(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 국제특허출원의 출원공개공보(A)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 47/48

(11) 공개번호 특1996-0703622
(43) 공개일자 1996년08월31일

(21) 출원번호 특1996-0700221
(22) 출원일자 1996년01월13일
번역문제출일자 1996년01월13일
(86) 국제출원번호 PCT/GB 94/001532 (87) 국제공개번호 WO 95/002420
(86) 국제출원출원일자 1994년07월15일 (87) 국제공개일자 1995년01월26일
(81) 지정국 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨지움 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 그리스 영국 아일랜드 이태리 룩셈부르크 모나코 네델란드 포르투갈 스웨덴

국내특허 : 호주 캐나다 헝가리 일본 대한민국 뉴질랜드 미국

(30) 우선권주장 9314703.1 1993년07월15일 영국(GB)

9314702.3 1993년07월15일 영국(GB)

(71) 출원인 캔써 리써치 캠페인 테크놀러지 리미티드 수잔 포오덴

영국, 런던 엔떠블유1 4제이엘, 6-10 캠브릿지 테라스 리젠츠 파크, 캠브릿지 하우스

(72) 발명자 스프링거, 캐롤라인, 조인

영국, 써레이 에스엠2 2엔쥐, 써튼, 벨몬트, 15 콧츠올드로드, 더 로얄 마든 호스피탈, 더 인스티튜트 오브 캔써 리써치

마라이스, 리챠드

영국, 런던 에스떠블유3 6제이비, 237 풀햄로드, 더 인스티튜트 오브 캔써 리써치, 체스터 비티 레버러토리즈

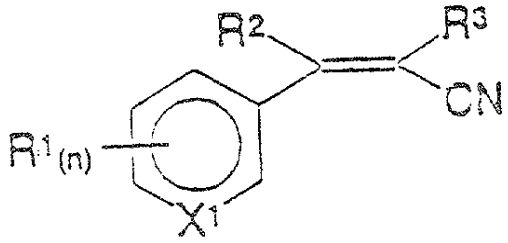
(74) 대리인 차윤근, 차순영

심사청구 : 없음

(54) 단백질 티로신 키나아제 억제제의 프로드러그(PRODRUGS OF PROTEIN TYROSINE KINASE INHIBITORS)

요약

본 발명은 단백질 티로신 키나아제(PTKi)를 방출하기 위해 화합물로부터 쪼개질 수 있는 보호기에 결합된 단백질 티로신 키나아제 억제제의 프로드러그로 구성되는 화합물에 관한 것이다. 단백질 티로신 키나아제 억제제들을 티르포스틴, 바람직하게 일반식(I)의 것들을 포함하는데,



상기 식에서 X는 탄소, 질소 또는 N→O 기를 나타내고, n은 1~3의 정수이고; 같거나 다를 수 있는 각 R^1기는 수소, 히드록시 머캅토, 카르복시, 포르밀, C_{1-4}알킬, C_{2-4}알케닐, C_{1-4}알콕시, C_{1-4}알킬티오, 카르복시, C_{1-4}알킬, 카르복시, C_{2-4}알케닐, C_{1-4}알킬설폭시, 할로(즉, 플루오르 클로로 브로모 또는 요오드), 니트로, 아미노, C_{1-4}알킬아미노, 또는 C_{1-4}알디알킬아미노이고, 또는 n이 2 또는 3일때 두개의 R^1기는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시기를 함께 형성할 수 있고; R^2는 수소, 하이드록시, C_{1-4}알킬이고 또는 R^1기(들)이 부착된 고리의 위치 2와 합쳐져서 임의로 케톤기를 함유하는 5 또는 6원의 지방족 또는 헤테로 고리를 형성하고; 및 R^3는 시아노, 카르복시, 카르바모일, 티오카르바모일, $C(O)NHCH_2CN$ 기, $C(NH_2)=C(CN_2)$ 기, 알파 케토기 $C(O)R^4$[여기서, R^4는 3,4-디히드록시페닐 또는 2-티오펜 또는 알파 아미노기 $C(O)NHR^5$(여기서, R^5는 벤질, 페닐, 또는 2,4-디메톡시페닐이다)이다]이고; 여기에서, 하나 이상의 R^1 및 R^2기는 머캅토, 히드록시 또는 아미노여야 한다.

