



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0074161
(43) 공개일자 2008년08월12일

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7013615

(22) 출원일자 2008년06월05일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년06월05일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/011722

국제출원일자 2006년12월06일

(87) 국제공개번호 WO 2007/065664

국제공개일자 2007년06월14일

(30) 우선권주장

0525065.9 2005년12월08일 영국(GB)

0600931.0 2006년01월17일 영국(GB)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

임바흐, 파트리샤

스위스 체하-4303 카이저라우그스트 마텐베크 7

홀처, 필립

스위스 체하-5034 주어 휘벨리아커 11베

튀레, 파스칼

프랑스 에프-68800 탄 뒤 리겔스부르 24

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

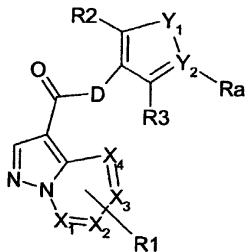
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) EPHB 및 VEGFR 2 키나아제 억제제로서의피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산

(57) 요약

본 발명은 유리 형태 또는 염 형태인 화학식 I의 신규한 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 화합물, 이의 제조, 이의 약제로서의 용도 및 이를 포함하는 약제에 관한 것이다:

<화학식 I>



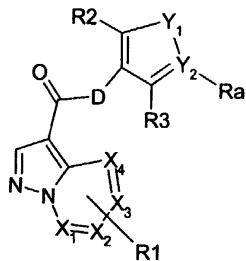
상기 식 중, 모든 변수는 명세서에서 정의한 바와 같다.

특허청구의 범위

청구항 1

유리 형태 또는 염 형태인 화학식 I의 화합물:

<화학식 I>



상기 식 중,

R1은 수소, 할로, 설퍼모일, N-C₁₋₄알킬 설퍼모일, N,N-디-C₁₋₄알킬 설퍼모일, 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴이고;

R2 및 R3 각각은, 서로 독립적으로, 수소, 할로, C₁₋₄-알킬, 트리플루오로메틸, C₁₋₄-알콕시 또는 시아노이고,

X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 CH이거나 또는 이들 중 2 개 이하는 N일 수 있고;

D는 N(R6) (바람직함), O 또는 S이고,

여기서 R6은 수소, 아실 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고,

Y₁은 O, S, NH, CH₂, N=CH, CH=N 또는 CH=CH이고;

Y₂는 C이거나, 또는 Ra가 부재시, (또한) N일 수 있고;

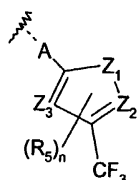
Ra는

- Y₂가 N이고 R1이 탄소수 5 이상의 비치환된 알킬, 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴인 경우, 부재하거나, 또는,

- Y₂가 C이고, R1이 탄소수 5 이상의 비치환된 알킬, 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴인 경우, 수소이거나,

- 또는, Y₂가 C이고 R1이 수소, 할로, C₁₋₄알킬, 설퍼모일, N-C₁₋₄알킬 설퍼모일, N,N-디-C₁₋₄알킬 설퍼모일, 또는 비치환된 아릴인 경우, 화학식 IA의 부분이고:

<화학식 IA>



상기 식 중,

점선은 화학식 I의 분자의 나머지 (이는 물결선으로 표시됨)에 대해 결합되는 결합을 의미하고,

A는 C(=O)-N(R4) 또는 N(R4)-C(=O)이고,

여기서 R4는 수소 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고,

Z₁은 O, S, NH, CH₂, CH=N, N=CH 또는 CH=CH이고,

Z₂는 질소 또는 CH이고,

Z₃은 CH 또는 N이고,

존재하는 각각의 R₅는, 서로 독립적으로, 치환기이며

n은 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R₁은 수소, 할로, 하기 기술되는 바와 같은 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴, 하기 기술되는 바와 같은 비치환되거나 치환된 시클로알킬, 하기 정의되는 바와 같은 비치환되거나 치환된 아릴, 특히 페닐 또는 나프틸; C₂-C₇-알케닐, C₂-C₇-알키닐, 할로, 히드록시, C₁-C₇-알콕시, C₁-C₇-알콕시-C₁-C₇-알콕시, (C₁-C₇-알콕시)-C₁-C₇-알콕시-C₁-C₇-알콕시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐- 또는 나프틸-C₁-C₇-알콕시; 아미노-C₁-C₇-알콕시, C₁-C₇-알카노일옥시, 벤조일옥시, 나프토일옥시, 니트로, 시아노, 카르복시, C₁-C₇-알콕시 카르보닐, 페닐- 또는 나프틸-C₁-C₇-알콕시카르보닐, C₁-C₇-알카노일, 벤조일, 나프토일, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-치환된 카르바모일 (여기서 치환기는 C₁-C₇-알킬 및 히드록시-C₁-C₇-알킬 중에서 선택됨); 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, C₁-C₇-알킬티오, 페닐- 또는 나프틸티오, 페닐- 또는 나프틸-C₁-C₇-알킬티오, C₁-C₇-알킬-페닐티오, C₁-C₇-알킬-나프틸티오, 할로젠-C₁-C₇-알킬머캅토, C₁-C₇-알킬설퍼닐, 페닐- 또는 나프틸-설퍼닐, 페닐- 또는 나프틸-C₁-C₇-알킬설퍼닐, C₁-C₇-알킬-페닐설퍼닐, C₁-C₇-알킬-나프틸설퍼닐, 설포, C₁-C₇-알칸설포닐, 페닐- 또는 나프틸-설포닐, 페닐- 또는 나프틸-C₁-C₇-알킬설포닐, C₁-C₇-알킬페닐설포닐, 할로젠-C₁-C₇-알킬설포닐, 설포아미도, 벤조설포아미도, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(C₁-C₇-알킬, 페닐 및/또는 페닐-C₁-C₇-알킬)-아미노로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상, 바람직하게는 3 개 이하의 치환기에 의해 치환되거나 또는 비치환된 C₁-C₂₀-알킬 (여기서 치환기로서 또는 치환된 알킬의 치환기의 일부로서 상기 언급된, 각각의 페닐 또는 나프틸 (또한 페녹시 또는 나프톡시 중의) 자체는 할로, 할로-C₁-C₇-알킬, 히드록시, C₁-C₇-알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(C₁-C₇-알킬, 페닐, 나프틸, 페닐-C₁-C₇-알킬 및/또는 나프틸-C₁-C₇-알킬)-아미노, 니트로, 카르복시, C₁-C₇-알콕시카르보닐 카르바모일, 시아노 및/또는 설포아미도 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상, 예를 들어, 3 개 이하, 바람직하게는 1 또는 2 개의 치환기에 의해 치환되거나 또는 비치환됨);

탄소수 20 이하, 특히 탄소수 16 이하의 불포화 카르보시클릭 시스템이고, 모노-, 비- 또는 트리-시클릭이며, 비치환되거나, 또는 치환된 아릴의 경우, 페닐, 나프틸, 페닐- 또는 나프틸-C₁-C₇-알킬, 히드록시-C₁-C₇-알킬, C₁-C₇-알콕시-C₁-C₇-알킬, (C₁-C₇-알콕시)-C₁-C₇-알콕시-C₁-C₇-알킬, C₁-C₇-알카노일-C₁-C₇-알킬, 트리플루오로메틸과 같은 할로-C₁-C₇-알킬; 페녹시- 또는 나프틸옥시-C₁-C₇-알킬, 페닐- 또는 나프틸-C₁-C₇-알콕시-C₁-C₇-알킬, C₁-C₇-알콕시-카르보닐옥시-C₁-C₇-알킬, 페닐- 또는 나프틸-C₁-C₇-알콕시카르보닐옥시-C₁-C₇-알킬, 시아노-C₁-C₇-알킬, C₂-C₇-알케닐, C₂-C₇-알키닐, C₁-C₇-알카노일, 할로, 히드록시, C₁-C₇-알콕시, C₁-C₇-알콕시-C₁-C₇-알콕시, (C₁-C₇-알콕시)-C₁-C₇-알콕시-C₁-C₇-알콕시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐- 또는 나프틸-C₁-C₇-알콕시, 아미노-C₁-C₇-알콕시, C₁-C₇-알카노일옥시, 벤조일옥시, 나프토일옥시, 니트로, 아미노, 모노-, 디- 또는 트리-치환된 아미노 (여기서 아미노 치환기는 C₁-C₇-알킬, C₁-C₇-알카노일, C₁-C₇-알칸설포닐, 페닐, 나프틸, 페닐-C₁-C₇-알킬 및 나프틸-C₁-C₇-알킬 중에서 독립적으로 선택됨); 시아노, 카르복시, C₁-C₇-알콕시 카르보닐, 페닐- 또는 나프틸-C₁-C₇-알콕시카르보닐, 벤조일, 나프토일, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디치환된 카르바모일 (여기서 치환기는 C₁-C₇-알킬 및 히드록시-C₁-C₇-알킬 중에서 선택됨); 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, C₁-C₇-알킬티오, 페닐- 또는 나프틸티오, 페닐- 또는 나프틸-C₁-C₇-알킬티오, C₁-C₇-알킬-페닐티오, C₁-C₇-알킬-나프틸티오, 할로젠-C₁-C₇-알킬머캅토, C₁-C₇-알킬설퍼닐, 페닐- 또는 나프틸-설퍼닐, 페닐- 또는 나프틸-C₁-C₇-알킬

설페닐, C₁-C₇-알킬-페닐설페닐, C₁-C₇-알킬-나프틸설페닐, 설페노, C₁-C₇-알칸설페닐, 페닐- 또는 나프틸-설페닐, 페닐- 또는 나프틸-C₁-C₇-알킬설페닐, C₁-C₇-알킬페닐설페닐, 할로젠-C₁-C₇-알킬설페닐, 설페노아미도, 벤조설페노아미도, 피롤리디노, 피페리디노, 아미노 또는 N-모노- 또는 N,N-디-(C₁-C₇-알킬, 페닐 및/또는 페닐-C₁-C₇-알킬)-아미노에 의해 치환된 피페리디노, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 N-C₁-C₇-알킬 치환되거나 또는 비치환된 피페리디닐, 피페라지노, C₁-C₇-알킬피페라지노, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상, 바람직하게는 3 개 이하, 예를 들어 1 또는 2 개의 치환기에 의해 치환된, 비치환되거나 또는 치환된 아릴 (여기서 치환기로서 또는 치환된 아릴의 치환기의 일부로서 상기 언급된 각각의 페닐 또는 나프틸 자체는 할로, 할로-C₁-C₇-알킬, 히드록시, C₁-C₇-알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(C₁-C₇-알킬, 페닐, 나프틸, 페닐-C₁-C₇-알킬 및/또는 나프틸-C₁-C₇-알킬)아미노, 니트로, 카르복시, C₁-C₇-알콕시카르보닐, 카르바모일, 시아노 및/또는 설페노모일 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상, 예를 들어, 3 개 이하, 바람직하게는 1 또는 2 개의 치환기에 의해 치환되거나 또는 비치환됨);

시클로알킬이 3 내지 16 개, 바람직하게는 3 내지 9 개의 고리 탄소 원자를 갖는 포화 모노- 또는 비시클릭 탄화수소기이고, 치환된 아릴에 대하여 기술된 것 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된, 비치환되거나 또는 치환된 시클로알킬;

또는 헤테로시클릴이 불포화, 포화 또는 부분 포화되고 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 트리시클릭 고리인 헤테로시클릭 라디칼인 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴 (여기서 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4 개, 특히 1 또는 2 개의 탄소 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되는 헤테로원자에 의해 대체되며, 결합 고리는 바람직하게는 4 내지 12 개, 특히 5 내지 7 개의 고리 원자를 갖고; 상기 헤테로시클릭 라디칼은 비치환되거나 또는 "치환된 아릴"에서 상기 정의한 치환기로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상, 특히 1 내지 3 개의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 헤테로시클릴은 특히 옥시라닐, 아지리닐, 아지리디닐, 1,2-옥사티오라닐, 티에닐, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 피라닐, 티오피라닐, 티안트레닐, 이소벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 크로메닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피라졸리디닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 디티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 피리다지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, (S-옥소 또는 S,S-디옥소)-티오모르폴리닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 쿠마릴, 인다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 테트라히드로이소퀴놀릴, 데카히드로퀴놀릴, 옥타히드로이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 벤조티오펜, 디벤조티오펜, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴놀살릴, 퀴나졸리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 베타-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 푸라자닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 크로메닐, 이소크로마닐 및 크로마닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 헤테로시클릴 라디칼이고, 이때 상기 라디칼 각각은 비치환되거나 또는 치환된 아릴에 대한 치환기로서 언급된 1 내지 3 개의 치환기에 의해, 바람직하게는 저급 알킬, 특히 메틸 또는 tert-부틸, 저급 알콕시, 특히 메톡시, 및 할로, 특히 브로모 또는 클로로로 이루어진 군 중에서 선택되는 1 내지 2 개의 라디칼에 의해 치환됨)이고;

R₂ 및 R₃ 각각은, 서로 독립적으로, 수소, 할로, C₁-C₄-알킬, 트리플루오로메틸, C₁-C₄-알콕시 또는 시아노이고,

X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 바람직하게는 CH이거나, 또는 이들 중 2 개 이하는 N일 수 있고;

D는 N(R₆) (바람직함), 0 또는 S이고,

여기서 R₆은 수소, C₁-C₇-알카노일, 벤조일, 나프토일, 페닐-C₁-C₇-알카노일, 나프틸-C₁-C₇-알카노일, 페닐설페닐 또는 저급 알칸설페닐, 또는 상기 정의한 바와 같은 비치환되거나 치환된 알킬이고;

Y₁은 O, S, NH, CH₂, N=CH, CH=N 또는 바람직하게는 CH=CH이고;

Y₂는 바람직하게는 C이거나, 또는 R_a가 부재시, N일 수 있고;

R_a는

- Y₂가 N이고 R₁이 C₅-C₂₀-알킬, 상기 정의한 바와 같은 치환된 알킬, 상기 정의한 바와 같은 비치환되거나 치환된 아릴, 상기 정의한 바와 같은 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 상기 정의한 바와 같은 비치환

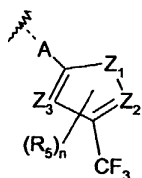
되거나 치환된 헤테로시클릴인 경우, 부재하거나, 또는,

- Y_2 가 C이고, R1이 C_5-C_{20} -알킬, 상기 정의한 바와 같은 치환된 알킬, 상기 정의한 바와 같은 비치환되거나 치환된 아릴, 상기 정의한 바와 같은 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 상기 정의한 바와 같은 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴인 경우, 수소이거나,

- 또는, Y_2 가 C이고 R1이 수소, 할로 또는 C_1-C_4 -알킬인 경우, 화학식 IA의 부분

인 화학식 I의 화합물:

<화학식 IA>



상기 식 중,

점선은 화학식 I의 분자의 나머지에 대해 결합되는 결합을 의미하고,

A는 $C(=O)-N(R_4)$ 또는 $N(R_4)-C(=O)$ 이고,

여기서 R_4 는 수소 또는 상기 정의한 바와 같은 비치환되거나 치환된 알킬이고,

Z_1 은 O, S, NH, CH_2 , $CH=N$, $N=CH$ 또는 바람직하게는 $CH=CH$ 이고,

Z_2 는 질소 또는 바람직하게는 CH이고,

Z_3 은 CH 또는 N이고,

존재하는 각각의 R_5 는, 서로 독립적으로, C_1-C_7 -알킬, 할로, 할로- C_1-C_7 -알킬, C_1-C_7 -알카노일, 히드록시, C_1-C_7 -알콕시, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디-치환된 아미노로 이루어진 군 중에서 선택되는 치환기이며, 여기서 아미노 치환기는 C_1-C_7 -알킬 및 C_1-C_7 -알카노일, 시아노, 카르복시, C_1-C_7 -알콕시 카르보닐, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-(C_1-C_7 -알킬)-치환된 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 저급 알킬티오, 설포, C_1-C_7 -알칸설포닐 및 설포아미도 중에서 독립적으로 선택되며;

n은 0, 1 또는 2이다.

청구항 3

제1항에 있어서,

R1은 수소, 할로 또는 C_1-C_4 -알킬이고;

R2 및 R3 각각은, 서로 독립적으로, 수소, C_1-C_4 -알킬, 할로 또는 시아노이고;

X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 각각은 CH이고;

D는 $N(R_6)$ 이고, 여기서 R_6 은 수소, C_1-C_7 -알카노일, C_1-C_7 -알킬 또는 페닐- C_1-C_7 -알킬이고;

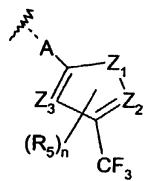
Y_1 은 $CH=CH$ 이고;

Y_2 는 C이고;

Ra는 화학식 IA의 부분

인 화학식 I의 화합물:

<화학식 IA>



상기 식 중,

점선은 화학식 I의 분자의 나머지에 대해 결합되는 결합을 의미하고,

A는 C(=O)-N(R4) 또는 N(R4)-C(=O)이고,

여기서 R4는 수소 또는 C₁-C₇-알킬이고,

Z₁은 CH=CH이고,

Z₂는 N 또는 CH이고,

Z₃은 CH이고,

존재하는 각각의 R₅는, 서로 독립적으로, C₁-C₇-알킬, 할로-C₁-C₇-알킬, C₁-C₇-알카노일, 히드록시, C₁-C₇-알콕시, 아미노, 모노- 또는 디-치환된 아미노로 이루어진 군 중에서 선택되는 치환기이며, 여기서 아미노 치환기는 C₁-C₇-알킬 및 C₁-C₇-알카노일, 시아노, 카르복시, C₁-C₇-알콕시 카르보닐, 카르바모일 및 N-모노- 또는 N,N-디-(C₁-C₇-알킬)-치환된 카르바모일 중에서 독립적으로 선택되며,

n은 0, 1 또는 2이다.

청구항 4

제1항에 있어서, 각각의 경우 유리 형태 또는 염 형태인

피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 [2-메틸-5-(3-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-페닐]-아미드,

피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 [2-메틸-5-(3-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-페닐]-아미드,

6-디메틸설파모일-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 [2-메틸-5-(3-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-페닐]-아미드,

6-디메틸설파모일-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 [5-(4-메톡시-3-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-2-메틸-페닐]-아미드,

6-페닐-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 [2-메틸-5-(3-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-페닐]-아미드,

6-페닐-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 [2-메틸-5-(3-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-페닐]-아미드,

6-(4-메톡시-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 o-톨릴아미드,

4-[4-(3-o-톨릴카르바모일-피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-페닐]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

6-(4-모르폴린-4-일-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 o-톨릴아미드,

6-(3-메톡시-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 o-톨릴아미드,

6-(4-디메틸아미노-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 o-톨릴아미드 및

6-(3,4-디메톡시-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 o-톨릴아미드

로 이루어진 화합물의 군 중에서 선택되는 화학식 I의 화합물.

청구항 5

유리 형태 또는 약학적 허용염 형태인, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물, 및 약학적 허용 담체를 포함하는 약제.

청구항 6

제1항에 있어서, 동물 또는 인간 신체의 진단 또는 치료 처치에 사용하기 위한, 유리 형태 또는 약학적 허용염 형태인 화학식 I의 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 단백질 키나아제 조절 반응성 질환의 치료에 사용하기 위한, 유리 형태 또는 약학적 허용염 형태인 화학식 I의 화합물.

청구항 8

단백질 키나아제 조절 반응성 질환의 치료에 있어서 또는 단백질 키나아제 조절 반응성 질환의 치료에 유용한 약제의 제조를 위한, 유리 형태 또는 약학적 허용염 형태인, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 9

제8항에 있어서, 단백질 키나아제 조절 반응성 질환이 c-src 키나아제, VEGF-수용체 키나아제 (예를 들어, KDR 및 Flt-1), RET-수용체 키나아제 및/또는 에프린 수용체 키나아제, 예를 들어, EphB2 키나아제, EphB4 키나아제 또는 관련 키나아제로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상의 단백질 티로신 키나아제의 억제에 반응하는 질환으로 이루어진 군 중에서 선택되는 한 가지 이상의 질환인 용도.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 치료되는 질환이 증식성 질환, 예를 들어, 백혈병, 특히 만성 골수성 백혈병 (CML) 또는 ALL, 과다형성, 간경변과 같은 섬유증, 혈관신생, 건선, 아테롬성 동맥경화증, 특히 동맥의 또는 이식후 아테롬성 동맥경화증, 혈관형성술 이후의 협착 또는 재협착과 같은 혈관 내의 평활근 증식, 종양 또는 암 질환, 특히 양성 또는 특히 악성 종양 또는 암 질환, 더 바람직하게는 고형 종양, 예를 들어, 뇌, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 경부, 질, 자궁내막, 갑상선의 암종, 육종, 교아세포종, 다발성 골수종 또는 소화기암, 결장직장 샘종, 흑색종, 또는 두경부의 종양, 예를 들어, 두경부의 편평세포 암종, 혈관간 세포 증식성 질환, 악성 흉막 중피종, 림프종 및 다발성 골수종, 예를 들어, 포유동물 암종의 경우에 있어서, 특히 내피 특성의 신생물; 표피 과다증식 (암 이외의), 특히 건선; 전립선 비대; 카포시 육종, 혈전증, 경피증; 면역계의 질환; 특히 바람직한 것으로서 언급된 단백질 티로신 키나아제 중에서 선택되는, 1종 이상의 단백질 (바람직하게는 티로신) 키나아제에 의한 신호전달이 수반되는, 중추 또는 말초 신경계의 질환, 당뇨병성 망막병증과 같은 망막병증, 신생혈관 녹내장 또는 황반 변성, 비만, 혈관모세포종, 혈관종, 당뇨병성 신장병증; 악성 신장경화증; 류마티즘성 또는 류마티스 염증성 질환과 같은 염증성 질환, 특히 류마티즘성 관절염과 같은 관절염, 만성 천식과 같은 기타 만성 염증성 장애, 자궁내막증, 크론병; 호지킨병; 사구체신염; 염증성 장질환; 혈전성 미세혈관병증 증후군; 이식 거부, 사구체병증; 신경 조직의 손상; 재협착, 예를 들어, 스텐트 유도의 재협착; 및 신경 재생 (뉴런 재생; 신경재생), 예컨대 축삭 재생의 자극 또는 촉진, 또는 신경 변성 (뉴런 변성; 신경변성)의 억제 또는 역전이 바람직한, Eph 수용체 키나아제와 같은 단백질 키나아제의, 조절 반응성 상태, 질환 또는 장애, 예를 들어, 척수 손상, 저산소증 상태, 외상성 뇌 손상, 경색증, 뇌졸중, 다발성 경화증 또는 기타 신경변성 상태, 질환 또는 장애로 이루어진 군 중에서 선택되는 한 가지 이상의 질환인 용도.

청구항 11

유리 형태 또는 약학적 허용염 형태인, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 유효량을 치료를 필요로 하는 동물 또는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 단백질 키나아제 조절, 특히 억제 반응성 질환, 특히 제10항에 명명된 한 가지 이상의 질환의 치료 방법.

청구항 12

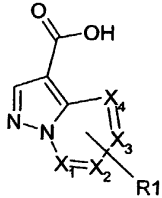
- a) 화학식 II의 카르본산 또는 이의 반응성 유도체를 화학식 III의 화합물과 축합하는 단계, 또는
- b) R1이 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비치환되

거나 치환된 헤테로시클릴인 화학식 I의 화합물의 합성을 위하여, 화학식 IV의 보론산을 화학식 V의 화합물과 반응시키고,

요구에 따라, 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 상이한 화합물로 전환하고, 화학식 I의 수득가능한 화합물의 염을 유리 화합물 또는 상이한 염으로 전환하고, 화학식 I의 수득가능한 유리 화합물을 이의 염으로 전환하고/거나, 화학식 I의 화합물의 이성질체의 수득가능한 혼합물을 개별 이성질체로 분리하는 단계

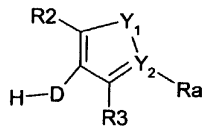
를 포함하는, 유리 형태 또는 염 형태인, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

<화학식 II>



[상기 식 중, R1, X1, X2, X3 및 X4는 화학식 I의 화합물에 대하여 정의한 바와 같음],

<화학식 III>



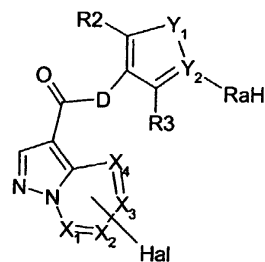
[상기 식 중, R2, R3, D, Y1, Y2 및 Ra는 화학식 I의 화합물에 대하여 정의한 바와 같음],

<화학식 IV>

R1-B(A)₂

[상기 식 중, R1은 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴 (바람직함), 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴이고 (각각 C-원자를 통해 결합됨), A는 히드록시 또는 저급 알콕시이거나 또는 B(A)₂는 9-보라비시클로[3.3.1]노나닐 또는 -B(CHCH₃CH(CH₃)₂)₂임],

<화학식 V>



[상기 식 중, R1, R2, R3, X1, X2, X3, X4, Y1, Y2, D 및 Ra는 화학식 I의 화합물에 대하여 정의한 바와 같고, Hal은 할로, 특히 클로로, 요오도 또는 바람직하게는 브로모, 또는 (퍼플루오로화 C₁-C₄-알킬)-설포닐옥시임].

