



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0052301
(43) 공개일자 2009년05월25일

(51) Int. Cl.
C07D 401/04 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7022399
(22) 출원일자 2008년09월12일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년09월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/006424
국제출원일자 2007년03월14일
(87) 국제공개번호 WO 2007/109045
국제공개일자 2007년09월27일
(30) 우선권주장
60/783,175 2006년03월16일 미국(US)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
바트, 데이비드 브라이언트
미국 01778 메사추세츠주 웨이랜드 캠펠 로드 33
베를리, 렌느
스위스 체하-4102 비닝엔 키르흐백 29
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 위혜숙

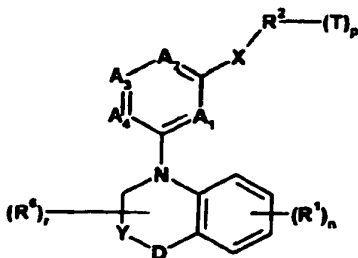
전체 청구항 수 : 총 85 항

(54) 특허 요약종의 치료를 위한 헤테로고리형 유기 화합물

(57) 요약

본 발명은 소정의 화합물이 MAP 키나제 신호전달 경로에서 기능하는 세린/스레오닌 키나제인 RAF 키나제와 같은 타이로신 및 세린/스레오닌 키나제 및 키나제-유사 단백질을 억제, 조절 및/또는 조절한다는 발견과 관련이 있는 것으로서, 이러한 화합물을 함유하는 조성물, 그리고 혈관형성, 암 및 심장 비대와 같은 타이로신 및 세린/스레오닌 키나제 및 키나제-유사체 의존성 질병을 치료하기 위한 그의 사용 방법에 관한 것이다

<화학식 I>



(72) 발명자

볼트, 귀도

스위스 체하-5073 기프-오베르프릭 블로이마트회에
16

카라바티, 조르지오

스위스 체하-4103 보트밍엔 폭샤그벡 28

램지, 티모시 마이클

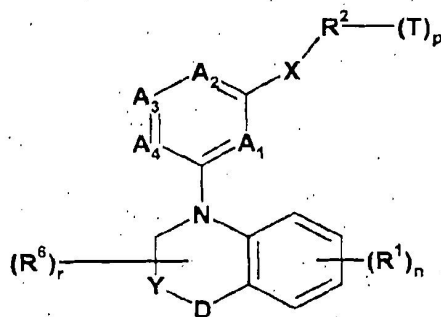
미국 02493 메사추세츠주 웨스턴 옥스 보우 로드
45

특허청구의 범위

청구항 1

약제로서 사용하기 위한 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 전구약물:

<화학식 I>



(여기서,

A_1 , A_2 , A_3 , A_4 각각은 독립적으로 N 또는 C- R^3 에서 선택되고, 여기서 R^3 는 H 또는 C의 치환체 요소를 나타내며, 여기서 A_1 , A_2 및 A_4 중 하나 이상은 N이고;

X는 N-H, 치환된 아미노, O 또는 S에서 선택되는 연결 요소이며;

R^1 은 방향족 고리의 치환체이고, n은 0 내지 4의 정수이며;

Y 및 D는 독립적으로 O, S, CH_2 , NH, R^6 -치환된 C, 또는 R^6 -치환된 N에서 선택되고;

R^6 는 Y 및 D를 포함하는 고리의 치환체이며, r은 0 내지 고리 가용 원자의 최대수의 정수이고;

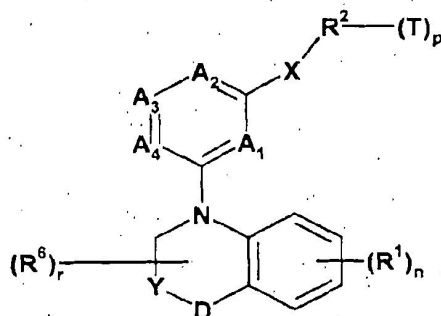
R^2 는 하이드로카르빌 및 헤테로사이클릭에서 선택되는 치환 또는 비치환의 요소이며;

T는 H, 할로젠, $O-R^9$, $S-R^8$, $SO-R^8$, SO_2-R^8 , $SO_2-N(R^8)_2$, SO_2-NR^{10} 및 SO_2 -할로젠에서 선택되고, 여기서 R^8 은 수소, 치환 또는 비치환의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 아릴에서 선택되며; R^9 은 치환 또는 비치환의 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이고, NR^{10} 은 질소를 포함하는 헤테로사이클릭 고리를 나타내며, p는 0 내지 5의 정수이다).

청구항 2

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 전구약물:

<화학식 I>



(여기서,

A_1, A_2, A_3, A_4 각각은 독립적으로 N 또는 $C-R^3$ 에서 선택되고, 여기서 R^3 는 H 또는 C의 치환체 요소를 나타내며, 여기서 A_1, A_2 및 A_4 중 하나 이상은 N이고;

X는 N-H, 치환된 아미노, O 또는 S에서 선택되는 연결 요소이며;

R^1 은 방향족 고리의 치환체이고, n은 0 내지 4의 정수이며;

Y 및 D는 독립적으로 O, S, CH_2 , NH, R^6 -치환된 C, 또는 R^6 -치환된 N에서 선택되고;

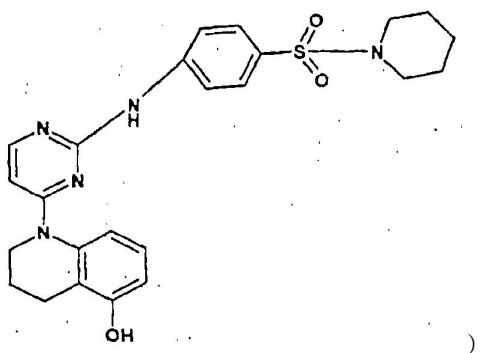
R^6 는 Y 및 D를 포함하는 고리의 치환체이며, r은 0 내지 고리 가용 원자의 최대수의 정수이고;

R^2 는 하이드로카르빌 및 헤테로사이클릭에서 선택되는 치환 또는 비치환의 요소이며;

T는 H, 할로젠, $O-R^9$, $S-R^8$, $SO-R^8$, SO_2-R^8 , $SO_2-N(R^8)_2$, SO_2-NR^{10} 및 SO_2 -할로젠에서 선택되고, 여기서 R^8 은 수소, 치환 또는 비치환의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭 또는 아릴에서 선택되며, R^9 은 치환 또는 비치환의 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이고, NR^{10} 은 질소를 포함하는 헤테로사이클릭 고리를 나타내며, p는 0 내지 5의 정수이고,

여기서 상기 화합물은 하기 화학식 (I.I)의 것이 아니다

<화학식 I.I>



청구항 3

제 1항 또는 2항에 있어서, A_1 및 A_2 는 N이며, A_3 및 A_4 는 $C-R^3$ 인 화합물.

청구항 4

제 1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, A_3 및 A_4 는 C-H인 화합물.

청구항 5

제 1항 내지 4항 중 어느 한 항에 있어서, X는 N-H인 화합물.

청구항 6

제 1항 내지 5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 또는 독립적으로 각 R^1 은 OH, O-알킬, SH, S-알킬, 할로젠, 치환 또는 비치환의 아민, CF_3 및 C_1-C_4 알킬에서 선택되는 화합물.

청구항 7

제 6항에 있어서, R^1 은 OH인 화합물.

청구항 8

제 1항 내지 7항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인 화합물.

청구항 9

제 1항 내지 8항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 CH₂인 화합물.

청구항 10

제 1항 내지 9항 중 어느 한 항에 있어서, D는 CH₂인 화합물.

청구항 11

제 1항 내지 10항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 치환 또는 비치환의 지방족, 지환족, 또는 방향족 요소에서 선택되는 화합물.

청구항 12

제 1항 내지 11항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 방향족인 화합물.

청구항 13

제 12항에 있어서, R²는 치환 또는 비치환의 페닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴 및 이속사졸릴에서 선택되는 화합물.

청구항 14

제 12항에 있어서, R²는 페닐인 화합물.

청구항 15

제 1항 내지 14항 중 어느 한 항에 있어서, p는 1인 화합물.

청구항 16

제 14항에 있어서, p는 1이며, T는 연결 기 X에 대하여 파라- 위치에 존재하는 화합물.

청구항 17

제 1항 내지 16항 중 어느 한 항에 있어서, T는 할로젠, O-알킬, O-알킬-할로젠, SO₂-R⁸, SO₂-NHR⁸, SO₂-NR¹⁰ 및 SO₂-할로젠에서 선택되는 화합물.

청구항 18

제 17항에 있어서, 할로젠은 염소인 화합물.

청구항 19

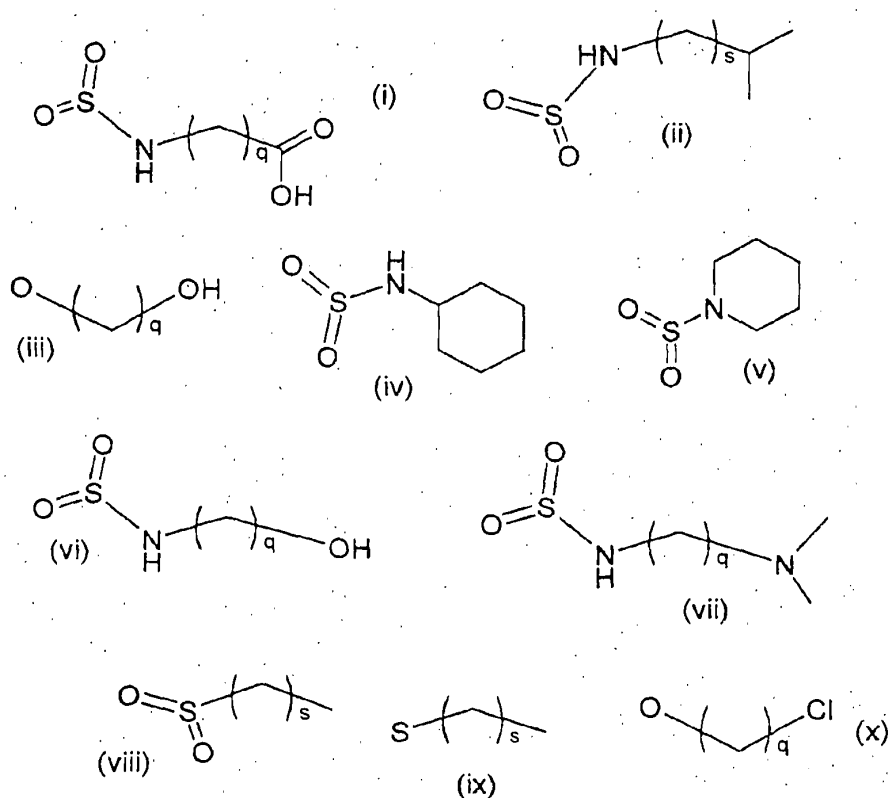
제 17항에 있어서, R⁸은 치환 또는 비치환의 알킬, 또는 치환 또는 비치환의 아릴인 화합물.

청구항 20

제 17항에 있어서, R⁸은 선형 또는 분지형의 알킬, 사이클로알킬, 선형 또는 분지형의 할로-알킬, 알콕시, 카르복시알킬, 또는 알킬아미노를 나타내는 화합물.

청구항 21

제 17항에 있어서, T는 하기 화학식 (i) 내지 (x)에서 선택되는 요소인 화합물:



(여기서, q 는 1 내지 4의 정수이고, s 는 0 내지 4의 정수이다)

청구항 22

제 1항 내지 21항 중 어느 한 항에 있어서, r은 0인 화합물.

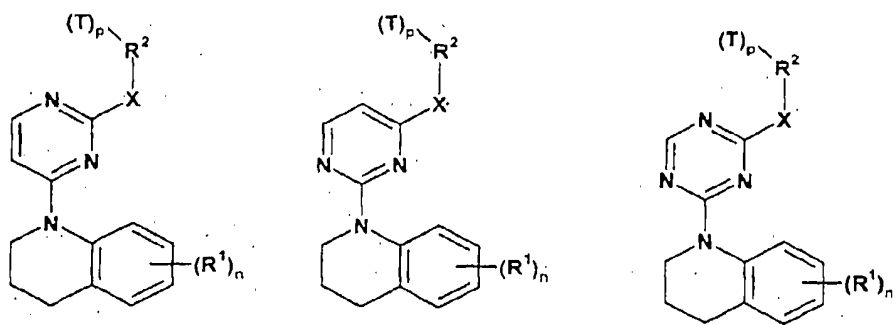
청구항 23

제 1항 또는 2항에 있어서, 하기 화학식 (II), (III) 및 (IV)의 화합물에서 선택되는 화합물:

<화학식 II>

<화학식 III>

<화학식 IV>



청구항 24

제 23항에 있어서, X는 NH인 화합물.

청구항 25

제 23항 또는 24항에 있어서, R^2 는 페닐인 화합물.

청구항 26

제 23항 내지 25항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인 화합물.

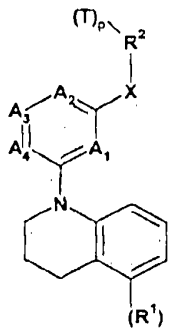
청구항 27

제 23항 내지 26항 중 어느 한 항에 있어서, p는 1인 화합물.

청구항 28

제 1항 또는 2항에 있어서, 하기 화학식 (V)의 것인 화합물:

<화학식 V>



청구항 29

제 28항에 있어서, A₁ 및 A₂는 N이며, A₃ 및 A₄는 C-R³인 화합물.

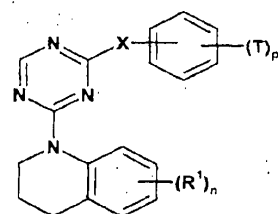
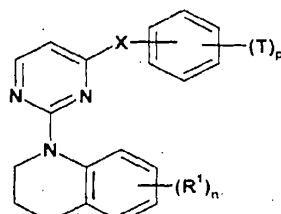
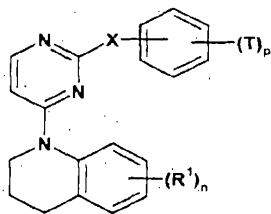
청구항 30

제 1항 또는 2항에 있어서, 하기 화학식 (VI), (VII) 및 (VIII)의 화합물에서 선택되는 화합물:

<화학식 VI>

<화학식 VII>

<화학식 VIII>



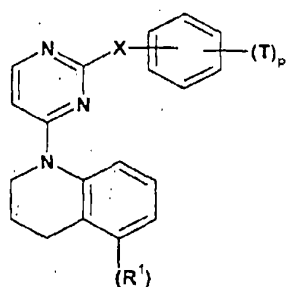
청구항 31

제 30항에 있어서, n은 1인 화합물.

청구항 32

제 1항 또는 2항에 있어서, 하기 화학식 (IX)의 것인 화합물:

<화학식 IX>



청구항 33

제 30항 내지 32항 중 어느 한 항에 있어서, p는 1인 화합물.

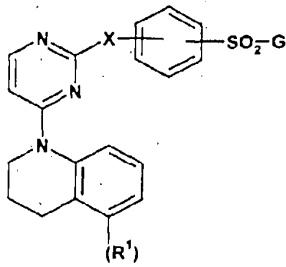
청구항 34

제 30항 내지 33항 중 어느 한 항에 있어서, X는 NH인 화합물.

청구항 35

제 1항 또는 2항에 있어서, 하기 화학식 (X)의 것인 화합물:

<화학식 X>



(여기서, G는 R^8 , NHR^8 또는 NR^{10} 을 나타낸다).

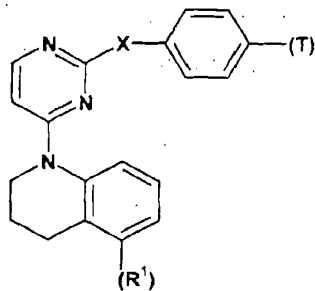
청구항 36

제 35항에 있어서, X는 NH인 화합물.

청구항 37

제 1항 또는 2항에 있어서, 하기 화학식 (XI)의 것인 화합물:

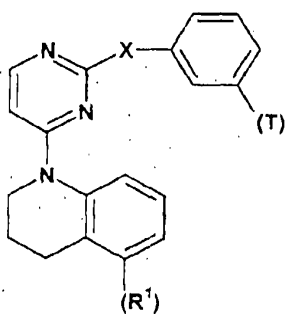
<화학식 XI>



청구항 38

제 1항 또는 2항에 있어서, 하기 화학식 (XII)의 것인 화합물:

<화학식 XII>



청구항 39

제38항에 있어서, T는 $O-R^9$ 인 화합물.

