드 ("A1") 의 제조



[0361]

[0362] 단계 a:

[0363] 721 mg (2 mmol) 의 2-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온을 10 ml 의 DMF 중에 용해시키고, 1 g (3 mmol) 의 중합체-결합된 트리페닐포스핀 (3 mmol/g) 및 347 μl (2.2 mmol) 의 *tert*-부틸 *N*-(2-히드록시에틸)카르바메이트를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 쉐이킹한 후, 705 mg (3 mmol) 의 디-*tert*-부틸 아조디카르복실레이트를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 쉐이킹하고, 추가의 500 mg (1.5 mmol) 의 중합체-결합된 트리페닐포스핀 (3 mmol/g) 및 352 mg (1.5 mmol) 의 디-*tert*-부틸 아조디카르복실레이트를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 쉐이킹한다. 반응 혼합물을 흡입으로 규조토를 통해 여과해내고, 소량의 메탄올로 세정한다. 그 여과물을 증발건조시키고, 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피로 크로마토그래피한다;

[0364] HPLC: 체류 시간 = 2.83 분 (방법 C), ESI: 504 (M+H).

[0365] 단계 b:

[0366] 977 mg (1.94 mmol) 의 *tert*-부틸 [2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]카르바메이트 ("B1") 를 10 ml 의 디옥산 중에 용해시키고, 디옥산 중의 9.7 ml 의 4 N HCl 을 첨가한다. 상기 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 교반하고, 형성된 침전물을 흡입으로 여과해내고, 디옥산으로 헹구고, 진공에서 건조시킨다; HPLC: 체류 시간 = 2.89 분 (방법 C), ESI: 404 (M+H).

[0367] 단계 c:

[0368] 100 mg (0.23 mmol) 의 2-{3-[5-(2-아미노에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온 히드로클로라이드, 58 mg (0.25 mmol) 의 (2S,3S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메톡시부티르산, 66

mg (0.34 mmol) 의 EDCI, 41 mg (0.30 mmol) 의 HOBt 를 2 ml 의 DMF 중에 용해시키고, 76 μl (0.68 mmol) 의 4-메틸모르폴린을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 상기 혼합물을 물로 세정한다. 유기상을 건조시키고, 스트리핑 (stripping) 하여 건조시킨다. 미정제 생성물을 2 ml 의 디옥산 중에 용해시키고, 디옥산 중의 2 ml 의 4 N HCl 을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하고, 증발시키고, 분취 HPLC 로 정제한다;

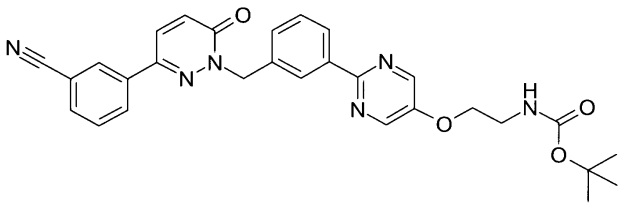
[0369] HPLC: 체류 시간 = 2.03 분 (방법 C), ESI: 519 (M+H). 생성물 "A1" 은 트리플루오로아세테이트의 형태이다;

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.24 – 8.15 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 5.6, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.04 (d, *J* = 3.7, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.3, 3H).

[0370]

[0371] 하기를 "B1" 의 제조와 유사하게 수득한다:

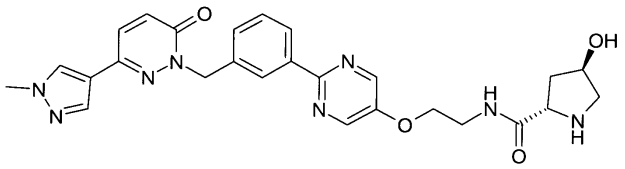
[0372] tert-부틸 [2-(2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]카르바메이트 ("B2")



[0373]

[0374] 하기 화합물을 "A1" 의 제조와 유사하게 합성한다:

[0375] N-[2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]-(2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드 ("A2")



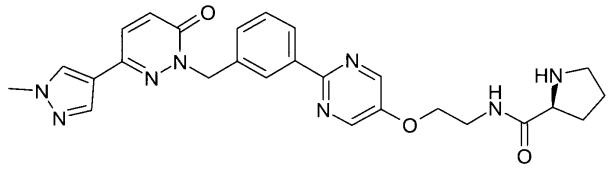
[0376]

[0377] HPLC: 체류 시간 = 1.94 분 (방법 C), ESI: 517 (M+H); 생성물은 트리플루오로아세테이트의 형태이다;

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.45 (dt, *J* = 7.6, 15.0, 2H), 7.05 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.80 – 4.45 (b, 1H), 4.22 (t, *J* = 5.7, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (t, *J* = 8.2, 1H), 3.49 (dd, *J* = 5.7, 11.5, 3H), 2.76 (dd, *J* = 7.6, 15.1, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.72 – 1.58 (m, 1H).

[0378]

[0379] N-2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]-(S)-피롤리딘-2-카르복사미드 ("A3")



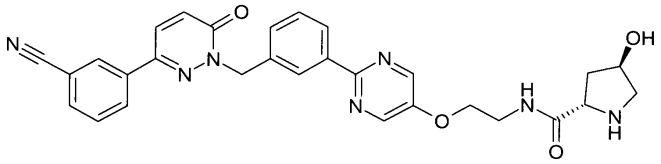
[0380]

[0381] HPLC: 체류 시간 = 2.00 분 (방법 C), ESI: 501 (M+H); 생성물은 트리플루오로아세테이트의 형태이다;

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.64 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 5.6, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (dd, *J* = 5.5, 8.8, 1H), 3.50 (d, *J* = 5.9, 2H), 2.81 (ddd, *J* = 3.7, 10.2, 16.6, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.66 – 1.51 (m, 3H).

[0382]

[0383] N-[2-(2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]-(2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드 ("A4")



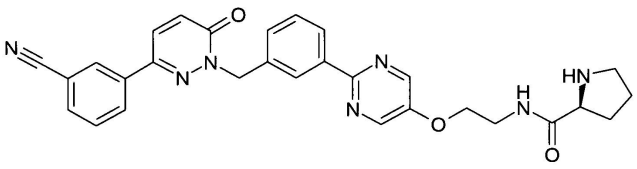
[0384]

[0385] HPLC: 체류 시간 = 2.41 분 (방법 B), ESI: 538 (M+H); 생성물은 트리플루오로아세테이트의 형태이다;

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 9.65 (s, 1H), 8.85 (t, 1H), 8.63-8.74 (m, 3H), 8.38 (d, *J* = 8.6, 2H), 8.25 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 7.29 – 6.99 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.27 (m, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.04 - 3.13 (m, 1H), 2.33 – 2.17 (m, 1H), 2.00 – 1.80 (m, 1H).

[0386]

[0387] N-[2-(2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]-(S)-피롤리딘-2-카르복사미드 ("A5")



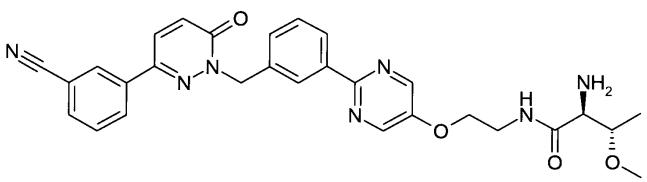
[0388]

[0389] HPLC: 체류 시간 = 2.47 분 (방법 B), ESI: 522 (M+H); 생성물은 트리플루오로아세테이트의 형태이다;

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 9.28 (s, 1H), 8.79 (t, *J* = 5.5, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.55 (b, 1H), 8.38 (d, *J* = 9.3, 2H), 8.28 – 8.21 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 9.7, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.33 – 4.24 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.65 – 3.51 (m, 2H), 3.32 – 3.11 (m, 1H), 2.26 (dt, *J* = 10.4, 22.4, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 3H).

[0390]

[0391] (2S,3S)-2-아미노-N-[2-(2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]-3-메톡시부티르아미드 ("A6")



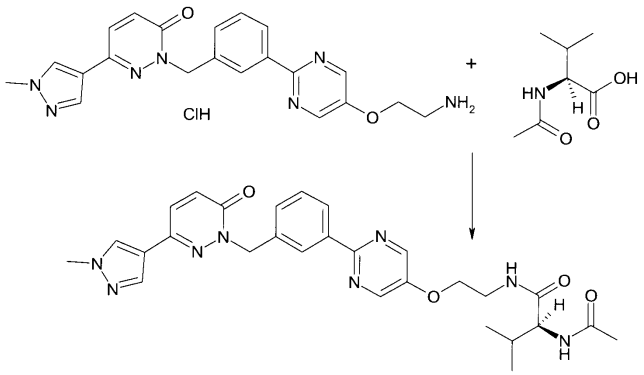
[0392]

[0393] HPLC: 체류 시간 = 2.47 분 (방법 B), ESI: 540 (M+H); 생성물은 트리플루오로아세테이트의 형태이다;

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.81 (t, *J* = 5.5, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.38 (d, *J* = 10.3, 2H), 8.28 – 8.22 (m, 2H), 8.12 – 8.22 (m, 4H), 7.92 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 9.8, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.62 – 3.47 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.2, 3H).

[0394]

[0395] (S)-2-아세틸아미노-3-메틸-N-[2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]부티르아미드 ("A7") 의 제조



[0396]

[0397] 100 mg (0.23 mmol) 의 2-{3-[5-(2-아미노에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온 히드로클로라이드, 43 mg (0.25 mmol) 의 (S)-2-아세틸아미노-3-메틸부티르산, 66 mg (0.34 mmol) 의 EDCI, 41 mg (0.30 mmol) 의 HOBt 를 2 ml 의 DMF 중에 용해시키고, 76 μl (0.68 mmol) 의 4-메틸모르폴린을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 물을 첨가하고, 그 침전물을 메탄올 및 디클로로메탄으로 교반한다. 생성물을 진공에서 건조시킨다.