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 화합물, 단백질 키나아제 조절 반응성 질환의 치료를 위한 또는 상기 질환의 치료에 유용한 약제의 제조에서의 이의 용도, 상기 화합물 및 약학적 허용 담체를 포함하는, 상기 질환에 특히 유용한 약제, 특히 상기 질환에 대한, 동물 또는 인간 신체의 치료에 사용하기 위한 상기 화합물, 상기 화합물을 동물 또는 인간에게 투여하는 것을 포함하는 동물 또는 인간 신체의 치료 방법, 및 상기 화합물

의 제조 방법에 관한 것이고, 여기서 화합물이 언급되는 각 경우에 있어서 이는 그 자체로서 및/또는 (바람직하게는 약학적 허용) 염의 형태로 존재할 수 있다.

배경 기술

- <2> 용어 "단백질 키나아제"에 의해, 효소 활성 단백질의 종류가 정의되며, 여기서 수용체형 키나아제 및 비수용체형 키나아제, 뿐만 아니라 티로신 및 세린/트레오닌 키나아제가 구별될 수 있다. 이의 국제에 대하여, 핵, 세포질 및 막 결합 키나아제가 구별될 수 있다. 다수의 막 결합 티로신 키나아제는 동시에 성장 인자에 대한 수용체이다.
- <3> 이의 촉매 활성에 대하여, 단백질 키나아제 (PK)는 세포 단백질 중 특정 세린, 트레오닌 또는 티로신 잔기의 인산화에 촉매 작용을 하는 효소이다. 기질 단백질의 이러한 번역후 변형은 보통 분자 스위치로서 작용하고, 이는 세포 증식, 활성화 및/또는 분화를 조절하는 단계를 대표한다. 비정상적 또는 과도한 또는 더 일반적으로는 부적절한 PK 활성이 양성 및 악성 증식성 장애를 비롯한 몇몇 질환 상태에서 관측되어 왔다. 다수의 경우, PK 억제제를 이용함으로써, 시험관내 및 다수의 경우 생체내 질환, 예컨대 증식성 장애를 치료하는 것이 가능하였다.
- <4> 지난 몇 년에 걸쳐, Eph 수용체 티로신 키나아제 및 이의 리간드, 에프린에 대한 기본적 역할이 이해되어 왔다. 몇몇 상이한 Eph 수용체는 리간드에 대한 이의 친화성에 기초하여 EphA 및 EphB 하위 종류로 목록 작성 및 분류된다. 글리세로포스파티딜이노시톨 (GPI)-결합 (에프린A) 또는 막횡단 (에프린B) 유형 중 어느 하나의 막 단백질인, 8종 이상의 에프린이 식별되었다. Eph 수용체 및 이의 리간드 사이의 신호전달은 직접적 세포-세포 접촉의 부위에 국한되는 것으로 보인다. 접촉 결과는 세포 간 상호 양방향 사건의 유도이다. 특정 위치에서 에프린 및 이의 수용체의 발현은 공간적으로 매우 국한된 세포 유전자좌의 조직 패턴 형성 (patterning) 및 체계화에 영향을 미치는 것으로 생각된다. 특정 효과에는 세포 이동, 부착 및 체질 형성의 변형이 포함된다.
- <5> EphB4 (HTK로도 일컬어짐) 및 이의 리간드, 에프린B2 (HTKL)는 혈관망을 확립하고 결정하는 역할을 한다. 정맥 상피 상에서, EphB4는 특이적으로 발현되는 한편, 혈관 발생의 초기 단계 동안, 에프린B2는 동맥 내피 세포 상에서 특이적으로 및 상호적으로 발현된다. 기능장애 유전자는 마우스에서 배아 치사를 유도하며, 배아는 에프린B2 및 EphB4 결손 중 어느 경우에서도 모세관 결합 형성에 있어서 동일한 결함을 나타낸다. 양쪽은 배아 발생 동안 조혈 및 혈관 발생의 첫번째 부위에서 발현된다. 적절한 조혈, 내피, 혈관모세관 및 원시 중배엽 발생에 대한 필수적 역할이 확립되어 왔다. EphB4 결핍은 배아 줄기 세포의 중배엽 분화 결과에서의 변형을 야기한다. 포유동물 조직에서 EphB4의 이소 발현은 장애를 갖는 구조, 비정상적 조직 기능 및 악성 종양으로의 소인을 야기한다 (예를 들어, 문헌 [N. Munarini 등., J. Cell. Sci. 115, 25-37 (2002)]을 참고하라). 상기 및 기타 데이터로부터, 부적절한 EphB4 발현은 악성 종양의 형성에 수반될 수 있으며, 이에 따라 EphB4의 억제는 악성 종양, 예를 들어, 암 등에 대항하기 위한 도구가 될 것으로 예측될 수 있는 것으로 결론지어졌다.
- <6> 세포 중 관측되는 티로신 키나아제 c-Src의 항시적으로 발현되는 바이러스 형태 c-Src (레트로바이러스인, 라우스 육종 바이러스 유래)는 Src 단백질 티로신 키나아제의 부적절한 발현이 형질전환된 세포에 기초하여 어떻게 악성 종양을 유도할 수 있는지를 보여주는 예이다. Src 단백질 티로신 키나아제의 억제는, 예를 들어, 결합 조직 종양에 있어서, 형질전환된 종양 세포의 탈조절된 성장의 억제를 유도할 수 있다. 따라서, 여기서도 c-Src 또는 이의 변형된 또는 돌연변이 형태는 증식성 질환의 치료에 있어서 이로온 효과를 나타낼 것으로 기대된다.
- <7> VEGFR (혈관 내피 성장 인자 수용체)은 혈관신생의 발병의 조절에 수반되는 것으로 공지되어 있다. 특히 고형 종양은 충분한 혈액 공급에 의존하므로, VEGFR 및 이에 따른 혈관신생의 억제는 상기 종양의 치료에 대한 임상 조사 중에 있고, 유망한 결과를 보여준다. VEGF 또한 백혈병 및 림프종에서 주요한 역할자이며, 악성 질환 진행과 크게 상호관련되는, 각종 고형 악성 종양에서 고도로 발현된다. VEGFR-2 (KDR) 발현을 갖는 종양 질환의 예는 폐암종, 유방암종, 비호지킨 림프종, 난소암종, 췌장암, 악성 흉막 중피종 및 흑색종이다. 이의 혈관신생 활성화에 추가하여, VEGFR의 리간드인, VEGF는 종양 세포 중 직접적인 친-생존 (pro-survival) 효과에 의해 종양 성장을 촉진할 수 있다. 각종 기타 질환이, 예를 들어, 하기 언급되는 바와 같이, 탈조절된 혈관신생과 관련된다.
- <8> *abl* 원종양유전자의 종양유전자로의 전환이 만성 골수성 백혈병 (CML)을 앓는 환자 중 관측되어 왔다. 염색체 전위는 염색체 22 상의 *bcr* 유전자를 염색체 9로부터의 *abl* 유전자에 결합시켜, 이에 따라 필라델피아 염색체를 생성한다. 생성되는 융합 단백질은 Ab1 티로신 단백질 키나아제의 카르복시 말단에 결합된 Bcr 단백질의 아미노 말단을 갖는다. 결과적으로, Ab1 키나아제 도메인은 부적절하게 활성이 되어, 골수 중 조혈 세포의 클론의

과도한 증식을 유발한다. 상기 융합 단백질의 억제제인, GleevecTM 또는 Glivec® (노바티스 (Novartis)의 상품명)의 활성 원리에 의한 티로신 키나아제의 억제는 CML에 대한 고도로 활성인 치료인 것으로 밝혀졌다. 따라서, Abl 티로신 키나아제의 부적절한 발현이 악성 종양, 특히 백혈병을 치료할 수 있다는 일반적인 개념이 입증되었다.

<9> 그러나, 이제까지 단백질 키나아제의 억제제로서 사용된 다수의 화합물은 특이성의 부족, 한 가지 초과 유형의 단백질 키나아제에 대한 불리한 억제 활성화에 의해 특히 야기될 수 있는 바람직하지 않은 부작용, 너무 높은 특이성으로 인한 효능 부족, 오로지 특정 질환에 대한 효능, 치료 동안 내성의 발생 및/또는 유사한 바람직하지 않은 특성을 나타낼 수 있다.

<10> 이는 본 발명의 문제에 이르게 한다: 다수의 단백질 키나아제 억제제 및 다수의 증식성 및 기타 단백질 키나아제 관련 질환을 고려하고, 뿐만 아니라, 특정 치료제에 대한 내성의 발생을 고려하여, 단백질 키나아제 억제제로서 및 이에 따라 상기 단백질 티로신 키나아제, 예컨대 세린/트레오닌 및/또는 바람직하게는 PTK (단백질 티로신 키나아제) 관련 질환의 치료에 유용한 화합물의 새로운 종류를 제공할 필요성이 항상 존재한다. 특히 이러한 특성, 예컨대 제한된 단백질 키나아제 군 또는 심지어 단일 단백질 키나아제에 대한 고 친화성 및/또는 선택성, 상이한 종류의 화합물에 대한 내성이 발생된 경우에서도 활성, 특정 키나아제 군에 대한 유용한 친화성 프로파일 등을 갖는, 신규한 종류의 약학적으로 유리한 단백질 키나아제, 특히 PTK 억제 화합물이 요구된다. 다시 말해, 언급한 문제점 또는 기타 문제점을 충족시키는 것을 가능하게 할 수 있는 신규한 종류의 단백질 키나아제 억제제에 대한 필요성이 존재한다.

<11> 특정 4-치환된 히드라조노 피라졸로피리미딘이, 예를 들어, 당뇨병 및 TIE-2 키나아제 관련 질환의 치료에서의 GSK3 키나아제 억제제로서의 용도에 대해 기술되어 있고, WO 04/009602, WO 04/009596 또는 WO 04/009597을 참고하라. 한편, 특정 아실- 또는 아실아미노-치환된 아릴아미노-피라졸로피리미딘이 p38-억제제로서 기술되어 있고, WO 03/099280을 참고하라.

<12> 발명의 일반적 설명

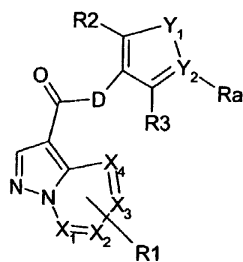
<13> 놀랍게도, 영양 인자에 의해 매개되는 신호전달 및 단백질 키나아제의 활성을 수반하는 질환의 증상, 예를 들어, 증식성 (예를 들어, 종양) 성장에 수반될 수 있는 다수의 단백질 키나아제, 특히 단백질 티로신 키나아제에 대한 대표예로서, src 키나아제의 패밀리 유래의 키나아제, 특히 c-src 키나아제, VEGF-수용체 키나아제 (예를 들어, KDR 및 Flt-1), RET-수용체 키나아제 및/또는 에프린 수용체 키나아제, 예를 들어, EphB2 키나아제, EphB4 키나아제 또는 관련 키나아제, 추가로 abl 키나아제, 특히 v-abl 또는 c-abl 키나아제, b-raf (V599E), EGF 수용체 키나아제 또는 EGF 패밀리의 기타 키나아제, 예를 들어, HER-1 또는 c-erbB2 키나아제 (HER-2), Flt-3, lck, fyn, c-erbB3 키나아제, c-erbB4 키나아제; PDGF-수용체 티로신 단백질 키나아제의 패밀리의 구성원, 예를 들어, PDGF-수용체 키나아제, CSF-1 수용체 키나아제, Kit-수용체 키나아제 (c-Kit), FGF-수용체 키나아제, 예를 들어, FGF-R1, FGF-R2, FGF-R3, FGF-R4, c-Raf, 카세인 키나아제 (CK-1, CK-2, G-CK), Pak, ALK, ZAP70, Jak1, Jak2, Axl, Cdk1, cdk4, cdk5, Met, FAK, Pyk2, Syk, Tie-2, 인슐린 수용체 키나아제 (Ins-R), 인슐린 유사 성장 인자의 수용체 키나아제 (IGF-1 키나아제), 및/또는 추가로 세린/트레오닌 키나아제, 예를 들어, 단백질 키나아제 C (PK-C), PK-B, EK-B 또는 cdc 키나아제, 예컨대 CDK1이 본 발명에 따른 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 화합물, 뿐만 아니라 이들 중 임의의 하나 이상의 (예를 들어, 항시적 활성화된) 돌연변이 형태 (예를 들어, Bcr-Abl, RET/MEN2A, RET/MEN2B, RET/PTC1-9 또는 b-raf(V599E))에 의해 억제될 수 있음이 이제 밝혀졌다.

<14> 상기 활성을 고려하여, 본 발명은 단백질 키나아제 조절 반응성 질환, 예컨대 상기 유형의 키나아제의 특히 비정상적 (예를 들어, 비조절, 탈조절되거나 또는 항시적 등) 또는 과도한 활성화와 관련된 질환, 특히 언급된 질환 및 가장 특히 바람직한 것으로 언급된 질환의 치료에 이용될 수 있다.

발명의 상세한 설명

<15> 본 발명은, 제 1 실시양태에서, 유리 형태 또는 염 형태인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

화학식 I



<16>

<17>

상기 식 중,

<18>

R1은 수소, 할로, 설파모일, N-C₁₋₄알킬 설파모일, N,N-디-C₁₋₄알킬 설파모일, 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴이고;

<19>

R2 및 R3 각각은, 서로 독립적으로, 수소, 할로, C₁₋₄-알킬, 트리플루오로메틸, C₁₋₄-알콕시 또는 시아노이고,

<20>

X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 CH이거나 또는 이들 중 2 개 이하는 N일 수 있고;

<21>

D는 N(R6) (바람직함), O 또는 S이고,

<22>

여기서 R6은 수소, 아실 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고,

<23>

Y₁은 O, S, NH, CH₂, N=CH, CH=N 또는 CH=CH이고;

<24>

Y₂는 C이거나, 또는 Ra가 부재시, (또한) N일 수 있고;

<25>

Ra는

<26>

- Y₂가 N이고 R1이 탄소수 5 이상의 비치환된 알킬, 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴인 경우, 부재하거나, 또는,

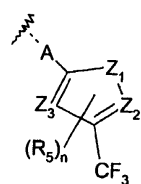
<27>

- Y₂가 C이고, R1이 탄소수 5 이상의 비치환된 알킬, 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴인 경우, 수소가거나,

<28>

- 또는, Y₂가 C이고 R1이 수소, 할로, C₁₋₄알킬, 설파모일, N-C₁₋₄알킬 설파모일, N,N-디-C₁₋₄알킬 설파모일, 또는 비치환된 아릴인 경우, 화학식 IA의 부분이고:

화학식 IA



<29>

<30>

상기 식 중,

<31>

점선은 화학식 I의 분자의 나머지 (이는 물결선으로 표시됨)에 대해 결합되는 결합을 의미하고,

<32>

A는 C(=O)-N(R4) 또는 N(R4)-C(=O)이고,

<33>

여기서 R4는 수소 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고,

<34>

Z₁은 O, S, NH, CH₂, CH=N, N=CH 또는 CH=CH이고,

<35>

Z₂는 질소 또는 CH이고,

- <36> Z_3 은 CH 또는 N이고,
- <37> 존재하는 각각의 R_5 는, 서로 독립적으로, 치환기이며
- <38> n 은 0, 1 또는 2이다.
- <39> 본 발명은, 추가의 실시양태에서, 유리 형태 또는 염 형태인 화학식 I의 화합물에 관한 것이고, 여기서
- <40> R_1 은 수소, 할로, 설파모일, N- C_{1-4} 알킬 설파모일, N,N-디- C_{1-4} 알킬 설파모일, 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 또는 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴이고;
- <41> R_2 및 R_3 각각은, 서로 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고,
- <42> X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 는 CH이고;
- <43> D 는 $N(R_6)$ (바람직함), 0 또는 S이고,
- <44> 여기서 R_6 은 수소, 아실 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고,
- <45> Y_1 은 0, S, NH, CH_2 , $N=CH$, $CH=N$ 또는 $CH=CH$ 이고;
- <46> Y_2 는 C이고;
- <47> R_a 는
- <48> - R_1 이 탄소수 5 이상의 비치환된 알킬, 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴인 경우, 수소이거나,
- <49> - 또는, R_1 이 수소, 할로, C_{1-4} -알킬, 설파모일, N- C_{1-4} 알킬 설파모일, N,N-디- C_{1-4} 알킬 설파모일, 치환되거나 비치환된 아릴인 경우, 화학식 IA의 부분이고,
- <50> A 는 $C(=O)-N(R_4)$ 또는 $N(R_4)-C(=O)$ 이고,
- <51> 여기서 R_4 는 수소 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고,
- <52> Z_1 은 0, S, NH, CH_2 , $CH=N$, $N=CH$ 또는 $CH=CH$ 이고,
- <53> Z_2 는 질소 또는 CH이고,
- <54> Z_3 은 CH 또는 N이고,
- <55> 존재하는 각각의 R_5 는, 서로 독립적으로, 치환기이며
- <56> n 은 0, 1 또는 2이다.
- <57> 본 발명은, 추가의 실시양태에서, 유리 형태 또는 염 형태인 화학식 I의 화합물에 관한 것이고, 여기서
- <58> R_1 은 수소, N,N-디- C_{1-4} 알킬 설파모일, 비치환되거나 치환된 아릴이고;
- <59> R_2 및 R_3 각각은, 서로 독립적으로, 수소 또는 C_{1-4} -알킬이고,
- <60> X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 는 CH이거나 또는 이들 중 2 개 이하는 N일 수 있고;
- <61> D 는 $N(R_6)$ (바람직함), 0 또는 S이고,
- <62> 여기서 R_6 은 수소, 아실 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고,
- <63> Y_1 은 0, S, NH, CH_2 , $N=CH$, $CH=N$ 또는 $CH=CH$ 이고;
- <64> Y_2 는 C이고;
- <65> R_a 는

- <66> - R1이 탄소수 5 이상의 비치환된 알킬, 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴인 경우, 수소이거나,
- <67> - 또는, R1이 수소, N,N-디-C₁₋₄알킬 설펜모일, 또는 비치환되거나 치환된 아릴인 경우, 화학식 IA의 부분이고,
- <68> A는 C(=O)-N(R4) 또는 N(R4)-C(=O)이고,
- <69> 여기서 R4는 수소 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고,
- <70> Z₁은 O, S, NH, CH₂, CH=N, N=CH 또는 CH=CH이고,
- <71> Z₂는 질소 또는 CH이고,
- <72> Z₃은 CH 또는 N이고,
- <73> 존재하는 각각의 R₅는, 서로 독립적으로, 치환기이며
- <74> n은 0, 1 또는 2이다.
- <75> 본 발명은, 추가의 실시양태에서, 유리 형태 또는 염 형태인 화학식 I의 화합물에 관한 것이고, 여기서
- <76> R1은 수소, N,N-디-C₁₋₄알킬 설펜모일, 비치환되거나 치환된 페닐이고;
- <77> R2 및 R3 각각은, 서로 독립적으로, 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고,
- <78> X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 CH이거나 또는 이들 중 2 개 이하는 N일 수 있고;
- <79> D는 N(R6) (바람직함), O 또는 S이고,
- <80> 여기서 R6은 수소, 아실 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고,
- <81> Y₁은 O, S, NH, CH₂, N=CH, CH=N 또는 CH=CH이고;
- <82> Y₂는 C이고;
- <83> Ra는
- <84> - R1이 비치환되거나 치환된 페닐인 경우, 수소이거나,
- <85> - 또는, R1이 수소, N,N-디-C₁₋₄알킬 설펜모일, 또는 비치환된 페닐인 경우, 화학식 IA의 부분이고,
- <86> A는 C(=O)-N(R4) 또는 N(R4)-C(=O)이고,
- <87> 여기서 R4는 수소 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고,
- <88> Z₁은 O, S, NH, CH₂, CH=N, N=CH 또는 CH=CH이고,
- <89> Z₂는 질소 또는 CH이고,
- <90> Z₃은 CH 또는 N이고,
- <91> 존재하는 각각의 R₅는, 서로 독립적으로, 치환기이며
- <92> n은 0, 1 또는 2이다.
- <93> 본 발명은, 추가의 실시양태에서, 유리 형태 또는 염 형태인 화학식 I의 화합물에 관한 것이고, 여기서
- <94> R1은 수소, N,N-디-C₁₋₄알킬 설펜모일, 비치환되거나 치환된 페닐이고;
- <95> R2 및 R3 각각은, 서로 독립적으로, 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고,
- <96> X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 CH이고

- <97> D는 NH이고,
- <98> Y₁은 CH=CH이고;
- <99> Y₂는 C이고;
- <100> Ra는
- <101> - R1이 치환된 페닐인 경우, 수소이거나,
- <102> - 또는, R1이 수소, N,N-디-C₁₋₄알킬 설펜모일, 또는 비치환된 페닐인 경우, 화학식 IA의 부분이고,
- <103> A는 C(=O)-N(R4) 또는 N(R4)-C(=O)이고,
- <104> 여기서 R4는 수소 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고,
- <105> Z₁은 O, S, NH, CH₂, CH=N, N=CH 또는 CH=CH이고,
- <106> Z₂는 질소 또는 CH이고,
- <107> Z₃은 CH 또는 N이고,
- <108> 존재하는 각각의 R₅는, 서로 독립적으로, 치환기이며
- <109> n은 0, 1 또는 2이다.
- <110> 본 발명은, 추가의 실시양태에서, 유리 형태 또는 염 형태인 화학식 I의 화합물에 관한 것이고, 여기서
- <111> R1은 수소, N,N-디-C₁₋₄알킬 설펜모일, 비치환되거나 치환된 페닐이고,
- <112> R2 및 R3 각각은, 서로 독립적으로, 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고,
- <113> X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 CH이고;
- <114> D는 NH이고,
- <115> Y₁은 CH=CH이고;
- <116> Y₂는 C이고;
- <117> Ra는
- <118> - R1이 치환된 페닐인 경우, 수소이거나,
- <119> - 또는, R1이 수소, N,N-디-C₁₋₄알킬 설펜모일, 또는 비치환된 페닐인 경우, 화학식 IA의 부분이고,
- <120> A는 C(=O)-NH 또는 NH-C(=O)이고,
- <121> Z₁은 CH=CH이고,
- <122> Z₂는 CH이고,
- <123> Z₃은 CH이고,
- <124> 존재하는 각각의 R₅는, 서로 독립적으로, 치환기이며
- <125> n은 0, 1 또는 2이다.
- <126> 본 발명은, 추가의 실시양태에서, 유리 형태 또는 염 형태인 화학식 I의 화합물에 관한 것이고, 여기서
- <127> R1은 수소, 또는 치환된 페닐이고,
- <128> R2 및 R3 각각은, 서로 독립적으로, 수소 또는 C₁₋₄-알킬이고,