청구항 40

제 37항 내지 39항 중 어느 한 항에 있어서, X는 NH인 화합물.

청구항 41

제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 타이로신 및 세린/스레오닌 키나제 및 키나제-유사체 의 존성 질병 치료에 사용하기 위한 것인 화합물.

청구항 42

제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에 있어서, 온혈 동물에서의 IKK, PDGF-R, Kdr, c-Src, Her-1, Her-2, c-Kit, c-Abl, Ins-r, Tek, Flt-1, Flt-3, Flt-4, c-Abi 및 FGFR-1, Eph 수용체 (예, EphB4), CDK1, CDK2 및 RET 활성의 억제에 사용하기 위한 것인 화합물.

청구항 43

제 42항에 있어서, 온혈 동물에서의 RAF 키나제 활성 억제에 사용하기 위한 화합물.

청구항 44

제 41항에 있어서, 상기 질병은 혈관형성, 암, 종양 성장, 죽상경화증, 연령 관련 황반 변성, 당뇨병성 망막병증, 염증성 질병, 신경외상성 질병, 만성 신경퇴행, 통증, 편두통 또는 심장 비대 중 하나 이상에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 45

제 1항 내지 44항 중 어느 한 항에 있어서, 흑색종의 치료용인 화합물.

청구항 46

제 1항 내지 45항 중 어느 한 항에 있어서, 활성화된 돌연변이성 B-RAF 키나제를 특징으로 하는 질병의 치료용인 화합물.

청구항 47

제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에 따른 화합물의, 타이로신 및 세린/스레오닌 키나제 및 키나제-유사체-의존성 질병 치료용 약제의 제조를 위한 용도.

청구항 48

제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에 따른 화합물의, 혈관형성, 암, 종양 성장, 죽상경화증, 연령 관련 황반 변성, 당뇨병성 망막병증, 염증성 질병, 신경외상성 질병, 만성 신경퇴행, 통증, 편두통 또는 심장 비대 치료용 약제의 제조를 위한 용도.

청구항 49

제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에 따른 화합물의, 흑색종 치료용 약제의 제조를 위한 용도.

청구항 50

제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에 따른 화합물의, 활성화된 돌연변이성 B-RAF 키나제를 특징으로 하는 질병 치료용 약제의 제조를 위한 용도.

청구항 51

제 47항 내지 50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 단독으로 투여되는 용도.

청구항 52

제 47항 내지 50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 1종 이상의 다른 항암제와의 조합으로 투여되는 용도.

청구항 53

제 52항에 있어서, 상기 1종 이상의 다른 항암제는 프로테아제 억제제, 표피 성장 인자 수용체 키나제 억제제, 혈관 내피 성장 인자 수용체 키나제 억제제, 세포독성 약물, 항유사분열제, 백금 배위 착물, 항-종양 항생제, 알킬화제, 내분비제, 안드로겐, 항-안드로겐, 에스트로겐, 항-에스트로겐, 아로마타제 억제제, 고나도트로핀-방출 호르몬 작용제 및 소마토스타틴 유사체, 및 종양 세포에서 상향조절되는 특정 대사 경로에서 과발현되거나 및/또는 달리 관련되어 있는 효소 또는 수용체를 표적으로 하는 화합물, 단백질 키나제 억제제, 스테로이드 및 타이로신 키나제 억제제, 표피 성장 인자 수용체 키나제 억제제, 혈관 내피 성장 인자 수용체 키나제 억제제, 섬유모세포 성장 인자 억제제, 인슐린-유사 성장 인자 수용체 억제제, 혈소판-유래 성장 인자 수용체 키나제 억제제, 메티오닌 아미노펩티다제 억제제, 프로테아좀 억제제, 싸이클로옥시제나제 억제제, 및 히스톤 데아세틸라제 억제제에서 선택되는 용도.

청구항 54

제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 55

제 54항에 있어서, 대략 1 % 내지 대략 95 %의 제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 56

제 54항 또는 55항에 있어서, 대략 20 % 내지 대략 90 %의 제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 57

제 54항 내지 56항 중 어느 한 항에 있어서, 대략 5 % 내지 대략 20 %의 활성 성분을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 58

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, 주입에 의한 투여용인 약학적 조성물.

청구항 59

제 58항에 있어서, 제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용액, 현탁액 또는 분산액을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 60

제 58항 또는 59항에 있어서, 담체를 추가적으로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 61

제 60항에 있어서, 상기 담체는 만니톨을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 62

제 59항 내지 61항 중 어느 한 항에 있어서, 오일 중 현탁액을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 63

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 투여용인 약학적 조성물.

청구항 64

제 63항에 있어서, 고체 담체를 추가적으로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 65

제 64항에 있어서, 젤라틴 및 가소제를 추가적으로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 66

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, 직장 투여용인 약학적 조성물.

청구항 67

제 66항에 있어서, 좌약 기제를 추가적으로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 68

제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 1종 이상의 항암제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 69

제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 1종 이상의 항암제와의 조합물.

청구항 70

제 68항 또는 제 69항에 있어서, 항암제는 프로테아제 억제제, 표피 성장 인자 수용체 키나제 억제제, 혈관 내피 성장 인자 수용체 키나제 억제제, 세포독성 약물, 항유사분열제, 백금 배위 착물, 항-종양 항생제, 알킬화제, 내분비제, 안드로겐, 항-안드로겐, 에스트로겐, 항-에스트로겐, 아로마타제 억제제, 고나도트로핀-방출 호르몬 작용제 및 소마토스타틴 유사체, 및 종양 세포에서 상향조절되는 특정 대사 경로에서 과발현되거나 및/또는 달리 관련되어 있는 효소 또는 수용체를 표적으로 하는 화합물, 단백질 키나제 억제제, 스테로이드 및 타이로신 키나제 억제제, 표피 성장 인자 수용체 키나제 억제제, 혈관 내피 성장 인자 수용체 키나제 억제제, 섬유모세포 성장 인자 억제제, 인슐린-유사 성장 인자 수용체 억제제, 혈소판-유래 성장 인자 수용체 키나제 억제제, 메티오닌 아미노펩티다제 억제제, 프로테아좀 억제제, 싸이클로옥시제나제 억제제, 및 히스톤 데아세틸라제 억제제에서 선택되는 약학적 조성물 또는 조합물.

청구항 71

제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에서 청구된 화합물의 치료적 유효량을 온혈 동물, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 타이로신, 세린/스테로이드 키나제 또는 키나제-유사체-의존성 질병의 치료 방법.

청구항 72

제 71항에 있어서, 1종 이상의 항암제를 동시에, 또는 별개의 시점에 투여하는 것을 추가적으로 포함하는 방법.

청구항 73

(a) 환자로부터의 흑색종 조직을 시험하여 흑색종 조직이 돌연변이성 RAF 키나제를 발현하는지 또는 야생-형 RAF 키나제를 과발현하는지를 확인하고, 및

(b) 흑색종이 야생형 RAF 키나제를 과발현하거나 또는 활성화 돌연변이성 B-RAF 키나제를 발현하는 것으로 밝혀지는 경우, 제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에서 청구된 RAF 억제 화합물의 RAF 키나제 억제 유효량을 사용하여 환자를 치료하는 것

을 포함하는, 흑색종의 치료 방법.

청구항 74

(a) 환자로부터의 흑색종 조직을 시험하여 흑색종 조직이 B-RAF 키나제 또는 C-RAF 키나제 활성을 과발현하는지를 확인하고, 및

(b) 흑색종 조직이 B-RAF 키나제 또는 C-RAF 키나제 활성을 과발현하는 것으로 밝혀지는 경우, 제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에서 청구된 RAF 억제 화합물의 RAF 키나제 억제 유효량을 사용하여 환자를 치료하는 것

을 포함하는, 흑색종의 치료 방법.

청구항 75

(a) 환자로부터의 흑색종 조직을 시험하여 흑색종 조직이 돌연변이성 B-RAF 키나제 또는 C-RAF 키나제 활성을 발현하는지를 확인하고, 및

(b) 흑색종 조직이 돌연변이성 B-RAF 키나제를 발현하는 것으로 밝혀지는 경우, 제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에서 청구된 RAF 억제 화합물의 RAF 키나제 억제 유효량을 사용하여 환자를 치료하는 것

을 포함하는, 흑색종의 치료 방법.

청구항 76

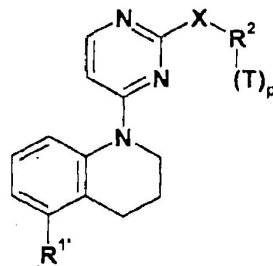
환자로부터의 조직 샘플에서 B-RAF 키나제 유전자 또는 단백질 상의 돌연변이를 검출하고, 및 제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에서 청구된 화합물의 B-RAF 키나제 억제 유효량을 사용하여 환자를 치료하는 것을 포함하는, 활성화된 돌연변이성 B-RAF 키나제를 특징으로 하는 질병의 치료 방법.

청구항 77

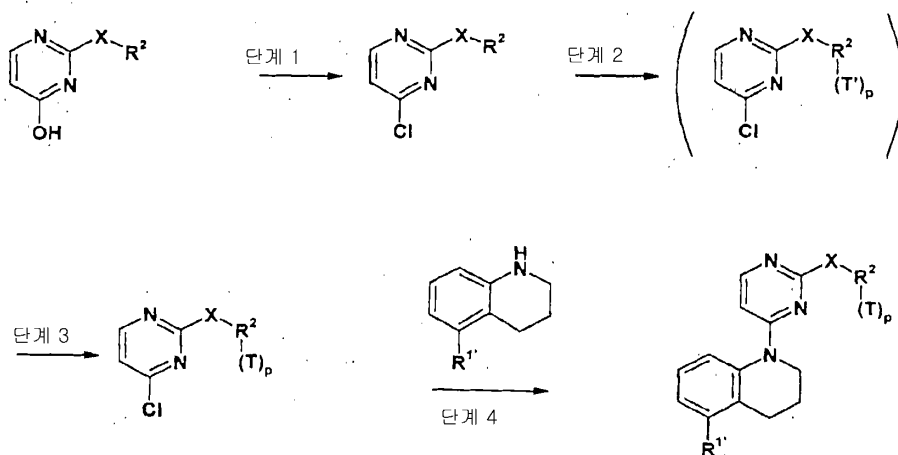
제 1항 내지 40항 중 어느 한 항에서 청구된 화합물의 RAF 키나제 억제 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, MAP 키나제 신호전달 경로를 통한 과도한 신호전달을 특징으로 하는 질병을 가지는 환자의 치료 방법.

청구항 78

하기의 반응식을 포함하는 하기 화학식 화합물의 제조 방법:



<반응식>



(여기서, 단계 2는 임의 단계이며, 수행되는 경우 T'는 T의 전구체이고, R¹는 R¹의 전구체이거나 R¹이며, X, R¹, R², T 및 P는 제 1항에서 규정된 바와 같음).

청구항 79

제 78항에 있어서, X는 NH인 방법.

청구항 80

제 78항 또는 79항에 있어서, R^2 는 페닐인 방법.

청구항 81

제 78항 내지 80항 중 어느 한 항에 있어서, p는 1인 방법.

청구항 82

제 78항 내지 81항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{1'}$ 는 OH인 방법.

청구항 83

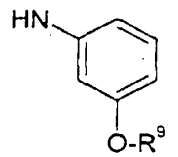
제 78항 내지 82항 중 어느 한 항에 있어서, T는 SO_2-G 를 나타내며, 여기서 G는 R^8 , NHR^8 또는 NR^{10} 을 나타내고, R^8 및 R^{10} 은 제 1항에서 규정된 바와 같은 방법.

청구항 84

제 78항 내지 83항 중 어느 한 항에 있어서, T는 $O-R^9$ 를 나타내며, 여기서 R^9 은 제 1항에서 규정된 바와 같은 방법.

청구항 85

제 84항에 있어서, $X-R^2-(T)_p$ 는 하기 화학식의 것을 나타내는 방법:



명세서

기술 분야

<1> 본 발명은 소정의 화합물이 MAP 키나제 신호전달 경로에서 기능하는 세린/스레오닌 키나제인 RAF 키나제와 같은 타이로신 및 세린/스레오닌 키나제 및 키나제-유사 단백질을 억제, 조절 및/또는 조정한다는 발견에 관한 것이며, 이러한 화합물을 함유하는 조성물, 그리고 혈관형성, 암 및 심장 비대(cardiac hypertrophy)와 같은 타이로신 및 세린/스레오닌 키나제 및 키나제-유사체 의존성 질병을 치료하기 위한 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

<2> 세포는 다양한 신호 전달 경로를 사용하여 그 세포의 환경의 다양한 양상들을 핵에 전달한다. 이러한 많은 신호들은 인산 기의 전달을 통하여 다양한 인자를 활성화하는 단백질 키나제에 의해 전송된다. 적절한 키나제 활성의 억제에 의한 신호 전달의 파괴는 글리벡 (GLEEVEC) (미국의 경우) 또는 글리벡(GLIVEC)이라는 상표 하에 그의 메실레이트염으로서 판매되는 bcr-abl 키나제 억제제인 이마티니브에 의해 입증된 바와 같은 임상적 효과를 가질 수 있다.

<3> MAP 키나제 신호전달 경로는 성장 인자가 그의 증식 신호를 세포의 환경으로부터 세포 핵으로 전송하는 경로 중 하나인 것으로 업계에 알려져 있다. 성장 인자는 세포 표면에 위치하는 막횡단 수용체를 활성화하여 연쇄반응을 개시하는 데, 이로써 RAS가 활성화되고 RAF 키나제를 막으로 동원하며, 이것은 거기에서 활성화되어 다시 MEK 키나제를 활성화하고, 이것은 다음에 ERK 키나제를 활성화한다. 활성화된 ERK 키나제는 핵으로 이동할 수 있으며, 핵에서 다양한 유전자 전사 인자를 활성화한다. 이 경로의 이상은 유전자 전사, 세포 생장의 변형을 초래하고, 세포자멸(apoptosis)의 음성적 조절과 증식 및 혈관형성 신호의 전송에 의한 종양형성에 기여할 수 있다. RAF 키나제의 억제제는 MAP 키나제 신호전달 경로를 통한 신호전달을 차단하는 것으로 밝혀진 바 있다.

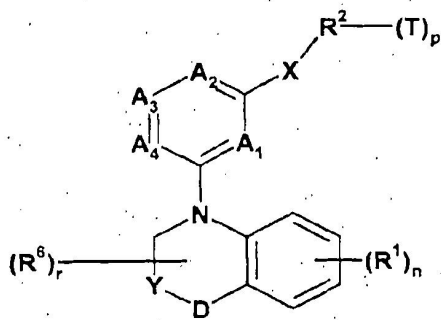
<4> RAF 키나제 계열은 RAF-1으로도 알려져 있는 C-RAF, B-RAF 및 A-RAF로 지칭되는 3종의 구성원을 가지는 것으로 알려져 있다. B-RAF 키나제가 59 %의 흑색종 시험 세포주를 포함한 인간의 암에서 보통 수개의 체세포 점 돌연변이(somatic point mutation) 중 하나에 의해 활성화되는 것으로 보고된 바 있다. 문헌 [Davies, H. et al, Nature 417, 949-954 (2002)]을 참조하라. 본 발명은 RAF 키나제 계열 중 하나 이상의 구성원을 효율적으로 억제하는 화합물 군의 발견에 관한 것이다.