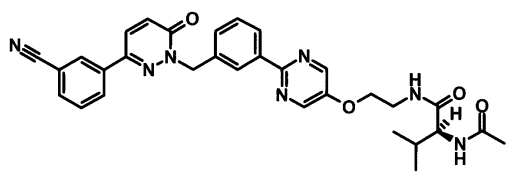
[0398] HPLC: 체류 시간 = 2.37 분 (방법 B), ESI: 545 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.62 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.19 – 8.25 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.9, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.21 (t, *J* = 5.5, 2H), 4.16 – 4.04 (m, 1H), 3.58 – 3.37 (m, 2H), 1.91 (dt, *J* = 6.6, 13.6, 1H), 1.85 (s, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.8, 6H).

[0399]

[0400] 하기를 유사하게 수득한다:

[0401] (S)-2-아세틸아미노-N-[2-(2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)에틸]-3-메틸부티르아미드 ("A8")



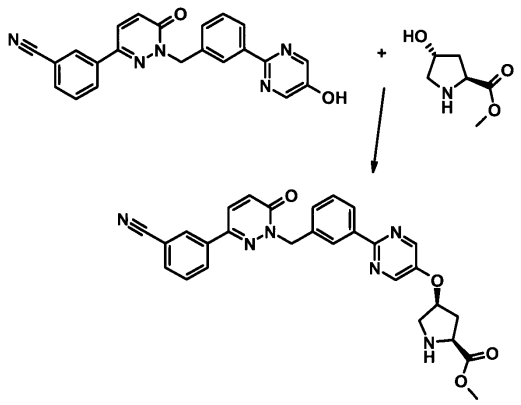
[0402]

[0403] HPLC: 체류 시간 = 2.76 분 (방법 B), ESI: 566 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.65 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.2, 2H), 8.17 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.7, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 9.7, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.15 (d, *J* = 7.0, 1H), 3.43-3.61 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.6, 6H).

[0404]

[0405] 메틸 (2S,4S)-4-(2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)피롤리딘-2-카르복실레이트 ("A9") 의 제조

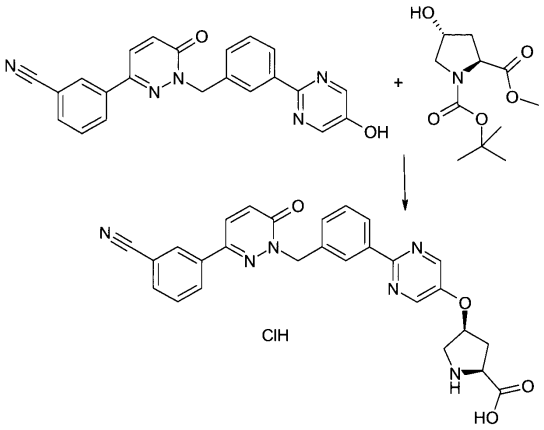


[0406]

[0407] 191 mg (0.5 mmol) 의 3-{1-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴을 6 ml 의 DMF 중에 용해시키고, 250 mg (0.75 mmol) 의 중합체-결합된 트리페닐포스핀 (3 mmol/g) 및 80 mg (0.55 mmol) 의 메틸 (2*S*,4*R*)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 쉐이킹한 후, 176 mg (0.75 mmol) 의 디-*tert*-부틸 아조디카르복실레이트를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 쉐이킹하고, 추가의 250 mg (0.75 mmol) 의 중합체-결합된 트리페닐포스핀 (3 mmol/g) 및 176 mg (0.75 mmol) 의 디-*tert*-부틸 아조디카르복실레이트를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 쉐이킹한다. 반응 혼합물을 흡입으로 규조토를 통해 여과해내고, 소량의 아세토니트릴로 세정한다. 그 여과물을 증발건조시키고, 분취 HPLC 로 정제한다.

[0408] HPLC: 체류 시간 = 2.53 분 (방법 B), ESI: 509 (M+H); 생성물은 트리플루오로아세테이트의 형태이다.

[0409] (2S,4S)-4-(2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)피롤리딘-2-카르복실산 ("A10") 의 제조



[0410]

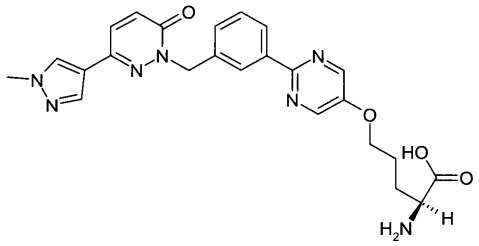
[0411] 200 mg (0.52 mmol) 의 3-{1-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴을 6 ml 의 DMF 중에 용해시키고, 262 mg (0.79 mmol) 의 중합체-결합된 트리페닐포스핀 (3 mmol/g) 및 146 mg (0.58 mmol) 의 (2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-*tert*-부틸 에스테르를 첨가한다. 반응

혼합물을 실온에서 15 분 동안 쉐이킹한 후, 185 mg (0.79 mmol) 의 디-*tert*-부틸 아조디카르복실레이트를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 쉐이킹하고, 추가의 262 mg (0.79 mmol) 의 중합체-결합된 트리페닐포스핀 (3 mmol/g) 및 185 mg (0.79 mmol) 의 디-*tert*-부틸 아조디카르복실레이트를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 쉐이킹한다. 반응 혼합물을 흡입으로 규조토를 통해 여과해내고, 에틸 아세테이트로 세정한다. 에틸 아세테이트를 그 여과물에 첨가한 후, 1 N HCl 및 탄산수소나트륨 포화 용액으로 세정하고, 분취 HPLC 로 정제한다. 디옥산 중의 1 ml 의 4 N HCl 을 그 중간체에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하고, 증발시키고, 분취 HPLC 로 정제한다.

[0412] HPLC: 체류 시간 = 2.31 분 (방법 D), ESI: 494 (M+H); 생성물은 트리플루오로아세테이트의 형태이다.

[0413] 하기를 유사하게 제조한다:

[0414] (S)-2-아미노-5-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)펜탄산 ("A11")

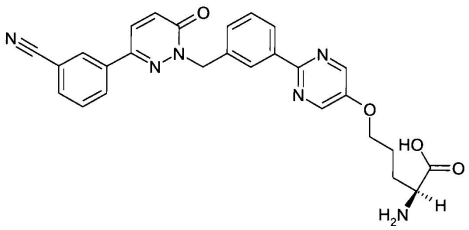


[0415]

[0416] HPLC: 체류 시간 = 2.04 분 (방법 D), ESI: 475 (M+H); 생성물은 트리플루오로아세테이트의 형태이다;

[0417] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.62 (d, *J* = 3.0, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.19 (t, *J* = 6.1, 2H), 3.87 (b, 3H), 3.17 (m, 2H), 1.87 (m, 3H), 1.78 – 1.67 (m, 1H).

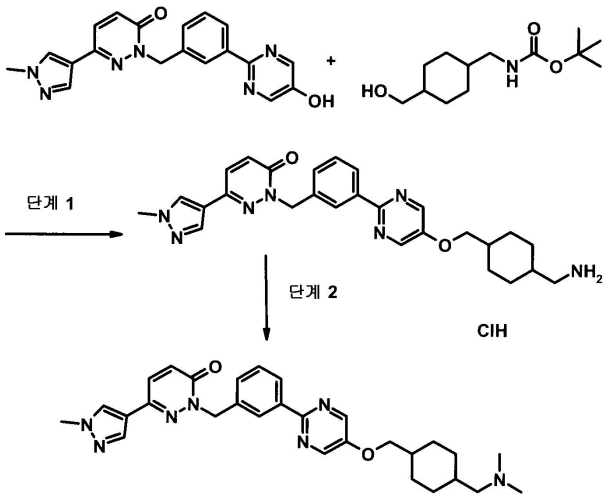
[0418] (S)-2-아미노-5-(2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)펜탄산 ("A12")



[0419]

[0420] HPLC: 체류 시간 = 2.48 분 (방법 D), ESI: 497 (M+H); 생성물은 트리플루오로아세테이트의 형태이다.

[0421] 2-{3-[5-(4-디메틸아미노메틸시클로헥실메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온 ("A13") 의 제조



[0422]

[0423] 단계 1:

[0424] 100 mg (0.28 mmol) 의 2-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온을 6 ml 의 DMF 중에 용해시키고, 277 mg (0.83 mmol) 의 중합체-결합된 트리페닐포스핀 (3 mmol/g) 및 78 mg (0.32 mmol) 의 *tert*-부틸 (4-히드록시메틸시클로헥실메틸)카르바메이트를 첨가한다 (WO2008/040934 와 유사한 제조). 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 쉐이킹한 후, 196 mg (0.83 mmol) 의 디-*tert*-부틸 아조디카르복실레이트를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 쉐이킹하고, 추가의 277 mg (0.83 mmol) 의 중합체-결합된 트리페닐포스핀 (3 mmol/g) 및 196 mg (0.83 mmol) 의 디-*tert*-부틸 아조디카르복실레이트를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 쉐이킹한다. 반응 혼합물을 흡입으로 규조토를 통해 여과해 내고, 에틸 아세테이트로 세정한다. 그 여과물을 증발시키고, 분취 HPLC 로 정제한다. 디옥산 중의 1 ml 의 4 N HCl 을 그 중간체에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하고, 증발시킨다.