- <129> X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 는 CH이고;
- <130> D는 NH이고,
- <131> Y_1 은 CH=CH이고;
- <132> Y_2 는 C이고;
- <133> Ra는
- <134> - R1이 치환된 페닐인 경우, 수소이거나,
- <135> - 또는, R1이 수소, 또는 비치환된 페닐인 경우, 화학식 IA의 부분이고,
- <136> A는 C(=O)-NH 또는 NH-C(=O)이고,
- <137> Z_1 은 CH=CH이고,
- <138> Z_2 는 CH이고
- <139> Z_3 은 CH이고,
- <140> 존재하는 각각의 R_5 는, 서로 독립적으로, 치환기이며
- <141> n은 0, 1 또는 2이다.
- <142> 본 발명은, 특히 동물 또는 바람직하게는 인간에 있어서, 단백질 키나아제 조절 반응성 질환, 특히 "발명의 일 반적 설명"에서 언급된 1종 이상의 단백질 티로신 키나아제 (PTK), 더 특히는 src 키나아제의 패밀리 중에서 선택된 1종 이상의 PTK, 특히 c-src 키나아제, VEGF-수용체 키나아제 (예를 들어, KDR 및 Flt-1) RET-수용체 키나아제 또는 에프린 수용체 키나아제, 예를 들어, EphB2 키나아제, EphB4 키나아제 또는 관련 키나아제, 또는 이의 돌연변이 (예를 들어, 항시적 활성화 또는 부분적으로 또는 전적으로 탈조절된) 형태의 억제에 반응성인 질환의 치료를 위한, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용염의 용도에 관한 것이다.
- <143> 본 발명은 또한, 특히 전술한 단락에서 언급한 질환에 대하여, 동물 또는 인간 신체의 치료에 사용하기 위한, 상기 질환의 치료에 유용한 약제, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용염 및 1종 이상의 약학적 허용 담체를 포함하는, 상기 질환에 특히 유용한 약제, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용염의 제조에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 (바람직하게는 약학적 허용) 염의 용도, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용염을, 동물 또는 인간, 특히 상기 치료를 필요로 하는 환자에게, 상기 질환의 치료에 대한 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 동물 또는 인간 신체의 치료 방법, 및 화학식 I의 화합물, 또는 이의 (바람직하게는 약학적 허용) 염의 제조 방법에 관한 것이다.
- <144> 화학식 I에서, 하기 의미가 독립적으로, 집합적으로 또는 임의의 조합 또는 이의 하위 조합으로 바람직하다:
- <145> 상기 및 하기에 사용된 일반적 용어 및 기호는, 달리 명시하지 않는 한, 본 개시내용의 문맥에서, 하기 의미를 갖는다:
- <146> 용어 "저급" 또는 " C_1-C_7 -"은 최대 7을 포함하여 그 이하, 특히 최대 4를 포함하여 그 이하의 탄소수를 갖는 부분을 정의하며, 상기 부분은 분지쇄 (1 회 이상) 또는 직쇄이다. 저급 또는 C_1-C_7 -알킬은, 예를 들어, n-펜틸, n-헥실 또는 n-헵틸 또는 바람직하게는 C_1-C_4 -알킬, 특히 메틸, 에틸, n-프로필, sec-프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸이다. 저급 알케닐 또는 저급 알키닐의 경우, 저급은 바람직하게는 " C_2-C_7 -" , 더 바람직하게는 " C_2-C_4 -"를 의미한다.
- <147> 할로 또는 할로젠은 바람직하게는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이고, 가장 바람직하게는 플루오로, 클로로 또는 브로모이다.
- <148> 비치환되거나 치환된 알킬은 바람직하게는, 선형이거나 또는 1 회 이상 분지될 수 있고 (탄소수가 이를 가능하게 하는 한), 하기 기술되는 바와 같은 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴, 특히 피롤리디노, 피페리디노, 아미노 또는 N-모노- 또는 N,N-디-(저급 알킬, 페닐 및/또는 페닐-저급 알킬)-아미노에 의해 치환된 피페리디노, 고

리 탄소 원자를 통해 결합된 비치환되거나 또는 N-저급 알킬 치환된 피페리딘, 예컨대 1-이소프로필-피페리딘-4-일, 피페라지노, 저급 알킬피페라지노, 예컨대 4-(메틸, 에틸 또는 이소프로필)-피페라지노, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노; 하기 기술되는 바와 같은 비치환되거나 치환된 시클로알킬, 하기 정의되는 바와 같은 비치환되거나 치환된 아릴, 특히 페닐 또는 나프틸; 저급 알케닐, 저급 알키닐, 할로, 히드록시, 저급 알콕시, 저급-알콕시-저급 알콕시, (저급-알콕시)-저급 알콕시-저급 알콕시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐- 또는 나프틸-저급 알콕시, 예컨대 벤질옥시; 아미노-저급 알콕시, 저급-알카노일옥시, 벤조일옥시, 나프토일옥시, 니트로, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시 카르보닐, 예를 들어, 메톡시 카르보닐, n-프로폭시 카르보닐, 이소-프로폭시 카르보닐 또는 tert-부톡시카르보닐; 페닐- 또는 나프틸-저급 알콕시카르보닐, 예컨대 벤질옥시카르보닐; 저급 알카노일, 예컨대 아세틸, 벤조일, 나프토일, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-치환된 카르바모일, 예컨대 N-모노- 또는 N,N-디-치환된 카르바모일 (여기서 치환기는 저급 알킬 및 히드록시-저급 알킬 중에서 선택됨); 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오, 페닐- 또는 나프틸티오, 페닐- 또는 나프틸-저급 알킬티오, 저급 알킬-페닐티오, 저급 알킬-나프틸티오, 할로젠-저급 알킬머캅토, 저급 알킬설피닐, 페닐- 또는 나프틸-설피닐, 페닐- 또는 나프틸-저급 알킬설피닐, 저급 알킬-페닐설피닐, 저급 알킬-나프틸설피닐, 설포, 저급 알칸설포닐, 페닐- 또는 나프틸-설포닐, 페닐- 또는 나프틸-저급 알킬설포닐, 저급 알킬페닐설포닐, 할로젠-저급 알킬설포닐, 예컨대 트리플루오로메탄설포닐; 설포아미도, 벤조설포아미도, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(저급 알킬, 페닐 및/또는 페닐-저급 알킬)-아미노, 예컨대 N,N-디메틸아미노, N,N-디에틸아미노, 3-[N-(N,N-디-메틸아미노)-프로필아미노, 2-[N-(N,N-디메틸아미노)-에틸아미노 또는 N-(N,N-디메틸아미노)-메틸아미노로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상, 바람직하게는 3 개 이하의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된 C₁-내지 C₂₀-알킬, 더 바람직하게는 저급 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸 또는 프로필이고; 여기서 치환기로서 또는 치환된 알킬의 일부로서 상기 언급된 각각의 페닐 또는 나프틸 (또한 페녹시 또는 나프톡시 중의) 자체는 할로, 특히 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도, 할로-저급 알킬, 예컨대 트리플루오로메틸, 히드록시, 저급 알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(저급 알킬, 페닐, 나프틸, 페닐-저급 알킬 및/또는 나프틸-저급 알킬)-아미노, 니트로, 카르복시, 저급-알콕시카르보닐 카르바모일, 시아노 및/또는 설포아미도 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상, 예를 들어, 3 개 이하, 바람직하게는 1 또는 2 개의 치환기에 의해 치환되거나 또는 비치환된다. 화학식 I에서 R₁으로서 특히 바람직한 것은 저급 알킬, 아미노-저급 알킬, 예컨대 3-아미노프로필, 2-아미노에틸 또는 2-아미노메틸, N-모노- 또는 N,N-디-(저급 알킬, 페닐 및/또는 페닐-저급 알킬)-아미노-저급 알킬, 예컨대 3-(N,N-디메틸-아미노)-프로필, 3-(N,N-디에틸아미노)-프로필, 2-(N,N-디메틸아미노)-에틸, 2-(N,N-디에틸-아미노)-에틸, N,N-디메틸아미노메틸 또는 N,N-디에틸아미노메틸, 피롤리디노-저급 알킬, 피페리디노-저급 알킬, 1-저급 알킬피페리딘-4-일-저급 알킬, 4-[N-모노- 또는 N,N-디-(저급 알킬, 페닐 및/또는 페닐-저급 알킬)-아미노]-피페리디노, 피페라지노-저급 알킬, 예컨대 피페라지노-메틸, 4-저급 알킬피페라지노-저급 알킬, 예컨대 4-(메틸, 에틸 또는 이소프로필)-피페라지노-메틸, 또는 (모르폴리노 또는 티오모르폴리노)-저급 알킬이다. 탄소수 5 이상의 알킬은 특히 C₅-C₂₀-알킬이다. 바람직하게는, 활성 효소 입체형태에 대한 결합이 발견되는 경우, R₁은 C₅-C₂₀-알킬 또는 치환된 C₁-C₂₀-알킬인 한편, 화학식 I에서 R_a는 부재하거나 또는 (Y₂가 C인 경우) 수소이다. 대안으로, 불활성 효소 입체형태에 대한 결합이 발견되는 경우, 바람직하게는 R₁은 C₁-C₄-알킬 또는 특히 수소인 한편, Y₂는 C이고 화학식 I 중 R_a는 상기 기재된 화학식 IA의 부분이다.

<149>

비치환되거나 치환된 아릴은 바람직하게는 탄소수 20 이하, 특히 탄소수 16 이하의 불포화 카르보시클릭 시스템이고, 바람직하게는 모노-, 비- 또는 트리-시클릭이며, 이는 비치환되거나, 또는 치환된 아릴의 경우, 페닐, 나프틸, 페닐- 또는 나프틸-저급 알킬, 예컨대 벤질; 히드록시-저급 알킬, 예컨대 히드록시메틸; 저급-알콕시-저급 알킬, (저급-알콕시)-저급 알콕시-저급 알킬, 저급 알카노일-저급 알킬, 할로-저급 알킬, 예컨대 트리플루오로메틸; 페녹시- 또는 나프틸옥시-저급 알킬, 페닐- 또는 나프틸-저급 알콕시-저급 알킬, 예컨대 벤질옥시-저급 알킬; 저급 알콕시-카르보닐옥시-저급 알킬, 예컨대 tert-부톡시카르보닐옥시-저급 알킬; 페닐- 또는 나프틸-저급 알콕시카르보닐옥시-저급 알킬, 예컨대 벤질옥시-카르보닐옥시-저급 알킬; 시아노-저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알카노일, 예컨대 아세틸; 할로, 히드록시, 저급 알콕시, 예컨대 메톡시, 저급-알콕시-저급 알콕시, (저급-알콕시)-저급 알콕시-저급 알콕시, 페녹시, 나프틸옥시, 페닐- 또는 나프틸-저급 알콕시, 예컨대 벤질옥시; 아미노-저급 알콕시, 저급-알카노일옥시, 벤조일옥시, 나프토일옥시, 니트로, 아미노, 모노-, 디- 또는 트리-치환된 (후자의 경우 4차 및 양전하의) 아미노 (여기서 아미노 치환기는 저급 알킬, 저급 알카노일, 저급 알칸설포닐, 예컨대 메탄설포닐, 페닐, 나프틸, 페닐-저급 알킬 및 나프틸-저급 알킬 중에서 독립적으로 선택됨); 시아노, 카르복시, 저급 알콕시 카르보닐, 예를 들어, 메톡시 카르보닐, n-프로폭시 카르보닐, 이소-프로폭시 카르보닐 또는 tert-부톡시카르보닐; 페닐- 또는 나프틸-저급 알콕시카르보닐, 예컨대

벤질옥시카르보닐; 벤조일, 나프토일, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-치환된 카르바모일, 예컨대 N-모노- 또는 N,N-디-치환된 카르바모일 (여기서 치환기는 저급 알킬 및 히드록시-저급 알킬 중에서 선택됨); 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오, 페닐- 또는 나프틸티오, 페닐- 또는 나프틸-저급 알킬티오, 저급 알킬-페닐티오, 저급 알킬-나프틸티오, 할로젠-저급 알킬머캅토, 저급 알킬설퍼닐, 페닐- 또는 나프틸-설퍼닐, 페닐- 또는 나프틸-저급 알킬설퍼닐, 저급 알킬-페닐설퍼닐, 저급 알킬-나프틸설퍼닐, 설퍼, 저급 알칸설퍼닐, 페닐- 또는 나프틸-설퍼닐, 페닐- 또는 나프틸-저급 알킬설퍼닐, 저급 알킬페닐설퍼닐, 할로젠-저급 알킬설퍼닐, 예컨대 트리플루오로메탄설퍼닐; 설퍼아미도, 벤조설퍼아미도, 피롤리디노, 피페리디노, 아미노 또는 N-모노- 또는 N,N-디-(저급 알킬, 페닐 및/또는 페닐-저급 알킬)-아미노에 의해 치환된 피페리디노, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 N-저급 알킬 치환된 또는 비치환된 피페리디닐, 예컨대 1-이소프로필-피페리딘-4-일, 피페라지노, 저급 알킬피페라지노, 예컨대 4-(메틸, 에틸 또는 이소프로필)-피페라지노, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노로 이루어진 군 중에서 선택되는 하나 이상, 바람직하게는 3 개 이하, 예를 들어 1 또는 2 개의 치환기에 의해 치환되며; 여기서 치환기로서 또는 치환된 아릴의 치환기의 일부로서 상기 언급된 각각의 페닐 또는 나프틸 (또한 페녹시 또는 나프톡시 중의) 자체는 할로, 특히 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도, 할로-저급 알킬, 예컨대 트리플루오로메틸, 히드록시, 저급 알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(저급 알킬, 페닐, 나프틸, 페닐-저급 알킬 및/또는 나프틸-저급 알킬)아미노, 니트로, 카르복시, 저급-알콕시카르보닐 카르바모일, 시아노 및/또는 설퍼아미도 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상, 예를 들어, 3 개 이하, 바람직하게는 1 또는 2 개의 치환기에 의해 치환되거나 또는 비치환된다. 특히 화학식 I 중 R1로서의 비치환되거나 치환된 아릴은 바람직하게는 할로, 더 바람직하게는 저급 알콕시, 니트로, 아미노, 저급 알카노일-아미노, N-저급 알칸설퍼닐아미노, 예컨대 메탄설퍼닐 아미노, N-모노-, N,N-디- 또는 N,N,N-트리-(저급 알킬, 페닐 및/또는 페닐-저급 알킬)-아미노 (후자는 4차 아미노 = 4차 암모니오에 해당함), 피롤리디노, 피페리디노, 아미노 또는 N-모노- 또는 N,N-디-(저급 알킬, 페닐 및/또는 페닐-저급 알킬)-아미노에 의해 치환된 피페리디노, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 N-저급 알킬 치환되거나 또는 비치환된 피페리디닐, 예컨대 1-이소-프로필-피페리딘-4-일, 피페라지노, 저급 알킬피페라지노, 예컨대 4-(메틸, 에틸 또는 이소프로필)-피페라지노, C₁₋₇알콕시-카르보닐-피페라지노, 예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐-피페라지노, 시클로알콕시-카르보닐-피페라지노, 아릴옥시카르보닐-피페라지노, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노에 의해 치환되거나 또는 비치환된 페닐이다. 바람직하게는, 아릴은 페닐이다.

<150> 바람직하게는, 치환된 아릴, 예를 들어, 치환된 페닐은 하기 치환기 중 1 또는 2 개에 의해 치환된다: C₁₋₇-알콕시, 예를 들어, C₁₋₄-알콕시, 모르폴리노, N,N-디-C₁₋₇-알킬아미노, 예를 들어, N,N-디-C₁₋₇-알킬아미노, C₁₋₇알콕시-카르보닐-피페라지노, 예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐-피페라지노, 시클로알콕시-카르보닐-피페라지노, 아릴옥시카르보닐-피페라지노.

<151> 비치환되거나 치환된 시클로알킬에 있어서, 시클로알킬은 바람직하게는 3 내지 16 개, 더 바람직하게는 3 내지 9 개의 고리 탄소 원자를 갖는 포화 모노- 또는 비시클릭 탄화수소기, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸이고, 치환된 아릴에 대하여 기술된 것 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기에 의해 치환되며, (바람직하게는) 비치환된다.

<152> 비치환되거나 치환된 헤테로시클릭은 바람직하게는 불포화, 포화 또는 부분 포화된 헤테로시클릭 라디칼이고, 바람직하게는 모노시클릭이거나 또는 본 발명의 더 넓은 측면에 있어서 비시클릭 또는 트리시클릭 고리이고; 3 내지 24 개, 더 바람직하게는 4 내지 16 개, 가장 바람직하게는 4 내지 10 개의 고리 원자를 갖고; 여기서 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4 개, 특히 1 또는 2 개의 탄소 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군 중에서 선택되는 헤테로원자에 의해 대체되며, 결합 고리는 바람직하게는 4 내지 12 개, 특히 5 내지 7 개의 고리 원자를 갖고; 상기 헤테로시클릭 라디칼 (헤테로시클릭)은 비치환되거나 또는 "치환된 아릴"에서 상기 정의한 치환기로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상, 특히 1 내지 3 개의 치환기에 의해 치환되고; 여기서 헤테로시클릭은 특히 옥시라닐, 아지리닐, 아지리디닐, 1,2-옥사티오라닐, 티에닐, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 피라닐, 티오피라닐, 티안트레닐, 이소벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 크로메닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피라졸리디닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 디티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 피리다지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, (S-옥소 또는 S,S-디옥소)-티오모르폴리닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 쿠마릴, 인다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 테트라히드로이소퀴놀릴, 데카히드로퀴놀릴, 옥타히드로이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 벤조티오펜, 디벤조티오펜, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴놀살릴, 퀴나졸리닐, 퀴나졸리닐,

신놀리닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 베타-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 푸라자닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 크로메닐, 이소크로마닐 및 크로마닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 헤테로시클릴 라디칼이고, 여기서 상기 라디칼 각각은 비치환되거나 또는 치환된 저급 알킬, 특히 메틸 또는 tert-부틸, 저급 알콕시, 특히 메톡시, 및 할로, 특히 브로모 또는 클로로로 이루어진 군 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 라디칼에 의해 치환된다.

<153> X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 는 바람직하게는 모두 CH이다.

<154> 아실은 바람직하게는, 각각 바람직하게는 상기 기술한 바와 같이, 카르보닐 ($-C(=O)-$) 또는 설포닐 ($-S(=O)_2-$) 기를 통해 화학식 I의 분자의 나머지에 결합된, 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴 또는 비치환되거나 치환된 시클로알킬 중에서 선택되는 유기 부분, 즉 유기 카르복실산 또는 설포산 유래의 부분이다. 바람직한 것은 알카노일, 특히 저급 알카노일, 예를 들어, 아세틸, 프로피오닐 또는 부티로일, 벤조일 (= 페닐카르보닐), 나프토일 (= 나프틸카르보닐), 페닐- C_1-C_7 -알킬카르보닐, 나프틸- $-C_1-C$ -알킬카르보닐, 페닐설포닐 또는 저급 알칸설포닐이고, 여기서 아실로서의 각각의 저급 알카노일 또는 아실의 일부로서 언급된 각각의 페닐 또는 나프틸은 할로, 특히 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도, 할로-저급 알킬, 예컨대 트리플루오로메틸, 히드록시, 저급 알콕시, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-(저급 알킬, 페닐, 나프틸, 페닐-저급 알킬 또는 나프틸-저급 알킬)아미노, 니트로, 카르복시, 저급-알콕시카르보닐, 카르바모일, 시아노 및/또는 설파모일 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상, 예를 들어, 3 개 이하, 바람직하게는 1 또는 2 개의 치환기에 의해 치환되거나 또는 비치환된다. 바람직한 것은 저급 알카노일, 벤조일, 페닐설포닐 또는 톨루올설포닐이다.

<155> Y_1 은 바람직하게는 $N=CH$, $CH=N$ 또는 가장 바람직하게는 $CH=CH$ 이다.

<156> Y_2 는 C (탄소) 또는 (R_a 가 부재하는 경우) N일 수 있고, 이는 Y_2-R_a 가 C(R_a) 또는 N일 수 있음을 의미하고, 바람직하게는, Y_2 는 C이다.

<157> 상기 기재한 화학식 IA의 부분에서, "점선은 화학식 I의 분자의 나머지 (이는 물결선으로 표시됨)에 대해 결합되는 결합을 의미함"은 점선이 화학식 I 중 R_a 를 결합시키는 결합에 해당함을 의미한다.

<158> 비치환되거나 치환된 알킬 R_4 는 상기 정의한 바와 같은 비치환되거나 치환된 알킬일 수 있고; 바람직한 것은 저급 알킬 또는 페닐-저급 알킬이다.

<159> Z_1 은 바람직하게는 $CH=N$ 또는 $N=CH$ 이거나 또는 더 바람직하게는 $CH=CH$ (이에 따라 6원 고리를 형성함)이다.

<160> Z_2 및 Z_3 각각은 바람직하게는 CH이다.

<161> 치환기 R_5 (존재시, 즉, n 이 1 또는 2인 경우)는 바람직하게는 치환된 아릴에 대하여 상기 언급한 치환기 중에서 독립적으로 선택되고; 특히 저급 알킬, 할로, 할로-저급 알킬, 예컨대 트리플루오로메틸 저급 알카노일, 예컨대 아세틸; 히드록시, 저급 알콕시, 예컨대 메톡시, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디-치환된 아미노로 이루어진 군 중에서 선택되고, 여기서 아미노 치환기는 저급 알킬 및 저급 알카노일, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 예를 들어, 메톡시 카르보닐, 카르바모일, N-모노- 또는 N,N-디-(저급 알킬)-치환된 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 저급 알킬티오, 설포, 저급 알칸설포닐 및 설포아미도 중에서 독립적으로 선택된다. R_5 는 바람직하게는 C_{1-7} -알콕시이고, 더욱 바람직하게는 C_{1-4} -알콕시이다.

<162> 기호 n 은 바람직하게는 0 또는 1을 나타낸다.

<163> 염은 특히 화학식 I의 화합물의 약학적 허용염이다. 이는, 예를 들어, 4 내지 10의 pH 범위에서 수성 환경 중 적어도 부분적으로 용해된 형태로 존재할 수 있거나, 또는 특히 고체 형태로 단리될 수 있는 염 형성기, 예컨대 염기성 기 또는 산성 기가 존재하는 경우, 또는 하전된 기 (예를 들어, 4차 암모늄)가 존재하는 경우 형성될 수 있다 - 후자의 경우, 아실레이트 염이 유기산 또는 무기산의 음이온과 함께 형성된다 (예를 들어, 다음 단락에 정의되는 바와 같음).

<164> 상기 염은, 예를 들어, 염기성 질소 원자를 갖는 화학식 I의 화합물로부터, 바람직하게는 유기산 또는 무기산과의 산 부가염, 특히 약학적 허용염으로서 형성된다. 적절한 무기산은, 예를 들어, 할로젠산, 예컨대 염산, 황산, 및 인산이다. 적절한 유기산은, 예를 들어, 카르복실산, 포스폰산, 설포산 또는 설파산, 예를 들어, 아세

트산, 프로피온산, 락트산, 푸마르산, 석신산, 시트르산, 아미노산, 예컨대 글루타민산 또는 아스파르트산, 말레산, 히드록시말레산, 메틸말레산, 벤조산, 메탄- 또는 에탄-설폰산, 에탄-1,2-디설폰산, 벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 1,5-나프탈렌-디설폰산, N-시클로헥실설팜산, N-메틸-, N-에틸- 또는 N-프로필-설팜산, 또는 기타 유기 프로톤산, 예컨대 아스코르브산이다.