<5> 상기 화합물들의 RAF 키나제 억제 특성은 그들을 변종의 MAP 키나제 신호전달 경로에 의해 특징지워지는 증식성 질병, 특히 돌연변이된 B-RAF를 가지며 특히 돌연변이된 B-RAF가 V599E 돌연변이체인 흑색종과 같이 RAF 키나제의 과발현 또는 RAF 키나제의 활성화 돌연변이로 특징지워지는 많은 암들의 치료를 위한 치료제로서 유용하게 한다. 본 발명은 또한, 특히 B-RAF가 돌연변이된 변종의 MAP 키나제 신호전달 경로에 의해 특징지워지는 다른 이상, 예컨대 돌연변이된 B-RAF를 가지는 양성 모반(benign Nevi mole)의 상기 화합물을 사용한 치료 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

<6> 본 발명의 제1 양태는 약제로서 사용하기 위한 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 전구약물을 제공한다:

화학식 I



<7>

<8> 여기서,

<9> A₁, A₂, A₃, A₄ 각각은 독립적으로 N 또는 C-R³에서 선택되고, 여기서 R³는 H 또는 C의 치환체 요소(moiety)를 나타내며, 여기서 A₁, A₂ 및 A₄ 중 하나 이상은 N이고;

<10> X는 N-H, 치환된 아미노, O 또는 S에서 선택되는 연결 요소이며;

<11> R¹은 방향족 고리의 치환체이고, n은 0 내지 4의 정수이며;

<12> Y 및 D는 독립적으로 O, S, CH₂, NH, R⁶-치환된 C, 또는 R⁶-치환된 N에서 선택되고;

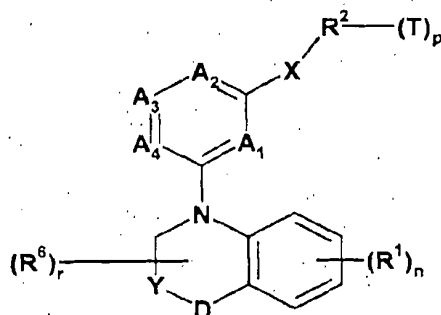
<13> R⁶는 Y 및 D를 포함하는 고리의 치환체이며, r은 0 내지 고리 가용 원자수의 최대수의 정수이고;

<14> R²는 하이드로카르빌 및 헤테로사이클릭에서 선택되는 치환 또는 비치환의 요소이며;

<15> T는 H, 할로젠, O-R⁹, S-R⁸, SO-R⁸, SO₂-R⁸, SO₂-N(R⁸)₂, SO₂-N^aR¹⁰ 및 SO₂-할로젠에서 선택되고, 여기서 R⁸은 수소, 치환 또는 비치환의 지방족, 사이클로지방족, 헤테로사이클릴 또는 아릴에서 선택되며, R⁹은 치환 또는 비치환의 지방족, 사이클로지방족, 또는 아릴이고, N^a 및 R¹⁰은 함께 질소 N^a를 포함하는 4, 5, 6, 7 또는 8-구성원의 헤테로사이클릭 고리를 나타내며, p는 0 내지 5의 정수이다.

<16> 본 발명의 제2 양태는 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 전구약물을 제공한다:

<17> <화학식 I>



<18>

<19> 여기서,

<20> A₁, A₂, A₃, A₄ 각각은 독립적으로 N 또는 C-R³에서 선택되고, 여기서 R³는 H 또는 C의 치환체 요소를 나타내며, 여기서 A₁, A₂ 및 A₄ 중 하나 이상은 N이고;

<21> X는 N-H, 치환된 아미노, O 또는 S에서 선택되는 연결 요소이며;

<22> R¹은 방향족 고리의 치환체이고, n은 0 내지 4의 정수이며;

<23> Y 및 D는 독립적으로 O, S, CH₂, NH, R⁶-치환된 C, 또는 R⁶-치환된 N에서 선택되고;

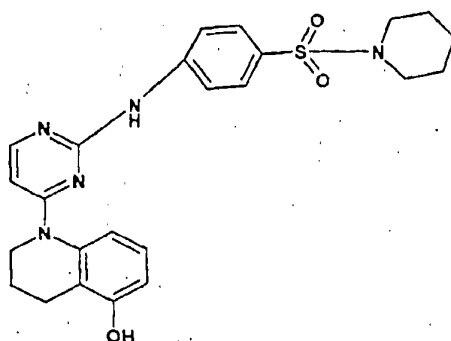
<24> R⁶는 Y 및 D를 포함하는 고리의 치환체이며, r은 0 내지 고리 가용 원자의 최대수의 정수이고;

<25> R²는 하이드로카르빌 및 헤테로사이클릭에서 선택되는 치환 또는 비치환의 요소이며;

<26> T는 H, 할로젠, O-R⁹, S-R⁸, SO-R⁸, SO₂-R⁸, SO₂-N(R⁸)₂, SO₂-NR¹⁰ 및 SO₂-할로젠에서 선택되고, 여기서 R⁸은 수소, 치환 또는 비치환의 지방족, 사이클로지방족, 헤테로사이클릭 또는 아릴에서 선택되며, R⁹은 치환 또는 비치환의 지방족, 사이클로지방족, 또는 아릴이고, NR¹⁰은 질소를 포함하는 헤테로사이클릭 고리를 나타내며, p는 0 내지 5의 정수이고,

<27> 여기서 화합물은 하기 화학식 (I.I)의 것이 아니다:

<28> <화학식 I.I>



<29>

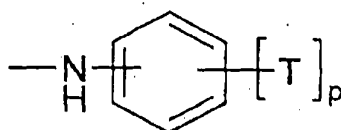
<30> 바람직하게는 R¹은 존재하며 (n이 0이 아님), 독립적으로 할로젠, 저급 알킬, 할로-저급 알킬, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 하이드록시, 에테르화 또는 에스테르화 하이드록시, 저급 알콕시, 페닐, 치환된 페닐, 저급 알카노일, 치환 또는 비치환의 아민, 아미노, 모노- 또는 디- 치환된 아미노, 아미디노, 우레이도, 메르캅토, N-하이드록시-아미디노, 구아니디노, 아미디노-저급 알킬, 술포, 술포모일, 카르바모일, 시아노, 시아노-저급 알킬, 아조 (N=N=N) 및 니트로에서 선택된다.

<31> R¹ 또는 독립적으로 각 R¹은 바람직하게는 OH, O-알킬, SH, S-알킬, 할로젠, 치환 또는 비치환의 아민, CF₃ 및

C₁-C₄ 알킬에서 선택된다. 가장 바람직하게는 n은 1이다.

<32> R²는 바람직하게는 치환 또는 비치환의 지방족, 지환족, 또는 방향족 요소, 예컨대 싸이클로알킬, 헤테로싸이클로알킬, 페닐, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피리딜, 인돌, 이소인돌, 인다졸, 퓨린, 인돌리지딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 프테리딘, 퀴놀리지딘에서 선택된다. 바람직하게는 R²는 방향족이다. 특히 R²는 치환 또는 비치환의 페닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴 및 이속사졸릴에서 선택되며, 특히 R²는 페닐 또는 치환된 페닐이고, 여기서 치환체에는 저급 알킬 (C₁-C₈), 할로젠, OH, 저급 알콕시, NH₂, SH, S-알킬, SO-알킬, SO₂-알킬, NH-알킬, N-디알킬, 카르복실 또는 CF₃가 포함된다.

<33> 따라서, 바람직하게는 X-R²-(T)_p는 하기의 화학식을 나타낸다:



<34>

<35> T는 바람직하게는 할로젠, O-알킬, O-알킬-할로젠, SO₂-R⁸, SO₂-NHR⁸, SO₂-NR¹⁰ 및 SO₂-할로젠에서 선택될 수 있으며, 여기서 할로젠은 바람직하게는 염소이다.

<36> R⁸ 및 R⁹은 바람직하게는 저급 알킬, 특히 C₁, C₂, C₃ 또는 C₄ 알킬, 싸이클로알킬, 헤테로싸이클로알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시, 저급-알카노일, 카르복시, 아미노, 모노- 또는 디-치환된 아미노, 싸이클릭 기, 예컨대 페닐, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피리딜, 인돌, 이소인돌, 인다졸, 퓨린, 인돌리지딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 피페리딜, 프테리딘, 퀴놀리지딘, 피페라지닐, 피롤리딘, 모르폴리닐 및 티오모르폴리닐에서 독립적으로 선택될 수 있다.

<37> 바람직하게는 R⁸ 및 R⁹은 치환 또는 비치환의 알킬, 또는 치환 또는 비치환의 아릴이다. 특히 R⁸은 선형 또는 분지형의 알킬, 싸이클로알킬, 선형 또는 분지형의 할로-알킬, 알콕시, 카르복시알킬, 또는 알킬아미노를 나타낼 수 있다.

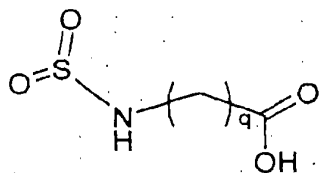
<38> 가장 바람직하게는 R²는 페닐이며, T는 연결 기 X에 대하여 파라 위치에 존재한다.

<39> T가 O-R⁹이고 R²가 페닐인 경우, 바람직하게는 T는 연결 기 X에 대하여 메타 위치에 존재한다.

<40> 바람직하게는 p는 1이다.

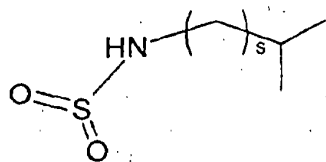
<41> 특히 바람직하게는 T는 하기의 화학식 (i) 내지 (x)에서 선택되는 요소이다:

화학식 i



<42>

화학식 ii



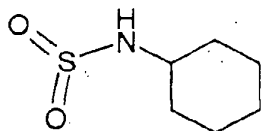
<43>

화학식 iii



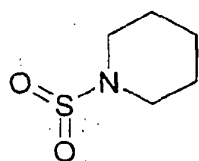
<44>

화학식 iv



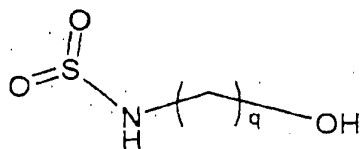
<45>

화학식 v



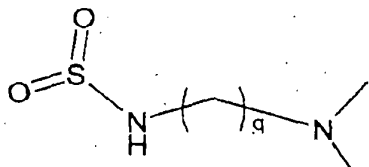
<46>

화학식 vi



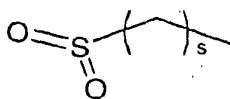
<47>

화학식 vii



<48>

화학식 viii



<49>

화학식 ix



<50>

화학식 x



<51>

<52> (상기 화학식들에서 q는 1 내지 4의 정수이며, s는 0 내지 4의 정수이다)

<53> 바람직하게는 A₁ 및 A₂는 N이며, A₃ 및 A₄는 C-R³이다. A₃ 및 A₄는 C-H인 것이 특히 바람직하다.

<54> 바람직하게는 X는 N-H이다.

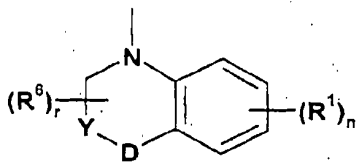
<55> 바람직하게는 R^1 은 OH이다.

<56> 바람직하게는 Y는 CH_2 이다. 바람직하게는 D는 CH_2 이다.

<57> 바람직하게는 각 R^3 및 R^6 는 (존재할 경우) 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 저급 지방족 (특히 저급 알킬), 할로-저급 알킬, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 하이드록시, 에테르화 또는 에스테르화 하이드록시, 저급 알콕시, 임의로 치환된 지환족 기 또는 임의로 치환된 방향족 기, 저급 알카노일옥시, 저급 알카노일, 아미노, 모노- 또는 디- 치환된 아미노, 아미디노, 우레이도, 메르캅토, N-하이드록시-아미디노, 구아니디노, 아미디노-저급 알킬, 술폰, 술포모일, 카르바모일, 시아노, 시아노-저급 알킬, 아조 ($N=N=N$) 및 니트로에서 선택된다. 가장 바람직하게는 r은 0이다. 그러나, r이 0이 아닌 경우, 바람직하게는 R^6 또는 독립적으로 각 R^6 은 바람직하게는 OH, O-알킬, SH, S-알킬, 할로젠, CF_3 및 C_1-C_4 알킬에서 선택된다.

<58> 본 발명의 바람직한 구현예에서, 하기 화학식 (I.II)의 요소는 테트라하이드로퀴놀린 요소이다:

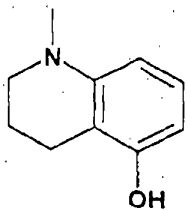
<59> <화학식 I.II>



<60>

<61> 여기서 바람직하게는 $r = 0$ 이다. 바람직하게는 $n = 1$ 이다. 바람직하게는 R^1 은 OH이며, 이에 따라 상기 요소는 하이드록시 테트라하이드로퀴놀린, 가장 특히 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-5-올 (하기 화학식 (I.III))이다:

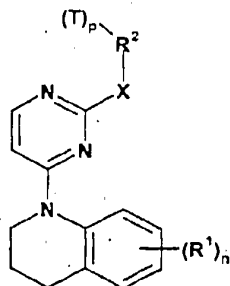
<62> <화학식 I.III>



<63>

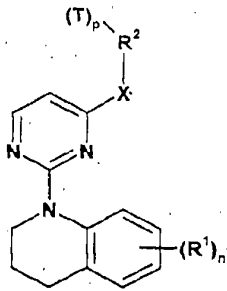
<64> 바람직한 화합물에는 하기 화학식 (II), (III) 및 (IV)의 화합물이 포함된다:

화학식 II



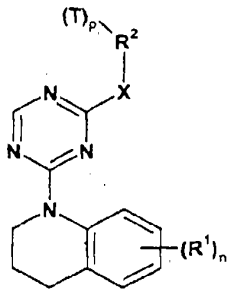
<65>

화학식 III



<66>

화학식 IV

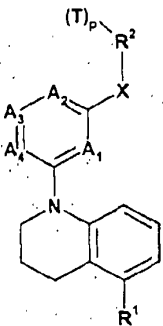


<67>

<68> 바람직하게는 여기서 X는 NH이고, R²는 페닐이며, n은 1 및/또는 p는 1이다.

<69> 다른 바람직한 화합물은 하기의 화학식 (V)를 가진다:

화학식 V

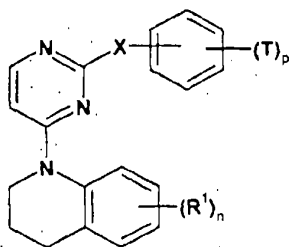


<70>

<71> 바람직하게는 여기서 A₁ 및 A₂는 N이고, A₃ 및 A₄는 C-R³이다.

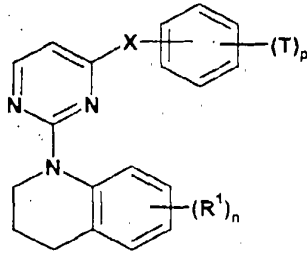
<72> 다른 바람직한 화합물은 하기의 화학식 (VI), (VII) 및 (VIII)을 가진다:

화학식 VI



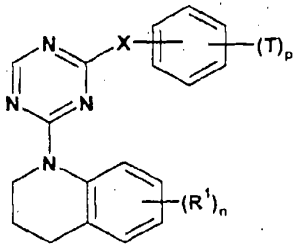
<73>

화학식 VII



<74>

화학식 VIII



<75>

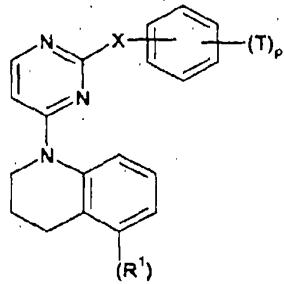
<76>

바람직하게는 여기서 n은 1이다.

<77>

또 다른 바람직한 화합물은 하기의 화학식 (IX)를 가진다:

화학식 IX



<78>

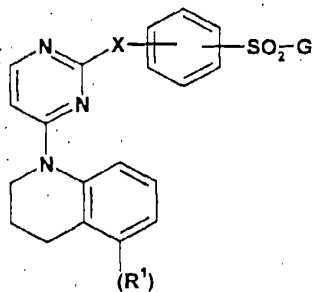
<79>

화학식 (VI) 내지 (IX)의 화합물에 있어서, 바람직하게는 p는 1이며, X는 NH이다.

<80>

다른 바람직한 화합물에는 하기의 화학식 (X), 화학식 (XI) 및 화학식 (XII)가 포함된다:

화학식 X

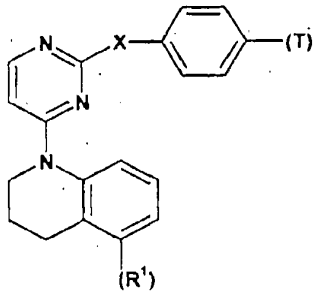


<81>

<82>

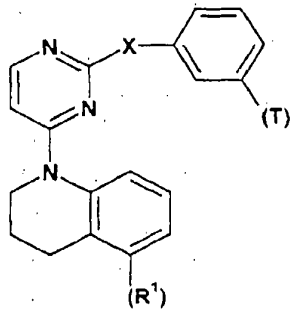
(여기서 G는 R⁸, NHR⁸ 또는 NR¹⁰을 나타내며, 바람직하게는 여기서 X는 NH이다)

화학식 XI



<83>

화학식 XII

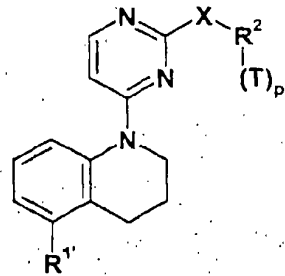


<84>

<85> 바람직하게는 화학식 (XII)의 화합물에서 T는 $O-R^9$ 이다.

