

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. (11) 공개번호 10-2006-0054187
C07D 495/04 (2006.01) (43) 공개일자 2006년05월22일

(21) 출원번호 10-2005-7022768
(22) 출원일자 2005년11월29일
 번역문 제출일자 2005년11월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/016954 (87) 국제공개번호 WO 2004/111058
 국제출원일자 2004년05월27일 국제공개일자 2004년12월23일

(30) 우선권주장 60/474,684 2003년05월30일 미국(US)

(71) 출원인 카이론 코포레이션
 미합중국 캘리포니아 94608-2916 엠머리빌 호튼 스트리트 4560

(72) 발명자 왕 웨이보
 미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피.오. 박스 8097 카이론코포레
 이션 내
 래그니톤 리아나 엠.
 미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피.오. 박스 8097 카이론코포레
 이션 내
 콘스탄틴 리안 엠.
 미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피.오. 박스 8097 카이론코포레
 이션 내
 버거 매튜 티.
 미국 캘리포니아 94662-8097 엠머리빌 피.오. 박스 8097 카이론코포레
 이션 내

(74) 대리인 정진상
 박중혁

심사청구 : 없음

(54) 항암제로서의 헤테로아릴-접합된 피리미디닐 화합물

요약

헤테로아릴-접합된 피리미디닐 화합물, 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 프로드러그; 단독으로 또는 적어도 하나의 추가적인 치료제와 조합하여, 약학적으로 허용가능한 담체와 하나 이상의 헤테로아릴-접합된 피리미디닐 화합물을 포함하는 조성물. 세포 증식 질환의 예방 또는 치료에 있어서, 단독으로 또는 적어도 하나의 추가적인 치료제와 조합하여, 헤테로아릴-접합된 피리미디닐 화합물을 사용하는 방법.

색인어

헤테로아릴, 피리미디닐, 세포 증식 질환, 암, KSP, 항암제.

명세서

기술분야

본 발명은 새로운 헤테로아릴-접합된 피리미디닐 화합물, 그것들의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 그것들의 프로드러그; 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께, 새로운 화합물만의 조성물 또는 새로운 화합물과 적어도 하나의 부가적인 치료 약물과 공동의 조성물; 및 증식 질환의 예방 또는 치료에서, 새로운 화합물만의 용도 또는 새로운 화합물과 적어도 하나의 부가적인 치료약물과 공동의 용도에 관한 것이다.

배경기술

키네신(Kinesin)은 미세관에 결합하고 물리력을 발생하기 위하여 아데노신 트라이포스페이트를 사용하는 단백질이다. 키네신은 약 350개의 아미노산 잔기를 가지는 모터 영역이 특징이다. 몇가지 키네신 모터 영역의 결정구조가 분석되었다.

현재는, 약 백개의 키네신-관련 단백질(KRP)이 확인되었다. 키네신은 세포기관 및 소포의 수송, 및 소포체의 유지를 포함하는 여러 가지의 세포 생물학적 과정에 관련되어 있다. 몇가지 KRP는 유사분열 방추의 미세관과 상호작용 또는 염색체와 직접 상호작용하고, 세포 주기의 유사분열 단계 동안 중추적인 역할을 하는 것으로 여겨진다. 이러한 유사분열의 KRP는 암 치료학의 발전에 특히 흥미롭다.

KSP(또한 Eg5, HsKSP 키네신, KNLS1으로 알려진 것)은 유사분열 방추에 국한되고, 양극성 유사분열 방추의 형성 및/또는 기능을 위하여 필요한 것으로 알려진 몇가지 키네신-유사 모터 단백질 중의 하나이다.

1995년에, KSP의 C-말단에 역으로 유도된 항체를 사용하는 KSP 키네신의 결핍은 단일선상체의 미세관 배열을 가진 유사분열에서 HeLa 세포를 저지하는 것으로 나타났다 (Blangy et al., *Cell* 83:1159-1169, 1995). KSP 키네신의 상동체로 생각되는 bimC 및 cut7 유전자에서 돌연변이는 아스페르길루스 니둘란스(*Aspergillus nidulans*)에서 중심체 분리에 실패의 원인이 되며 (Enos, A.P., and N.R. Morris, *Cell* 60:1019-1027, 1990), 스킨조사카로미세스 폼베 (*Schizosaccharomyces pombe*)에서 중심체 분리에 실패의 원인이 된다 (Hagan, I., and M. Yanagida, *Nature* 347:563-566, 1990). 단백질 수준에서 HsKSP 키네신 발현을 감소시킨 ATRA(모두 트랜스-레티산) 또는 역배열의 올리고뉴클레오티드를 사용하는 HsKSP 키네신의 결핍은 HsKSP 키네신이 모두 트랜스-레티산의 항증식 작용에 관련될 수도 있음을 나타내는 DAN-G 이자암종 세포에서 상당한 성장 억제를 나타낸다 (Kaiser, A., et al., *J. Biol. Chem.* 274, 18935-18931, 1999). 흥미롭게는, 제노푸스 라에비스 오로라(*Xenopus laevis* Aurora)-관련 단백질 키나아제 pEg2는 XIKSP 키네신을 결합시키고 인산화시키는 것으로 나타났다 (Giet, R., et al., *J. Biol. Chem.* 274:15005-15013, 1999). 오로라-관련 키나아제의 잠재적인 기질은 암 약물 개발에 특히 흥미롭다. 예를 들어, 오로라 1 및 오로라 2 키나아제는 단백질 및 RNA 수준에서 과발현되고, 유전자는 결정암 환자에서 증폭된다.

HsKSP 키네신에 대한 최초 세포 투과성 작은 분자 억제제, "모나스트롤(monastrol)"은 탁세인 및 빈카 알칼로이드와 같은 종래의 화학요법을 사용할 때 미세관의 중합에 영향을 미치지 않고, 단극성 방추를 가지는 세포를 저지하는 것으로 나타났다 (Mayer, T.U., et al., *Science* 286:971-974, 1999). 모나스트롤은 표현형에 기초를 둔 선별에서 억제제로서 확인되었고, 이 화합물은 항암 약물의 개발에 대한 선도의 역할을 할 수 있다는 것이 제안되었다. 이러한 억제는 아데노신 트라이포스페이트에 경쟁적이지 않은 것으로 결정되었고, 재빨리 원래 상태로 돌아갈 수 있도록 결정되었다 (DeBonis, S., et al., *BioChemistry* 42:338-349, 2003; Kapoor, T.M., et al., *J. Cell Biol.* 150:975-988, 2000).

최근에, 다른 KSP 키네신 억제제가 기재되었다. WO 02/057244 및 WO 02/056880은 각각 증식 질환을 치료하기 위한 페노티아진 화합물 및 트라이페닐메탄 화합물을 기재한다. WO 02/078639는 증식 질환을 치료하기 위한 시아노-치환된 디히드로피리미딘 화합물을 기재한다. 미국 특허 제 6,472,521호는 인간 KSP 발현을 억제하기 위한 올리고뉴클레오티드 및 올리고뉴클레오티드 유도체를 기재한다.

WO 01/98287, WO 01/30768, 및 WO 03/039460은 KSP 키네신 활동과 관련된 세포 증식 질환을 치료하는데 유용한 퀴나졸리논 화합물을 기재한다. 이러한 참고자료에 기재된 화합물은 2-(2-아미노메틸)퀴나졸리논 유도체이다. WO 01/98287 및 WO 01/30768에 기재된 퀴나졸리논 화합물은 아민, 아마이드 또는 술폰아מיד 치환기 중의 하나인 2-아미노메틸 치환기를 가진다. WO 03/039460에 기재된 퀴나졸리논 화합물은 5-12원 질소-함유 헤테로고리에 결합되는 2-아미노메틸 치환기의 아미노기를 가진다.

WO 03/050064는 세포 증식 질환의 치료, KSP 키네신 활동과 관련된 질환의 치료, 및 KSP 키네신의 억제를 위하여 유용한 티에노피리미딘은 화합물을 기재한다.

WO 03/103575는 유사분열의 키네신 KSP의 억제제이고, 세포 증식 질환의 치료에 유용한 헤테로시클릭-접합된 피리미딘은 유도체를 기재한다. 이러한 유도체는 N-헤테로시클릭-접합된 피리미딘은 유도체이다. 기재된 대표적인 유도체는 피리도[$\alpha,\beta-\gamma$]피리미딘- δ -온, 피리미도[$\alpha,\beta-\gamma$]피리미딘- δ -온, 피리미도[$\alpha,\beta-\gamma$]피리다진- δ -온, 및 프테리딘-4-온을 포함한다.

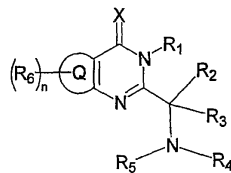
발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명의 일면에서, 새로운 헤테로아릴-접합된 피리미디닐 화합물, 그것들의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 그것들이 프로드러그가 제공된다. 헤테로아릴-접합된 피리미디닐 화합물, 약제학적으로 허용가능한 염, 및 프로드러그는 KSP 억제제이며 세포 증식 질환을 치료하는데 유용하다.

하나의 구체예에서, 헤테로아릴-접합된 화합물은 하기식 I을 가지고, 또는 여기에는 그것의 호변이성체, 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그가 있다.

화학식 I



상기식에서, Q는 헤테로아릴이고;

X는 O 또는 S이고;

R₁은 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬설포닐, 또는 아릴설포닐이고;

R₂는 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 알킬카르복실, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬설포나미도; 또는 COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, S(O)_mR₁₀, 또는 SO₂NR₁₁R₁₂이고;

R₃는 시아노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴설포닐, 또는 CONR₈R₉이고;

R₄는 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 L-R₁₃이고, 여기에서 L은 하나 이상의 메틸렌기를 포함하는 C1-C10 포화 또는 비포화된 분지 또는 비분지형 탄소사슬이고, (여기에서 하나 이상의 메틸렌기는 독립적으로 O, N, 또는 S에 의해 선택적으로 치환되고; L은 하나 또는 둘의 옥소기 및 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 선택적으로 치환된 하나 이상의 C1-C10 분지 또는 비분지형 알킬로 선택적으로 치환되고);

R₅는 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, 또는 SO_(m)R₁₀이고;

R₆은 수소, 할로젠, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 메틸렌디옥시, 또는 할로알콕시; 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 일킬아미노, 디알킬아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 알킬카르복시, 카르복시아미노, 카르복시아미도, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬설포나미도이고;

R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, 및 R₁₂는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되고; 또는 함께 채택된 R₈와 R₉, 또는 R₁₁ 및 R₁₂는 3- 내지 7-원자 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

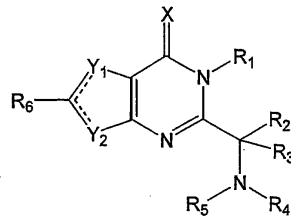
R₁₃은 아미노, 알킬아미노, 또는 디알킬아미노; 또는 치환되거나 치환되지 않은 구아니디노 또는 헤테로시클릴이고;

m = 0, 1, 또는 2이고; 그리고,

n = 0, 1, 2, 또는 3이다.

다른 구체예에는, 헤테로아릴-접합된 피리미디닐 화합물은 하기식 II을 가지고, 또는 여기에는 그것의 호변이성체, 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그가 있다.

화학식 II



상기식에서, X는 O 또는 S이고;

Y₁은 S, O, 또는 NR₁₄이고 Y₂는 CR₁₅; 또는

Y₁은 CR₁₅이고 Y₂는 S, O, 또는 NR₁₄; 또는

Y₁은 N이고 Y₂는 S, O, 또는 NR₁₄; 또는

Y₁은 S, O, NR₁₄이고 Y₂은 N이고;

상기식에서, 파선은 Y₁이 CR₁₅ 또는 N일 때, Y₁에 대하여 이중결합을 나타내고, Y₂가 CR₁₅ 또는 N일 때, Y₂에 대하여 이중결합을 나타내고;

R₁은 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬설포닐, 또는 아릴설포닐이고;

R₂는 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 알킬카르복시, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬설포나미도; 또는 COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, S(O)_mR₁₀, 또는 SO₂NR₁₁R₁₂이고;

R₃는 시아노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴설포닐, 또는 CONR₈R₉이고;

R₄는 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 L-R13이고, 이때 L는 하나 이상의 메틸렌 기를 포함하는 C1-C10 포화 또는 불포화 분지 또는 미분지 탄소사슬이고, 이때 하나 이상의 메틸렌 기는 선택적으로 독립적으로 O, N, 또는 S으로 치환되고; 이때 L은 선택적으로 하나 또는 두개의 옥소 기와 선택적으로 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 하나 이상의 C1-C10 분지 또는 미분지 알킬로 치환된다;

R₅은 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, 또는 SO_(m)R₁₀이고;

R₆은 수소, 할로젠, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 메틸렌디옥시, 또는 할로알콕시; 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, 알킬카르복시, 카르복시아미노, 카르복시아미도, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬술폰아미도이고;

R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, 및 R₁₂은 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되고; 또는 R₈와 R₉, 또는 R₁₁ 및 R₁₂는 함께 채택되어 3-내지 7-원 탄소고리식 또는 헤테로환 고리를 형성하고;

R₁₃은 아미노, 알킬아미노, 또는 다이알킬아미노; 또는 치환 또는 미치환 구아니디노 또는 헤테로시클릴이고;

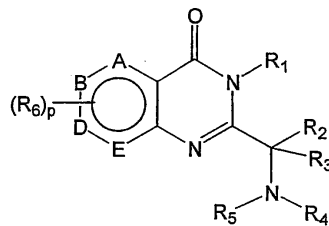
R₁₄와 R₁₅는 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되고;

m = 0, 1, 또는 2; 또는

그것의 호변이성체, 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그.