- <165> 음전하의 라디칼, 예컨대 카르복시 또는 설포의 존재 하에, 염기와 염, 예를 들어, 금속 또는 암모늄 염, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염, 또는 암모니아 또는 적절한 유기 아민, 예컨대 3차 모노아민, 예를 들어, 트리에틸아민 또는 트리(2-히드록시에틸)아민, 또는 히테로시클릭 염기, 예를 들어, N-에틸-피페리딘 또는 N,N'-디메틸피페라진과의 암모늄 염이 형성될 수 있다.
- <166> 염기성 기 및 산성 기가 동일한 분자 중 존재하는 경우, 화학식 I의 화합물은 또한 내부 염을 형성할 수 있다.
- <167> 단리 또는 정제의 목적상, 약학적으로 허용가능하지 않은 염, 예를 들어, 피크레이트 또는 퍼콜레이트를 사용하는 것도 가능하다. 치료 용도를 위하여, 오로지 약학적 허용염 또는 유리 화합물만이 이용되고 (적용가능한 경우 약제 중 포함됨), 이것이 따라서 바람직하다.
- <168> 예를 들어, 화합물 또는 이의 염의 정제 또는 식별에 있어서, 유리 형태인 화합물 및 중간체로서 사용될 수 있는 염을 비롯한 이의 염 형태인 화합물 간의 밀접한 관계를 고려하여, 상기 및 하기에 "화합물들" 또는 "화합물" (또한 출발 물질 및 "중간체"를 포함함), 특히 화학식 I의 화합물(들)에 대한 임의의 언급은 이의 1종 이상의 염 또는 유리 화합물 및 이의 1종 이상의 염의 혼합물을 또한 일컫는 것으로서 이해되며, 이들 각각은 또한, 적절하고 적당한 경우 및 명시적으로 달리 언급되지 않는 한, 화학식 I의 화합물의 임의의 용매화물, 대사 전구체, 예컨대 에스테르 또는 아미드도 포함하는 것으로 의도된다. 상이한 결정 형태 및 용매화물이 수득 가능하여 또한 포함된다.
- <169> 복수 형태가 화합물, 염, 약제, 질환, 장애 등에 사용되는 경우, 이는 또한 단일 화합물, 염, 약제, 질환 등도 포함하기 위한 의도이며, 여기서 단수 형태가 사용되는 경우, 이는 부정 관사 또는 바람직하게는 "하나"를 일컫기 위한 것이다.
- <170> 일부 경우, 본 발명의 화합물은 치환기 중 하나 이상의 키랄 중심을 포함할 수 있거나 또는 기타 비대칭 (거울상체를 유도함)을 나타낼 수 있거나 또는, 예를 들어, 하나 초과 키랄 중심 또는 하나 초과 기타 유형의 비대칭으로 인하여 또는 Z/E (또는 시스-트랜스) 이성 (부분입체이성질체)을 가능하게 하는 고리 또는 이중 결합으로 인하여 하나 초과 입체이성질체의 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 2종 이상의 상기 이성질체의 혼합물, 예컨대 거울상체, 특히 라세미체의 혼합물, 뿐만 아니라 바람직하게는 정제된 이성질체, 특히 정제된 거울상체 또는 거울상체가 풍부한 혼합물 모두를 포함한다.
- <171> 화학식 I의 화합물은 귀중한 약리학적 특성을 가지고, 단백질 키나아제, 특히 단백질 티로신 키나아제 (특히 "발명의 일반적 설명"에서 상기 언급된 1종 이상의 단백질 키나아제, 가장 특히는 c-src 키나아제, VEGF-수용체 키나아제 (예를 들어, KDR 및 Flt-1), RET-수용체 키나아제 및/또는 에프린 수용체 키나아제, 예를 들어, EphB2 키나아제, EphB4 키나아제 또는 관련 키나아제) 조절 반응성 질환의 치료에 유용하며, 여기서 조절은 바람직하게는 억제력을 의미하고 반응성은 질환의 진행 및/또는 이의 증상이 늦추어지고, 중단되거나 또는 심지어 전도되어 완전 또는 적어도 일시적인 치유에 이르거나 이를 포함하는 것을 의미한다. 용어 "치료"는 특히, 예를 들어, 돌연변이 또는 변화가 관측되어 질환이 발생하거나 발생하기 쉬운 것으로 나타난 환자에 있어서 예방, 예컨대 예방 처치, 또는 바람직하게는 상기 질환, 특히 하기 언급되는 질환 중 임의의 한 가지 이상의 치료 (비제한적인 예로서, 완화, 치유, 증상 경감, 증상 감소, 질환 또는 증상 억제, 진행 지연, 키나아제 조절 및/또는 키나아제 억제) 처치를 포함한다.
- <172> 본원에서 사용시, 용어 "치유"는 바람직하게는 (특히 탈조절된) 수용체 티로신 키나아제 활성을 수반하는 진행 중인 에피소드의 치료에서의 효능을 의미한다. 용어 "예방"은 바람직하게는 탈조절된 수용체 티로신 키나아제 활성을 수반하는 질환의 발병 또는 재발의 예방을 의미한다.
- <173> 본원에서 사용시, 용어 "진행의 지연"은 특히 치료될 질환의 전-단계 또는 초기 양상에 있는 환자에 대한 활성 화합물의 투여를 의미하고, 여기서 환자는 예를 들어 해당 질환의 전구-형태를 진단받거나 또는 상기 환자는, 예를 들어, 의료 처치 또는 사고로부터 발생하는 상태 동안, 해당 질환이 발생할만하거나, 또는 예를 들어, 처치 없이는 전이가 예측될 수 있는 상태에 있다.
- <174> 동물은 바람직하게는 온혈 동물이고, 더 바람직하게는 포유동물이다. 인간 (이는 일반적으로 또한 일반적 용어 "동물"에 속함)은 특히 (예를 들어, 일부 돌연변이 또는 기타 특징으로 인하여) 상기 또는 하기 정의되는 바와

같은 질환의 위험이 있는 환자 또는 개인이다.

- <175> 이후 또는 상기에 용어 "사용"이 언급되는 경우 (동사 또는 명사로서) (화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염의 사용에 관하여), 이는 (달리 명시되거나 또는 문맥에 의해 달리 제시되지 않는 한) 본 발명의 하기 실시양태 중 임의의 하나 이상을 각각 포함한다 (달리 명시되지 않는 한): 적절하고 적당한 경우, 달리 명시되지 않는 한, 단백질 (특히 티로신) 키나아제 조절 (특히 억제) 반응성 질환의 치료에서의 사용, 단백질 키나아제 조절 (특히 억제) 반응성 질환의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물의 제조를 위한 사용, 단백질 키나아제 조절 (특히 억제) 반응성 및/또는 증식성 질환의 치료에서의 화학식 I의 1종 이상의 화합물의 사용 방법, 상기 단백질 키나아제 조절 (특히 억제) 반응성 질환의 치료를 위한 화학식 I의 1종 이상의 화합물을 포함하는 약제, 및 상기 단백질 키나아제 조절 (특히 억제) 반응성 질환의 치료에서의 화학식 I의 1종 이상의 화합물. 특히, 치료될 및 이에 따라 화학식 I의 화합물의 "사용"이 바람직한 질환은 하기 언급되는 (특히 티로신) 단백질 키나아제 조절 (특히 억제) 반응성 (질환이 단백질 키나아제의 조절, 특히 억제에 반응하는, 즉 단백질 키나아제의 활성이 질환 증상을 지지하거나 또는 심지어 야기하는 상황도 포함하는, "의존적" 뿐만 아니라 "지지됨"도 의미함) 질환, 특히 하기 언급되는 증식성 질환 중에서 선택된다.
- <176> 단백질 키나아제가 언급되는 경우, 이는 임의의 유형의 단백질 키나아제, 특히 "발명의 일반적 설명"에서 상기 정의한 것 중 하나, 더 특히는 세린/트레오닌 및/또는 바람직하게는 단백질 티로신 키나아제, 가장 바람직하게는, 특히 c-src 키나아제, VEGF-수용체 키나아제 (예를 들어, KDR 및 Flt-1), RET-수용체 키나아제 및/또는 에프린 수용체 키나아제, 예를 들어, EphB2 키나아제, EphB4 키나아제 또는 관련 키나아제, 예컨대 상기 중 임의의 1종 이상의 하나 이상의 변형된 또는 돌연변이 또는 대립 형태 (예를 들어, 각 원종양유전자의 종양유전자로의 전환을 야기하는 것, 항시적 활성화된 돌연변이체, 예를 들어, Bcl-abl)로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상의 티로신 단백질 키나아제를 가리킨다. 특히 비정상적으로 과발현되고, 항시적으로 활성화되거나 또는 정상이지만 환자에 있어서 기타 조절 메커니즘의 기정 문맥에 있어서 상대적으로 과다활성인, 및/또는 돌연변이 형태가 포함된다.
- <177> 단백질 키나아제의 조절, 특히 이의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 유용성은 특히 전형적으로 상기에 바람직한 것으로서 언급된 단백질 키나아제에 대한 하기 시험 시스템에 의해 증명될 수 있다:
- <178> 전형적인 예시적 시험 시스템에 대한 하기 설명에 있어서, 하기 약어는 하기 의미를 갖는다: DMSO = 디메틸 설폭시드; DTT = 디티오프레이트; EDTA = 에틸렌 디아민 테트라아세트산; MOI = 감염의 다중도; PMSF = p-톨루엔설포닐 플루오라이드; Tris = 트리스(히드록시메틸)아미노메탄. "억제제"는 달리 언급하지 않는 한 화학식 I의 시험 화합물이다.
- <179> 화학식 I의 화합물의 억제제 또는 에프린 B4 수용체 (EphB4) 키나아제로서의 효능은 하기와 같이 증명될 수 있다:
- <180> Bac-to-BacTM (스위스, 바젤 소재의 인비트로젠 라이프 테크놀로지스 (Invitrogen Life Technologies)) GST-융합 발현 벡터의 생성: EphB-종류의 전 세포질 코딩 부위는 각각 인간 태반 및 뇌 유래의 cDNA 라이브러리로부터 PCR에 의해 증폭된다. 인간 EphB4 수용체의 아미노산 부위 566-987 (SwissProt 데이터베이스, 접근 번호 P54760)을 발현하는 재조합 배콜로바이러스를 생성한다. GST 서열을 pFastBad1® 벡터 (스위스, 바젤 소재의 인비트로젠 라이프 테크놀로지스)로 클로닝하고 PCR 증폭시킨다. EphB4-수용체 도메인을 코딩하는 cDNA 각각을 GST 서열에 대한 프레임 3'프라임으로 상기 변형된 FastBac1 벡터에 클로닝하여 pBac-to-BacTM 공여자 벡터를 생성한다. 형질전환으로부터 발생하는 단일 콜로니를 접종하여 소규모 플라스미드 제조를 위한 배양물을 밤새 제공한다. 플라스미드 DNA의 제한 효소 분석은 예상된 크기의 삽입체를 함유하는 몇몇 클론을 밝혀낸다. 자동 서열분석에 의해 양쪽 가닥 상의 삽입체 및 인접 벡터 서열의 대략 50 bp를 확인한다.
- <181> 바이러스의 제조: 달리 명시하지 않는 한 각 키나아제에 대한 바이러스를 GIBCO에 의해 공급되는 프로토콜에 따라 제조한다. 간략히, 키나아제 도메인을 함유하는 전이 벡터를 DH10Bac 세포주 (GIBCO)로 트랜스펙션하고 선택적 아가 플레이트 상에서 평판배양한다. 바이러스 게놈 (박테리아에 의해 운반됨)으로의 융합 서열의 삽입이 없는 콜로니는 청색이다. 단일 백색 콜로니를 가려내어 바이러스 DNA (bacmid)를 표준 플라스미드 정제 절차에 의해 박테리아로부터 분리한다. 그 후, Sf9 세포 또는 Sf21 세포를 상기 프로토콜에 따라 셀렉틴 (Cellfectin) 시약을 이용하여 바이러스 DNA와 함께 25 cm²의 플라스크에 트랜스펙션한다.
- <182> GST 태깅된 키나아제의 정제: 원심분리된 세포 용해물을 2 ml의 글루타티온-세파로오스 칼럼 (파마시아, Pharmacia) 상에 로딩하고 10 ml의 25 mM의 트리스-HCl, pH 7.5, 2 mM의 EDTA, 1 mM의 DTT, 200 mM의 NaCl로 3

회 세정한다. 그 후, GST 태깅된 단백질을 25 mM의 트리스-HCl, pH 7.5, 10 mM의 환원된 글루타티온, 100 mM의 NaCl, 1 mM의 DTT, 10%의 글리세롤의 10 회 적용 (각각 1 ml)에 의해 용리하고 -70℃에서 저장한다.

<183>

단백질 키나아제 검정: 기질로서의 글루탐산 및 티로신의 중합체 (폴리(Glu, Tyr))로의 [γ - 33 P]ATP 유래의 33 P의 도입을 측정함으로써, 단백질 키나아제의 활성을 억제제의 유무 하에 검정한다. 정제된 GST-EphB (30 ng)를 갖는 키나아제 검정을 상온에서 15 ~ 30 분 동안 20 mM의 트리스 HCl, pH 7.5, 10 mM의 $MgCl_2$, 3 ~ 50 mM의 $MnCl_2$, 0.01 mM의 Na_3VO_4 , 1%의 DMSO, 1 mM의 DTT, 3 μ g/ml의 폴리(Glu, Tyr) 4:1 (시그마 (Sigma); 미국, 미주리주, 세인트 루이스) 및 2.0 ~ 3.0 μ M의 ATP (γ -[33 P]-ATP 0.1 μ Ci)를 함유하는 30 μ l 최종 부피로 수행한다. 20 μ l의 125 mM의 EDTA의 첨가에 의해 검정을 종결한다. 이어서, 40 μ l의 반응 혼합물을, 메탄올로 5 분 동안 미리 적셔지고, 물로 행구어진 후, 0.5%의 H_3PO_4 로 5 분 동안 적셔지며, 분리된 진공 공급원에 의해 진공 매니폴드 (manifold) 상에 놓인 임모빌론(Immobilon)-PVDF 막 (미국, 매사추세츠주, 베드포드 소재의 밀리포어 (Millipore)) 상으로 옮긴다. 모든 샘플을 점적한 후, 진공을 연결하고 각 웰을 200 μ l의 0.5%의 H_3PO_4 로 행군다. 막을 제거하고 진탕기 상에서 1.0%의 H_3PO_4 로 4 회, 에탄올로 1 회 세정한다. 상온에서 건조시키고, 팩커드 (Packard) TopCount96-웰 프레임 내에 두며, 웰당 10 μ l의 MicroscintTM (팩커드)를 첨가한 후 막을 계수한다. 4 가지 농도 (보통 0.01, 0.1, 1 및 10 μ M)에서, 각 화합물의 백분율 억제를 중복 선행 회귀 분석함으로써 IC_{50} 값을 계산한다. 단백질 키나아제 활성의 1 단위는 37℃에서 단백질 mg당 분당 기질 단백질에 대하여 [γ - 33 P] ATP로부터 전달된 33 P ATP의 1 nmol으로서 정의된다. 화학식 I의 화합물은 1 nM까지의 EphB4 억제, 바람직하게는 0.001 ~ 10 μ M의 IC_{50} 값을 나타낸다.

<184>

대안으로, EphB4 수용체의 자가인산화를 하기와 같이 측정할 수 있다:

<185>

EphB4 수용체의 자가인산화의 억제를 세포, 예컨대 인간 EphB4 (SwissProt 접근 번호 P54760)를 영구적으로 발현하고, 6 웰의 세포 배양 플레이트 중 완전 배양 배지 (10%의 소 태아 혈청 = FCS를 가짐)에 접종되며, 약 90%의 합류를 나타낼 때까지 5%의 CO_2 하에 37℃에서 항온배양된, 트랜스펙션된 A375 인간 흑색종 세포 (ATCC 번호: CRL-1619) 중 시험관내 실험에 의해 확인한다. 그 후, 시험될 화합물을 배양 배지 (FCS가 없음, 0.1%의 소 혈청 알부민을 가짐)에 희석하고 세포에 첨가한다. (대조군은 시험 화합물이 없는 배지를 포함함). 1 μ g/ml의 가용성 에프린B2-Fc (s-에프린B2-Fc: R&D 바이오시스템스 (R&D Biosystems), CatNr 496-EB) 및 0.1 μ M의 오르소-바나테이트의 첨가에 의해 리간드 유도의 자가인산화를 유도한다. 37℃에서 20 분 동안 더 항온배양한 후, 세포를 빙냉 PBS (포스페이트 완충 식염수)에 의해 2 회 세정하고 웰당 200 μ l의 용해 완충제에 즉시 용해시킨다. 그 후, 용해물을 원심분리하여 세포 핵을 제거하고, 상업적 단백질 검정 (PIERCE)를 이용하여 상청액의 단백질 농도를 측정한다. 그 후, 용해물을 즉시 사용하거나, 또는 필요에 따라, -20℃에서 저장할 수 있다.

<186>

샌드위치 ELISA를 수행하여 EphB4 인산화를 측정한다: 인산화된 EphB4 단백질을 포집하기 위하여, 웰당 100 ng의 에프린B2-Fc (s-에프린B2-Fc: R&D 바이오시스템스, CatNr 496-EB)를 Maxisorb (Nunc) ELISA 플레이트에 고정한다. 그 후, 플레이트를 세정하고 나머지 유리 단백질 결합 부위를 Tween 20® (폴리옥시에틸렌(20)소르베이트 모노라우레이트, ICI/유케마 (Uniquema))를 갖는 포스페이트 완충 식염수 (PBST) 중 3%의 TopBlock® (Juro, Cat. # TB232010)로 포화시킨다. 그 후, 세포 용해물 (웰당 100 μ g의 단백질)을 실온에서 1 시간 동안 상기 플레이트 중 항온배양한다. 웰을 PBS로 3 회 세정한 후, 알칼리 포스파타아제 (PY 20 알칼리 포스페이트 키뉴케이션됨: ZYMED, Cat Nr03-7722)와 커플링된 항포스포티로신 항체를 첨가하고 또다른 시간 동안 항온배양한다. 플레이트를 다시 세정하고 포집된 인산화 수용체에 대한 항포스포티로신 항체의 결합을 그 후 10 mM의 D-니트로페닐포스파타아제 기질을 이용하고 0.5 ~ 1 시간 이후 405 nm에서 OD를 측정하여 입증하고 정량한다.

<187>

양성 대조군 (바나테이트 및 s-에프린B2-Fc으로 자극됨)의 신호 및 음성 대조군 (자극되지 않음)의 신호 간의 차이는 최대 EphB4 인산화 (= 100%)에 해당한다. 시험된 물질의 활성을 최대 EphB4 인산화의 백분율 억제로서 계산하고, 여기서 최대 억제의 절반을 유도하는 물질의 농도가 IC_{50} (50%의 억제를 위한 억제 투여량)으로서 정의된다. 화학식 I의 화합물의 경우, 0.0005 내지 20 μ M, 바람직하게는 0.0005 내지 10 μ M의 IC_{50} 값이 관측될 수 있다.

- <188> 화학식 I의 화합물은 또한 동물, 특히 포유 동물 세포, 예컨대 인간 세포 중 성장 조절 및 형질전환의 역할을 하는 기타 티로신 단백질 키나아제, 예컨대 특히 c-Src 키나아제를 억제할 수 있다. 적절한 검정은 문헌 [Andrejauskas-Buchdunger 등, Cancer Res. 52, 5353-8 (1992)]에 기술되어 있다. 상기 시험 시스템의 이용시, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 0.001 ~ 20 μM , 일반적으로는 0.005 ~ 10 μM 범위의 c-Src의 억제에 대한 IC_{50} 값을 나타낼 수 있다.
- <189> KDR 단백질-티로신 키나아제 활성의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 활성은 하기와 같이 증명될 수 있다: VEGF-유도의 수용체 자가인산화의 억제는 인간 VEGF-R2 수용체 (KDR)를 영구적으로 발현하고, 6 웰 세포 배양 플레이트 중 완전 배양 배지 (10%의 소 태아 혈청 = FCS를 가짐)에 접종되며, 약 80%의 합류를 나타낼 때까지 5%의 CO_2 하에 37°C에서 항온배양된 세포, 예컨대 트랜스펙션된 CHO 세포 중 확인될 수 있다. 그 후, 시험될 화합물을 배양 배지 (FCS가 없음, 0.1%의 소 혈청 알부민을 가짐)에 희석하고 세포에 첨가한다. 대조군은 시험 화합물이 없는 배지를 포함한다. 37°C에서 2 시간 동안 항온배양한 후, 재조합 VEGF를 첨가하고; 최종 VEGF 농도는 20 ng/ml이다. 37°C에서 5 분의 추가의 항온배양 시간 이후, 세포를 빙냉 PBS (포스페이트 완충 식염수)로 2 회 세정하고 웰당 100 μl 의 용해 완충제에 즉시 용해시킨다. 그 후, 용해물을 원심분리하여 세포 핵을 제거하고, 상업적 단백질 검정 (바이오라드, BIORAD)를 이용하여 상청액의 단백질 농도를 측정한다. 그 후, 용해물은 즉시 사용되거나, 또는 필요에 따라 -20°C에서 저장될 수 있다. 상기 프로토콜의 이용시, 화학식 I의 선택적 화합물은 c-Abl 티로신 키나아제에 대해서보다 바람직하게는 1.5 배 이상, 더 바람직하게는 EphB4 티로신 키나아제에 대해서보다 2 배 초과로 더 높은 KDR 억제에 대한 IC_{50} 값을 보여주는 것으로 발견될 수 있다. 일반적으로, 화학식 I의 화합물을 갖는 상기 시험 시스템에 있어서, IC_{50} 값은 0.001 내지 20 μM , 더 바람직하게는 0.005 내지 10 μM 의 범위에 있는 것으로 발견된다.
- <190> 화학식 I의 화합물은 기타 단백질 키나아제도 억제할 수 있다.
- <191> 화학식 I의 화합물의 c-Abl 단백질-티로신 키나아제 활성의 억제제로서의 효능은 하기와 같이 증명될 수 있다:
- <192> 시험관내 효소 검정을 하기와 같이 수정된, 문헌 [Geissler 등 in Cancer Res. 1992; 52:4492-4498]에 의해 기술된 바와 같이 필터 결합 검정으로서 96 웰 플레이트 중 수행한다. 문헌 [Bhat 등 in J.Biol.Chem. 1997; 272:16170-16175]에 의해 기술된 바와 같이 c-Abl의 His 태깅된 키나아제 도메인을 클로닝하고 배컬로바이러스/Sf9 시스템 중 발현시킨다. 37 kD의 단백질 (c-Abl 키나아제)을, 1 ~ 2 mg/l의 Sf9 세포의 수율로, 코발트 금속 킬레이트 칼럼, 이어서 음이온 교환 칼럼에 걸친 2 단계 절차에 의해 정제한다 (Bhat 등, 인용된 참고 문헌). c-Abl 키나아제의 순도는 쿠마시 블루 (Coomassie blue) 염색 이후 SDS-PAGE에 의해 평가시 > 90%이다. 검정은 하기를 포함한다 (30 μl 의 총 부피): 1%의 DMSO의 존재 하에 30 $\mu\text{g/ml}$ 의 폴리-Ala,Glu,Lys,Tyr-6:2:5:1 (폴리-AEKY, 시그마 P1152)을 이용하는 c-Abl 키나아제 (50 ng), 20 mM의 트리스·HCl, pH 7.5, 10 mM의 MgCl_2 , 10 μM 의 Na_3VO_4 , 1 mM의 DTT 및 0.06 μCi /검정 [γ ³³P]-ATP (5 μM 의 ATP). 10 μl 의 250 mM의 EDTA의 첨가에 의해 반응을 종결시키고, 30 μl 의 반응 혼합물을, 메탄올로 5 분 동안 미리 적셔지고, 물로 행구어진 후, 0.5%의 H_3PO_4 로 5 분 동안 적셔지며, 분리된 진공 공급원을 갖는 진공 매니폴드 상에 놓여진 Immobilon-PVDF 막 (미국, 매사추세츠주, 베드포드 소재의 밀리포어) 상으로 옮긴다. 모든 샘플을 점적한 후, 진공을 연결하고 각 웰을 200 μl 의 0.5%의 H_3PO_4 로 행군다. 막을 제거하고 진탕기 상에서 0.5%의 H_3PO_4 (4 회), 에탄올로 1 회 세정한다. 상온에서 건조시키고, 팩커드 TopCount96-웰 프레임 내에 두며, 웰당 10 μl 의 MicroscintTM (팩커드)를 첨가한 후 막을 계수한다. 상기 시험 시스템의 이용시, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 0.002 내지 100 μM , 일반적으로는 0.002 내지 5 μM 범위의 c-Abl 억제에 대한 IC_{50} 억제 값을 나타낼 수 있다.
- <193> 추가로, 화학식 I의 화합물은 또한 b-raf (V599E)의 억제에도 이용될 수 있다. B-Raf-V599E의 활성은 억제제의 유무 하에 [γ ³³P]ATP로부터의 ³³P의 (히스)-I κ B로의 도입을 측정하여 검정된다. 시험 화합물을 DMSO (10 mM)에 용해시키고 -20°C에서 저장한다. 신선한 DMSO 및 순수한 물로 더 희석된 DMSO 중 일련의 희석을 수행하여 3%의 DMSO 중 3 배 농축된 시험 용액을 수득한다. 검정의 최종 부피 (30 μl)는 10 μl 의 시험 용액 (1%의 DMSO), 10 μl 의 검정 믹스 (20 mM의 트리스-HCl, pH 7.5, 3 mM의 MnCl_2 , 3 mM의 MgCl_2 , 1 mM의 DTT, 3 $\mu\text{g/ml}$ 의 (히스)-I κ B, 1%의 DMSO 및 3.5 μM 의 ATP [γ ³³P]-ATP 0.1 μCi) 및 10 μl 의 효소 희석액 (600 ng의 GST-B-Raf-V599E)을 함유한다. 피펫 추출 단계가 96-웰 포맷으로 MultiPROBE Iix, MultiPROBE IIix 또는 HamiltonSTAR 로봇 상에서 수행되도록 프로그래밍한다. 문헌에 기술된 바와 같이 검정을 수행하고 (문헌 [C.