[0425] HPLC: 체류 시간 = 2.19 분 (방법 C), ESI: 486 (M+H); 생성물은 히드로클로라이드의 형태이다.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.64 (d, *J* = 9.9, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.96 (b, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.12 (d, *J* = 7.0, 1H), 4.02 (d, *J* = 6.4, 1H), 2.70 - 2.80 (m, 1H), 2.70 – 2.59 (m, 1H), 1.80-1.91 (m, 3H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.42 - 1.62 (m, 4H), 1.13 – 0.93 (m, 2H).

[0426]

[0427] 단계 2:

[0428] 40 mg (0.077 mmol) 의 2-{3-[5-(4-아미노메틸시클로헥실메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온 ("A13a") 을 2 ml 의 포름산 중에 용해시키고, 24 µl (0.31 mmol) 의 포름알데히드 용액 (35%) 을 첨가한다. 반응 혼합물을 100 ℃ 에서 48 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 증발시키고, 분취 HPLC 로 정제한다.

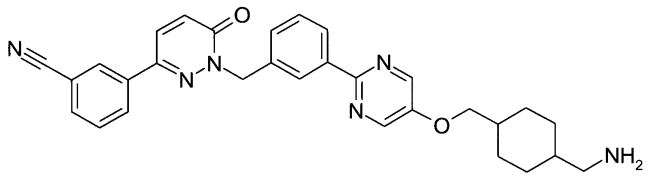
[0429] HPLC: 체류 시간 = 2.25 분 (방법 D), ESI: 514 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.62 (d, *J* = 5.8, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 4.7, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.7, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.09 (d, *J* = 7.0, 1H), 4.00 (d, *J* = 6.3, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 6H), 0.82 - 2.10 (m, 12H).

[0430]

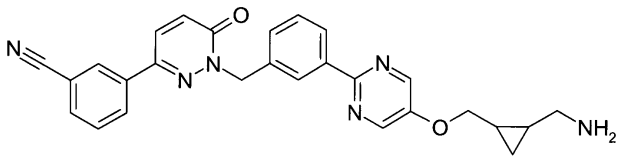
[0431] 하기를 유사하게 제조한다:

[0432] 3-(1-{3-[5-(4-아미노메틸시클로헥실메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("A13b")



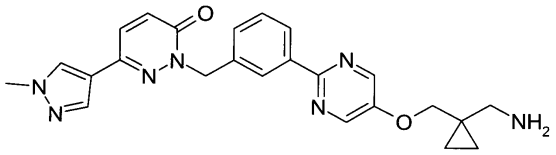
[0433]

[0434] 3-(1-{3-[5-(2-아미노메틸시클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("A13c")



[0435]

[0436] 2-{3-[5-(1-아미노메틸시클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온 ("A14")



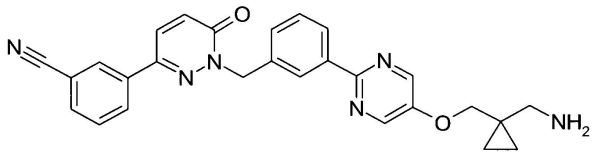
[0437]

[0438] HPLC: 체류 시간 = 2.01 분 (방법 D), ESI: 444 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.64 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.5, 2H), 8.05 (s, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.94 (d, *J* = 5.6, 2H), 0.82 (d, *J* = 6.4, 2H), 0.72 (d, *J* = 5.2, 2H).

[0439]

[0440] 3-(1-{3-[5-(1-아미노메틸시클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("A15")



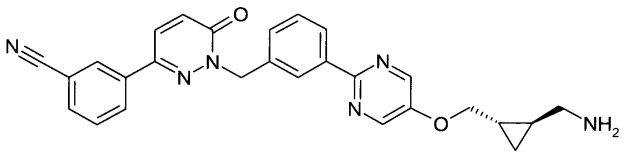
[0441]

[0442] HPLC: 체류 시간 = 2.29 분 (방법 D), ESI: 465 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.33 - 8.41 (m, 3H), 8.22 – 8.26 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 9.7, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 0.65 (q, *J* = 6.5, 2H), 0.61 (q, *J* = 6.5, 2H).

[0443]

[0444] 3-(1-{3-[5-((1S,2S)-2-아미노메틸시클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("A16")



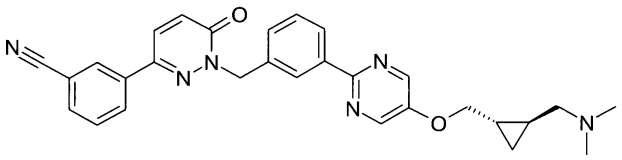
[0445]

[0446] HPLC: 체류 시간 = 2.29 분 (방법 D), ESI: 465 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.62 (d, *J* = 7.4, 2H), 8.42 – 8.30 (m, 3H), 8.21-8.27 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.44 – 7.51 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 9.8, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.16 (dd, *J* = 6.5, 10.4, 1H), 4.00 (dd, *J* = 7.4, 10.5, 1H), 2.67 (d, *J* = 7.1, 2H), 1.26 (s, 1H), 1.05 (s, 1H), 0.69 – 0.57 (m, 2H).

[0447]

[0448] 3-(1-{3-[5-((1S,2S)-2-디메틸아미노메틸시클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("A17")



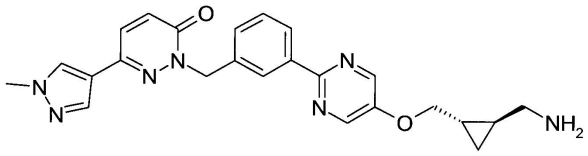
[0449]

[0450] HPLC: 체류 시간 = 2.34 분 (방법 D), ESI: 493 (M+H); 생성물은 포르메이트 염의 형태이다;

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.62 (s, 2H), 8.37 (d, *J* = 10.0, 2H), 8.20-8.31 (m, 3H), 8.16 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.46 – 7.52 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 9.7, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.04 – 4.12 (m, 2H), 2.37 (dd, *J* = 6.1, 12.5, 1H), 2.25 (d, *J* = 4.0, 6H), 2.18 (dd, *J* = 7.2, 12.5, 1H), 1.12 (s, 1H), 0.95 (s, 1H), 0.69 – 0.58 (m, 1H), 0.49 (dt, *J* = 4.9, 9.7, 1H).

[0451]

[0452] 2-{3-[5-((1S,2S)-2-아미노메틸시클로프로필메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온 ("A18")



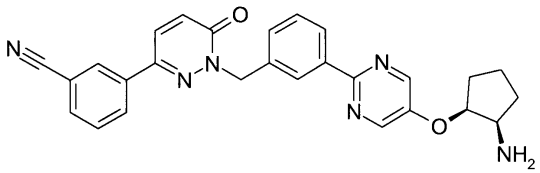
[0453]

[0454] HPLC: 체류 시간 = 2.04 분 (방법 C), ESI: 444 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.20 – 8.25 (m, 2H), 7.95 (b, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.21 (dd, *J* = 6.3, 10.5, 1H), 4.01 (dd, *J* = 7.5, 10.5, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 4.2, 1H), 1.11 (s, 1H), 0.77 – 0.65 (m, 2H).

[0455]

[0456] 3-(1-{3-[5-((1S,2R)-2-아미노시클로펜틸옥시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("A19")



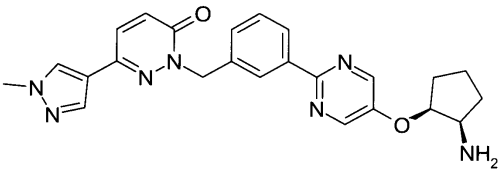
[0457]

[0458] HPLC: 체류 시간 = 1.93 분 (방법 C), ESI: 465 (M+H);

[0459] 생성물은 포르메이트의 형태이다;

[0460] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.66 (s, 2H), 8.38 (d, *J* = 8.1, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.27 – 8.19 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 9.7, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.84 – 4.72 (m, 1H), 3.43 (dd, *J* = 7.8, 12.2, 1H), 2.05 (dd, *J* = 6.2, 11.6, 1H), 1.98 – 1.72 (m, 3H), 1.68 – 1.51 (m, 2H).

[0461] 2-{3-[5-((1S,2R)-2-아미노시클로펜틸옥시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온 ("A20")



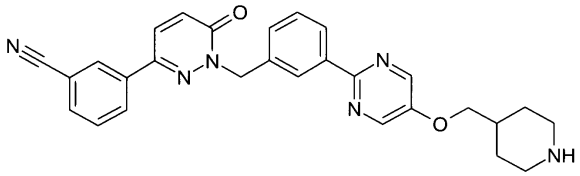
[0462]

[0463] HPLC: 체류 시간 = 1.99 분 (방법 C), ESI: 444 (M+H);

[0464] 생성물은 히드로클로라이드의 형태이다;

[0465] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.69 (s, 2H), 8.30 (s, 3H), 8.21 - 8.25 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.99 (d, *J* = 2.5, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.86 (t, *J* = 9.9, 3H), 1.67 (d, *J* = 9.1, 1H).

[0466] 3-(6-옥소-1-{3-[5-(피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("A21")



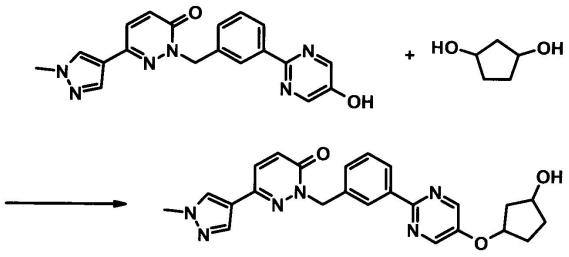
[0467]

[0468] HPLC: 체류 시간 = 2.50 분 (방법 B), ESI: 479 (M+H);

[0469] 생성물은 히드로클로라이드의 형태이다;

[0470] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.89 (b, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.64 – 8.51 (m, 1H), 8.39 (d, *J* = 6.8, 2H), 8.22 – 8.28 (m, 2H), 8.18 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.44 – 7.52 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 9.7, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 6.3, 2H), 3.31 (d, *J* = 12.5, 2H), 2.91 (d, *J* = 12.0, 2H), 2.13 (s, 1H), 1.94 (d, *J* = 12.4, 2H), 1.52 (d, *J* = 10.5, 2H).

