



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0038278
(43) 공개일자 2008년05월06일

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2007-7029801</p> <p>(22) 출원일자 2007년12월20일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2007년12월20일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2006/019280
국제출원일자 2006년05월18일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2006/125101
국제공개일자 2006년11월23일</p> <p>(30) 우선권주장
60/683,175 2005년05월20일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
어레이 바이오파마 인크.
미국 콜로라도 80301 볼더 월넷 스트리트 3200</p> <p>(72) 발명자
레이드, 엘렌
미국 콜로라도주 80504 롱몬트 말라드 서클 2435
토팔로프, 게오르그
미국 콜로라도주 80027 수퍼리어 릴라이언스 서클 1697
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
김영, 양영준</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

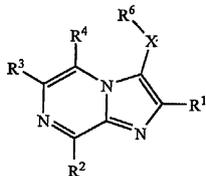
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) RAF 억제제 화합물 및 그의 사용 방법

(57) 요약

화학식 I의 화합물은 Raf 키나제를 억제하는데 유용하며, 그로 인해 매개되는 장애를 치료하는데 유용하다. 포유동물 세포의 그러한 장애 또는 관련된 병리학적 상태를 시험관내(in vitro), 원위치(in situ) 및 생체내(in vivo)에서 진단, 예방 또는 치료하기 위해 화학식 I의 화합물, 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 및 제약학적으로 허용되는 염을 사용하는 방법이 개시된다.

<화학식 I>



(72) 발명자

리시카토스, 조셉, 피.

미국 콜로라도주 80027 수피리어 엘도라도 코트
1720

웰치, 마이크

미국 콜로라도주 80031 웨스트민스터 더블유. 117
번 애비뉴 4834

그리나, 요나스

미국 콜로라도주 80027 수피리어 클레이튼 서클
2480

한센, 조쉬

미국 콜로라도주 80501 롱몬트 스틸 스트리트 2331

뉴하우스, 브래드

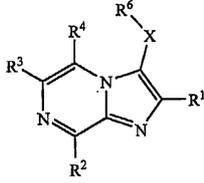
미국 콜로라도주 80020 브룸필드 버타우드 트레일
226

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 또는 제약학적으로 허용되는 염.

<화학식 I>



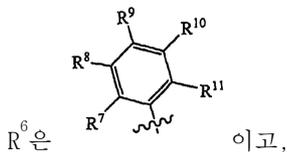
상기 식 중,

X는 NR⁵, CH₂ 또는 CO이고;

R¹은 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₁₀ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, Z_n-아릴, 헤테로아릴, -C(=O)R¹², -C(=O)OR¹², -C(=O)NR^{12,13}, -NR^{12,13}, -N(R¹³)C(=O)R¹², -N(R¹³)C(=O)OR¹², -N(R¹²)C(=O)NR^{13,14}, -S(O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴ 또는 -S(O)₂NR^{12,13}이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴 부분은 F, Cl, Br, I, NO₂, 옥소(다만, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 상에는 존재하지 않음), 알킬, Z_n-아릴, Z_n-헤테로시클로알킬, Z_n-헤테로아릴, Z_n-CN, Z_n-OR¹², Z_n-C(O)R¹², Z_n-C(O)OR¹², Z_n-C(O)-헤테로시클로알킬, Z_n-NR^{15,15}, Z_n-NR¹²C(O)R¹³, Z_n-NR¹²C(O)OR¹³, Z_n-SR¹², Z_n-SOR¹², Z_n-SO₂R¹², Z_n-O-(C₁-C₆ 알킬)-C(O)NR^{12,13}, Z_n-O-(C₁-C₆ 알킬)-C(O)OR¹², Z_n-O-(C₁-C₆ 알킬)-헤테로시클로알킬, Z_n-O-(C₁-C₆ 알킬)-C(O)-헤테로시클로알킬, Z_n-C(O)NR^{12,13}, Z_n-NR¹²-(C₁-C₆ 알킬)-C(O)NR^{12,13}, Z_n-NR¹²-(C₁-C₆ 알킬)-C(O)OR¹², Z_n-NR¹²-(C₂-C₆ 알킬)-OC(O)NR^{12,13}, Z_n-NR¹²C(=O)NR¹³, Z_n-R¹⁶, 및 Z_n-NR¹²-(C₂-C₆ 알킬)-NR¹²C(O)NR^{12,13}로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고;

R², R³ 및 R⁴는 독립적으로, H, F, Cl, Br, I, -C(=O)R¹², -C(=O)OR¹², -C(O)NR^{12,13}, -NR^{12,14}, -OR¹², -OC(=O)R¹², -OC(=O)OR¹², -OC(=O)NR^{12,13}, -NR¹²C(O)-R¹³, -NR¹²-C(O)NR^{13,14} 및 -NR¹²-C(O)OR¹³으로부터 선택되고;

R⁵는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₁₀ 알키닐, C₆-C₂₀ 시클로알킬, C₆-C₂₀ 헤테로시클로알킬, -C(O)R¹² 또는 -C(O)OR¹²이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬 부분은 할로젠, OH, O-알킬, 및 아미노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고;



상기 식 중,

(i) R⁷ 및 R⁸은 =Y로 치환된 5 또는 6원 융합 카르보시클릭 고리를 형성하고, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 H, F, Cl, Br, 및 I로부터 선택되거나, 또는

(ii) R⁸ 및 R⁹는 =Y로 치환된 5 또는 6원 융합 카르보시클릭 고리를 형성하고, R⁷, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 H, F, Cl, Br, 및 I로부터 선택되고;

Y는 O 또는 N-OH이고;

R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, OH, O-알킬, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고;

R^{15} 는 H, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $(C_1-C_6$ 알킬)-OH, $-C(O)O$ -알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴 부분은 할로젠, OH, O-알킬, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고;

R^{16} 은 하나 이상의 알킬, 알케닐, 또는 알키닐로 치환된 헤테로아릴이고;

Z는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 알킬렌, 또는 각각 2 내지 4개의 탄소를 갖는 알케닐렌 또는 알키닐렌이고, 여기서 상기 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌은 할로젠, OH, O-알킬, 및 아미노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되며;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 은 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, Z_n -아릴, 헤테로아릴, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-C(=O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-N(R^{13})C(=O)R^{12}$, $-N(R^{13})C(=O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$ 또는 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴 부분은 F, Cl, Br, I, NO_2 , 옥소(단, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 상에는 존재하지 않음), 알킬, Z_n -아릴, Z_n -헤테로시클로알킬, Z_n -헤테로아릴, Z_n-CN , Z_n-OR^{12} , $Z_n-C(O)R^{12}$, $Z_n-C(O)OR^{12}$, $Z_n-C(O)$ -헤테로시클로알킬, $Z_n-NR^{12}R^{15}$, $Z_n-NR^{12}C(O)R^{13}$, $Z_n-NR^{12}C(O)OR^{13}$, Z_n-SR^{12} , Z_n-SOR^{12} , $Z_n-SO_2R^{12}$, $Z_n-O-(C_1-C_6$ 알킬)- $C(O)NR^{12}R^{13}$, $Z_n-O-(C_1-C_6$ 알킬)- $C(O)OR^{12}$, $Z_n-O-(C_1-C_6$ 알킬)-헤테로시클로알킬, $Z_n-C(O)NR^{12}R^{13}$, $Z_n-NR^{12}-(C_1-C_6$ 알킬)- $C(O)NR^{12}R^{13}$, $Z_n-NR^{12}-(C_1-C_6$ 알킬)- $C(O)OR^{12}$, $Z_n-NR^{12}-(C_2-C_6$ 알킬)- $OC(O)NR^{12}R^{13}$, $Z_n-NR^{12}C(=O)NR^{13}$ 및 $Z_n-NR^{12}-(C_2-C_6$ 알킬)- $NR^{12}C(O)NR^{12}R^{13}$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고;

R^{15} 는 H, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $(C_1-C_6$ 알킬)-OH, $-C(O)O$ -알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴 부분은 할로젠, OH, O-알킬, 및 아미노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되는 것인 화합물이다.

청구항 3

제1항에 있어서, X가 NR^5 인 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서, R^5 가 H 또는 C_1-C_{10} 알킬인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, X가 CH₂인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, Y가 N-OH인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, Y가 O인 화합물.

청구항 8

제2항에 있어서, R¹이 아릴인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 아릴이 Z_n-OR¹², Z_n-C(O)OR¹², Z_n-NR^{12,15}, Z_n-NR¹²C(O)R¹³, Z_n-O-(C₁-C₆ 알킬)-C(O)NR^{12,13} 및 Z_n-O-(C₁-C₆ 알킬)-C(O)OR¹²로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 것인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R¹이 헤테로아릴인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 헤테로아릴이 알킬 및 Z_n-OR¹²로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 것인 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, R⁷ 및 R⁸이 5원 융합 카르보시클릭 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, R¹이 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 2-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 페닐, 3-인돌릴, 및 이들의 치환 형태로부터 선택된 것인 화합물.

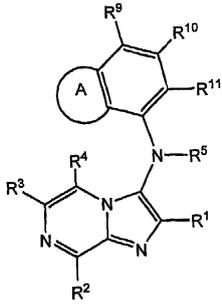
청구항 14

제1항에 있어서, R¹이 페닐, 2-푸라닐, 2-티아졸릴, 2-피롤릴, 3-인돌릴 및 3-피리딜로부터 선택된 것인 화합물.

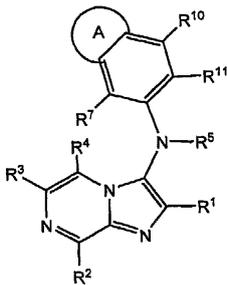
청구항 15

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ia 및 Ib로부터 선택된 화합물.

<화학식 Ia>



<화학식 Ib>



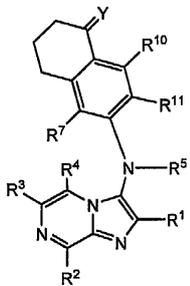
상기 식들 중,

A는 =Y로 치환된 5 또는 6원 융합 카르보시클릭 고리이다.

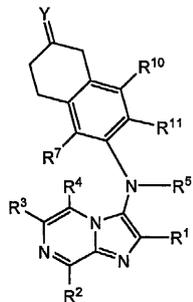
청구항 16

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ic 내지 Ip로부터 선택된 화합물.

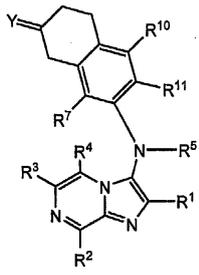
<화학식 Ic>



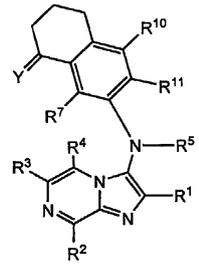
<화학식 Id>



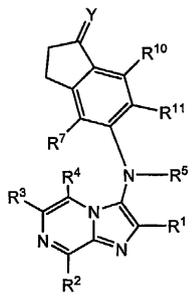
<화학식 Ie>



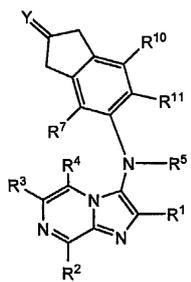
<화학식 If>



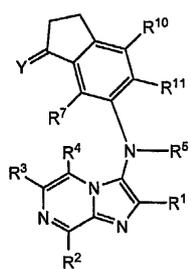
<화학식 Ig>



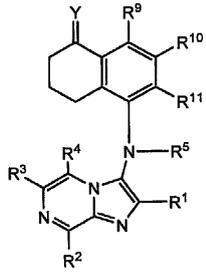
<화학식 Ih>



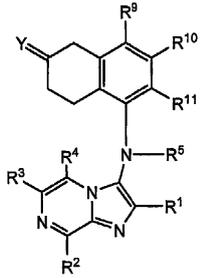
<화학식 Ii>



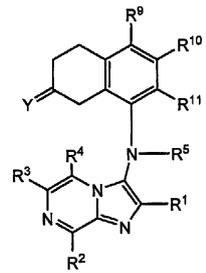
<화학식 Ij>



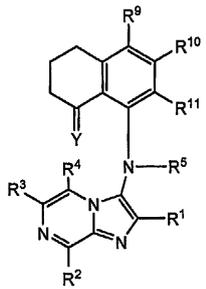
<화학식 Ik>



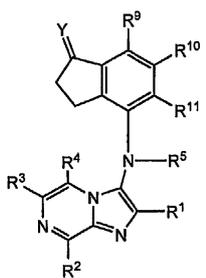
<화학식 Il>



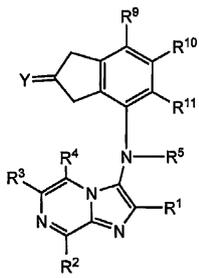
<화학식 Im>



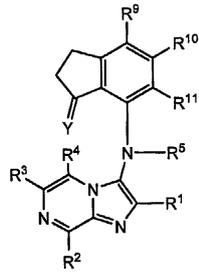
<화학식 In>



<화학식 Io>



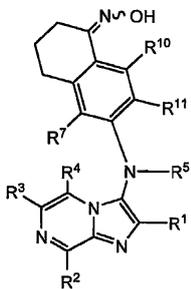
<화학식 Ip>



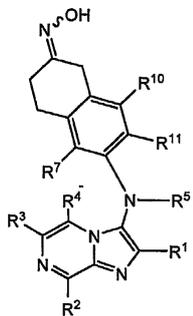
청구항 17

제1항에 있어서, 하기 화학식 Iq 내지 Idd로부터 선택된 화합물.

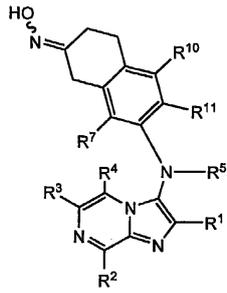
<화학식 Iq>



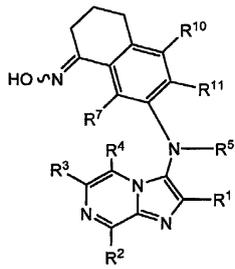
<화학식 Ir>



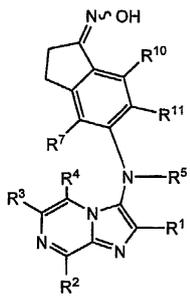
<화학식 Is>



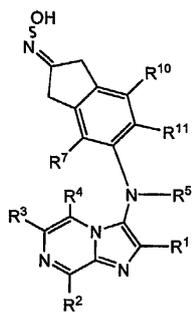
<화학식 It>



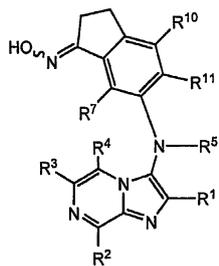
<화학식 Iu>



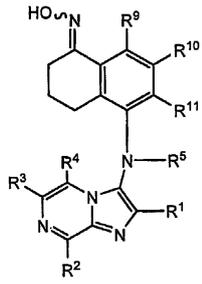
<화학식 Iv>



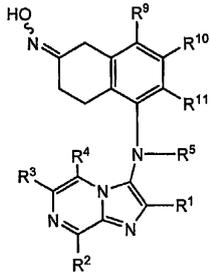
<화학식 Iw>



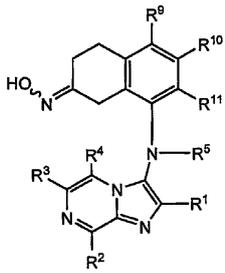
<화학식 Ix>



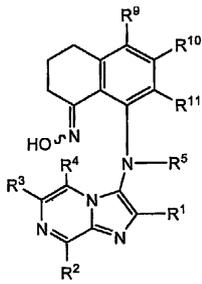
<화학식 Iy>



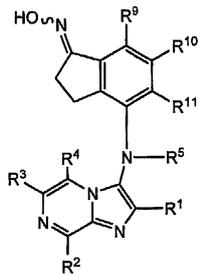
<화학식 Iz>



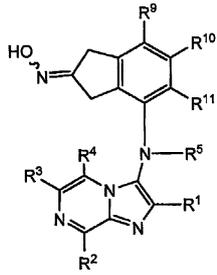
<화학식 Iaa>



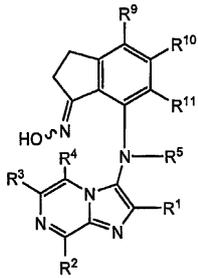
<화학식 Ibb>



<화학식 Icc>

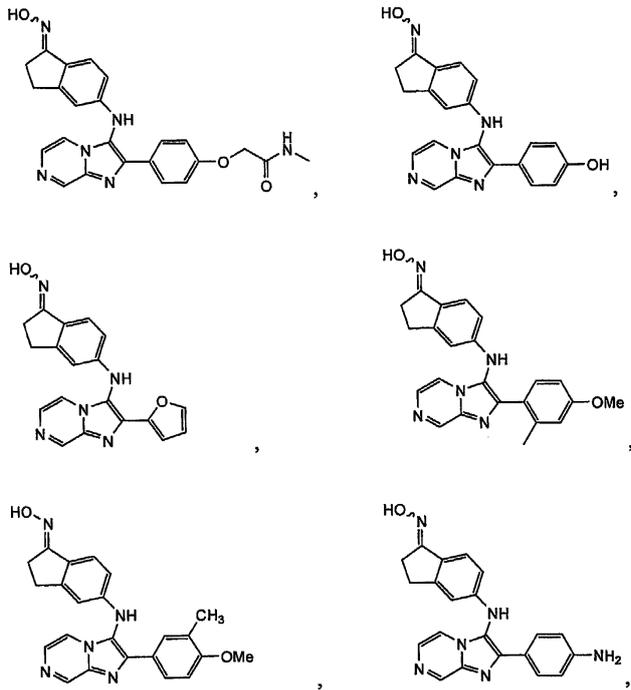


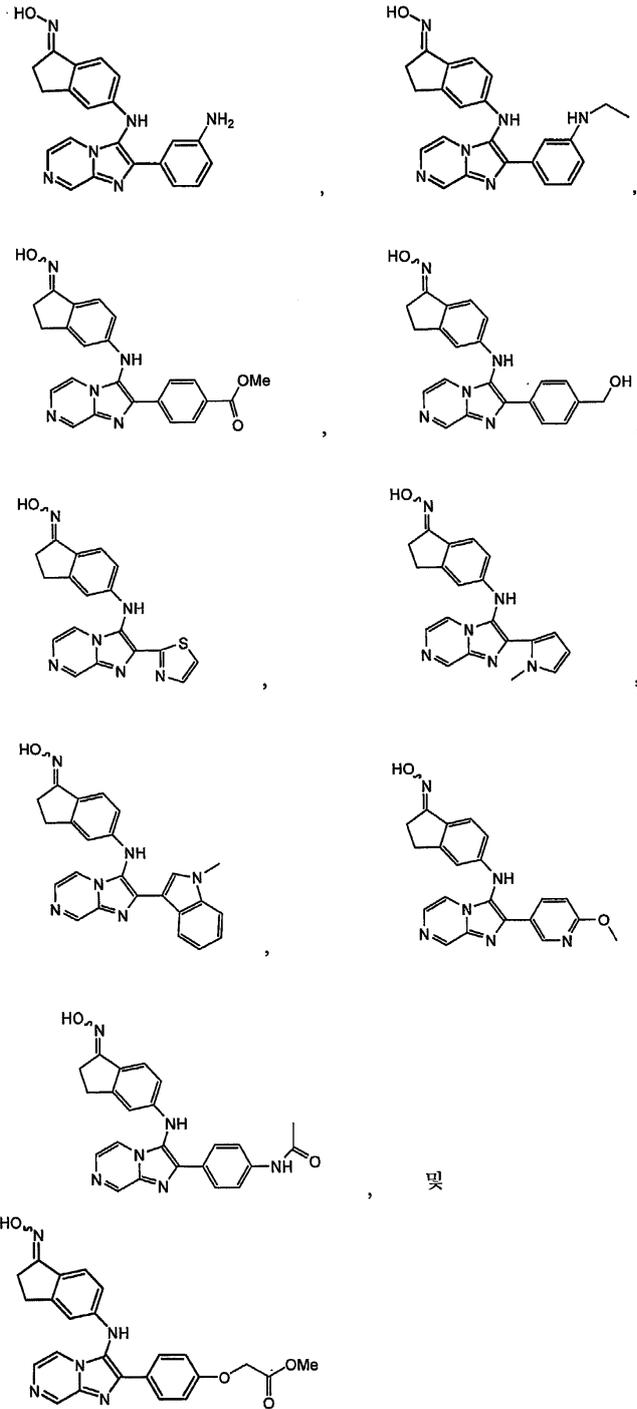
<화학식 Idd>



청구항 18

제1항에 있어서, 하기로부터 선택된 화합물.





청구항 19

제1항에 있어서, R¹이 하나 이상의 히드록시메틸, 메틸아미노카르보닐메톡시, 아미노, 2-(디메틸아미노)-에틸아미노카르보닐, 메톡시카르보닐메톡시, 에틸아미노, 아실아미노, 디메틸아미노카르보닐메톡시, 카르복시메톡시, 히드록시, 아미노카르보닐메톡시, 메톡시, 플루오로, 메틸, 메틸아미노카르보닐, 모르폴리노카르보닐메톡시, N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노카르보닐메톡시, 이소프로필아미노카르보닐, 메톡시카르보닐, 카르복시, 아실아미노메틸, 니트로, 메틸술폰닐아미노, 모르폴리노, 메틸술폰닐, 디메틸아미노, 시아노, 메틸티오, tert-부톡시카르보닐아미노, N-(2-히드록시에틸)메틸아미노, 아미노메틸, 모르폴리노카르보닐, 2-메톡시에톡시, 피라졸-1-일, N-(tert-부톡시카르보닐)에틸아미노, 3,5-디메틸피라졸-1-일, 또는 N,N-디(메틸술폰닐)아미노로 임의적으로 치환된 아릴인 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, R¹이 하나 이상의 히드록시메틸, 메틸아미노카르보닐메톡시, 아미노, 2-(디메틸아미노)-에틸아미노카르보닐, 메톡시카르보닐메톡시, 에틸아미노, 아실아미노, 디메틸아미노카르보닐메톡시, 카르복시메톡시, 히드록시, 아미노카르보닐메톡시, 메톡시, 플루오로, 메틸, 메틸아미노카르보닐, 모르폴리노카르보닐메톡시, N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노카르보닐메톡시, 이소프로필아미노카르보닐, 메톡시카르보닐, 카르복시, 아실아미노메틸, 니트로, 메틸술폰아미노, 모르폴리노, 메틸술폰, 디메틸아미노, 시아노, 메틸티오, tert-부톡시카르보닐아미노, N-(2-히드록시에틸)메틸아미노, 아미노메틸, 모르폴리노카르보닐, 2-메톡시에톡시, 피라졸-1-일, N-(tert-부톡시카르보닐)에틸아미노, 3,5-디메틸피라졸-1-일, 또는 N,N-디(메틸술폰)아미노로 임의적으로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서, R¹이 1-메틸-1H-인돌-3-일, 2-푸릴, 2-티에닐, 2-티아졸릴, 1-메틸피라졸-4-일, 3-푸릴, 6-아미노피리드-3-일, 1-메틸피롤-2-일, 1-에틸-2-옥소-1,2-디히드로피리드-5-일, 1-(피리드-3-일)피롤-2-일, 3-티에닐, 5-티아졸릴, 5-시아노-6-메틸티오피리드-2-일, 6-메톡시피리드-3-일, 2-피롤릴, 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)피리드-3-일, 1,2,3-티아디아졸-4-일, 2-퀴놀릴, 3-피리딜, 5-메톡시피리드-2-일, 2-히드록시프로필, 벤질, 2-옥소-1,2-디히드로피리드-5-일, 2-(메톡시카르보닐)에틸, 1-(2-시아노에틸)피롤-2-일, 3-피페리디닐, 2-옥소-1,2-디히드로피리드-4-일, 3-아미노프로필, 메틸, 4-메톡시벤질, 1-(2-티아졸릴)피롤-2-일, 2-테트라히드로푸라닐, 1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일, 2-아미노에틸, 1-(4-메틸피리드-2-일)피롤-2-일, 1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일, 또는 4-피페리딜인 화합물.

청구항 22

본원에 기재된 화합물 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 24, 30, 31 및 34 내지 119로부터 선택된 화합물, 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 및 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 항증식제, 항염증제, 면역조정제, 신경성장인자(neurotrophic factor), 심혈관 질환 치료제, 간 질환 치료제, 항바이러스제, 혈액 장애 치료제, 당뇨병 치료제, 또는 면역결핍 장애 치료제로부터 선택된 추가의 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 25

세포를 유효량의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 기재된 화합물에 접촉시키는 것을 포함하는, 세포 증식 억제 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 세포가 암세포인 억제 방법.

청구항 27

- a) 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 포함하는 제1 제약 조성물; 및
- b) 임의적으로, 사용 지침서를 포함하는, 비정상 세포 성장 상태 치료용 키트.