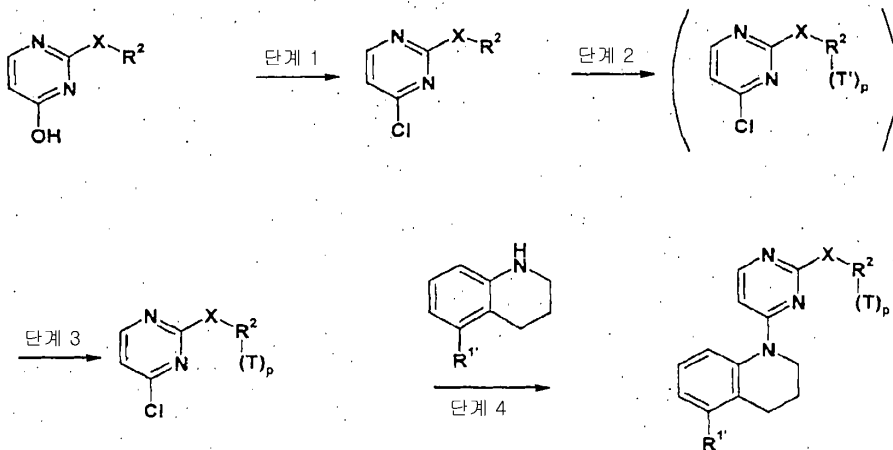
<86> 바람직하게는 화합물 (XI) 및 (XII)에서 X는 NH이다.

<87> 본 발명의 제3 양태는 하기 반응식을 포함하는, 하기 화학식 화합물의 제조 방법을 제공한다:



<88>

<89> <반응식>



<90>

<91> 여기서 단계 2는 임의 단계이며, 수행되는 경우 T'는 T의 전구체이며, R¹'는 R¹의 전구체이거나 R¹이고, X, R¹,

R^2 , T 및 P는 청구항 1에 규정된 바와 같다.

<92> 바람직하게는 X는 NH이다.

<93> 바람직하게는 R^2 는 페닐이다.

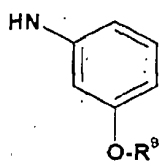
<94> 바람직하게는 p는 1이다.

<95> 바람직하게는 $R^{1'}$ 는 OH이다.

<96> 바람직한 일 구현예에서, T는 SO_2-G 를 나타내며, 여기서 G는 R^8 , NHR^8 또는 NR^{10} 을 나타내고, R^8 및 R^{10} 은 본 발명의 제1 양태에서 규정된 바와 같다.

<97> 다른 바람직한 구현예에서, T는 $O-R^9$ 을 나타내며, 여기서 R^9 은 본 발명의 제1 양태에서 규정된 바와 같다.

<98> 바람직하게는 후자의 구현예에서, $X-R^2-(T)_p$ 는 하기의 화학식을 나타낸다:



<99>

본 발명의 또 다른 양태는

<101> A_1 , A_2 , A_3 및 A_4 는 N 또는 CR^3 이고, 여기서 A_1 , A_2 및 A_4 중 하나 이상은 N이며;

<102> X는 $N-R^5$, O 또는 S이고;

<103> R^1 은 OH, -O-알킬, -SH, -S-알킬, 할로젠, 치환 또는 비치환의 아민, $-CF_3$ 또는 $-C_1-C_4$ -알킬이며;

<104> Y는 O, S, CR^5 또는 NR^5 이고;

<105> D는 O, S, CR^5 또는 NR^5 이며;

<106> R^2 는 알킬, 지환족, 헤테로사이클, 지방방향족, 헤테로방향족이고, 이들 모두는 치환 또는 비치환일 수 있으며;

<107> T는 H, $-SO_2-NH-R^4$ 또는 $-SO_2-R^4$ 이고;

<108> R^4 는 H, 알킬 또는 아릴이며, 이들은 치환 또는 비치환일 수 있고;

<109> R^5 는 H 또는 알킬 또는 $C(O)-O-C-Ph$ 이며;

<110> n은 0-4인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 그의 염이다.

<111> 특히 바람직한 것은

<112> A_1 및 A_2 는 N이며;

<113> A_3 및 A_4 는 CH이고;

<114> Y는 CH_2 또는 NR^5 , 예컨대 $-NH-C(O)-O-C-Ph$ 이며;

<115> X는 NH이고;

<116> D는 CH_2 이며;

- <117> R^1 은 OH, Cl, Me 또는 F이고;
- <118> R^2 는 페닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸이며, 여기서 페닐은 비치환된 것이거나, 또는 1, 2 또는 3개의 -OMe 기, Cl, CF_3 , -SMe, OH, -O-[CH₂]₂-피리딘, -O-[CH₂]₃-Cl 또는 -O-[CH₂]₃-모르폴리노로 치환된 것일 수 있고;
- <119> R^4 는 H, C₂NMe, C₂OH, -N피페리디닐, Me, Me(t-부틸), C₂COOH 또는 에틸(이소프로필)이며;
- <120> R^5 는 H이고;
- <121> n은 0 또는 1인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 그의 염이다.
- <122> 좀 더 일반적으로, 본 개시의 문맥 내에서, 화학식 (I 내지 XII)의 화합물을 기술하기 위하여 여기에서 사용되는 일반적 용어들은 다르게 표시되지 않는 한 하나의 의미들을 가진다.
- <123> 하이드로카르빌은 바람직하게는 20 이하의 탄소 원자, 특히 12 이하의 탄소 원자를 가지는 것으로 규정될 수 있다. 하이드로카르빌 기는 선형 또는 분지형의 지방족, 예컨대 알킬, 알케닐 또는 알킬닐일 수 있으며; 지환족(즉, 지방족-싸이클릭), 예컨대 싸이클로알킬일 수 있고; 방향족, 예컨대 페닐일 수 있다. 하이드로카르빌 기는 지방족, 지환족 및 방향족 요소에서 선택되는 2 이상 요소의 조합, 예컨대 하나 이상 알킬 기 및 방향족 기의 조합을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 하이드로카르빌 기에는 임의로 하나 이상의 사슬 내부 헤테로원자, 예컨대 -O-가 개입됨으로써, 예컨대 에테르 결합이 형성될 수 있다.
- <124> 모노- 또는 디- 치환된 아미노 요소는 아미노가 임의로 예컨대 저급 알킬, 특히 C₁, C₂, C₃ 또는 C₄ 알킬, 싸이클로알킬, 특히 싸이클로헥실, 알킬-카르복시, 카르복시, 저급 알카노일, 특히 아세틸, 카르보싸이클릭 기, 예컨대 싸이클로헥실 또는 페닐, 헤테로싸이클릭 기에서 선택되는 하이드로카르빌 요소인 하이드로카르빌 요소에 의해 치환된 경우로 규정될 수 있으며; 여기서 하이드로카르빌 요소는 비치환된 것이거나, 또는 예컨대 저급 알킬(C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ 또는 C₇), 할로젠, OH, 저급 알콕시, NH₂, SH, S-알킬, SO-알킬, SO₂-알킬, NH-알킬, N-디알킬, 카르복실, CF₃에 의해 치환된 것이고, 여기서 알킬은 임의로 O, S, N이 0-3회 개입된, 치환된 분지형, 비분지형 또는 싸이클릭 C₁₋₆일 수 있다.
- <125> 여기에서 사용되는 메르캡토라는 용어는 일반적 구조가 -S-R_c인 요소를 규정하며, 여기서 R_c는 여기에서 기술되는 바와 같은 H, 알킬, 카르보싸이클릭 기 및 헤테로싸이클릭 기에서 선택된다.
- <126> 여기에서 사용되는 구아니디노라는 용어는 일반적 구조가 -NHR-C(NH)NH₂인 요소 및 그의 유도체, 특히 수소가 알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸에 의해 치환된 것을 규정한다.
- <127> 여기에서 사용되는 아미디노라는 용어는 일반적 구조가 -C(NH)NH₂인 요소 및 그의 유도체, 특히 수소가 알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸에 의해 치환된 것을 규정한다.
- <128> 알킬은 바람직하게는 20 이하, 더 바람직하게는 12 이하의 탄소 원자를 가지며, 선형 또는 1회 이상의 분지형인데; 바람직한 것은 저급 알킬이고, 특히 바람직한 것은 C₁-C₄-알킬, 특히 메틸, 에틸 또는 i-프로필 또는 t-부틸이다. 여기서 알킬은 하나 이상의 치환체에 의해 치환된 것일 수 있다. 비치환의 알킬, 바람직하게는 저급 알킬이 특히 바람직하다.
- <129> 알킬에는 임의로 하나 이상의 사슬 내부 헤테로원자, 예컨대 -O-가 개입됨으로써, 예컨대 에테르 결합이 형성될 수 있다.
- <130> 치환된 알킬은 상기 규정된 바와 같은 알킬, 특히 저급 알킬, 바람직하게는 메틸로서; 여기에는 할로젠, 특히 불소, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, 하이드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 및 페닐-저급 알콕시카르보닐에서 우선적으로 선택되는 기인 하나 이상, 특히 3개까지의 치환체가 존재할 수 있다. 트리플루오로메틸이 특히 바람직하다. 이 화합물의 일 군으로는 알킬이 헤테로싸이클릭 고리, 예컨대 피라진 고리로 치환됨으로써 알킬렌-헥트 기, 즉 알킬기가 헤테로싸이클릭과 제2 요소 사이에서 링커(linker)로서 효과적으로 작용하는 CH₂-Het를 형성하는 치환 알킬이 포함된다.

- <131> "저급"이라는 용어는, 알킬, 알콕시, 알킬 아민, 알킬티오 등과 같은 치환체를 지칭하는 경우, 최대 7 이하, 특히 1 내지 최대 4 이하의 탄소 원자를 가지는 라디칼을 나타내며, 여기에서의 라디칼은 비분지형이거나 1회 이상의 분지형이다.
- <132> 저급 알킬, 저급 알콕시, 모노- 또는 디-저급 알킬 아미노, 저급 알킬 티오 및 알킬 부분을 가지는 다른 치환체의 알킬 부분은 특히 C₁-C₄ 알킬, 예컨대 n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-프로필, 이소프로필, 메틸 또는 에틸이다. 이러한 알킬 치환체는, 다르게 표시되지 않는 한, 비치환의 것이거나, 또는 할로젠, 하이드록시, 니트로, 시아노, 저급 알콕시, C₃, C₄, C₅, C₆ 또는 C₇ 사이클로알킬, 아미노, 또는 모노- 또는 디-저급 알킬 아미노에 의해 치환된 것이다.
- <133> 할로-저급 알킬, 할로-저급 알킬옥시, 할로-저급 알킬티오 등은 알킬 부분을 가지는 치환체를 지칭하며, 여기서 알킬 부분은 할로젠에 의해 모노-치환 내지 완전-치환된 것이다. 할로-저급 알킬, 할로-저급 알킬옥시, 할로-저급 알킬티오 등은 치환된 저급 알킬, 치환된 저급 알콕시, 치환된 저급 알킬티오 등에 포함된다.
- <134> 치환된 알킬에 해당하는 요소 중, 하이드록시-저급 알킬, 특히 2-하이드록시에틸, 및/또는 할로-저급 알킬, 특히 트리플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이 특히 바람직하다.
- <135> 지환족 기는 특히 고리에 3, 4, 5, 6 또는 7 탄소 원자를 포함하며 방향족이 아니나, 포화 또는 불포화일 수 있는 카르보사이클릭 기이다. 바람직한 지환족 기에는 바람직하게는 C₃-C₁₀-사이클로알킬, 특히 사이클로프로필, 디메틸사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헥틸인 사이클로알킬 기가 포함되며, 상기 사이클로알킬은 비치환된 것이거나, 또는 하나 이상, 특히 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 것이다.
- <136> 방향족 기는 헤테로사이클릭 또는 카르보사이클릭이며, 라디칼의 방향족 고리 탄소 원자에 위치하는 결합을 통하여 결합된다 (또는 임의로 -O- 또는 -CH₂-와 같은 연결 기를 통하여 결합된다). 바람직하게는 방향족 기는 카르보사이클릭이며, 16 탄소 원자 이하의 고리 시스템을 가지고, 바람직하게는 모노-, 비- 또는 트리- 사이클릭이며, 예컨대 2개 이상의 치환체에 의해 완전히 또는 부분적으로 치환될 수 있다. 바람직하게는, 방향족 기는 페닐, 나프틸, 인데닐, 아줄레닐 및 안트릴에서 선택되며, 바람직하게는 각 경우마다 비치환의 것이거나, 또는 저급 알킬, 특히 메틸, 에틸 또는 n-프로필, 할로 (특히 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드), 할로-저급 알킬 (특히 트리플루오로메틸), 하이드록시, 저급 알콕시 (특히 메톡시), 할로-저급 알콕시 (특히 2,2,2-트리플루오로에톡시), 아미노-저급 알콕시 (특히 2-아미노-에톡시), 저급 알킬 (특히 메틸 또는 에틸) 카르바모일, N-(하이드록시-저급 알킬)-카르바모일 (특히 N-(2-하이드록시에틸)-카르바모일) 및/또는 술파모일-치환된 아릴, 특히 상응하는 치환 또는 비치환의 페닐에 의해 치환된 것이다.
- <137> 치환된 방향족 기는 일반적으로 1-5, 바람직하게는 1 또는 2 치환체로 치환된 방향족 기이다. 적당한 치환체에는 아미노, 모노- 또는 디-저급 알킬 치환된 아미노 (여기서 저급 알킬 치환체는 비치환의 것이거나, 또는 상기에 알킬 기에 대하여 열거하였던 치환체에 의해 추가적으로 치환된 것일 수 있다), 할로젠, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 하이드록시, 저급 알콕시, 치환된 저급 알콕시, 니트로, 시아노, 메르캅토, 저급 알킬티오, 할로-저급 알킬티오, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬, 저급 알카노일, 카르바모일, 및 N-모노- 또는 N,N-디-저급 알킬 치환된 카르바모일 (여기서 저급 알킬 치환체는 비치환의 것이거나, 또는 추가적으로 치환된 것일 수 있다)이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- <138> 헤테로사이클은 16 또는 그 미만의 구성원을 가지는 방향족 고리 또는 고리 시스템, 바람직하게는 5 내지 7 구성원의 고리이다. 헤테로사이클에는 또한, 3 내지 10 구성원의 비-방향족 고리 또는 고리 시스템 및 바람직하게는 5 또는 6-구성원의 비-방향족 고리가 포함되며, 이들은 완전히 또는 부분적으로 포화된 것일 수 있다. 각 경우에 있어서, 고리는 질소, 산소 및 황으로 구성되는 군에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 가질 수 있다. 헤테로사이클은 비치환의 것이거나, 또는 하나 이상, 특히 1 내지 3개, 예컨대 하나의 동일하거나 서로 다른 치환체에 의해 치환된 것이다. 중요한 헤테로사이클 상의 치환체는 할로젠, 예컨대 불소 또는 염소; 모노- 또는 디-저급 알킬-치환된 아미노 (여기서 알킬 기는 비치환의 것이거나, 또는 할로젠, 하이드록시, 니트로, 시아노, 저급 알콕시, C₃-C₇ 사이클로알킬, 헤테로사이클릭 라디칼 또는 헤테로아릴 라디칼에 의해 치환된 것이다); 저급 알킬, 예컨대 메틸 또는 에틸; 할로-저급 알킬, 예컨대 트리플루오로메틸; 저급 알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시; 할로-저급 알콕시, 예컨대 트리플루오로메톡시; 저급 알킬티오, 예컨대 메틸메르캅토, 할로-저급 알킬티오, 예컨대 트리플루오로메틸티오, 헤테로아릴 라디칼, 헤테로아릴-저급-알킬렌, 헤테로사이클릭 라디

칼 또는 헥테로싸이클릭-저급-알킬렌으로 구성되는 군에서 선택되는 것들이다.