또다른 구체예에서, 헤테로아릴-접합 피리미딜 화합물은 화학식 III 또는 그것의 호변이성체, 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그를 가진다:

화학식 III



상기식에서, A, B, D 와 E는 독립적으로 N, CH, 또는 CR₆으로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의, 그러나 A, B, D, 또는 E 중 두개 이하는 N이고;

R₁은 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬술폰닐, 또는 아릴술폰닐이고;

R₂은 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, 알킬 카르복시, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬술폰아미도이고; 또는 COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, S(O)mR₁₀, 또는 SO₂NR₁₁R₁₂이고;

R₃은 시아노, 치환 또는 미치환 아릴술폰닐, 또는 CONR₈R₉이고;

R_4 는 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 $L-R_{13}$ 이고, 이때 L 은 하나 이상의 메틸렌 기를 포함하는 $C1-C10$ 포화 또는 불포화 분지 또는 미분지 탄소사슬이고, 이때 하나 이상의 메틸렌 기는 선택적으로 독립적으로 O , N , 또는 S 에 의해 치환되고; 이때 L 은 선택적으로 하나 또는 두개의 옥소 기 및 선택적으로 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환된 하나 이상의 $C1-C10$ 분지 또는 미분지 알킬로 치환되고;

R_5 은 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 COR_7 , CO_2R_7 , $CONR_8R_9$, 또는 $SO(m)R_{10}$ 이고;

R_6 은 수소, 할로젠, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 메틸렌디옥시, 또는 할로알콕시; 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, 알킬카르복시, 카르복시아미노, 카르복시아미도, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬술폰아미도이고;

$R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$, 및 R_{12} 은 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되고; 또는 R_8 와 R_9 는, 또는 R_{11} 와 R_{12} 는 함께 채택되어 3-내지 7-원 탄소고리식 또는 헤테로환 고리를 형성하고;

R_{13} 은 아미노, 알킬아미노, 또는 다이알킬아미노; 또는 치환 또는 미치환 구아니디노 또는 헤테로시클릴이고;

$m=0, 1$, 또는 2 ;

$p = 0, 1, 2$, 또는 3 이다.

또다른 구체예에서, 본 발명은 대상에서 세포 증식을 줄이거나 막는데 효과적인 화학식 I, II, 또는 III의 화합물의 상당한 양을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 그러한 치료를 필요로하는 사람 또는 동물 대상에서 증식 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

또다른 구체예에서, 본 발명은 대상에서 세포 증식을 줄이거나 막는데 효과적인 화학식 I, II, 또는 III의 화합물의 상당한 양을 암의 치료를 위한 적어도 하나의 추가의 약제와 조합하여 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 그러한 치료를 필요로하는 사람 또는 동물 대상에서 증식 질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

다른 양태에서, 본 발명은 암치료에 통상적으로 사용되는 것으로 암의 치료를 위한 하나 이상의 추가의 약제와 조합하여, 적어도 하나의 화학식 I, II, 또는 III의 화합물을 포함하는 치료 조성물을 제공한다.

본 발명의 화합물은 예를 들어, 폐와 기관지; 전립샘; 유방; 이자; 결장 및 직장; 갑상샘; 위; 간 및 간내 쓸개즙 관; 신장 및 콩팥 골반; 비뇨계 방광; 자궁 체; 자궁 목; 난소; 다발 골수증; 식도; 급성 골수 백혈병; 만성 골수성 백혈병; 림프구 백혈병; 골수모양 백혈병; 뇌; 구강과 인두; 후두; 소장; 비-호지킨림프종; 멜라닌종; 및 흉모 결장 샘종을 포함하는 암의 치료에 유용하다.

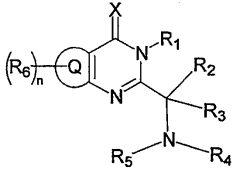
본 발명은 더 나아가 본 발명의 상세한 설명에서 설명되는 바와 같이 조성물, 키트, 사용 방법, 및 제조 방법을 제공한다.

바람직한 구체예의 상세한 설명

본 발명의 하나의 양태에서, 새로운 헤테로아릴-접합 피리미딜 화합물, 그들의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 그것의 프로드러그가 제공된다. 헤테로아릴-접합 피리미딜 화합물, 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 프로드러그는 KSP 저해제이고 세포 증식 질환을 치료하는데 유용하다.

하나의 구체예에서, 헤테로아릴-접합된 화합물은 하기식 I을 가지고, 또는 여기에는 그것의 호변이성체, 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그가 있다.

(화학식 I)



상기식에서, Q는 헤테로아릴이고;

X는 O 또는 S이고;

R₁은 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬설포닐, 또는 아릴설포닐이고;

R₂는 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 알킬카르복실, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬설포아미도; 또는 COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, S(O)_mR₁₀, 또는 SO₂NR₁₁R₁₂이고;

R₃는 시아노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴설포닐, 또는 CONR₈R₉이고;

R₄는 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 L-R₁₃이고, 여기에서 L은 하나 이상의 메틸렌기를 포함하는 C1-C10 포화 또는 비포화된 분지 또는 비분지형 탄소사슬이고 (여기에서 하나 이상의 메틸렌기는 독립적으로 O, N, 또는 S에 의해 선택적으로 치환되고); 그리고, L은 하나 또는 둘의 옥소기 및 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 선택적으로 치환된 하나 이상의 C1-C10 분지 또는 비분지형 알킬로 선택적으로 치환되고;

R₅는 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, 또는 SO_(m)R₁₀이고;

R₆은 수소, 할로젠, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 메틸렌디옥시, 또는 할로알콕시; 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 알킬카르복시, 카르복시아미노, 카르복시아미도, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬설포아미도이고;

R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, 및 R₁₂는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되고; 또는 함께 채택된 R₈와 R₉, 또는 R₁₁ 및 R₁₂는 3- 내지 7-원자 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R₁₃은 아미노, 알킬아미노, 또는 디알킬아미노; 또는 치환되거나 치환되지 않은 구아니디노 또는 헤테로시클릴이고;

m = 0, 1, 또는 2이고; 그리고,

n = 0, 1, 2, 또는 3이다.

적절한 Q 기는 티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리달, 피리다지닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 트리아졸릴, 벤지미다졸릴, 벤조티아졸릴, 및 벤즈옥사졸릴 기를 포함한다. 하나의 구체예에서, Q는 티에닐이다. 또다른 구체예에서, Q는 피리달이다.

적절한 치환 알킬 기는 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클리알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, 및 술포아미도알킬 기를 포함한다.

하나의 구체예에서, X는 O이다.

하나의 구체예에서, R₁은 아릴알킬이다. 하나의 구체예에서, 아릴알킬은 벤질이다.

하나의 구체예에서, R₂은 수소이고 R₃는 CONR₈R₉이다. 하나의 구체예에서, R₈와 R₉은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 또는 아이소프로필로부터 선택된다.

하나의 구체예에서, R₄는 L-R₁₃이다. 하나의 구체예에서, L-R₁₃는 아미노알킬이다. 하나의 구체예에서, 아미노알킬은 아미노프로필, 알킬아미노프로필, 또는 다이알킬아미노프로필이다.

하나의 구체예에서, L-R₁₃는 아미노프로필이다.

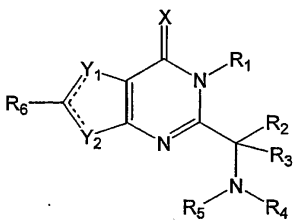
하나의 구체예에서, R₅는 수소, 알킬, 아릴, 또는 COR₇이다. 하나의 구체예에서, R₅는 COR₇이다.

하나의 구체예에서, R₇는 치환 또는 미치환 아릴 또는 헤테로아릴이다. 하나의 구체예에서, R₇는 알킬-또는 할로젠-치환 아릴이다. 하나의 구체예에서, R₇은 치환 또는 미치환 페닐, 피리딜, 또는 피라지닐이다.

하나의 구체예에서, R₆은 수소, 알킬, 클로로, 또는 브로모이다.

또다른 구체예에서, 헤테로아릴-접합 피리미딜 화합물 또는 그것의 호변이성체, 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그는 다음 화학식 II를 가진다:

(화학식 II)



상기식에서, X는 O 또는 S이고;

Y₁은 S, O, 또는 NR₁₄이고 Y₂는 CR₁₅; 또는

Y₁은 CR₁₅이고 Y₂는 S, O, 또는 NR₁₄; 또는

Y₁은 N이고 Y₂는 S, O, 또는 NR₁₄; 또는

Y₁은 S, O, NR₁₄이고 Y₂은 N이고;

상기식에서, 파선은 Y₁이 CR₁₅ 또는 N일 때, Y₁에 대하여 이중결합을 나타내고, Y₂가 CR₁₅ 또는 N일 때, Y₂에 대하여 이중결합을 나타내고;

R₁은 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬설폰일, 또는 아릴설폰일이고;

R_2 는 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬설폰일, 아릴설폰일, 알킬카르복시, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬설폰아미도; 또는 COR_7 , CO_2R_7 , $CONR_8R_9$, $S(O)_mR_{10}$, 또는 $SO_2NR_{11}R_{12}$ 이고;

R_3 는 시아노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴설폰일, 또는 $CONR_8R_9$ 이고;

R_4 는 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 $L-R_{13}$ 이고, 이때 L는 하나 이상의 메틸렌 기를 포함하는 C1-C10 포화 또는 불포화 분지 또는 미분지 탄소사슬이고, 이때 하나 이상의 메틸렌 기는 선택적으로 독립적으로 O, N, 또는 S으로 치환되고; 이때 L은 선택적으로 하나 또는 두개의 옥소 기와 선택적으로 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 하나 이상의 C1-C10 분지 또는 미분지 알킬로 치환된다;

R_5 는 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 COR_7 , CO_2R_7 , $CONR_8R_9$, 또는 $SO_{(m)}R_{10}$ 이고;

R_6 는 수소, 할로젠, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 메틸렌디옥시, 또는 할로알콕시; 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, 알킬카르복시, 카르복시아미노, 카르복시아미도, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬설폰아미도이고;

R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , 및 R_{12} 은 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되고; 또는 R_8 와 R_9 , 또는 R_{11} 및 R_{12} 는 함께 채택되어 3-내지 7-원 탄소고리식 또는 헤테로환 고리를 형성하고;

R_{13} 은 아미노, 알킬아미노, 또는 다이알킬아미노; 또는 치환 또는 미치환 구아니디노 또는 헤테로시클릴이고;

R_{14} 와 R_{15} 는 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되고;

$m = 0, 1$, 또는 2 이다.

적절한 치환 알킬 기는 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클리알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, 및 술폰아미도알킬 기를 포함한다.

하나의 구체예에서, X는 O이다.

하나의 구체예에서, R_1 은 아릴알킬이다. 하나의 구체예에서, 아릴알킬은 벤질이다.

하나의 구체예에서, R_2 은 수소이고 R_3 은 $CONR_8R_9$ 이다. 하나의 구체예에서, R_8 과 R_9 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 또는 아이소프로필로부터 선택된다.

하나의 구체예에서, R_4 는 $L-R_{13}$ 이다. 하나의 구체예에서, $L-R_{13}$ 는 아미노알킬이다. 하나의 구체예에서, 아미노알킬은 아미노프로필, 알킬아미노프로필, 또는 다이알킬아미노프로필이다. 하나의 구체예에서, $L-R_{13}$ 은 아미노프로필이다.

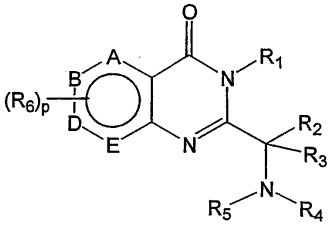
하나의 구체예에서, R_5 은 수소, 알킬, 아릴, 또는 COR_7 이다. 하나의 구체예에서, R_5 은 COR_7 이다.

하나의 구체예에서, R_7 은 치환 또는 미치환 아릴 또는 헤테로아릴이다. 하나의 구체예에서, R_7 은 알킬-또는 할로젠-치환 아릴이다. 하나의 구체예에서, R_7 는 치환 또는 미치환 페닐, 피리딜, 또는 피라지닐이다.

하나의 구체예에서, R₆ 은 수소, 알킬, 클로로, 또는 브로모이다.

또다른 구체예에서, 헤테로아릴-접합 피리미딜 화합물 또는 그것의 호변이성체, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그는 하기 화학식 III을 가진다:

(화학식 III)



상기식에서, A, B, D 와 E는 독립적으로 N, CH, 또는 CR₆으로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의, 그러나 A, B, D, 또는 E 중 두개 이하는 N이고;

R₁은 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬술포닐, 또는 아릴술포닐이고;

R₂은 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 알킬 카르복시, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬술포아미도이고; 또는 COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, S(O)_mR₁₀, 또는 SO₂NR₁₁R₁₂이고;

R₃ 은 시아노, 치환 또는 미치환 아릴술포닐, 또는 CONR₈R₉ 이고;

R₄는 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 L-R₁₃이고, 이때 L은 하나 이상의 메틸렌 기를 포함하는 C1-C10 포화 또는 불포화 분지 또는 미분지 탄소사슬이고, 이때 하나 이상의 메틸렌 기는 선택적으로 독립적으로 O, N, 또는 S에 의해 치환되고; 이때 L은 선택적으로 하나 또는 두개의 옥소 기 및 선택적으로 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환된 하나 이상의 C1-C10 분지 또는 미분지 알킬로 치환되고;

R₅은 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, 또는 SO_(m)R₁₀ 이고;

R₆은 수소, 할로젠, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 메틸렌디옥시, 또는 할로알콕시; 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 알킬카르복시, 카르복시아미노, 카르복시아미도, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬술포아미도이고;

R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, 및 R₁₂은 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되고; 또는 R₈와 R₉는, 또는 R₁₁와 R₁₂는 함께 채택되어 3-내지 7-원 탄소고리식 또는 헤테로환 고리를 형성하고;

R₁₃은 아미노, 알킬아미노, 또는 다이알킬아미노; 또는 치환 또는 미치환 구아니디노 또는 헤테로시클릴이고;

m=0, 1, 또는 2;

p = 0, 1,2, 또는 3이다.

하나의 구체예에서, A는 N이다. 하나의 구체예에서 A가 N일때, D는 CR₆이고 R₆는 클로로이다. 하나의 구체예에서 A이 N일때, B와 E는 CH이고, D는 CR₆이고, R₆는 클로로이다.

적절한 치환 알킬 기는 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클리알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알키아미노알킬, 및 술폰아미도알킬 기를 포함한다.

하나의 구체예에서, X는 O이다.

하나의 구체예에서, R₁은 아릴알킬이다. 하나의 구체예에서, 아릴알킬은 벤질이다.

하나의 구체예에서, R₂는 수소이고 R₃는 CONR₈R₉이다. 하나의 구체예에서, R₈와 R₉는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 또는 아이소프로필로부터 선택된다.

하나의 구체예에서, R₄는 L-R₁₃이다. 하나의 구체예에서, L-R₁₃는 아미노알킬이다. 하나의 구체예에서, 아미노알킬은 아미노프로필, 알킬아미노프로필, 또는 다이알킬아미노프로필이다.