청구항 28

제27항에 있어서, (c) 항과다증식 활성을 갖는 제2 화합물을 포함하는 제2 제약 조성물을 추가로 포함하는 키트.

청구항 29

제28항에 있어서, 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여하기 위한 지침서를 추가로 포함하는 키트.

청구항 30

제28항에 있어서, 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물이 개별 용기에 함유된 키트.

청구항 31

제28항에 있어서, 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물이 동일한 용기에 함유된 키트.

청구항 32

의학적 치료법에 사용하기 위한 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 기재된 화합물.

청구항 33

인간 또는 동물의 비정상 세포 성장 상태를 치료하기 위한 약제로서 사용하기 위한 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 기재된 화합물.

청구항 34

인간 또는 동물의 비정상 세포 성장 상태를 치료하기 위한 약제를 제조하는데 있어서의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 용도.

청구항 35

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암, 뇌졸중, 당뇨병, 간비대, 심혈관 질환, 알츠하이머 질환, 남성 섬유증, 바이러스 질환, 자가면역 질환, 죽상동맥경화증, 재협착증, 긴선, 알레르기 장애, 염증, 신경계 장애, 호르몬 관련 질환, 기관 이식과 관련된 병태, 면역결핍 장애, 파괴성 골장애, 증식성 장애, 감염성 질환, 세포사와 관련된 병태, 트롬빈 유도 혈소판 응집, 만성 골수성 백혈병(CML), 간 질환, T 세포 활성화를 수반하는 병리적 면역 상태, 및 CNS 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태를 치료하거나 그 중증도를 경감시키는 방법.

청구항 36

치료적 유효량의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 암 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 암을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 암이 유방암, 난소암, 자궁경부암, 전립선암, 고환암, 비뇨생식관암, 식도암, 후두암, 아교모세포종, 신경모세포종, 위암, 피부암, 각질가시세포종, 폐암, 편평세포암종, 대세포암종, 비소세포 폐암종(NSCLC), 소세포암종, 폐 샘암종, 골암, 대장(colon)암, 샘종, 췌장암, 샘암종, 갑상샘암, 소포암종, 미분화 암종, 유두암종, 고환종, 흑색종, 육종, 방광암종, 간암종 및 담관암, 신장암종, 골수 장애, 림프 장애, 모발상세포암, 협강(buccal cavity) 및 인두(구강)암, 구순암, 설암, 구강(mouth)암, 인두암, 소장암, 대장-직장암, 대장(large intestine)암, 직장암, 뇌 및 중추신경계암, 호지킨암 및 백혈병으로부터 선택된 것인 치료 또는 예방 방법.

청구항 38

치료적 유효량의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 재협착증, 심장비대, 죽상동맥경화증, 심근경색증, 또는 울혈성 심부전으로부터 선택된 심혈관 질환을 치료할 필요가 있는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 재협착증, 심장비대, 죽상동맥경화증, 심근경색증, 또는 울혈성 심부전으로부터 선택된 심혈관 질환을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 39

치료적 유효량의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 근위축성

측삭 경화증, 헌팅턴 질환, 대뇌 허혈 또는 외상성 손상, 글루타메이트 신경독성 또는 저산소증에 의해 야기되는 신경퇴행성 질환으로부터 선택된 신경퇴행성 질환을 치료할 필요가 있는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴 질환, 대뇌 허혈 또는 외상성 손상, 글루타메이트 신경독성 또는 저산소증에 의해 야기되는 신경퇴행성 질환으로부터 선택된 신경퇴행성 질환을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 40

치료적 유효량의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 류마티스성 관절염, 건선, 접촉 피부염, 및 지연 과민 반응으로부터 선택된 염증성 질환을 치료할 필요가 있는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 류마티스성 관절염, 건선, 접촉 피부염, 및 지연 과민 반응으로부터 선택된 염증성 질환을 치료하거나 예방하는 방법.

명세서

기술분야

- <1> <관련 출원의 상호 참조>
- <2> 본 출원은 2005년 5월 20일에 출원된 미국 가출원 No. 60/683,175에 관한 것이고, 상기 출원에 대해 U.S.C. § 119(e) 하에서의 우선권을 청구하고 있으며, 상기 출원은 참고문헌으로서 본원에 포함된다.
- <3> 한 가지 측면에서, 본 발명은 Raf 키나제 억제제인 화합물 뿐 아니라, 상기 화합물을 함유하는 조성물 및 사용 방법에 관한 것이다. 본 화합물은 Raf 키나제를 억제하는데 유용하며, 그로 인해 매개되는 장애를 치료하는데 유용하다. 본 발명은 또한, 포유동물 세포 또는 관련된 병리학적 상태를 시험관내(in vitro), 원위치(in situ) 및 생체내(in vivo)에서 진단 또는 치료하기 위해 본 발명의 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- <4> Raf/MED/ERK(세포의 신호 조절 키나제) 키나제 캐스캐이드는 막 수용체로부터 궁극적으로 세포 주기 진행을 조절하는 유전자 발현을 조절하는 전사 인자들로의 신호를 전달하는데 있어서 중요한 역할을 수행한다(문헌 [(Robinson, MJ and Cobb, MH (1997) Curr. Opin. Cell Biol. 9:180- 186]). 이러한 캐스캐이드는 ERK2 및 p90(Rsk) 활성화 및 아포토시스 및 세포 주기 조절 단백질들의 인산화를 통해 세포사를 방지할 수 있다(문헌 [Shelton, JG et al. (2003) Oncogene 22(16):2478-92]). PI3K/Akt 키나제 캐스캐이드는 또한, 아포토시스를 제어하고, 많은 아포토시스 및 세포 주기 조절 단백질들을 인산화시킬 수 있다. Akt가 Raf를 인산화시켜 불활성화시킬 수 있고, Raf는 Akt의 항-아포토시스 효과에 필요할 수 있기 때문에 이들 경로들은 서로 얽여있다. Raf는 성장, 항-아포토시스 및 분화 신호를 전달하는데 관여하는 핵심적인 세린-트레오닌 단백질 키나제이다. 이러한 신호들은, 수용체 연결(ligation) 이후에 개시될 수 있고, 후속적으로 유전자 발현을 조절하는 전사 인자들을 활성화시키는 MAP 키나제 캐스캐이드의 구성원들로 전달된다. Raf는 종양단백질 키나제인 Raf-1, A-Raf 및 B-Raf를 발현하는 다중유전자 군이다(문헌 [McCubrey, JA., et al. (1998) Leukemia 12(12):1903-1929]; [Ikawa, et al. (1988) Mol. and Cell. Biol. 8(6):2651-2654]; [Sithanandam, et al. (1990) Oncogene 5:1775- 1780]; [Konishi, et al. (1995) Biochem. and Biophys. Res. Comm. 216(2):526-534]). 3가지의 모든 Raf 키나제들은 특정 인간 조혈 세포 중에서 기능적으로 존재하며, 이들의 비정상적인 발현은 시토킨 의존성을 저지시킬 수 있다. C-Raf 및 A-Raf는 전체 활성을 위해 키나제 도메인의 N 영역 내의 추가의 세린 및 티로신 인산화를 필요로 하고(문헌 [Mason et al. (1999) EMBOJ. 18:2137-2148]), B-Raf는 A-Raf 또는 C-Raf보다 훨씬 높은 기저 키나제 활성을 갖기 때문에, 이들의 조절 메커니즘은 상이하다. 상기 3가지 Raf 종양단백질들은 유사분열 및 항-아포토시스 신호를 전달함에 있어서 중요한 역할을 수행한다. 최근, 다양한 인간 암에서 B-Raf가 빈번하게 변이된다는 것이 밝혀졌다(문헌 [Wan, et al. (2004) Cell 116:855-867]). 특정 Raf 억제제의 개발은 암 치료법에 있어서 효능을 보일 수 있다. 세포질 세린/트레오닌 키나제 B-Raf 및 혈소판 유도 성장 인자 수용체(PDGFR) 군의 수용체 티로신 키나제들은 동등한 아미노산의 돌연변이에 의해 암에서 빈번하게 활성화된다. 구조 연구는 이러한 매우 상이한 키나제들이 유사한 종양원성 핫스팟(hot spot)을 공유하는 이유 및 PDGFR 막근접 영역이 또한 빈번한 종양원 표적인 이유에 대한 중요한 통찰을 제공하였다(문헌 [DiBB, NJ (2004) Nature Reviews Cancer 4(9):718-27]).
- <5> 멜라닌세포가 흑색종 세포로 형질변환되는 것은 성장 자극 경로의 활성화에 의해 이루어지며, 이는 전형적으로

세포 증식, 및 아폽토시스와 중앙 억제 경로의 불활성화를 야기한다. 성장 자극 경로 중의 단백질에 대한 소분자 억제제가 활발하게 연구 중이며, 이들을 흑색종 환자에게 투여하면 세포 증식을 억제하거나 세포사를 유도하는 새로운 치료 전략을 보일 것이다(문헌 [Polisky, D., (2003) Oncogene 22(20):3087-3091; Konopleva, M., et al. (2003) Blood 102(11):625a]).

<6> B-Raf는 세포 성장 및 악성 형질변환 키나제 경로 활성화를 매개하는 RAS-조절되는 키나제를 코딩한다. B-Raf 돌연변이 활성화는 흑색종의 66%, 및 다른 많은 인간 암에서는 보다 적은 비율에서 확인되었다. B-Raf 돌연변이는 또한 비소세포 폐암종(NSCLC)에서 공통되는 MAP 키나제 경로 활성화를 설명하며, 여기에는 V600E 및 신규한 것으로 확인된, AKT-매개 B-Raf 인산화에 중요한 잔기들을 바꾸는 다른 돌연변이들이 포함되며, 이는 AKT-유도된 B-Raf 억제를 파괴하는 것이 악성 형질전환에서 어떠한 역할을 수행할 수 있다는 것을 시사한다. 흑색종에서 90%를 넘는 B-Raf 돌연변이들이 코돈 600을 수반하지만(60 중 57), NSCLC에서 현재까지 보고된 9종의 B-Raf 돌연변이들 중 8종은 비-V600이며(89%; P<10⁻⁷), 이는 NSCLC에서의 B-Raf 돌연변이가 흑색종에서와 질적으로 상이하다는 것을 강하게 시사하며; 따라서, RAF 억제제에 대해 폐암과 흑색종 사이의 치료적 상이점이 있을 수 있다. 공통적이지는 않지만, 인간 폐암에서의 B-Raf 돌연변이들은 표적 치료법에 민감한 종양들의 서브셋을 동정할 수 있다(문헌 [Brose, MS, et al, (2002) Cancer Research 62(23):6997-7000]).

<7> Raf 단백질 키나제는 특이적인 세포의 자극으로 하여금 포유동물 세포에서 정확한 세포 반응을 유도하게 하는 신호 전달 경로의 핵심적인 성분이다. 활성화된 세포 표면 수용체는 원형질막의 안쪽면에서 ras/rap 단백질을 활성화시키고, 이는 이어서 Raf 단백질을 불러들이고 활성화시킨다. 활성화된 Raf 단백질은 세포내 단백질 키나제인 MEK1 및 MEK2를 인산화시키고 활성화시킨다. 이어서, 활성화된 MEK들은 p42/p44 유사분열인자-활성화 단백질 키나제(MAPK)의 인산화 및 활성화를 촉매한다. 환경 변화에 대한 세포 반응에 직접적 또는 간접적으로 기여하는, 활성화된 MAPK의 다양한 세포질 및 핵내 기질들이 알려져 있다. Raf 단백질(A-Raf, B-Raf 및 C-Raf(Raf-1으로도 알려져 있음))을 코딩하는 3종의 구별되는 유전자들이 포유동물에서 확인되었으며, mRNA의 차별적 스플라이싱으로부터 야기되는 이소형(isoform) 변이체들이 알려져 있다.

<8> Raf 키나제 억제제는 종양 세포 성장을 파괴하고, 그에 따라 암, 예를 들어 조직구 림프종, 폐 샘암종, 소세포 폐암 및 췌장암종 및 유방암종을 치료하는데 있어서의 사용; 및 허혈성 사건, 예를 들어 심장정지, 뇌졸중 및 다발경색 치매 후의 대뇌 허혈 및 대뇌 허혈성 사건, 예를 들어 두부 손상, 수술 및/또는 출생 도중(신경외상) 야기되는 대뇌 허혈성 사건 후의 대뇌 허혈로부터 야기되는 신경세포성 퇴행과 관련된 장애를 치료하고/하거나 예방하는데 있어서의 사용이 제안되었다. 특히, 키나제 활성화에 의한 NGF 유도된 세포의 신호전달에 있어서, B-Raf가 뉴로트로핀, 신경 성장 인자(NGF)에 의해 활성화되는 주된 Raf 이소형이라는 것이 제안되었다(문헌 [York, et al. (2000) Mol. and Cell. Biol. 20(21):8069-8083]).

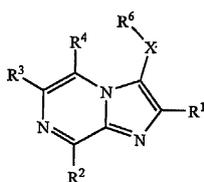
발명의 상세한 설명

<9> <발명의 요약>

<10> 본 발명은 Raf 키나제 억제제, 특히 B-Raf 키나제 억제제인 화합물에 관한 것이다. 특정 과다증식성 장애들은 Raf 키나제 기능의 과다활성화, 예를 들어 상기 단백질의 돌연변이 또는 과다발현에 의해 특징지어진다. 따라서, 본 발명의 화합물은 암과 같은 과다증식성 장애들을 치료하는데 사용될 수 있다.

<11> 보다 구체적으로, 본 발명의 한 가지 측면은 하기 화학식 I을 갖는 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 및 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

화학식 I



<12>

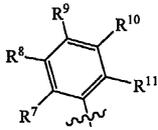
<13> 상기 식 중,

<14> X는 NR⁵, CH₂ 또는 CO이고;

<15> R^1 은 C_1 - C_{10} 알킬, C_2 - C_{10} 알케닐, C_2 - C_{10} 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, Z_n -아릴, 헤테로아릴, $-C(=O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(=O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-N(R^{13})C(=O)R^{12}$, $-N(R^{13})C(=O)OR^{12}$, $-N(R^{12})C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-S(O)R^{14}$, $-S(O)_2R^{14}$ 또는 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴 부분은 F, Cl, Br, I, NO_2 , 옥소(다만, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 상에는 존재하지 않음) 알킬, Z_n -아릴, Z_n -헤테로시클로알킬, Z_n -헤테로아릴, Z_n -CN, Z_n -OR¹², Z_n -C(O)R¹², Z_n -C(O)OR¹², Z_n -C(O)-헤테로시클로알킬, Z_n -NR¹⁵R¹⁵, Z_n -NR¹²C(O)R¹³, Z_n -NR¹²C(O)OR¹³, Z_n -SR¹², Z_n -SOR¹², Z_n -SO₂R¹², Z_n -O-(C₁-C₆ 알킬)-C(O)NR¹²R¹³, Z_n -O-(C₁-C₆ 알킬)-C(O)OR¹², Z_n -O-(C₁-C₆ 알킬)-헤테로시클로알킬, Z_n -O-(C₁-C₆ 알킬)-C(O)-헤테로시클로알킬, Z_n -C(O)NR¹²R¹³, Z_n -NR¹²-(C₁-C₆ 알킬)-C(O)NR¹²R¹³, Z_n -NR¹²-(C₁-C₆ 알킬)-C(O)OR¹², Z_n -NR¹²-(C₂-C₆ 알킬)-OC(O)NR¹²R¹³, Z_n -NR¹²C(=O)NR¹³, Z_n -R¹⁶, 및 Z_n -NR¹²-(C₂-C₆ 알킬)-NR¹²C(O)NR¹²R¹³로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고;

<16> R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로, H, F, Cl, Br, I, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}R^{14}$, $-OR^{12}$, $-OC(=O)R^{12}$, $-OC(=O)OR^{12}$, $-OC(=O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}C(O)-R^{13}$, $-NR^{12}-C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 $-NR^{12}-C(O)OR^{13}$ 으로부터 선택되고;

<17> R^5 는 H, C_1 - C_{10} 알킬, C_2 - C_{10} 알케닐, C_2 - C_{10} 알키닐, C_6 - C_{20} 시클로알킬, C_6 - C_{20} 헤테로시클로알킬, $-C(O)R^{12}$ 또는 $-C(O)OR^{12}$ 이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬 부분은 할로젠, OH, O-알킬, 및 아미노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고;



<18> R^6 은 이고,

<19> 상기 식 중,

<20> (i) R^7 및 R^8 은 =Y로 치환된 5 또는 6원 융합 카르보시클릭 고리를 형성하고, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, 및 I로부터 선택되거나, 또는

<21> (ii) R^8 및 R^9 은 =Y로 치환된 5 또는 6원 융합 카르보시클릭 고리를 형성하고, R^7 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, 및 I로부터 선택되고;

<22> Y는 O 또는 N-OH이고;

<23> R^{12} , R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, OH, O-알킬, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고;

<24> R^{15} 는 H, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, (C₁-C₆ 알킬)-OH, $-C(O)O$ -알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴 부분은 할로젠, OH, O-알킬, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의적으로 치환되고;

<25> R^{16} 은 하나 이상의 알킬, 알케닐, 또는 알키닐로 치환된 헤테로아릴이고;

<26> Z는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 알킬렌, 또는 각각 2 내지 4개의 탄소를 갖는 알케닐렌 또는 알키닐렌이고, 여기서 상기 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌은 할로젠, OH, O-알킬, 및 아미노로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상

의 기로 임의적으로 치환되며; n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

- <27> 본 발명의 다른 측면은 Raf 키나제를 유효 억제량의 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물에 접촉시키는 것을 포함하는, Raf 키나제 활성 억제 방법을 제공한다.
- <28> 본 발명의 다른 측면은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물을 Raf 키나제에 조정되는 질환 또는 장애를 치료할 필요가 있는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, Raf 키나제에 의해 조정되는 질환 또는 장애를 예방하거나 치료하는 방법을 제공한다. 그러한 질환 및 장애의 예로는 과다증식성 장애, 신경퇴행, 심장비대, 통증, 편두통 또는 신경외상 질환이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- <29> 본 발명의 다른 측면은 암을 치료할 필요가 있는 포유동물에게 유효량의 화학식 I의 화합물을 단독으로 투여하거나 항암 특성을 갖는 하나 이상의 추가의 화합물과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 암을 예방하거나 치료하는 방법을 제공한다.
- <30> 본 발명의 다른 측면은 의학적 치료법으로 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- <31> 본 발명의 다른 측면은 인간 또는 동물의 비정상적 세포 성장 상태를 치료하기 위한 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- <32> 본 발명의 다른 측면은 인간 또는 동물의 비정상적 세포 성장 상태를 치료하기 위한 약제를 제조함에 있어서의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- <33> 본 발명의 다른 측면은 화학식 I의 화합물, 용기, 및 처치방법을 표시하는 패키지 설명서 또는 라벨을 포함하는 제조 물품, 즉 키트를 포함한다.
- <34> 본 발명의 다른 측면은 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 포함한다.
- <35> <발명의 상세한 설명>
- <36> Raf 억제제 화합물
- <37> 본 발명은 Raf 키나제에 의해 조절되는 질환, 증상 및/또는 장애의 치료에 잠재적으로 유용한 화합물, 및 그의 제약학적 제제를 제공한다.
- <38> 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자의 포화된 선형 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 이때 알킬 라디칼은 하나 이상의 하기 치환기들로 임의로 독립적으로 치환될 수 있다. 알킬기의 예들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 메틸(Me, -CH₃), 에틸(Et, -CH₂CH₃), 1-프로필(n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필(i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸(n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필(i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸(s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필(t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸(n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸(-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸(-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-디메틸-2-부틸(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-디메틸-2-부틸(-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-헵틸, 1-옥틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함한다.
- <39> 용어 "알케닐"은 하나 이상의 불포화 부위, 즉, 탄소-탄소, sp² 이중 결합을 가지는, 1 내지 12개의 탄소 원자의 선형 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 이때 알케닐 라디칼은 본원에 기재한 하나 이상의 치환기들로 임의로 독립적으로 치환될 수 있으며, "cis" 및 "trans" 배향, 또는 다르게는, "E" 및 "Z" 배향을 가지는 라디칼을 포함한다. 예들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 에틸렌 또는 비닐(-CH=CH₂), 알릴(-CH₂CH=CH₂), 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 5-헥세닐(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂), 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 및 1-시클로헥스-3-에닐을 포함한다.
- <40> 용어 "알키닐"은 하나 이상의 불포화 부위, 즉, 탄소-탄소, sp 삼중 결합을 가지는, 1 내지 12개의 탄소 원자의 선형 또는 분지된 1가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 이때 알키닐 라디칼은 본원에 기재한 하나 이상의 치환기들

로 임의로 독립적으로 치환될 수 있다. 예들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 아세틸렌(-C≡CH) 및 프로파르길(-CH₂C≡CH)을 포함한다.

- <41> 용어 "알킬렌"은 모 알칸의 동일한 탄소 원자 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거하는 것에 의해 유도된 1가 라디칼 중심을 2개 가지는, 1 내지 18개의 탄소 원자의 포화된 분지쇄 또는 직쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 의미한다. 전형적인 알킬렌 라디칼은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 메틸렌(-CH₂-), 1,2-에틸(-CH₂CH₂-), 1,3-프로필(-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-부틸(-CH₂CH₂CH₂CH₂-) 등을 포함한다.
- <42> 용어 "알케닐렌"은 모 알켄의 동일한 탄소 원자 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거하는 것에 의해 유도된 1가 라디칼 중심을 2개 가지는, 2 내지 18개의 탄소 원자의 불포화된 분지쇄 또는 직쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 의미한다. 전형적인 알케닐렌 라디칼은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 1,2-에틸렌(-CH=CH-)을 포함한다.
- <43> 용어 "알키닐렌"은 모 알킨의 동일한 탄소 원자 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거하는 것에 의해 유도된 1가 라디칼 중심을 2개 가지는, 2 내지 18개의 탄소 원자의 불포화된 분지쇄 또는 직쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 의미한다. 전형적인 알키닐렌 라디칼은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 아세틸렌(-C≡C-), 프로파르길(-CH₂C≡C-) 및 4-펜티닐(-CH₂CH₂CH₂C≡C-)을 포함한다.
- <44> "카르보사이클" 및 "카르보시클릴"은 3 내지 12개의 탄소 원자를 가지거나(모노시클릭 고리) 또는 7 내지 12개의 탄소 원자를 가지는(바이시클릭 고리) 비-방향족, 포화 또는 불포화 고리를 의미한다. 바이시클릭 카르보사이클은 7 내지 12개의 고리 원자를 가지거나(예를 들면, 바이시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열됨), 또는 9 또는 10개의 고리 원자를 가진다(바이시클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템, 또는 바이시클로 [2.2.1]헵탄, 바이시클로[2.2.2]옥탄 및 바이시클로[3.2.2]노난 같은 다리 시스템으로서 배열됨). 모노시클릭 카르보사이클의 예들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 시클로데실, 시클로운데실 및 시클로도데실을 포함한다.
- <45> "아릴"은 모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자를 제거하는 것에 의해 유도된 6 내지 20개의 탄소 원자의 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 아릴기는 예시적인 구조에서 "Ar"로 표현된다. 아릴은 융합된 비-방향족 또는 부분적으로 포화된 고리와 함께 방향족 고리를 포함하는 바이시클릭 라디칼을 포함한다. 전형적인 아릴기는, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 벤젠, 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 비페닐, 인데닐, 인다닐, 1,2-디히드로나프탈렌, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸 등을 포함한다.
- <46> 용어 "헤테로알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 이때 1개 이상의 탄소 원자는 N, O, 또는 S로부터 선택된 이종 원자로 치환되며, 라디칼은 탄소 라디칼 또는 이종 원자 라디칼(즉, 이종 원자가 라디칼의 중간 또는 말단에 있을 수 있음)일 수 있다. 헤테로알킬 라디칼은 본원에 기재한 하나 이상의 치환기들로 임의로 독립적으로 치환될 수 있다. 용어 "헤테로알킬"은 알콕시 및 헤테로알콕시 라디칼을 포함한다.
- <47> 용어 "헤테로알케닐"은 1개 이상의 이종 결합을 함유하는 1 내지 12개의 탄소 원자의 선형 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼, 예를 들면, 에테닐, 프로페닐 등을 의미하며, 이때 1개 이상의 탄소 원자는 N, O, 또는 S로부터 선택된 이종 원자로 치환되며, 라디칼은 탄소 라디칼 또는 이종 원자 라디칼(즉, 이종 원자가 라디칼의 중간 또는 말단에 있을 수 있음)일 수 있다. 헤테로알케닐 라디칼은 본원에 기재한 하나 이상의 치환기들로 임의로 독립적으로 치환될 수 있으며, "cis" 및 "trans" 배향, 또는 다르게는 "E" 및 "Z" 배향을 가지는 라디칼을 포함한다.
- <48> 용어 "헤테로알키닐"은 1개 이상의 삼중 결합을 함유하는 1 내지 12개의 탄소 원자의 선형 또는 분지된 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 에티닐, 프로피닐 등을 포함하며, 이때 1개 이상의 탄소 원자는 N, O, 또는 S로부터 선택된 이종 원자로 치환되며, 라디칼은 탄소 라디칼 또는 이종 원자 라디칼(즉, 이종 원자가 라디칼의 중간 또는 말단에 있을 수 있음)일 수 있다. 헤테로알키닐은 라디칼 본원에 기재한 하나 이상의 치환기들로 임의로 독립적으로 치환될 수 있다.
- <49> 용어 "헤테로시클로알킬," "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 3 내지 8개의 고리 원자의 포화된 또는 부분적으로 불포화된 카르보시클릭 라디칼을 의미하며, 이때 1개 이상의 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로부터 선

택된 이중 원자이며, 나머지 고리 원자는 C이며, 1개 이상의 고리 원자는 이하 기재한 하나 이상의 치환기들로 임의로 독립적으로 치환될 수 있다. 라디칼은 탄소 라디칼 또는 이중 원자 라디칼이다. 용어는 또한 바이시클릭 및 트리시클릭 융합된 고리 시스템을 포함하며, 이는 헤테로사이클 융합된 1개 이상의 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 포함한다. "헤테로시클로알킬"은 또한 헤테로사이클 라디칼이 방향족 또는 헤테로방향족 고리와 융합된 라디칼을 포함한다. 헤테로시클로알킬 고리의 예들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 피롤리딘, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리딘, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 아제티딘, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리딘, 옥세피닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디히드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자바이시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이시클로[4.1.0]헵타닐, 아자바이시클로[2.2.2]헥사닐, 3H-인돌릴 및 퀴놀리지닐을 포함한다. 스피로(spiro) 잔기가 또한 본 정의의 범위에 포함된다. 상기 열거한 것들로부터 유도된 상기 기들은 가능하다면 C-부착 또는 N-부착될 수 있다. 예를 들면, 피롤로부터 유도된 기는 피롤-1-일(N-부착) 또는 피롤-3-일(C-부착)일 수 있다. 또한, 이미다졸로부터 유도된 기는 이미다졸-1-일(N-부착) 또는 이미다졸-3-일(C-부착)일 수 있다. 2개의 고리 탄소 원자가 옥소(=O) 잔기로 치환된 헤테로시클릭 기의 예는 1,1-디옥소-티오모르폴리닐이다. 본원의 헤테로사이클 기는 치환되지 않거나, 또는 설명한 바와 같이 하나 이상의 치환 가능한 위치에서 다양한 기들로 치환된다.