[0471] 2-{3-[5-(3-히드록시시클로펜틸옥시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온 ("A22") 의 제조



[0472]

[0473] 100 mg (0.28 mmol) 의 2-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온을 6 ml 의 DMF 중에 용해시키고, 277 mg (0.83 mmol) 의 중합체-결합된 트리페닐포스핀 (3 mmol/g) 및 33 mg (0.32 mmol) 의 1,3-시클로펜탄디올을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 쉐이킹한 후, 196 mg (0.83 mmol) 의 디-*tert*-부틸 아조디카르복실레이트를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 쉐이킹하고, 추가의 277 mg (0.83 mmol) 의 중합체-결합된 트리페닐포스핀 (3 mmol/g) 및 196 mg (0.83 mmol) 의 디-*tert*-부틸 아조디카르복실레이트를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 쉐이킹하였다. 반응 혼합물을 흡입으로 규조토를 통해 여과해내고, 아세토니트릴로 세정한다. 그 여과물을 증발시키고, 분취 HPLC 로 정제한다.

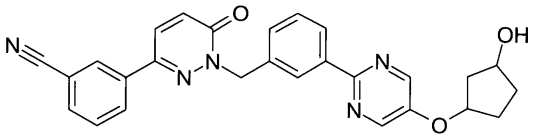
[0474] HPLC: 체류 시간 = 2.46 분 (방법 C), ESI: 445 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.57 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (t, *J* = 3.7, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.00 – 4.87 (m, 1H), 4.66 (dd, *J* = 3.9, 9.7, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.39 (dt, *J* = 6.9, 14.0, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.89 (dt, *J* = 7.0, 13.1, 1H), 1.80 – 1.54 (m, 3H).

[0475]

[0476] 하기를 유사하게 수득한다:

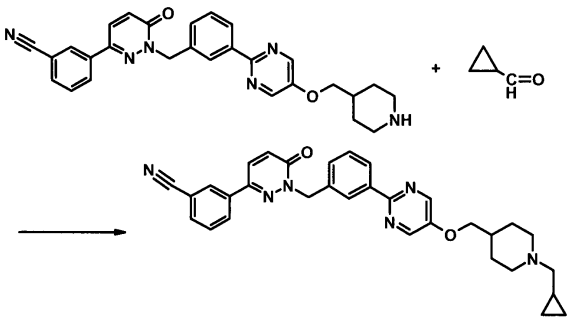
[0477] 3-(1-{3-[5-(3-히드록시시클로펜틸옥시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("A23")



[0478]

[0479] HPLC: 체류 시간 = 2.84 분 (방법 C), ESI: 466 (M+H);

[0480] 3-(1-{3-[5-(1-시클로프로필메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("A24") 의 제조



[0481]

[0482] 130 mg (0.185 mmol) 의 3-(6-옥소-1-{3-[5-(피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 (1 N NaOH 를 갖는 추출물 및 THF 중의 현탁물로 히드로클로라이드로부터 유리시킴)), 28 μl (0.37 mmol) 의 시클로프로판카르복스알데히드 및 78 mg (0.37 mmol) 의 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드를

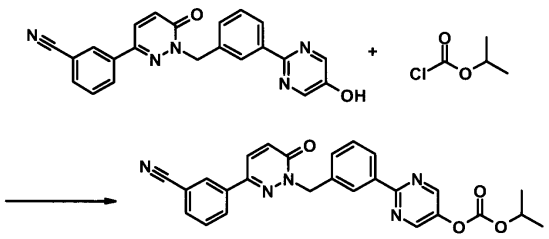
10 ml 의 THF 중에 용해시키고, 200 μl 의 아세트산을 첨가한다. 반응 혼합물을 40 ℃ 에서 15 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, THF 로 세정한다. 그 여과물을 증발시키고, 분취 HPLC 로 정제한다.

[0483] HPLC: 체류 시간 = 2.66 분 (방법 B), ESI: 533 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 9.09 (b, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.39 (d, *J* = 7.1, 2H), 8.22-8.26 (m, 2H), 8.18 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 9.7, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 6.0, 2H), 3.61 (d, *J* = 11.2, 2H), 3.05 – 2.91 (m, 4H), 2.16 – 1.75 (m, 3H), 1.59 (dd, *J* = 11.4, 24.4, 2H), 1.08 (s, 1H), 0.72 – 0.60 (m, 2H), 0.38 (q, *J* = 4.5, 2H).

[0484]

[0485] 2-{3-[3-(3-시아노페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일 이소프로필 카르복실레이트 ("A25") 의 제조



[0486]

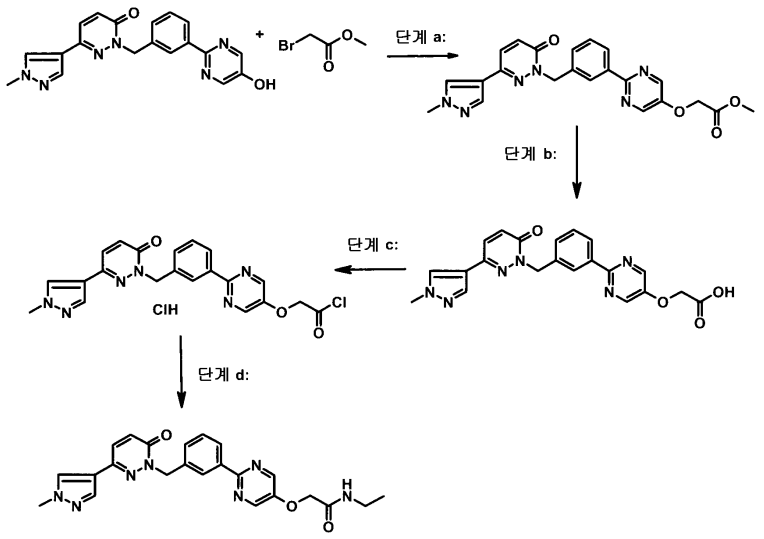
[0487] 1.14 g (3 mmol) 의 3-{1-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴을 15 ml 의 디클로로메탄 중에 현탁시키고, 242 μl (3 mmol) 의 피리딘을 첨가하고, 톨루엔 중의 3.0 ml 의 1 M 이소프로필 클로로포르메이트 용액을 0-5 ℃ 에서 교반하게 적가한다. 상기 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 모액을 물로 세정하고, 건조시키고, 여과하고, 스트리핑하여 건조시킨다. 그 잔류물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제한다. 생성물을 에테르로 분쇄하고, 흡입으로 여과해내고, 건조시킨다.

[0488] 융점 152-153 ℃, ESI: 468 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.94 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (t, *J* = 1.5, 1H), 8.30 (dt, *J* = 1.6, 7.4, 1H), 8.28 – 8.22 (m, 1H), 8.18 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.50 – 7.60 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 9.8, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.95 (hept, *J* = 6.2, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.2, 6H).

[0489]

[0490] N-에틸-2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)아세트아미드 ("A26") 의 제조



[0491]

[0492] 단계 a:

[0493] 3.0 g (8.33 mmol) 의 2-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온을 30 ml 의 DMF 중에 용해시키고, 800 μl (8.33 mmol) 의 메틸 브로모아세테이트 및 3.01 g (9.16 mmol) 의 탄산세슘을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한다. 이후, 약 50 ml 의 빙수를 반응 혼합물에 교반하에 서서히 첨가한다. 그 침전물을 흡입으로 여과해내고, 물로 세정하고, 50 ℃ 의 진공 건조 캐비넷 (cabinet) 에서 건조시킨다.

[0494] 융점 175-176 ℃, ESI: 433 (M+H).

[0495] 단계 b:

[0496] 3.4 g (7.86 mmol) 의 (2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)아세트산을 40 ml 의 메탄올 중에 현탁시키고, 4 ml 의 물 및 576 mg (23.59 mmol) 의 수산화리튬을 첨가한다. 현탁물을 실온에서 1 시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 빙수로 희석하고, 진한 염산을 사용하여 pH 3 으로 조정한 후, 짧게 교반하고, 흡입으로 여과해내고, 50 ℃ 에서 진공에서 건조시킨다.

[0497] 융점 256-259 ℃, ESI: 419 (M+H).

[0498] 단계 c:

[0499] 1 ml 의 티오닐 클로라이드를 113 mg (0.27 mmol) 의 (2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)아세트산에 첨가하고, 상기 혼합물을 1 시간 동안 환류시킨다. 이어서, 상기 혼합물을 실온으로 냉각하고, 증발시키고, 톨루엔으로 3 회 공-증발시킨다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 반응시킨다.

[0500] 단계 d:

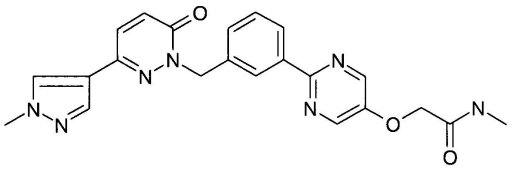
[0501] 128 mg (0.27 mmol) 의 (2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)아세틸 클로라이드를 10 ml 의 테트라히드로푸란 중에 용해시키고, 테트라히드로푸란 중의 1.35 ml 의 2 M 에틸아민을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온의 밀봉 용기 내에서 실온에서 1 시간 동안 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가한 후, 흡입으로 여과해낸다. 그 침전물을 물, 메탄올 및 에테르로 세정하고, 건조시킨다.