Garcia-Echeverria 등, Cancer Cel.. 5, 231-9 (2004)] 참고), 20 μl 의 125 mM의 EDTA의 첨가에 의해 종결한다. 필터 결합 방법에 의한 인산화 펩티드의 포집을 하기와 같이 수행한다: 40 μl 의 반응 혼합물을, 메탄올로 5 분 동안 미리 적셔지고, 물로 행구어진 후, 0.5%의 H_3PO_4 로 5 분 동안 적셔지며, 분리된 진공 공급원에 의해 진공 매니폴드 상에 놓인 Immobilon-PVDF 막 상으로 옮긴다. 모든 샘플을 점적한 후, 진공을 연결하고 각 웰을 200 μl 의 0.5%의 H_3PO_4 로 행군다. 유리된 막을 제거하고 진탕기 상에서 1.0%의 H_3PO_4 로 4 회, 에탄올로 1 회 세정한다. 상온에서 건조시키고, 패커드 TopCount96-웰 프레임 내에 두며, 웰당 10 μl 의 MicroscintTM를 첨가한 후 막을 계수한다. 플레이트를 마침내 밀봉하고 마이크로플레이트 섬광 계수기 (TopCount NXT, TopCount NXT HTS) 내에서 계수한다. 섬광 플레이트 방법의 경우, 키나아제 반응을 먼저 폴리스티렌계 플라스틱 플레이트 중 수행한 후 20 μl 의 125 mM의 EDTA의 첨가에 의해 60 분 이후 종결한다. 포집 (60 분, 실온)을 위해, 비오틴화 기질을 니켈 코팅된 섬광 플레이트로 옮긴다. 검정 플레이트를 PBS로 3 회 세정하고 실온에서 건조시킨다. 그 후, 플레이트를 밀봉하고 마이크로플레이트 섬광 계수기 (TopCount NXT, TopCount NXT HTS) 내에서 계수한다. 4 가지 농도 (보통 0.01, 0.1, 1 및 10 μM)에서, 또는 10 μM 에서 출발하여 8 개의 단일 점 IC_{50} 으로서, 이어서 1:3 희석에 의해 화합물에 의한 백분율 억제율 증폭 선형 회귀 분석함으로써 IC_{50} 값을 계산한다. b-raf 억제에 있어서, 화학식 I의 화합물은 0.05 내지 50 μM 범위의 IC_{50} 값을 나타낼 수 있다.

<194>

상기 결과는 화학식 I의 화합물의 이로운 친화성 프로파일을 나타낸다.

<195>

화학식 I의 화합물의 생체내 항종양 활성을 입증하는 실험도 존재한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물이 생체내 혈관신생을 억제시키는 지의 여부를 시험하기 위하여, 마우스에서의 성장 인자 이식 모델 중 혈관신생 인자, 예컨대 VEGF, bFGF, S-1P, PDGF 또는 IGF-1에 의해 유도된 혈관신생 반응에 대한 이의 효과를 시험한다: 성장 인자 (2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 인간 VEGF)의 유무 하에 헤파린 (20 단위/ ml)을 함유하는 0.8% w/v의 아가로 채워진 다공성 테플론 챔버 (부피 0.5 ml)를 C57/C6 마우스의 등쪽 옆구리에 피하 이식한다. 마우스에게 시험 화합물 (매일 1회, 예를 들어, 5, 10, 25, 50 또는 100 mg/kg p.o.) 또는 비히클을 챔버의 이식일에 시작하여 그 이후 4 일 동안 계속하여 처리한다. 처리 말기에, 마우스를 죽이고, 챔버를 제거한다. 챔버 주위에 성장하는 혈관 생성된 조직을 주의 깊게 제거하고 측정하며, 조직의 헤모글로빈 함량을 측정함으로써 혈액 함량을 평가한다 (드랍킨스 (Drabkins) 방법; 독일, 다이젠호펜 소재의 시그마). 내피 마커의 척도로서의, Tie-2 단백질 수준을 특이적 ELISA에 의해 측정하여 혈관신생 반응을 정량한다. 상기 성장 인자는 챔버 주위에 성장하는 상기 조직 (섬유아세포 및 작은 혈관을 함유하는 것으로 조직학적으로 특징지어짐)의 중량, 혈액 함량 및 Tie-2 단백질 수준에서의 투여량 의존적 증가를 유도하며, 상기 반응은, 예를 들어, VEGF를 특이적으로 중성화하는 중성화 항체에 의해 차단됨이 앞서 밝혀졌다 (문헌 [Wood JM 등., Cancer Res. 60(8), 2178-2189, (2000)]; 및 [Schlaepfi 등, J. Cancer Res. Clin. Oncol. 125, 336-342, (1999)] 참고). 상기 모델에 의해, 상기 기재된 농도에서의 화학식 I의 화합물의 경우에서의 억제가 나타내어질 수 있다.

<196>

본 발명의 바람직한 의미에서, 단백질 키나아제 조절 반응성 질환은 단백질 (바람직하게는 티로신) 키나아제의 활성을 조절, 특히 억제하는 이로운 방식으로 처리된 개체에 대하여 반응하는 장애, 특히 화학식 I의 화합물이 사용될 수 있는, 상기에 바람직한 것으로 특징지어진 장애이며, 과다증식성 상태를 비롯한 증식성 질환 (단백질 키나아제의 (특히 부적절한) 활성에 의존하는 질환을 의미함) 중 한 가지 이상, 예컨대 백혈병, 과다형성, 섬유증 (특히 폐, 뿐만 아니라 기타 유형의 섬유증, 예컨대 신장 섬유증), 혈관신생, 건선, 아테롬성 동맥경화증 및 혈관 내의 평활근 증식, 예컨대 혈관형성술 이후의 협착 또는 재협착 중 한 가지 이상이다. 또한, 화학식 I의 화합물은 혈전증 및/또는 경피증의 치료에 사용될 수 있다.

<197>

화학식 I의 화합물을 종양 또는 암 질환, 특히 바람직하게는 양성 또는 특히 악성 종양 또는 암 질환, 더 바람직하게는 고형 종양, 예를 들어, 뇌, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위 (특히 위 종양), 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐 (예를 들어, 소세포 또는 대세포 폐 암종), 질, 갑상선의 암종, 육종, 교아세포종, 다발성 골수종 또는 소화기암, 특히 결장 암종 또는 결장직장 샘종, 또는 두경부의 종양, 예를 들어, 두경부의 편평세포 암종, 예를 들어, 포유동물 암종의 경우, 예컨대 특히 내피 특성의 신생물; 표피 과다증식 (암 이외에), 특히 건선; 전립선 비대; 또는 백혈병 중에서 선택되는 증식성 장애 (특히 본원에서 바람직한 것으로 언급된 바와 같은, 특히 단백질 (바람직하게는 티로신) 키나아제 활성의 조절, 특히 억제에 반응성임)의 치료 (예컨대 예방)에 사용하는 것이 바람직하다.

<198>

화학식 I의 화합물 또는 이의 사용은 종양의 퇴화를 유발하고/거나 종양 전이의 형성 및 (또한 미세)-전이의 성장을 방지하는 것을 가능하게 한다.

- <199> 몇몇, 또는 특히, 개별 단백질 (바람직하게는 티로신) 키나아제, 특히 바람직한 것으로서 언급된 것이 포함되는 한, 화학식 I의 화합물을 면역계의 질환의 치료에 사용하는 것도 가능하며; 더욱이, 화학식 I의 화합물은, 특히 바람직한 것으로서 언급된 단백질 티로신 키나아제 중에서 선택되는, 1종 이상의 단백질 (바람직하게는 티로신) 키나아제에 의한 신호전달이 수반되는, 중추 또는 말초 신경계의 질환의 치료에도 사용될 수 있다.
- <200> 만성 골수성 백혈병 (CML)에 있어서, 조혈 줄기 세포 (HSC) 중 상호 균형 잡힌 염색체 전위는 BCR-ABL 하이브리드 유전자를 생성한다. 후자는 종양유전자 Bcr-Abl 융합 단백질을 코딩한다. ABL는 세포 증식, 부착 및 아포토시스를 조절하는 기본적 역할을 하는, 엄격하게 조절되는 단백질 티로신 키나아제를 코딩하는 한편, BCR-ABL 융합 유전자는 HSC를 형질전환하는 항시적으로 활성화되는 키나아제를 코딩하여 탈조절된 클론 증식을 나타내는 표현형, 골수 간질에 부착되는 감소된 능력 및 돌연변이 유발 자극에 대한 감소된 아포토시스 반응을 생성하여, 이는 더 많은 악성 세포전환이 점차 축적되는 것을 가능하게 한다. 생성되는 과립구는 성숙한 림프구로 발달되지 못하고 방출되어 순환되고, 이는 성숙한 세포의 결핍 및 증가된 감염 감수성을 야기한다. Bcr-Abl의 ATP 경쟁적 억제제 (또는 유사한 돌연변이 형태)는 키나아제가 미토겐 및 항-아포토시스 경로를 활성화하는 것을 방지하여 (예를 들어, P-3 키나아제 및 STAT5), BCR-ABL 표현형 세포의 사멸을 유도하고 이에 따라 CML에 대한 효과적인 치료를 제공하는 것으로 기술되어 왔다. 본 발명에 따라 Bcr-Abl 억제제로서 유용한 화학식 I의 화합물은 이에 따라 이의 과다발현과 관련된 질환, 특히 백혈병, 예컨대 백혈병, 예를 들어, CML 또는 ALL의 치료에 특히 적절하다.
- <201> 혈관신생은 약 1 ~ 2 mm의 최대 직경을 넘어서 성장하는 종양에 대한 절대적 필요 조건인 것으로서 생각되며; 상기 한계까지는, 산소 및 영양분은 확산에 의해 종양 세포에 공급될 수 있다. 그 기원 및 그 원인에 관계없이, 모든 종양은 따라서 특정 크기에 도달한 이후 이의 성장을 위해 혈관신생에 의존한다. 종양에 대한 혈관신생 억제제의 활성화에 있어서 3 가지 주요 메커니즘이 중요한 역할을 한다: 1) 맥관, 특히 모세관의, 무혈관 휴지 종양으로의 성장을 억제하여, 그 결과 아포토시스 및 증식 사이에서 달성된 균형으로 인하여 최종 종양 성장이 없음; 2) 종양으로의 및 이로부터의 혈류의 부재로 인하여 종양 세포의 이주를 방지함; 및 3) 내피 세포 증식을 억제하여, 이에 따라 일반적으로 맥관 내면의 내피 세포에 의해 주위 조직에 가해지는 주변 성장 자극 효과를 피함.
- <202> KDR 및 특히 에프린 수용체 키나아제, 및 가능하게는 기타 단백질 키나아제를 억제하여, 이에 따라 혈관신생을 조절하는 그 능력에 관하여, 화학식 I의 화합물은 해당 수용체 (바람직하게는 티로신) 키나아제의 부적절한 활성, 특히 이의 과다발현과 관련된 질환 또는 장애에 대하여 사용하기에 특히 적절하다. 상기 질환 중, 특히 (예를 들어, 허혈) 망막병증, (예를 들어, 노화 관련) 황반 변성, 건선, 비만, 혈관모세포종, 혈관종, 염증성 질환, 예컨대 류마티스성 또는 류마티스 염증성 질환, 특히 관절염, 예컨대 류마티스성 관절염, 또는 기타 만성 염증성 장애, 예컨대 만성 천식, 동맥의 또는 이식후 아테롬성 동맥경화증, 자궁내막증, 및 특히 신생물 질환, 예를 들어, 소위 고형 종양 (특히 위장관, 췌장, 유방, 위, 경부, 방광, 신장, 전립선, 자궁, 자궁내막, 폐, 뇌의 암, 흑색종, 카포시 육종, 두경부의 편평 세포 암종, 악성 흉막 중피종, 림프종 및 다발성 골수종) 및 추가로 액체 종양 (예를 들어, 백혈병)이 특히 중요하다.
- <203> 화학식 I의 화합물은 특히 지속성 혈관신생에 의해 유발되는 질환, 예컨대 재협착, 예를 들어, 스텐트 유도의 재협착; 크론병; 호지킨병; 안 질환, 예컨대 당뇨병성 망막병증 및 신생혈관 녹내장; 신장 질환, 예컨대 사구체 신염; 당뇨병성 신장병증; 염증성 장질환; 악성 신장경화증; 혈전성 미세혈관병증 증후군; (예를 들어, 만성) 이식 거부 및 사구체병증; 섬유성 질환, 예컨대 간경변; 혈관간 세포 증식성 질환; 신경 조직의 손상을 예방 또는 치료하기 위해; 혈관 보철에서 사용하기 위한, 풍선 카테터 치료 이후 또는 맥관을 개방된 상태로 유지하기 위한 기계 장치, 예컨대, 예를 들어, 스텐트를 삽입한 이후 맥관의 재-폐색을 억제하기 위해, 면역억제제로서, 흉터가 없는 상처 치유의 보조제로서, 및 검버섯 및 접촉성 피부염의 치료를 위해 사용된다.
- <204> 바람직하게는, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용염의, 본원에 언급된 고형 종양 및/또는 액체 종양, 예를 들어, 본원에 언급된 백혈병의 치료에서의 용도에 관한 것이다.
- <205> 이의 단백질 키나아제, 예컨대 Eph 수용체 키나아제의 조절 특성으로 인하여, 화학식 I의 화합물은 또한 신경 재생 (뉴런 재생; 신경재생), 예컨대 축삭 재생의 자극 또는 촉진, 또는 신경 변성 (뉴런 변성; 신경변성)의 억제 또는 역전에도 사용될 수 있다. 상기 용도는 본 발명의 추가의 측면을 나타낸다.
- <206> 화학식 I의 화합물은, 따라서, 또한 단백질 키나아제, 예컨대 Eph 수용체 키나아제 조절의 반응성 상태, 질환 또는 장애의 치료에 유용하며, 여기서 신경 재생 (뉴런 재생; 신경재생), 예컨대 축삭 재생의 자극 또는 촉진, 또는 신경 변성 (뉴런 변성; 신경변성)의 억제 또는 역전은, 예를 들어, 척수 손상, 저산소증 상태, 외상성 뇌

손상, 경색증, 뇌졸중, 다발성 경화증 또는 기타 신경변성 상태, 질환 또는 장애의 치료에 바람직하다. 상기 용도 및 치료 방법은 본 발명의 추가의 측면을 나타낸다.

<207>

제조 공정

<208>

화학식 I의 화합물을 종래 기술에서 대체로 공지되어 있는, 기타 화합물에 대한 방법과 유사하게 제조하여, 화학식 I의 신규한 화합물에 있어서, 본 공정은, 바람직하게는 하기에 의해 유사 공정으로서 신규한 것이다:

<209>

a) 화학식 II의 카르본산 또는 이의 반응성 유도체를 화학식 III의 화합물과 축합하는 단계, 또는

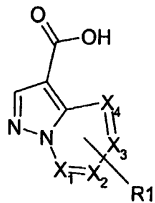
<210>

b) R1이 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴인 화학식 I의 화합물의 합성을 위하여, 화학식 IV의 보론산을 화학식 V의 화합물과 반응시키고,

<211>

요구에 따라, 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 상이한 화합물로 전환하고, 화학식 I의 수득가능한 화합물의 염을 유리 화합물 또는 상이한 염으로 전환하고, 화학식 I의 수득가능한 유리 화합물을 이의 염으로 전환하고/거나, 화학식 I의 화합물의 이성질체의 수득가능한 혼합물을 개별 이성질체로 분리하는 단계:

화학식 II

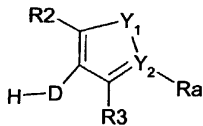


<212>

[상기 식 중, R1, X1, X2, X3 및 X4는 화학식 I의 화합물에 대하여 정의한 바와 같음],

<213>

화학식 III



<214>

[상기 식 중, R2, R3, D, Y1, Y2 및 Ra는 화학식 I의 화합물에 대하여 정의한 바와 같음],

<215>

화학식 IV

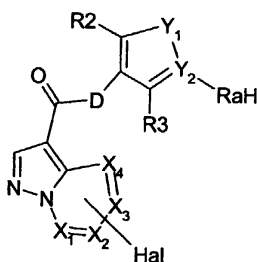


<216>

[상기 식 중, R1은 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴 (바람직함), 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴이고 (각각 C-원자를 통해 결합됨) A는 히드록시 또는 저급 알콕시이거나 또는 B(A)₂는 9-보라비시클로[3.3.1]노나닐 또는 -B(CH₂CH(CH₃)₂)₂임],

<217>

화학식 V



<218>

[상기 식 중, R1, R2, R3, X1, X2, X3, X4, Y1, Y2, D 및 Ra는 화학식 I의 화합물에 대하여 정의한 바와 같고,

<219>

Hal은 할로, 특히 클로로, 요오도 또는 바람직하게는 브로모, 또는 (퍼플루오로화 C₁-C₄-알킬)-설포닐옥시임].

- <220> 바람직하게는, a)와 화학식 X 또는 XIV 각각, 또는 이의 반응성 유도체와의 축합 반응은, 예를 들어, 3차 질소 염기, 예컨대 트리-저급 알킬아민 또는 피리딘의 존재 하에, 예를 들어, 대칭 또는 혼합 무수물, 활성 에스테르 또는 카르보산 할라이드, 예를 들어, 산 클로라이드의 형태인 반응성 카르보산 유도체와 함께 사용될 수 있거나 또는, 예를 들어, 원위치에서 반응성 에스테르를 형성하는 시약의 존재 하에 축합에 의해, 원위치에서 형성될 수 있는 반응성 카르보산 유도체에 의해 일어난다. 반응은, 예를 들어, 카르보산 및 해당 아민을 적절한 용매, 예를 들어, 할로젠 첨가된 탄화수소, 예컨대 메틸렌 클로라이드, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 메틸렌 클로라이드, 또는 2종 이상의 상기 용매의 혼합물에 용해시킴으로써, 그리고 적절한 염기, 예를 들어, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 (DIEA) 또는 N-메틸모르폴린, 및 화학식 II의 산의 반응성 유도체가 원위치에서 형성되는 경우, 화학식 III의 카르보산의 바람직한 반응성 유도체를 원위치에서 형성하는 적절한 커플링제, 예를 들어, 디시클로헥실카르보디이미드/1-히드록시벤조트리아졸 (DCC/HOBT); 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로라이드 (BOPCI); 0-(1,2-디히드로-2-옥소-1-피리딜)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TPTU); 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N', N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU); (벤조트리아졸-1-일옥시)-트리피롤리디노포스포늄-헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드/히드록시벤조트리아졸 또는/1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (EDC/HOBT 또는 EDC/HOAt) 또는 HOAt를 단독으로, 또는 (1-클로로-2-메틸-프로페닐)-디메틸아민과 함께 첨가함으로써 수행된다. 일부 기타 가능한 커플링제에 대한 개관을 위하여, 예를 들어, 문헌 [Klauser; Bodansky, *Synthesis* **1972**, 453-463]을 참고하라. 반응 혼합물은 바람직하게는 대략 -20 내지 50℃, 특히 0℃ 내지 30℃의 온도, 예를 들어, 실온에서 교반된다.
- <221> b) 하의 반응은 스즈키 (Suzuki) 커플링 또는 유사한 조건 하에, 예를 들어, 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(PPh₃)₄ (여기서 Ph는 페닐 또는 Pd(dppf)Cl₂이고, 여기서 dppf는 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센임), 및 염기, 예컨대 알칼리 금속 카르보네이트, 예를 들어, 탄산나트륨, 알칼리 금속 알콜레이트, 예컨대 나트륨 에톡사이드, 3차 질소 염기, 예컨대 트리에틸아민, 또는 알칼리 금속 포스페이트, 예컨대 인산칼륨의 존재 하에, 적절한 용매, 예를 들어, 에테르, 예컨대 테트라히드로퓨란 또는 1,4-디옥산, 탄화수소, 예를 들어, 톨루엔, 및/또는 물의 유무 하에, 예를 들어, 승온, 예를 들어 30℃ 내지 환류 온도 또는 더 높은 온도에서 밀폐된 가압 가능한 반응 용기 내에서 일어난다.
- <222> 선택적 반응 및 전환
- <223> 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 상기 언급한 반응 a) 또는 b) 중 하나가 완료된 이후, 화학식 I의 상이한 화합물로 전환될 수 있다.
- <224> 예를 들어, R1이 할로-아릴, 예컨대 브로모-아릴, 예를 들어, 브로모페닐인 화학식 I의 화합물에서, 할로젠은, 바람직하게는 승온, 예를 들어 30℃ 내지 환류 온도에서, 적절한 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들어, 에테르, 예컨대 테트라히드로퓨란 중, 강한 염기, 예컨대 알칼리 금속 알콕사이드, 예를 들어, 칼륨 tert-부톡사이드, 및 적절한 커플링 촉매, 예를 들어, 2-(디메틸-아미노)-2-비페닐릴-팔라듐(II)클로라이드 디노르보닐포스핀 착물의 존재 하에, 해당 1차 또는 2차 아민, 예컨대 모르폴린과의 반응에 의해, 질소 원자를 통해 결합된 치환기, 예를 들어, 모르폴리노에 의해 대체될 수 있다.
- <225> 화학식 I의 화합물의 전환의 더욱 또다른 예는 니트로 치환기가 치환된 아릴 R1 중 존재하는 경우 제공될 수 있고 - 상기 니트로 치환기는, 예를 들어, 0 내지 50℃의 온도에서, 적절한 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들어, 알콜, 예컨대 메탄올 또는 에탄올 중, 예를 들어, 레이니 (Raney)-Ni의 존재 하에, 예를 들어, 촉매적 수소 첨가에 의해, 해당 아미노 치환기로 환원될 수 있다.
- <226> 화학식 I의 화합물 중 아미노 치환기 (특히 화학식 I 중 아릴 R1의 치환기로서의 아미노)는, 바람직하게는 20 내지 80℃의 온도에서, 적절한 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들어, N,N-디-(저급 알킬)-저급 알카노일아미드, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 중, 바람직하게는 3차 질소 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재 하에, 해당 알킬 할로젠화물, 예를 들어, 메틸 요오다이드와의 반응에 의해 모노-, 디- 또는 트리-알킬화 아미노 (후자의 경우 4차) 치환기로 전환될 수 있다.
- <227> R1이 요오도 또는 브로모 및 가능하게는 1종 이상의 기타 치환기, 예컨대 트리플루오로에 의해 치환된 아릴인, 예를 들어, R1이 4-요오도-3-트리플루오로메틸페닐인 화학식 I의 화합물에 있어서, 브로모 또는 요오도는, 예를 들어, 승온, 예를 들어 30℃ 내지 (바람직한) 환류 온도에서, 적절한 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들어, 톨루

엔/물 중, 촉매, 특히 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 및 바람직하게는 또한 염기, 예컨대 알칼리 금속 카르보네이트, 예를 들어, 탄산나트륨의 존재 하에, 화학식 IVa의 해당 치환되거나 비치환된 아릴보론산과의 커플링 반응에 의해, 치환되거나 비치환된 아릴, 예컨대 4-시아노페닐로 대체될 수 있다:

화학식 IVa

Ar-B(OH)₂

<228>

<229>

상기 식 중, Ar은 비치환되거나 치환된 아릴이다.