<50> 용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 이중 원자 1개 이상 4개 이하를 함유하는 5 내지 10개의 원자의 융합된 고리 시스템(적어도 하나는 방향족임)을 포함하는 5-, 6-, 또는 7-원 고리의 1가 방향족 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴기의 예들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 피리딘, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라지닐, 벤조푸라지닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐을 포함한다. 스피로 잔기들이 또한 상기 정의의 범위에 포함된다. 헤테로아릴기는 예를 들면, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 히드록시로 임의로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다.

<51> 비제한적인 예로서, 탄소 결합된 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5 또는 6, 피리다진의 위치 3, 4, 5 또는 6, 피리미딘의 위치 2, 4, 5 또는 6, 피라진의 위치 2, 3, 5 또는 6, 푸란, 테트라히드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 위치 2, 3, 4 또는 5, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4 또는 5, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 위치 3, 4 또는 5, 아지리딘의 위치 2 또는 3, 아제티딘의 위치 2, 3 또는 4, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8, 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8에서 결합된다. 탄소 결합된 헤테로사이클의 예들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 5-피리딜, 6-피리딜, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴 또는 5-티아졸릴을 포함한다.

<52> 비제한적인 예로서, 질소 결합된 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1, 이소인돌 또는 이소인돌린의 위치 2, 모르폴린의 위치 4, 및 카르바졸 또는 β-카르볼린의 위치 9에서 결합된다. 질소 결합된 헤테로사이클의 예들은 1-아지리딜, 1-아제티딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐을 포함한다.

<53> "치환된 알킬", "치환된 아릴", "치환된 헤테로시클릴" 및 "치환된 시클로알킬"은 각각 1개 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 치환기로 치환된 알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 시클로알킬을 의미한다. 전형적인 치환기들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, F, Cl, Br, I, OH, OR, R, =O, =S, =NR, =N⁺(O)(R), =N(OR), =N⁺(O)(OR), =N-NRR', -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)NRR', -NRR', -N⁺RR'R", -N(R)C(=O)R', -N(R)C(=O)OR', -N(R)C(=O)NR'R", -SR, -OC(=O)R, -OC(=O)OR, -OC(=O)NRR', -OS(O)₂(OR), -OP(=O)(OR)₂, -OP(OR)₂, -P(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)NR'R", -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)₂NR, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -SC(=O)R, -SC(=O)OR, =O 및 -SC(=O)NRR'을 포함하며, 이 때 각각의 R, R' 및 R"는 독립적으로 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₁₀ 알케닐, C₁-C₁₀ 알키닐, C₆-C₂₀ 아릴 및 C₂-C₂₀ 헤테로

사이클로부터 선택된다. 상기 정의한 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기도 유사하게 치환될 수 있다.

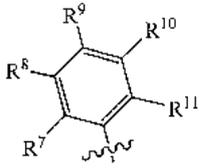
<54> 본 발명의 일 실시태양은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

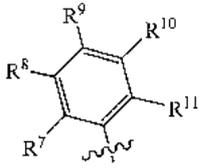
<55> 식 중, X는 NR⁵, CH₂ 또는 CO이며;

<56> R¹은 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₁₀ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, Z_n-아릴, 헤테로아릴, -C(=O)R¹², -C(=O)OR¹², -C(=O)NR¹²R¹³, -NR¹²R¹³, -N(R¹³)C(=O)R¹², -N(R¹³)C(=O)OR¹², -N(R¹²)C(=O)NR¹³R¹⁴, -S(O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴ 또는 -S(O)₂NR¹²R¹³이며, 이때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴 부분은 F, Cl, Br, I, NO₂, 옥소알킬(단, 옥소 부분은 상기 아릴 또는 헤테로아릴 상에는 존재하지 않음), Z_n-아릴, Z_n-헤테로시클로알킬, Z_n-헤테로아릴, Z_n-CN, Z_n-OR¹², Z_n-C(O)R¹², Z_n-C(O)OR¹², Z_n-C(O)-헤테로시클로알킬, Z_n-NR¹²R¹⁵, Z_n-NR¹²C(O)R¹³, Z_n-NR¹²C(O)OR¹³, Z_n-SR¹², Z_n-SOR¹², Z_n-SO₂R¹², Z_n-O-(C₁-C₆ 알킬)-C(O)NR¹²R¹³, Z_n-O-(C₁-C₆ 알킬)-C(O)OR¹², Z_n-O-(C₁-C₆ 알킬)-헤테로시클로알킬, Z_n-C(O)NR¹²R¹³, Z_n-NR¹²-(C₁-C₆ 알킬)-C(O)NR¹²R¹³, Z_n-NR¹²-(C₁-C₆ 알킬)-C(O)OR¹², Z_n-NR¹²-(C₂-C₆ 알킬)-OC(O)NR¹²R¹³, Z_n-NR¹²C(=O)NR¹³ 및 Z_n-NR¹²-(C₂-C₆ 알킬)-NR¹²C(O)NR¹²R¹³으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기들로 임의로 치환되며;

<57> R², R³ 및 R⁴는 H, F, Cl, Br, I, -C(=O)R¹², -C(=O)OR¹², -C(=O)NR¹²R¹³, -NR¹²R¹⁴, -OR¹², -OC(=O)R¹², -OC(=O)OR¹², -OC(=O)NR¹²R¹³, -NR¹²C(O)-R¹³, -NR¹²-C(O)NR¹³R¹⁴ 및 -NR¹²-C(O)OR¹³으로부터 독립적으로 선택되며;

<58> R⁵는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₁₀ 알키닐, C₆-C₂₀ 시클로알킬, C₆-C₂₀ 헤테로시클로알킬, -C(O)R¹² 또는 -C(O)OR¹²이며, 이때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬 부분은 할로젠, OH, O-알킬, 및 아미노로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기들로 임의로 치환되며;



<59> R⁶은 이며, 이때

<60> (i) R⁷ 및 R⁸은 =Y로 치환된 5 또는 6원 융합된 카르보시클릭 고리를 형성하며, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 H, F, Cl, Br, 및 I로부터 선택되거나, 또는

<61> (ii) R⁸ 및 R⁹는 =Y로 치환된 5 또는 6원 융합된 카르보시클릭 고리를 형성하며, R⁷, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 H, F, Cl, Br, 및 I로부터 선택되며;

<62> Y는 O 또는 N-OH이며;

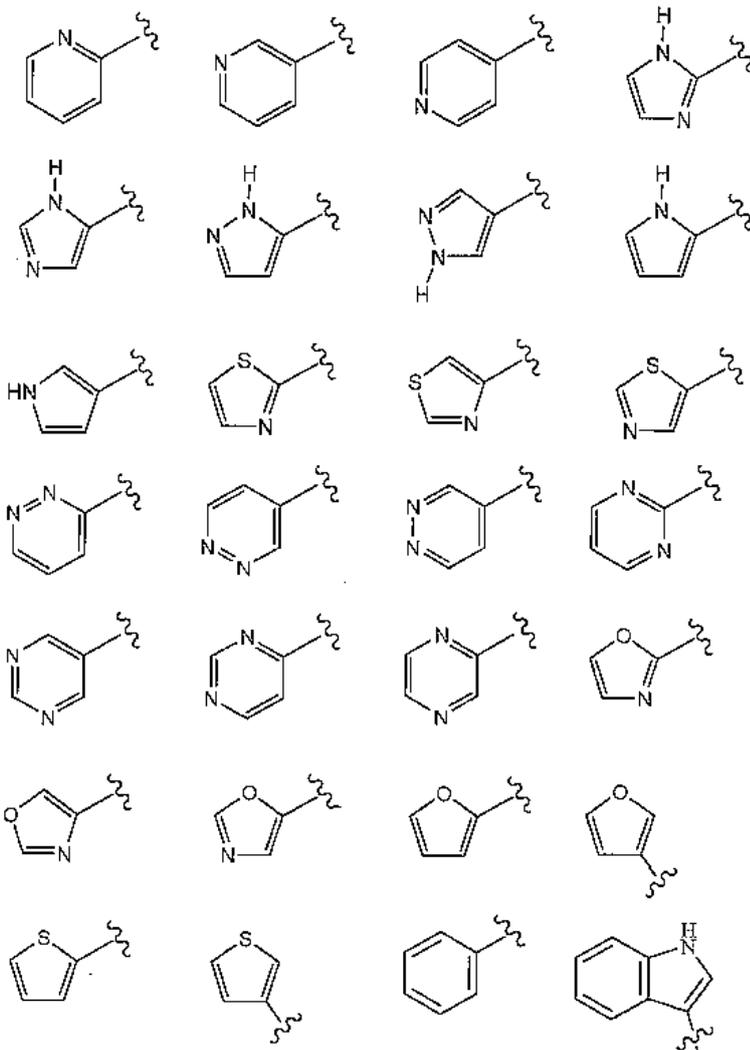
<63> R¹², R¹³ 및 R¹⁴는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, OH, O-알킬, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기들로 임의로 치환되며;

<64> R¹⁵는 H, -SO₂-알킬, -SO₂NR¹³R¹⁴, (C₁-C₆ 알킬)-OH, -C(O)O-알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이며, 이때 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴 부분은 할로젠, OH, O-알킬, 및 아미노로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기들로 임의로 치환되며;

<65> Z는 1 내지 4개의 탄소를 가지는 알킬렌, 또는 각각 2 내지 4개의 탄소를 가지는 알케닐렌 또는 알키닐렌이며, 이때 상기 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌은 할로젠, OH, O-알킬, 및 아미노로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기들로 임의로 치환되며;

<66> n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

<67> 화학식 I의 화합물의 R¹의 예시적인 실시태양들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 아래 나타낸 바와 같은 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 2-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 페닐, 3-인돌릴, 및 이들의 치환된 형태들을 포함한다.



<68>

<69> 화학식 I의 화합물의 R¹의 예시적인 실시태양들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 1개 이상의 히드록시메틸, 메틸아미노카르보닐메톡시, 아미노, 2-(디메틸아미노)-에틸아미노카르보닐, 메톡시카르보닐메톡시, 에틸아미노, 아실아미노, 디메틸아미노카르보닐메톡시, 카르복시메톡시, 히드록시, 아미노카르보닐메톡시, 메톡시, 플루오로, 메틸, 메틸아미노카르보닐, 모르폴리노카르보닐메톡시, N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노카르보닐메톡시, 이소프로필아미노카르보닐, 메톡시카르보닐, 카르복시, 아실아미노메틸, 니트로, 메틸술폰닐아미노, 모르폴리노, 메틸술폰닐, 디메틸아미노, 시아노, 메틸티오, tert-부톡시카르보닐아미노, N-(2-히드록시에틸)메틸아미노, 아미노메틸, 모르폴리노카르보닐, 2-메톡시에톡시, 피라졸-1-일, N-(tert-부톡시카르보닐)에틸아미노, 3,5-디메틸피라졸-1-일, 또는 N,N-디(메틸술폰닐)아미노로 임의로 치환된 아릴을 포함한다.

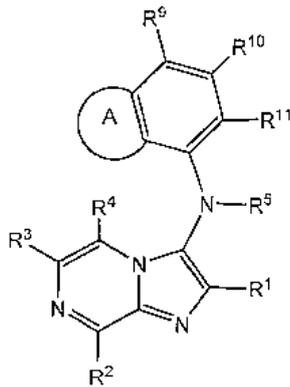
<70> 화학식 I의 화합물의 R¹의 예시적인 실시태양들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 1개 이상의 히드록시메틸,

메틸아미노카르보닐메톡시, 아미노, 2-(디메틸아미노)-에틸아미노카르보닐, 메톡시카르보닐메톡시, 에틸아미노, 아실아미노, 디메틸아미노카르보닐메톡시, 카르복시메톡시, 히드록시, 아미노카르보닐메톡시, 메톡시, 플루오로, 메틸, 메틸아미노카르보닐, 모르폴리노카르보닐메톡시, N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노카르보닐메톡시, 이소프로필아미노카르보닐, 메톡시카르보닐, 카르복시, 아실아미노메틸, 니트로, 메틸술폰닐아미노, 모르폴리노, 메틸술폰닐, 디메틸아미노, 시아노, 메틸티오, tert-부톡시카르보닐아미노, N-(2-히드록시에틸)메틸아미노, 아미노메틸, 모르폴리노카르보닐, 2-메톡시에톡시, 피라졸-1-일, N-(tert-부톡시카르보닐)에틸아미노, 3,5-디메틸피라졸-1-일, 또는 N,N-디(메틸술폰닐)아미노로 임의로 치환된 페닐을 포함한다.

<71> 화학식 I의 화합물의 R¹의 예시적인 실시태양들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 1-메틸-1H-인돌-3-일, 2-푸릴, 2-티에닐, 2-티아조일, 1-메틸피라졸-4-일, 3-푸릴, 6-아미노피리드-3-일, 1-메틸피롤-2-일, 1-에틸-2-옥소-1,2-디히드로피리드-5-일, 1-(피리드-3-일)피롤-2-일, 3-티에닐, 5-티아졸릴, 5-시아노-6-메틸티오피리드-2-일, 6-메톡시피리드-3-일, 2-피롤릴, 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)피리드-3-일, 1,2,3-티아디아졸-4-일, 2-퀴놀릴, 3-피리딜, 5-메톡시피리드-2-일, 2-히드록시프로필, 벤질, 2-옥소-1,2-디히드로피리드-5-일, 2-(메톡시카르보닐)에틸, 1-(2-시아노에틸)피롤-2-일, 3-피페리디닐, 2-옥소-1,2-디히드로피리드-4-일, 3-아미노프로필, 메틸, 4-메톡시벤질, 1-(2-티아졸릴)피롤-2-일, 2-테트라히드로푸라닐, 1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일, 2-아미노에틸, 1-(4-메틸피리드-2-일)피롤-2-일, 1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일, 또는 4-피페리디닐을 포함한다.

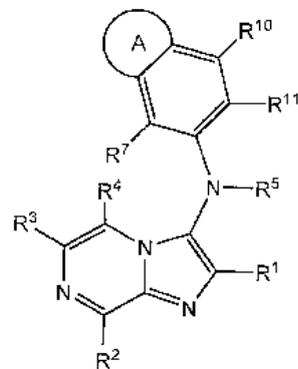
<72> 화학식 I의 화합물의 예시적인 실시태양들은 하기 화학식 Ia 및 Ib를 포함한다.

화학식 Ia



<73>

화학식 Ib

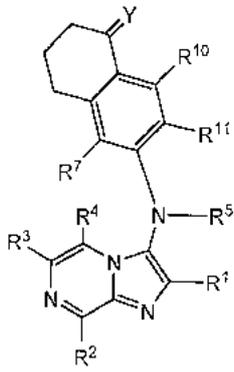


<74>

<75> 식 중, A는 =Y로 치환된 5 또는 6원 융합된 카르보시클릭 고리이다.

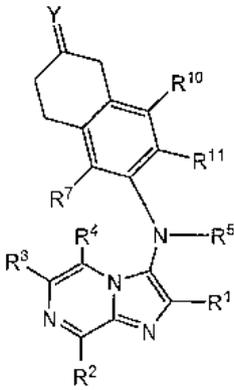
<76> 화학식 I의 화합물의 예시적인 실시태양들은 또한 하기 화학식 Ic 내지 Ip를 포함한다.

화학식 Ic



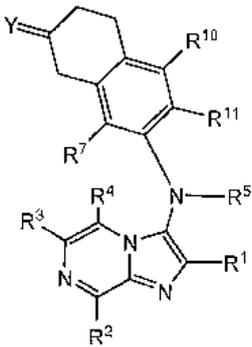
<77>

화학식 Id



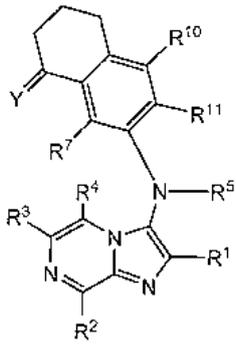
<78>

화학식 Ie



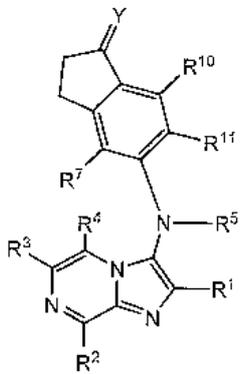
<79>

화학식 If



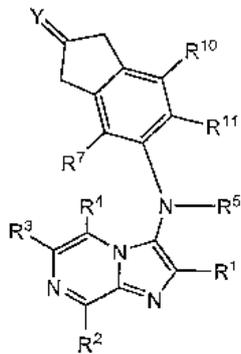
<80>

화학식 Ig



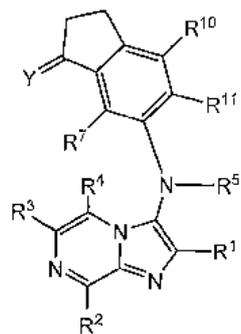
<81>

화학식 Ih



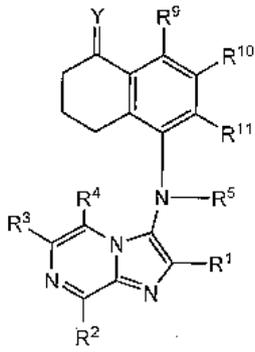
<82>

화학식 Ii



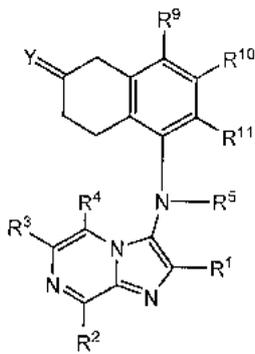
<83>

화학식 Ij



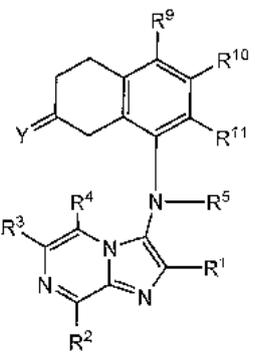
<84>

화학식 Ik



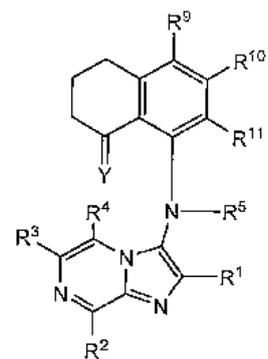
<85>

화학식 Il



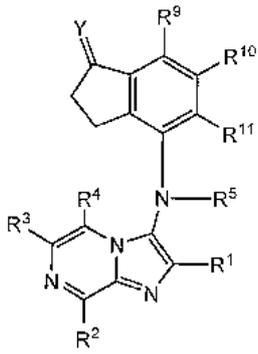
<86>

화학식 Im



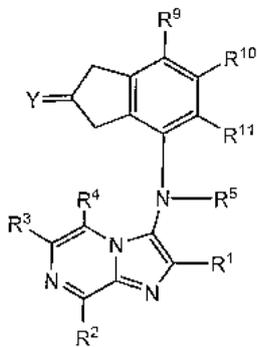
<87>

화학식 In



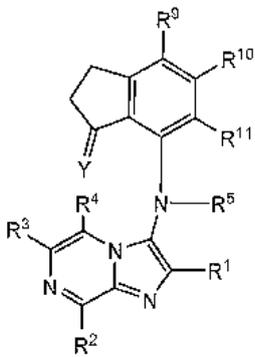
<88>

화학식 Io



<89>

화학식 Ip

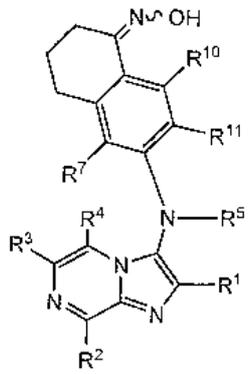


<90>

<91> =Y가 =N-OH인 화학식 Ic 내지 Ip의 화합물의 실시태양들에 있어서, 옥심 잔기는 E 또는 Z 이성질체 중 하나 또는 양자의 혼합물로서 존재할 수 있다.

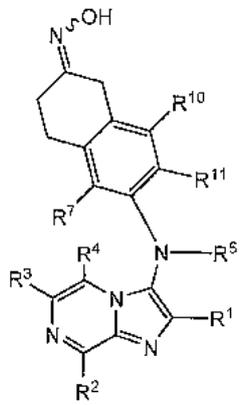
<92> 화학식 I의 화합물의 예시적인 실시태양들은 또한 하기 화학식 Iq 내지 Idd를 포함한다.