명세서

[발명의 명칭]

단백질 티로신 키나아제 억제제의 프로드러그(PRODRUGS OF PROTEIN TYROSINE KINASE INHIBITORS)

본 내용은 요부공개 건이므로 전문내용을 수록하지 않았음

(57) 청구의 범위

청구항 1

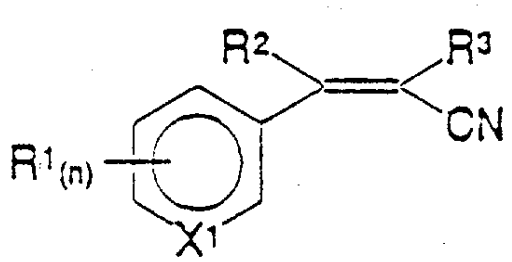
단백질 티로신 키나아제 억제제를 방출하기 위해 화합물로부터 쪼개질 수 있는, 하나 이상의 보호기에 결합된 단백질 티로신 키나아제 억제제(PTKi)의 프로드러그 또는 생리학적으로 허용가능한 상기 프로드러그의 유도체로 구성되는 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, PTKi는 티로포스틴, 플라보노이드, 에르브스태틴, 벤조퀴노이드 앤서마이신 항생제, 펩티드 또는 그들의 유사물, 또는 누클레오티드 또는 그들의 유사물인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 티르포시틴이 일반식(I)인 화합물



[상기 식에서, X는 탄소, 질소 또는 N→O를 나타내고, n은 1~3의 정수이고; 같거나 다를 것인 각 R^1기는 수소, 히드록시 머캅토, 카르복시, 포르밀, C_{1-4}알킬, C_{2-4}알케닐, C_{1-4}콕시, C_{1-4}알킬티오, 카르복시, C_{1-4}알킬, 카르복시, C_{2-4}알케닐, C_{1-4}알킬 설폭시, 할로(즉, 플루오르, 클로로 브로모 또는 요오드), 니트로, 아미노, C_{1-4}알킬아미노이고, 또는 n이 2 또는 3일때 두개의 R^1기는 서로 합쳐져 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시기를 함께 형성할 수 있고; R^2는 수소, 하이드록시, C_{1-4}알킬이고 또는 R^1 기(들)이 부착된 고리의 위치 2와 합쳐져서 임의로 케톤기를 함유하는 5 또는 6원의 지방족 또는 헤테로 고리를 형성하고; 및 R^3는 시아노, 카르복시, 카르바모일, 티오카르바모일, C(O)NHCH$_2$CN 기, C(NH$_2$)=C(CN$_2$)기, 알파 케토기 C(O)R^4 [여기서, R^4는 3,4-디히드록시페닐 또는 2-티오페닐 또는 알파아미노 기 C(O)NHR^5(여기서 R^5는 벤질, 페닐, 또는 2,4-디메톡시페닐이다)이다]이고; 여기에서, 하나 이상의 R^1 및 R^2 기는 머캅토, 히드록시 또는 아미노여야 한다].

청구항 4

제1항부터 제3항까지 중 임의의 한 항에 있어서, 일반식(II)의 화합물;

PTK-(X-CO.O-CH$_2$-Ph-NO$_2$)$_m$ (II)

[상기 식에서, 같거나 다를 수 있는 X는 NH, O, 또는 S이고, m은 1~5의 정수이고, m이 2~5일때 같거나 다를 수 있는 Ph는 임의로 치환된 페닐렌 고리이고, 및 PTK는 PTK-(XH)$_m$이 m-XH 기들을 함유하는 PTKi가 되도록 하는 기이고, 및 여기에서 니트로 기는 Ph 고리의 2- 또는 4- 위치에 있다].

청구항 5

제4항에 있어서, 일반식(III)의 화합물:

PTK-(O-CO.O-CH$_2$-Ph-NO$_2$)$_m$ (II)

[상기 식에서, m은 1~5의 정수이고, m이 2~5일때 같거나 다를 수 있는 Ph는 임의로 치환된 페닐렌 고리이고, 및 PTK는 PTK-(OH)$_m$이 m-히드록실 기들을 함유하는 PTKi 화합물이 되도록 하는 기이고, 및 여기서 니트로 기는 Ph 고리의 2- 또는 4-위치에 있다.]

청구항 6

제1항부터 제3항까지 중 임의의 한 항에 있어서, 일반식(V)의 화합물;

PTK-(X-CO.O.CH$_2$-Ph - Z-NH-glu)$_m$ (V)

[상기 식에서, 같거나 다를 수 있는 X는 NH, O, 또는 S이고, m은 1~5의 정수이고, PTK는 PTK-$(XH)_m$이 m-XH 기들을 함유하는 PTKi가 되도록 하는 PTKi 화합물의 잔기이고, m이 2~5일때 같거나 다를 수 있는 Ph는 임의로 치환된 페닐이고, Z는 -O.CO- 또는 -NH.CO-이고 및 glu는 다음식의 글루타민산의 잔기;

$-CH(CO_2H)(CH_2CH_2CO_2H)$

또는 그들의 디-C_{1-6}알킬 에스테르(예컨데, 에틸 또는 t-부틸 에스테르)이다.]