[0502] 융점 235-236 ℃, ESI: 446 (M+H);

[0503] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.18-8.26 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.54 – 7.39 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.24 – 3.11 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.2, 3H).

[0504] 하기를 유사하게 제조한다:

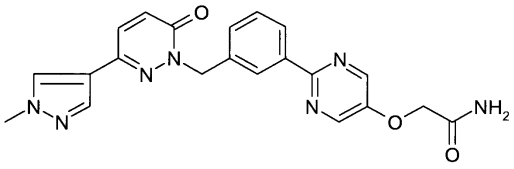
[0505] N-메틸-2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)아세트아미드 ("A27"):



[0506]

[0507] 융점 242-243 ℃, ESI: 432 (M+H).

[0508] 2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)아세트아미드 ("A28")



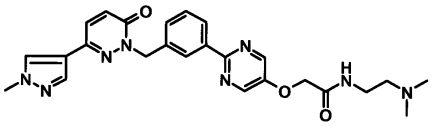
[0509]

[0510] HPLC: 2.18 분 (방법 B), ESI: 418 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.26 – 8.20 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 0.7, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.70 (s, 2H).

[0511]

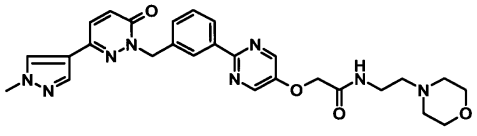
[0512] N-(2-디메틸아미노에틸)-2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)아세트아미드 ("A29")



[0513]

[0514] ESI: 489 (M+H).

[0515] 2-(2-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시)-N-(2-모르폴린-4-일에틸)아세트아미드 ("A30")

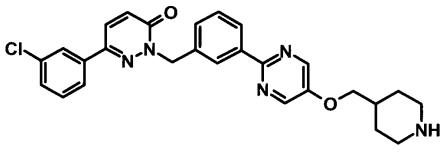


[0516]

[0517] ESI: 531 (M+H).

[0518] 하기 화합물을 상기 기재된 절차에 따라 미츠노부 반응으로 제조한다:

[0519] 6-(3-클로로페닐)-2-{3-[5-(피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온 ("C1")



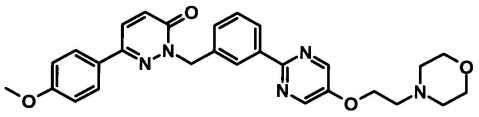
[0520]

[0521] ESI 488 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.64 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.21 - 8.26 (m, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.45 – 7.50 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 9.7, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.06 (d, *J* = 6.3, 2H), 3.18 (b, 2H), 2.77 (b, 2H), 1.78 - 2.10 (m, 3H), 1.32 – 1.48 (m, 2H).

[0522]

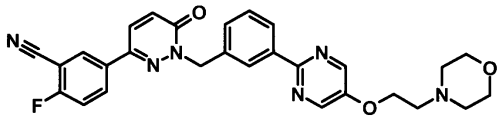
[0523] 6-(4-메톡시페닐)-2-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온 ("C2")



[0524]

[0525] HPLC: 2.30 분 (방법 C), ESI 500 (M+H).

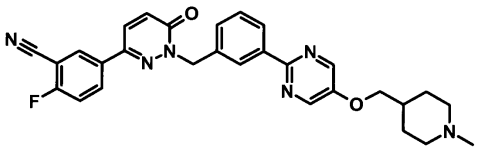
[0526] 2-플루오로-5-(1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("C3")



[0527]

[0528] HPLC: 2.48 분 (방법 B), ESI 513 (M+H);

[0529] 2-플루오로-5-(1-{3-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("C4")



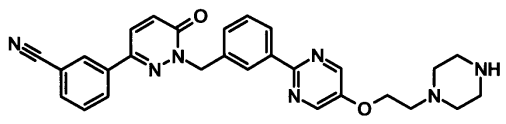
[0530]

[0531] HPLC: 2.58 분 (방법 B), ESI 511 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.61 (s, 2H), 8.47 – 8.35 (m, 2H), 8.31 – 8.26 (m, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.5, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.58 (t, *J* = 9.0, 1H), 7.45 (dt, *J* = 7.6, 15.1, 2H), 7.11 (d, *J* = 9.8, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.08 (d, *J* = 6.1, 2H), 3.48 (d, *J* = 12.4, 2H), 3.35 – 3.09 (m, 1H), 2.98 (t, *J* = 11.7, 2H), 2.78 (d, *J* = 15.4, 3H), 2.11 – 1.77 (m, 4H), 1.54 (dd, *J* = 11.5, 24.3, 2H).

[0532]

[0533] 3-(6-옥소-1-{3-[5-(2-피페라진-1-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("C5")



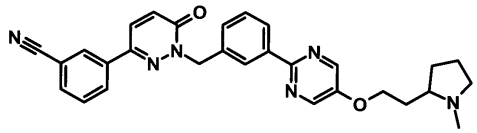
[0534]

[0535] 융점 149-150 ℃, ESI 494 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.65 (s, 2H), 8.38 (d, *J* = 8.7, 2H), 8.22-8.27 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.8, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 9.7, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.28 (t, *J* = 5.6, 2H), 2.76 – 2.65 (m, 6H), 2.39 (d, *J* = 22.8, 4H).

[0536]

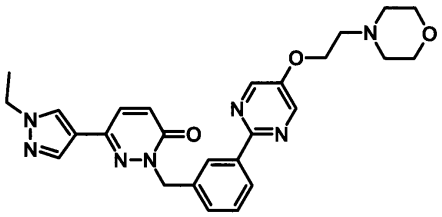
[0537] 3-[1-(3-{5-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에톡시]피리미딘-2-일}벤질)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일]벤조니트릴 ("C6")



[0538]

[0539] HPLC: 2.52 분 (방법 B), ESI 493 (M+H);

[0540] 6-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온 ("C7")



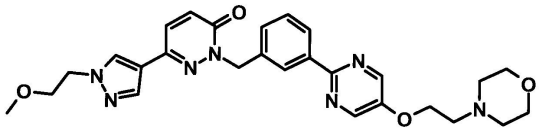
[0541]

[0542] ESI 488 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.66 (s, 2H), 8.28 (s, 2H), 8.22 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.42 – 7.51 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.31 (t, *J* = 5.6, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.3, 2H), 3.63 – 3.54 (m, 2H), 3.30 (중첩됨 , 4H), 2.74 (t, *J* = 5.6, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.3, 3H).

[0543]

[0544] 6-[1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일]-2-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온 ("C8")



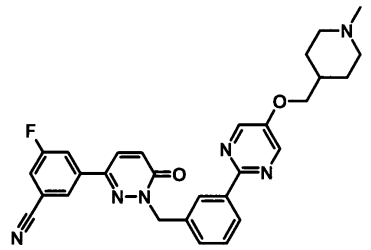
[0545]

[0546] ESI 518 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.66 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.21 – 8.26 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.57 – 7.38 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.30 (dd, *J* = 5.6, 11.5, 4H), 3.70 (t, *J* = 5.3, 2H), 3.64 – 3.52 (m, 2H), 3.30 (중첩됨 , 7H), 2.74 (t, *J* = 5.6, 2H).

[0547]

[0548] 3-플루오로-5-(1-{3-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("C9")



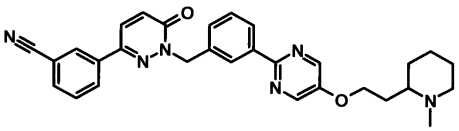
[0549]

[0550] ESI 511 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 6.9, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.8, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.9, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 9.8, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.04 (d, *J* = 6.0, 2H), 2.80 (d, *J* = 11.0, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.90 (t, *J* = 10.7, 2H), 1.75 (d, *J* = 10.4, 3H), 1.43 – 1.17 (m, 2H).

[0551]

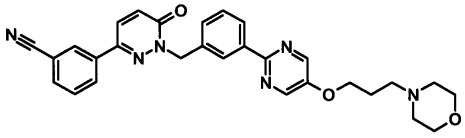
[0552] 3-[1-(3-{5-[2-(1-메틸피페리딘-2-일)에톡시]피리미딘-2-일}벤질)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일]벤조니트릴 ("C10")



[0553]

[0554] HPLC: 2.55 분 (방법 B), ESI 507 (M+H);

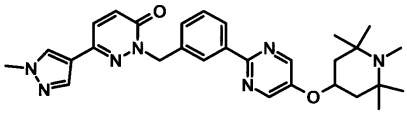
[0555] 3-(1-{3-[5-(3-모르폴린-4-일프로폭시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("C11")



[0556]

[0557] HPLC: 2.46 분 (방법 B), ESI 509 (M+H);

[0558] 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-{3-[5-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일옥시)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온 ("C12")



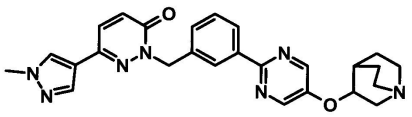
[0559]

[0560] HPLC: 2.28 분 (방법 B), ESI 514 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.84 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 9.5, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.08 – 5.19 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.77 (d, *J* = 7.0, 2H), 2.44 (d, *J* = 10.4, 2H), 2.09 (s, 12H).