화학식 Iq



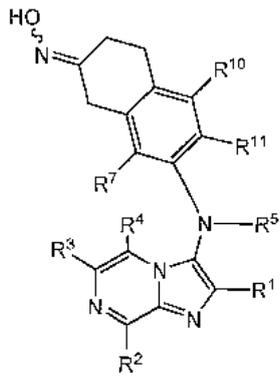
<93>

화학식 Ir



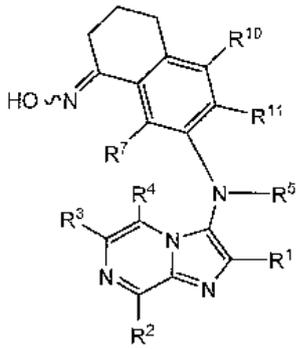
<94>

화학식 Is



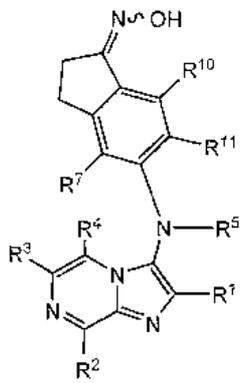
<95>

화학식 It



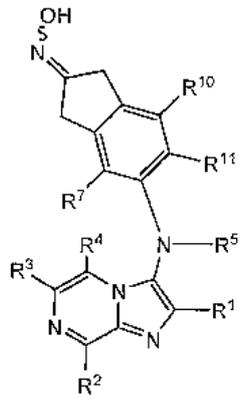
<96>

화학식 Iu



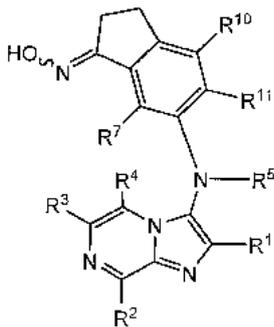
<97>

화학식 Iv



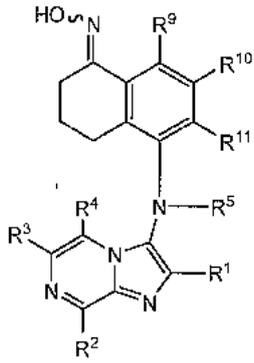
<98>

화학식 Iw



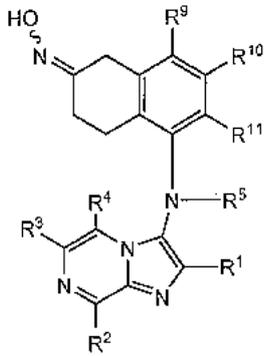
<99>

화학식 Ix



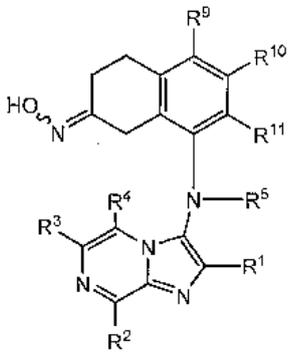
<100>

화학식 Iy



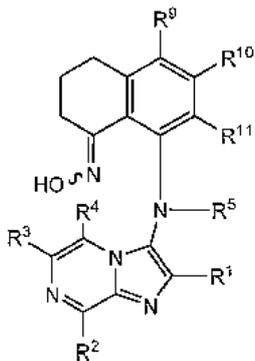
<101>

화학식 Iz



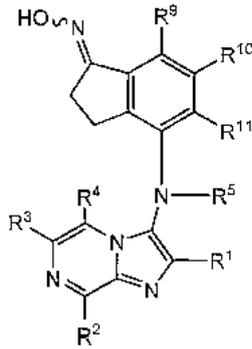
<102>

화학식 Iaa



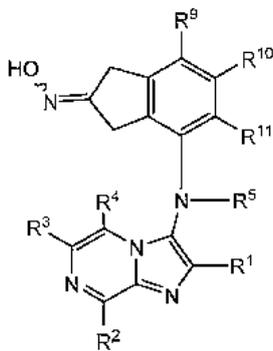
<103>

화학식 Ibb



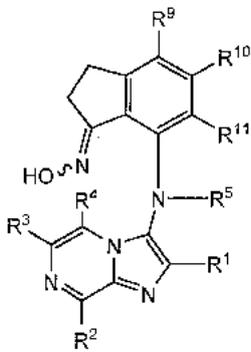
<104>

화학식 Icc



<105>

화학식 Idd



<106>

<107> =Y가 =N-OH인 화학식 Iq 내지 Idd의 화합물의 실시태양들에 있어서, 옥심 잔기는 E 또는 Z 이성질체 중 하나 또는 양자의 혼합물로서 존재할 수 있다.

<108> 화학식 I의 화합물 이외에, 본 발명은 또한 상기 화합물들의 용매화물, 제약학적으로 허용되는 프로드럭, 제약학적으로 활성인 대사물, 및 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

<109> 용어 "용매화물"은 분자와 1개 이상의 용매 분자의 응집체를 의미한다.

<110> 본원에 사용된 용어 "프로드럭"은 화학식 I의 모 화합물에 비해 중앙 세포에 덜 세포 독성이며 효소적 또는 가수분해성 활성화되거나 또는 보다 활성인 모 형태로 전환될 수 있는 화학식 I의 화합물의 전구체 또는 유도체 형태를 의미한다. 예를 들면, 문헌[Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986)] 및 [Stella, et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt, et al.,(ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985)]를 참조한다. 본 발명의 프로드럭은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 포스페이트-함유 프로드럭, 티오포스페이트-함유 프로드럭, 술페이트-함유 프로드럭, 펩티드-함유 프로드럭, 글리코실레이트화

프로드럭, β-락탐-함유 프로드럭, 임의로 치환된 페녹시아세트아미드-함유 프로드럭 또는 임의로 치환된 페닐 아세트아미드-함유 프로드럭, 5-플루오로사이토신 및 보다 활성인 세포 독성이 없는 약제로 전환될 수 있는 기타 5-플루오로유리딘 프로드럭을 포함한다. 프로드럭은 또한 아미노산 잔기, 또는 2개 이상(예를 들면, 2, 3 또는 4개)의 아미노산 잔기의 사슬이 아미드 또는 에스테르 결합을 통해 화학식 I의 화합물의 자유 아미노, 히드록시 또는 카르복실산기에 공유 결합되어 있는 화학식 I의 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기는, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 보통 3개의 알파벳 표시로 나타내는 20개의 천연 발생 아미노산을 포함하며, 또한 4-히드록시프로린, 히드록시라이신, 데모신, 이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르발린, β-알라닌, γ-아미노부티르산, 시트룰린, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 술폰을 포함한다.

<111> 프로드럭의 추가의 유형들이 또한 포함된다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 자유 카르복실기는 아미드 또는 알킬 에스테르로서 유도체화될 수 있다. 또 다른 예로서, 문헌[Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115]에 개설되어 있는 바와 같이, 자유 히드록시기를 포함하는 본 발명의 화합물은 포함하는 히드록시기를 포스페이트 에스테르, 헤미숙시네이트, 디메틸아미노아세테이트, 또는 포스포릴옥시메틸옥시카르보닐로 전환시키는 것에 의해 프로드럭으로서 유도체화될 수 있다. 히드록시 및 아미노기의 카르바메이트 프로드럭이 또한 포함되며, 또한 히드록시기의 카르보네이트 프로드럭, 술포네이트 에스테르 및 술페이트 에스테르도 포함된다. 히드록시기의 (아실옥시)메틸 및 (아실옥시)에틸 에테르로서의 유도체화가 또한 포함된다(이때 아실기는 에테르, 아민 및 카르복실산 관능기를 포함하는(이들에 제한되는 것은 아님) 기들로 임의로 치환된 알킬 에스테르일 수 있거나 또는 아실기는 상기 기술한 아미노산 에스테르이다). 상기 유형의 프로드럭은 문헌[J. Med. Chem., 1996, 39, 10]에 기술된다. 보다 구체적인 예들은 알코올 기의 수소 원자를 기, 예컨대 (C₁-C₆)알카노일옥시메틸, 1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, (C₁-C₆)알콕시카르보닐옥시메틸, N-(C₁-C₆)알콕시카르보닐아미노메틸, 숙시노일, (C₁-C₆)알카노일, α-아미노(C₁-C₄)알카노일, 아릴아실 및 α-아미노아실, 또는 α-아미노아실-α-아미노아실로 치환하는 것을 포함하며, 이때 각각의 α-아미노아실기는 천연 발생 L-아미노산, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)알킬)₂ 또는 글리코실(카르보하이드레이트의 헤미아세탈 형태의 히드록시기의 제거로부터 유래한 라디칼)로부터 독립적으로 선택된다.

<112> 화학식 I의 화합물의 자유 아민이 또한 아미드, 술포아미드 또는 포스포아미드 프로드럭으로서 유도체화될 수 있다. 모든 상기 프로드럭 잔기들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 에테르, 아민 및 카르복실산 관능기를 포함하는 기를 혼입할 수 있다. 예를 들면, 프로드럭은 아민기 중의 수소 원자를 기, 예컨대 R-카르보닐, RO-카르보닐, NRR'-카르보닐로 치환하는 것에 의해 형성될 수 있으며, 이때 R 및 R'은 각각 독립적으로 (C₁-C₁₀)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 벤질이거나, 또는 R-카르보닐은 천연 α-아미노아실 또는 천연 α-아미노아실-천연 α-아미노아실, -C(OH)C(O)OY이며, 이때 Y는 H, (C₁-C₆)알킬 또는 벤질, -C(OY₀)Y₁이며, 이때 Y₀는 (C₁-C₄) 알킬이며 Y₁은 (C₁-C₆)알킬, 카르복시(C₁-C₆)알킬, 아미노(C₁-C₄)알킬 또는 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₆)알킬아미노알킬, -C(Y₂)Y₃이며, 이때 Y₂는 H 또는 메틸이며 Y₃은 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₆)알킬아미노, 모르폴리노, 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일이다.

<113> "대사물"은 특정 화합물 또는 그의 염의 신체 내에서의 신진 대사를 통해 생성된 생성물이다. 화합물의 대사물은 당업계에 공지된 통상적인 기술을 사용하여 확인할 수 있으며, 그의 활성은 본원에 기술된 것들과 같은 시험에 의해 측정될 수 있다.

<114> 본원에 사용된 "제약학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 제약학적으로 허용되는 유기염 또는 무기염을 의미한다. 예시적인 염들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 술페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토텐네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 페모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함한다. 제약학적으로 허용되는 염은 다른 분자, 예컨대 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 기타 상대 이온의 함유물을 포함할 수 있다. 상대 이온은 모 화합물의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 잔기일 수 있다. 또한, 제약학적으로 허용되는 염은 그 구조 내에 1개 이상의 대전된 원자를 가질 수 있다. 다수의 대전된 원자들이 제약학적으로 허용되는 염의 일부인 예들은 다수의 상대 이온들을 가질 수 있다. 따라서, 제약학적으로 허용되는 염은

1개 이상의 대전된 원자들 및/또는 1개 이상의 상대 이온들을 가질 수 있다.

- <115> 본 발명의 화합물이 염기인 경우, 바람직한 제약학적으로 허용되는 염은 당업계에서 사용될 수 있는 염의 적합한 방법, 예를 들면, 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등으로 자유 염기를 처리하거나, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 말레인산, 숙신산, 만델린산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파 히드록시산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 술폰산, 예컨대 p-톨루엔술폰산 또는 에탄술폰산 등으로 자유 염기를 처리하는 것에 의해 제조될 수 있다.
- <116> 본 발명의 화합물이 산인 경우, 바람직한 제약학적으로 허용되는 염은 염의 적합한 방법, 예를 들면, 무기 염기 또는 유기 염기, 예컨대 아민(1차, 2차 또는 3차), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 등으로 자유 산을 처리하는 것에 의해 제조될 수 있다. 적합한 염들의 예시적인 예들은, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 아미노산, 예컨대 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 1차, 2차, 및 3차 아민, 및 시클릭 아민, 예컨대 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진으로부터 유도된 유기염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유도된 무기염을 포함한다.
- <117> "제약학적으로 허용되는"이라는 표현은 물질 또는 조성물이 제제를 포함하는 다른 성분들과 화학적 및/또는 독물학적으로 양립가능해야만 하고/하거나 그 물질 또는 조성물로 포유류를 치료한다는 것을 나타낸다.
- <118> 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 상이한 입체이성질체 형태들로 존재한다. 용어 "키랄"은 거울 상과 겹쳐지지 않는 성질을 가지는 분자를 의미하며, 용어 "비키랄"은 거울 상과 겹쳐지는 분자를 의미한다. 이들에 제한되는 것은 아니지만, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 회전장애이성질체, 및 이들의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물을 포함하는 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태가 본 발명의 일부를 형성한다고 의도된다. 용어 "입체이성질체"는 동일한 화학적 구성을 가지지만 공간 내에서의 원자 또는 기의 배열이 상이한 화합물들을 의미한다. "부분입체이성질체"는 2개 이상의 키랄 중심을 가지며 그 분자가 서로의 거울 상은 아닌 입체이성질체를 의미한다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 성질, 예를 들면, 용점, 비점, 분광 특성 및 반응성을 가진다. 부분입체이성질체들의 혼합물은 고해상도 분석 방법, 예컨대 전기영동 및 크로마토그래피 하에 분리될 수 있다. "거울상이성질체"는 서로의 거울 상이 겹쳐지지 않는 화합물의 2개의 입체이성질체를 의미한다. 본원에 사용된 입체화학 정의 및 규정은 일반적으로 문헌[S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York] 및 [Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]을 따른다. 다수의 유기 화합물들은 광학적으로 활성인 형태로 존재한다. 즉, 그들은 평면 편광의 평면을 회전시킬 수 있는 능력을 가진다. 광학적으로 활성인 화합물을 기술하는데 있어서, 접두사 D 및 L, 또는 R 및 S는 분자의 그 키랄 중심(들)에 관한 절대 배열을 나타내기 위해 사용된다. 접두사 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면 편광의 회전의 표시를 나타내기 위해 사용되며, 이때 (-) 또는 l은 화합물이 좌선성임을 의미한다. 접두사 (+) 또는 d가 붙은 화합물은 우선성이다. 주어진 화학 구조에 있어서, 이들 입체이성질체들은 그들이 서로의 거울 상이라는 점을 제외하고는 동일하다. 구체적인 입체이성질체는 또한 거울상이성질체로 불릴 수 있으며, 상기 이성질체들의 혼합물은 종종 거울상이성질체 혼합물로 불린다. 거울상이성질체들의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체로 불리며, 이는 화학 반응 또는 공정에 있어서 어떠한 입체선택 또는 입체특이성도 없는 경우 발생할 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는, 2개의 거울상이성질체 종들의 동몰량의 혼합물을 의미한다.
- <119> 또한, 본 발명은 모든 기하 이성질체 및 위치 이성질체를 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 혼입하는 경우, cis- 및 또는 trans-형태, 및 그들의 혼합물이 본 발명의 범위에 포함된다. 예를 들면, 피리미딘 및 피라진 고리의 N-산화로부터 유래되는 단일 위치 이성질체 및 위치이성질체들의 혼합물 둘 다가 또한 본 발명의 범위 내에 있다.
- <120> 본원에 나타난 구조들에 있어서, 염의 특정 키랄 원자의 입체화학이 구체화되지 않은 경우, 모든 입체이성질체들이 본 발명의 화합물로서 고려되고 포함된다. 특정 배열을 나타내는 굵은 썸메리 표시 또는 파선에 의해 입체화학이 구체화되는 경우, 입체이성질체도 또한 구체화되고 한정된다.
- <121> 본 발명의 화합물은 제약학적으로 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태 및 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 용매화된 형태 및 용매화되지 않은 형태 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다.

<122> 본 발명의 화합물은 상이한 호변이성질체 형태들로 존재할 수도 있으며, 모든 상기 형태들은 본 발명의 범위에 포함된다. 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호 전환될 수 있는 상이한 에너지를 가지는 구조 이성질체를 의미한다. 예를 들면, 양성자 호변이성질체(양성자성 호변이성질체라고도 알려짐)는 양성자의 이동에 의한 상호 전환, 예컨대 케토-에놀 및 이민-에나민 이성질체화를 포함한다. 원자가 호변이성질체는 일부 결합 전자들의 재구성에 의한 상호 전환을 포함한다.

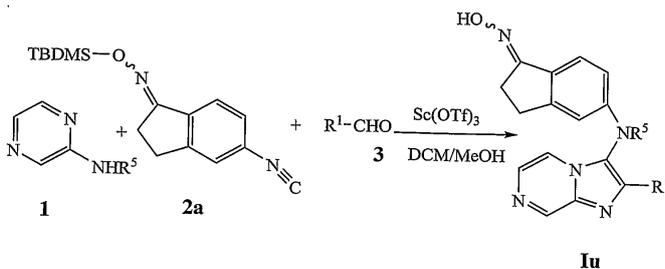
<123> 본 발명은 또한 본 발명의 동위원소 표지된 화합물들을 포함하는데, 이들은 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 가지는 원자에 의해 치환된다는 사실을 제외하고는 본원에 열거된 것들과 동일하다. 구체화된 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소들이 본 발명의 화합물 및 그 용도의 범위 내에서 고려된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 예시적인 동위원소들은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오르, 염소 및 요오드의 동위원소들, 예컨대 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I 및 ¹²⁵I를 포함한다. 본 발명의 특정 동위원소 표지된 화합물들(예를 들면, ³H 및 ¹⁴C로 표지된 것들)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용할 수 있다. 삼중수소화(즉, ³H) 및 탄소-14(즉, ¹⁴C) 동위원소는 그 제조의 용이함 및 검출가능성 때문에 유용하다. 또한, 무거운 동위원소, 예컨대 중수소(즉, ²H)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성으로부터 초래되는 특정 치료적 장점(예를 들면, 생체내 반감기 증가 또는 요구되는 복용량의 감소)을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 환경에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C 및 ¹⁸F는 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층 촬영에 유용하다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물들은 일반적으로 이하의 본원의 반응식들 및/또는 실시예들에 개시된 방법들과 유사한 방법에 의해, 동위원소 표지되지 않은 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환하는 것에 의해 제조될 수 있다.

<124> RAF 억제제 화합물의 합성

<125> 화학식 I의 화합물은 화학 분야, 특히 본원에 포함된 기술의 관점에서 주지된 과정과 유사한 과정을 포함하는 합성 경로를 통해 합성될 수 있다. 출발 물질은 일반적으로 알드리치 케미칼사(Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI)와 같은 상업적 공급처로부터 입수가 가능하거나, 또는 당업자에게 주지된 방법을 사용하여 쉽게 제조된다(예를 들어, 문헌 [Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N. Y. (1967-1999 ed.), or Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin] (참고물 포함; 이 또한 Beilstein 온라인 데이터베이스를 통해 이용가능함)에 일반적으로 기술된 방법에 따라 제조됨).

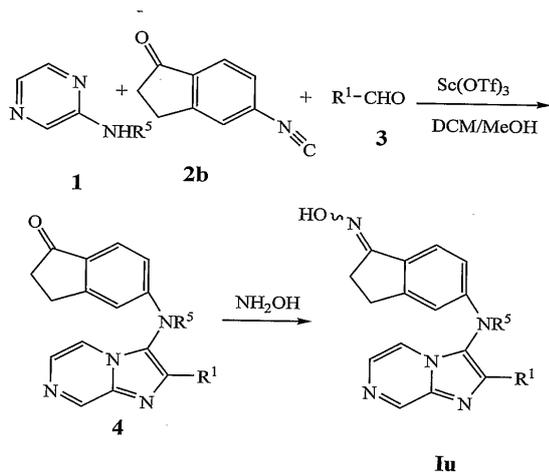
<126> 기술한 목적을 위해, 하기 나타낸 반응식 1 및 2는 본 발명의 화합물 뿐 아니라 주요 중간체의 가능한 합성 경로를 제공한다. 각각의 반응 단계의 보다 상세한 기재에 대해서는, 하기 실시예 단락을 참고하라. 당업자는 다른 합성 경로 또한 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 특정 출발 물질 및 시약을 하기 반응식에 나타내었고 하기에서 논의함에도, 다양한 유도체 및/또는 반응 조건을 제공하는 다른 출발 물질 및 시약으로 쉽게 대체될 수 있다. 또한, 하기 기술한 방법에 의해 제조된 많은 화합물이 당업자에게 주지된 통상적인 화학을 사용하여 본 개시의 관점에서 추가로 변형될 수 있다.

반응식 1



<127>

반응식 2



<128>

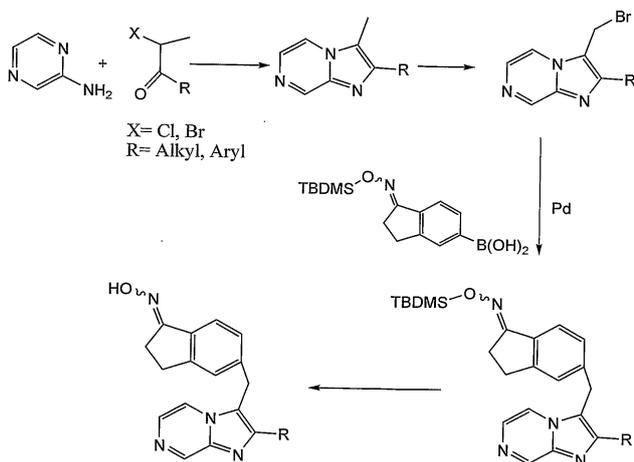
<129>

반응식 1 및 2에 나타난 화학식 Iu의 화합물의 일반적인 합성 과정은 적절한 피라진 (1), 이소니트릴 (2a 또는 2b) 및 알데히드 (3) 성분을 수반하는 [4+1] 고리화 반응을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Blackburn, C, et al., Tet. Letters, 39 (1998), 3635-3638] 및 [Groebke, K. and Mehlin, F., Synlet, (1998), 661-663] 참조). 원하는 옥심을 제공하기 위해 반응식 1에 나타난 옥심 유도체를 사용하거나, 또는 이미다조피라진 중간체 (4)가 히드록실아민으로의 처리를 통해 옥심 (Iu)로 전환되는 경우에는 반응식 2에 나타난 케톤 유도체를 사용하여 반응을 수행할 수 있다. 모든 화합물은 프로톤 NMR 및 MS에 의해 특징화된다.

<130>

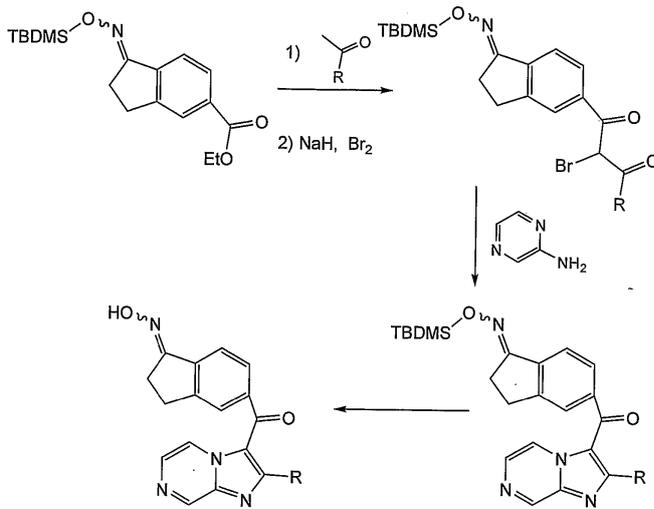
반응식 3 및 4는 본 발명의 화합물에 대한 또다른 경로를 보여준다. 알킬 또는 아릴 관능화된 알파-할로 케톤과 피라진 유도체와의 축합을 수행하여 2,3-치환된 이미다조피라진을 제조할 수 있다 (문헌 [Rimoli, M.G., et al., Eur. J. Med. Chem., 32 (1997), 195-203] 및 [Sablayrolles, C, et al., J Med. Chem., 27 (1984), 206-212] 참조). C3의 메틸기의 브롬화를 NBS를 사용하여 수행하여, 스즈끼(Suzuki) 타입 커플링 반응에서 브론산과 커플링되어 관능화된 이미다조피라진을 제조할 수 있는 중간체 브로마이드를 얻을 수 있다.

반응식 3



<131>

반응식 4



<132>

<133> 본 발명의 화합물의 제조에서, 중간체의 이격 관능기 (예를 들어, 1차 또는 2차 아민)의 보호가 필요할 수 있다. 이러한 보호의 요구는 이격 관능기의 성질 및 제조 방법의 조건에 따라 다양할 수 있다. 적합한 아미노-보호기 (NH-Pg)에는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐 (BOC), 벤질옥시카르보닐 (CBz) 및 9-플루오렌틸메틸렌옥시카르보닐 (Fmoc)이 포함된다. 이러한 보호의 필요성은 당업자에 의해 쉽게 결정된다. 보호기 및 이들의 용도에 대한 일반적인 기재에 대해서는, 문헌 [T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참고하라.

<134> 분리법

<135> 예시적 반응식 각각에서, 반응 생성물을 서로로부터 및/또는 출발 물질로부터 분리하는 것이 이로우 수 있다. 각각의 단계 또는 일련의 단계에서의 원하는 생성물이 당업계에 통상적인 기법에 의해 원하는 균질도로 분리되고/되거나 정제된다 (이하, 분리). 통상적으로, 이러한 분리는 다상 추출, 용매 또는 용매 혼합물로부터의 결정화, 증류, 승화 또는 크로마토그래피를 수반한다. 크로마토그래피는 예를 들어, 역상 및 정상; 크기 배제; 이온 교환; 고압, 중압 및 저압 액체 크로마토그래피 방법 및 기기; 소규모 분석; 모사 이동층 (SMB) 및 분취용 박막 또는 후막 크로마토그래피 뿐 아니라, 소규모 박막 및 플래시 크로마토그래피의 기법을 포함하는 임의의 수의 방법을 수반할 수 있다.

<136> 분리법의 또다른 계열은 선택된 시약으로 혼합물의 처리하여 원하는 생성물, 미반응된 출발 물질, 반응 부산물 등을 결합시키거나 또는 다르게 분리가능하게 만드는 것을 수반한다. 이러한 시약에는 활성탄, 분자체, 이온 교환매 등과 같은 흡착제 또는 흡수제가 포함된다. 별법으로, 시약은 염기성 물질의 경우에는 산일 수 있고, 산성 물질의 경우에는 염기성일 수 있으며, 향체, 결합 단백질, 크라운 에테르와 같은 선택적 킬레이트제, 액체/액체 이온 추출 시약(LIX) 등과 같은 결합 시약일 수 있다.

<137> 적절한 분리법의 선택은 포함되는 물질의 성질에 따른다. 예를 들어, 증류 및 승화에서의 비점 및 분자량, 크로마토그래피에서의 극성 관능기의 존재 또는 부재, 다상 추출의 산성 매질 및 염기성 매질에서의 물질의 안정성 등이 있다. 당업자는 원하는 분리를 가장 잘 달성하기 위한 기법을 적용할 것이다.