<230>

1종 이상의 염 형성기를 갖는 화학식 I의 화합물의 염은 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 산 기를 갖는 화학식 I의 화합물의 염은 화합물을 금속 화합물, 예컨대 적절한 유기 카르복실산의 알칼리 금속 염, 예를 들어, 2-에틸헥사논산의 나트륨 염으로, 유기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 화합물, 예컨대 해당 히드록시드, 카르보네이트 또는 수소 카르보네이트, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 히드록시드, 카르보네이트 또는 수소 카르보네이트로, 해당 칼슘 화합물로 또는 암모니아 또는 적절한 유기 아민으로 처리함으로써 형성될 수 있고, 이때 화학량론적 양 또는 오로지 약간 과량의 염 형성제가 바람직하게 사용된다. 화학식 I의 화합물의 산 부가염은 통상의 방식으로, 예를 들어, 화학식 I의 화합물을 산 또는 적절한 음이온 교환 시약으로 처리함으로써 수득될 수 있다. 산성 및 염기성 염 형성기, 예를 들어, 유리 카르복실기 및 유리 아미노기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 내부 염은, 예를 들어, 염, 예컨대 산 부가염을, 예를 들어, 약 염기에 의해 등전위점까지 중화시킴으로써, 또는 이온 교환제로 처리함으로써 형성될 수 있다.

<231>

화학식 I의 화합물의 염은 통상의 방식으로 유리 화합물로 전환될 수 있고; 금속 또는 암모늄 염은, 예를 들어, 적절한 산, 및 산 부가염으로 처리함으로써, 예를 들어, 적절한 염기성 제제로 처리함으로써 전환될 수 있다. 양쪽 경우, 적절한 이온 교환제가 사용될 수 있다.

<232>

입체이성질체 혼합물, 예를 들어, 부분입체이성질체의 혼합물은 적절한 분리 방법에 의해 그 자체로 공지된 방식으로 이의 해당 이성질체로 분리될 수 있다. 부분입체이성질체 혼합물은 예를 들어 분별 결정, 크로마토그래피, 용매 분포, 및 유사한 절차에 의해 이의 개별 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 상기 분리는 출발 화합물 중 하나의 수준에서 또는 화학식 I의 화합물 자체에서 일어날 수 있다. 거울상체는, 예를 들어, 거울상체 순수 키랄 산과의 염 형성에 의해, 또는 키랄 리간드와의 크로마토그래피 기질을 이용하는, 크로마토그래피, 예를 들어, HPLC에 의해, 부분입체이성질체 염의 형성을 통해 분리될 수 있다.

<233>

중간체 및 최종 생성물은 표준 방법에 따라, 예를 들어, 크로마토그래피 방법, 분포 방법, (재)결정화 등의 이용으로 후처리 및/또는 정제될 수 있다.

<234>

출발 물질

<235>

출발 물질은 종래 기술에 공지되고, 시판되거나 또는 이는 종래 기술에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 명시적으로 언급하지 않는 한, 보호기가 적절한 단계에서 도입되고 제거되어, 보호기의 이용으로 작용기의 반응이 해당 반응 단계 또는 단계들에 있어서 바람직하지 않은 작용기를 보호할 수 있고, 이의 도입 및 이의 제거 방법은, 예를 들어, "일반적 공정 조건" 하에 언급된 참조에서, 상기 또는 하기에 기술된 바와 같다. 당업자는 보호기가 유용하거나 필요한지의 여부 및 어떤 보호기가 유용하거나 필요한지를 용이하게 결정할 수 있을 것이다.

<236>

출발 물질 중 R1, R2, R3, X₁, X₂, X₃, X₄, Y₁, Y₂, Ra, D, R6, A, R4, Z₁, Z₂, Z₃, R₅ 및 n이 사용되는 경우, 상기 기호는, 달리 명시되거나 또는 문맥에 의해 달리 지시되지 않는 한, 화학식 I의 화합물에 대하여 기재된 의미를 갖는다.

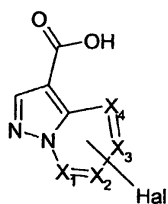
<237>

출발 물질은, 예를 들어, 바람직하게는 하기와 같이 제조될 수 있다:

<238>

예를 들어, R1이 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴 (고리 탄소 원자를 통해 결합됨)인 화학식 II의 출발 물질은 반응 b)에 대하여 상기 기술한 바와 같은 바람직한 반응 조건 하에 반응 b) 하에 정의한 바와 같은 화학식 IV의 화합물과의 반응, 이어서 더 이상 필요하거나 요구되지 않는 보호기의 제거에 의해, (필요에 따라, 카르복실기가 보호된) 화학식 VI의 화합물로부터 제조될 수 있다:

화학식 VI



<239>

<240>

상기 식 중, Hal은 할로, 특히 클로로, 요오도 또는 바람직하게는 브로모, 또는 (퍼플루오로화 C₁-C₄-알킬)설폰일옥시이다.

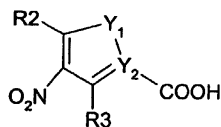
<241>

Ra가 화학식 I의 화합물에 대하여 정의한 바와 같은 화학식 IA의 부분이고, D가 NH인 화학식 III의 화합물은 하기와 같이 제조될 수 있다:

<242>

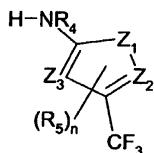
D가 NH이고, Y₂가 C이며 Ra가 상기 정의한 바와 같은 화학식 IA의 부분이고, A가 C(=O)-N(R₄)인 화학식 III의 화합물은 바람직하게는 화학식 VII의 카르복산 또는 이의 반응성 유도체를 화학식 VIII의 아민과 축합시켜 화학식 IX의 화합물을 제공함으로써 취득될 수 있다:

화학식 VII



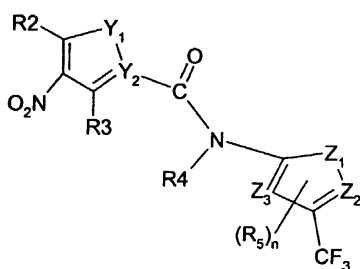
<243>

화학식 VIII



<244>

화학식 IX



<245>

<246>

상기 식 중, Y₂는 C이다.

<247>

D가 NH인 화학식 III의 화합물은 그 후, 상기와 같이 또는 임의의 기타 방법에 의해 취득된 화학식 IX의 화합물이, 예를 들어, 0 내지 50°C의 온도에서, 적절한 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들어, 알콜, 예컨대 메탄올 또는 에탄올 중, 예를 들어, 레이니-Ni의 존재 하에, 예를 들어, 촉매적 수소 첨가에 의해, Ra 중, A가 C(=O)-N(R₄)이고, R₆이 수소이고 - 후자는 그 후, 요구에 따라, 통상의 알킬화 조건 하에 화학식 X의 적절한 할로겐화물에 의한 알킬화에 의해 비치환되거나 치환된 알킬 R₆으로 전환될 수 있는, 화학식 III의 해당 화합물로 환원된다는 점에서 취득될 수 있다:

화학식 X

R6-Hal

<248>

<249>

상기 식 중, R6는 비치환되거나 치환된 알킬이고 Hal은 할로, 특히 브로모 또는 요오도이다.

<250>

대안으로, D가 O 또는 S인 화학식 III의 해당 화합물은 상기 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 반응성 유도체와 유사하나, 니트로기 대신 (바람직하게는 보호된) 히드록시 또는 (바람직하게는 보호된) 머캅토가 존재하는 카르본산 화합물을 상기 기술한 바와 같은 화학식 VIII의 아민과 축합하고 보호기를 제거함으로써 수득될 수 있다.

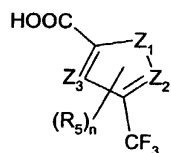
<251>

D가 NH, O 또는 S이고, Y₂가 C이며, Ra가 상기 정의한 바와 같은 화학식 IA의 부분이고, A가 N(R4)-C(=O)인 화학식 III의 화합물은 화학식 XI의 카르본산 화합물 또는 이의 반응성 유도체를 화학식 XII의 아미노 화합물과 축합시켜, 화학식 XIII의 해당 화합물을 제공함으로써 수득될 수 있고,

<252>

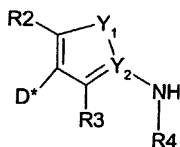
이는 그 후, D*가 니트로인 경우, 니트로가, 예를 들어, 0 내지 50℃의 온도에서, 적절한 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들어, 알콜, 예컨대 메탄올 또는 에탄올 중, 예를 들어, 레이니-Ni의 존재 하에, 예를 들어, 촉매적 수소 첨가에 의해 아미노로 환원되어, Ra 중, A가 N(R4)-C(=O)이고, R6가 수소이고 - 후자는 그 후, 요구에 따라, 상기 정의한 바와 같은 화학식 X의 적절한 할로젠화물에 의한 알킬화에 의해 비치환되거나 치환된 알킬 R6로 전환될 수 있는, 화학식 III의 해당 화합물로 전환될 수 있거나 또는 보호기(들)가 제거될 수 있다는 점에서 화학식 III의 해당 화합물로 전환될 수 있다:

화학식 XI



<253>

화학식 XII

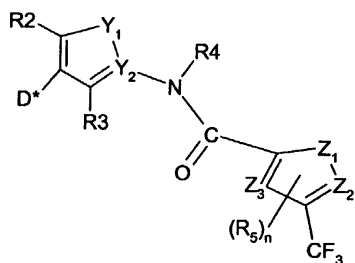


<254>

<255>

[상기 식 중, Y₂는 C이고, D*는 (바람직하게는 보호된) 아미노, (바람직하게는 보호된) 히드록시, (바람직하게는 보호된) 머캅토 또는 니트로임],

화학식 XIII



<256>

<257>

[상기 식 중, D*는 (바람직하게는 보호된) 아미노, (바람직하게는 보호된) 히드록시, (바람직하게는 보호된) 머캅토 또는 니트로이고, Y2는 C임].

<258>

화학식 VII 또는 XI의 카르본산의 반응성 유도체, 뿐만 아니라 축합을 위한 반응 조건은, 바람직하게는 공정

a)에 대하여 상기 기술한 반응 조건과 유사하게 선택된다.

<259> 기타 출발 물질, 또한 상기 중간체의 출발 물질로서 언급된 것은 종래 기술에 공지되고, 시판되고/되거나 표준 절차, 예를 들어, 실시예에 기술된 방법과 유사하게 또는 이에 의해 제조될 수 있다.

<260> 일반적 공정 조건

<261> 하기는 일반적으로 상기 및 하기에 언급되는 모든 공정에 적용되는 한편, 상기 또는 하기에 구체적으로 언급되는 반응 조건이 바람직하다:

<262> 상기 및 하기에 언급되는 반응 중 임의의 것에 있어서, 보호기는, 이것이 구체적으로 언급되지 않는 경우에도, 적절하거나 요구되는 경우 사용되어, 기정 반응에 참여하도록 의도되지 않은 작용기를 보호할 수 있고, 이는 적절하거나 요구되는 단계에 도입되고/거나 제거될 수 있다. 보호기의 사용을 포함하는 반응은 따라서 보호 및/또는 탈보호에 대한 구체적 언급이 없는 반응이 본 명세서에 기술된 경우에도 가능한 것으로 포함된다.

<263> 본 개시 내용의 범위 이내에서, 화학식 I의 특정 소정의 목적 생성물의 성분이 아닌 단지 용이하게 제거가능한 기는, 문맥이 달리 명시하지 않는 한, "보호기"로 지칭된다. 상기 보호기에 의한 관능기의 보호, 보호기 자체, 및 이의 제거에 적절한 반응은, 예를 들어, 표준 참고 문헌의 저술, 예컨대 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973], [T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999], ["The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross 및 J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981], ["Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974], [H.-D. Jakubke 및 H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, 및 Basel 1982], 및 [Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]에 기술되어 있다. 보호기의 특징은 이것이, 예를 들어, 용매화 분해, 환원, 광분해에 의해 또는 대안으로 생리학적 조건 하에 (예를 들어, 효소 절단에 의해) 용이하게 제거될 수 있다는 점이다.

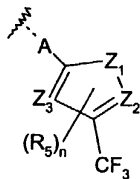
<264> 모든 상기 언급한 공정 단계는 그 자체로 공지된 반응 조건, 바람직하게는 구체적으로 언급된 반응 조건 하에, 대기압 하에 또는 밀폐된 용기 내에서, 적절한 경우 감압 하에, 및/또는 불활성 대기 중, 예를 들어, 아르곤 또는 질소 대기 하에, 감소된, 정상 또는 상승된 온도, 예를 들어, 약 -100℃ 내지 약 190℃, 바람직하게는 대략 -80℃ 내지 대략 150℃, 예를 들어, -80 내지 -60℃ 범위의 온도에서, 실온에서, -20 내지 -40℃에서, 또는 환류 온도에서, 반응 및/또는 반응물의 특성에 따라, 촉매, 촉합제 또는 중성화제, 예를 들어, 이온 교환제, 예컨대, 예를 들어, H⁺ 형태의 양이온 교환제의 유무 하에, 용매 또는 희석제, 바람직하게는 그에 사용되고 용해된 시약에 대하여 불활성인 용매 또는 희석제의 부재 하에, 또는 통상적으로는, 이의 존재 하에 수행될 수 있다.

<265> 임의의 특정 반응에 적절한 용매가 그로부터 선택될 수 있는 용매로서, 공정에 대한 설명에서 달리 명시되지 않는 한, 구체적으로 언급된 것, 또는, 예를 들어, 물, 에스테르, 예컨대 저급 알킬-저급 알카노에이트, 예를 들어, 에틸 아세테이트, 에테르, 예컨대 지방족 에테르, 예를 들어, 디에틸 에테르, 또는 시클릭 에테르, 예를 들어, 테트라히드로퓨란 또는 디옥산, 액체 방향족 탄화수소, 예컨대 벤젠 또는 톨루엔, 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 1- 또는 2-프로판올, 니트릴, 예컨대 아세트니트릴, 예를 들어, 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름으로서의 할로젠 첨가된 탄화수소, 산 아마이드, 예컨대 디메틸포름아미드 또는 디메틸 아세트아미드, 염기, 예컨대 헤테로시클릭 질소 염기, 예를 들어, 피리딘 또는 N-메틸피리딘-2-온, 카르복실산 무수물, 예컨대 저급 알카논산 무수물, 예를 들어, 아세트산 무수물, 시클릭, 선형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대 시클로헥산, 헥산 또는 이소펜탄, 또는 이의 혼합물, 예를 들어, 수용액을 들 수 있다. 상기 용매 혼합물은 또한, 예를 들어, 크로마토그래피 또는 분배에 의한 후처리에 사용될 수 있다.

<266> 본 발명은 또한 공정의 임의의 단계에서 중간체로서 수득가능한 화합물이 출발 물질로서 사용되고 나머지 공정 단계가 수행되거나, 또는 출발 물질이 반응 조건 하에 형성되거나, 또는 유도체의 형태, 예를 들어, 보호된 형태, 또는 염의 형태로 사용되거나, 또는 본 발명에 따른 공정에 의해 수득가능한 화합물이 공정 조건 하에 제조되고 원위치에서 더 처리되는 공정의 형태에 관한 것이다. 본 발명의 공정에 있어서, 바람직한 것으로서 기술되는 화학식 I의 화합물을 생성하는 출발 물질이 바람직하게 사용된다. 본 발명은 또한 신규한 중간체 및/또는 출발 물질에 관한 것이다. 본 발명은 또한 신규한 중간체 및/또는 출발 물질에 관한 것이다. 실시예에 언급된 것과 동일하거나 유사한 반응 조건이 특히 바람직하다.

- <267> 본 발명에 따른 바람직한 실시양태
- <268> 바람직한 실시양태에 있어서 뿐만 아니라 더 일반적인 범위의 상기 및 하기의 실시양태에 있어서, 또한 청구항에 있어서, 임의의 하나 이상 또는 모든 일반적 표현은 상기 및 하기 제공된 해당하는 더 구체적 정의에 의해 대체되어, 이에 따라 본 발명의 더 강력한 바람직한 실시양태를 제공할 수 있다.
- <269> 바람직한 실시양태에서 본 발명은 유리 형태 또는 염 형태인 화학식 I의 화합물에 관한 것이고, 여기서
- <270> R1은 수소, 할로, 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴이고;
- <271> R2 및 R3 각각은, 서로 독립적으로, 수소, 할로, C₁-C₄-알킬, 트리플루오로메틸, C₁-C₄-알콕시 또는 시아노이고;
- <272> X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 CH이고;
- <273> D는 N(R6)이고, 여기서 R6은 아실 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고;
- <274> Y₁은 HC=CH이고;
- <275> Y₂는 C이고;
- <276> Ra는, R1이 탄소수 5 이상의 비치환된 알킬, 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴인 경우, 수소이거나; 또는 R1이 수소, 할로, 또는 C₁-C₄-알킬인 경우, 상기 기재한 화학식 IA의 부분이고, 여기서
- <277> 점선은 화학식 I의 분자의 나머지에 결합되는 결합을 의미하고,
- <278> A는 C(=O)-N(R4) 또는 N(R4)-C(=O)이고, 여기서 R4는 수소 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고,
- <279> Z₁은 CH=CH이고,
- <280> Z₂는 N 또는 CH이고,
- <281> Z₃은 CH이고,
- <282> 각각의 R₅는, 서로 독립적으로, 치환기이며,
- <283> n은 0, 1 또는 2이다.
- <284> 또다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 유리 형태 또는 염 형태인 화학식 I의 화합물에 관한 것이고, 여기서
- <285> R1은 수소, 할로 또는 C₁-C₄-알킬이고;
- <286> R2 및 R3 각각은, 서로 독립적으로, 수소, 할로, C₁-C₄-알킬, 트리플루오로메틸, C₁-C₄-알콕시 또는 시아노이고,
- <287> X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 CH이거나 또는 이들 중 2 개 이하는 N일 수 있고;
- <288> D는 N(R6) (바람직함), O 또는 S이고,
- <289> 여기서 R6은 수소, 아실 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고,
- <290> Y₁은 O, S, NH, CH₂, N=CH, CH=N 또는 CH=CH이고;
- <291> Y₂는 C이고;
- <292> Ra는 화학식 IA의 부분이고:

<293> <화학식 IA>



<294>

<295>

상기 식 중,

<296>

점선은 화학식 I의 분자의 나머지 (물결선으로 표시됨)에 대해 결합되는 결합을 의미하고,

<297>

A는 C(=O)-N(R4) 또는 N(R4)-C(=O)이고,

<298>

여기서 R4는 수소 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고,

<299>

Z1은 O, S, NH, CH2, CH=N, N=CH 또는 CH=CH이고,

<300>

Z2는 질소 또는 CH이고,

<301>

Z3은 CH 또는 N이고,

<302>

존재하는 각각의 R5는, 서로 독립적으로, 치환기이며

<303>

n은 0, 1 또는 2이다.

<304>

대안적 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 유리 형태 또는 염 형태인 화학식 I의 화합물에 관한 것이고, 여기서

<305>

R1은 탄소수 5 이상의 비치환된 알킬 또는 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 시클로알킬, 또는 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴이고;

<306>

R2 및 R3 각각은, 서로 독립적으로, 수소, 할로, C1-C4-알킬, 트리플루오로메틸, C1-C4-알콕시 또는 시아노이고,

<307>

X1, X2, X3 및 X4는 CH이거나 또는 이들 중 2 개 이하는 N일 수 있고;

<308>

D는 N(R6) (바람직함), O 또는 S이고,

<309>

여기서 R6은 수소, 아실 또는 비치환되거나 치환된 알킬이고,

<310>

Y1은 O, S, NH, CH2, N=CH, CH=N 또는 CH=CH이고;

<311>

Y2는 C 또는 N이고;

<312>

Ra는 부재하거나, Y2가 C인 경우, 수소이다.

<313>

본 발명은 또한 약제, 단백질 키나아제 조절 (특히 억제)에 반응성인 질환의 치료에 있어서 또는 치료에 유용한 약제의 제조를 위한 화합물의 용도, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염을 단백질 키나아제 (특히 단백질 티로신 키나아제)의 조절 (특히 억제)에 반응성인 질환의 치료에 유효한 양으로 상기 치료를 필요로 하는 개체 (동물 또는 바람직하게는 인간)에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법, 및 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염의 제조 방법에 관한 것이고; 각 경우 바람직하게는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 (약학적 허용) 염은 상기 또는 하기에 바람직한 것으로서 특징지어진 화합물이다.

<314>

본 발명은 또한 바람직하게는 (특히 종속) 청구항에 기재된 실시양태에 관한 것이다. 모든 청구항은 따라서 본원에서 참고로 포함한다.

<315>

본 발명은 특히 실시예에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용염, 또는 본 발명에 따른 이의 용도, 뿐만 아니라 실시예에 언급된 공정 및 신규한 출발 물질 및 중간체에 관한 것이다.

<316>

약학 조성물

<317>

본 발명은 또한 (바람직하게는 신규한) 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물, 부적절한 단백질 (특히 티로신) 키나아제 활성에 의존하는 질환 또는 장애, 특히 상기 언급한 바람직한 장애 또는 질환의 치료 (본 발명

의 더 넓은 측면에서 또한 예방) 처치 또는 이의 치료 방법에서의 이의 용도, 상기 용도를 위한 화합물, 및 특히 상기 용도를 위한 약제 및 이의 제조에 관한 것이다. 더 일반적으로는, 약제는 화학식 I의 화합물의 경우 유용하다.