[0561]

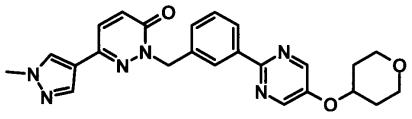
[0562] 2-{3-[5-(1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일옥시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온 ("C13")



[0563]

[0564] HPLC: 2.18 분 (방법 B), ESI 470 (M+H);

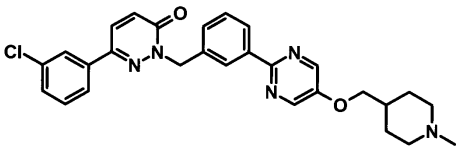
[0565] 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-{3-[5-(테트라히드로피란-4-일옥시)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온 ("C14")



[0566]

[0567] HPLC: 2.63 분 (방법 B), ESI 455 (M+H);

[0568] 6-(3-클로로페닐)-2-{3-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온 ("C15")

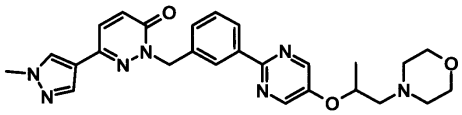


[0569]

[0570] ESI 503 (M+H);

[0571] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.9, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.7, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 4.4, 1H), 7.59 – 7.41 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 9.7, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.04 (d, *J* = 5.8, 2H), 2.78 (d, *J* = 11.2, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (t, *J* = 11.3, 2H), 1.74 (d, *J* = 10.7, 3H), 1.32 (t, *J* = 11.9, 2H).

[0572] 2-{3-[5-(1-메틸-2-모르폴린-4-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온 ("C16")

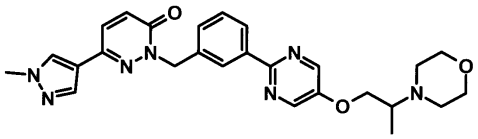


[0573]

[0574] HPLC: 2.14 분 (방법 B), ESI 488 (M+H);

[0575] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 10.11 – 9.66 (m, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.7, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.48 (dd, *J* = 5.1, 12.7, 2H), 7.06 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.14 (b, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.20 – 4.10 (b, 8H), 1.32 (d, *J* = 6.1, 3H).

[0576] 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-{3-[5-(2-모르폴린-4-일프로폭시)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온 ("C17")



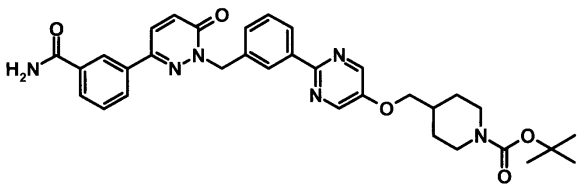
[0577]

[0578] HPLC: 2.12 분 (방법 B), ESI 488 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 9.80 (b, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.6, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.40 – 4.60 (m, 2H), 3.20 – 4.10 (b, 8H), 1.43 (s, 3H).

[0579]

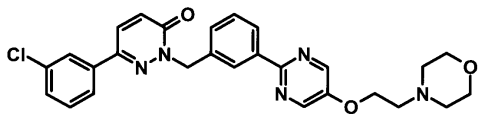
[0580] *tert*-부틸 4-(2-{3-[3-(3-카르바모일페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 ("C18")



[0581]

[0582] 융점 197-198 ℃, ESI: 597 (M+H);

[0583] 6-(3-클로로페닐)-2-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온 ("C19")



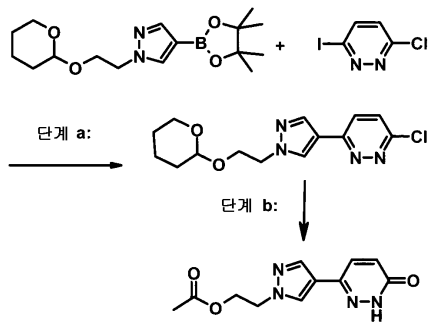
[0584]

[0585] ESI 504 (M+H);

[0586] 6-[1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일]-2-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-2H-피리다진-3-온 ("C20") 의 제조

[0587] 단계 1:

[0588] [4-(6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)피라졸-1-일]에틸 아세테이트의 제조



[0589]

[0590] 단계 a:

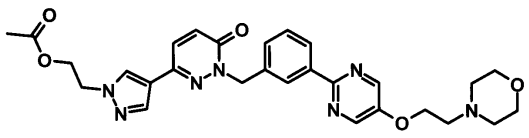
[0591] 인산삼칼륨 3 수화물 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드를 사용하여 상기 기재된 방법과 유사하게 3-클로로-6-{1-[2-(테트라히드로피란-2-일옥시)에틸]-1H-피라졸-4-일}피리다진을 제조한다.

[0592] 단계 b:

[0593] 10 ml 의 아세트산을 3.28 g (5.5 mmol) 의 3-클로로-6-{1-[2-(테트라히드로피란-2-일옥시)에틸]-1H-피라졸-4-일}피리다진에 첨가하고, 반응 혼합물을 80 ℃ 에서 15 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 증발시키고, 그 잔류물을 디클로로메탄 및 탄산수소나트륨 포화 용액 중에 용해시키고, 수성상을 디클로로메탄으로 수회 추출하고, 수합한 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 용매를 증류해낸다. 미정제 생성물을 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제한다; ESI: 249 (M+H).

[0594] 단계 2:

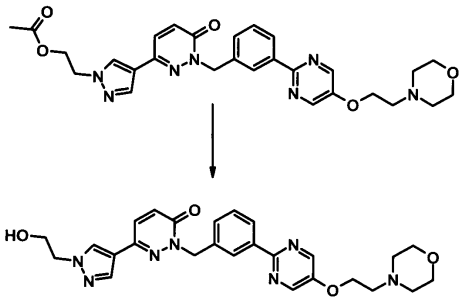
[0595] 2-[4-(1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)피라졸-1-일]에틸 아세테이트의 제조



[0596]

[0597] 화합물을 상기 기재된 방법과 유사하게 제조한다; ESI 546 (M+H).

[0598] 단계 3:



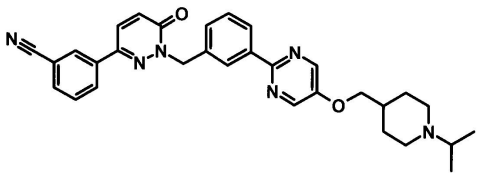
[0599]

[0600] 918 mg (1.65 mmol) 의 2-[4-(1-{3-[5-(2-모르폴린-4-일에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)피라졸-1-일]에틸 아세테이트를 5 ml 의 메탄올 중에 용해시키고, 73 mg (1.81 mmol) 의 수산화나트륨을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반한다. 침전물이 그 과정에서 형성되며, 이를 흡입으로 여과해내고, 메탄올로 분쇄한다.

[0601] ESI: 504 (M+H);

[0602] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.65 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.25 – 8.18 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.54 – 7.37 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.92 (b, 1H), 4.30 (t, *J* = 5.6, 2H), 4.17 (t, *J* = 5.5, 2H), 3.74 (t, *J* = 5.3, 2H), 3.65 – 3.50 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 2.80 – 2.66 (m, 2H), 2.50 (중첩됨 , 2H).

[0603] 3-(1-{3-[5-(1-이소프로필피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("C21") 의 제조



[0604]

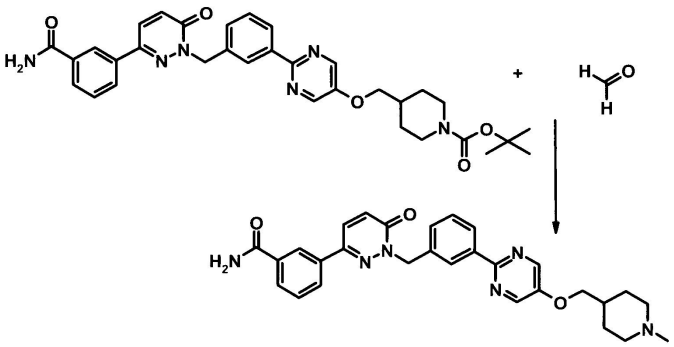
[0605] 150 mg (0.22 mmol) 의 3-(6-옥소-1-{3-[5-(피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴을 5 ml 의 아세톤 중에 현탁시키고, 94 mg (0.45 mmol) 의 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드를 첨가한다. 200 µl 의 아세트산을 반응 혼합물에 첨가한 후, 40 ℃ 에서 15 시간 동안 교반한다. 이어서, 추가의 94 mg (0.45 mmol) 의 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드를 첨가하고, 상기 혼합물을 40 ℃ 에서 24 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 그 잔류물을 THF 로 세정한다. 그 여과물을 스트리핑하여 건조시키고, 분취 HPLC 로 정제한다.

[0606] HPLC: 2.61 분 (방법 B), ESI 521 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.90 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.39 (d, *J* = 6.5, 2H), 8.29 – 8.21 (m, 2H), 8.18 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 9.8, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.12 (d, *J* = 6.0, 2H), 3.40 (중첩됨 , 3H), 3.01 (q, *J* = 10.1, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 13.3, 2H), 1.59 (dd, *J* = 12.5, 23.3, 2H), 1.27 (t, *J* = 6.8, 6H).

[0607]

[0608] 3-(1-{3-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤즈아미드 ("C22") 의 제조



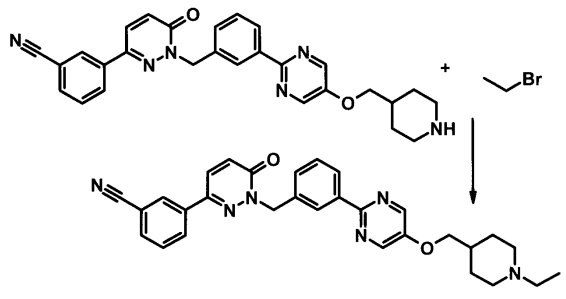
[0609]

[0610] 1.25 g (2.1 mmol) 의 *tert*-부틸 4-(2-{3-[3-(3-카르바모일페닐)-6-옥소-6H-피리다진-1-일메틸]페닐}피리미딘-5-일옥시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 6 ml 의 포름산 중에 용해시키고, 수중의 500 µl (6.3 mmol) 의 35% 포름알데히드 용액을 첨가한다. 반응 혼합물을 110 ℃ 에서 48 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 증발시키고, 디클로로메탄 중에서 취하고, 탄산수소나트륨 포화 용액으로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제한다. ESI: 511 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.63 (s, 2H), 8.36 (d, *J* = 10.0, 2H), 8.27 – 8.20 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.8, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8, 1H), 7.43 – 7.53 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 9.7, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.04 (d, *J* = 6.0, 2H), 2.78 (d, *J* = 11.3, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.67- 1.77 (m, 3H), 1.41 – 1.22 (m, 2H).