<138> 부분입체이성질체 혼합물은 당업자에게 주지된 방법, 예컨대 크로마토그래피 및/또는 분별 결정에 의해 이들의 물리 화학적 차이를 기준으로 이들 각각의 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 거울상이성질체 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄성 보조제 예컨대 키랄 알콜 또는 모셔(Mosher)의 산 클로라이드)과 반응시켜 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 상기 부분입체이성질체를 분리시켜, 각각의 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환(예를 들어, 가수분해)시킴으로써 분리될 수 있다. 또한, 본 발명의 몇몇 화합물은 회전장애이성질체 (예를 들어, 치환된 비아릴)일 수 있으며, 이 또한 본 발명의 일부로 여겨진다. 거울상이성질체는 또한 키랄 HPLC 컬럼의 사용을 통해 분리될 수 있다.

<139> 단일 입체이성질체, 예를 들어, 이의 입체이성질체가 실질적으로 없는 거울상이성질체는 광학 활성 분할 제제를 사용하는 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법을 사용하여 라세미 혼합물의 분할을 통해 얻을 수 있다

([Eliel, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]; [Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302]). 본 발명의 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 (1) 키랄 화합물을 사용하여 이온성 부분입체이성질체 염의 형성 및 분별 결정화 또는 다른 방법을 통한 분리, (2) 키랄 유도화 시약을 사용한 부분입체이성질체 화합물의 형성, 부분입체이성질체의 분리, 및 순수한 입체이성질체로의 전환, 및 (3) 키랄 조건 하에서 실질적으로 순수하거나 또는 풍부한 입체이성질체의 직접 분리를 포함하는, 임의의 적합한 방법을 통해 분리 및 단리될 수 있다. 문헌 ["Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993)]을 참고하라.

<140> 방법 (1)에서, 부분입체이성질체 염은 브루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리크닌, α-메틸-β-페닐에틸아민 (암페타민) 등과 같은 광학이성질체적으로 순수한 키랄 염기와, 카르복실산 및 술폰산과 같은 산성 관능기를 보유하는 비대칭 화합물과의 반응을 통해 형성될 수 있다. 부분입체이성질체 염은 분별 결정 또는 이온성 크로마토그래피를 통해 분리가 일어날 수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체의 분리에 있어, 키랄 카르복실산 또는 술폰산, 예컨대 캄포술폰산, 타르타르산, 만델산 또는 락트산의 첨가가 부분입체이성질체 염의 형성을 일으킬 수 있다.

<141> 별법으로, 방법 (2)에 의해서, 분할되는 기질이 키랄 화합물의 하나의 거울상이성질체와 반응하여 부분입체이성질체 쌍을 형성한다 (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). 부분입체이성질체 화합물은 비대칭 화합물을 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 유도화 시약, 예컨대 멘틸 유도체와 반응시킨 후, 부분입체이성질체를 분리시키고 가수분해시켜, 순수하거나 또는 풍부한 거울상이성질체를 수득함으로써 형성될 수 있다. 광학 순도의 결정 방법은 라세미 혼합물의 키랄 에스테르, 예컨대 멘틸 에스테르, 예를 들어, 염기의 존재하의 (-) 멘틸 클로로포르메이트, 또는 모셔 에스테르, α-메톡시-α-(트리플루오로메틸)페닐 아세테이트 (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165)를 제조하고, 2개의 회전장애 이성질체성 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 존재에 대한 NMR 스펙트럼을 분석하는 것을 수반한다. 회전장애 이성질체성 화합물의 안정한 부분입체이성질체는 정상 및 역상 크로마토그래피 후 회전장애 이성질체성 나프틸-이소퀴놀린의 분리법을 통해 분리 및 단리될 수 있다 (WO 96/15111). 방법 (3)에 의해서, 2개의 거울상이성질체의 라세미 혼합물은 키랄 고정상을 사용하는 크로마토그래피를 통해 분리될 수 있다 ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513:375-378). 풍부하거나 또는 순수한 거울상이성질체는 비대칭 탄소를 갖는 다른 키랄 분자를 구별하는데 사용되는 방법, 예컨대 광학 회전 및 원편광 이색성을 통해 구별될 수 있다.

<142> 화학식 I의 화합물의 투여

<143> 본 발명의 화합물은 치료되는 상태에 대해 적절한 임의의 경로를 통해 투여될 수 있다. 적절한 경로는 경구, 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 동맥내, 피내, 경막내 및 경막외 포함), 경피, 직장, 코, 국소 (흡착 및 설하 포함), 질내, 복강내, 폐내 및 비내를 포함한다. 국소적 면역억제 치료에 있어, 화합물은 이식 전에 이식편을 억제제로 관류시키거나 또는 다르게는 접촉시키는 것을 포함하는 병변내 투여를 통해 투여될 수 있다. 바람직한 경로는 예를 들어 수용자의 상태에 따라 다양할 수 있음이 인지될 것이다. 화합물이 경구 투여되는 경우, 이는 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 환제, 캡슐제, 정제 등으로 제제화될 수 있다. 화합물이 비경구 투여되는 경우, 이는 하기 기술된 바와 같은 제약상 허용되는 비경구 비히클을 사용하여 주사가능한 단위 투여형으로 제제화될 수 있다.

<144> 제약 제제

<145> 나타낸 바와 같이, 화학식 I의 화합물 및 이의 제약상 허용되는 염 및 프로드럭은 허혈성 사건, 암, 만성 신경퇴행, 통증, 편두통 및 심장비대로부터 야기되는 신경퇴행과 관련된 장애의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 따라서, 본 발명의 또다른 측면은 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 과증식 장애, 신경퇴행, 심장비대, 통증, 편두통 또는 신경외상성 질병 또는 사건의 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 나아가, 본 발명은 또한, 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 즉 제약 제제를 제공한다. 본 발명의 또다른 측면은 과증식 장애, 신경퇴행, 심장비대, 통증, 편두통 또는 신경외상성 질병 또는 사건에 의해 악화되거나 또는 야기된 인간 또는 다른 포유동물에서의 임의의 질병 상태의 예방적 또는 치료적 처리를 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 프로드럭의 용도를 제공한다.

<146> 본원에 정의된 신경외상성 질병/사건은 개방형 또는 침투형 두부 외상 (예컨대 수술에 의해 야기됨), 또는 폐쇄

형 두부 외상 손상 (예컨대 두부 영역에 대한 손상에 의해 야기됨)을 포함한다. 또한 허혈성 뇌졸중, 특히 뇌 영역에 대한 허혈성 뇌졸중, 일시적 허혈 공격 후 심장동맥 우회술 및 인지 저하 후 다른 일시적 허혈 상태가 상기 정의에 포함된다.

<147> 허혈성 뇌졸중은 보통 색전, 트롬비(thrombi), 또는 혈관의 국소적 아테롬성 폐쇄에 의해 특정 뇌 영역에의 불충분한 혈류 공급으로 생기는 국소 신경학적 장애로 정의될 수 있다. 이러한 영역에서의 스트레스 자극 (예컨대 무산소증), 산화환원 손상, 과도한 신경 흥분성 자극 및 염증성 시토킨의 역할이 밝혀졌고, 본 발명은 이러한 손상의 잠재적인 치료를 위한 수단을 제공한다. 이들과 같은 급성 손상에 대한 이용가능한 치료는 거의 없었다.

<148> 용어 "암" 및 "암성"은 통상적으로 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리학적 상태를 지칭하거나 또는 기술한다. "종양"은 1 이상의 암성 세포를 포함한다. 암의 예에는 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병 또는 림프성 악성종양이 비제한적으로 포함된다. 이러한 암의 보다 특별한 예에는 평편 세포 암 (예, 상피 평편 세포 암), 소세포 폐암, 비소세포 폐암 ("NSCLC"), 폐의 샘암종 및 폐의 편평 암종을 포함하는 폐암, 복막암, 간세포암, 위장관암을 포함하는 위암(gastric or stomach cancer), 췌장암, 아교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암(liver cancer), 방광암, 간암(hepatoma), 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 신장암(kidney or renal cancer), 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종 뿐 아니라, 두경부암이 포함된다.

<149> 용어 "치료하다" 및 "치료"는 원치않는 생리학적 변화 또는 장애, 예컨대 암의 발병 또는 분포를 역전시키거나, 예방하거나 또는 저감시키는(줄이는) 것을 목적으로 하는 치료적 조치 및 예방적(prophylactic or preventive) 조치 모두를 지칭한다. 본 발명의 목적에 있어, 이롭거나 또는 바람직한 임상 결과는 증상의 개선, 질병의 정도의 감소, 질병 상태의 안정화 (즉, 악화되지 않음), 질병 진행의 지연 또는 저감, 질병 상태의 완화 또는 경감, 및 진정 (부분적 또는 전체적으로)을 비제한적으로 포함하며, 이는 검출가능할 수도 있고, 또는 검출가능하지 않을 수도 있다. "치료"는 또한 치료를 받지 않았을 때의 예상 생존에 비해 연장된 생존을 의미할 수 있다. 치료의 필요를 위한 대상에는 이미 상태 또는 장애를 갖고 있는 대상 뿐 아니라, 상태 또는 장애를 갖기 쉬운 대상, 또는 상태 또는 장애가 예방되어야하는 대상이 포함된다. 따라서 용어 "치료하는", "치료하다," 또는 "치료는 예방적인(preventive) 치료, 즉, 예방(prophylactic) 및 경감(palliative) 치료를 모두 포함한다.

<150> 어구 "치료적 유효량"은 (i) 본원에 기술된 특정 질병, 상태, 또는 장애 중 1 이상의 증상을 치료하거나, 개선시키거나 또는 예방하는 화학식 I의 화합물의 양, (ii) 본원에 기술된 특정 질병, 상태, 또는 장애 중 1 이상의 증상을 감쇄, 완화, 또는 제거하는 화학식 I의 화합물의 양, 또는 (iii) 본원에 기술된 특정 질병, 상태, 또는 장애 중 1 이상의 증상의 발병을 예방하거나 또는 지연시키는 화학식 I의 화합물의 양을 의미한다. 암의 경우에, 화학식 I의 화합물의 치료적 유효량은 암 세포의 수의 감소; 종양 크기의 감소; 말단 기관에의 암 세포 침윤의 억제 (즉, 어느 정도의 저감, 바람직하게는 중지); 종양 전이의 억제 (즉, 어느 정도의 저감, 바람직하게는 중지); 종양 성장의 어느 정도 억제; 및/또는 암과 관련된 1 이상의 증상의 어느 정도 경감을 가능하게 한다. 화학식 I의 화합물이 암 세포의 성장을 예방시킬 수 있고/있거나 암 세포의 존재를 사멸시킬 수 있는 범위에서, 이는 세포증식억제성 및/또는 세포독성일 수 있다. 암 치료에 있어, 효과는 예를 들어, 질병 진행에 대한 시간 (TTP)를 평가하고/하거나 반응 속도 (RR)를 결정함으로써 측정될 수 있다.

<151> 통상적인 제제는 본 발명의 화합물과 담체, 희석제 또는 부형제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 담체, 희석제 및 부형제는 당업자에게 주지되어 있으며, 탄수화물, 왁스, 수용성 및/또는 팽윤성 중합체, 친수성 또는 소수성 물질, 겔라틴, 오일, 용매, 물 등과 같은 물질을 포함한다. 사용되는 특정 담체, 희석제 또는 부형제는 본 발명의 화합물이 적용되는 수단 및 목적에 따라 것이다. 용매는 일반적으로 당업자에게 의해 포유동물에 투여되기에 안전하다고 (GRAS) 인정된 용매를 기준으로 선택될 수 있다. 일반적으로, 안전한 용매는 물과 같은 무독성 수성 용매 및 수용성이거나 또는 물에 혼화성인 다른 무독성 용매이다. 적합한 수성 용매에는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 (예, PEG 400, PEG 300) 등 및 이들의 혼합물이 포함된다. 제제는 또한 1 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 에멀전화제, 현탁제, 보존제, 향산화제, 불투명제, 유통화제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 향수 제제, 향미제 및 약물 (즉, 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물)의 우아한 외관을 제공하기 위한 다른 공지된 첨가제 또는 제약 제품 (즉, 약제)의 제조 보조제를 포함할 수 있다.

<152> 제제는 통상적인 용해 및 혼합 과정을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 벌크 약물 물질 (즉, 본 발명의 화합물) 또는 화합물의 안정화된 형태 (예를 들어, 시클로덱스트린 유도체와의 착물 또는 다른 공지된

착물화제)를 상기 기술된 1 이상의 부형제의 존재하에 적합한 용매에 용해시킨다. 본 발명의 화합물은 통상적으로는 용이하게 조절가능한 약물의 투여형을 제공하여 환자가 처방된 요법에 순응할 수 있도록 하는 제약 투여 형으로 제제화된다.

- <153> 적용을 위한 제약 조성물 (또는 제제)는 약물의 투여에 사용되는 방식에 따라 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 배포를 위한 용품에는 적절한 형태의 제약 제제가 들어있는 용기가 포함된다. 적합한 용기는 당업자에게 주지되어 있으며, 병 (플라스틱 및 유리), 사세, 앰플, 플라스틱 백, 금속 실린더 등과 같은 물질을 포함한다. 용기는 또한 포장물의 내용물에서의 부주의한 접근을 막기 위해 함부로 조작할 수 없는 조립물을 포함한다. 또한, 용기에는 용기의 내용물을 기술하는 라벨이 들어있다. 라벨은 또한 적절한 경고 문구를 포함할 수 있다.
- <154> 본 발명의 화합물의 제약 제제는 다양한 투여 경로 및 투여 유형에 대해 제조될 수 있다. 예를 들어, 원하는 순도를 갖는 화학식 I의 화합물은 동결건조된 제제, 밀링된 분말 또는 수용액 형태로 제약상 허용되는 희석제, 담체, 부형제 또는 안정화제와 임의로 혼합될 수 있다 (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.). 적절한 pH의 상온에서, 원하는 순도로, 생리학상 허용되는 담체, 즉, 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독성인 담체와 혼합함으로써 제제화를 수행할 수 있다. 제제화의 pH는 화합물의 특정 용도 및 농도에 주로 의존하는데, 약 3 내지 약 8의 범위일 수 있다. pH 5에서의 아세테이트 완충액 중의 제제화가 적합한 실시태양이다.
- <155> 본원에서 사용되는 억제제 화합물은 바람직하게는 무균이다. 특히, 생체내 투여에 사용되는 제제는 무균이어야만 한다. 이러한 무균화는 무균 여과막을 통해 여과시킴으로써 쉽게 수행된다.
- <156> 화합물은 통상적으로 고체 조성물, 동결건조된 제제 또는 수용액으로서 저장될 수 있다.
- <157> 본 발명의 제약 조성물은 우수한 의학적 관행과 일치하는 양식, 즉, 투여량, 투여 농도, 투여 스케줄, 투여 과정, 투여 비하일 및 투여 경로로 제제화되고, 조제되어, 투여될 것이다. 본 단락에서 고려되는 요인에는 치료되는 특정 장애, 치료되는 특정 포유동물, 각각의 환자의 임상적 상태, 장애의 원인, 제제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 계획, 및 의학 전문인에게 공지된 다른 요인이 포함된다. 투여되는 화합물의 "치료 유효량"은 이러한 고려사항에 의해 지배될 것이며, 응혈 인자 매개된 질병의 예방, 개선 또는 치료에 필요한 최소량이다. 이러한 양은 바람직하게는 숙주에 독성이 있거나 또는 숙주를 출혈에 상당히 민감하게 만드는 양보다 적다.
- <158> 일반적인 계획안에서, 용량 당 비경구로 투여되는 억제제의 초기 제약적 유효량은 약 0.01-100 mg/환자 체중 kg/일의 범위, 즉, 약 0.1 내지 20 mg/환자 체중 kg/일의 범위일 것이며, 사용되는 화합물의 통상적인 초기 범위는 0.3 내지 15 mg/kg/일이다.
- <159> 허용가능한 희석제, 담체, 부형제 및 안정화제는 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독성이며, 완충제, 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레솔); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 리신; 모노사카라이드, 디사카라이드 및 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 포함하는 다른 탄수화물; 킬레이트제 예컨대 EDTA; 당 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 반대이온 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예, Zn-단백질 착물); 및/또는 비이온성 계면활성제 예컨대 TWEEN™, PLURONICS™ 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다. 활성 제약 성분은 예를 들어, 코아세르베이션 기법 또는 계면 중합에 의해 제조된 미세캡슐에 (예를 들어, 각각 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-미세캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 미세캡슐), 또는 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포솜, 알부민 미세구, 미세에멀전, 나노입자 및 나노캡슐) 또는 매크로에멀전에 봉합될 수 있다. 이러한 기법은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 기술되어 있다. 리포솜은 약물 (예컨대 본원에 개시된 Raf 억제제로서의 약물 및 임의로는 화학요법제)의 포유동물에의 전달에 유용한 다양한 유형의 지질, 인지질 및/또는 계면활성제로 구성된 작은 소포이다. 리포솜의 성분은 통상적으로 생물학적 막의 지질 배열과 유사한 이중층 형태로 배열된다.
- <160> 화학식 I의 화합물의 서방형 제제가 제조될 수 있다. 적합한 서방형 제제의 예에는 매트릭스가 성형품, 예를 들어, 필름 또는 미세캡슐의 형태인 화학식 I의 화합물을 포함하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스가

포함된다. 서방형 매트릭스의 예에는 폴리에스테르, 히드로겔 (예를 들어, 폴리(2-히드록시에틸메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐알콜)), 폴리락티드 (미국 특허 3,773,919), L-글루탐산과 감마-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체 예컨대 LUPRON DEPOT™ (락트산-글리콜산 공중합체 및 루프롤라이드 아세테이트로 구성된 주사가능한 미세구) 및 폴리-D(-)-3-히드록시부티르산이 포함된다.

- <161> 제제에는 본원에 상세하게 기술된 투여 경로에 적합한 제제가 포함된다. 제제는 통상적으로 단위 투여형으로 존재할 수 있으며 약학 분야에 주지된 임의의 방법을 통해 제조될 수 있다. 기법 및 제제는 일반적으로 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)]에 나타나있다. 이러한 방법에는 활성 성분을 1 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 결합시키는 단계가 포함된다. 일반적으로 제제는 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘다와 균일하고 친밀하게 결합시킨 후, 필요하다면 제품으로형상화함으로써 제조된다.
- <162> 경구 투여에 적합한 화학식 I의 화합물의 제제는 각각 소정량의 화학식 I의 화합물을 포함하는 환제, 캡슐제, 카세제 또는 정제와 같은 분리된 유닛으로 제조될 수 있다.
- <163> 활성 성분을 적합한 기계에서 분말 또는 과립과 같은 유동성이 없는 형태로 압착시키고, 임의로는 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합시킴으로써 압착 정제를 제조할 수 있다. 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말 활성 성분의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 성형된 정제를 제조할 수 있다. 정제는 임의로는 코팅되거나 또는 글자가 새겨질 수 있으며(score), 임의로는 그로부터 활성 성분의 서방형 방출 또는 제어 방출되도록 제제화된다.
- <164> 정제, 트로키제, 로젠지제, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립제, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐제, 예를 들어, 젤라틴 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르제는 경구 사용을 위해 제조될 수 있다. 경구 사용을 위한 화학식 I의 화합물의 제제는 제약 조성물의 제조를 위한 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 포함하는 1 이상의 제제를 함유하여, 미감이 좋은 제제를 제공할 수 있다. 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 무독성 제약상 허용되는 부형제와의 혼합물로 포함하는 정제가 이용가능하다. 이러한 부형제에는 예를 들어, 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 갈슘 포스페이트 또는 나트륨 포스페이트; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크가 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나 또는 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시키기 위해 미세캡슐화를 포함하는 공지된 기법으로 코팅되어 보다 긴 시간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께 사용할 수 있다.
- <165> 눈 또는 다른 외부 기관, 예를 들어, 입 및 피부의 치료를 위해, 제제는 예를 들어 0.075 내지 20% w/w의 양의 활성 성분(들)을 포함하는 국소 연고 또는 크림으로 적용되는 것이 바람직하다. 연고로 제제화되는 경우, 활성 성분은 파라핀-혼화성 연고 기재 또는 물-혼화성 연고 기재와 함께 사용될 수 있다. 별법으로, 활성 성분은 수중유 크림 기재와 함께 크림으로 제제화될 수 있다.
- <166> 바람직하게는, 크림 기재의 수성상은 다가 알콜, 즉, 2개 이상의 히드록실기를 갖는 다가 알콜 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG 400을 포함함) 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제제는 바람직하게는 피부 또는 다른 작용 영역을 통한 활성 성분의 흡수 또는 침투를 향상시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 진피 침투 향상제의 예에는 디메틸 술폭시드 및 관련 유사체가 포함된다.
- <167> 본 발명의 에멀전의 오일상은 공지된 방식으로 공지된 성분으로부터 구성될 수 있다. 이러한 상은 단지 에멀전 화제만을 포함할 수 있으나, 바람직하게는 1 이상의 에멀전화제와 지방 또는 오일의 혼합물 또는 지방과 오일 둘다와의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 친수성 에멀전화제가 안정화제로 작용하는 친유성 에멀전화제와 함께 포함된다. 오일과 지방 둘다를 포함하는 것 또한 바람직하다. 안정화제(들)를 갖거나 또는 이들이 없는 에멀전화제(들)은 소위 에멀전화 왁스로 구성되며, 오일 및 지방을 갖는 왁스는 크림 제제의 오일 분산상을 형성하는 소위 에멀전화 연고 기재로 구성된다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 에멀전화제 및 에멀전 안정화제에는 Tween® 60, Span® 80, 세토스테아릴 알콜, 벤질 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트 및 나트륨 라우릴 술페이트가 포함된다.
- <168> 본 발명의 수성 현탁액은 활성 물질을 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합물로 포함한다. 이러한 부형

제에는 현탁화제, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 포비돈, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 검 트라가칸트 및 검 아카시아, 및 분산제 또는 습윤제 예컨대 천연 발생 포스포티드 (예, 락티닌), 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물 (예, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜과의 축합 생성물 (예, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥시드와 지방산 및 핵시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물 (예, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)가 포함된다. 수성 현탁액은 또한 1 이상의 보존제 예컨대 에틸 또는 n-프로판 p-히드록시벤조에이트, 1 이상의 착색제, 1 이상의 향미제 및 1 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 포함할 수 있다.

- <169> 화학식 I의 화합물의 제약 조성물은 무균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액과 같은 무균 주사가 가능한 제제의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 또는 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 방법에 따라 제제화될 수 있다. 무균 주사가 가능한 제제는 또한 무독성 비경구 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 무균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있거나 또는 동결건조된 분말로 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는, 물, 링거액, 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 무균 고정유 또한 용매 또는 현탁매로서 통상적으로 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 임의 브랜드의 고정유 (합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드 포함)가 사용될 수 있다. 나아가, 올레산과 같은 지방산 또한 주사가 가능한 제제에 사용될 수 있다.
- <170> 단일 투여형의 제조를 위해 담체 물질과 결합될 수 있는 활성 물질의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 모드에 따라 다양할 것이다. 예를 들어, 인간에게의 경구 투여를 위한 시간-방출 제제는 총 조성물 중 약 5에서 약 95% (중량:중량)까지로 다양할 수 있는 담체 물질의 적절하고 통상적인 양과 배합된 약 1 내지 1000 mg의 활성 물질을 포함할 수 있다. 제약 조성물은 투여를 위해 용이하게 측정가능한 양을 제공하도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 정맥 주입을 위한 수용액은 적합한 부피를 속도의 약 30 mL/hr로 주입시킬 수 있기 위해, 용액 ml 당 약 3 내지 500 µg의 활성 성분을 포함할 수 있다.
- <171> 비경구 투여에 적합한 제제는 항산화제, 완충제, 정균제 및 제제를 목적하는 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 포함할 수 있는 수성 및 비수성 무균 주사 용액; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 무균 현탁액을 포함한다.
- <172> 눈의 국소 투여에 적합한 제제는 활성 성분이 적합한 담체, 특히 활성 성분을 위한 수성 용매에 용해되거나 현탁된 눈 점적제를 포함한다. 활성 성분은 이러한 제제에서 바람직하게는 0.5 내지 20%, 유리하게는 0.5 내지 10%, 특히 약 1.5% w/w로 존재한다.
- <173> 입의 국소 투여에 적합한 제제는 향미 기재, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중의 활성 성분을 포함하는 로젠지제; 불활성 기재 예컨대 겔라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중의 활성 성분을 포함하는 파스틸제; 및 적합한 액체 담체 중의 활성 성분을 포함하는 구강세정제를 포함한다.
- <174> 직장 투여를 위한 제제는 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 기재를 갖는 좌제로서 존재할 수 있다.
- <175> 폐내 또는 코 투여에 적합한 제제는 0.1 내지 500 µm (0.1 내지 500 µm 범위의 입도 (0.5, 1, 30 µm, 35 µm 등과 같이 증가하는 µm)를 포함함) 범위의 입도를 갖는데, 이는 콧구멍을 통한 빠른 흡입을 통해 투여되거나 또는 입을 통한 흡입을 통해 투여되어 폐포낭에 도달한다. 적합한 제제는 활성 성분의 수용액 또는 유성 용액을 포함한다. 에어로졸 또는 건조 분말 투여에 적합한 제제는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있으며 하기 기술된 장애의 치료 또는 예방에 사용되는 상술한 화합물과 같은 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다.
- <176> 질내 투여에 적합한 제제는 활성 성분 이외에 적절한 것으로 당업계에 공지된 담체를 포함하는 페서리, 탐폰, 크림제, 겔제, 페이스트제, 포움제, 또는 분무 제제로 존재할 수 있다.
- <177> 제제는 단위-투여 또는 다중-투여 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알에 포장될 수 있으며, 사용 직전에 주사를 위해 무균 액체 담체, 예를 들어, 물의 첨가만이 요구되는 동결건조된(freeze-dried/lyophilized) 조건에 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기 기술된 종류의 무균 분말, 과립제 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투여형 제제는 본원에서 상기 열거한 바와 같은 활성 성분의 1일 용량 또는 단위 1일 하위-용량 또는 이들의 적절한 분획물을 포함하는 것이다.
- <178> 본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 1 이상의 활성 성분을 그에 따른 수의학적 담체와 함께 포함하는 수의학 조성물을 제공한다. 수의학 담체는 조성물의 투여 목적에 유용한 물질이며, 다르게는 수의학 분야에서 불활성

이거나 또는 허용가능하며 활성 성분과 상용성인 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있다. 수의학 조성물은 비경구, 경구 또는 임의의 다른 바람직한 경로를 통해 투여될 수 있다.