하나의 구체예에서, L-R₁₃는 아미노프로필이다.

하나의 구체예에서, R₅는 수소, 알킬, 아릴, 또는 COR₇이다. 하나의 구체예에서, R₅는 COR₇이다.

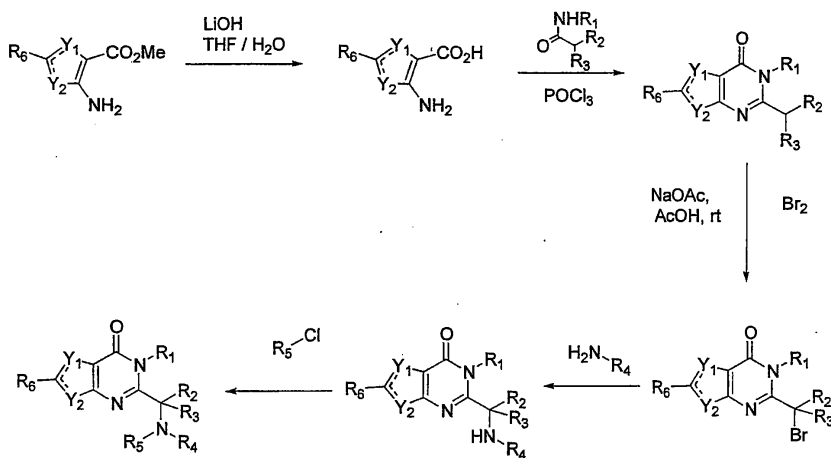
하나의 구체예에서, R₇는 치환 또는 미치환 아릴 또는 헤테로아릴이다. 하나의 구체예에서, R₇는 알킬-또는 할로젠-치환 아릴이다. 하나의 구체예에서, R₇는 치환 또는 미치환 페닐, 피리딜, 또는 피라지닐이다.

하나의 구체예에서, R₆는 수소, 알킬, 클로로, 또는 브로모이다.

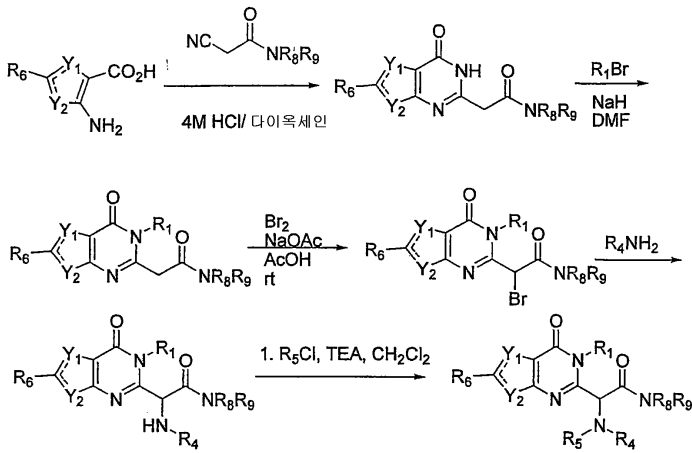
다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I, II 및 III의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 대표적인 화합물의 제조 방법은 실시예 1에 기술되고 아래에 도식적으로 도해된다. 더욱 계획된다. 화학식 I, II 및 III의 화합물에 더하여, 중간체 및 그들의 대응하는 합성 방법이 본 발명의 범위내에 포함된다.

화학식 I 및 II의 화합물은 하기 개략도 1, 2, 및 3에서 도식적으로 예증된 제조될 수 있다.

개략도 1

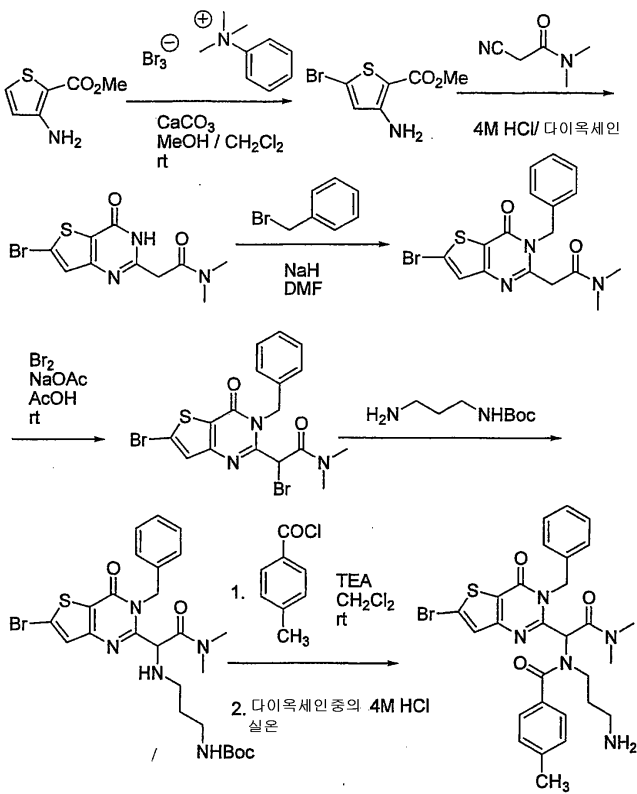


개략도 2



대표적인 티에닐-접합 피리미딘-4-온 화합물의 합성은 실시예 1에서 기술된다. 실시예 1에 기술된 대표적인 티에닐-접합 피리미딘-4-온 화합물의 제조의 제조의 개략적인 도해가 아래에 나와있다 (개략도 3).

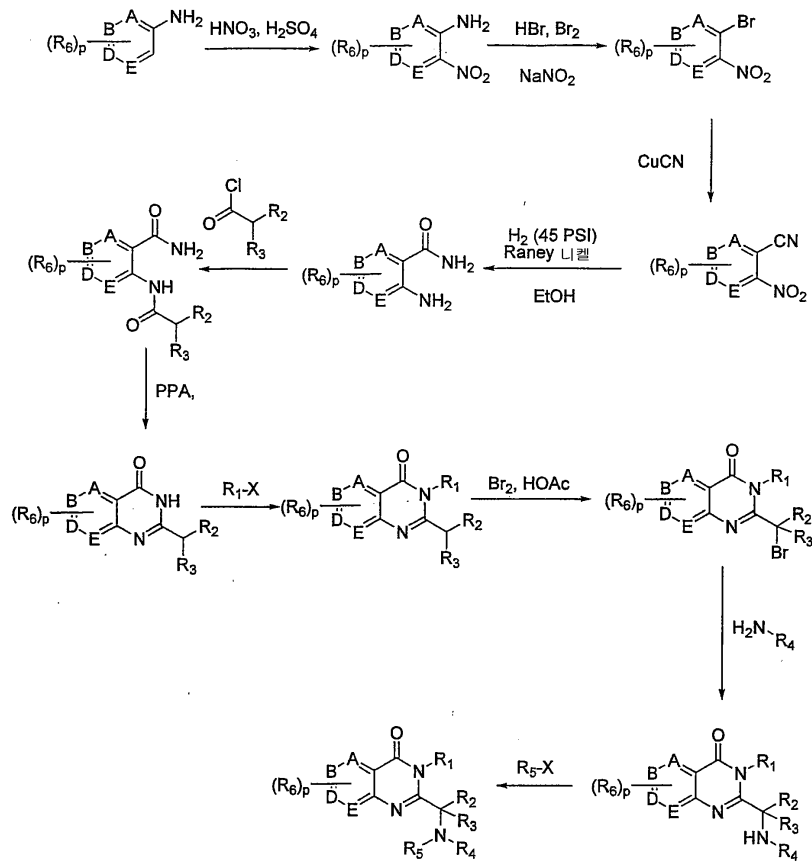
개략도 3



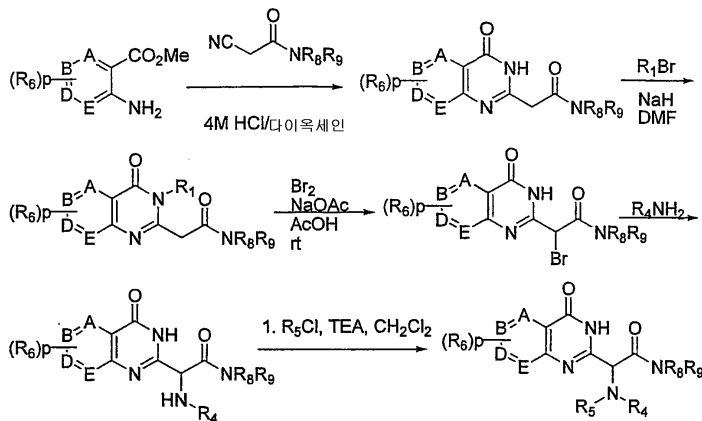
본 발명의 대표적인 티에닐-접합 피리미딘-4-온 화합물은 표 1에 나와있다.

화학식 I 및 III의 화합물은 아래 개략도 4 와 5에서 개략적으로 도해된 바와 같이 제조될 수 있다.

개략도 4



개략도 5



다른 양태에서, 본 발명은 본원에서 기술된 적어도 하나의 KSP 저해제를 포함하는 조성물과, 본원에서 기술된 KSP 저해제를 이용하는 방법을 제공한다.

한 양태에서, 본 발명은 단독으로 또는 다른 항암제와 함께, 사람 또는 동물 대상에 투여하기에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께, 적어도 하나의 헤테로아릴-접합 피리미딜 화합물 (예를 들어, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물)을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.

조합 치료술로서 사용될 많은 적절한 항암제가 본 발명의 조성물과 방법에 사용하기 위해 계획된다. 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하게 될 적절한 항암제는 세포자멸사를 유도하는 약제; 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 리보자임); 폴리펩티드 (예를 들어, 효소); 약물; 생물학적 의태; 알칼로이드; 알킬화제; 항종양 항생제; 대사길항물질; 호르몬; 플라티늄 화합

물; 항암 약물과 접합된 단일클론 항체, 독소, 및/또는 방사선헌종; 생물학적 반응 조절제 (예를 들어 인터페론 [예를 들어, IFN- α] 및 인터류킨 [예를 들어, IL-2]); 입양면역요법제; 조혈 성장 인자; 종양 세포 분화 (예를 들어, 올-트랜스-레티노산)를 유도하는 약제; 유전자 치료법 시약; 안티센스 요법 시약 및 뉴클레오티드; 종양 백신; 혈관형성의 저해제, 등을 포함한다. 화학식 I, II, 또는 III와 화합물과 조합하기에 적합한 화학요법 화합물 및 항암 요법의 수많은 다른 예는 당업자들에게 잘 알려져있다.

특정 구체예에서, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 항암제는 세포자멸사를 유도하거나 자극하는 약제를 포함한다. 세포자멸사를 유도하는 약제는 이것으로 제한되지는 않지만, 방사; 키나아제 저해제 (예를 들어, Epidermal Growth Factor Receptor [EGFR](표피 성장 인자 수용체) 키나아제 저해제, Vascular Growth Factor Receptor [VGFR](혈관 성장 인자 수용체) 키나아제 저해제, Fibroblast Growth Factor Receptor [FGFR](섬유모세포 성장 인자 수용체) 키나아제 저해제, Platelet-derived Growth Factor Receptor [PGFR](혈소판-유도 성장 인자 수용체) I 키나아제 저해제, 및 STI-571, 글리벡, 및 Glivec)와 같은 Bcr-Abl 키나아제 저해제; 안티센스 분자; 항체 (예를 들어, 헤르셉틴 및 리투산); 항-에스트로겐 (예를 들어, 탈록시펜 및 타목시펜); 항-안드로겐 (예를 들어, 플루타미드, 바이클루타미드, 피나스테라이드, 아미노글루테타미드, 케토코나졸, 및 코르티코스테로이드); 시클로옥시게나아제 2 (COX-2) 저해제 (예를 들어, 셀레콕시브, 멜록시캄, NS-398, 및 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAIDs)); 및 암 화학요법 약물 (예를 들어, 이리노테칸 [캅프토사], CPT-11, 플루다라빈 [플루다라], 다카르바진 (DTIC), 텍사메타손, 미톡산트론, 마일로타그, VP-16, 시스플라틴, 5-FU, 독스루비신, 탁소테레 및 탁솔); 세포 신호 분자; 세라마이드 및 사이토킨; 및 스타우로스프린; 등을 포함한다.

다른 양태에서, 본 발명은 본원에서 기술된 화합물을 사용하기 위한 방법을 제공한다. 예를 들어, 본원에서 기술된 화합물은 암의 치료에 사용될 수 있다. 본원에서 기술된 화합물은 또한 암의 치료를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.

하나의 구체예에서, 본 발명은 암과 같은 세포 증식성 질환으로 고통받는 사람 또는 동물 대상의 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 치료에 효과적인 양의 헤테로아릴-접합 피리미디닐 화합물 (예를 들어, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물)을, 단독으로 또는 다른 항암제와 조합하여 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 사람 또는 동물 대상 그러한 치료를 필요로하는 치료 방법을 제공한다.

또다른 구체예에서, 본 발명은 대상에서 세포 증식 또는 종양 성장을 줄이거나 막는데 효과적인 헤테로아릴-접합 피리미디닐 화합물 (예를 들어, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물)의 일정량을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 그러한 치료를 필요로하는 사람 또는 동물 대상에서 세포 증식성 질환의 치료 방법을 제공한다.

또다른 구체예에서, 본 발명은 암의 치료를 위한 적어도 하나의 추가의 약제와 조합하여 대상에서 세포 증식을 줄이거나 예방하는데 효과적인 헤테로아릴-접합 피리미디닐 화합물 (예를 들어, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물)의 일정량을, 사람 또는 동물 대상 그러한 치료를 필요로하는 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 세포 증식성 질환의 치료 방법을 제공한다.

본 발명은 KSP의 저해제인 화합물을 제공한다. 저해제는 예를 들어, KSP에 의해 매개된 종양 및/또는 암 세포 성장과 같은 세포 증식 질환의 치료에서 KSP의 역제가 지시되는 사람 또는 수의학 용도를 위한 제약학적 조성물에 유용하다. 특히, 화합물은 예를 들어, 폐와 기관지; 전립샘; 유방; 이자; 결장과 직장; 갑상샘; 위; 간과 간내쓸개즙 관; 신장과 콩팥 골반; 비뇨계 방광; 자궁 체; 자궁 목; 난소; 다발 골수증; 식도; 급성 골수 백혈병; 만성 골수성 백혈병; 림프구 백혈병; 골수모양 백혈병; 뇌; 구강 및 인두; 후두; 소장; 비-호지킨림프종; 멜라닌종; 및 용모 결장 샘종을 포함하여, 사람 또는 동물 (예를 들어, 생쥐) 암의 치료에 유용하다.