청구항 7

제6항에 있어서, 일빈식(IV)의 화합물:

$PTK-(O-CO.O.CH_2-Ph-Z-NH-glu)_m$ (IV)

[상기 식에서, m은 1~5의 정수이고, PTK는 PTK-$(OH)_m$이 m-히드록시 기들을 함유하는 PTKi가 되도록 하는 PTKi 화합물의 잔기이고, m이 2~5일때 같거나 다를 수 있는 Ph는 임의로 치환된 페닐 기이고, Z는 -O.CO- 또는 -NH.CO-이고 및 glu는 다음식의 글루타민산의 잔기;

$-CH(CO_2H)(CH_2CH_2CO_2H)$

또는 그들의 디-C_{1-6}알킬 에스테르(예컨데, 에틸 또는 t-부틸 에스테르)이다.]

청구항 8

일반식(VII)의 화합물:

$HOH_2C-Ph-NH-CO-NH-glu$ (VII)

[상기 식에서, Ph는 임의로 치환된 페닐 기이고, 및 glu는 다음식의 글루타민산의 잔기;

$-CH(CO_2H)(CH_2CH_2CO_2H)$

또는 그들의 디-C_{1-6}알킬 에스테르이고, 및 여기서 임의로 치환된 페닐렌기는 히드록시메틸기에 대한 glu-함유 부분에 의해 4-위치에 치환된다.]

청구항 9

일반식(VIII)의 화합물:

$HOH_2C-Ph-O-CO-NH-glu$ (VIII)

[상기 식에서, Ph는 임의로 치환된 페닐 기이고, 및 glu는 다음식의 글루타민 산의 잔기;

$-CH(CO_2H)(CH_2CH_2CO_2H)$

또는 그들의 디-C_{1-6}알킬 에스테르이고, 및 여기서 임의로 치환된 페닐렌기는 히드록시메틸기에 대한 glu-함유 부분에 의해 4-위치에 치환된다.]

청구항 10

제4항에부터 제9항까지 중 임의의 한 항에 있어서, 페닐렌 고리(Ph)가 플루오르, 염소, 브롬, 요오드, 히드록시, 머캅토, 아미노, 니트로, C_{1-4}알킬, C_{1-4}할로알킬, C_{1-4}알콕시, C_{1-4}할로알콕시, C_{2-4}알케닐, C_{2-4}알키닐, 및 C_{2-4}할로알케닐로부터 선택되는, 같거나 다를 수 있는, 1~4개의 기들로 치환되는 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 그 고리가 하나 이상의 2-,3-,5- 및/또는 6-위치에 플루오르로 치환된 화합물.

청구항 12

N^1[4-벤질리덴-말로노니트릴-옥시-카르보닐)-4-옥시-벤질)]N^3 (디-3차-부틸-글루타밀)우레아; N^1[4-벤질리덴-말로노니트릴-옥시-카르보닐)-4-옥시-벤질)]N^3 글루타밀)우레아; 4(4-니트로-페닐-옥시-카르보닐)옥시-벤질리덴-말로노니트릴; 및 3,4-디(4-니트로-페닐-옥시-카르보닐)옥시-벤질리덴-말로노니트릴; 또는 그들의 염이나 에스테르로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 13

N^1[4-히록시벤질)N^3 (디-3차-부틸-글루타밀)우레아; 및 O(4-벤질-옥시)N(디-3차-부틸-글루타밀)카르바메이트로 구성되는 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 14

하나 이상의 제약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 제1항부터 제13항까지 중 임의의 한항에 따른 화합물로 구성되는 조성물.

청구항 15

(i) 제1항부터 제7항까지의 항 또는 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 종양-관련된 항원에 결합할

수 있는 목표 시약과 결합되는 활성 시약으로 전환시킬 수 있는 효소; 및 (ii) 제1항부터 제9항까지의 항 또는 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물로 구성되는 피실험자난 피실험 동물의 신종양을 조절하는데 사용하는 시스템.

청구항 16

(i) 피실험자의 종양 세포를 선택적으로 감염시킬 수 있는 변형된 비루스로서, 효소를 암호화하는 DNA 또는 RNA 서열을 운반하는 비루스, 및 (ii) 상기 효소의 작용에 의해 활성 약품으로 전환될 수 있는 제1항부터 제7항까지의 항 또는 제12항 중 임의의 한 항에 따른 화합물로 구성되는 피실험자 또는 피실험동물의 신종양을 조절하는데 사용하는 시스템.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 그 효소가 박테리아의 니트로환원효소 또는 카르복시펩티다제인 시스템.