- <318> 본 발명의 약리학적 허용 화합물은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을, 활성 성분으로서 함께 또는 1종 이상의 무기 또는 유기, 고체 또는 액체, 약학적 허용 담체 (담체 물질)와의 혼합물로 포함하는 약학 조성물 중 존재하거나 또는, 예를 들어, 이의 제조를 위해 이용될 수 있다.
- <319> 본 발명은 또한 단백질 (특히 티로신) 키나아제 활성의 억제에 반응성인 질환의 치료 (이는, 본 발명의 더 넓은 측면에서, 또한 이의 예방 (= 이에 대한 예방)도 포함함)를 위해, 바람직하게는 상기 억제에 유효한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염의 양을, 1종 이상의 약학적 허용 담체와 함께 포함하는, 온혈 동물, 특히 인간 (또는 온혈 동물, 특히 인간 유래의 세포 또는 세포주, 예를 들어, 림프구)에게 투여하기에 적절한 약학 조성물에 관한 것이다,
- <320> 본 발명에 따른 약학 조성물은 약리학적 활성 성분의 유효 투여량을, 단독으로 또는 유의한 양의 약학적 허용 담체와 함께 포함하는, 온혈 동물 (특히 인간)에게, 장, 예컨대 코, 직장 또는 경구, 또는 비경구, 예컨대 근육 내 또는 정맥내 투여하기 위한 것이다. 활성 성분의 투여량은 온혈 동물의 종, 체중, 나이 및 개체 상태, 개체 약동학 데이터, 치료될 질환 및 투여 방식에 의존한다.
- <321> 본 발명은 또한 단백질 (특히 티로신) 키나아제의 부적절한 활성화에 의존하는 질환의 억제에 반응성인 질환의 치료 방법에 관한 것이고; 이는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적 허용염의 예방적 또는 특히 치료적 유효량을, 상기 언급한 질환 중 하나로 인하여, 상기 치료를 필요로 하는, 특히 온혈 동물, 예를 들어, 인간에게 투여하는 것을 포함한다.
- <322> 대략 70 kg 체중의 온혈 동물, 예를 들어, 인간에게 투여되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용염의 투여량은, 예를 들어, 동일한 크기일 수 있는, 1 ~ 3 회의 단일 투여량으로 분할된, 일일당 개인당, 바람직하게는 대략 3 mg 내지 대략 10 g이고, 더 바람직하게는 대략 10 mg 내지 대략 1.5 g이며, 가장 바람직하게는 약 100 mg 내지 약 1000 mg이다. 보통, 아이는 성인 투여량의 절반을 투여받는다.
- <323> 약학 조성물은 대략 1% 내지 대략 95%, 바람직하게는 대략 20% 내지 대략 90%의 활성 성분을 포함한다. 본 발명에 따른 약학 조성물은, 예를 들어, 단위 투여 형태, 예컨대 앰플, 바이알, 좌제, 당의정 또는 캡슐의 형태일 수 있다.
- <324> 본 발명의 약학 조성물은, 예를 들어, 통상의 용해, 냉동 건조, 혼합, 과립화 또는 당제 제조 공정에 의해, 그 자체로 공지된 방식으로 제조된다.
- <325> 활성 성분의 용액, 및 또한 현탁액, 및 특히 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하게 사용되며, 예를 들어, 활성 성분을 단독으로 또는 담체, 예를 들어, 만니톨과 함께 포함하는 냉동 건조된 조성물의 경우, 상기 용액 또는 현탁액은 사용 전에 생성되는 것이 가능하다. 약학 조성물은 멸균될 수 있고/거나 부형제, 예를 들어, 보존제, 안정제, 습윤제 및/또는 유화제, 용해화제, 삼투압 조절을 위한 염, 및/또는 완충제를 포함할 수 있고, 예를 들어, 통상의 용해 또는 냉동 건조 공정에 의해, 그 자체로 공지된 방식으로 제조된다. 상기 용액 또는 현탁액은 점도 증가 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 텍스트란, 폴리비닐 피롤리돈 또는 젤라틴을 포함할 수 있다.
- <326> 오일 중 현탁액은 오일 성분으로서 주입 목적에 통상적인 식물성, 합성 또는 반-합성 오일을 포함한다. 산 성분으로서 탄소수 8 ~ 22, 특히 12 ~ 22의 장쇄 지방산, 예를 들어, 라우르산, 트리데실산, 미리스트산, 펜타데실산, 팔미트산, 마르가르산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산 또는 해당 불포화산, 예를 들어, 올레산, 엘라이드산, 에루신산, 브라시드산 또는 리놀레산을, 요구에 따라 산화방지제, 예를 들어, 비타민 E, β -카로틴 또는 3,5-디-tert-부틸-4-히드록시톨루엔의 첨가와 함께 함유하는 액체 지방산 에스테르가 이로써 언급될 수 있다. 상기 지방산의 알콜 성분은 최대 탄소수 6을 갖고, 모노- 또는 폴리-히드록시, 예를 들어, 모노-, 디- 또는 트리-히드록시, 알콜, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 또는 펜탄올 또는 이의 이성질체이나, 특히 글리콜 및 글리세롤이다. 지방산 에스테르의 하기 예가 따라서 언급된다: 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, "Labrafil M 2375" (폴리옥시에틸렌 글리세롤 트리올레이트, 파리 소재의 가테포세 (Gattefosse)), "Miglyol 812" (C8 내지 C12의 사슬 길이를 갖는 포화 지방산의 트리글리세라이드, 독일 소재의, 헬스 아게 (Huls AG)), 그러나 특히 식물성유, 예컨대 면실유, 아몬드유, 올리브유, 피마자유, 참기름, 대두유 및 땅콩유.

- <327> 주사 또는 주입 조성물은 무균 조건 하에 통상의 방식으로 제조된다; 앰플 또는 바이알에 조성물을 도입하고 용기를 밀봉하는 것에도 동일하게 적용된다.
- <328> 경구 투여용 약학 조성물은, 요구 또는 필요에 따라, 적절한 부형제를, 정제, 당의정 중심 또는 캡슐에 첨가한 후, 활성 성분을 고체 담체와 함께 배합하고, 요구에 따라 생성되는 혼합물을 과립화하며, 혼합물을 가공함으로써 수득될 수 있다. 또한 활성 성분이 측정량으로 발산되거나 또는 방출되는 것을 가능하게 하는 플라스틱 담체로 이를 도입하는 것도 가능하다.
- <329> 적절한 담체는 특히 충전제, 예컨대 당, 예를 들어, 락토오스, 사카로오스, 만니톨 또는 소르비톨, 셀룰로오스 제제 및/또는 인산칼슘, 예를 들어, 제 3 인산칼슘 또는 인산수소칼슘, 및 결합제, 예컨대, 예를 들어, 옥수수, 밀, 쌀 또는 감자 전분을 이용하는 전분 페이스트, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및/또는 폴리비닐피롤리돈, 및/또는, 요구에 따라, 붕해제, 예컨대 상기 언급한 전분, 및/또는 카르복시메틸 전분, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 아가, 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 알긴산나트륨이다. 부형제는 특히 유동 조절제 및 윤활제, 예를 들어, 규산, 탈크, 스테아르산 또는 이의 염, 예컨대 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트, 및 폴리에틸렌 글리콜이다. 당의정 중심에는 적절한, 임의로 장용 코팅제가 제공되고, 특히 아라비아 고무, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄을 포함할 수 있는 농축된 당 용액, 또는 적절한 유기 용매 중 코팅 용액, 또는, 장용 코팅제의 제조의 경우, 적절한 셀룰로오스 제제, 예컨대 에틸셀룰로오스 프탈레이트 또는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트의 용액이 사용된다. 캡슐은 젤라틴으로 이루어진 건조 충전 캡슐, 및 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 이루어진 연질 밀봉 캡슐이다. 건조 충전 캡슐은, 예를 들어, 충전제, 예컨대 락토오스, 결합제, 예컨대 전분, 및/또는 유동화제 (glidant), 예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트, 및 요구에 따라, 안정제를 갖는, 과립의 형태인 활성 성분을 포함할 수 있다. 연질 캡슐에 있어서 활성 성분은 바람직하게는 적절한 유성 부형제, 예컨대 지방 오일, 파라핀 오일 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 또는 현탁되고, 안정제 및/또는 향균제가 첨가되는 것도 가능하다. 염료 또는 안료가 정제 또는 당의정 코팅제 또는 캡슐 코팅제에, 예를 들어, 식별 목적을 위해 또는 활성 성분의 상이한 투여량을 나타내기 위해 첨가될 수 있다.
- <330> 화학식 I의 화합물은 또한 기타 생물 활성제, 바람직하게는 기타 항증식제와 함께 유리하게 사용될 수 있다. 상기 항증식제의 비제한적인 예로서 아로마타아제 억제제; 항에스트로겐; 토포아이소머라아제 I 억제제; 토포아이소머라아제 II 억제제; 미소관 활성제; 알킬화제; 히스톤 탈아세틸효소 억제제; 세포 분화 과정을 유도하는 화합물; 시클로옥시게나아제 억제제; MMP 억제제; mTOR 억제제; 항신생물성 항대사물질; 플라틴 화합물; 단백질 또는 지질 키나아제의 활성을 표적/감소시키는 화합물 및 추가로 항혈관신생 화합물; 단백질 또는 지질 포스파타아제의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물; 고나도렐린 아고니스트; 안티-안드로겐; 메티오닌 아미노 펩티다아제 억제제; 비스포스포네이트; 생체 반응 조절제; 항증식성 항체; 헤파라나아제 억제제; Ras 종양유전자 아이소형의 억제제; 텔로머라아제 억제제; 프로테아좀 억제제; 혈액 종양의 치료에 사용되는 작용제; Flt-3의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물; Hsp90 억제제; 테모졸로미드 (TEMODAL®)를 들 수 있다.
- <331> 본원에서 사용시, 용어 "아로마타아제 억제제"는 에스트로겐 생성, 즉 기질 안드로스텐디온 및 테스토스테론의 에스트론 및 에스트라디올 각각으로의 전환을 억제시키는 화합물을 가리킨다. 상기 용어는 스테로이드, 특히 아타메스탄 (atamestane), 엑세메스탄 (exemestane) 및 포메스탄 (formestane), 및 특히 비스테로이드제, 특히 아미노글루테티미드, 로글레티미드 (roglethimide), 피리도글루테티미드, 트릴로스탄 (trilostane), 테스트라톤, 케토코나졸, 보로졸 (vorozole), 파드로졸 (fadrozole), 아나스트로졸 (anastrozole) 및 레트로졸 (letrozole)을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 엑세메스탄은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 AROMASIN으로 투여될 수 있다. 포메스탄은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 LENTARON으로 투여될 수 있다. 파드로졸은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 AFEMA로 투여될 수 있다. 아나스트로졸은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 ARIMIDEX로 투여될 수 있다. 레트로졸은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 FEMARA 또는 FEMAR로 투여될 수 있다. 아미노글루테티미드는, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 ORIMETEN으로 투여될 수 있다. 아로마타아제 억제제인 화학 요법제를 포함하는 본 발명의 조합물은 호르몬 수용체 양성 종양, 예를 들어, 유방암의 치료에 특히 유용하다.
- <332> 본원에서 사용시, 용어 "항에스트로겐"은 에스트로겐 수용체 수준에서 에스트로겐의 효과에 대항하는 화합물을 가리킨다. 상기 용어는 타목시펜, 풀베스트란트 (fulvestrant), 랄록시펜 (raloxifene) 및 랄록시펜 히드로클로라이드를 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 타목시펜은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 NOLVADEX로 투여될 수 있다. 랄록시펜 히드로클로라이드는, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표

명 EVISTA로 투여될 수 있다. 플베스트란트는 US 4,659,516에 개시된 바와 같이 제형화될 수 있거나, 또는 이는 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 FASLODEX로 투여될 수 있다. 항에스트로겐인 화학 요법제를 포함하는 본 발명의 조합물은 에스트로겐 수용체 양성 종양, 예를 들어, 유방암의 치료에 특히 유용하다.

- <333> 본원에서 사용시, 용어 "안타-안드로겐"은 안드로겐 호르몬의 생물학적 효과를 억제할 수 있는 임의의 물질을 가리키고, 이는, 예를 들어, US 4,636,505에 개시된 바와 같이 제형화될 수 있는, 비카루타미드 (bicalutamide) (CASODEX)를 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.
- <334> 본원에서 사용시, 용어 "고나도렐린 아고니스트"는 아바렐릭스 (abarelix), 고세렐린 (goserelin) 및 고세렐린 아세테이트를 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 고세렐린은 US 4,100,274에 개시되어 있고, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 ZOLADEX로 투여될 수 있다. 아바렐릭스는, 예를 들어, US 5,843,901에 개시된 바와 같이 제형화될 수 있다.
- <335> 본원에서 사용시, 용어 "토포아이소머라아제 I 억제제"는 토포테칸 (topotecan), 지마테칸 (gimatecan), 이리노테칸 (irinotecan), 캄프토테시안 (camptothecin) 및 이의 유사체, 9-니트로캄프토테시안 및 거대분자 캄프토테시안 컨쥬게이트 PNU-166148 (WO99/17804에서 화합물 A1)을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 이리노테칸은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 CAMPTOSAR로 투여될 수 있다. 토포테칸은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 Hycamtin으로 투여될 수 있다.
- <336> 본원에서 사용시, 용어 "토포아이소머라아제 II 억제제"는 안트라사이클린, 예컨대 독소루비신 (리포솜 제형물, 예를 들어, CAELYX를 포함함), 다우노루비신 (daunorubicin), 에피루비신 (epirubicin), 이다루비신 (idarubicin) 및 네모루비신 (nemorubicin), 안트라퀴논 미톡산트론 (mitoxantrone) 및 로소산트론 (losoxantrone), 및 포도필로톡신 에토포시드 (podophyllotoxines etoposide) 및 테니포시드 (teniposide)를 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 에토포시드는, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 ETOPOPHOS로 투여될 수 있다. 테니포시드는, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 VM 26-BRISTOL로 투여될 수 있다. 독소루비신은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 ADRIABLASTIN 또는 ADRIAMYCIN으로 투여될 수 있다. 에피루비신은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 FARMORUBICIN으로 투여될 수 있다. 이다루비신은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 ZAVEDOS로 투여될 수 있다. 미톡산트론은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 NOVANTRON으로 투여될 수 있다.
- <337> 용어 "미소관 활성제"는 미소관 안정화, 미소관 불안정화제 및 미소관 중합 억제제, 비제한적인 예로서, 탁산, 예를 들어, 파클리탁셀 및 도세탁셀, 빈카 알칼로이드, 예를 들어, 빈블라스틴, 특히 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴, 특히 빈크리스틴 설페이트, 및 비노렐빈, 디스코더몰라이드 (discodermolide), 코키신 (cochicine) 및 에포틸론 (epothilone) 및 이의 유도체, 예를 들어, 에포틸론 B 또는 이의 유도체를 가리킨다. 파클리탁셀은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, TAXOL로 투여될 수 있다. 도세탁셀은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 TAXOTERE로 투여될 수 있다. 빈블라스틴 설페이트는, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 VINBLASTIN R.P.로 투여될 수 있다. 빈크리스틴 설페이트는, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 FARMISTIN으로 투여될 수 있다. 디스코더몰라이드는, 예를 들어, US 5,010,099에 개시된 바와 같이 수득될 수 있다. WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 및 WO 00/31247에 개시된 에포틸론 유도체도 포함된다. 특히 바람직한 것은 에포틸론 A 및/또는 B이다.
- <338> 본원에서 사용시, 용어 "알킬화제"는 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 또는 니트로소우레아 (BCNU 또는 Gliadel)를 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 시클로포스파미드는, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 CYCLOSTIN으로 투여될 수 있다. 이포스파미드는, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 HOLOXAN으로 투여될 수 있다.
- <339> 용어 "히스톤 탈아세틸효소 억제제" 또는 "HDAC 억제제"는 히스톤 탈아세틸효소를 억제하고 항증식 활성을 갖는 화합물을 가리킨다. 이는 WO 02/22577에 개시된 화합물, 특히 N-히드록시-3-[4-[(2-히드록시에틸)(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, N-히드록시-3-[4-[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 및 이의 약학적 허용염을 포함한다. 이는 또한 특히 수버로일아닐리드 히드록삼산 (Suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA)을 포함한다.
- <340> 용어 "항신생물성 항대사물질"은 5-플루오로우라실 (5-FU); 카페시타빈 (capecitabine); 겐시타빈 (gemcitabine); DNA 탈아세틸화제, 예컨대 5-아자시티딘 및 데시타빈; 메토포트렉세이트; 에다트렉세이트; 및 염

산 안타고니스트, 예컨대 페메트렉세드 (pemetrexed)를 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 카페시타빈은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 XELODA로 투여될 수 있다. 겐시타빈은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 GEMZAR로 투여될 수 있다. 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 HERCEPTIN으로 투여될 수 있는 단클론 항체 트라스투주마브 (trastuzumab)도 포함된다.

- <341> 본원에서 사용시, 용어 "플라틴 화합물"은 카보플라틴, 시스플라틴, 시스팔라티늄 및 옥살리플라틴을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 카보플라틴은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 CARBOPLAT으로 투여될 수 있다. 옥살리플라틴은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 ELOXATIN으로 투여될 수 있다.
- <342> 본원에서 사용시, 용어 "단백질 또는 지질 키나아제 활성을 표적하는/감소시키는 화합물 및 또한 항혈관신생성 화합물"은 단백질 티로신 키나아제 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 키나아제 억제제 또는 지질 키나아제 억제제, 예를 들어, 하기를 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다:
- <343> a) 혈소판 유래 성장 인자 수용체 (PDGFR)의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물, 예컨대 PDGFR의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물, 특히 PDGF 수용체를 억제시키는 화합물, 예를 들어, N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들어, 이마티니브 (imatinib), SU101, SU6668, 및 GFB-111;
- <344> b) 섬유아세포 성장 인자 수용체 (FGFR)의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물;
- <345> c) 인슐린 유사 성장 인자 I 수용체 (IGF-IR)의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물, 특히 IGF-IR을 억제시키는 화합물, 예컨대 WO 02/092599에 개시된 화합물;
- <346> d) Trk 수용체 티로신 키나아제 패밀리의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물;
- <347> e) Axl 수용체 티로신 키나아제 패밀리의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물;
- <348> f) c-Met 수용체의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물;
- <349> g) c-Kit 수용체 티로신 키나아제 - (PDGFR 패밀리의 일부)의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물, 예컨대 c-Kit 수용체 티로신 키나아제 패밀리의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물, 특히 c-Kit 수용체를 억제시키는 화합물, 예를 들어, 이마티니브;
- <350> h) c-Ab1 패밀리의 구성원 및 이의 유전자 융합 생성물 (예를 들어, BCR-Ab1 키나아제)의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물, 예컨대 c-Ab1 패밀리의 구성원 및 이의 유전자 융합 생성물의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물, 예를 들어, N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들어, 이마티니브; PD180970; AG957; NSC 680410; 또는 파케다비스 (ParkeDavis) 사 제 PD173955;
- <351> i) 단백질 키나아제 C (PKC) 및 세린/트레오닌 키나아제의 Raf 패밀리의 구성원, MEK, SRC, JAK, FAK, PDK 및 Ras/MAPK 패밀리의 구성원, 또는 PI(3) 키나아제 패밀리, 또는 PI(3)-키나아제-관련 키나아제 패밀리의 구성원, 및/또는 사이클린 의존적 키나아제 패밀리 (CDK)의 구성원의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물, 특히 US 5,093,330에 개시된 스타우로스포린 유도체, 예를 들어, 미도스타우린 (midostaurin); 추가의 화합물의 예로서, 예를 들어, UCN-01, 사핀골 (safingol), BAY 43-9006, 브리오스타틴 (Bryostatins) 1, 페리포신 (Perifosine); Ilmofofosine (일모포신); RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; 아이시스 (Isis) 3521; LY333531/LY379196; 이소퀴놀린 화합물, 예컨대 WO 00/09495에 개시된 화합물; FTI; PD184352 또는 QAN697 (P13K 억제제)을 들 수 있음;
- <352> j) 단백질-티로신 키나아제의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물, 예컨대 아미티니브 메실레이트 (GLIVEC/GLEEVEC) 또는 티르포스틴 (tyrphostin). 티르포스틴은 바람직하게는 저 분자량 ($M_r < 1500$)의 화합물, 또는 이의 약학적 허용염, 특히 벤질리덴마로니트릴 종류 또는 S-아릴벤젠말로니트릴 또는 2기질 퀴놀린 종류의 화합물 중에서 선택되는 화합물, 더 특히는 티르포스틴 A23/RG-50810; AG 99; 티르포스틴 AG 213; 티르포스틴 AG 1748; 티르포스틴 AG 490; 티르포스틴 B44; 티르포스틴 B44 (+) 거울상체; 티르포스틴 AG 555; AG 494; 티르포스틴 AG 556, AG957 및 아다포스틴 (4-[(2,5-디히드록시페닐)메틸]아미노)-벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴)으로 이루어진 군 중에서 선택되는 임의의 화합물임; 및
- <353> k) 수용체 티로신 키나아제의 표피 성장 인자 패밀리의 구성원 (동종이합체 또는 이종이합체로서의 EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4)의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물, 예컨대 표피 성장 인자 수용체 패밀리의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물은 특히 EGF 수용체 티로신 키나아제 패밀리의 구성원, 예를 들어, EGF 수용체,

ErbB2, ErbB3 및 ErbB4를 억제하거나 또는 EGF 또는 EGF 관련 리간드에 결합되는 화합물, 단백질 또는 항체이며, 특히 WO 97/02266, 예를 들어, 실시예 39의 화합물, 또는 EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 및, 특히, WO 96/30347 (예를 들어, CP 358774로서 공지된 화합물), WO 96/33980 (예를 들어, 화합물 ZD 1839) 및 WO 95/03283 (예를 들어, 화합물 ZM105180)에 일반적으로 및 구체적으로 개시된 화합물, 단백질 또는 단클론 항체; 예를 들어, 트라스투무마브 (헤르페틴R, HerpetinR), 세투지마브 (cetuximab), 이레사 (Iressa), 에로티니브 (erlotinib) (TarcevaTM), CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 또는 E7.6.3, 및 WO 03/013541에 개시된 7H-피콜로-[2,3-d]피리미딘 유도체임.

<354> 추가의 항혈관신생 화합물로서 이의 활성에 대한 또다른 메커니즘을 갖는, 예를 들어, 예를 들어, 단백질 또는 지질 키나아제 억제와 관련되지 않은 화합물, 예를 들어, 탈리도미드 (thalidomide) (THALOMID) 및 TNF-470을 들 수 있다.

<355> 단백질 또는 지질 포스파타아제의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물은 예를 들어, 포스파타아제 1, 포스파타아제 2A, PTEN 또는 CDC25의 억제제, 예를 들어, 오카다익산 (okadaic acid) 또는 이의 유도체이다.

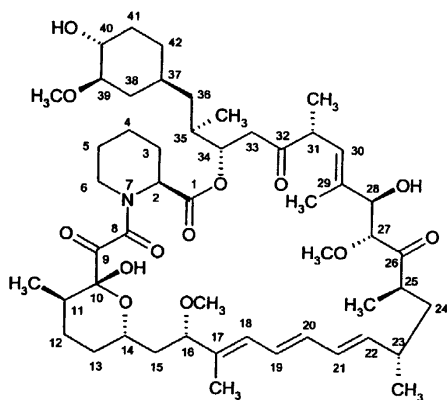
<356> 세포 분화 과정을 유도하는 화합물은, 예를 들어, 레티노산, α - γ - 또는 δ -토코페롤 또는 α - γ - 또는 δ -토코트리엔올이다.

<357> 본원에서 사용시, 용어 "사이클로옥시게나아제 억제제"는, 예를 들어, Cox-2 억제제, 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 예컨대 셀레코시브 (CELEBREX), 로페코시브 (rofecoxib) (VIOXX), 에토리코시브 (etoricoxib), 발데코시브 (valdecoxib) 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예를 들어, 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐 아세트산, 루미라코시브 (lumiracoxib)를 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

<358> 용어 "mTOR 억제제"는 라파마이신의 포유동물 표적 (mTOR)을 억제하고 항증식 활성을 갖는 화합물, 예컨대 시로리무스 (Rapamune®), 에베로리무스 (CerticanTM), CCI-779 및 ABT578을 가리킨다.