또다른 구체예에서, 본 발명은 KSP 매개된 장애의 치료 방법을 제공한다. 하나의 방법에서, 효과적인 양의 헤테로아릴-접합 피리미디닐 화합물 (예를 들어, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물) 화합물은 KSP 활동성을 매개하기(또는 조정하기) 위해서 그것을 필요로 하는 환자 (예를 들어, 사람 또는 동물 대상)에게 투여된다.

KSP 저해 활성성을 결정하기 위한 대표적인 분석법은 실시예 2에 기술된다.

하기의 정의는 본 발명을 더 잘 이해하기 위해 제공된다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴-접합 피리미디닐 화합물"은 피리미디닐 기의 위치 5와 6에서 헤테로아릴 기에 접합된 피리미디닐 기를 갖는 피리미디닐 화합물을 말한다.

용어 "헤테로아릴-접합 피리미딘-4-온 화합물"은 위치 4에서 카르보닐 기를 갖고 위치 5 와 6에서 헤테로아릴 기에 접합 되는 피리미디논 화합물을 말한다.

"알킬"은 헤테로원자를 함유하지 않는 알킬 기를 말한다. 따라서 이 말은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 등과 같은 직쇄 알킬 기를 포함한다. 이 표현은 또한 이것으로 제한되지는 않지만, 다음의 예로서 제공되는 것들을 포함하여, 직쇄 알킬 기의 분지쇄 이성질체를 포함한다: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 및 다른 것들. 이 표현은 또한 환식 알킬 기 이라면 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸과 위에서 정의된 바와 같이 직쇄 및 분지쇄 알킬 기로 치환된 그러한 고리를 포함한다. 따라서 어구 "알킬 기"는 1차 알킬 기, 2차 알킬 기, 및 3차 알킬 기를 포함한다. 바람직한 알킬 기는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기 및 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 환식 알킬 기를 포함한다.

"알킬렌"은 "알킬"에 대해서 위에서 명시한 바와 동일하지만, 두개의 부착 지점을 갖는 잔기를 말한다. 알킬렌 기의 예는 에틸렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 프로필렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 다이메틸프로필렌 ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$), 및 사이클로헥실프로필렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_{13})-$)을 포함한다.

"알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합 및 2 내지 약 20 탄소 원자를 갖는 직쇄, 분지쇄, 또는 환식 라디칼을 말한다. 바람직한 알케닐 기는 직쇄 및 분기 알케닐 기 및 2 내지 12 탄소 원자를 갖는 환식 알케닐 기를 포함한다.

"알킬닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 3중 결합과 2 내지 약 20 탄소 원자를 갖는 직쇄, 분지쇄, 또는 환식 라디칼을 말한다. 바람직한 알킬닐 기는 2 내지 12 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지 알킬닐 기를 포함한다.

알킬, 알케닐, 및 알킬닐 기는 할로, 히드록시, 아미노, 니트로 및/또는 시아노 기, 등과 같은 것으로 치환될 수 있다. 대표적인 할로-치환 및 히드록시-치환 알킬은 클로로메틸, 트라이클로로메틸, 클로로에틸, 히드록시에틸, 등을 포함한다. 다른 적절한 치환 알킬 부분은 예를 들어, 아랄킬, 아미노알킬, 아미노아랄킬, 카르보닐아미노알킬, 알킬카르보닐아미노알킬, 아릴카르보닐아미노알킬, 아랄킬카르보닐아미노알킬, 아미노알콕시알킬 및 아릴아미노알킬을 포함한다.

"알콕시"는 R가 알킬인 RO-를 말한다. 알콕시 기의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, t-부톡시, 트라이플루오로메톡시, 등을 포함한다.

"할로젠" 또는 "할로"는 클로로, 브로모, 플루오로, 및 요오도 기를 말한다. 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬 라디칼을 말한다. 용어 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알콕시 라디칼을 말한다.

"아미노"는 본원에서 기-NH₂를 말한다. 용어 "알킬아미노"는 본원에서 R가 알킬이고 R'가 수소 또는 알킬인 기-NRR'를 말한다. 용어 "아릴아미노"는 R가 아릴이고 R'가 수소, 알킬, 또는 아릴인 본원에서 기-NRR'를 말한다. 용어 "아랄킬아미노"는 본원에서 R가 아랄킬이고 R'가 수소, 알킬, 아릴, 또는 아랄킬인 기-NRR'를 말한다.

"알콕시알킬"은 기-alk₁-O-alk₂를 말하며, 이때 alk₁은 알킬 또는 알케닐이고, alk₂는 알킬 또는 알케닐이다. 용어 "아릴옥시알킬"은 기-알킬 O-아릴를 말한다. 용어 "아랄콕시알킬"은 기-알킬레닐-O-아랄킬를 말한다.

"알콕시알킬아미노"는 본원에서 기-NR-(알콕시알킬)를 말하고, 이때 R는 전형적으로 수소, 아랄킬, 또는 알킬이다.

"아미노카르보닐"은 본원에서 기-C(O)-NH₂를 말한다. "치환 아미노카르보닐"은 본원에서 R은 알킬이고 R'은 수소 또는 알킬인 기-C(O)-NRR'를 말한다. 용어 "아릴아미노카르보닐"은 본원에서 기-C(O)-NRR'를 말하고 이때 R은 아릴이고 R'은 수소, 알킬 또는 아릴이다. "아랄킬아미노카르보닐"은 본원에서 기-C(O)-NRR'를 말하고 이때 R은 아랄킬이고 R'은 수소, 알킬, 아릴, 또는 아랄킬이다.

"아미노술폰닐"은 본원에서 기-S(O)₂-NH₂를 말한다. "치환 아미노술폰닐"은 본원에서 기-S(O)₂-NRR'를 말하고 이때 R은 알킬이고 R'는 수소 또는 알킬이다. 용어 "아랄킬아미노술폰닐아릴"은 본원에서 기-아릴-S(O)₂-NH-아랄킬을 말한다.

"카르보닐"은 다가 기-C(O)-를 말한다.

"카르보닐옥시"는 일반적으로 기-C(O)-O를 말한다. 그러한 기는 에스테르s, -C(O)-O-R를 포함하고, 이때 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 또는 아랄킬이다. 용어 "카르보닐옥시사이클로알킬"은 일반적으로 본원에서 "카르보닐옥시카르보사이클로알킬" 과 "카르보닐옥시헤테로사이클로알킬" 둘다를 말하고, 즉, R은 각각 카르보사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 용어 "아릴카르보닐옥시"는 본원에서 기-C(O)-O-아릴를 말하고, 이때 아릴은 모노-또는 다환식, 카르보사이클로아릴 또는 헤테로사이클로아릴이다. 용어 "아랄킬카르보닐옥시"는 본원에서 기-C(O)-O-아랄킬을 말한다.

"술폰닐"은 본원에서 기-SO₂-를 말한다. "알킬술폰닐"은 R이 알킬인 구조식-SO₂R-의 치환 술폰닐을 말한다. 본 발명의 화합물에서 채택된 알킬술폰닐 기는 전형적으로 그것의 골격 구조에서 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 알킬술폰닐 기이다. 따라서, 본 발명의 화합물에서 채택된 전형적인 알킬술폰닐 기는 예를 들어, 메틸술폰닐 (즉, 이때 R은 메틸), 에틸술폰닐 (즉, 이때 R은 에틸이고), 프로필술폰닐 (즉, 이때 R은 프로필), 등을 포함한다. 용어 "아릴술폰닐"은 본원에서 기-SO₂-아릴를 말한다. 용어 "아랄킬술폰닐"은 본원에서 기-SO₂-아랄킬을 말한다. 용어 "술폰아미도"는 본원에서 -SO₂NH₂를 말한다.

"카르보닐아미노"는 다가 기-NH-C(O)-를 말하고 이때 카르보닐아미노 기의 아마이드 질소의 수소 원자는 알킬, 아릴, 또는 아랄킬 기로 치환될 수 있다. 그러한 기는 카바메이트 에스테르s (-NH-C(O)-O-R) 및 아마이드s-NH-C(O)-R과 같은 부분을 포함한다, 이때 R은 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴 또는 아랄킬이다. 용어 "알킬카르보닐아미노"는 R이 그것의 골격 구조에서 1 내지 약 6 탄소 원자를 갖는 알킬인 알킬카르보닐아미노를 말한다. 용어 "아릴카르보닐아미노"는 기-NH-C(O)-R를 말하고 이때 R은 아릴이다. 유사하게, 용어 "아랄킬카르보닐아미노"는 R이 아랄킬인 카르보닐아미노를 말한다.

"구아니디노" 또는 "구아니딜"는 구아니딘, H₂N-C(=NH)-NH₂으로부터 유도된 부분을 말한다. 그러한 부분은 형식상 이중 결합 (구아니딘의 "2"-위치, 예를 들어, 다이아미노메틸렌아미노, (H₂N)₂C=NH-)을 운반하는 질소 원자에 결합된 것들 및 형식상 단일 결합 (구안딘, 예를 들어, H₂N-C(=NH)-NH-)의 "1"-및/또는 "3"-위치를 운반하는 질소 원자의 어떤 것에 결합된 것들을 포함한다. 질소의 어떤 것에서 수소 원자는 적절한 치환기, 이를테면 알킬, 아릴, 또는 아랄킬로 치환될 수 있다.

"아미디노"는 부분 R-C(=N)-NR'-(라디칼은 "N" 질소에 있다) 과 R(NR)C-N-(라디칼은 "N²" 질소에 있고)를 말하고, 이때 R와 R'은 수소, 알킬, 아릴, 또는 아랄킬이 될 수 있다.

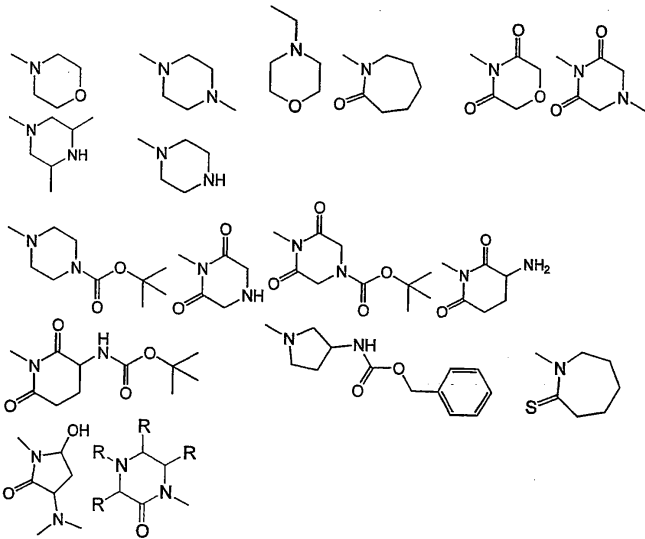
"사이클로알킬"은 모노-또는 다환식, 헤테로환식 또는 탄소고리식 알킬 치환기를 말한다. 전형적인 사이클로알킬 치환기는 각각의 골격 원자가 탄소 또는 헤테로원자 중의 하나인 3 내지 8 골격 (즉, 고리) 원자를 가진다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 본원에서 1 내지 5, 보다 전형적으로 고리 구조에서 1 내지 4 헤테로원자를 가지는 사이클로알킬 치환기를 말한다. 본 발명의 화합물에서 채택된 적절한 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황이다. 대표적인 헤테로사이클로알킬 부분은 예를 들어, 모르폴리노, 피페라지닐, 피페라디닐 등을 포함한다. 카르보사이클로알킬 기는 모든 고리 원자가 탄소인 사이클로알킬 기이다. 사이클로알킬 치환기와 연결하여 사용될 때, 용어 "다환식"은 본원에서 접합 및 비-접합 알킬 환식 구조를 말한다.

본원에서 사용된 바와 같은 "치환 헤테로사이클", "헤테로환식 기", "헤테로사이클", 또는 "헤테로시클릴",은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 헤테로원자를 함유하는 어떠한 3-또는 4-원 고리 또는 질소, 산소, 또는 황으로 구성되는 군으로부터 선택된 1 내지 3 헤테로원자를 함유하는 5-또는 6-원 고리를 말한다; 이때 5-원 고리는 0-2 이중 결합을 가지고 6-원 고리는 0-3 이중 결합을 가지고; 이때 질소 및 황 원자는 아마도 선택적으로 산화되고; 이때 질소와 황 헤테로원자는 아마도 선택적으로 4중화(quarternized)되고; 상기 헤테로환 고리 중 어떤 것이 독립적으로 위에서 정의된 벤젠 고리 또는 또 다른 5-또는 6-원 헤테로환 고리에 접합되는 어떠한 이환식 기를 포함한다. 용어 "헤테로사이클"은 따라서 질소가 부분적으로 및 완전히-포화된 고리는 물론이고, 헤테로원자인 고리를 포함한다. 바람직한 헤테로고리는 예를 들어: 다이아자피닐, 피릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다조일, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피리

딜, 피페리딘, 피라지널, 피페라지널, N-메틸 피페라지널, 아제티디널, N-메틸아제티디널, 피리미딜, 피리다지널, 옥사졸릴, 옥사졸리디널, 이속사졸릴, 이소아졸리디널, 모르폴리널, 티아졸릴, 티아졸리디널, 아이소티아졸릴, 아이소티아졸리디널, 인돌릴, 퀴놀리널, 아이소퀴놀리널, 벤지미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 푸릴, 티에닐, 트리아아졸릴 및 벤조티에닐을 포함한다.

헤테로환식 부분은 치환되지 않거나 또는 히드록시, 할로, 옥소 (C=O), 알킬이미노 (RN=, 이때 R은 알킬 또는 알콕시 기이고), 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 아실아미노알킬, 알콕시, 티오알콕시, 폴리알콕시, 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 다양한 치환기로 단일치환 또는 이치환 될 수 있다.


헤테로환식 기는 본원에서 개시와 함께 유기 및 약 화학 분야의 당업자들에게 명백할 것이기 때문에 다양한 위치에서 부착될 수 있다.



상기식에서 R는 본원에서 기술된 바와 같이 H 또는 헤테로환식 치환기이다.