- <139> 헥테로싸이클은 옥시라닐, 아지리닐, 1,2-옥사티올라닐, 이미다졸릴, 티에닐, 퓨릴, 테트라하이드로퓨릴, 피라닐, 티오피라닐, 티안트레닐, 이소벤조퓨라닐, 벤조퓨라닐, 크로메닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라니올, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 디티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피페리딜, 특히 피레리딘-1-일, 피레라지닐, 특히 피페라진-1-일, 피리다지닐, 모르폴리닐, 특히 모르폴리노, 티오모르폴리닐, 특히 티오모르폴리노, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 큐마릴, 인다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 데카하이드로퀴놀릴, 옥타하이드로이소퀴놀릴, 벤조퓨라닐, 디벤조퓨라닐, 벤조티오펜, 디벤조티오펜, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴놀살릴, 퀴나졸리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, β-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 퓨라자닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 테녹사지닐, 크로메닐, 이소크로마닐 및 크로마닐로 구성되는 군에서 선택되는 라디칼이며, 이들 라디칼 각각은 비치환의 것이거나, 또는 저급 알킬, 특히 메틸 또는 tert-부틸, 저급 알콕시, 특히 메톡시, 및 할로, 특히 브로모 또는 클로로로 구성되는 군에서 선택되는 1 내지 2 라디칼에 의해 치환된 것이다. 치환되지 않은 헥테로싸이클릴, 특히 피페리딜, 피페라지닐, 티오모르폴리노 또는 모르폴리노가 바람직하다.
- <140> 할로겐은 특히 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이며, 더욱 특히 불소, 염소 또는 브롬, 특별하게는 불소이다.
- <141> 싸이클로알킬은 바람직하게는 C₃-C₁₀-싸이클로알킬, 특히 싸이클로프로필, 디메틸싸이클로프로필, 싸이클로부틸, 싸이클로펜틸, 싸이클로헥실 또는 싸이클로헵틸이며, 상기 싸이클로알킬은 비치환의 것이거나, 또는 하나 이상, 특히 1 내지 3 치환체에 의해 치환된 것이다.
- <142> 헥테로싸이클릴알킬은 싸이클로알킬과 동일하나 하나 이상의 고리-중 헥테로원자를 포함하는 것이며, 피페리딜, 피페라지닐, 피롤리딘, 모르폴리닐로 예시될 수 있다.
- <143> 에스테르화 카르복시는 특히 저급 알콕시카르보닐, 예컨대 tert-부톡시카르보닐, 이소-프로폭시카르보닐, 메톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐, 페닐-저급 알콕시카르보닐, 또는 페닐옥시카르보닐이다.
- <144> 알카노일은 주로 알킬카르보닐, 특히 저급 알카노일, 예컨대 아세틸이다. 특히, 알카노일 기는 치환체, 예컨대 CO-R에 의해 치환된 것일 수 있다.
- <145> 화합물, 염 등에 대한 복수 형태의 모든 언급은 항상 하나의 화합물, 하나의 염 등을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- <146> 본 명세서의 상세한 설명 및 청구항 전체에 걸쳐, "포함하다(comprise)" 및 "함유하다(contain)"라는 단어, 그리고 이 단어의 변형, 예컨대 "포함하는" 및 "포함하다(comprises)"는 "포함하나 그에 제한되지는 않는"을 의미하며, 다른 요소, 첨가제, 성분, 정수 또는 단계를 배제하고자 하는 것은 아니다 (배제하는 것은 아니다).
- <147> 모든 비대칭 탄소 원자는 (R)-, (S)- 또는 (R,S)- 배열, 바람직하게는 (R)- 또는 (S)-배열로 존재할 수 있다. 소정의 불포화성을 가지는 라디칼은 시스-, 트랜스- 또는 (시스, 트랜스) 형태로 존재한다. 따라서, 화합물은 이성질체의 혼합물로서 또는 순수한 이성질체로서, 바람직하게는 거울상이성질체-순수 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다.
- <148> 본 발명은 또한, 개시된 화합물들의 상응하는 호변이성질체에 관한 것이다.
- <149> 입체이성질체 혼합물, 예컨대 부분입체이성질체의 혼합물은 적합한 분리 방법에 의해 원래 알려져 있는 방식에 따라 그의 상응하는 이성질체로 분리될 수 있다. 부분입체이성질체 혼합물은 예컨대 분별 결정화, 크로마토그래피, 용매 분배, 및 유사한 방법에 의해 그의 개별적인 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 이러한 분리는 개시 화합물의 단계에서, 또는 화학식 I 또는 화학식 II 내지 XII의 화합물에서 각각 수행될 수 있다. 거울상이성질체는 부분이성질체 염의 형성을 통하여, 예컨대 거울상이성질체-순수 키랄산과의 염 형성에 의해, 또는 크로마토그래피에 의해, 예컨대 키랄 리간드를 가지는 크로마토그래피 재료를 사용한 HPLC에 의해 분리될 수 있다.
- <150> 염은 특히 화학식 (I) 화합물의 약학적으로 허용가능한 산부가염이다. 그러한 염은 예컨대 염기성 질소 원자를 가지는 화학식 (I)의 화합물에 의해, 바람직하게는 유기 또는 무기 산과의 산부가염, 특히 약학적으로 허용가능한 염으로서 형성된다. 적합한 무기 산은 예컨대 염산과 같은 할로젠화수소산(hydrohalic acid); 황산; 또는

인산이다. 적합한 유기 산은 예컨대 카르복실계, 포스폰계, 술폰계 또는 술폰계의 산으로서, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 글리콜산, 락트산, 2-하이드록시부티르산, 글루콘산, 글루코스모노카르복실산, 푸마르산, 숙신산, 아디프산, 피멜산, 수베르산, 아젤라산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 글루카르산, 갈락타르산, 아미노산, 예컨대 글루탐산, 아스파르트산, N-메틸글리신, 아세틸아미노아세트산, N-아세틸아스파라긴, N-아세틸시스테인, 피루브산, 아세토아세트산, 포스포세린, 2- 또는 3-글리세로포스포산, 말레산, 하이드록시말레산, 메틸말레산, 싸이클로헥산카르복실산, 벤조산, 살리실산, 1- 또는 3-하이드록시나프틸-2-카르복실산, 3,4,5-트리메톡시벤조산, 2-페녹시벤조산, 2-아세톡시벤조산, 4-아미노살리실산, 프탈산, 페닐아세트산, 글루쿠론산, 갈락투론산, 메탄- 또는 에탄-술폰산, 2-하이드록시에탄술폰산, 에탄-1,2-디술폰산, 벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 1,5-나프탈렌디술폰산, N-싸이클로헥실술폰산, N-메틸-, N-에틸 또는 N-프로필-술폰산, 또는 다른 유기 양성자성 산, 예컨대 아스코르브산이다.

- <151> 단리 또는 정제를 위해서는, 약학적으로 허용불가능한 염, 예컨대 피크레이트 또는 퍼클로레이트를 사용하는 것도 가능하다. 치료적으로는, 약학적으로 허용가능한 염 또는 유리 화합물 (임의로는 약학적 조성물의 형태로) 만이 사용되며, 따라서 그러한 것들이 바람직하다.
- <152> 신규 화합물의 유리 형태와 그 염 형태 사이의 밀접한 관계로 볼 때, 예컨대 신규 화합물의 정제에서 또는 그의 식별을 위하여 중간물로서 사용될 수 있는 염들도 포함하여 상기 및 하기에 유리 화합물에 대한 모든 언급은 상응하는 염을 적절하고 적당하게 포함하는 것으로도 이해되어야 한다.
- <153> 본 발명의 화합물은 신호 전달과 관계된 타이로신 및 세린/스레오닌 키나제와 키나제-유사 단백질을 억제, 조절 및/또는 조정하는 것으로 밝혀졌으며, 본 화합물을 함유하는 조성물은 포유류에서의 타이로신 및 세린/스레오닌 키나제 및 키나제-유사체-의존성 질병, 예컨대 혈관형성, 암, 종양 성장, 죽상경화증, 연령 관련 황반 변성, 당뇨병성 망막병증, 염증성 질병, 신경외상성 질병, 만성 신경퇴행, 통증, 편두통 또는 심장 비대 등의 치료에 사용된다.
- <154> 구체적으로, 본 발명의 화합물은 IKK, PDGF-R, Kdr, c-Src, Her-1, Her-2, c-Kit, c-Abl, Ins-r, Tek, Flt-1, Flt-3, Flt-4, c-Abi 및 FGFR-1, Eph 수용체 (예, EphB4), CDK1, CDK2 및 RET를 10 μ M에서 > 70 %의 억제율로 억제한다. 더 구체적으로, 본 화합물은 1-1000 nM 범위의 IC50 값으로 돌연변이를 포함하는 RAF 계열의 키나제를 억제한다.
- <155> 통상적으로, 환자는 MAP 키나제 경로를 통한 과도한 신호전달로 특징지워지는 질병으로 고통받는 포유류로서, 보통은 인간이다. 이것은 웨스턴 블롯 분석 또는 면역조직화학과 같은 방법에 의해 상기 경로 구성원에 대한 활성화 상태의 특정 항체를 측정함으로써 판단될 수 있다. 이러한 방법들은 업계 숙련자에게 알려져 있다.
- <156> 일반적으로, MAP 키나제 신호전달 경로를 통한 과도한 신호전달을 특징으로 하는 질병은 RAF 키나제 활성의 증가로 특징지워지는 증식성 질병, 특히 암으로서, 예컨대 야생-형 B- 또는 C-RAF 키나제를 과발현하거나, 또는 활성화 돌연변이성 RAF 키나제, 예컨대 돌연변이성 B-RAF 키나제를 발현하는 것이다. 돌연변이된 RAF 키나제가 검출된 바 있는 암에는 흑색종, 직장결장암, 난소암, 신경아교종, 샘암종, 육종, 유방암 및 간암이 포함된다. 돌연변이된 B-RAF 키나제는 특히 많은 흑색종에 널리 퍼져 있다.
- <157> 본 발명에 따라, 병에 걸린 조직의 샘플을 예컨대 생검 또는 절제의 결과로서 환자로부터 채취할 수 있으며, 조직이 돌연변이성 B-RAF 키나제와 같은 돌연변이성 RAF 키나제를 생성하는지, 또는 야생-형 B- 또는 C-RAF 키나제와 같은 야생-형 RAF 키나제를 과발현하는지를 확인하기 위하여 시험할 수 있다. 시험에 의해 병에 걸린 조직에서 돌연변이성 RAF 키나제가 생성되거나, 또는 RAF 키나제가 과생성되는 것으로 나타나는 경우, 환자는 여기에서 기술되는 RAF-억제제 화합물의 RAF-억제 유효량 투여에 의해 치료된다.
- <158> 그러나, 연쇄반응에서 또 다른 키나제가 경로상 과도한 신호전달의 원인이라 하더라도, 역시 RAF 키나제 억제 화합물을 사용하여 MAP 키나제 신호전달 경로를 하향조절하는 것이 가능하다. 따라서, 본 발명은 추가적으로 RAF 키나제에서의 활성화 돌연변이 또는 그의 과발현이 아닌 다른 원인에 기인하는 MAP 키나제 신호전달 경로에서의 과도한 신호전달을 특징으로 하는 질병의 치료에 관한 것이다.
- <159> 조직 샘플은 업계에 일반적으로 알려져 있는 방법으로 시험한다. 예를 들어, B-RAF 돌연변이는 대립유전자 특이적 PCR, DHPLC, 질량 분광법에 의해 검출되며, 야생-형 B- 또는 C-RAF의 과발현은 면역조직화학, 면역형광법 또는 웨스턴 블롯 분석에 의해 검출된다. B-RAF 돌연변이를 검출하는 특히 유용한 방법은 폴리머라제 연쇄 반응 기반의 방법이다. 유사한 방법들이 연쇄반응의 다른 키나제가 돌연변이인지 또는 과발현되는지를 확인하는데 사용된다.

- <160> 본 발명의 특히 중요한 양태는 (a) 환자로부터의 흑색종 조직을 시험하여 흑색종 조직이 돌연변이성 RAF 키나제를 발현하는지 또는 야생-형 RAF 키나제를 과발현하는지를 확인하고, 및 (b) 흑색종 조직이 야생형 RAF 키나제를 과발현하거나 또는 활성화 돌연변이성 B-RAF 키나제를 발현하는 것으로 밝혀지는 경우, 여기에서 기술되는 RAF-억제 화합물의 RAF 키나제 억제 유효량을 사용하여 환자를 치료하는 것을 포함하는, 흑색종의 치료 방법에 관한 것이다.
- <161> 본 구현예의 중요한 양태는 (a) 환자로부터의 흑색종 조직을 시험하여 흑색종 조직이 B-RAF 키나제 또는 C-RAF 키나제 활성을 과발현하는지를 확인하고, 및 (b) 흑색종 조직이 B-RAF 키나제 또는 C-RAF 키나제 활성을 과발현하는 것으로 밝혀지는 경우, 여기에서 기술되는 RAF 억제 화합물의 RAF 키나제 억제 유효량을 사용하여 환자를 치료하는 것을 포함하는, 흑색종의 치료 방법에 관한 것이다.
- <162> 본 구현예의 다른 중요한 양태는 (a) 환자로부터의 흑색종 조직을 시험하여 흑색종 조직이 돌연변이성 B-RAF 키나제를 발현하는지를 확인하고, 및 (b) 흑색종 조직이 돌연변이성 B-RAF 키나제를 발현하는 것으로 밝혀지는 경우, 여기에서 기술되는 RAF 억제 화합물의 RAF 키나제 억제 유효량을 사용하여 환자를 치료하는 것을 포함하는, 흑색종의 치료 방법에 관한 것이다.
- <163> 일반적으로, B-RAF 키나제 돌연변이는 인용된 논문 [Davies et al]에 기술된 것들 중 하나이다. 이들 돌연변이들이 표 1에 요약되어 있다.
- <164> 따라서, 본 발명은 특히, 환자로부터의 조직 샘플에서 B-RAF 키나제 유전자 또는 단백질 상의 돌연변이를 검출하는 것, 및 효과적인 B-RAF 키나제 억제 화합물, 특히 여기에서 기술되는 화합물을 사용하여 환자를 치료하는 것을 포함하는, 활성화된 돌연변이성 B-RAF 키나제를 특징으로 하는 질병의 치료 방법에 관한 것이다.
- <165> 따라서, 본 발명은 추가적으로, 흑색종의 치료에 사용하기 위한 화합물 (예컨대 화학식 I 내지 XII의 것)에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 활성화된 돌연변이성 B-RAF 키나제를 특징으로 하는 질병의 치료에 사용하기 위한 화합물에 관한 것이다.

표 1

<166>

B-RAF 돌연변이	단백질 변화
G1388A	G463E
G1388T	G463V
G1394C	G465A
G1394A	G465E
G1394T	G465V
G1403C	G468A
G1403A	G468E
G1753A	E585K
T1782G	F594L
G1783C	G595R
C1786G	L596V
T1787G	L596R
T1796A	V599E
TG1796-97AT	V599D

- <167> 또한, 본 발명은 흑색종 치료에 사용하기 위한 약제 제조에서의 본 화합물 (예컨대 화학식 I 내지 XII의 것)의 용도를 제공한다. 더 구체적으로, 본 발명은 활성화된 돌연변이성 B-RAF 키나제를 특징으로 하는 질병 치료에 사용하기 위한 약제 제조에서의 본 화합물의 용도를 제공한다.
- <168> 본 발명의 중요한 양태에는 돌연변이성 B-RAF 키나제가 표 1에 기술되어 있는 돌연변이, 특히 V599E 돌연변이를 나타내는 경우의 것이 포함된다.
- <169> 본 발명의 특히 중요한 양태에는 질병이 흑색종이며, 돌연변이성 B-RAF 키나제가 표 1에 기술되어 있는 돌연변이, 특히 V599E 돌연변이를 나타내는 경우의 것이 포함된다.
- <170> 따라서, 본 발명에는 환자로부터의 조직 샘플에서 G1388A, G1388T, G1394C, G1394A, G1394T, G1403C, G1403A,

G1753A, T1782G, G1783C, C1786G, T1787G, T1796A 및 TG1796-97AT로부터 선택되는 B-RAF 키나제 유전자 상의 돌연변이, 또는 RAF 키나제 단백질 상의 상응하는 돌연변이를 검출하고, 및 여기에서 기술되는 효과적인 B-RAF 키나제 억제 화합물을 사용하여 환자를 치료하는 것을 포함하는, 돌연변이성 B-RAF 키나제를 특징으로 하는 질병의 치료 방법이 포함된다.

<171> 본 발명은 또한, RAF 키나제를 화학식 (I)의 화합물과, 또는 더 구체적으로 화학식 (II) 내지 (XII)의 화합물 중 어느 하나와 접촉시키는 것을 포함하는, RAF 키나제의 억제 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, RAF 키나제는 B- 또는 C-RAF 키나제, 또는 돌연변이성 RAF 키나제, 특히 돌연변이성 B-RAF 키나제, 특별히 V599E 돌연변이체이다. RAF 키나제는 단리된 것이거나 또는 세포 환경 중의 것일 수 있다.

<172> 화학식 (I)의 화합물, 더 구체적으로 화학식 (II) 내지 (XII)의 화합물은 상기한 바와 같이 귀중한 약학적 특성들을 가진다.