[0611]

[0612] 3-(1-{3-[5-(1-에틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("C23") 의 제조



[0613]

[0614] 100 mg (0.21 mmol) 의 3-(6-옥소-1-{3-[5-(피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴을 3 ml 의 DMF 중에 용해시키고, 204 mg (0.63 mmol) 의 탄산세슘 및 16 µl (0.21 mmol) 의 브로모에탄을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하고, 추가의 16 µl (0.21 mmol) 의 브로모에탄을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 추가적인 24 시간 동안 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가한 후, 디클로로메탄으로 추출하고, 건조시키고, 증발시킨다. 미정제 혼합물을 분취 HPLC 로 정제한다.

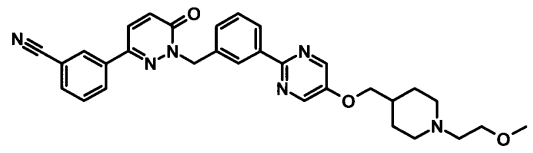
[0615] HLPC: 2.56 분 (방법 B), ESI: 507 (M+H);

[0616] NMR STI105/241.

[0617] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.66 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (t, *J* = 1.5, 1H), 8.31 – 8.22 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.50 (dt, *J* = 7.5, 15.0, 2H), 7.16 (d, *J* = 9.8, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 6.0, 2H), 3.20 – 3.60 (m, 3H), 3.13 (q, *J* = 7.3, 2H), 2.97 (t, *J* = 11.5, 2H), 2.24 – 2.01 (m, 3H), 1.50 – 1.70 (m, 2H), 1.24 (dt, *J* = 9.9, 17.5, 3H).

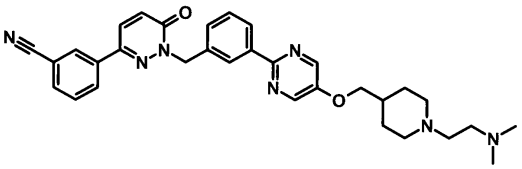
[0618] 하기를 유사하게 수득한다:

[0619] 3-[1-(3-{5-[1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일메톡시]피리미딘-2-일}벤질)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일]벤조니트릴 ("C24")

[0620] 

[0621] HPLC: 2.58 분 (방법 B), ESI: 537 (M+H);

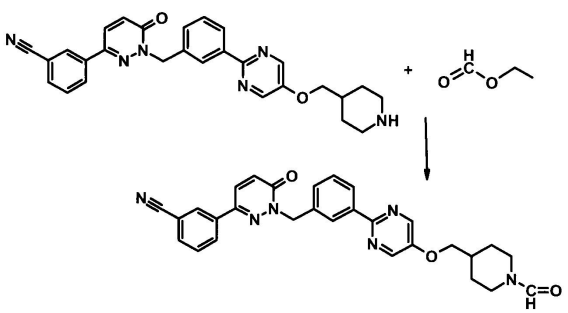
[0622] 3-[1-(3-{5-[1-(2-디메틸아미노에틸)피페리딘-4-일메톡시]피리미딘-2-일}벤질)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일]벤조니트릴 ("C25")

[0623] 

[0624] HPLC: 2.36 분 (방법 B), ESI: 550 (M+H);

[0625] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 9.51 – 9.29 (b, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.35 – 8.39 (m, 2H), 8.29 – 8.19 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 9.8, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.30 (b, 2H), 4.02 – 4.11 (m, 2H), 3.35 – 3.41 (m, 2H), 2.84 (m, 8H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.75 – 1.85 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 9.0, 2H).

[0626] 3-(1-{3-[5-(1-포르밀피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("C26") 의 제조

[0627] 

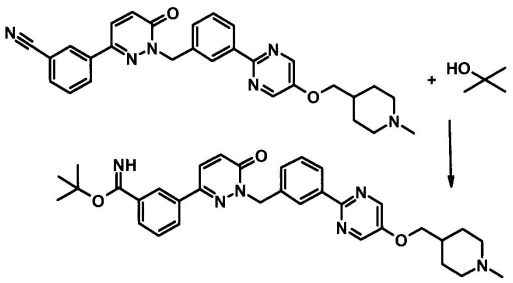
[0628] 239 mg (0.5 mmol) 의 3-(6-옥소-1-{3-[5-(피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴을 10 ml 의 에틸 포르메이트 중에 현탁시키고, 8 시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 증발시키고, 실리카 겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제한다.

[0629] 융점 187-188 ℃, ESI 507 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.64 (s, 2H), 8.37 (d, *J* = 9.4, 2H), 8.21 – 8.26 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 9.8, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 9.7, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.21 (d, *J* = 12.9, 1H), 4.08 (d, *J* = 6.3, 2H), 3.72 (d, *J* = 13.1, 1H), 3.02 – 3.11 (m, 1H), 2.61 – 2.69 (m, 1H), 2.04 – 2.16 (m, 1H), 1.83 (t, *J* = 15.8, 2H), 1.31 – 1.03 (m, 2H).

[0630]

[0631] N-tert-부틸-3-(1-{3-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤즈아미드 ("C27") 의 제조



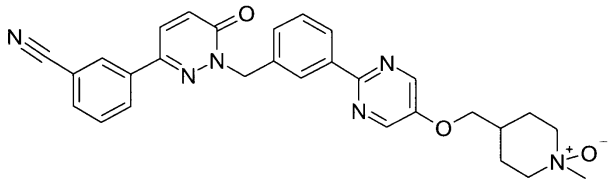
[0632]

[0633] 3.3 g (3.8 mmol) 의 3-(1-{3-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("C27a") 을 10 ml 의 포름산 및 2.8 g 의 tert-부탄올 중에 용해시키고, 90 ℃ 에서 16 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 2 x 50 ml 의 물로 세정하고, 건조시키고, 증발시킨다. 그 잔류물을 이소프로판올로부터 재결정화한다. ESI: 567 (M+H);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.64 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.22 – 8.26 (m, 3H), 8.16 (d, *J* = 9.8, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.2, 2H), 7.55 (dd, *J* = 10.3, 18.0, 1H), 7.49 (d, *J* = 4.7, 2H), 7.16 (d, *J* = 9.7, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.06 (d, *J* = 6.0, 2H), 2.93 (d, *J* = 11.4, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (t, *J* = 10.9, 2H), 1.80 (d, *J* = 10.0, 3H), 1.39 (s, 9H).

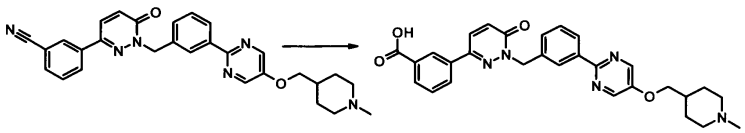
[0634]

[0635] 3-(1-{3-[5-(1-메틸-1-피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴의 산화를 통해 화합물 3-(1-{3-[5-(1-메틸-1-옥시피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("C28") 을 수득한다.



[0636]

[0637] 3-(1-{3-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조산 ("C29") 의 제조



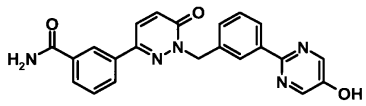
[0638]

[0639] 2 ml 의 진한 HCl 을 1 mmol 의 3-(1-{3-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴에 첨가하고, 상기 혼합물을 100 ℃ 로 가열하는데, 그 동안에 투명 용액이 형성되고, 상기 혼합물을 100 ℃ 에서 4 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 냉각하고, 2 N NaOH 및 약 1 N HCl 을 사용하여 약 pH 7 로 조정한다. THF 및 NaCl 포화 용액을 현탁물에 첨가한다. 유기상을 분리해낸다. 결정성 침전이 수성상 중에 형성된다. 이를 흡입으로 여과해내고, 물로 세정하고, 진공에서 건조시킨다.

[0640] HPLC: 2.48 분 (방법 A), ESI: 512 (M+H).

[0641] 하기 화합물을 상기 기재된 절차에 따라 미츠노부 반응으로 제조한다:

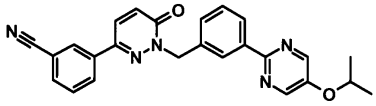
[0642] 3-{1-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤즈아미드 ("D1")



[0643]

[0644] ESI: 400 (M+H).

[0645] 3-{1-[3-(5-이소프로폭시피리미딘-2-일)벤질]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴 ("D2")



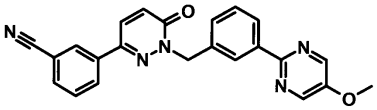
[0646]

[0647] 융점 200-201 ℃, ESI 424 (M+H);

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.62 (s, 2H), 8.37 (dd, *J* = 3.5, 4.9, 2H), 8.23 (tdd, *J* = 2.3, 4.0, 6.5, 2H), 8.17 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.98 – 7.87 (m, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 9.7, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.84 (hept, *J* = 6.0, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.0, 6H).