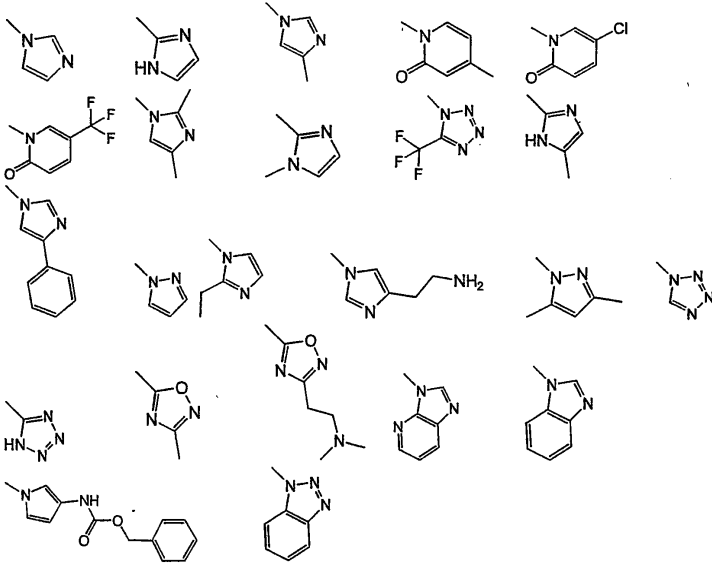
대표적인 헤테로환식은 예를 들어, 이미다졸릴, 피리딜, 피페라지널, 아제티디널, 티아졸릴, 푸라닐, 트리아아졸릴, 벤지미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀리널, 아이소퀴놀리널, 퀴나졸리널, 퀴녹살리널, 프탈라지널, 인돌릴, 나프트피리디널, 인다졸릴, 및 퀴놀리지널을 포함한다.

"아릴"은 3 내지 14 골격 탄소 또는 헤테로 원자를 갖는 선택적으로 치환 단일고리식 및 다환식 방향족 기를 말하고, 탄소 고리식 아릴 기 및 헤테로환식 아릴 기를 둘다 포함한다. 탄소고리식 아릴 기는 아릴 기이고 이때 방향족 고리에서의 모든 고리 원자는 탄소이다. 용어 "헤테로아릴"은 본원에서 방향족 고리에서 고리 원자의 나머지를 갖는 고리 원자가 탄소 원자일 때 1 내지 4 헤테로원자를 갖는 아릴 기를 말한다. 아릴 치환기와 연결하여 사용될 때, 용어 "다환식 아릴"은 본원에서 적어도 하나의 환식 구조는 방향족인 접합 및 비-접합 환식 구조를 말한다 예를 들어, 벤조다이옥소졸로 (이는 페닐 기,

즉, , 나프틸, 등과 접합된 헤테로환식 구조를 가진다. 본 발명의 화합물에서 치환기로서 채택된 아릴 부분의 예는 페닐, 피리딜, 피리미딜, 티아졸릴, 인돌릴, 이미다졸릴, 옥사다리아아졸릴, 테트라졸릴, 피라지널, 트리아아졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 퀴놀리널, 푸리널, 나프틸, 벤조티아졸릴, 벤조피리딜, 및 벤지미다졸릴, 등을 포함한다.

"아랄킬" 또는 "아릴알킬"은 아릴 기로 치환된 알킬 기를 말한다. 전형적으로, 본 발명의 화합물에서 채택된 아랄킬 기는 아랄킬 기의 알킬 부분내에 포함된 1 내지 6 탄소 원자를 가진다. 본 발명의 화합물에서 채택된 적절한 아랄킬 기는, 예를 들어, 벤질, 피콜릴, 등을 포함한다.

대표적인 헤테로아릴 기는 예를 들어, 아래에 나타낸 것들을 포함한다. 이들 헤테로아릴 기는 더 나아가 치환될 수 있고 본원의 개시와 관련하여 유기 및 약 화학 분야의 당업자들에게 명백하기 때문에 다양한 위치에 부착될 수 있다.



대표적인 헤테로아릴 기는 예를 들어, 이미다졸릴, 피리딜, 티아졸릴, 트리아졸릴 벤지미다졸릴, 벤조티아졸릴, 및 벤즈 옥사졸릴를 포함한다.

"바이아릴"은 서로에게 응축되지 않은 두개의 아릴 기가 결합되는 기 또는 치환기를 말한다. 바이아릴 화합물의 예는 예를 들어, 페닐벤젠, 다이페닐다이아젠, 4-메틸티오-1-페닐벤젠, 페녹시벤젠, (2-페닐에티닐) 벤젠, 다이페닐 케톤, (4-페닐 부타-1, 3-다이이닐) 벤젠, 페닐벤질아민, (페닐메톡시) 벤젠, 등을 포함한다. 바람직한 선택적으로 치환된 바이아릴기는 다음을 포함한다: 2-(페닐아미노)-N-[4-(2-페닐에티닐)- 페닐] 아세트아미드, 1,4-다이페닐벤젠, N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐]-2-[벤질- 아미노] 아세트아미드, 2-아미노-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 프로판아미드, 2-아미노-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 아세트아미드, 2-(사이클로프로필아미노)-N-[4-(2-페닐에티닐)- 페닐] 아세트아미드, 2-(에틸 아미노)-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 아세트아미드, 2-[(2-메틸프로필) 아미노]-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 아세트 아미드, 5-페닐-2H- 벤조 [d] 1, 3-다이옥솔렌, 2-클로로-1-메톡시-4-페닐벤젠, 2-[(이미다졸릴메틸)- 아미노]-N-[4-(2-페닐에티닐)페닐] 아세트아미드, 4-페닐-1-페녹시벤젠, N-(2-아미노에틸) [4-(2-페닐에티닐) 페닐] 카르복사 미드, 2-[(4-플루오로페닐) 메틸]-아미노}-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 아세트아미드, 2-[(4-메틸페닐) 메틸] 아 미노}- N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 아세트아미드, 4-페닐-1-(트리플루오로메틸) 벤젠, 1-부틸- 4-페닐벤젠, 2-(사 이클로헥실아미노)-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 아세트아미드, 2-(에틸메틸아미노)-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 아세 트아미드, 2-(부틸아미노)-N-[4-(2- 페닐에티닐) 페닐] 아세트아미드, N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐]-2-(4-피리딜아미 노)- 아세트아미드, N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐]-2-(퀴누클리딘-3-일아미노) 아세트아미드, N-[4-(2- 페닐에티닐) 페 닐] 피롤리딘-2-일카르복사미드, 2-아미노-3-메틸-N-[4-(2-페닐- 에티닐) 페닐] 부타_n아미드, 4-(4-페닐부타-1, 3-다이이닐) 페닐아민, 2-(다이메틸- 아미노)-N-[4-(4-페닐부타-1, 3-다이이닐) 페닐] 아세트아미드, 2-(에틸아미노) -N-[4-(4- 페닐부타-1,3-다이이닐) 페닐] 아세트아미드, 4-에틸-1-페닐벤젠, 1-[4-(2-페닐- 에티닐) 페닐] 에테인- 1-온, N-(1-카르바모일-2-히드록시프로필) [4-(4-페닐부타-1, 3- 다이이닐) 페닐] 카르복사미드, N-[4-(2-페닐에티 닐) 페닐] 프로판아미드, 4-메톡시- 페닐 페닐 케톤, 페닐-N-벤즈아미드, (tert-부톡시)-N-[(4-페닐페닐) 메틸]-카르 복사미드, 2-(3-페닐페녹시) 에테인하이드록삼산, 3-페닐페닐 프로파노에이트, 1-(4-에톡시페닐)-4-메톡시벤젠, 및 [4-(2-페닐에티닐) 페닐] 피롤.

"헤테로아릴아릴"은 아릴 기 중 하나가 헤테로아릴 기인 바이아릴 기를 말한다. 헤테로아릴아릴 기의 예는 예를 들어, 2- 페닐피리딘, 페닐피롤, 3-(2-페닐에티닐) 피리딘, 페닐피라졸, 5-(2-페닐에티닐)-1, 3-다이하이드로피리미딘-2,4-다이 온, 4-페닐-1, 2,3-티아디아졸, 2-(2페닐에티닐) 피라진, 2-페닐티오펜, 페닐이미다졸, 3-(2-피페라지닐- 페닐) 푸란, 3-(2, 4-다이클로로페닐)-4-메틸피롤, 등을 포함한다. 바람직한 선택적으로 치환된 헤테로아릴아릴 기는 다음을 포함한 다: 5-(2-페닐에티닐) 피리미딘-2-일아민, 1-메톡시-4-(2-티에닐) 벤젠, 1-메톡시-3-(2-티에닐) 벤젠, 5-메틸-2-페 닐- 피리딘, 5-메틸-3-페닐아이속사졸, 2-[3-(트리플루오로메틸) 페닐] 푸란, 3-플루오로-5-(2-푸릴)-2-메톡시- 1-프로프-2-에닐벤젠, (히드록시이미노) (5-페닐 (2-티에닐))- 메테인, 5-[(4-메틸피페라지닐) 메틸]-2-페닐티오펜, 2-(4-에틸페닐) 티오펜, 4-메틸티오-1-(2-티에닐) 벤젠, 2-(3-니트로페닐) 티오펜, (tert-부톡시)-N-[(5-페닐 (3-피 리딜)) 메틸] 카르복사미드, 히드록시-N-[(5-페닐 (3-피리딜)) 메틸]- 아미드, 2-(페닐메틸티오) 피리딘, 및 벤질이미 다졸.

"헤테로아릴헤테로아릴"은 아릴 기의 둘다가 헤테로아릴 기인 바이아릴 기를 말한다. 헤테로아릴헤테로아릴 기의 예는 예를 들어, 3-피리딜리미다졸, 2-이미다졸릴피라진, 등을 포함한다. 바람직한 선택적으로 치환 헤테로아릴헤테로아릴 기는 : 2-(4-피페라지닐-3-피리딜) 푸란, 다이에틸 (3-피라진-2-일 (4-피리딜)) 아민, 및 다이메틸 {2-[2-(5-메틸피라진-2-일) 에틸닐] (4- 피리딜)} 아민을 포함한다.

"선택적으로 치환" 또는 "치환"은 1가 또는 다가 라디칼로 수소의 치환을 말한다. 적절한 치환 기를, 예를 들어, 히드록실, 니트로, 아미노, 이미노, 시아노, 할로, 티오, 술폰닐, 티오아미도, 아미디노, 이미디노, 옥소, 옥사미디노, 메톡사미디노, 이미디노, 구아니디노, 술폰아미도, 카르복실, 포르밀, 알킬, 할로알킬, 알키아미노, 할로알킬아미노, 알콕시, 할로알콕시, 알콕시알킬, 알킬카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴카르보닐, 아랄킬카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아랄킬카르보닐, 알킬티오, 아미노알킬, 시아노알킬, 아릴 등을 포함한다.

치환 기는 그 자체로 치환될 수 있다. 치환 기 위로의 기 치환은 카르복실, 할로; 니트로, 아미노, 시아노, 히드록실, 알킬, 알콕시, 아미노카르보닐, -SR, 티오아미도, -SO₃H, -SO₂R 또는 사이클로알킬이 될 수 있고, 이때 R은 전형적으로 수소, 히드록실 또는 알킬이다.

치환 치환기가 직쇄 기를 포함할 때, 치환은 사슬 내에서 (예를 들어, 2-히드록시프로필, 2-아미노부틸, 등) 또는 사슬 말단 (예를 들어, 2-히드록시에틸, 3-시아노프로필, 등)에서 일어날 수 있다. 치환 치환기는 공유 결합된 탄소 또는 헤테로원자의 직쇄, 분지쇄 또는 환식 배열이 될 수 있다.

"카르복시-보호 기"는 화합물의 다른 작용 부위를 수반하는 반응이 수행되는 동안, 카르복실산 기능을 차단하거나 보호하기 위해 채택된 통상적으로 사용되는 카르복실산 보호 에스테르 기 중 하나로 에스테르화된 카르보닐 기를 말한다. 게다가, 카르복시 보호 기는 고체 지지체에 부착될 수 있고 그것에 의해 화합물은 가수분해 방법에 의해 분할되어 대응하는 유리 산을 방출할 때까지 카르복실레이트로서 고체 지지체에 연결되어 남아있다. 대표적인 카르복시-보호 기는 예를 들어, 알킬 에스테르, 2차 아미드 등을 포함한다.

특정 본 발명의 화합물은 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 포함한다. 그러한 비대칭적으로 치환된 탄소 원자는 특정한 비대칭적으로 치환된 탄소 원자 또는 단일 입체이성질체에서 입체이성질체들의 혼합물을 포함하는 본 발명의 화합물을 만들어낼 수 있다. 그 결과, 본 발명의 화합물의 단일 부분입체이성질체는 물론이고 라세미 혼합물, 부분입체이성질체들의 혼합물은 본 발명에 포함된다. 용어 "S"와 "R" 구성은 본원에서 사용된 바와 같이, IUPAC 1974"RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY," *Pure Appl. Chem.* 45 : 13-30,1976에 의해 정의된 바와 같다. 용어 α 와 β 는 환식 화합물의 고리 위치를 위해 채택된다. 참조 평면의 α -측은 그 위에 바람직한 치환기가 더 낮은 넘버링된 위치에 있는 쪽이다. 참조 평면의 반대측 위에 있는 그러한 치환기는 β 기호자로 지정된다. 이러한 용법이 환식 입체어미의 것과 다르다는 것을 주의해야 하고, 여기서 " α "는 "평면 아래에"를 의미하고 절대적인 구성을 나타낸다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 α 와 β 구성은, "Chemical Abstracts Index Guide," Appendix IV, 203 단락, 1987에 의해 정의된 바와 같다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 화학식 I, II, 또는 III의 화합물의 무독성 산 또는 알칼리 토금속 염을 말한다. 이들 염은 화합물의 최종 분리 및 정제를 하는 동안 제자리 제조될 수 있고, 또는 염기 또는 산 기능을 적절한 유기 또는 무기 산 또는 염기와 개별적으로 각각 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 염은, 이것으로 제한되지는 않지만, 다음을 포함한다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 바이술포네이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 다이글루코네이트, 사이클로펜테인프로피오네이트, 도데실술포네이트, 에테인술포네이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브롬화물, 하이드로요오드화물, 2-히드록시에테인술포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메테인술포네이트, 니코틴에이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술포네이트, 3-페닐프로이오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트 및 운데카노에이트. 또한, 염기성 질소-함유 기는 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브롬화물, 및 요오드화물과 같은 알킬 할로젠화물; 다이메틸, 다이에틸, 다이부틸, 및 다이아릴 술포네이트와 같은 다이알킬 술포네이트, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브롬화물 및 요오드화물과 같은 장쇄 할로젠화물, 벤질 및 페네틸 브롬화물과 같은 아랄킬 할로젠화물 및 다른것들과 같은 약제로 4중화될 수 있다. 수용성 또는 지용성 또는 분산가능한 생성물은 그로인해 얻어진다.