<173> 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 다른 항암제, 예를 들어 종양 혈관형성을 억제하는 화합물, 예컨대 프로테아제 억제제, 표피 성장 인자 수용체 키나제 억제제, 혈관 내피 성장 인자 수용체 키나제 억제제 등; 세포독성 약물, 예컨대 플린 및 피리미딘 유사체 항대사제와 같은 항대사제; 미세관 안정화 약물 및 항유사분열 알칼로이드와 같은 항유사분열제; 백금 배위 착물; 항-종양 항생제; 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드(nitrogen mustard) 및 니트로소우레아; 내분비제, 예컨대 아드레노코르티코스테로이드, 안드로겐, 항-안드로겐, 에스트로겐, 항-에스트로겐, 아로마타제 억제제, 고나도트로핀-방출 호르몬 작용제 및 소마토스타틴 유사체, 및 종양 세포에서 상향조절되는 특정 대사 경로에서 과발현되거나 및/또는 그와 다르게 관련되어 있는 효소 또는 수용체를 표적으로 하는 화합물, 예컨대 ATP 및 GTP 포스포디에스테라제 억제제, 단백질 키나제 억제제, 예컨대 세린, 스레오닌 및 타이로신 키나제 억제제, 예컨대 아벨슨 단백질 타이로신 키나제 및 다양한 성장 인자, 그의 수용체 및 그에 따른 키나제의 억제제, 예컨대 표피 성장 인자 수용체 키나제 억제제, 혈관 내피 성장 인자 수용체 키나제 억제제, 섬유모세포 성장 인자 억제제, 인슐린-유사 성장 인자 수용체 억제제 및 혈소판-유래 성장 인자 수용체 키나제 억제제 등; 메티오닌 아미노펩티다제 억제제, 프로테아좀 억제제, 싸이클로옥시제나제 억제제, 예컨대 싸이클로옥시제나제-1 또는 -2 억제제, 및 히스톤 데아세틸라제 억제제와의 조합으로 투여될 수 있다.

<174> 본 발명의 화합물은 방사선치료, 면역치료, 수술 치료 또는 그의 조합과 함께 투여될 수도 있다. 종양 완화 후 환자 상태의 유지를 위한 치료, 또는 심지어는 예컨대 위험 상태 환자의 경우에서의 항암(chemopreventive) 치료 또한 가능하다.

<175> 본 발명에 따른 화합물은 인간의 (예방적 및 바람직하게는 치료적) 치료를 위한 것일 뿐만 아니라, 다른 온혈 동물, 예컨대 상업적으로 유용한 동물, 예컨대 마우스, 토끼 또는 래트와 같은 설치류, 또는 기니 피그의 치료를 위한 것이기도 하다.

<176> 일반적으로, 본 발명은 또한 RAF 키나제 활성 억제에서의 화학식 (I) 화합물의 용도, 더 구체적으로 화학식 (II) 내지 (XII) 화합물의 용도에 관한 것이다.

<177> 본 발명의 화합물은 바람직하게는 약학적 조성물 중의 활성 성분으로서 투여된다. 바람직한 것은 변종의 MAP 키나제 신호전달 경로를 특징으로 하는 질병, 특히 종양 질병, 가장 특히 흑색종으로 고통받는 온혈 동물, 특히 인간 또는 상업적으로 유용한 동물에 투여하기에 적합하며, 화학식 (I)의 화합물, 또는 염-형성 기가 존재하는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 RAF 키나제, 특히 돌연변이성 RAF 키나제를 억제하는 데에 효과적인 양으로 1 중 이상의 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약학적 조성물이다.

<178> 바람직한 것은 또한, 해당 치료를 필요로 하며, 특히 해당 질병으로 고통받는 온혈 동물, 특히 인간 또는 상업적으로 유용한 동물에서의 종양 질병 및 다른 증식성 질병의 예방적 또는 특히 치료적 치료를 위한 것으로서, 화학식 (I)의 신규 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을, 활성 성분으로서, 언급된 질병에 대하여 예방적으로 또는 특히 치료적으로 효과적인 양으로 포함하는 약학적 조성물이다.

<179> 약학적 조성물은 대략 1 % 내지 대략 95 %의 활성 성분을 포함하는데, 단일 투여 형태인 투약 형태는 바람직하게는 대략 20 % 내지 대략 90 %의 활성 성분을 포함하며, 단일 투여 형태가 아닌 투약 형태는 바람직하게는 대략 5 % 내지 대략 20 %의 활성 성분을 포함한다. 단위 투여 형태는 예컨대 당의정, 정제, 앰플, 바이알, 좌약 또는 캡슐이다. 다른 투약 형태는 예컨대 연고, 크림, 페이스트, 발포제, 탱크제, 립스틱, 점적제, 스프레이, 분산액 등이다. 예로는 대략 0.05 g 내지 대략 1.0 g의 활성 성분을 포함하는 캡슐이 있다.

<180> 본 발명의 약학적 조성물은 개별적으로는 원래 알려져 있을 수 있는 단계들을 사용하는 방식으로, 예컨대 통상

적인 혼합, 과립화, 당의정화, 용해 또는 동결건조 공정에 의해 제조된다.

<181> 바람직하게는 활성 성분의 용액이 사용되며, 부가적으로 또한 현탁액 또는 분산액, 특히 등장액의 수용액, 분산액 또는 현탁액도 사용되는데, 이것은 예컨대 활성 물질을 단독으로 또는 담체, 예컨대 만니톨과 함께 함유하는 동결건조 조성물의 경우에, 사용에 앞서 제조될 수 있다. 약학적 조성물은 살균될 수 있으며, 및/또는 부형제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 및/또는 에멀션화제, 가용화제, 삼투압을 조절하기 위한 염 및/또는 버퍼를 포함할 수 있으며, 원래 알려져 있는 방식으로, 예컨대 통상적인 용해 또는 동결건조 공정에 의해 제조된다. 언급된 용액 또는 현탁액은 점도-증가 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 텍스트란, 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴, 또는 가용화제, 예컨대 트윈(Tween) 80 [폴리옥시에틸렌(20)소르비탄 모노올레에이트; 미국 소재 ICI 아메리카스, 인크(Americas, Inc)사의 상표]을 포함할 수 있다.

<182> 오일 중 현탁액은 오일 성분으로서 통상적인 주입 목적의 식물성, 합성 또는 반-합성의 오일을 포함한다. 특히 산 성분으로서 8 내지 22, 특히 12 내지 22 탄소 원자를 가지는 장쇄 지방산, 예컨대 라우르산, 트리테일산, 미리스트산, 펜타데실산, 팔미트산, 마르가르산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산 또는 상응하는 불포화산, 예컨대 올레산, 엘라이드산, 에루크산, 브라씨드산 또는 리놀레산을 포함하는 액체 지방산 에스테르와 같은 것들을 언급할 수 있으며, 임의로 항산화제, 예컨대 비타민 E, β -카로틴 또는 3,5-디-tert-부틸-4-하이드록시톨루엔이 첨가된다. 이러한 지방산 에스테르의 알콜 성분은 최대 6 탄소 원자를 가지며, 모노- 또는 폴리-하이드릭, 예컨대 모노-, 디- 또는 트리-하이드릭 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 또는 펜탄올 또는 그의 이성질체로서, 특히 글리콜 및 글리세롤이다. 따라서, 지방산 에스테르의 예로서 언급될 수 있는 것은: 에틸올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, "라브라필(Labrafil) M 2375" (파리 소재 가테포제(Gattefosse)사의 폴리옥시에틸렌글리세롤 트리올레에이트), "라브라필 M 1944 CS" (살구씨 오일의 알콜분해에 의해 제조되며, 글리세리드 및 폴리에틸렌 글리콜 에스테르로 구성되는 불포화 폴리글리콜화 글리세리드; 프랑스 소재 가테포제 사), "라브라솔(Labrasol)" (TCM의 알콜분해에 의해 제조되며, 글리세리드 및 폴리에틸렌 글리콜 에스테르로 구성되는 포화 폴리글리콜화 글리세리드; 프랑스 소재 가테포제 사) 및/또는 "미글리올(Miglyol) 812" (독일 소재 홀스(Huls) AG사의 C₈ 내지 C₁₂의 사슬 길이를 가지는 포화 지방산의 트리글리세리드)로서, 특히 식물성 오일, 예컨대 면실 오일, 아몬드 오일, 올리브 오일, 피마자 오일, 참깨 오일, 대두 오일이며, 더욱 특히 땅콩 오일이다.

<183> 주입 조성물의 제조는 무균 조건 하에서 통상적인 방식으로 수행되며, 예컨대 앰플 또는 바이알로의 그의 도입 및 용기의 밀봉 역시 마찬가지이다.

<184> 경구 투여를 위한 약학적 조성물은 예컨대 활성 성분을 1종 이상의 고체 담체와 조합하는 것, 경우에 따라 생성되는 혼합물을 과립화하는 것, 및 혼합물 또는 과립을 가공하는 것에 의해, 필요하다면 경우에 따라 추가적인 부형제를 정제 또는 당의정 핵에 첨가하는 것에 의해 수득될 수 있다.

<185> 적합한 담체는 특히 충전제, 예컨대 당, 예컨대 락토스, 사카로스, 만니톨 또는 소르비톨, 셀룰로스 조제물 및/또는 칼슘 포스페이트, 예컨대 트리칼슘 포스페이트 또는 칼슘 하이드로젠 포스페이트, 또한 바인더, 예컨대 전분, 예컨대 옥수수, 밀, 쌀 또는 감자 전분, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈, 및/또는 필요에 따라 분해제, 예컨대 상기-언급된 전분, 또한 카르복시메틸 전분, 가교결합 폴리비닐피롤리돈, 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 나트륨 알키네이트이다. 추가적인 부형제는 특히 유동 조절제 및 윤활제, 예컨대 규산, 활석, 스테아르산 또는 그의 염, 예컨대 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트, 및/또는 폴리에틸렌 글리콜, 또는 그의 유도체이다.

<186> 당의정 핵에는 적합한, 임의로 장용의, 코팅이 제공될 수 있는데, 거기에는 그중에서도 특히 아라비아 고무, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 티타늄 디옥사이드를 함유할 수 있는 농축 당 용액, 또는 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물 중의 코팅 용액 또는, 장용 코팅 제조용의, 적합한 셀룰로스 조제물, 예컨대 아세틸셀룰로스 프탈레이트 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트의 용액이 사용된다. 예컨대 식별 목적으로 또는 활성 성분의 상이한 투여량을 표시하기 위하여, 착색제 또는 색소가 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

<187> 경구 투여를 위한 약학적 조성물은 또한 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 구성되는 경질 젤라틴 캡슐 및 연질 밀봉 캡슐이다. 경질 젤라틴 캡슐은 과립 형태로, 예컨대 충전제, 예컨대 옥수수 전분, 바인더 및/또는 활택제, 예컨대 활석 또는 마그네슘 스테아레이트, 및 임의로 안정화제와의 혼합물로서 활성 성분을 포함할 수 있다. 연질 캡슐에서 활성 성분은 바람직하게는 적합한 액체 부형제, 예컨대 지방 오일, 파라핀 오일 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 또는 에틸렌 글리콜이나 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르에 용해되거나

현탁되며, 마찬가지로, 안정화제 및 계면활성제(detergent), 예컨대 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르 유형의 것을 첨가하는 것이 가능하다.

<188> 적합한 직장 투여가능 약학 조성물은 예컨대 좌약 기재와의 활성 성분의 조합으로 구성되는 좌약이다. 적합한 좌약 기재는 예컨대 천연 또는 합성의 트리글리세리드, 파라핀 탄화수소, 폴리에틸렌 글리콜 또는 고급 알칸올이다.

<189> 비경구 투여를 위해서는, 특히 수용성 형태, 예컨대 수용성 염 형태의 활성 성분 수용액, 또는 점도-증가 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 소르비톨 및/또는 텍스트란 및, 필요에 따라 안정화제를 포함하는 수성 주입 현탁액이 적합하다. 활성 성분 (임의로 부형제와 함께)은 또한, 동결건조물의 형태일 수 있으며, 적합한 용매의 첨가에 의해 비경구 투여 전에 용액으로 제조될 수 있다.

<190> 예컨대 비경구 투여에 사용되는 용액은 주입 용액으로서 사용될 수도 있다.

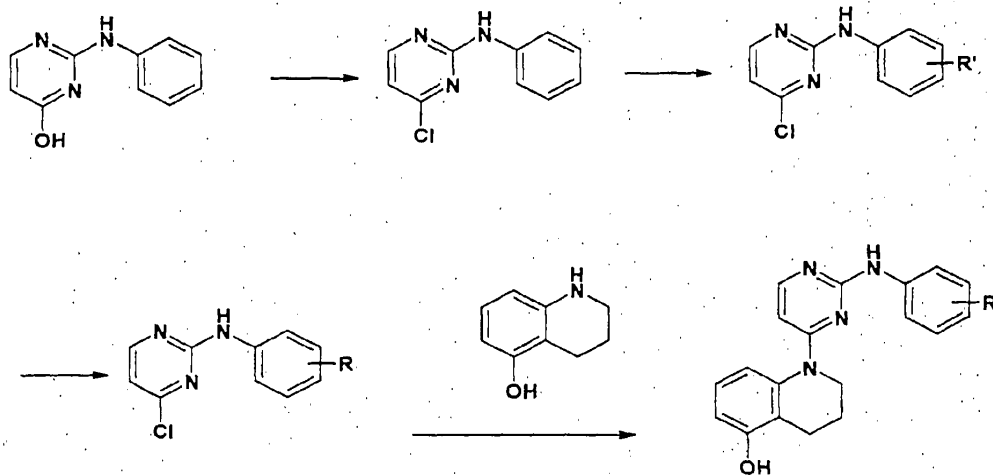
<191> 바람직한 보존제는 예컨대 아스코르브산과 같은 항산화제, 또는 소르브산이나 벤조산과 같은 살균제이다.

<192> 본 발명은 특히 변종의 MAP 키나제 신호전달 경로를 특징으로 하는 병리학적 이상, 특히 RAF 키나제의 억제에 반응성인 질병, 특히 상응하는 중양 질병 중 하나를 치료하기 위한 공정 또는 방법에 관한 것이다. 화학식 (I)의 화합물은 그대로 또는 약학적 조성물의 형태로, 바람직하게는 언급된 질병에 대하여 효과적인 양으로 그러한 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예컨대 인간에게 예방적으로 또는 치료적으로 투여될 수 있는 바, 화합물은 특히 약학적 조성물의 형태로 사용된다. 체중이 대략 70 kg인 경우, 하루 투여량 대략 0.1 g 내지 대략 5 g, 바람직하게는 대략 0.5 g 내지 대략 2 g의 본 발명 화합물이 투여된다.

<193> 구체적인 각 경우에 사용되는 약학적 제제 (약제)의 바람직한 투여량, 조성물 및 조제물은 상기한 바와 같다.

<194> 본 발명의 화합물은 바람직하게는 하기한 예시적 반응 체계에 따른 방법을 사용하여 제조되는 바, 상기 방법의 개별 단계들은 일반적으로 업계 숙련자에게 알려져 있다.