청구항 18

활성약품이 하나 이상의 유리 아미노, 히드록실 또는 머캅토 기를 가지며, 각 보호기가:(i) 다음 일반식의 기:

-OCO.O.CH_2-Ph-NH-CO-NH-glu

[상기 식에서, 같거나 다를 수 있는 Ph는 임의로 치환된 페닐기이고, 및 glu는 다음 일반식의 글루타민산 잔기:

-CH(CO_2H)($CH_2CH_2CO_2$H)

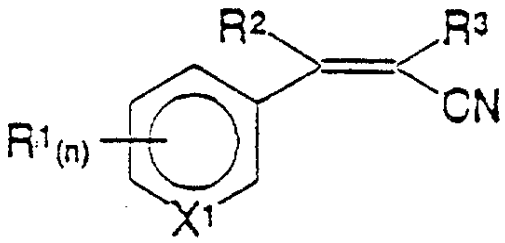
또는 그들의 디-C_{1-6}알킬 에스테르이고, 및 여기서 그 임의로 치환된 페닐렌기는 옥시카르보닐 기에 대한 glu-함유 부분에 의해 4-위치에 치환된다.]; 또는 (iii) 다음 일반식의 기:

-OCO-O-CH_2-Ph-NH-CO-NH-glu

[상기 식에서, Ph 및 glu는 상기에서 정의된 바와 같고, 및 여기서 임의로 치환된 페닐렌 기는 옥시카르보닐기에 대한 glu-함유부분에 의해 4-위치에 치환된다]인, 활성약품을 방출하기 위해서 화합물로부터 쪼개질 수 있는 하나 이상의 보호기에 결합된 활성약품의 프로드러그 또는 제약학적으로 허용가능한 상기 프로드러그의 유도체로 구성된 화합물.

청구항 19

PTKi가 다음 일반식(I)의 티르포스틴이고:



[[상기 식에서, X는 탄소, 질소 또는 N→O를 나타내고, n은 1~3의 정수이고; 같거나 다를 수 있는 각 R^1 기는 수소, 히드록시 머캅토, 카르복시, 포르밀, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬티오, 카르복시, C_{1-4}알킬, 카르복시, C_{2-4}알케닐, C_{1-4}알킬설폭시, 할로(즉, 플루오르, 클로로 브로모 또는 요오드), 니트로, 아미노, C_{1-4}알킬아미노, 또는 C_{1-4}알킬아미노이고, 또는 n이 2 또는 3일때 두개의 R^1기들은 서로 합쳐져 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 기를 함께 형성할 것이고; R^2는 수소, 하이드록시, C_{1-4}알킬이고 또는 R^1 기(들)이 부착된 고리의 위치 2와 합쳐져서 임의로 케톤기를 함유하는 5 또는 6원의 지방족 또는 헤테로 고리를 형성하고; 및 R^3는 시아노, 카르복시, 카르바모일, 티오카르바모일, C(O)$HNCH_2CN$ 기, C(NH_2)=C(CN_2)기, 알파 케토기 C(O)R^4[여기서, R^4는 3,4-디히드록시페닐 또는 2-티오페닐 2-티오페닐, 또는 알파아미노 기 C(O)NHR^5(여기서 R^5는 벤질, 페닐, 또는 2,4-디메톡시페닐이다)이다]이고; 여기에서, 하나 이상의 R^1 및 R^2 기는 머캅토, 히드록시 또는 아미노여야 한다]; m은 1~5의 정수이고; 및 m이 2~5일 때 같거나 다를 수 있는 PRT는 효소의 작용에 의해 티르포스틴으로부터 쪼개질 수 있는 보호기(여기서, 티르포스틴은 하나 이상의 머캅토, 히드록시 또는 아미노기를 거쳐서 PRT 기에 연결된다)인 PTKi-$(PRT)_m$의 화합물의 생산 방법으로서; 일반식 PTKi-$(PRT)_m$의 화합물을 생산하는 조건하에서 상기 보호기 또는 그들의 전구체를 일반식(I)의 티르포스틴과 반응시키는 것으로 구성되는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 보호기가 (i) 다음의 일반식의 기:

-OCO.O.CH_2-Ph-NH-CO-NH-glu

[상기 식에서, Ph는 임의로 치환된 페닐기이고, 및 glu는 다음 일반식의 글루타민산 잔기:

-CH(CO_2H)($CH_2CH_2CO_2$H)

또는 그들의 디-C_{1-6}알킬 에스테르(여기서, 임의로 치환된 페닐렌기가 옥시카르보닐 기에 대한 glu-함유 부분에 의해서 4-위치에 치환된다)이다.]; 또는 (ii) 다음 일반식의 기:

-OCO.O.CH_2-Ph-O-CO-NH-glu

[상기 식에서, Ph 및 glu는 상기에서 정의된 바와 같고, 여기서 임의로 치환된 페닐렌기는 옥시카르보닐 기에 대한 glu-함유부분에 의해 4-위치에 치환된다]인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 생산된 화합물이 제1항에서부터 제7항까지의 항 또는 제12항 중 임의의 한 항에 정의된 바와 같은 방법.

※ 참고사항 : 최초출원 내용에 의하여 공개하는 것임.