약제학적으로 허용가능한 산부가 염을 형성하기 위해 채택될 수 있는 산의 예는 염산, 황산과 인산과 같은 무기산과, 옥살산, 말레산, 메탄술폰산, 숙신산 및 시트르산과 같은 유기 산을 포함한다. 염기 부가 염은 화학식 I, II, 또는 III의 화합물의 최종 분리 및 정제 동안에, 제자리 제조될 수 있고 또는 카르복실산 부분을, 약제학적으로 허용가능한 금속 양이온의 하이드록사이드, 카보네이트 또는 바이카보네이트와 같은 적절한 염기와 또는 암모니아 또는, 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 개별적으로 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

약제학적으로 허용가능한 염은, 이것으로 제한되지는 않지만 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 다이메틸아민, 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 에틸아민, 등을 포함하는 무독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 아민 양이온은 물론이고, 이것으로 제한되지는 않지만, 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 염 등과 같은 알칼리 및 알칼리 토금속에 기반한 양이온을 포함한다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민은 다이에틸아민, 에틸렌다이아민, 에테인올아민, 다이에테인올아민, 피페라진 등을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용가능한 프로드러그"는 가능한 곳에서, 본 발명의 화합물의 양성이온 형태는 물론이고, 바른 의학적 판단 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 등이 없이 사람과 하류 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 적당한 이익/위험 비율과 잘 맞고, 그들의 의도된 용도에 효과적인, 본 발명의 화합물의 그러한 프로드러그를 말한다. 용어 "프로드러그"는 예를 들어, 혈액중 가수분해에 의해, 생체내에서 신속하게 변형되어 화학식 I, II, 또는 III 중 하나의 모 화합물을 산출하는 화합물을 말한다. 프로드러그의 철저한 논의가 Higuchi, T., 및 V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A. C. S. Symposium Series 14, 및 "Bioreversible Carriers in Drug Design," in Edward B. Roche (ed.), American Pharmaceutical Association, PeR9amon Press, 1987에 제공되고, 그것의 둘다 참고문헌에 의해 여기에 포함된다.

용어 "암"은 예를 들어, 폐와 기관지; 전립샘; 유방; 이자; 결장과 직장; 갑상샘; 위; 간과 간내쓸개즙 관; 신장과 콩팥 골반; 비뇨계 방광; 자궁 체; 자궁 목; 난소; 다발 골수증; 식도; 급성 골수 백혈병; 만성 골수성 백혈병; 림프구 백혈병; 골수모양 백혈병; 뇌; 구강과 인두; 후두; 소장; 비-호지킨림프종; 멜라닌종; 및 용모 결장 샘종을 포함하여, KSP의 억제에 의해 유리하게 치료될 수 있는 암 질환을 말한다.

본 발명의 화합물은 암 세포의 성장을 억제하는데 있어서 시험관내 또는 생체내에서 유용하다. 화합물은 단독으로 또는 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 조합하여 사용될 수 있다. 적절한 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제는 그것의 어떠한 두개 이상의 조합은 물론이고, 예를 들어, 프로세싱 약제 및 약물 송달 조절제 및 인핸서, 이를테면, 예를 들어, 칼슘 포스페이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 단당류, 이당류, 전분, 젤라틴, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 텍스트로스, 히드록시프로필- β -사이클로덱스트린, 폴리바이닐피롤리돈, 저융점 왁스, 이온 교환 수지, 등을 포함한다. 다른 적절한 약제학적으로 허용가능한 부형제는 참고문헌에 의해 본원에 포함된, "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey, 1991에서 기술된다.

효과적인 양의 본 발명의 화합물은 일반적으로 본원에서 기술된 분석법 중 어떤 것에 의해, 당업자들에게 알려진 다른 KSP 활동성 분석법에 의해, 또는 암의 증상의 억제 또는 완화를 감지함으로써, KSP 활동성을 감지가능하게 억제하기에 어떠한 충분한 양을 포함한다.

단일 투여량 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 숙주 처리된 특정 모드의 투여에 따라 변할 것이다. 그러나, 어떠한 특정 환자에 대한 특이적 투여 수준은 채택된 특이적 화합물의 활동성, 나이, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여경로, 배설율, 약물 조합, 및 치료법을 받고 있는 특정 질환의 심각도를 포함하는, 다양한 인자에 따라 변할 것이라는 것을 이해될 것이다. 주어진 상황에 대해 치료에 효과적인 양은 일상적인 실험에 의해 쉽게 결정될 수 있고 임상학의 기술과 판단 내에 있다.

본 발명의 목적을 위해, 치료에 효과적인 복용량은 일반적으로 단일 또는 나누어진 복용량으로 숙주에게 투여된 총 일일 복용량이 될 것이고, 예를 들어, 일일 0.001 내지 1000mg/kg 체중 보다 바람직하게는 일일 1.0 내지 30mg/kg 체중의 양이 될 수 있다. 투여량 단위 조성물은 일일 복용량을 구성하기 위해 그러한 양의 그것의 하위다중을 함유할 수 있다.

본 발명의 화합물은 경구로, 비경구로, 설하로, 에어로졸화 또는 흡입 스프레이에 의해, 직장으로, 또는 원한다면 종래의 무독성 약제학적으로 허용가능한 담체, 보강제, 및 부형제를 함유하는 투여량 단위 제제로 국소적으로 투여될 수 있다. 국소 투여는 또한 경피 패치 또는 이온이동법 디바이스와 같은 경피 투여의 사용을 수반할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 비경구는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사, 또는 주입 기술을 포함한다.

주사가 가능한 제제, 예를 들어, 무균 주사가 가능한 수성 또는 유성 부유액은 적절한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 알려진 기술에 따라 조제될 수 있다. 무균 주사가 가능한 제제는 또한 무독성 비경구에서 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 무균 주사가 가능한 용액 또는 부유액, 예를 들어, 1,3-프로페인디올 중의 용액이 될 수 있다. 채택될 수 있는 허용 가능한 부형제와 용매들 중에는 물, 링거용액, 및 등장 염화나트륨 용액이 있다. 게다가, 무균, 고정된 오일은 종래부터 용매 또는 부유 매질로서 채택된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함하는 어떠한 저자극성 고정된 오일이 채택될 수 있다. 게다가, 올레산과 같은 지방산도 주사가 가능한 제제에서 사용될 수 있다.

약물을 정상 온도에서 고체이지만 직장 온도에서 액체인 코코아 버터와 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적절한 비자극성 부형제와 혼합함으로써 약물의 직장 투여를 위한 좌약을 제조할 수 있고, 따라서 이것은 직장에서 녹아 약물을 방출할 것이다.

경구 투여를 위한 고체 투여량 형태는 캡슐, 정제, 알약, 분말, 및 과립을 포함할 수 있다. 그러한 고체 투여량 형태에서, 활성 화합물은 수크로스 락토오스 또는 전분과 같은 적어도 하나의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 그러한 투여량 형태는 또한 정상 관습처럼, 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제, 및 알약의 경우에, 투여량 형태는 또한 완충화제를 포함할 수 있다. 정제와 알약은 추가적으로 장 코팅과 함께 제조될 수 있다.

경구 투여를 위한 액체 투여량 형태는 물과 같이, 당업계에서 주로 사용되는 불활성 희석제를 함유하는, 약제학적으로 허용 가능한 유탕액, 용액, 부유액, 시럽, 및 엘릭시르를 포함할 수 있다. 그러한 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 부유제, 사이클로덱스트린, 및 감미제, 조미제, 및 향료제와 같은 보강제를 포함할 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 리포솜의 형태로 투여될 수 있다. 당업계에 알려진 바와 같이, 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 물질로부터 유도된다. 리포솜은 수성 매질에 분산되는 단일-또는 다층 수화 액체 결정에 의해 형성된다. 리포솜을 형성할 수 있는 어떠한 비-독성, 생리학적으로 허용 가능하고 신진대사가 가능한 지질이 사용될 수 있다. 리포솜 형태에서 본 발명의 조성물은, 본 발명의 화합물에 더하여, 안정화제, 보존제, 부형제, 등을 함유할 수 있다. 바람직한 지질은 자연과 합성 모두의 인지질 및 포스파티딜 콜린 (레시틴)이다. 리포솜을 형성하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, Prescott (ed.), "Methods in Cell Biology," Volume XIV, Academic Press, New York, 1976, p. 33 et seq을 참조할 것.

본 발명의 화합물은 유일한 활성 제약학적 약제로서 투여될 수 있지만, 그들은 암의 치료에 사용되는 하나 이상의 다른 약제와 조합하여 사용될 수 있다. 암의 치료를 위해 본 발명의 화합물과의 조합에 유용한 대표적인 약제는 예를 들어, 다른 암 화학요법 약제는 물론이고, 이리노테칸, 토포테칸, 겐시타빈, 글리벡, 헤르셉틴, 5-플루오로우라실, 류코보린, 카르보플라틴, 시스플라틴, 탁세인, 테자시타빈, 사이클로포스파미드, 빈카 알칼로이드, 이마티니브, 안트라사이클린, 리톡시마브, 트라스투주마브, 토포아이스머라제 I 저해제를 포함한다.

본 발명의 화합물과 조합하여 채택되는 상기 화합물은 본원에서 참고문헌에 의해 포함되는 *Physicians' Desk Reference* (PDR) 47번째 판(1993)에서 지시된 바와 같은 치료 양으로 또는 당업자들 중 누구에게 알려질 그러한 치료에 유용한 양으로 사용될 것이다.

본 발명의 화합물과 다른 항암제는 권장된 최대 임상 투여량 또는 더 낮은 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물에서 활성 화합물의 투여량 수준은 투여의 경로, 질환의 심각성 및 환자의 반응에 따라 원하는 치료 반응을 얻을 수 있도록 변할 수 있다. 조합은 개별적인 조성물로서 또는 두 약제를 모두 함유하는 단일 투여량 형태로서 투여될 수 있다. 조합으로서 투여될 때, 치료제는 개별적인 조성물로서 조제될 수 있고, 이것은 동시에 또는 다른 시간에 주어지고, 또는 치료제는, 단일 조성물로서 주어질 수 있다.

타목시펜과 같은 안티에스트로겐은 세포 주기 저해제 p27Kip의 작용을 필요로 하는 세포 주기 정지의 유도를 통해 유방 암 성장을 억제한다. 최근에는, Ras-Raf-MAP 키나아제 경로의 활성화가 p27Kip의 포스포릴화 상태를 변경하여, 세포 주기를 정지하는데 있어서 그것의 저해 활동성이 감소되도록 하고, 그로 인해 안티에스트로겐 저항성에 기여하도록 한다는 것이 드러났다(Donovan, et al, J: Biol. Chem. 276: 40888, 2001). Donovan et al.,에 의해 보고된 바와 같이 MEK 저해제로의 치료를 통해 MAPK 신호의 억제는 호르몬 리팩토리 유방 암 세포주에서 그리고 회복된 호르몬 민감성을 그렇게 하는데 있어서 p27의 포스포릴화 상태를 변화시켰다. 따라서, 한 양태에서, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물은 종래의 항암제와 함께 이들 암에서 주로 나타난 역 호르몬 저항성으로, 유방암과 전립샘 암과 같은 호르몬 의존성 암의 치료에 사용될 수 있다.

만성 골수 백혈병 (CML)과 같은 혈액작용 암에서, 염색체 전위는 구조적으로 활성화 BCR-AB1 티로신 키나아제의 원인이다. 고통받는 환자들은 Abl 키나아제 활동성의 억제에 의해 결과로서, 글리벡, 작은 분자 티로신 키나아제 저해제에 민감하게 반응한다. 그러나, 질환이 발전된 단계를 갖는 많은 환자들은 초기에 글리벡에 반응하지만, 그후 나중에는 Abl 키나아제 영역에서 내성을 주는 돌연변이 때문에 원래 상태로 돌아간다. 시험관내 연구는 BCR-Av1이 Raf 키나아제 경로를 채택하여 그것의 효과를 도출해낸다는 것을 증명하였다. 게다가, 동일한 경로에서 하나 이상의 키나아제를 억제하는 것은 내성을 주는 돌연변이에 대해 추가의 보호를 제공한다. 따라서, 본 발명의 또다른 구체예에서, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물은 만성 골수 백혈병 (CML)과 같은 혈액작용 암의 치료에서, 적어도 하나의 추가의 약제에 대한 저항성을 역전시키거나 막기 위해서, 글리벡과 같은 적어도 하나의 추가의 약제와 조합하여 사용된다.

본 발명의 또다른 구체예에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 키트가 제공된다. 대표적인 키트는 화학식 I, II, 또는 III의 화합물 및 패키지 삽입물 또는 KSP 저해량의 화합물을 함유함으로써 세포 증식성 질환을 치료하기 위한 방향을 포함하는 다른 라벨링을 포함한다.

본 발명은 하기의 예를 참조함으로써 보다 쉽게 이해될 것이며, 이는 예증으로서 제공되며 본 발명을 제한하려는 의도가 아니다.

실시예

이어지는 하기 실시예를 참조하여, 본원에서 기술된 방법이나 당업자에게 잘 알려진 다른 방법을 사용하여 본 발명의 화합물을 합성하였다. 화합물은 2690 Separation Module (Milford, Massachusetts)을 갖는 Waters Millenium 크로마토그래피 시스템을 사용하여 고 성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 특징지어졌다. 분석 칼럼은 Alltima C-18 역상, 4.6 x 250 mm from Alltech(Deerfield, Illinois)이었다. 구배 용리를 사용하였고, 전형적으로 5% 아세트오니트릴/95% 물로 시작하여 100% 아세트오니트릴까지 40 분의 시간에 걸쳐 진행되었다. 모든 용매는 0.1% 트라이플루오로아세트산 (TFA)을 함유하였다. 화합물은 220 또는 254 nm 중의 하나에서 자외선광(UV) 흡수에 의해 검출되었다. HPLC 용매는 Burdick 및 Jackson (Muskegan, Michigan), 또는 Fisher Scientific(Pittsburgh, Pennsylvania)으로부터 얻었다. 어떤 경우에는, 순도는 예를 들어, Baker-Flex 실리카 겔 1B2-F 가요성 시트와 같은 유리 또는 플라스틱 백 실리카 겔 플레이트를 사용하여 얇은 층 크로마토그래피 (TLC)에 의해 평가되었다. TLC 결과는 자외선광하에서 눈으로 쉽게 감지되거나, 또는 잘 알려진 아이오딘 증기와 다른 다양한 염색 기술을 채택함으로써 감지되었다.