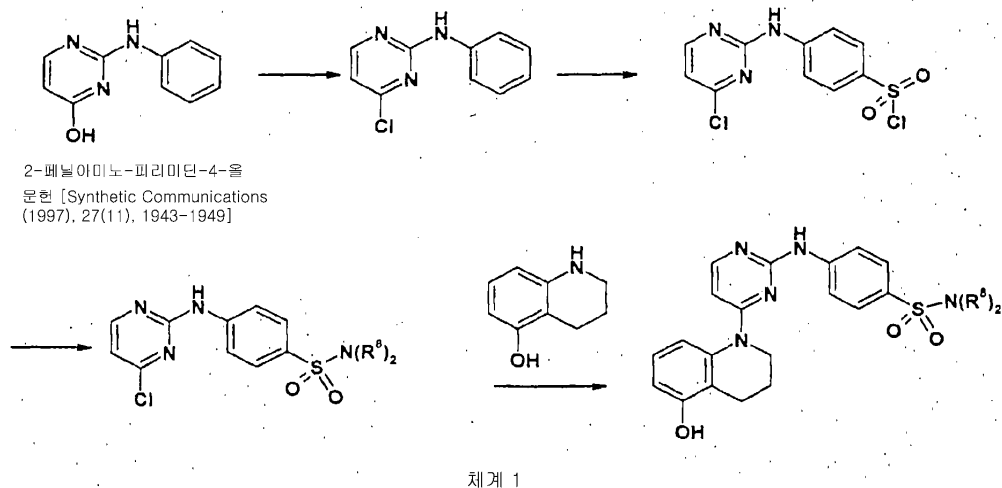
<195> 본 발명의 방법을 나타내는 일반적인 체계는 상기한 바와 같다. 상기 체계의 더 구체적인 변형을 하기에 나타낸다 (체계 G):



체계 G

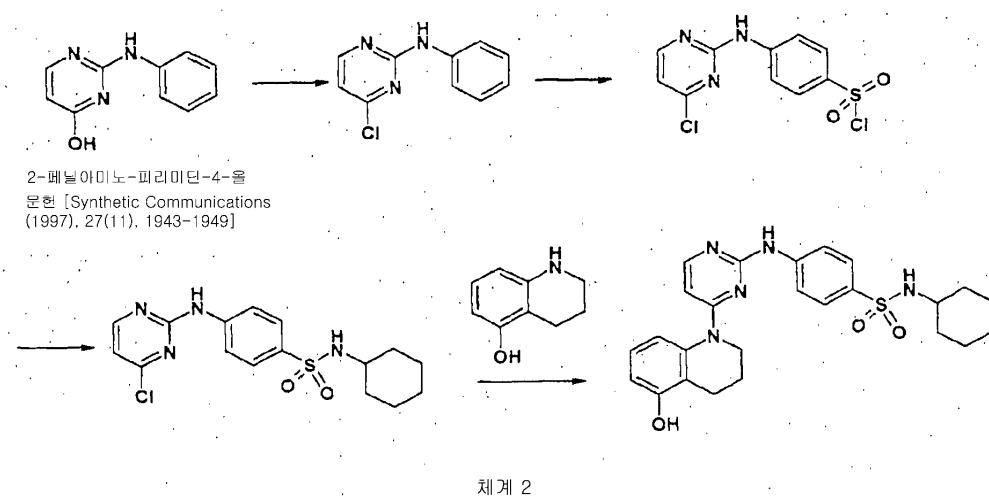
<196>

<197> R 기의 예는 하기 체계 1 및 2에 예시된 바와 같이 항을 함유하는 것이다:



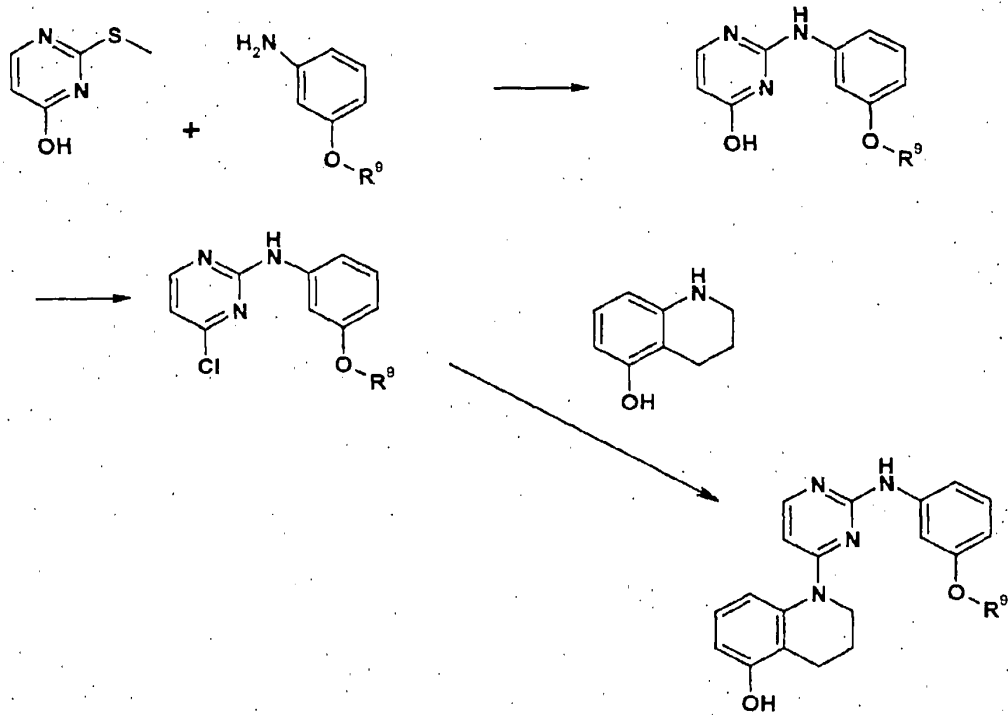
<198>

<199> 체계 1 반응의 구체적인 예를 하기에 나타낸다:



<200>

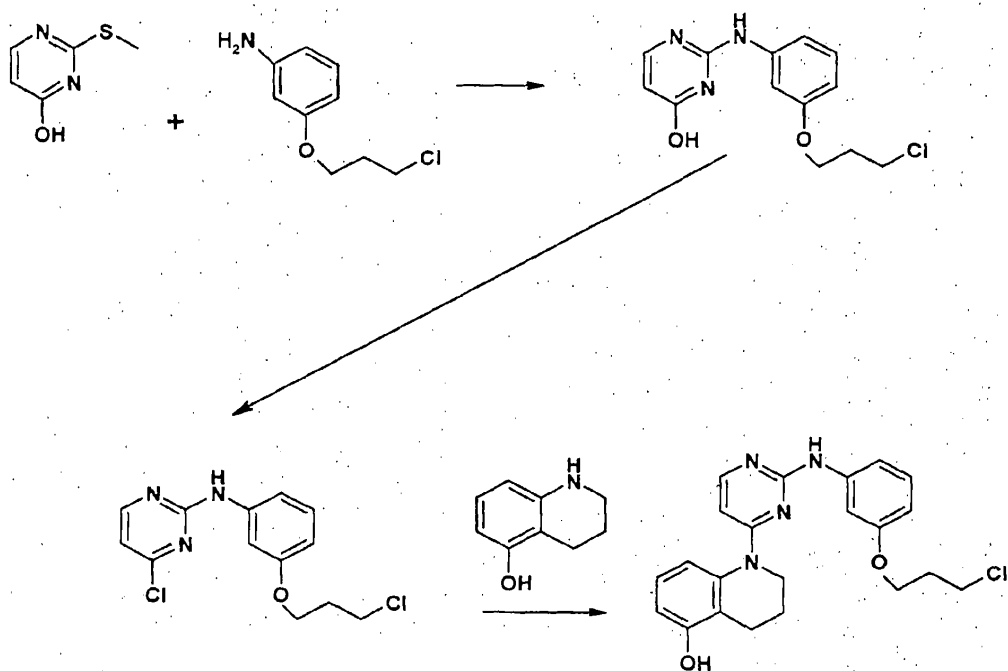
<201> 본 발명에 따른 제3 반응 체계를 하기에 나타낸다:



체계 3

<202>

<203> 반응 체계 3의 구체적인 예를 하기 체계 4에 나타낸다:



체계 4

<204>

실시예

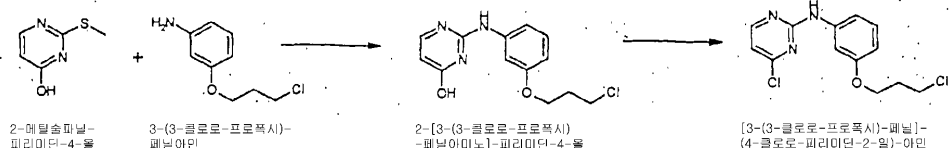
<205> 1-{2-[3-(3-클로로-프로폭시)-페닐아미노]-피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올 및 다양한 1-{2-[3-(술폰닐, 술폰아미노)-페닐아미노]-피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올 유도체들의 구체적인 제조를 참조하여 제조 방법을 예시하도록 한다.

<206> 융점 시험 및 질량 분광측정 평가의 결과도 나타낸다.

<207> 1-{2-[3-(3-클로로-프로폭시)-페닐아미노]-피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올

<208> 중간물 합성:

<209> [3-(3-클로로-프로폭시)-페닐]-(4-클로로-피리미딘-2-일)-아민:

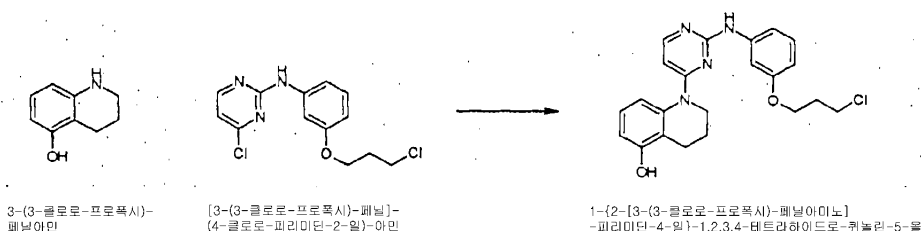


<210>

<211> 90 ml의 DMEU 중 22.98 g (161.64 mmol)의 2-메틸술폰피리미딘-4-올을 100 °C로 가열하여 투명 용액을 생성시켰다. 다음에, 30 g (161.64 mmol)의 3-(3-클로로-프로폭시)-페닐아민을 첨가하였다. 100 °C에서의 가열을 15시간 동안 계속하였다. 이 반응 혼합물의 10 mL 분획을 수성 나트륨 비카르보네이트에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 증발시킨 후, 갈색의 오일을 10 mL의 DMEU에 용해시키고, 35 mL의 POCl₃를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 2시간 동안 가열한 후, 그것을 수성 비카르보네이트 용액에 조심스럽게 부었다. 에틸 아세테이트를 사용한 추출에 이어지는 실리카 상에서의 플래시 크로마토그래피 (용리액: 헥산 에틸 아세테이트 1:1)에 의해, 1.60 g (수율 약 50 %)의 표제 화합물을 갈색의 오일로서 산출하였다.

<212> ¹H NMR: (DMSO d₆, 400 MHz): 10.03 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 2.18 (5중, 2H).

<213> 1-{2-[3-(3-클로로-프로폭시)-페닐아미노]-피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올:



<214>

<215> 200 mg (0.617 mmol)의 [3-(3-클로로-프로폭시)-페닐]-(4-클로로-피리미딘-2-일)-아민과 100 mg (0.617 mmol)의 3-(3-클로로-프로폭시)-페닐아민의 혼합물을 100 °C 부근에서 20분 동안 가열하였다. 생성된 수지를 초음파 분해를 이용하여 에틸 아세테이트와 수성 나트륨 비카르보네이트의 혼합물에 용해시켰다. 유기 층을 나트륨 술파이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 디클로로메탄/에틸 아세테이트 (10:1)을 용리액으로 사용하는 실리카 상에서의 크로마토그래피에 의해, 160 mg (수율 58 %)의 표제 화합물을 황색 발포체로서 산출하였다.

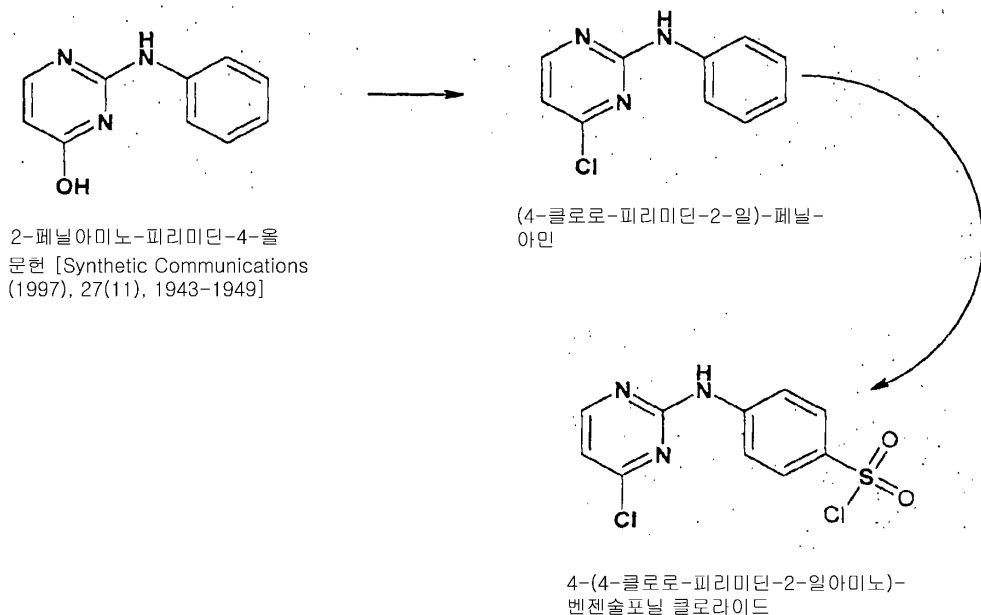
<216> ¹H NMR (DMSO d₆, 400 MHz): 9.43 (s, 1H), 9.13 (s, br, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.42-6.38 (m, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.71 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.09 (5중, 2H), 1.78 (m, 2H).

<217> MS: ES⁺: 1 염소 원자에 대한 411 (M + 1)⁺ 동위원소 패턴.

<218> 1-{2-[3-(술폰닐, 술폰아미노 및 술폰아미노)-페닐아미노]-피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올 유도체

<219>

중간물 합성:



<220>

<221>

(4-클로로-피리미딘-2-일)-페닐-아민

<222>

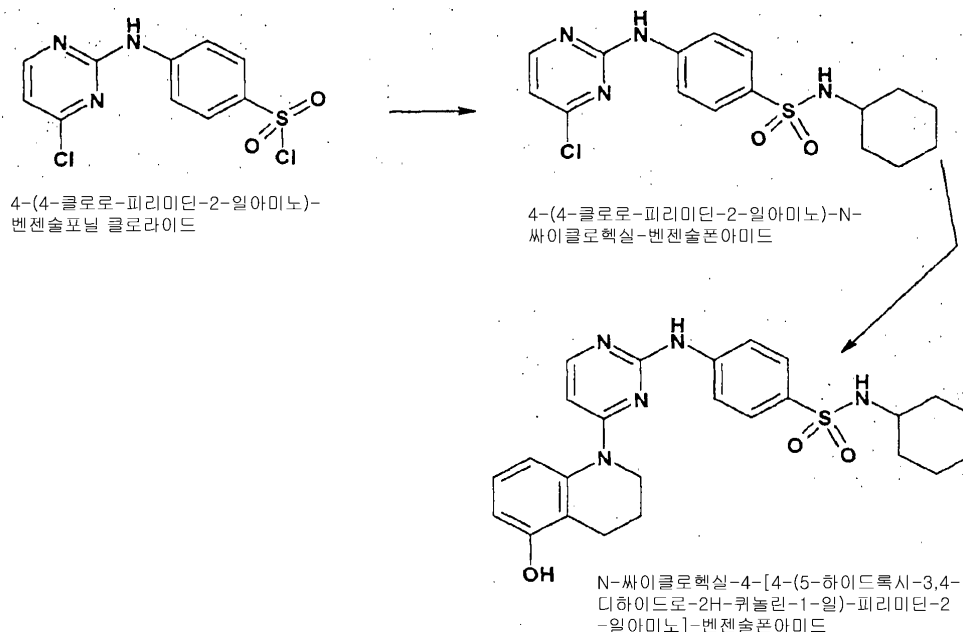
2-페닐아미노-피리미딘-4-올 (1.309 g, 7 mmol)을 35 mL의 아세토니트릴에 현탁시키고, 질소하 실온에서 3.5 mL (14 mmol)의 디옥산 중 염산 4 m 용액 (알드리치(Aldrich) 사) 및 1.6 mL (17.5 mmol)의 포스포러스 옥시클로라이드로 처리하였다. 혼합물을 환류하에서 3시간 동안 가열하고, 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 생성된 용액을 포화 나트륨 비카르보네이트 용액 및 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (2:8)을 사용하는 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 86 %의 수율 (1.5 g)로 표제 화합물이 수득되었다: m.p. 134-135 °C; MS (ES+) m/z (M + H)⁺ 206.

<223>

4-(4-클로로-피리미딘-2-일아미노)-벤젠술포닐 클로라이드

<224>

3.2 mL (48 mmol)의 클로로술포산을 질소 하에서 0 °C로 냉각하였다. 여기에 교반 하에서 조금씩 (4-클로로-피리미딘-2-일)-페닐-아민 (1.15 g, 5.6 mmol)을 첨가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 0 °C에서 15분, 실온에서 2시간 및 60 °C에서 15분 동안 교반하였다. 황색의 용액을 냉각하여 100 g의 분쇄된 얼음에 천천히 첨가하였다. 얼음이 완전히 용해된 후, 고체를 여과 제거하여 물로 세척하고, 진공 하에서 건조하였다. 74 %의 수율 (1.26 g)로 표제 화합물이 수득되었다: m.p. 192-195 °C; MS (ES+) m/z (M + H)⁺ 300 (상응하는 메틸 술포네이트의 질량, MS 용액이 메탄올 중에서 구성되기 때문).