<179> 병용 요법

<180> 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용 가능한 유도체는 단독으로 또는 상기 언급된 증상의 치료를 위한 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 구체적으로, 화학식 I의 화합물은 복합 제약 제제 또는 병용 요법으로서의 투여 요법으로 항-과다증식성 특성을 갖거나 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)의 치료에 유용한 제2 화합물과 조합될 수 있다. 복합 제약 제제 또는 투여 요법의 제2 화합물은 바람직하게는 서로 악영향을 주지 않도록 화학식 I의 화합물에 상보적인 활성을 갖는다. 이러한 분자는 적절하게는 의도되는 목적에 유효한 양으로 조합물에 존재한다.

<181> 병용 요법은 동시 또는 순차 투여 요법으로서 투여될 수 있다. 순차적으로 투여될 경우, 조합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 병용 투여는 개별 제제 또는 단일 제약 제제를 사용한 동시투여, 및 임의의 순서로 순차 투여하는 것을 포함하며, 바람직하게는 활성 성분 둘 다 (또는 모두)가 그들의 생물학적 활성을 동시에 발휘하는 시기가 있다.

<182> 임의의 상기 동시투여된 제제의 적절한 투여량은 현재 사용되는 양이며, 새롭게 확인된 제제 및 다른 화학요법 제제 또는 치료의 조합된 작용 (상승작용)에 기인하여 감소될 수 있다.

<183> 병용 요법은 "상승작용"을 제공할 수 있으며, "상승적인", 즉, 함께 사용되는 활성 성분이 화합물을 개별적으로 사용하는 것으로 인한 효과의 총합보다 클 경우 달성되는 상승적인 효과가 입증될 수 있다. 상승적 효과는 활성 성분이 (1) 공동-제제화되고, 조합된 단위 투여 제제로 동시에 투여 또는 전달되거나; (2) 개별 제제로서 교대로 또는 병행하여 전달되거나; (3) 일부 다른 투여 방법에 의한 경우에 달성될 수 있다. 교대 요법으로 전달될 경우, 상승적 효과는 화합물이, 예를 들어, 별개의 주사기로 상이한 주사에 의해 순차적으로 투여 또는 전달될 경우 달성될 수 있다. 일반적으로, 교대 요법 동안에는 각각의 활성 성분의 유효 투여량은 순차적으로, 즉 연속하여 투여되는 반면, 병행 요법에서는 2종 이상의 활성 성분의 유효 투여량이 함께 투여된다.

<184> 특정 실시태양에서, 항암 요법에서 화학식 I의 화합물은 다른 화학요법제, 호르몬 또는 항체 제제와 조합될 수 있을 뿐만 아니라 외과적 치료 및 방사선요법과도 조합될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따르는 병용 요법은 1종 이상의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용 가능한 유도체의 투여 및 하나 이상의 다른 암 치료 방법의 사용을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따르는 병용 요법은 1종 이상의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용 가능한 유도체 및 1종 이상의 다른 약리학적 활성 화학요법제의 투여를 포함한다. 이들은 기존 및 장래의 화학요법제를 포함한다. 화학식 I의 화합물(들) 및 다른 제약 활성 화학요법제(들)은 단일 제약 조성물로 함께 또는 개별적으로 투여될 수 있고, 개별적으로 투여되는 경우에는 동시에 또는 임의의 순서로 연속하여 투여될 수 있다. 이러한 순차적 투여는 짧은 시간차 또는 긴 시간차를 둘 수 있다. 화학식 I의 화합물(들) 및 다른 제약 활성 화학요법제(들)의 양, 및 상대적 투여 타이밍은 목적하는 조합된 치료 효과가 달성되도록 선택될 것이다.

<185> 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용 가능한 유도체와 조합에 유용할 수 있는 제약 활성 화학요법제는 하기의 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

<186> 1) 세포 주기 특이적 항종양제, 이의 비제한적 예로서, 디테르페노이드, 예컨대, 파클리탁셀 및 그의 유사체 도세탁셀; 튜블린 억제제, 예컨대 탁소/탁산 또는 빈카 알칼로이드, 예컨대, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 비노렐빈; 에피포도필로톡신, 예컨대, 에토포시드 및 테니포시드; 플루오로피리미딘, 예컨대, 5-플루오로우라실 및 플루오로데옥시우리딘; 대사길항물질, 예컨대, 알로푸리놀, 플루다라빈, 메토틱세이트, 클라드라빈, 시타라빈, 메르캅토프린, 겐시타빈 및 티오구아닌; 및 캄프토테신, 예컨대, 9-아미노 캄프토테신, 이리노테칸, 토포테칸 및 7-(4-메틸피페라지노-메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20-캄프토테신의 다양한 광학 형태;

<187> (2) 세포독성 화학요법제, 이의 비제한적 예로서, 알킬화제, 예컨대 멜팔란, 클로람부실, 시클로포스파미드, 메클로레타민, 핵사메틸멜라민, 부술판, 카르무스틴, 로무스틴, 다카르바진 및 니트로소우레아스; 항종양 항생제, 예컨대, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신, 블레오마이신 및 미트라마이신; 및 백금 배위결합 복합체, 예컨대, 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴; 및

<188> (3) 기타 화학요법제, 이의 비제한적 예로서, 항에스트로겐, 예컨대, 타목시펜, 토레미펜, 탈록시펜, 드롤로시펜 및 요오독시펜; 프로그에스트로겐, 예컨대, 메게스트롤 아세테이트; 아로마타제 억제제, 예컨대, 아사나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 및 엑세메스탄; 항안드로겐, 예컨대, 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드 및 시프록세

론 아세테이트; LHRH 효능제 및 길항제, 예컨대, 고세렐린 아세테이트 및 루프롤리드, 테스토스테론 5.알파.-디히드로리덕타제 억제제, 예컨대 피나스테리드; 메탈로프로테이나제 억제제, 예컨대, 마리마스타트; 항프로게스트로겐; 미토산트론, 1-아스파라기나제, 우로키나제 플라스미노겐 활성화인자 수용체 기능 억제제; 억제제 또는 c-kit 및 bcr/abl 티로신 키나제, (예컨대, 글리벡), 면역요법제, 면역컨주게이트, 시토킨 (예컨대, IL-2, IFN 알파 및 베타), 중앙 백신 (수지상 세포 백신을 포함함), 탈리도마이드, COX-2 억제제, 글루코코르티코이드 (예컨대, 프레드니손 및 테카드론), 방사선증감제 (예컨대, 테마졸라미드), 성장 인자 기능 억제제, 예컨대, 간세포 성장 인자의 기능 억제제; erb-B2, erb-B4, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 및 혈소관 유래 성장 인자 수용체 (PDGFR); 혈관형성 억제제, 예컨대, 에프린 수용체의 기능 억제제 (예컨대, EphB4), 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 및 안지오펜이에틴 수용체 (Tie1 및 Tie2); 및 기타 키나제 억제제, 예컨대, CDK2 및 CDK4의 억제제.

<189> 항종양제는 세포-주기 특이적 방식으로, 즉, 상(phase) 특이적이고, 세포 주기의 특정 시기에서 작용하거나, DNA에 결합하고, 비 세포-주기 특이적 방식으로, 즉, 비-세포 주기 특이적으로 다른 기전에 의해 작용하여 항종양 효과를 유도할 수 있다.

<190> 화학식 I의 화합물의 대사물

<191> 또한, 본 명세서에 기재된 화학식 I의 화합물의 생체내 대사 생성물이 본 발명의 범위에 포함된다. "대사물"은 특정 화합물 또는 그의 염의 체내 대사를 통해 생성되는 약리학적 활성 생성물이다. 이러한 생성물은, 예를 들어 투여되는 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 탈아미드화, 에스테르화, 탈에스테르화, 효소적 절단 등으로부터 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 그의 대사 생성물이 수득되기에 충분한 시간 동안 포유동물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 화합물을 포함하여, 화학식 I의 화합물의 대사물을 포함한다.

<192> 대사 생성물은 전형적으로 본 발명의 화합물의 방사선 표지된 동위 원소 (예를 들어, ¹⁴C 또는 ³H)를 제조하여, 이것을 검출가능한 용량(예를 들어, 약 0.5 mg/kg 초과)으로 비경구적으로 동물, 예컨대, 래트, 마우스, 기니피그, 원숭이 또는 인간에 투여하고, 대사가 일어나기에 충분한 시간(전형적으로 약 30 초 내지 30 시간)이 경과한 후, 소변, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 그의 전환된 생성물을 단리시킴으로써 확인된다. 이들 생성물은 표지화되었기 때문에 용이하게 단리된다(다른 것은 대사물 중 남아있는 에피토프와의 결합이 가능한 항체를 사용함으로써 단리된다). 대사물 구조는 통상적인 방식, 예를 들어, MS, LC/MS 또는 NMR 분석에 의해 측정된다. 일반적으로, 대사물의 분석은 당업자에게 잘 알려진 통상적인 약물 대사 연구와 동일한 방법으로 수행된다. 대사물이 생체내에서 달리 확인되지 않는 한, 대사물은 본 발명의 화합물의 치료 용량에 대한 진단적 분석에 유용하다.

<193> 제조품

<194> 본 발명의 다른 실시태양에서, 상기 언급된 질환의 치료에 유용한 물질을 함유하는 제품 또는 "키트"가 제공된다. 하나의 실시태양에서, 키트는 화학식 I의 조성물을 포함하는 용기를 포함한다. 키트는 또한 용기 상에 또는 그와 결합된 라벨 또는 제품 설명서(package insert)를 포함할 수 있다. 용어 "제품 설명서"는 해당 치료 제품의 적응증, 용량, 투여량, 투여, 금기사항 및/또는 사용상 주의에 대한 정보를 포함하는, 치료제 제품의 상업적 포장에 관례상 포함되는 지침서를 지칭할 때 사용된다. 적절한 용기로는, 예를 들어, 병, 바이알, 주사기, 블리스터 팩 등이 포함된다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로부터 제조될 수 있다. 용기는 증상을 치료하는 데 효과적인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제제를 담고 있으며, 무균 채취구를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘에 의해 천공 가능한 마개를 갖는 정맥 주사 용액 백 또는 바이알일 수 있다). 라벨 또는 제품 설명서는 암과 같은 선택적 증상을 치료하는데 사용되는 조성물을 나타낸다. 하나의 실시태양에서, 라벨 또는 제품 설명서는 비정상적인 세포 성장으로 인한 질환을 치료하는데 사용될 수 있는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 나타낸다. 또한, 라벨 또는 제품 설명서는 치료받을 환자가 질환, 예컨대, 과다증식성 질환, 신경변성, 심장비후, 동통, 편두통 또는 신경외상 질환 또는 증상을 갖는 대상임을 나타낼 수 있다. 라벨 또는 제품 설명서는 또한 다른 질환을 치료하는데 사용될 수 있는 조성물을 나타낼 수 있다. 이와 별도로, 또는 추가적으로, 제조 품은 제약상 허용 가능한 완충액, 예컨대 주사용 정균수(BWFI), 포스페이트-완충된 염수, 링거 용액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이것은 또한 다른 완충액, 희석제, 충전제, 바늘 및 주사기를 포함하는 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질을 포함할 수 있다.

<195> 키트는 또한 화학식 I의 화합물, 및, 존재하는 경우, 제2 제약 제제의 투여에 대한 지시 사항을 포함한다. 예

를 들어, 키트가 화학식 I의 화합물 및 제2 제약 제제를 포함하는 경우, 키트는 또한 제1 및 제2 제제를 필요로 하는 환자에게 대한 이들의 동시적, 순차적 또는 개별적 투여에 관한 지시 사항을 포함할 수 있다.

<196> 다른 실시태양에서, 키트는 화학식 I의 화합물의 고체 경구용 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐의 전달을 위해 적절하다. 이러한 키트는 바람직하게는 다수의 단위 투여량을 포함한다. 이러한 키트는 그들의 의도된 사용 순서로 배향된 투여량을 갖는 카드를 포함할 수 있다. 이러한 키트의 예는 "블리스터 팩"이다. 블리스터 팩은 포장 산업에서 잘 알려져 있으며, 제약상 단위 투여 형태를 포장하는데 널리 사용된다. 바람직한 경우, 예를 들어, 수, 리터 또는 다른 표시의 형태, 또는 치료 스케줄에서 지정된 날이 표시된 달력 삽입물을 사용하여, 투여량이 투여될 수 있는 기억 보조기가 제공될 수 있다.

<197> 하나의 실시태양에 따라, 제조품은 (a) 내부에 화학식 I의 화합물을 함유하는 제1 용기; 및 임의로는 (b) 항과 다중식 활성이 있는 제2 화합물을 포함하는 제2 제약 제제를 함유하는 제2 용기를 포함할 수 있다. 이와 별도로, 또는 추가적으로, 제조품은 또한 제약상 허용 가능한 완충액, 예컨대 주사용 정균수(BWFI), 포스페이트-완충된 염수, 링거 용액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제3 용기를 포함할 수 있다. 이것은 또한 다른 완충액, 희석제, 충전제, 바늘 및 주사기를 포함하는 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질을 포함할 수 있다.

<198> 키트가 화학식 I의 조성물 및 제2 치료제를 포함하는 또 다른 특정 실시태양에서, 키트는 개별 조성물을 함유하기 위한 용기, 예컨대, 분리된 병 또는 분리된 포일 패키지를 포함할 수 있으나, 개별 조성물은 또한 단일의 분리되지 않은 용기내에 함유될 수도 있다. 전형적으로, 키트는 개별 성분의 투여에 대한 지시 사항을 포함한다. 키트 형태는 개별 성분이 바람직하게 상이한 투여 형태로 투여되는 경우(예를 들어, 경구 및 비경구), 상이한 투여 간격에 투여되는 경우, 또는 조합물의 각 성분의 역가 측정이 주치의에 의해 요구되는 경우에 특히 유리하다.

<199> 생물학적 평가

<200> B-Raf 돌연변이 단백질 447-717 (V600E)을 Hsp90과 복합체화된 카페인 단백질 Cdc37과 공동-발현시켰다[참조: Roe et al (2004) Cell 116:87-98; Stancato et al (1993) J. Biol. Chem. 268:21711-21716].

<201> 샘플에서 Raf의 활성의 측정은 다수의 직접적 및 간접적 검출 방법에 의해 가능하다 (미국 특허 공보 제 2004/082014호). 인간 재조합 B-Raf 단백질의 활성은 미국 특허 공보 제2004/127496 및 WO 03/022840에 따라, 방사성 표지된 포스페이트의 B-Raf의 공지된 생리학적 기질인 재조합 MAP 키나제 (MEK)에의 혼입의 분석에 의해 시험관내에서 평가할 수 있다. V600E 전장(full-length) B-Raf의 활성/억제는 [γ -³³P]ATP로부터 FSBA-변형된 야생형 MEK로의 방사성 표지된 포스페이트의 혼입을 측정함으로써 평가할 수 있다 (실시에 8).

<202> Raf 활성의 적절한 방법은 샘플의 성질에 의존한다. 세포에서, Raf의 활성은 한편으로는 세포에서 발현된 Raf의 양에 의해 측정되며, 다른 한편으로는 활성화된 Raf의 양에 의해 측정된다. Raf 단백질, 특히 B-Raf 단백질을 코딩하는 유전자의 전사의 활성화는, 예를 들어, Raf mRNA의 양을 측정함으로써 수행될 수 있다. 선행 기술 표준방법으로는, 예를 들어, DNA 칩 혼성화, RT-PCR, 프라이머 연장 및 RNA 보호를 들 수 있다. 또한, 각각의 Raf 유전자(들)의 전사의 유도 또는 억제를 기초로 한 Raf 활성의 측정은 또한 Raf 프로모터를 적합한 수용체 유전자 구조물에 커플링시킴으로써 수행될 수 있다. 적합한 수용체 유전자의 예는 클로람페니콜 트랜스퍼라제 유전자, 녹색 형광성 단백질 (GFP) 및 그의 변이체, 루시페라제 유전자 및 레닐라(Renilla) 유전자이다. 그러나, Raf 단백질의 발현의 증가의 검출은 또한 단백질 수준에 대해 수행될 수 있으며, 이러한 경우, 단백질의 양은, 예를 들어 Raf 단백질에 대한 항체에 의해 검출된다. 그러나, Raf 단백질의 활성의 변화는 또한 단백질의 증가된 또는 감소된 인산화 또는 탈인산화에 대해 억제될 수 있다. 예를 들어, B-Raf 키나제는 599Thr 및 602Ser 잔기의 인산화에 의해 조절된다 [참조: Zhang B. H. and Guan K. L. (2000) EMBO J. 19:5429]. B-Raf 단백질의 인산화의 변화는, 예를 들어, 인산화된 트레오닌 또는 세린에 대한 항체에 의해 검출될 수 있다.

<203> Raf 단백질이 트레오닌/세린 키나제이기 때문에, Raf 단백질의 활성은 또한 그의 효소적 활성에 의해 측정될 수 있다. 단백질 MEK는, 예를 들어, B-Raf의 기질이며, MEK의 인산화의 정도는 샘플에서 B-Raf 활성의 측정을 가능하게 한다. 동일하게, Raf 단백질의, 예를 들어, MBP와 같은 다른 기질 및 Raf에 의해 특이적으로 인산화되는 펩티드의 인산화 [참조: Sa1H et al. (1999) Anticancer Res. 19:731-740]; Bondzi et al. (2000) Oncogene 19:5030-5033]는 각각의 활성을 측정하는데 사용될 수 있다. Raf가 일련의 키나제가 각각 상위의 키나제에 의해 인산화 및 활성화되는 단일 캐스케이드의 일부이기 때문에, Raf의 활성은 또한 Raf에 하위인 각각의 키나제의 인산화 정도를 평가함으로써 측정될 수 있다. 이러한 소위 맵(map) 키나제 경로는 다른 특징 중에서도 또한 전사 인자의 특이적 활성화를 유발하고, 이에 따라 유전자의 전사적 활성화를 일으켜, Raf의 활성은

상기 표적 유전자의 활성을 측정함으로써 간접적으로 측정될 수 있다.

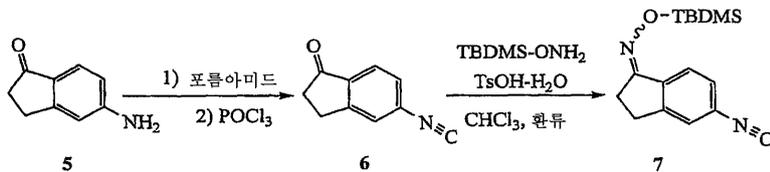
<204> 표 1에 열거된 예시적인 화합물을 제조하고, 그의 B-Raf 결합 활성 및 종양 세포에 대한 시험관내 활성에 대해 특성화하고 분석하였다. B-Raf 결합 활성의 범위는 1 nM 미만 내지 약 10 μM이었다. 본 발명의 특정 예시적인 화합물은 10 nM 미만의 B-Raf 결합 활성 IC₅₀을 가졌다. 본 발명의 특정 화합물은 세포-기반 활성, 즉, IC₅₀ 값이 100 nM 미만인 B-Raf 표적 키나제의 활성화된 돌연변이체를 발현하는 세포를 가졌다.

실시예

<205> 본 발명을 설명하기 위하여, 하기 실시예가 포함된다. 그러나, 이러한 실시예는 본 발명을 제한하지 않으며, 단지 본 발명의 실시 방법을 설명하기 위한 것이라는 것을 이해하여야 한다. 당업자라면 기재되어 있는 화학 반응을 용이하게 변경하여 본 발명의 수많은 다른 Raf 억제제가 제조될 수 있다는 것을 인식할 것이고, 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법이 본 발명의 범주에 포함되는 것으로 간주된다. 예를 들어, 본 발명에 따른 예시되지 않은 화합물의 합성은 당업자에게 자명한 변경에 의해, 예를 들면 간섭기를 적절하게 보호함으로써, 기재되어 있는 것 이외에 당업계에 공지된 다른 적절한 시약을 사용함으로써, 및/또는 반응 조건의 통상적인 변경을 통해 성공적으로 수행할 수 있다. 다르게는, 본 명세서에 기재되어 있거나 또는 당업계에 공지된 다른 반응이 본 발명의 다른 화합물을 제조하기 위해 적용가능성이 있는 것으로 이해될 것이다.

<206> **실시예 1**

<207> 이소니트릴 옥심의 일반적인 제조



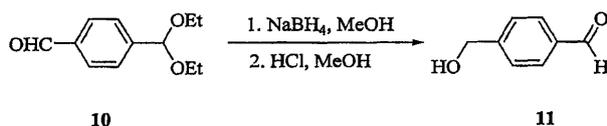
<208> 단계 A: 5-아미노-2,3-디히드로인덴-1-온(5) 및 부틸 포르메이트 (5 당량)의 혼합물을 밤새 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 오일로 농축시켰으며, 이는 정치시켰을때 곧 고형화되었다. 조 물질 [N-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)포름아미드 (15.00 g, 73 mmol)]을 냉각된 (0°C) THF (300 mL) 및 트리에틸아민 (81 mL, 582 mmol) 중에 현탁시켰다. 여기에, POCl₃ 6.6 mL (1 당량)을 서서히 가하였다. 2 시간 후 HPLC 한 결과, 거의 완전하게 전환되었음이 나타났다. 조 반응 혼합물을 실리카겔에 가하고, 농축시키고 (욕 온도를 약 25°C에서 유지시킴), 농축 혼합물을 실리카 컬럼 상에 로딩하였다. 생성물을 DCM (100%)로 용출시켜 5-이소시아노-2,3-디히드로인덴-1-온 (6)을 수득하였다.

<209>

<210> 단계 B: 5-이소시아노-2,3-디히드로인덴-1-온 (6) (3.00 g, 19.1 mmol)을 100 mL CHCl₃ 중에서 1.4 당량의 O-(tert-부틸디메틸실릴)히드록실아민 (3.94 g, 26.7 mmol) 및 TsOH-H₂O (0.363 g, 1.91 mmol)와 합하고, 밤새 환류 가열하였다. TLC한 결과, 소량의 남아있는 출발 물질 및 옥심 이성질체에 상응하는 2개의 비극성 점이 나타났다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 갈색 반고체를 수득한 후, 즉시 DCM이 있는 실리카 컬럼 상에 로딩시키고, 1% MeOH/DCM으로 용출시킴으로써 정제하여, 5-이소시아노-2,3-디히드로인덴-1-온 O-tert-부틸디메틸실릴 옥심(7) 4.1g (75%)을 수득하였다.

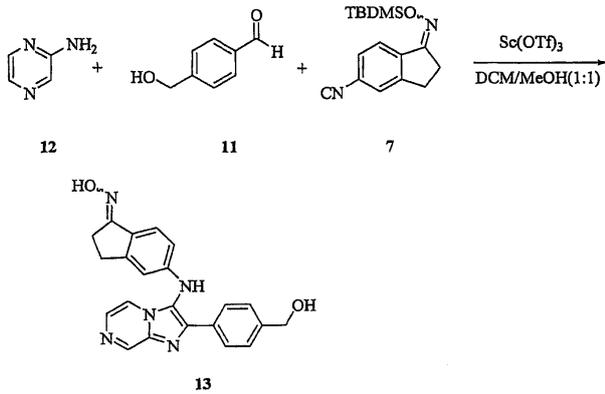
<211> **실시예 2**

<212> 5-(2-(4-(히드록시메틸)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-3-일아미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 옥심 (13)의 제조



<213> 단계 A: MeOH (50 mL) 중 4-(디에틸옥시메틸)벤즈알데히드 (5.2 g, 24 mmol) 의 냉각된 (0°C) 용액에 NaBH₄ (0.93 g, 24mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. MeOH를 제거하고, 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물로 희석하였다. 수층을 DCM (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 오일을 MeOH (50 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 여기에, 에테르 중 2N HCl (10.0

mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 두었다. MeOH를 제거하고, 조 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 상에서 EtOAc/헥산 (3:7)로 용출시킴으로써 정제하여, 무색 오일로서 4-(히드록시메틸)벤즈알데히드 (11)를 2.92 g을 수득하였다.