질량 분광 분석을 두개의 LCMS 기구 중 하나에서 수행하였다: Waters System (Alliance HT HPLC 및 Micromass ZQ 질량 분광계; 칼럼: Eclipse XDB-C18, 2.1 x 50 mm; 용매 시스템: 0.05% TFA을 갖는 물 중의 5-95% (또는 35-95%, 또는 65-95% 또는 95-95%) 아세트오니트릴; 유속 0.8 mL/min; 분자량 범위 500-1500; 콘 Voltage 20 V; 칼럼 온도 40°C) 또는 Hewlett Packard 시스템 (Series 1100 HPLC; 칼럼: Eclipse XDB-C18, 2.1 x 50 mm; 용매 시스템: 0.05% TFA을 갖는 물 중의 1-95% 아세트오니트릴; 유속 0.4 mL/min; 분자량 범위 150-850; 콘 Voltage 50 V; 칼럼 온도 30°C). 모든 질량이 양자화 모 이온의 질량들로서 보고된다.

GCMS 분석을 Hewlett Packard 기구에서 수행되었다 (Mass Selective Detector 5973와 함께 HP6890 Series 가스 크로마토그래프; 인젝터 부피: 1 µL; 초기 칼럼 온도: 50°C; 최종 칼럼 온도: 250°C; 램프 시간: 20 분; 가스 유속: 1 mL/min; 칼럼: 5% 페닐 메틸 실옥산, Model No. HP 190915-443, 치수: 30.0 m x 25 m x 0.25 m).

핵 자기 공명 (NMR) 분석은 Varian 300 Mhz NMR (Palo Alto, California)으로 수행하였다. 스펙트럼 기준은 용매의 TMS 또는 공지된 화학 이동 중의 하나였다. 일부 화합물 샘플을 상승된 온도에서 (예를 들어, 75°C) 수행하여 증가된 샘플 용해도를 촉진하였다.

본 발명 화합물의 일부의 순도는 원소 분석 (Desert Analytic, Tucson, Arizona)에 의해 결정되었다.

녹는점은 Laboratory Devices Mel-Temp 장치 (Holliston, Massachusetts)에서 결정되었다.

플래시 40 크로마토그래피 시스템 및 KP-Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, Virginia)을 사용하여, 또는 실리카 겔 (230-400 메시) 충전 재료를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해, 또는 C-18 역상 칼럼을 사용하는 HPLC에 의해 예비 분리를 수행하였다. 플래시 40 Biotage 시스템과 플래시 칼럼 크로마토그래피에 채택된 전형적인 용매는 다이클로로메테인, 메테인올, 에틸 아세테이트, 헥세인, 아세톤, 수성 히드록시아민 및 트라이에틸 아민이었다. 역상 HPLC을 위해 채택된 전형적인 용매는 0.1% 트라이플루오로 아세트산과 함께 변하는 농도의 아세트오니트릴과 물이었다.

다음의 약어가 실시예에 사용된다:

AcOH : 아세트산

aq: 수성

ATP: 아데노신 트라이포스페이트

9-BBN 9-Borabi사이클로 [3.3. 1] 노네인

Boc: tert-부톡시카르보닐

셀라이트 필터제

DAP 또는 Dap: 다이아미노프로피오네이트

DCM: 다이클로로메테인

DEAD: 디에틸 아조다이카르복실레이트

DIEA: 다이아이소프로필에틸아민

DMAP 4-다이메틸아미노피리딘

DME: 1,2-다이메톡시에테인

DMF: N, N-다이메틸포름아미드

DMSO: 다이메틸 술폭시드

DPPA: 다이페닐 포스포릴 아지드

Et₃N : 트라이에틸아민

EDC: N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보다이미드

EDCI: 1-(3-다이메틸아미노프로필)3-에틸카르보다이미드

EtOAc: 에틸 아세테이트

EtOH : 에테인올

Fmoc: 9-플루오레닐메톡시카르보닐

Gly-OH: 글리신

HATU: 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N'N'-테트라메틸우로늄

헥사플루오로포스페이트

HBTU: 2-(1 H-벤조트리아조-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄

헥사플루오로포스페이트

Hex: 헥세인

HOBt : 부틸 알코올

HOBT: 1-히드록시벤조트리아아졸

HPLC: 고 압력 액체 크로마토그래피

NIS N-요오도숙신이미드

IC₅₀ 값: 측정된 활동성에서 50 % 감소를 초래하는 저해제의 농도.

iPrOH: 아이소프로판올

LC/MS: 액체 크로마토그래피/질량 분광법

LRMS: 저 분해 질량 분광법

MeOH : 메테인올

NaOMe: 나트륨 메톡시드

nm : 나노미터

NMP: N-메틸피롤리돈

PPA 폴리인산

PPh₃ : 트라이페닐 포스핀

PTFE 폴리테트라플루오로에틸렌

RP-HPLC: 역상 고-압력 액체 크로마토그래피

RT: 실온

sat: 포화된

TEA: 트라이에틸아민

TFA: 트라이플루오로아세트 산

THF: 테트라하이드로푸란

Thr: 트레오닌

TLC: 얇은 층 크로마토그래피

Trt-Br: Tert-부틸 브롬화물

실시에 화합물의 명명법이 Advanced Chemistry Development, Inc.로부터 입수가능한 ACD Name 버전 5.07 소프트웨어 (11월 14일, 2001)를 사용하여 제공되었다. 화합물의 일부와 출발 물질들은 표준 IUPAC 명명법을 사용하여 명명되었다.

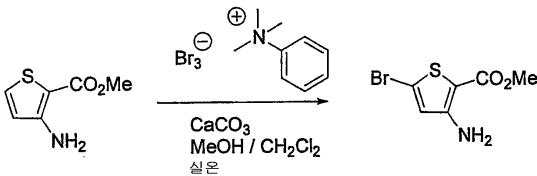
본 발명에 따르는 유기 화합물은 호변이성의 현상을 나타낼 수 있다는 것을 이해해야 한다. 본 명세서 내의 화학 구조가 가능한 호변이성체 형태 중 하나만을 나타낼 수 있기 때문에, 본 발명은 도시한 구조의 어떠한 호변이성체 형태를 포함한다는 것이 이해되어야 한다.

본 발명은 여기서 설명된 구체예로 한정되지 않지만, 상기 개시의 범위내에 올 때 그들의 모든 그러한 형태를 포함한다는 것이 이해된다.

실시에 1

N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-벤질-6-브로모-4-옥소-3,4-다이하이드로티오펜[3,2-d]피리미딘-2-일)-2-(다이메틸아미노)-2-옥소에틸]-4-메틸벤즈아미드 (표 1에서의 화합물 5)

단계 1. 메틸 3-아미노-5-브로모티오펜-2-카르복실레이트.

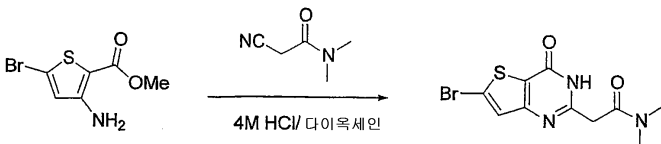


메틸-3-아미노-2-티오펜 카르복실레이트 (1 eq. 25 g)를 250 ml 염화메틸렌 및 250 ml의 메테인올에 용해하였다. 페닐 트라이메틸암모늄 트리브롬화물 (3 eq. 180 g)을 첨가하고 이어서 칼슘 카보네이트 (4 eq. 63.75 g) 반응을 교반하여 실온에서 밤새 방치하였다. 칼슘 카보네이트를 여과해버리고 여과액을 농축시키고 물 (750 ml)을 첨가하고 이어서 에틸 아세테이트 (1 L)를 첨가하였다. 에틸 아세테이트 층을 더 많은 물, 나트륨 티오술파이트, 포화 나트륨 바이카보네이트 및 포화 염화나트륨으로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 위에서 건조시켰고, 여과시키고 여과액을 감압하에서 농축시켰다.

미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 21.46 g (57%)의 메틸 3-아미노-5-브로모티오펜-2-카르복실레이트를 밝은 갈색 오일로서 수득하였다, MH⁺ = 238. 1.

단계 2.

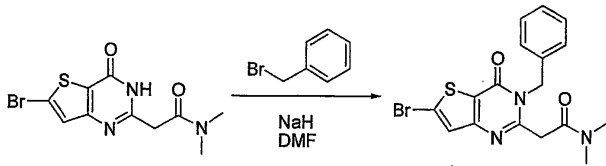
2-(6-브로모-4-옥소 (3-하이드로티오펜 [3, 2-d] 피리미딘-2-일))-N, N- 다이메틸아세트아미드



메틸 3-아미노-5-브로모티오펜-2-카르복실레이트 (1 eq. 21.4 g) 및 2-시아노-N,N-다이메틸-아세트아미드 (1.2 eq. 12.2 g)를 4M HCl/다이옥세인 (0.7 M, 125ml)에 용해하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 그후, 반응 혼합물을 80°C로 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 생성물을 침전해버렸다. 그것을 Buchner 깔대기 위에서 수집하였다. 미정제 침전물을 물 (200 ml)로 초음파처리하였고, 여과하였고, Buchner 깔대기에서 진공에 의해 건조하여 5.96 g (21%)의 2-(6-브로모-4-옥소 (3-하이드로티오펜[3,2-d] 피리미딘-2-일))-N,N-다이메틸아세트아미드를 분홍색 고체로서 수득하였다, MH⁺ = 318. 0.

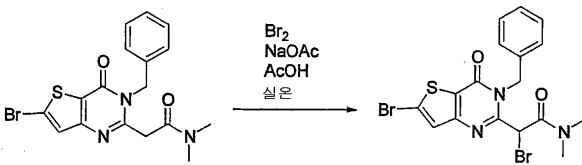
단계 3.

2-[6-브로모-4-옥소-3-벤질 (3-하이드로티오페노[3,2-d] 피리미딘-2-일)]-N, N-다이메틸아세트아미드.



2-(6-브로모-4-옥소 (3-하이드로티오페노[3,2-d] 피리미딘-2-일))-N, N- 다이메틸아세트아미드 (1 eq. 2g)를 DMF (20 ml)에 용해하고 0℃로 냉각시켰다. 수소화나트륨 (1.5 eq. 227mg)을 첨가하고 이어서 벤질 브롬화물 (1.5 eq. 1.13ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시켰고 포화 나트륨 바이카보네이트 (20 ml)로 식혔다. 물(50 ml)을 첨가하고 이어서 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 층을 분리시키고 유기 층을 포화 나트륨 바이카보네이트, 물과 포화 염화나트륨으로 더욱 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 기울여 따르고 농축시켰다. 미정제 혼합물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.57 g의 두개의 이성질체(N-벤질화 및 O-벤질화)를 수득하였다. 결과의 고체를 메테인올로 분쇄하여 원하는 N-벤질화 이성질체의 대부분이 빠져나왔다. 나머지 혼합물을 PREP HPLC 위에서 정제하였고 유리-염기화하여 총 1.00g (39%)의 2-[6-브로모-4-옥소-3- 벤질 (3-하이드로티오페노[3,2-d] 피리미딘-2-일)]-N, N-다이메틸아세트아미드를 수득하였다, MH+ = 408.0.

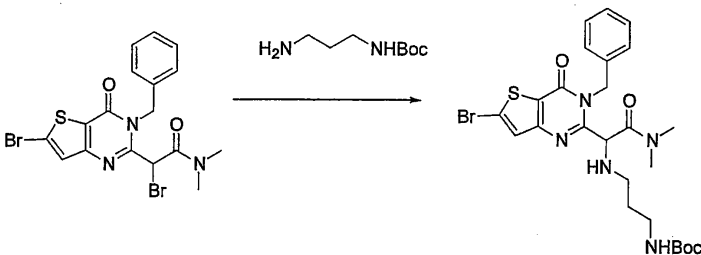
단계 4. 2-브로모-2-[6-브로모-4-옥소-3-벤질 (3-하이드로티오페노[3, 2-d] 피리미딘- 2-일)]-N, N-다이메틸아세트아미드.



2-[6-브로모-4-옥소-3-벤질 (3-하이드로티오페노[3,2-d] 피리미딘-2-일)]-N, N- 다이메틸아세트아미드 (1 eq. 988 mg)를 20 ml의 아세트산에 용해시키고 그후 나트륨 아세테이트 (2 eq. 398 mg)를 첨가하고 이어서 브롬 (1 eq. 125 ul)을 첨가하였다. 약 2시간 후에 0.5 더 당량의 나트륨 아세테이트 및 0.5 당량의 브롬 을 첨가하였다. 반응은 2시간 더 후에 완료되었다. 물을 반응에 첨가하고 생성물 을 에틸 아세테이트 안으로 추출시키고 그후 나중에 더 많은 물, 포화 나트륨 바이카보네이트 및 포화 염화나트륨으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시켰고, 기울여 따르고 농축시켜 1.06 g (90%)의 2-브로모-2-[6-브로모-4-옥소- 3-벤질 (3-하이드로티오페노[3,2-d] 피리미딘-2-일)]-N, N-다이메틸아세트아미드를 수득하였다, MH+ = 486. 1.

단계 5.

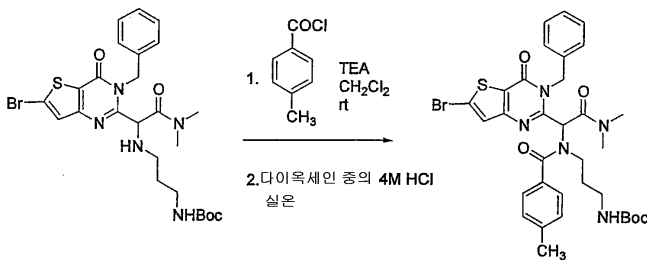
2-((3-[(tert-부톡시) 카르보닐아미노] 프로필) 아미노)-2-[6-브로모-4-옥소-3-벤질 (3-하이드로티오페노[3,2-d] 피리미딘-2-일)]-N, N-다이메틸아세트아미드.