[0648]

[0649] 3-{1-[3-(5-메톡시피리미딘-2-일)벤질]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴 ("D3")



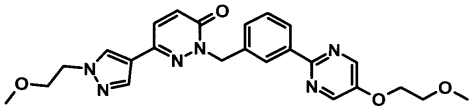
[0650]

[0651] 융점 229-230 ℃, ESI 396 (M+H);

^{1}H NMR (400 MHz DMSO-d_6) δ [ppm] 8.65 (s, 2H), 8.35 – 8.40 (m, 2H), 8.28 – 8.20 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 9.8, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

[0652]

[0653] 2-{3-[5-(2-메톡시에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-[1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일]-2H-피리다진-3-온 ("D4")

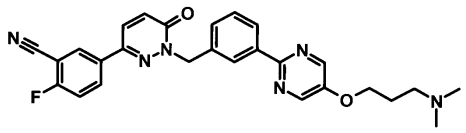


[0654]

[0655] ESI 463 (M+H).

[0656] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.65 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.9, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.39 – 4.24 (m, 4H), 3.71 (dd, *J* = 5.0, 9.8, 4H), 3.30 (중첩됨 , s, 3H), 3.23 (s, 3H).

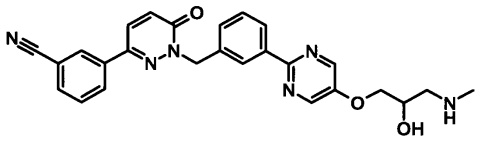
[0657] 5-(1-{3-[5-(3-디메틸아미노프로폭시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)-2-플루오로벤조니트릴 ("D5")



[0658]

[0659] HPLC: 2.54 분 (방법 B), ESI 485 (M+H).

[0660] 3-(1-{3-[5-(2-히드록시-3-메틸아미노프로폭시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("D6")

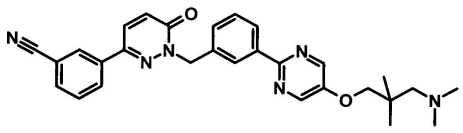


[0661]

[0662] HPLC: 2.35 분 (방법 B), ESI 469 (M+H);

[0663] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.67 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.7, 10.7, 2H), 8.13 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.66 (dd, *J* = 6.8, 14.7, 1H), 7.47 (dt, *J* = 7.6, 15.1, 2H), 7.12 (d, *J* = 9.8, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.45 (ddd, *J* = 5.3, 10.9, 17.1, 2H), 3.78 (ddd, *J* = 4.9, 12.0, 29.8, 2H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 2.68 (s, 3H).

[0664] 3-(1-{3-[5-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸프로폭시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("D7")



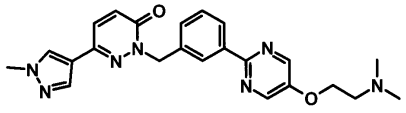
[0665]

[0666] HPLC: 2.56 분 (방법 B), ESI 495 (M+H); 생성물은 트리플루오로아세테이트의 형태이다;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.92 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.45 – 8.33 (m, 2H), 8.31 – 8.23 (m, 2H), 8.19 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.47 – 7.53 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 9.8, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.25 (d, *J* = 4.0, 2H), 2.89 (d, *J* = 4.7, 6H), 1.17 (s, 6H).

[0667]

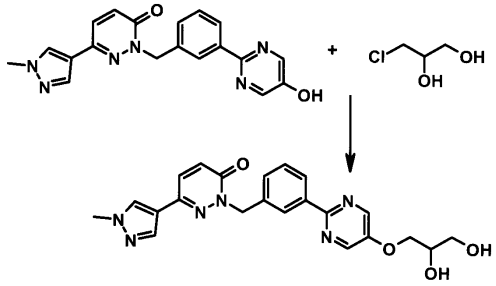
[0668] 2-{3-[5-(2-디메틸아미노에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온 ("D8")



[0669]

[0670] ESI 432 (M+H).

[0671] 2-{3-[5-(2,3-디히드록시프로폭시)피리미딘-2-일]벤질}-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온 ("D9")의 제조



[0672]

[0673] 75 mg (0.68 mmol) 의 3-클로로-1,2-프로판디올 및 322 mg (0.99 mmol) 의 탄산세슘을 150 mg (0.41 mmol) 의 2-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온에 첨가하고, 상기 혼합물을 아세톤 중에 현탁시킨다. 반응 혼합물을 80 ℃ 에서 5 일 동안 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가한 후, 에틸 아세테이트로 수회 추출하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 증발시킨다. 미정제 생성물을 실리카겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제한다.

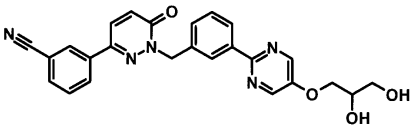
[0674] HPLC: 2.15 분 (방법 B), ESI 435 (M+H);

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.67 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 3.7, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.08 (d, *J* = 5.0, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.30 – 4.04 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 5.0, 1H), 3.46 (dd, *J* = 6.1, 11.4, 2H).

[0675]

[0676] 하기를 유사하게 수득한다:

[0677] 3-(1-{3-[5-(2,3-디히드록시프로폭시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("D10")

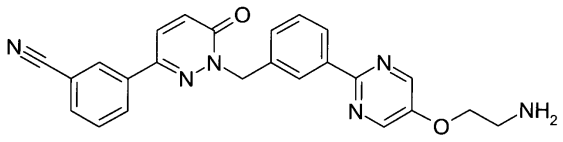


[0678]

[0679] HPLC: 2.54 분 (방법 B), ESI 456 (M+H).

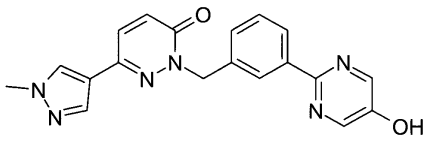
[0680] 하기 화합물을 상기 기재된 절차에 따라 제조한다.

[0681] 3-(1-{3-[5-(2-아미노에톡시)피리미딘-2-일]벤질}-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴 ("D11")



[0682]

[0683] 2-[3-(5-히드록시피리미딘-2-일)벤질]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2H-피리다진-3-온 ("D12")



[0684]

[0685] 약리학적 데이타

[0686] 표 1 Met 키나아제 억제 (효소 어세이 및/또는 세포 어세이)

화합물 번호	IC_{50} (효소)	IC_{50} (세포)
"A1"	A	
"A2"	A	
"A3"	A	
"A4"	A	
"A5"	A	
"A6"	A	
"A7"	A	
"A8"	A	
"A9"		
"A10"	A	
"A11"	A	
"A12"		
"A13"	A	
"A13a"	A	
"A13b"	A	
"A13c"	A	
"A14"	A	
"A15"	A	
"A16"		

[0687]

"A17"	A	
"A18"	A	
"A19"	A	
"A20"	A	
"A21"		
"A22"		
"A23"	A	
"A24"	A	
"B2"	A	

[0688] IC_{50}: 10 nM - 1 μM = A 1 μM - 10 μM = B > 10 μM = C

[0689] 하기 실시예는 약제에 관한 것이다:

[0690] **실시예 A: 주사 바이알**

[0691] 2 차 증류수 (bidistilled water) 3 l 중의 식 I 의 활성 성분 100 g 및 인산수소이나트륨 5 g 의 용액을, 2 N 염산을 사용하여 pH 6.5 로 조정하고, 멸균 여과하고, 주사 바이알로 옮기고, 멸균 조건 하에 동결건조하고, 멸균 조건 하에 밀봉한다. 각 주사 바이알에는 5 mg 의 활성 성분이 포함된다.

[0692] **실시예 B: 좌제**

[0693] 대두 레시틴 100 g 및 코코아 버터 1400 g 과 식 I 의 활성 성분 20 g 의 혼합물을 용융시켜, 금형에 부어 넣고, 냉각시킨다. 각 좌제에는 20 mg 의 활성 성분이 포함된다.

[0694] **실시예 C: 용액**

[0695] 940 ml 의 2 차 증류수 중의 1 g 의 식 I 의 활성 성분, 9.38 g 의 $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$, 28.48 g 의 $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ 및 0.1 g 의 벤잘코늄 클로라이드로부터 용액을 제조한다. pH 를 6.8 로 조정하고, 용액을 1 l 로 만들어 조사하여 멸균시킨다. 상기 용액은 점안제 형태로 사용할 수 있다.

[0696] **실시예 D: 연고**

[0697] 500 mg 의 식 I 의 활성 성분을 무균 조건 하에서 99.5 g 의 바셀린과 혼합한다.

[0698] **실시예 E: 정제**

[0699] 1 kg 의 식 I 의 활성 성분, 4 kg 의 락토오스, 1.2 kg 의 감자 전분, 0.2 kg 의 탈크 및 0.1 kg 의 마그네슘 스테아레이트의 혼합물을 종래의 방식으로 압착시켜, 각 정제가 10 mg 의 활성 성분을 포함하는 방식으로 정제를 수득한다.

[0700] **실시예 F: 당의정**

[0701] 정제를 실시예 E 와 유사하게 압착시킨 후, 수크로오스, 감자 전분, 탈크, 트래거캔스 및 염료 코팅으로, 종래의 방식으로 코팅한다.

[0702] **실시예 G: 캡슐**

[0703] 2 kg 의 식 I 의 활성 성분을, 각 캡슐이 20 mg 의 활성 성분을 포함하는 방식으로, 종래의 방식으로 경질 젤라틴 캡슐 내로 도입한다.

[0704] **실시예 H: 앰플**

[0705] 60 l 의 2 차 증류수 중의 1 kg 의 식 I 의 활성 성분의 용액을 멸균 여과하고, 앰플 내로 옮겨서 멸균 조건 하에 동결건조하고 멸균 조건 하에 밀봉한다. 각 앰플에는 10 mg 의 활성 성분이 포함된다.