<215>

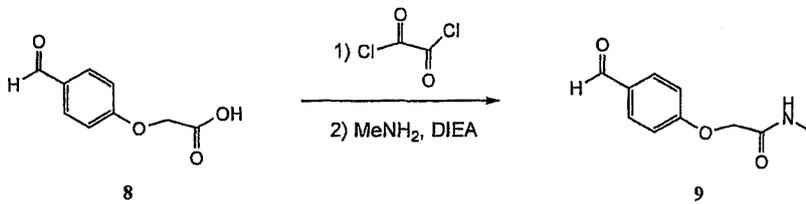
<216> 단계 B: 피라진-2-아민 (12) (0.10 g, 1.1 mmol)을 4-(히드록시메틸)벤즈알데히드 (11) 0.21 g (1.3 mmol) 및 Sc(OTf)₃ (0.053 g, 0.11 mmol)와 합하고, 혼합물을 DCM/MeOH (1:1) 중에 용해시키고, 1 시간 동안 교반하였다. 여기에, 5-이소시아노-2,3-디히드로인덴-1-온 O-tert-부틸디메틸실릴 옥심 (7) 0.310 g (1.1 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 두었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 상에서 DCM, DCM/MeOH (50:1) 및 DCM/MeOH (25:1)로 용출시킴으로써 정제하여, 목적 생성물(13) 0.175 g을 수득하였다. MS (APCI) m/z 386.0 (M+1).

<217>

실시예 3

<218>

2-(4-(3-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일아미노)이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페녹시)-N-메틸아세트아미드 (14)의 제조



<219>

<220> 단계 A: 2-(4-(포르밀페녹시)아세트산)을 0°C에서 DCM 20 mL 중에 현탁시키고, DMF 0.5 mL를 가한 후, 염화 옥살릴을 적가하였다. 가스 발생이 정지하고 용액이 균질화될 때까지 용액을 교반하면서 실온에 이르도록 하였다. 조 산염화물을 함유하는 용액을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 DCM 중에 재현탁시키고, 0°C로 냉각시키고, 메틸아민 및 DIEA를 가하였다. 혼합물을 12 시간에 걸쳐 교반하면서 실온에 이르도록 하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 5% HCl 내로 주입하고, EtOAc로 3회 세척한 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진한 갈색 오일로 농축시킨 후, DCM/MeOH를 사용하는 컬럼으로 정제하여 희백색 고체로서 2-(4-(포르밀페녹시)-N-메틸아세트아미드 (9)를 수득하였다. NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ = 9.9 (1H, s), 7.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.6-6.5 (1H, BS), 4.54 (2H, s), 2.93 (3H, d, J = 4.7 Hz).

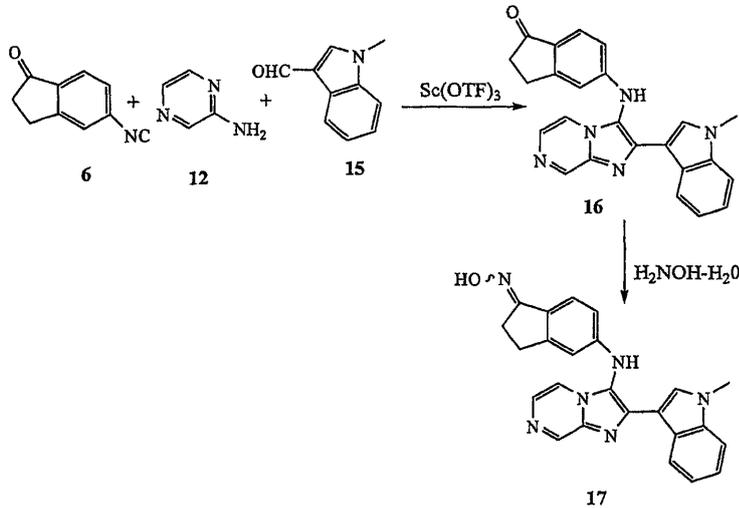
<221>

<222> 단계 B: 피라진-2-아민 (12) (1.1 당량), 2-(4-(포르밀페녹시)-N-메틸아세트아미드 (9) (1.1 당량) 및 촉매량의 Sc(OTf)₃의 혼합물을 1:1 DCM/MeOH 2 mL 중에서 실온에서 30분 동안 교반하였다. 여기에, 5-이소시아노-2,3-디히드로인덴-1-온 O-tert-부틸디메틸실릴 옥심 (1 당량)을 1:1 DCM/MeOH 중 2 mL 용액으로 가하고, 혼합물을 실

온에서 18 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (용해를 돕기 위해 소량의 메탄올을 가함) 중에 용해시키고, 잔류물을 1-5% MeOH/EtOAc + 1% NH₄OH를 사용하는 컬럼으로 정제시켰다. 목적 생성물 (14)을 밝은 황색 고체로서 단리시켰다. MS (APCI) m/z 443.1 (M+1).

<223> 실시예 4

<224> 5-(2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일아미노)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-온 옥심 (17)의 제조

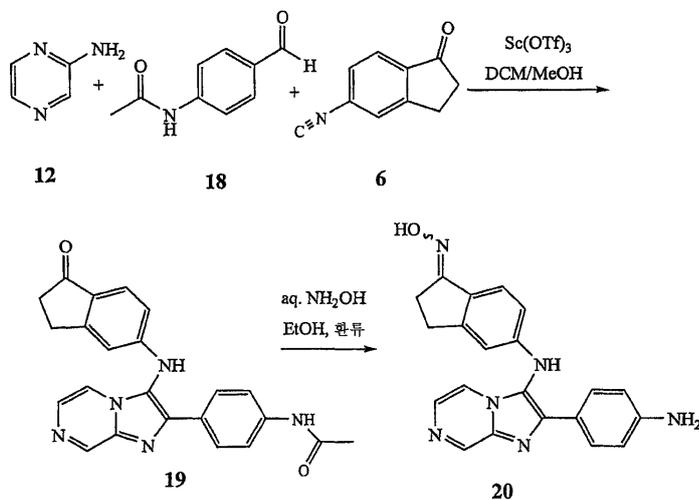


<225>
 <226> 단계 A: 5-이소시아노-2,3-디히드로인텐-1-온 (6) (60.0 mg, 379 μmol)을 DCM/MeOH 중에서 피라진-2-아민 (12) (36.1 mg, 379 μmol), 1-메틸-1H-인돌-3-카르보알데히드 (15) (60.4 mg, 379 μmol) 및 Sc(OTf)₃ (18.7 mg, 37.9 μmol)와 합하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 2% MeOH/EtOAc를 사용하는 실리카에 의해 정제하여, 5-(2-(1-메틸-1H-인돌-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-3-일아미노)-2,3-디히드로인텐-1-온 (16)을 수득하였다. MS (APCI) m/z (M+1)

<227> 단계 B: 케톤 (16)을 1:1 EtOH/H₂O 20 mL 중에 현탁시키고, 과량의 수성 H₂NOH (2 mL)과 함께 환류 가열하였다. 6 시간 후, TLC한 결과, 반응이 완료되었음이 나타났고, 이는 LCMS에 의해 확인되었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 분별 깔대기로 옮기고, EtOAc와 물 사이에 추출시켰다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 황색 고체로 농축시켰다. 2% MeOH/EtOAc를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피를 사용하여 정제를 수행하였다. 목적 생성물 (17)을 단리시켰다 (수율 13%).

<228> 실시예 5

<229> 5-(2-(4-아미노페닐)이미다조[1,2-a]피라진-3-일아미노)-2,3-디히드로-1H-인텐-1-온 옥심 (20)의 제조



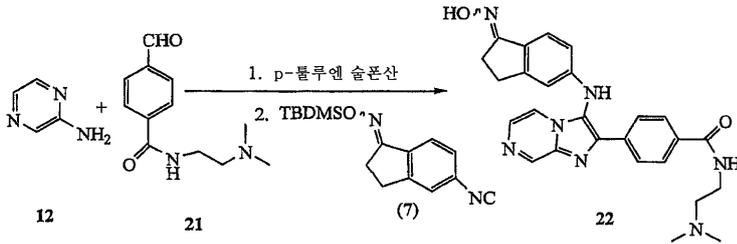
<230>
 <231> 단계 A: 피라진-2-아민 (12) (0.060 g, 0.63 mmol), 2-(4-포르밀페녹시)-N-메틸아세트아미드 (18) (0.12 g,

0.76 mmol) 및 Sc(OTf)₃ (0.031 g, 0.063 mmol)을 DCM/MeOH (1:1) 중에 용해시키고, 1 시간 동안 교반시켰다. 여기에, 5-이소시아노-2,3-디히드로인덴-1-온 (6) (0.100 g, 0.63 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 두었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 상에서 DCM, DCM/MeOH (50:1), DCM/MeOH (25:1)로 용출시킴으로써 정제하여, 오렌지색 고체로서 N-(4-(3-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일아미노)이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐)아세트아미드 (19) 0.111 g을 수득하였다. MS (APCI) m/z 398.2 (M+1).

<232> 단계 B: 아세트아미드 (19) (0.108 g, 0.26 mmol)와 히드록실 아민 (50 중량%, 2.0 mL)의 혼합물을 EtOH (5 mL) 중에서 48 시간 동안 환류시켰다. 생성된 황색 침전물을 여과하여 수합하고, MeOH 및 DCM으로 세척하여 목적 생성물 (20) 0.040 g을 수득하였다. MS (APCI) m/z 371.2 (M+1).

<233> **실시예 6**

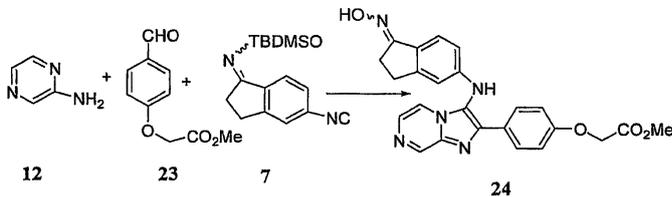
<234> N-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-(3-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일아미노)이미다조[1,2-a]피라진-2-일)벤즈아미드 (22)의 제조



<235> 피라진-2-아민 (12) (0.05 g, 0.52 mmol, 1.0 당량), N-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-포르밀벤즈아미드 (21) (0.12 g, 0.52 mmol, 1.0 당량) 및 톨루엔 술폰산 (0.12 g, 0.65 mmol, 1.25 당량)의 혼합물을 2 mL 1:1 MeOH/DCM 중에서 실온에서 45분 동안 교반하였다. 여기에, 1 mL 1:1 DCM/MeOH 중 5-이소시아노-2,3-디히드로인덴-1-온 0-tert-부틸디메틸실릴 옥심 (7) (0.150 g, 0.52 mmol, 1.0 당량)을 가한 후, 촉매량의 Sc(OTf)₃를 가하였다. 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC한 결과, 생성물 (10% MeOH/EtOAc, 1% NH₄OH)이 나타났다, 이는 MS 및 LC/MS에 의해 확인되었다. 물 (0.5 mL)을 가한 후, 고체 중탄산나트륨을 가하였다. 용액을 30분 동안 교반한 다음, 고체 황산나트륨을 가하였다. 1시간 후에 반응 혼합물을 여과하고, 황색 고체로 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척한 후, 건조시키고, DCM-MeOH를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 목적 생성물 (22)을 황색 고체로서 단리시켰다. MS (APCI) m/z 470.1 (M+1).

<237> **실시예 7**

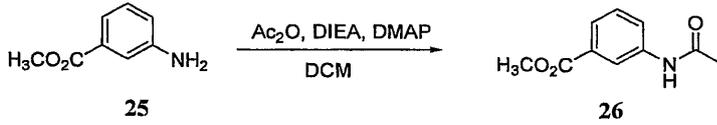
<238> 메틸 2-(4-(3-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일아미노)이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페녹시)아세테이트 (24)의 제조



<239> 1:1 DCM/MeOH 1 mL 용액에, 피라진-2-아민 (12) (0.0498 g, 0.524 mmol), 메틸 2-(4-포르밀페녹시)아세테이트 (23) (0.102 g, 0.524 mmol) (산 및 트리메틸실릴 디아조메탄으로부터 제조함) 및 촉매 Sc(OTf)₃를 가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, DCM/MeOH 1 mL 중 (E)-5-이소시아노-2,3-디히드로인덴-1-온 0-tert-부틸디메틸실릴 옥심 (7) (0.150 g, 0.524 mmol)을 가한 다음, 추가로 12 시간 동안 교반하였다. TFA (2 방울)를 반응물에 가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨을 가함으로써 TFA를 켜친 후, 황산나트륨 및 소량의 실리카겔을 가하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 미리 적신 컬럼 (1% MeOH/DCM) 상에 로딩하고, 1-4% MeOH/DCM+ 1% NH₄OH로 용출시켰다. 화합물 (24)를 맑은 황색 고체로서 단리시켰다. MS (APCI) m/z 444.2 (M+1).

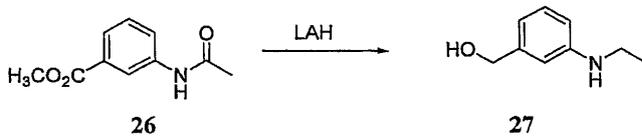
<241> 실시예 8

<242> 5-(2-(3-(에틸아미노)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-3-일아미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 옥심 (31)의 제조



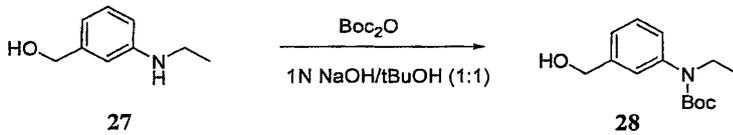
<243>

<244> 단계 A: 메틸 3-아미노벤조에이트 (25) (5.0 g)를 DCM (120 mL) 중에서 DIEA (7.5 mL) 및 Ac₂O (3.7 mL)와 합하였다. DMAP를 이 용액에 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 층들을 분리시켰다. 유기층을 CHCl₃로 희석시키고, 순차적으로 1N NaOH, 1N HCl, 물 및 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 분홍색 고체로서 화합물 (26) (5.5 g, 수율 86%)을 수득하였다.



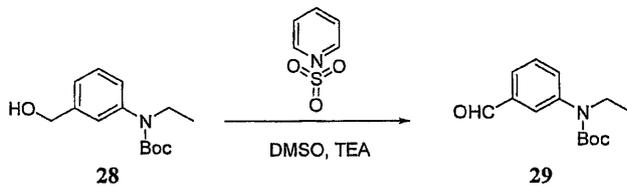
<245>

<246> 단계 B: THF 중 메틸 3-아세트아미도벤조에이트 (26) (1.5 g)의 용액을 LAH (THF 중 1M 용액 30 mL)로 처리하고, 50°C로 밤새 가열하였다. 용액을 냉욕에서 냉각시키고, 순차적으로 물 (1.1 mL), 15% NaOH (1.1 mL) 및 물 (3.3 mL)로 조심스럽게 켄칭하였다. 침전물을 여과하고, DCM으로 헹구었다. 조 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피 (50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 갈색 오일로서 생성물 (27) (941 mg, 80%)을 수득하였다.



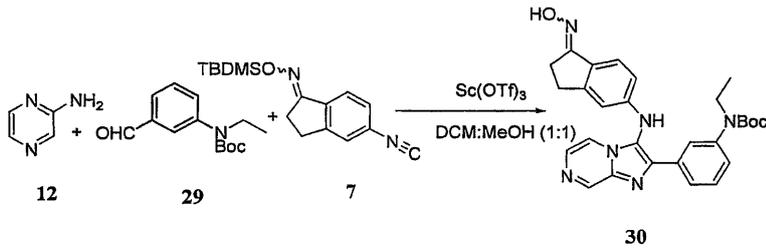
<247>

<248> 단계 C: t-BuOH (6 mL) 및 Boc₂O (1.33 g, 1.1 당량) 중 (3-(에틸아미노)페닐)메탄올 (27) (838 mg)의 용액에 1N NaOH (1.1 당량, 6.09 mL)를 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 백색 침전물을 여과해 내고, 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 여액에 물을 가하고, 유기층을 수합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 후 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 한 후, 밝은 오렌지색 오일로서 생성물 (27) (825 mg, 59%)을 수득하였다.



<249>

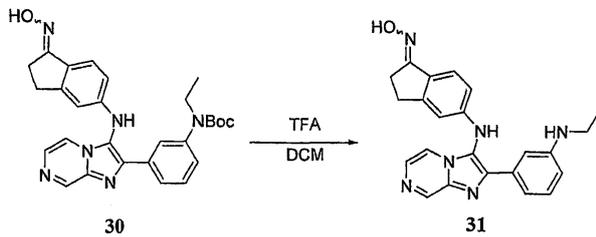
<250> 단계 D: DMSO 및 DCM의 1:1 v/v 혼합물 (14 mL) 중 tert-부틸 에틸(3-(히드록시메틸)페닐)카르바메이트 (28) (793 mg) 및 TEA (2.0 mL)의 용액에 황 트리옥시드-피리딘 (1.8 g)을 0°C에서 일시에 가하였다. 반응물을 0°C에서 1 시간 동안 교반한 다음, 에테르로 희석하고, 순차적으로 물, 포화 시트르산, 물 및 염수로 세척하였다. 합한 수층을 EtOAc로 1회 추출하고, 합한 유기물을 가하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (20% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 황색 오일로서 생성물 (691 mg, 88%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.0 (s, 1 H), 7.73 (m, 2 H), 7.52 (m, 2 H), 3.76 (q, 2H), 1.42 (s, 9 H), 1.19 (t, 3H).



<251>

<252>

단계 E: 1:1 DCM:MeOH (4 mL) 중 아미노피라진 (12) (38 mg) 및 tert-부틸 에틸(3-포름일페닐)카르바메이트 (29) (105 mg)의 혼합물을 촉매량의 Sc(OTf)₃ (17 mg)와 함께 실온에서 1 시간 동안 진탕하였다. 순수한 5-이소시아노-2,3-디히드로인덴-1-온 O-tert-부틸디메틸실릴 옥심 (7) (113 mg)을 반응 혼합물에 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물질을 회전 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 섹-팩 (Sep-Pak) 컬럼 (100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 조 생성물 (30)을 수득하고, 다음 단계에서 바로 사용하였다.



<253>

<254>

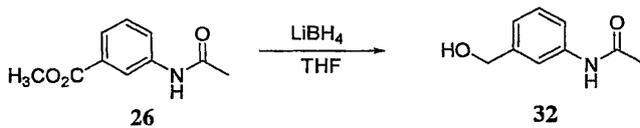
단계 F: Tert-부틸 에틸(3-(3-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일아미노)이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐)카르바메이트 (30) (81 mg)을 병용에서 DCM (2 mL) 중에 용해시켰다. 여기에, TFA (2 mL)를 가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 휘발물질을 회전 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 DCM으로 희석시키고, TEA로 염기성화 하였다. 휘발물질을 회전 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서 생성물 (31) (61 mg, 94%)을 수득하였다. MS (pos-APCI)이 M+1=399.2를 나타냄.

<255>

실시예 9

<256>

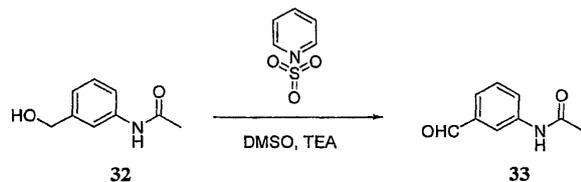
N-(3-(3-1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일아미노)이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐)아세트아미드 (34)의 제조



<257>

<258>

단계 A: 메틸 3-아세트아미도벤조에이트 (26) (2.0 g)를 THF (30 mL) 중에 용해시켰다. LiBH₄ (THF 중 2.0 M 용액 50 mL)의 용액을 가하고, 반응물을 50°C로 밤새 가열한 다음, 병용에서 냉각시키고, 1N HCl로 조심스럽게 킨칭하였다. 이어서, 조 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 층들을 분리하고, 유기층을 컬럼 크로마토그래피 (100% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체로서 생성물 (32) (872 mg, 51%)을 수득하였다

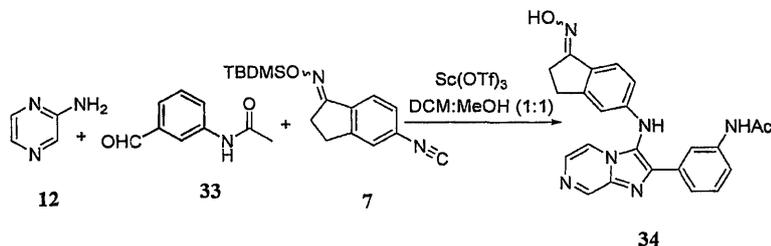


<259>

<260>

단계 B: DMSO 및 DCM의 1:1 v/v 혼합물 (12 mL) 중 N-(3-(히드록시메틸)페닐)아세트아미드 (32) (872 mg) 및 TEA (3.3 mL)의 용액에 황 트리옥시드-피리딘 (2.9 g)을 0°C에서 일시에 가하였다. 반응물을 0°C에서 1 시간 동안 교반한 후, 에테르로 희석하고, 순차적으로 물, 포화 시트르산, 물 및 염수로 세척하였다. 합한 수층을

EtOAc로 4회 추출하고, 수합한 유기층을 가하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (75% EtOAc/헥산)에 의해 무색 유리질 (761 mg, 88%)를 수득하였다. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): 10.0 (s, 1 H), 8.0 (s, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H).



<261>

<262>

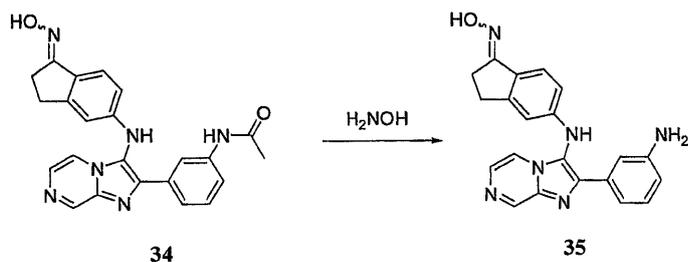
단계 C: 아미노피라진 (12) (54 mg) 및 N-(3-포르밀페닐)아세트아미드 (33) (109 mg)을 1:1 DCM:MeOH (4 mL) 중에서 촉매량의 Sc(OTf)₃ (36 mg)와 합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 진탕한 후, 순수한 5-이소시아노-2,3-디히드로인덴-1-온 O-tert-부틸디메틸실릴 옥심 (7) (160 mg)을 가한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발물질을 회전 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 DCM로 희석하고, 실리카겔 크로마토그래피 (5% MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 (34)을 수득하였다.

<263>

실시예 10

<264>

5-(2-(3-아미노페닐)이미다조[1,2-a]피라진-3-일아미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 옥심 (35)의 제조



<265>

<266>

N-(3-(3-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일아미노)이미다조[1,2-a]피라진-2-일)페닐)아세트아미드 (34) (83 mg)을 EtOH (10 mL) 중에 용해시키고, 물 (5 mL) 중 50 중량% H₂NOH 용액으로 처리하였다. 용액을 100°C에서 밤새 환류시켰다. 휘발물질을 회전 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물 (35)을 수득하였다. MS (pos-APCI)는 M+1=371.2를 나타내었다.

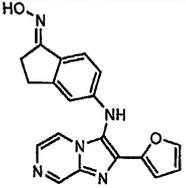
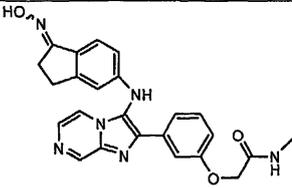
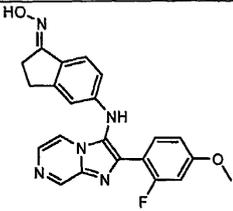
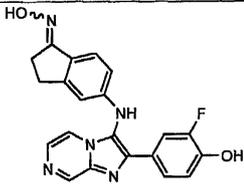
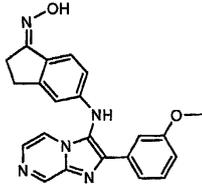
<267>

표 1에 나타난 하기 화합물은 상기한 방법을 사용하여 제조하였다. 옥심 기하학이 나타나있지만, 화합물 36 내지 119의 옥심 잔기는 E 또는 Z 이성질체, 또는 이 둘의 혼합물로서 존재할 수 있다.