<225>

<226>

N-싸이클로헥실-4-[4-(5-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-벤젠술포나미드

<227>

560 mg (1.5 mmol)의 4-(4-클로로-피리미딘-2-일아미노)-N-싸이클로헥실-벤젠술포나미드와 225 mg (1.52 mmol)의 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올의 혼합물을 용매 없이 오일 베스 중에서 200 °C로 15분 동안 가열하였다. 갈색의 점성 혼합물을 먼저 실온으로, 다음에 드라이 아이스를 사용하여 냉각하고, 고체화된 물질을 분쇄하였다. 이 고체를 5 % 시트르산 용액으로 교반하여 여과하고, 포화 나트륨 비카르보네이트 용액에 재현탁시켜 다시 여과한 후, 최종적으로 물로 세척하였다. 이 물질을 에틸 아세테이트/헥산 (8:2)을 사용하는 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 적용하였다. 순수 분획을 합쳐 증발시키고, 메탄올에서 수분 동안 교반하여 여과한 후, 톨루엔과 디이소프로필 에테르의 혼합물에 재현탁시켜 다시 여과한 다음, 진공 하에서 건조하였다. 20 %의 수율 (150 mg)로 표제 화합물이 수득되었다: m.p. 236-238 °C; MS (ES+) m/z (M + H)⁺ 480.

<228>

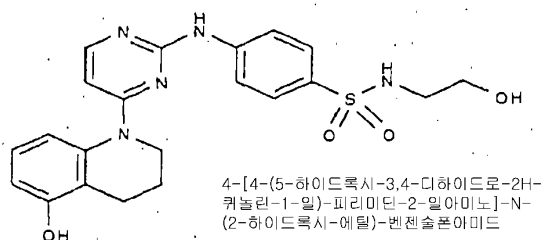
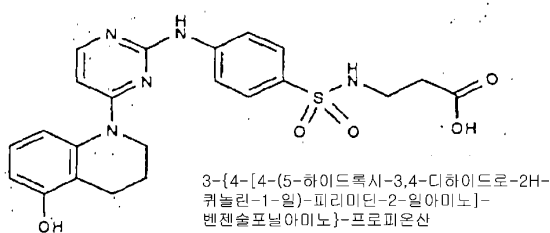
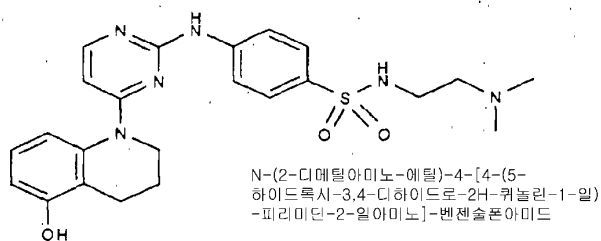
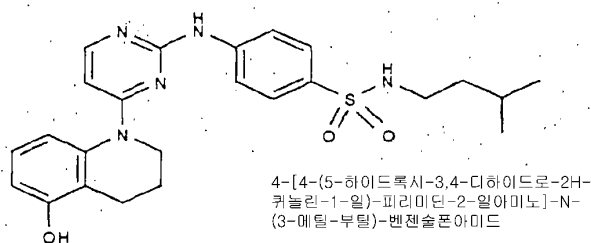
개시 물질 4-(4-클로로-피리미딘-2-일아미노)-N-싸이클로헥실-벤젠술포나미드

<229>

600 mg (2 mmol)의 4-(4-클로로-피리미딘-2-일아미노)-벤젠술포닐 클로라이드를 60 mL의 디클로로메탄에 현탁시키고, 실온에서 0.57 mL (5 mmol)의 싸이클로헥실아민으로 처리하였다. 모든 물질이 천천히 용액화되었으며, 약 15분 동안의 교반 후 미세 침정(fine needle)이 나타나기 시작하였다. 총 2시간 동안 교반을 계속한 다음, 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 5 % 시트르산 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 건조 (Na₂SO₄)하여 증발시켰다. 99 %의 수율 (706 mg)로 표제 화합물이 수득되었다: m.p. 202-204 °C; MS (ES+) m/z (M + H)⁺ 367.

<230>

N-싸이클로헥실-4-[4-(5-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-벤젠술포나미드에 대하여 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 하기의 예들을 합성하였다:

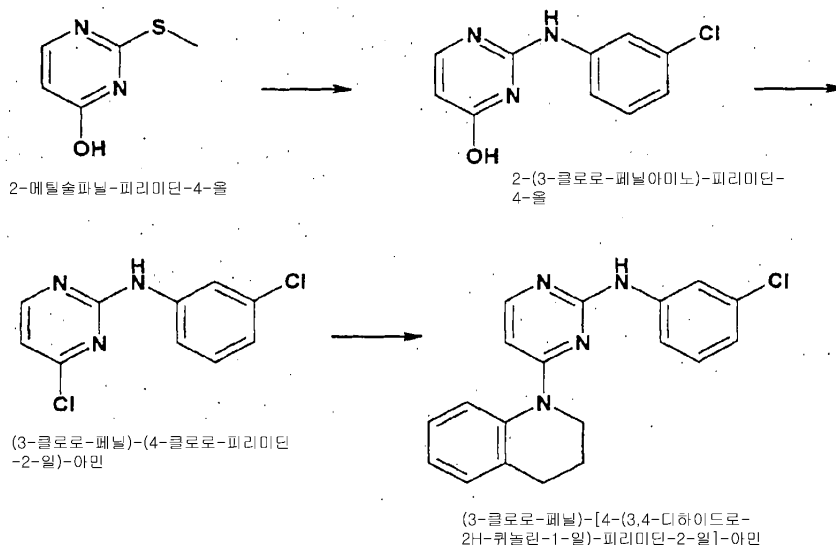


<231>

<232>

화합물 명칭	m.p. (°C)	MS (ES+) m/z (M + H) ⁺
4-[4-(5-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-N-(3-메틸-부틸)-벤젠술폰아미드	124-126	468
N-(2-디메틸아미노-에틸)-4-[4-(5-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-벤젠술폰아미드	175-177	469
3-{4-[4-(5-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-벤젠술폰아미노}-프로피온산	217-219	470
4-[4-(5-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-N-(2-하이드록시-에틸)-벤젠술폰아미드	242-245	442

<233> (3-클로로페닐)-[4-(3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일]-아민 염산염:



<234>

<235> 2-(3-클로로-페닐아미노)-피리미딘-4-올

<236> 2-메틸술폰파닐-피리미딘-4-올 (568 mg, 4 mmol)과 3-클로로나일린 (0.47 mL, 4 mmol)을 혼합하고, 170 °C로 30 분 동안 가열하였다. 생성된 용액을 냉각하고, 0.1 m의 염산으로 분쇄(triturate)하여 여과한 후, 물로 세척하여 진공 하에서 건조하였다. 59 %의 수율 (520 mg)로 표제 화합물이 수득되었다: m.p. 250-252 °C; MS (ES+) m/z (M + H)⁺ 222.

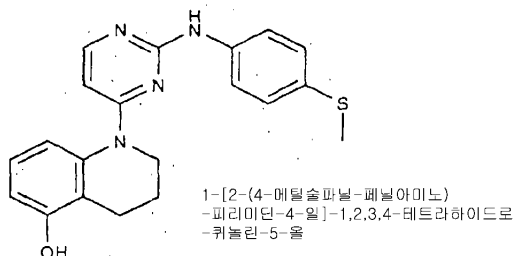
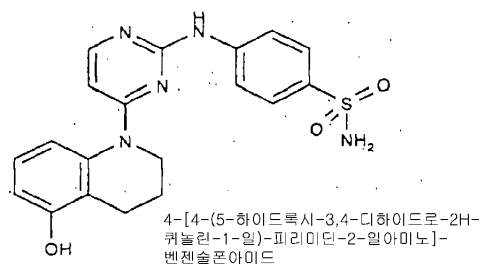
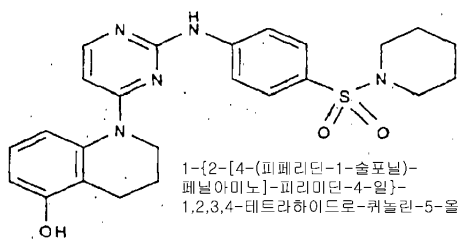
<237> (3-클로로-페닐)-(4-클로로-피리미딘-2-일)-아민

<238> 2-(3-클로로-페닐아미노)-피리미딘-4-올 (444 mg, 2 mmol)을 실온에서 조금씩 6 mL의 포스포러스 옥시클로라이드에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 70 °C로 가열한 후 냉각하고, 감압 하에서 과량의 포스포러스 옥시클로라이드를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켜 포화 나트륨 카르보네이트 용액 및 염수로 세척한 후, 나트륨 술페이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 91 %의 수율 (440 mg)로 표제 화합물이 수득되었다: m.p. 112-114 °C; MS (ES+) m/z (M + H)⁺ 240, 242.

<239> (3-클로로-페닐)-[4-(3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일]-아민 염산염

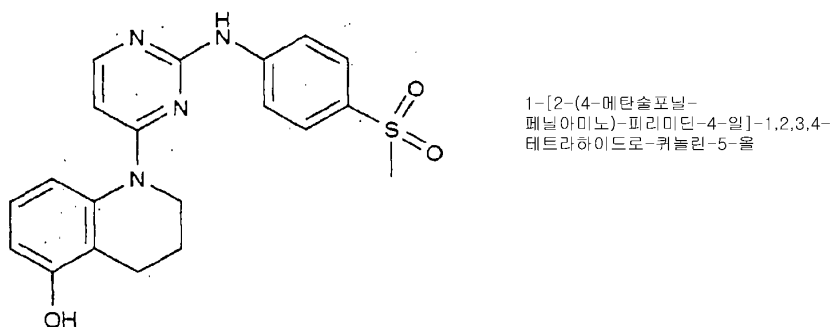
<240> 1 mL의 디옥산 중 (3-클로로-페닐)-(4-클로로-피리미딘-2-일)-아민 (360 mg, 1.5 mmol)을 223 mg (1.5 mmol)의 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올로 처리하였다. 혼합물을 80 °C에서 2시간 동안, 다음에 100 °C에서 18시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (1:1)에 현탁시켜 수분 동안 교반한 후 여과하였다. 29 %의 수율 (150 mg)로 표제 화합물이 수득되었다: m.p. 250-252 °C; MS (ES+) m/z (M + H)⁺ 353.

<241> (3-클로로페닐)-[4-(3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일]-아민 염산염에 대하여 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 하기의 예들을 합성하였다. 표의 화합물들은 유리 염기로서 분리되었다.



화합물 명칭	m.p. (°C)	MS (ES+) m/z (M + H) ⁺
1-(2-[4-(피페리딘-1-술포닐)-페닐아미노]-피리미딘-4-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올	126-128	466
4-[4-(5-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-벤젠술폰아미드	155-158	398
1-[2-(4-메틸술폰아닐-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올	190-192	365

1-[2-(4-메탄술폰아닐-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올 (1-[2-(4-메틸술폰아닐-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올의 산화 생성물)



1-[2-(4-메틸술폰아닐-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올 (364 mg, 1 mmol)을 0 °C에서 10 mL의 디클로로메탄에 현탁시켰다. *m*-클로로퍼벤조산 (플루카(FLUKA) 25800, 590 mg, 2.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0 °C에서 45분 동안 교반하였다. 100 mg의 Na₂SO₃를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리하여 포화 나트륨 비카르보네이트, 물 및 염수로 세척하고, 나트륨 술페이트 상에서 건조하여 증발시켰다. 먼저 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해, 다음에는 0.5 % TFA를 함유하는 아세토니트릴/물 구배를 사용하는 역상 컬럼 상에서의 MPLC에 의해 조물질을 정제하였다. 6 %의 수올 (25 mg)로 표제 화합물이 수득되었다: m.p. 242-245 °C; MS (ES+) m/z (M + H)⁺ 353.

본 발명의 영역에 속하는 추가적인 화합물들에는 하기의 것들이 포함된다:

1-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올

4-[4-(5-하이드록시-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-벤젠술폰아미드

1-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-올

- <251> 1-[2-(3,5-디메톡시-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올
- <252> 1-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-7-올
- <253> 4-[4-(6-하이드록시-3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-*N*-(2-하이드록시-에틸)-벤젠술폰아미드
- <254> {4-[4-(5-하이드록시-3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-벤젠술폰닐아미노}-아세트산
- <255> 1-[2-(3,5-디메톡시-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-올
- <256> 4-[4-(6-하이드록시-3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-벤젠술폰아미드
- <257> 4-[4-(5-하이드록시-3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-*N*-(2-하이드록시-에틸)-3-메틸-벤젠술폰아미드
- <258> 1-[2-(3-클로로-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올
- <259> [4-(3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민
- <260> 1-[2-(4-메탄술폰닐-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-7-올
- <261> 1-[2-(4-메틸술폰닐-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올
- <262> 1-(2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올
- <263> 1-[2-(3-하이드록시-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올
- <264> 4-[4-(5-하이드록시-3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-3-메틸-*N*-(3-메틸-부틸)-벤젠술폰아미드
- <265> 4-[4-(5-하이드록시-3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-*N*-피리딘-4-일메틸-벤젠술폰아미드
- <266> 1-{2-[3-(2-이미다졸-1-일-에톡시)-페닐아미노]-피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올
- <267> 1-{2-[3-(3-클로로-프로폭시)-페닐아미노]-피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-올
- <268> 4-[4-(5-클로로-3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-벤젠술폰아미드
- <269> 1-{2-[3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-페닐아미노]-피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올
- <270> 4-[4-(3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-벤젠술폰아미드
- <271> 4-[4-(6-하이드록시-3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-*N*-(3-메틸-부틸)-벤젠술폰아미드
- <272> [4-(6-메틸-3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민
- <273> 1-{2-[3-(3-클로로-프로폭시)-페닐아미노]-피리미딘-4-일}-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-7-올
- <274> [4-(7-메틸-3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일]-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아민
- <275> 4-[4-(6-메틸-3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-벤젠술폰아미드
- <276> [4-(3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일]-(2,3-디메톡시-벤질)-아민
- <277> 4-[4-(5-하이드록시-3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-6-메틸-피리미딘-2-일아미노]-벤젠술폰아미드
- <278> 3-[4-(3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-페놀
- <279> 4-[4-(6-플루오로-2-메틸-3,4-디하이드로-2*H*-퀴놀린-1-일)-피리미딘-2-일아미노]-*N*-(3-메틸-부틸)-벤젠술폰아미드
- <280> 1-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-8-올
- <281> [1-(2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-3-일]-카르바산 벤질 에스테르
- <282> 1-[2-(4-트리플루오로메틸-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-5-올
- <283> 건조-충전 캡슐

- <284> 각각 활성 성분으로서 0.25 g의 상기 언급한 화학식 I의 화합물 중 하나를 포함하는 5000개의 캡슐을 하기와 같이 제조하였다:
- <285> 조성
- <286> 활성 성분 1250 g
- <287> 활석 180 g
- <288> 밀 전분 120 g
- <289> 마그네슘 스테아레이트 80 g
- <290> 락토스 20 g
- <291> 제조 방법
- <292> 언급된 물질들을 분쇄하여 눈 크기 0.6 mm의 체에 가압 통과시켰다. 캡슐-충전기를 사용하여 0.33 g 분취량의 혼합물을 젤라틴 캡슐에 도입하였다.
- <293> 연질 캡슐
- <294> 각각 활성 성분으로서 0.05 g의 상기 언급한 화학식 (I)의 화합물 중 하나를 포함하는 5000개의 연질 젤라틴 캡슐을 하기와 같이 제조하였다:
- <295> 조성
- <296> 활성 성분 250 g
- <297> PEG 400 1 L
- <298> 트윈 80 1 L
- <299> 제조 방법
- <300> 활성 성분을 분쇄하여 PEG 400 (대략 380-420의 Mr을 가지는 폴리에틸렌 글리콜, 스위스 소재 플루카(Fluka)사) 및 트윈[®] 80 (폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 미국 소재 아틀라스 켐. 인드. 인크.(Atlas Chem. Ind. Inc.)사, 스위스 소재 플루카사에서 공급)에 현탁시키고, 습식 미분쇄기에서 대략 1-3 μm 의 입자 크기로 마쇄하였다. 다음에, 캡슐-충전기를 사용하여 0.43 g 분취량의 혼합물을 연질 젤라틴 캡슐에 도입하였다.
- <301> <등가물>
- <302> 본 발명이 현재 가장 실용적이며 바람직한 구현예인 것으로 간주되고 있는 것과 연관지어 기술되었다 할지라도, 본 발명이 개시된 구현예로 제한되어서는 아니되며, 오히려 첨부된 청구항의 기술사상 및 영역 내에 포함되는 다양한 변형 및 등가의 개조물을 포괄하고자 하는 것으로 이해되어야 한다.