<359> 본 발명의 화합물과 함께 유용한 경향이 있는 면역조절 약물로서, 예를 들어,

<360> - mTOR 활성의 매개 물질, 예를 들어, 억제제, 예컨대 하기 화학식의 라파마이신:



<361>

<362> 및 라파마이신 유도체, 예를 들어,

<363> 40-O-알킬-라파마이신 유도체, 예컨대 40-O-히드록시알킬-라파마이신 유도체, 예컨대 40-O-(2-히드록시)-에틸-라파마이신 (에베로리무스),

<364> 32-데옥소-라파마이신 유도체 및 32-히드록시-라파마이신 유도체, 예컨대 32-데옥소라파마이신,

<365> 16-O-치환된 라파마이신 유도체, 예컨대 16-펜트-2-이닐옥시-32-데옥소라파마이신,

<366> 16-펜트-2-이닐옥시-32(S 또는 R)-디히드로-라파마이신, 16-펜트-2-이닐옥시-32(S 또는 R)-디히드로-40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신,

<367> 40 위치의 산소 기에서 아실화된 라파마이신 유도체, 예를 들어, 40-[3-히드록시-2-(히드록시-메틸)-2-메틸프로파노에이트]-라파마이신 (CCI779로서도 공지됨),

- <368> 40 위치에서 헥테로시클릴에 의해 치환된 라파마이신 유도체, 예를 들어, 40-에피-(테트라줄릴)-라파마이신 (ABT578로서도 공지됨),
- <369> 예를 들어, W09802441 또는 W00114387에 개시된 바와 같은, 소위 라팔로그 (rapalog), 예컨대 40-O-디메틸포스 피닐-라파마이신, 예컨대 AP23573, 및
- <370> 명칭 비오리무스 (비오리무스 A9)로 개시된 화합물, 예컨대 40-O-(2-에톡시)에틸-라파마이신, 및 명칭 TAFA-93으로 개시된 화합물, 바람직하게는 40-O-(2-히드록시)-에틸-라파마이신, CCI779, ABT578, 또는 AP23573, 더 바람직하게는 40-O-(2-히드록시)-에틸-라파마이신 (에베로리무스)
- <371> 을 들 수 있다.
- <372> 라파마이신 및 기타 라파마이신 유도체는 적절한 경우, 예를 들어, 라파마이신 또는 라파마이신 유도체에 대하여 공지된 투여량으로 투여될 수 있고, 예를 들어, 에베로리무스는, 예를 들어, (분산성) 정제의 형태로, 0.1 mg 내지 15 mg, 예컨대 0.1 mg 내지 10 mg, 예를 들어, 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 또는 10 mg의 투여량으로 투여될 수 있고; 예를 들어, 주당 투여량은 치료될 질환에 따라 70 mg 이하를 포함할 수 있다. 기타 라파마이신 유도체는 유사한 투여 범위로 투여될 수 있다.
- <373> 본원에서 사용시, 용어 "비스포스포네이트"는 에트리돈산, 클로드론산, 티루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. "에트리돈산"은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 DIDRONEL로 투여될 수 있다. "클로드론산"은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 BONEFOS로 투여될 수 있다. "티루드론산"은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 SKELID로 투여될 수 있다. "파미드론산"은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 AREIDIATM로 투여될 수 있다. "알렌드론산"은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 FOSAMAX로 투여될 수 있다. "이반드론산"은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 BONDRANAT로 투여될 수 있다. "리세드론산"은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 ACTONEL로 투여될 수 있다. "졸레드론산"은, 예를 들어, 이의 시판 형태, 예를 들어, 상표명 ZOMETA로 투여될 수 있다.
- <374> 본원에서 사용시, 용어 "헤파라나아제 억제제"는 헤파린 설페이트 분해를 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물을 일컫는다. 상기 용어는 PI-88을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.
- <375> 본원에서 사용시, 용어 "생체 반응 조절제"는 림포카인 또는 인터페론, 예를 들어, 인터페론 γ 를 일컫는다.
- <376> 본원에서 사용시, 용어 "Ras 종양유전자 아이소형 (예를 들어, H-Ras, K-Ras, 또는 N-Ras)의 억제제"는 Ras의 종양유전자 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물, 예를 들어, "파네실 전달효소 억제제", 예를 들어, L-744832, DK8G557 또는 R115777 (자네스트라, Zarnestra)을 일컫는다.
- <377> 본원에서 사용시, 용어 "텔로머라아제 억제제"는 텔로머라아제의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물을 일컫는다. 텔로머라아제의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물은 특히 텔로머라아제 수용체를 억제시키는 화합물, 예를 들어, 텔로머스타틴이다.
- <378> 본원에서 사용시, 용어 "메티오닌 아미노펩티다아제 억제제"는 메티오닌 아미노펩티다아제의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물을 일컫는다. 메티오닌 아미노펩티다아제의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물은, 예를 들어, 벤가미드 (bengamide) 또는 이의 유도체이다.
- <379> 본원에서 사용시, 용어 "프로테아좀 억제제"는 프로테아좀의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물을 일컫는다. 프로테아좀의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물로서, 예를 들어, PS-341 및 MLN 341을 들 수 있다.
- <380> 본원에서 사용시, 용어 "기질 금속단백분해효소 억제제" 또는 ("MMP 억제제")는 콜라겐 펩티도미메틱 (peptidomimetic) 및 비펩티도미메틱 억제제, 테트라사이클린 유도체, 예를 들어, 히드록사메이트 펩티도미메틱 억제제 바티메스타트 (batimastat) 및 이의 경구 생체이용가능한 유사체 마리메스타트 (marimastat) (BB-2516), 프리노매스타트 (prinomastat) (AG3340), 메타스타트 (metastat) (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 또는 AAJ996을 포함하나, 이에 국한되는 것은 아니다.
- <381> 본원에서 사용시, 용어 "혈액 종양의 치료에 사용되는 작용제"는 FMS 유사 티로신 키나아제 억제제, 예를 들어, Flt-3의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물; 인터페론, 1-b-D-아라비노푸라노실시토신 (ara-c) 및 비설판; 및 ALK 억제제, 예를 들어, 퇴행성 림프종 키나아제를 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물을 포함하나, 이

에 국한되는 것은 아니다.

- <382> 용어 "Flt-3의 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물"은 특히 Flt-3을 억제시키는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들어, PKC412, 미도스타우린 (midostaurin), 스타우로스포린 유도체, SU11248 및 MLN518이다.
- <383> 본원에서 사용시, 용어 "HSP90 억제제"는 HSP90의 고유 ATPase 활성을 표적, 감소 또는 억제시키고; 유비퀴틴 프로테오좀 경로를 통해 HSP90 클라이언트 (client) 단백질을 분해, 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물을 포함하나, 이에 국한되는 것은 아니다. HSP90의 고유 ATPase 활성을 표적, 감소 또는 억제시키는 화합물은 특히 HSP90의 ATPase 활성을 억제시키는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들어, 17-알릴아미노, 17-데메톡시젤다나마이신 (17AAG), 젤다나마이신 유도체; 기타 젤다나마이신 관련 화합물; 라디시콜 (radicicol) 및 HDAC 억제제이다.
- <384> 본원에서 사용시, 용어 "항증식성 항체"는 트라스투주마브 (HerceptinTM), 트라스투주마브-DM1, 베바시주마브 (bevacizumab) (AvastinTM), 리투지마브 (rituximab) (Rituxan®), PRO64553 (항-CD40) 및 2C4 항체를 포함하나, 이에 국한되는 것은 아니다. 항체란, 이것이 소정의 생물학적 활성을 나타내는 한, 예를 들어, 완전한 단클론 항체, 다클론 항체, 2 이상의 완전한 항체로부터 형성된 다중특이적 항체, 및 항체 단편을 의미한다.
- <385> 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 위하여, 화학식 I의 화합물은 표준 백혈병 치료제와 함께, 특히 AML의 치료에 사용되는 치료제와 함께 사용될 수 있다. 특히, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 파네실 전달효소 억제제 및/또는 AML의 치료에 유용한 기타 약물, 예컨대 다우노루비신, 아드리아마이신, Ara-C, VP-16, 테니포시드, 미톡산트론, 이다루비신, 카보플라티늄 및 PKC412와 함께 투여될 수 있다.
- <386> 코드 번호, 일반명 또는 상표명에 의해 식별된 활성제의 구조는 표준 개론 "The Merck Index"의 현행 판 또는 데이터베이스, 예를 들어, 국제 특허 (예를 들어, IMS 세계 공보)로부터 취해질 수 있다.
- <387> 화학식 I의 화합물과 함께 사용될 수 있는 상기 언급한 화합물은 종래 기술, 예컨대 상기 언급한 문헌에 기술된 바와 같이 제조되고 투여될 수 있다.
- <388> 화학식 I의 화합물은 공지된 치료 과정, 예를 들어, 호르몬의 투여 또는 특히 방사선과 함께 유리하게 사용될 수 있다.
- <389> 화학식 I의 화합물은, 특히 방사선 요법에 열등한 민감성을 나타내는 종양의 치료를 위한, 특히 방사선민감제로서 사용될 수 있다.
- <390> "조합물"이란, 하나의 투여 단위 형태의 고정 조합물, 또는 화학식 I의 화합물 및 조합 파트너가 동시에 또는 조합 파트너가 협동적, 예를 들어, 상승적 효과를 나타내는 것을 가능하게 하는 시간 간격 이내에 별개로 독립적으로 투여될 수 있는, 조합 투여를 위한 요소의 키트, 또는 이의 임의의 조합물을 의미한다.

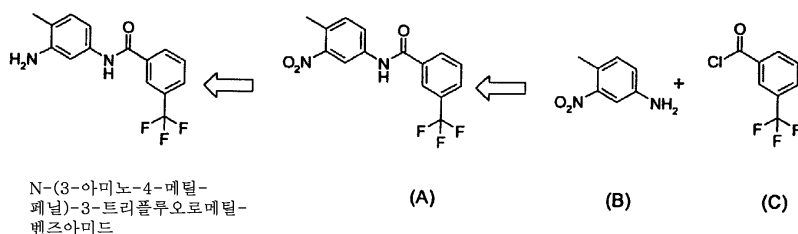
실시예

- <391> 하기 실시예는 본 발명의 범위를 제한하지 않고 이를 예시한다.
- <392> 온도는 °C로 측정된다. 달리 명시하지 않는 한, 반응은 실온에서 일어난다.
- <393> TLC에서 R_f 값은 각 물질에 의해 이동된 거리 대 용리액 전방에 의해 이동된 거리의 비를 나타낸다. TLC에 대한 R_f 값은 5 x 10 cm의 TLC 플레이트, 실리카겔 F₂₅₄ (독일, 다름슈타트 소재의 머크 (Merck)) 상에서 측정되고; 용매계는 실시예에서 하기와 같이 표시된다:
- <394> * 10%의 메탄올 / 90%의 메틸렌 클로라이드 (CH₂Cl₂)
- <395> ** 50%의 헥산 / 50%의 에틸 아세테이트
- <396> *** 100%의 메틸렌 클로라이드 (CH₂Cl₂)
- <397> 달리 명시하지 않는 한, 분석용 HPLC 조건은 하기와 같다:
- <398> 칼럼: 칼럼 엔지니어링 인코포레이티드 (Column Engineering, Inc.), 매트릭스, 3 μm C18 150 x 4.6 mm (제품 번호 205)

- <399> 215 및 254 nm에서 UV 흡수에 의해 검출. 칼럼 온도는 35℃이고 보유 시간 (t_R)은 분 단위로 기재됨.
유속: 1 ml/분.
- <400> 구배: 물 (0.1%의 TFA)/아세트니트릴 (0.1%의 TFA) = 1 분 동안 98/2 내지 10 분 이내에 100%의 아세트니트릴 (0.1%의 TFA). 100%에서 2 분 동안 정지 (총 가동 시간: 13 분)
- <401> 약어:
- <402> HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- <403> 단리액 (Isolute) 인터내셔널 솔벤트 테크날리지 (International Solvent Technology) 사 제 Isolute[®] HM-N
- <404> ml 밀리미터(들)
- <405> 분 분(들)
- <406> MS-ES 전기분무 질량 분석법
- <407> R_f TLC에서 전방의 비
- <408> RT 실온
- <409> TFA 트리플루오로 아세트산
- <410> TLC 박층 크로마토그래피
- <411> t_R 보유 시간
- <412> UV 자외선

<413> 출발 물질:

<414> 아닐린 빌딩 블록의 합성을 위한 일반적 절차 (N-(3-아미노-4-메틸-페닐)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드에 대한 화학식 및 유리체에 의해 예시됨)



<415> N-(3-아미노-4-메틸-페닐)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드

<416> 상기 좌측에 보여지는 화합물인, N-(3-아미노-4-메틸-페닐)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드는 실온에서 메탄올 중 레이니-니켈에 의한 해당 니트로 화합물 (N-(4-메틸-3-니트로-페닐)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드)의 수소 첨가에 의해 수득된다. 생성물은 고수율로 수득된다. 중간체 니트로 화합물 (A), N-(3-니트로-4-메틸-페닐)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드는 트리에틸아민의 사용으로 실온에서 메틸렌 클로라이드 중 4-메틸-3-니트로-페닐아민 (B) 및 3-트리플루오로메틸-벤조일 클로라이드 (C)의 반응에 의해 수득된다. 중간체 (A)는 양호한 수율로 수득된다. 유사한 아닐린 및 상이한 아닐린은 문헌 및 특허에서 앞서 기술되어 있다 (예를 들어, CAS No. 30069-31-9). 커플링을 위하여, 해당 산 클로라이드를 사용한다.

<417> 역전된 3-아미노-벤즈아미드 유도체인, 3-아미노-4-메틸-N-(3-트리플루오로메틸-페닐)-벤즈아미드 및 3-아미노-N-(4-메톡시-3-트리플루오로메틸-페닐)-4-메틸-벤즈아미드는 해당 시판 출발 물질의 사용으로 동일한 절차에 따라 합성된다.

<418> 실시예 1: 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 [2-메틸-5-(3-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-페닐]-아미드

<419> 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보닐클로라이드 (100 mg, 0.55 mmol, Maybridge 제품 번호 291259) 및 N-(3-아미노-4-메틸-페닐)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (163 mg, 0.55 mmol)를 2 ml의 건조 메틸렌 클로라이드에 용해시킨다. 트리에틸아민 (93 μ l, 0.66 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 생성물의 완전한 형

성 이후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 생성물을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 감압 하에 용매를 제거하고 조 생성물을 단리액에 흡수시킨다. 생성물을 자동 역상 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: Interchrom Puriflash 15/35U C18, 70 g의 카르투스 (cartouche); 용매: 물 + 0.1%의 트리플루오로아세트산 및 아세트니트릴 + 0.1%의 트리플루오로아세트산)에 의해 정제하고 고 진공 펌프에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

<420> HPLC: t_R = 10.24 분; MS-ES: (M+H)⁺ = 439; TLC^{*}: R_f = 0.63

<421> 실시예 2: 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 [2-메틸-5-(3-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-페닐]-아미드

<422> 실시예 1에서와 동일한 절차를 이용하나, 단 N-(3-아미노-4-메틸-페닐)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드 대신 3-아미노-4-메틸-N-(3-트리플루오로메틸-페닐)-벤즈아미드를 반응시킨다. 생성물을 자동 역상 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: Interchrom Puriflash 15/35U C18, 70 g의 카르투스; 용매: 물 + 0.1%의 트리플루오로아세트산 및 아세트니트릴 + 0.1%의 트리플루오로아세트산)에 의해 단리하고 고 진공 펌프에서 건조시킨다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

<423> HPLC: t_R = 10.52 분; MS-ES: (M+H)⁺ = 439; TLC^{*}: R_f = 0.60

<424> 실시예 3: 6-디메틸설파모일-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 [2-메틸-5-(3-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-페닐]-아미드

<425> 6-디메틸설파모일-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보닐 클로라이드 (200 mg, 0.35 mmol) 및 3-아미노-4-메틸-N-(3-트리플루오로메틸-페닐)-벤즈아미드를 실온에서 18 시간 동안 2 ml의 건조 피리딘 중 반응시킨다. 감압 하에 용매를 제거한다. 생성물을 자동 칼럼 크로마토그래피에 의해 단리하고 고 진공 펌프에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.

<426> HPLC: t_R = 10.76 분; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 546; TLC^{**}: R_f = 0.25

<427> 출발 물질을 하기와 같이 제조한다:

<428> 단계 3.1: 6-디메틸설파모일-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르보닐 클로라이드

<429> 6-디메틸설파모일-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 (200 mg, 0.57 mmol)을 4 ml의 클로로포름에 용해시키고 옥살릴클로라이드 (97 μ l, 1.14 mmol; 플루카 (Fluka))를 첨가한다. 반응을 3 시간 동안 환류시킨 후 감압 하에 휘발물을 제거한다. 조 생성물을 다음 단계에 직접 사용한다.

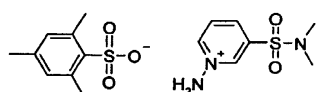
<430> 단계 3.2: 6-디메틸설파모일-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산

<431> 표제 화합물을 문헌의 절차에 따라 제조한다: 문헌 [Yasumitsu Tamura, Yoshio Sumida, Yasuyoshi Miki 및 Masazumi Ikeda, J. Chem Soc. Perkin 1, **1974**, 406-409]

<432> 단계 3.3: 6-디메틸설파모일-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르

<433> 탄산칼륨 및 에틸 프로피올레이트를 실온에서 클로로포름 중 1-아미노-3-디메틸설파모일-피리디늄 메시틸렌설포네이트의 교반된 현탁액에 첨가한다. 더 상세한 사항에 대하여, 문헌 [Yasumitsu Tamura, Yoshio Sumida, Yasuyoshi Miki 및 Masazumi Ikeda, J. Chem Soc. Perkin 1, **1974**, 406-409]을 참고하라.

<434> 단계 3.4: 1-아미노-3-디메틸설파모일-피리디늄 메시틸렌설포네이트



<435>

<436> 표제 화합물을 피리딘 유도체 및 O-메시틸렌설포닐히드록실아민 (MSH)의 등물 혼합물을 사용하여 전형적인 절차에 따라 합성하고, 문헌 [Y. Tamura, J. Minamikawa, Y. Miki, S. Matsugashita 및 M. Ikeda, Tett. Lett. (40), 4133-4135, **1972**]을 참고하라.

<437> 실시예 4: 6-디메틸설파모일-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 [5-(4-메톡시-3-트리플루오로메틸-페닐카르바모일)-2-메틸-페닐]-아미드

- <438> 실시예 3에서와 동일한 절차를 이용하나, 단 3-아미노-4-메틸-N-(3-트리플루오로메틸-페닐)-벤즈아미드 대신 3-아미노-N-(4-메톡시-3-트리플루오로메틸-페닐)-4-메틸-벤즈아미드를 사용한다. 생성물을 자동 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하고 고 진공 펌프에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.
- <439> HPLC: t_R = 10.26 분; MS-ES+: (M+H)⁺ = 576; TLC^{**}: R_f = 0.19
- <440> 실시예 5: 6-페닐-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 [2-메틸-5-(3-트리플루오로메틸-페닐)카르바모일]페닐]-아미드
- <441> 실시예 3 단계 3.4 내지 3.1에 기술된 것과 동일한 절차를 이용하나, 단 단계 3.4에서 3-페닐피리딘 (플루카)을 사용한다. 생성물을 자동 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하고 고 진공 펌프에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.
- <442> HPLC: t_R = 11.99 분; MS-ES+: (M+H)⁺ = 515; TLC^{**}: R_f = 0.45
- <443> 실시예 6: 6-페닐-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 [2-메틸-5-(3-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-페닐]-아미드
- <444> 실시예 3 단계 3.4 내지 3.1에 기술된 것과 동일한 절차를 이용하나, 단 단계 3.4에서 3-아미노-4-메틸-N-(3-트리플루오로메틸-페닐)-벤즈아미드 대신 3-페닐피리딘 (플루카) 및 N-(3-아미노-4-메틸-페닐)-3-트리플루오로메틸-벤즈아미드를 사용한다. 생성물을 자동 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하고 고 진공 펌프에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.
- <445> HPLC: t_R = 11.48 분; MS-ES+: (M+H)⁺ = 515; TLC^{**}: R_f = 0.26
- <446> 실시예 7: 6-(4-메톡시-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 o-톨릴아미드
- <447> 6-브로모-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 o-톨릴아미드(50 mg, 0.15 mmol), 4-메톡시페닐보론산 (27.9 mg, 0.18 mmol), 클로로-[2'-(디메틸아미노)-2-비페닐릴]-(디노르보닐포스핀)-팔라듐 (4.6 mg, 7.6 μ mol; 플루카, CAS # 359803-53-5) 및 탄산칼륨 (84 mg, 0.61 mmol)을 5 mL의 건조 디옥산 중 20 분 동안 130°C까지 전자 레인지 내에서 가열한다. 생성물을 자동 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하고 고 진공 펌프에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.
- <448> HPLC: t_R = 11.20 분; MS-ES+: (M+H)⁺ = 358; TLC^{**}: R_f = 0.51
- <449> 출발 물질을 하기와 같이 제조한다:
- <450> 실시예 7.1 : 6-브로모-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 o-톨릴아미드
- <451> 실시예 3 단계 3.4 내지 3.1에 기술된 것과 동일한 절차를 이용하나, 단 단계 3.4에서 3-아미노-4-메틸-N-(3-트리플루오로메틸-페닐)-벤즈아미드 대신 3-브로모피리딘 (플루카) 및 o-톨릴아민 (플루카)을 사용한다. 생성물을 자동 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하고 고 진공 펌프에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.
- <452> HPLC: t_R = 10.15 분; MS-ES+: (M+H)⁺ = 331; TLC^{***}: R_f = 0.32
- <453> 실시예 8: 4-[4-(3-o-톨릴카르바모일-피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-페닐]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르
- <454> 실시예 7에서와 동일한 절차를 이용하나, 단 4-메톡시페닐보론산 대신 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (메이브리지, Maybridge)를 사용한다. 생성물을 자동 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하고 고 진공 펌프에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.
- <455> HPLC: t_R = 11.52 분; MS-ES+: (M+H)⁺ = 512; TLC^{**}: R_f = 0.46
- <456> 실시예 9: 6-(4-모르폴린-4-일-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 o-톨릴아미드

- <457> 실시예 7에 기술된 것과 동일한 절차를 이용하나, 단 4-메톡시페닐보론산 대신 4-(모르폴리노)페닐보론산 (메이브리지)을 사용한다. 생성물을 자동 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하고 고 진공 펌프에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.

<458> HPLC: $t_R = 9.92$ 분; MS-ES+: (M+H)+ = 413; TLC^{**}: $R_f = 0.30$

<459> 실시예 10: 6-(3-메톡시-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 o-톨릴아미드

<460> 실시예 7에 기술된 것과 동일한 절차를 이용하나, 단 4-메톡시페닐보론산 대신 3-메톡시페닐보론산 (알드리히, Aldrich)을 사용한다. 생성물을 자동 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하고 고 진공 펌프에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.

<461> HPLC: $t_R = 10.82$ 분; MS-ES+: (M+H)+ = 358; TLC^{**}: $R_f = 0.65$

<462> 실시예 11: 6-(4-디메틸아미노-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 o-톨릴아미드

<463> 실시예 7에 기술된 것과 동일한 절차를 이용하나, 단 4-메톡시페닐보론산 대신 4-(디메틸아미노)-페닐보론산 (알드리히)을 사용한다. 생성물을 자동 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하고 고 진공 펌프에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.

<464> HPLC: $t_R = 8.60$ 분; MS-ES+: (M+H)+ = 371; TLC^{**}: $R_f = 0.57$

<465> 실시예 12: 6-(3,4-디메톡시-페닐)-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산 o-톨릴아미드

<466> 실시예 7에 기술된 것과 동일한 절차를 이용하나, 단 4-메톡시페닐보론산 대신 3,4-디메톡시페닐보론산 (프론티어, Frontier)을 사용한다. 생성물을 자동 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하고 고 진공 펌프에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 제공한다.

<467> HPLC: $t_R = 10.22$ 분; MS-ES+: (M+H)+ = 388; TLC^{**}: $R_f = 0.47$

<468> 실시예 13: 연질 캡슐

<469> 활성 성분으로서 전술한 실시예 중 임의의 것에 언급된 화학식 I의 화합물 중 임의의 것 0.05 g을 각각 포함하는, 5000 개의 연질 젤라틴 캡슐을 하기와 같이 제조한다:

<470>	조성:	활성 성분	250 g
<471>		라우로글리콜 (Lauroglycol)	2 ℓ

<472> 제조 과정: 분쇄된 활성 성분을 라우로글리콜* (프로필렌 글리콜 라우레이트, 프랑스, 세인트 프리스트 소재의 가트포세 S.A. (Gattefosse S.A.))에 현탁시키고 습식 분쇄기 중 연마하여 약 1 내지 3 μm의 입자 크기를 생성한다. 그 후, 혼합물 중 0.419 g의 일부를 캡슐 충전기를 이용하여 연질 젤라틴 캡슐 내에 도입한다.

<473> 실시예 14: 화학식 I의 화합물을 포함하는 정제

<474> 활성 성분으로서, 전술한 실시예 중 임의의 것의 화학식 I의 화합물 중 임의의 것 100 mg을 포함하는 정제를 하기 조성, 하가 표준 절차에 따라 제조한다:

<475> 조성

<476>	활성 성분	100 mg
<477>	결정질 락토오스	240 mg
<478>	아비셀 (Avicel)	80 mg
<479>	PVPPXL	20 mg
<480>	에어로실(Aerosil)	2 mg
<481>	마그네슘 스테아레이트	5 mg

<482>

<483>

447 mg

<484>

제조: 활성 성분을 담체 물질과 혼합하고 타정기 (코르쉬 EKO (Korsch EKO), 스탬프 직경 10 mm)에 의해 압축한다.

<485>

아비셀®은 미정질 셀룰로오스 (미국, 필라델피아 소재의 FMC)이다. PVPPXL는 가교된, 폴리비닐-폴리피롤리돈 (독일 소재의 BASF)이다. 에어로실®은 이산화규소 (독일 소재의 데구사 (Degussa))이다.

<486>

실시예 15: EphB4 키나아제 활성의 억제

<487>

일반적 설명에서 상기 기술한 시험 시스템을 이용하여, 실시예 1 및 2의 화합물을 EphB4 키나아제를 억제시키는 이의 활성에 대하여 시험한다. 특히 일반적 설명에 기재된 범위에 있는 IC_{50} 값 ($\mu\text{mol}/\ell$)이 관측된다.