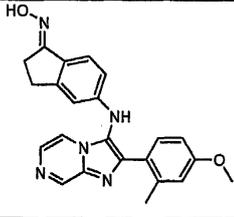
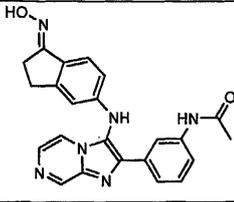
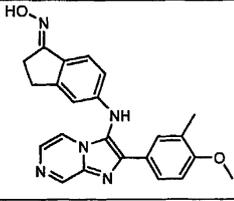
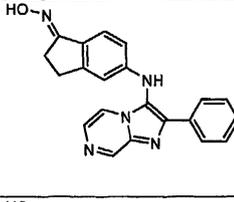
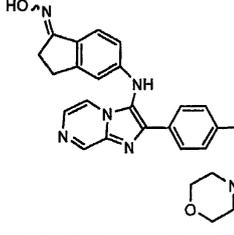
표 1

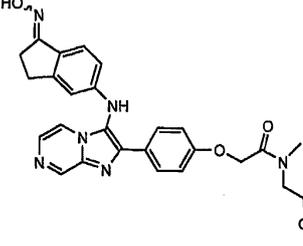
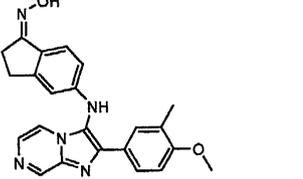
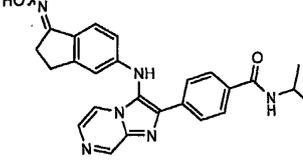
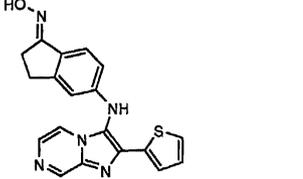
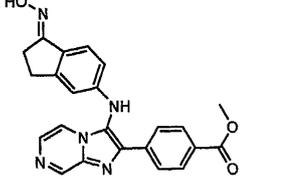
화합물 #	구조	분자량	화학식	MS APCI, m/z, m+1
36		456.496	C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₃	457.3
37		429.428	C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₄	430.2
38		371.392	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₂	372.2
39		428.443	C ₂₃ H ₂₀ N ₆ O ₃	457.3

<268>

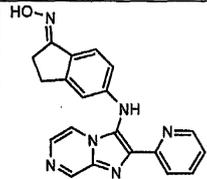
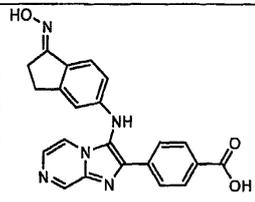
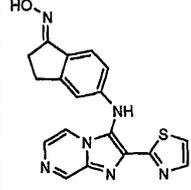
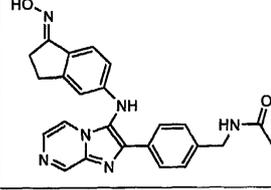
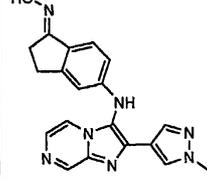
40		345.355	$C_{19}H_{15}N_5O_2$	346.1
41		442.47	$C_{24}H_{22}N_6O_3$	443.1
42		403.409	$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	404.3
43		389.382	$C_{21}H_{16}FN_5O_2$	390.1
44		385.419	$C_{22}H_{19}N_5O_2$	386

<269>

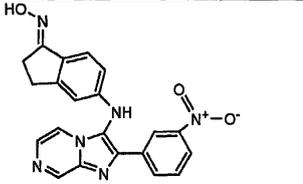
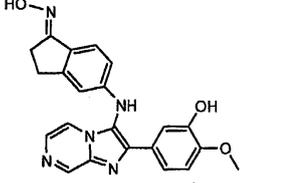
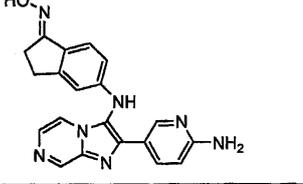
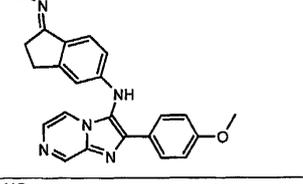
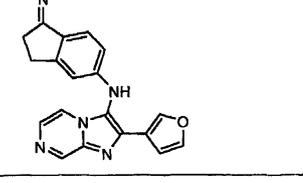
45		399.445	$C_{23}H_{21}N_5O_2$	400.2
46		412.444	$C_{23}H_{20}N_6O_2$	413.1
47		399.445	$C_{23}H_{21}N_5O_2$	400.2
48		412.444	$C_{23}H_{20}N_6O_2$	413.1
49		498.533	$C_{27}H_{26}N_6O_4$	499.2

50		500.549	$C_{27}H_{28}N_6O_4$	501.2
51		399.445	$C_{23}H_{21}N_5O_2$	400.1
52		440.497	$C_{25}H_{24}N_6O_2$	441
53		361.42	$C_{19}H_{15}N_5OS$	362.1
54		413.429	$C_{23}H_{19}N_5O_3$	414.1

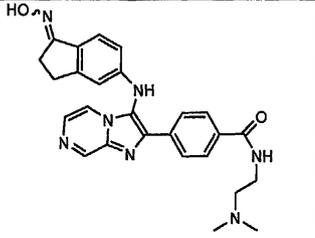
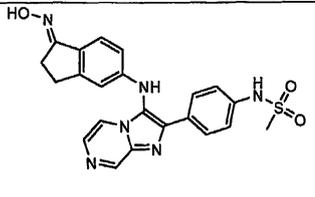
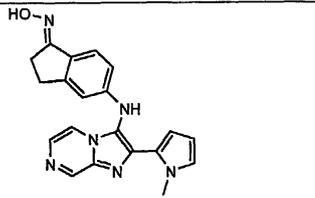
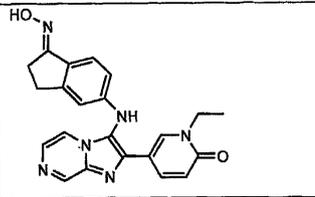
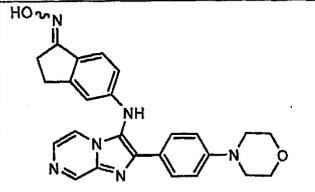
<271>

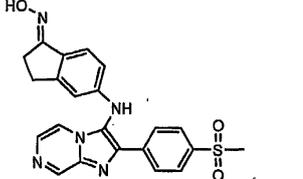
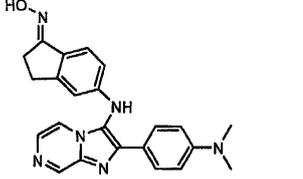
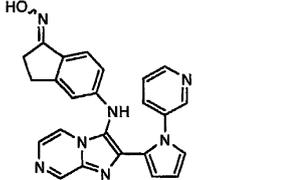
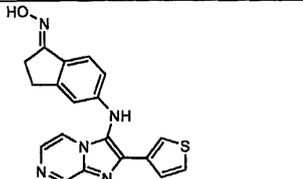
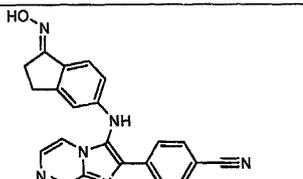
55		356.381	$C_{20}H_{16}N_6O$	357.3
56		399.402	$C_{22}H_{17}N_5O_3$	400
57		362.408	$C_{18}H_{14}N_6OS$	363.1
58		426.47	$C_{24}H_{22}N_6O_2$	427.1
59		359.385	$C_{19}H_{17}N_7O$	360.1

<272>

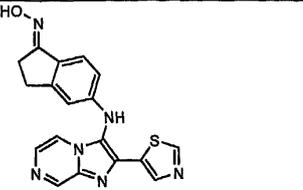
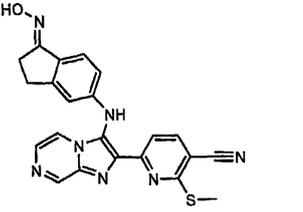
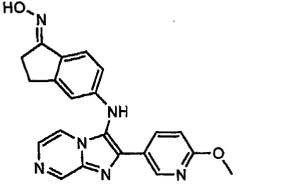
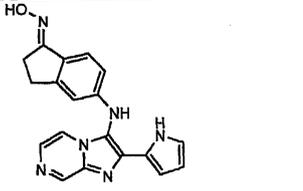
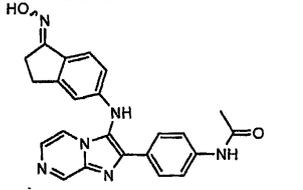
60		400.39	$C_{21}H_{16}N_6O_3$	401.1
61		401.418	$C_{22}H_{19}N_5O_3$	402
62		371.395	$C_{20}H_{17}N_7O$	372.2
63		385.419	$C_{22}H_{19}N_5O_2$	386.2
64		345.355	$C_{19}H_{15}N_5O_2$	346.1

<273>

65		469.538	$C_{26}H_{27}N_7O_2$	470.1
66		448.498	$C_{22}H_{20}N_6O_3$ S	447(M-1)
67		358.397	$C_{20}H_{18}N_6O$	359.2
68		400.433	$C_{22}H_{20}N_6O_2$	401.1
69		440.497	$C_{25}H_{24}N_6O_2$	441.2

70		433.483	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	434.1
71		398.46	C ₂₃ H ₂₂ N ₆ O	399.2
72		421.454	C ₂₄ H ₁₉ N ₇ O	422.2
73		361.42	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ OS	362.1
74		380.402	C ₂₂ H ₁₆ N ₆ O	381.1

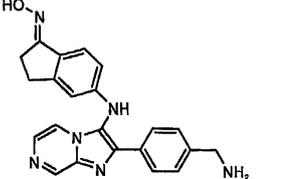
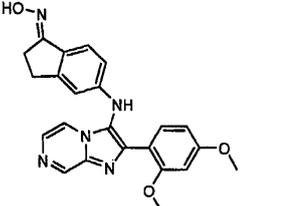
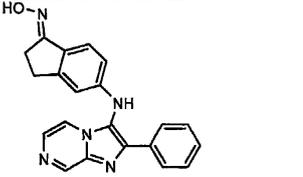
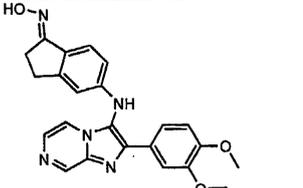
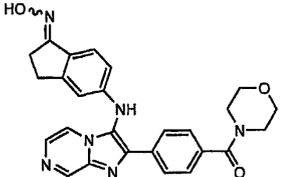
<275>

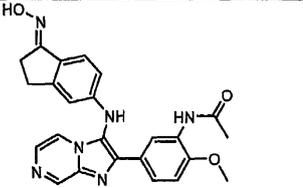
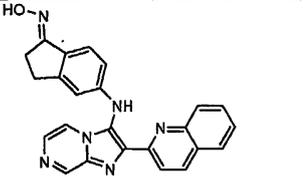
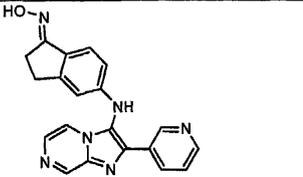
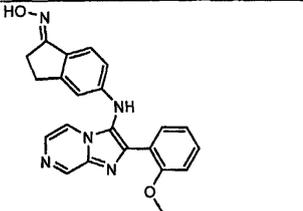
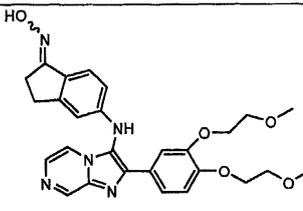
75		362.408	$C_{18}H_{14}N_6OS$	363.1
76		427.482	$C_{22}H_{17}N_7OS$	428
77		386.407	$C_{21}H_{18}N_6O_2$	387.1
78		344.37	$C_{19}H_{16}N_6O$	345.2
79		412.444	$C_{23}H_{20}N_6O_2$	413.1

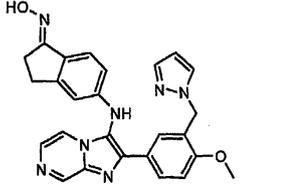
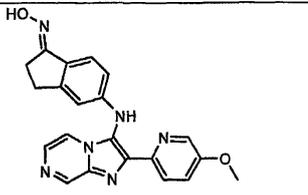
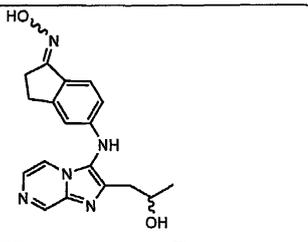
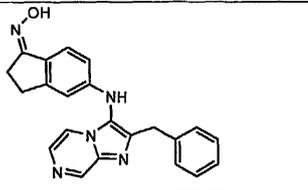
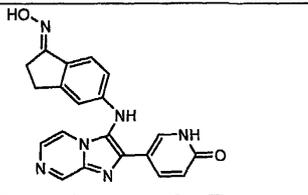
<276>

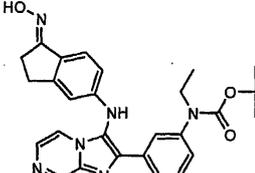
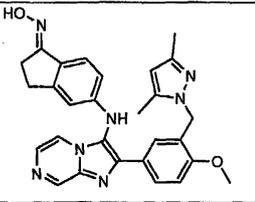
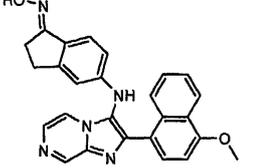
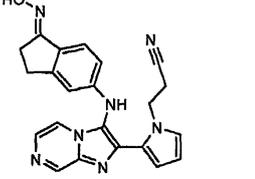
80		471.511	$C_{25}H_{25}N_7O_3$	471.8
81		373.383	$C_{21}H_{16}FN_5O$	374.2
82		363.396	$C_{17}H_{13}N_7OS$	364
83		428.486	$C_{24}H_{24}N_6O_2$	429.4
84		415.445	$C_{23}H_{21}N_5O_3$	416

<277>

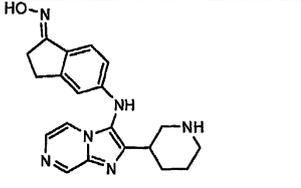
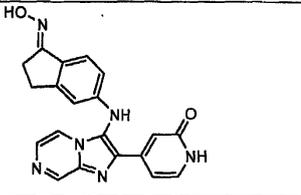
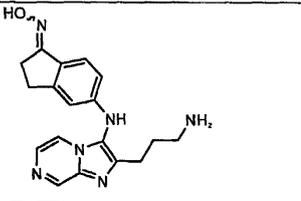
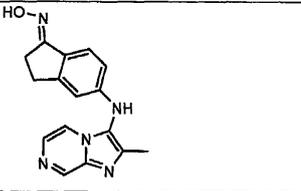
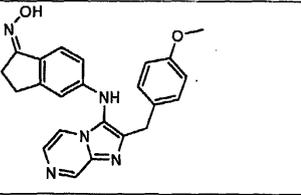
85		384.434	$C_{22}H_{20}N_6O$	384.9
86		415.445	$C_{23}H_{21}N_5O_3$	416.3
87		355.393	$C_{21}H_{17}N_5O$	356.2
88		415.445	$C_{23}H_{21}N_5O_3$	416.2
89		468.507	$C_{26}H_{24}N_6O_3$	469.1

90		442.47	$C_{24}H_{22}N_6O_3$	443.1
91		406.439	$C_{24}H_{18}N_6O$	407.3
92		356.381	$C_{20}H_{16}N_6O$	357.2
93		385.419	$C_{22}H_{19}N_5O_2$	386.3
94		503.55	$C_{27}H_{29}N_5O_5$	504.2

95		465.507	$C_{26}H_{23}N_7O_2$	466
96		386.407	$C_{21}H_{18}N_6O_2$	387.3
97		337.376	$C_{18}H_{19}N_5O_2$	338.1
98		369.419	$C_{22}H_{19}N_5O$	370
99		372.38	$C_{20}H_{16}N_6O_2$	373.1

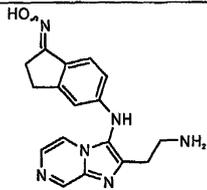
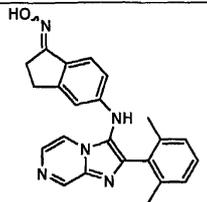
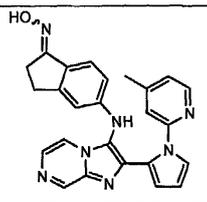
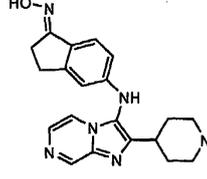
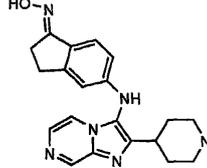
100		365.386	$C_{19}H_{19}N_5O_3$	366.1
101		498.576	$C_{28}H_{30}N_6O_3$	498.9
102		493.56	$C_{28}H_{27}N_7O_2$	494
103		435.477	$C_{26}H_{21}N_5O_2$	436.3
104		397.433	$C_{22}H_{19}N_7O$	398.2

<281>

105		362.428	$C_{20}H_{22}N_6O$	363.2
106		372.38	$C_{20}H_{16}N_6O_2$	373.1
107		336.391	$C_{18}H_{20}N_6O$	337
108		293.323	$C_{16}H_{15}N_5O$	294.3
109		399.445	$C_{23}H_{21}N_5O_2$	400

<282>

110		427.482	$C_{22}H_{17}N_7OS$	428.1
111		526.588	$C_{23}H_{22}N_6O_5$ S_2	527.1
112		349.386	$C_{19}H_{19}N_5O_2$	350
113		340.378	$C_{21}H_{16}N_4O$	341.3
114		462.544	$C_{25}H_{30}N_6O_3$	463

115		322.364	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O	323.1
116		383.446	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O	384.2
117		435.481	C ₂₅ H ₂₁ N ₇ O	436.1
118		462.544	C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₃	463
119		362.428	C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O	363.2

<284>

<285> 실시예 11

<286> B-Raf IC₅₀ 분석 프로토콜

<287> 인간 재조합 B-Raf 단백질의 활성은 미국 특허 공보 No. 2004/127496 및 PCT 공보 No. WO 03/022840에 따라, B-Raf의 공지된 생리학적 기질인 재조합 MAP 키나제(MEK)에 방사성표지된 포스페이트를 혼입시키는 분석법에 의해 시험관내에서 평가될 수 있다. 촉매적으로 활성인 인간 재조합 B-Raf 단백질을 인간 B-Raf 재조합 바콜로바 이러스 발현 벡터로 감염시킨 sf9 곤충 세포로부터 정제하여 얻었다. 모든 인산화가 B-Raf 활성에 의해 이루어 지도록 하기 위해, 촉매적으로 비활성 형태인 MEK를 이용하였다. 이 단백질은 박테리아 세포 발현 돌연변이 비 활성 MEK로부터 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST-kdMEK)와의 융합 단백질로서 정제하였다.

<288> [γ -³³P]ATP로부터 방사성표지된 포스페이트가 FSBA-변형된 야생형 MEK 내로 혼입되는 것을 측정함으로써 V600E 전장 B-Raf의 활성/억제를 추정하였다. 30 μ l의 분석 혼합물은 25 mM Na 피페스(Pipes), pH 7.2, 100 mM KCl, 10 mM MgCl₂, 5 mM β -글리세로포스페이트, 100 μ M Na 바나데이트, 4 μ M ATP, 500 nCi [γ -³³P]ATP, 1 μ M FSBA-MEK 및 20 nM V600E 전장 B-Raf를 함유하였다. 코스타(Costar) 3365 플레이트(코닝(Corning)) 중에 22°C 에서 인큐베이션을 수행하였다. 분석 전에, B-Raf 및 FSBA-MEK를 15분 동안 1.5x 완충액(각각, 20 μ l의 30 nM 및 1.5 μ M) 중에서 함께 예비인큐베이션하고, 10 μ l의 12 μ M ATP를 첨가함으로써 분석을 개시하였다. 60분 인큐베이션 후, 200 μ l의 25% TCA를 첨가함으로써 분석 혼합물을 침전시키고, 플레이트를 10분 동안 회전 진탕 기 상에서 혼합하고, 톰텍(Tomtec) 마하(Mach) III 하베스터(Harvester)를 사용하여 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer) GFB 필터 플레이트 상에서 생성물을 포획하였다. 플레이트 바닥을 밀봉한 후, 32 μ l의 바이오-세이프(Bio-Safe) II(리서치 프로덕츠 인터내셔널(Research Products International) 섬광 카테일을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 상부 밀봉하고, 탐카운트(Topcount) NXT(팩커드(Packard))에서 계수하였다.

- <289> 실시예 12
- <290> 세포 ERK 1/2 인산화 분석
- <291> 세포를 1시간 동안 화학식 I의 화합물과 함께 인큐베이션하고, 고정된 세포 상에서 형광 pERK 신호를 정량화하고, 전체 ERK 신호에 대해 정규화하는 것을 포함하는 시험관내 세포 증식 분석법으로 기저 ERK 1/2 인산화의 억제를 측정하였다.
- <292> 재료 및 방법: 말메(Malme)-3M 세포를 ATCC로부터 입수하고, 10% 우태혈청으로 보충된 RPMI-1640 중에서 성장시켰다. 세포를 웰 당 15,000개 세포로 96웰 플레이트 중에 플레이팅하고, 1-2시간 동안 부착시켰다. 그 후, 희석된 화합물을 1% 최종농도의 DMSO로 첨가하였다. 1시간 후, 세포들을 PBS로 세척하고, 15분 동안 PBS 중 3.7% 포르말데히드 중에 고정하였다. 이후, PBS/0.2% 트리톤 X-100 중에 세척하고, 15분 동안 100% MeOH 중에 투과화시켰다. 세포들을 1시간 이상 동안 오디세이(Odyssey) 블로킹 완충액(LI-COR 바이오사이언스(LI-COR Bioscience)) 중에서 블로킹하였다. 인산화 ERK에 대한 항체(셀 시그널링(Cell Signalling) #9106, 모노클로날) 및 전체 ERK에 대한 항체(산타 크루즈 바이오테크놀로지(Santa Cruz Biotechnology) #sc-94, 폴리클로날)를 세포에 첨가하고, 1시간 이상 동안 인큐베이션하였다. PBS/0.2% 트리톤 X-100으로 세척한 후, 세포들을 형광-표지된 2차 항체(염소 항-토끼 IgG-IRDye800, 록랜드(Rockland); 및 염소 항-마우스 IgG-알렉사 플루오르 680, 몰레큘라 프로브스(Molecular Probes))와 함께 추가 시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 세포들을 세척하고, 오디세이 적외선 영상화 시스템(LI-COR 바이오사이언스)을 사용하여 두 파장 모두에서 형광 분석하였다. 인산화된 ERK 신호를 전체 ERK 신호에 대해 정규화하였다.
- <293> 실시예 13
- <294> 세포 생존 시험
- <295> 화학식 I 화합물로 인큐베이션한 지 3일 후에 생존 세포들을 MTS/PMS 비색 분석(프로메가(Promega))을 이용하여 정량화하였다.
- <296> 재료 및 방법: 말메-3M 세포들을 웰 당 20,000개 세포 밀도로 96 웰 플레이트 중에 플레이팅하였다. 세포들을 1-2시간 동안 부착시켰다. 그리고 나서, 희석된 화합물을 0.5% 최종농도의 DMSO로 세포에 첨가하였다. 3일 후, 생존 세포들의 개수를 MTS 분석(프로메가, 셀타이터(CellTiter) 96 수정 비방사성 세포 증식 분석)을 이용하여 측정하였다. 간단하게, MTS 시약을 세포에 첨가하고, 1시간 동안 인큐베이션하였다. 그리고 나서, 마이크로플레이트 판독기를 이용하여 490 nm에서의 흡광도를 판독하였다. 매질만 있는 웰로부터의 백그라운드를 뺐다.
- <297> 본 발명을 열거된 실시태양들과 관련하여 설명하였지만, 본 발명을 그러한 실시태양에 한정하고자 하는 것이 아니라는 것이 이해될 것이다. 반대로, 본 발명은 모든 별법, 변형법 및 동등법들을 포함하고자 의도된 것이며, 이들은 청구항에 의해 정의되는 본 발명의 보호범위 내에 포함될 수 있다. 따라서, 상기 설명은 본 발명의 원리를 단지 예시하는 것으로 간주된다.
- <298> 단어 "포함하다(comprise)", "포함하는(comprising)", "포함하다(include)", "포함하는(including)" 및 "포함하다(includes)"는 본 명세서 및 하기 청구항들에서 사용되는 경우, 서술된 특징, 정수, 성분 또는 단계들의 존재를 한정하고자 의도되는 것이지만, 하나 이상의 다른 특징, 정수, 성분, 단계 또는 이들의 균의 존재 또는 부가를 배제하는 것은 아니다.