15 ml의 다이메틸 포름아미드 중의 N-boc프로필아민 (3 eq. 1.14 g) 의 용액 에, 2-브로모-2-[6-브로모-4-옥소-3-벤질 (3-하이드로티오페노[3,2-d] 피리미딘-2-일)]-N, N-다이메틸아세트아미드 (1 eq. 1.06 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트 (500ml)을 혼합물에 첨가하고 유기 층을 포화 나트륨 바이카보네이트, 물 (4번 세척), 및 포화 염화나트륨으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시켰고, 기울여 따르고 농축시켰다. 미정제 혼합물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 428 mg (34%)의 2-({3-[(tert-부톡시) 카르보닐아미노] 프로필} 아미노)-2-[6-브로모-4-옥소-3-벤질 (3-하이드로티오페노[3,2-d] 피리미딘-2-일)]-N, N-다이메틸아세트아미드를 수득하였다, $MH^+ = 580.3$.

단계 6.

N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-벤질-6-브로모-4-옥소-3,4- 다이하이드로티오페노[3,2-d] 피리미딘-2-일)-2-(다이메틸아미노)-2-옥소에틸]-4-메틸벤즈아미드.



2-({3-[(tert-부톡시) 카르보닐아미노] 프로필} 아미노)-2-[6-브로모-4-옥소-3-벤질 (3- 하이드로티오페노[3,2-d] 피리미딘-2-일)]-N, N-다이메틸아세트아미드 (1 eq. 75 mg)를 2 ml의 염화메틸렌에 용해하고 용액을 0 °C로 냉각시켰다. 산 염화물 (3 eq. 51 ul)을 첨가하고 이어서 트라이에틸아민 (5 eq. 91 ul)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 데우고 실온에서 밤새 교반하였다. 30 ml의 염화메틸렌을 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 물, 포화 바이카보네이트, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 여과시키고 여과액을 황산나트륨 위에서 건조시켰고, 기울여 따르고 진공하에서 농축시켰다. 미정제 혼합물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 57.5 mg (64%)의 2-(N-{3-[(tert-부톡시) 카르보닐아미노] 프로필} (4-메틸페닐) 카르보닐아미노)-2-[6-브로모-4-옥소-3-벤질 (3-하이드로티오페노[3,2-d] 피리미딘-2-일)]-N, N- 다이메틸아세트아미드를 수득하였다, $MH^+ = 696.1$.

2- {3-[(tert-부톡시) 카르보닐아미노] 프로필} (4-메틸페닐) 카르보닐아미노)-2-[6-브로모-4-옥소-3-벤질 (3-하이드로티오페노[3,2-d] 피리미딘-2-일)]-N, N- 다이메틸아세트아미드 (1 eq. 53 mg)를 다이옥세인 (1ml)중의 4M HCl에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반하였다. 20 ml의 에테르를 첨가하고 기울여 따라버렸다. 이것을 2x 반복하고 반응 혼합물을 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 에테르 세척 중의 침전물을 또한 여과하고 고체와 조합시켰다.

조합된 고체는 25 mg (52%)의 2-[N-(3- 아미노프로필) (4-메틸페닐) 카르보닐아미노]-2-[6-브로모-4-옥소-3-벤질 (3-하이드로티오페노[3,2-d] 피리미딘-2-일)]-N, N-다이메틸아세트아미드를 HCl 염으로서 수득하였다, $MH^+ = 598.1$.

표 1의 화합물 5는 위에서 기술된 바와 같이 제조되었다. 표 1의 화합물 1-4 및 6 은 실시예 1: 1 2-({3-[(tert- 부톡시) 카르보닐아미노] 프로필} 아미노)-2-[6-브로모-4-옥소-3-벤질 (3- 하이드로티오페노[3,2-d] 피리미딘-2-일)]-N, N-다이메틸아세트아미드 및 대응하는 아릴-C(=O)-Cl 또는 헤테로아릴-C(=O)-클로라이드의 단계 5의 생성물로부터 출발하여 화합물 5에 대해서 위에서 기술된 것과 유사한 방식으로 만들었다.

[표 1]

화합물	구조식	MH+	화합물명
1		584.3	N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-벤질-6-브로모-4-옥소-3,4-다이하이드로티오테노[3,2-d]피리미딘-2-일)-2-(다이메틸아미노)-2-옥소에틸] 피라진-2-카르복사미드
2		598.3	N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-벤질-6-브로모-4-옥소-3,4-다이하이드로티오테노[3,2-d]피리미딘-2-일)-2-(다이메틸아미노)-2-옥소에틸]-5-메틸피라진-2-카르복사미드
3		618.0	N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-벤질-6-브로모-4-옥소-3,4-다이하이드로티오테노[3,2-d]피리미딘-2-일)-2-(다이메틸아미노)-2-옥소에틸]-4-클로로벤즈아미드

화합물	구조식	MH+	화합물명
4		599.0	N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-벤질-6-브로모-4-옥소-3,4-다이하이드로티오테노[3,2-d]피리미딘-2-일)-2-(다이메틸아미노)-2-옥소에틸]-6-메틸니코틴아미드
5		598.3	N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-벤질-6-브로모-4-옥소-3,4-다이하이드로티오테노[3,2-d]피리미딘-2-일)-2-(다이메틸아미노)-2-옥소에틸]-4-메틸벤즈아미드
6		619.0	N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-벤질-6-브로모-4-옥소-3,4-다이하이드로티오테노[3,2-d]피리미딘-2-일)-2-(다이메틸아미노)-2-옥소에틸]-6-클로로니코틴아미드

실시에 2에서 기술된 과정을 사용하여, 화합물 1-6 은 IC₅₀ 또는 약 25 μM 미만에서 Eg5 저해 활성성을 갖는 것으로 나타났다. 화합물의 일부는 약 10 μM 미만의 IC₅₀ 을 가지고, 화합물의 특정한 다른 것들은 1μM 미만의 IC₅₀ 을 갖는다.

실시에 2

KSP 활성성을 결정하기 위한 분석법

이 실시예에서, KSP 활성성을 결정하기 위한 대표적인 시험관내 분석법이 기술된다.

소 뇌로부터의 정제된 미세관을 Cytoskeleton Inc.로부터 구입하였다. 사람 KSP (KSP, KNSL1)의 운동 영역을 클로닝하고 95%보다 더 큰 순도까지 정제하였다. Biomol Green을 Affinity Research Products Ltd.로부터 구매하였다.

미세관과 KSP 운동 단백질은 분석법 완충액 (20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1 mM MgCl₂, 10 mM DTT 및 0.25 mg/mL BSA)에서, 미세관에 대해서 35 ug/mL 및 KSP에 대해서 45 nM의 농도까지 희석하였다. 미세관/KSP 혼합물을 그후 37°C에서 10 분동안 예비-배양하여 KSP의 미세관에 대한 결합을 촉진하였다. ATP는 또한 동일한 분석법 완충액에서 300 uM의 농도로 희석되었다. DMSO 또는 오직 DMSO 중의 1.25 uL의 화합물을 함유하는 시험 플레이트의 각각의 웰에 (384 웰 플레이트), 25 uL의 ATP 용액. 반응을 시작하기 위해, 25 uL의 미세관/KSP 용액을 ATP/화합물 혼합물에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간동안 배양하였다. 배양 기간이 끝날때, 65 uL의 Biomol Green을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레

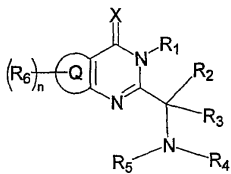
이트를 5-10분동안 배양하였고 그후 630 nm에서의 흡광도를 결정하였다. Biomol Green 시약은 무기 포스페이트의 방출을 검출하는 말라카이트 그린 기반 색소이다. 발전된 색상 신호는 Victor II 리더를 사용하여 판독하였다. 50% 억제 (IC₅₀)에 대한 각각의 화합물의 농도는 Excel용 XLFit 또는 GraphPad 소프트웨어 Inc.에 의한 Prism 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 비선형 회귀에 의해 계산되었다.

본 발명의 바람직한 구체예가 예증되고 기술되는 동안, 본 발명의 정신과 범위를 벗어나지 않고 다양한 변화가 만들어질 수 있다는 것을 이해할 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식을 가지는 화합물, 또는 그것의 호변이성체, 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그.



상기식에서, Q는 헤테로아릴이고;

X는 O 또는 S이고;

R₁은 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬설폰일, 또는 아릴설폰일이고;

R₂는 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬설폰일, 아릴설폰일, 알킬카르복실, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬설폰아미도; 또는 COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, S(O)_mR₁₀, 또는 SO₂NR₁₁R₁₂이고;

R₃는 시아노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴설폰일, 또는 CONR₈R₉이고;

R₄는 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 L-R₁₃이고, 여기에서 L은 하나 이상의 메틸렌기를 포함하는 C1-C10 포화 또는 비포화된 분지 또는 비분지형 탄소사슬이고 (이때 하나 이상의 메틸렌기는 독립적으로 O, N, 또는 S에 의해 선택적으로 치환되고; 그리고, L은 하나 또는 둘의 옥소기 및 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환된 하나 이상의 C1-C10 분지 또는 비분지형 알킬로 선택적으로 치환되고);

R₅는 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, 또는 SO_(m)R₁₀ 이고;

R₆은 수소, 할로젠, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 메틸렌디옥시, 또는 할로알콕시; 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬설폰일, 아릴설폰일, 알킬카르복시, 카르복시아미노, 카르복시아미도, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬설폰아미도이고;

R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, 및 R₁₂는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되고; 또는 함께 채택된 R₈와 R₉, 또는 R₁₁ 및 R₁₂는 3- 내지 7-원자 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R_{13} 은 아미노, 알킬아미노, 또는 디알킬아미노; 또는 치환되거나 치환되지 않은 구아니디노 또는 헤테로시클릴이고;

$m = 0, 1$, 또는 2 이고; 그리고,

$n = 0, 1, 2$, 또는 3 이다.

청구항 2.

제 1항에 있어서, Q 기는 티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 트리아졸릴, 벤지미다졸릴, 벤조티아졸릴, 또는 벤즈옥사졸릴 기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.

제 1항에 있어서, Q 는 티에닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4.

제 1항에 있어서, Q는 피리딜인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5.

제 1항에 있어서, 치환 알킬은 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클리알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알키아미노알킬, 또는 술폰아미도알킬을 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.

제 1항에 있어서, X는 O인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.

제 1항에 있어서, R_1 은 아릴알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.

제 1항에 있어서, R_1 은 벤질인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9.

제 1항에 있어서, R_2 은 수소이고 R_3 는 $CONR_8R_9$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10.

제 9항에 있어서, R_8 와 R_9 은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 또는 아이소프로필로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11.

제 1항에 있어서, R_4 는 $L-R_{13}$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12.

제 11항에 있어서, $L-R_{13}$ 는 아미노알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13.

제 11항에 있어서, $L-R_{13}$ 는 아미노프로필, 알킬아미노프로필, 또는 다이알킬아미노프로필인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14.

제 11항에 있어서, $L-R_{13}$ 는 아미노프로필인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15.

제 1항에 있어서, R_5 는 수소, 알킬, 아릴, 또는 COR_7 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16.

제 1항에 있어서, R_5 는 COR_7 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17.

제 16항에 있어서, R_7 는 치환 또는 미치환 아릴 또는 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18.

제 16항에 있어서, R_7 는 알킬-또는 할로젠-치환 아릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19.

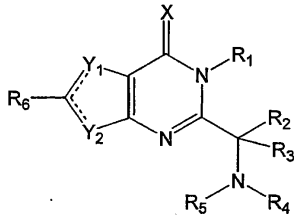
제 16항에 있어서, R_7 은 치환 또는 미치환 페닐, 피리딜, 또는 피라지닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20.

제 1항에 있어서, R₆ 은 수소, 알킬, 클로로, 또는 브로모인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21.

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그것의 호변이성체, 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그는.



상기식에서, X는 O 또는 S이고;

Y₁은 S, O, 또는 NR₁₄이고 Y₂는 CR₁₅이고; 또는

Y₁은 CR₁₅이고 Y₂는 S, O, 또는 NR₁₄이고; 또는

Y₁은 N이고 Y₂는 S, O, 또는 NR₁₄이고; 또는

Y₁은 S, O, NR₁₄이고 Y₂은 N이고;

상기식에서, 파선은 Y₁이 CR₁₅ 또는 N일 때, Y₁에 대하여 이중결합을 나타내고, Y₂가 CR₁₅ 또는 N일 때, Y₂에 대하여 이중결합을 나타내고;

R₁은 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬설포닐, 또는 아릴설포닐이고;

R₂는 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 알킬카르복시, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬설포나미도; 또는 COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, S(O)_mR₁₀, 또는 SO₂NR₁₁R₁₂이고;

R₃는 시아노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴설포닐, 또는 CONR₈R₉이고;

R₄는 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 L-R₁₃이고, 이때 L는 하나 이상의 메틸렌 기를 포함하는 C1-C10 포화 또는 불포화 분지 또는 미분지 탄소사슬이고, 이때 하나 이상의 메틸렌 기는 선택적으로 독립적으로 O, N, 또는 S으로 치환되고; 이때 L은 선택적으로 하나 또는 두개의 옥소 기와 선택적으로 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 하나 이상의 C1-C10 분지 또는 미분지 알킬로 치환되고;

R₅은 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, 또는 SO_(m)R₁₀이고;

R_6 은 수소, 할로젠, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 메틸렌디옥시, 또는 할로알콕시; 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, 알킬카르복시, 카르복시아미노, 카르복시아미도, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬술폰아미도이고;

$R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$, 및 R_{12} 은 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되고; 또는 R_8 와 R_9 , 또는 R_{11} 및 R_{12} 는 함께 채택되어 3-내지 7-원 탄소고리식 또는 헤테로환 고리를 형성하고;

R_{13} 은 아미노, 알킬아미노, 또는 다이알킬아미노; 또는 치환 또는 미치환 구아니디노 또는 헤테로시클릴이고;

R_{14} 와 R_{15} 는 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되고;

$m = 0, 1$, 또는 2 이다.

청구항 22.

제 21항에 있어서, 치환 알킬은 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알킬아미노알킬, 및 술폰아미도알킬 기를 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23.

제 21항에 있어서, X는 O인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24.

제 21항에 있어서, R_1 은 아릴알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25.

제 21항에 있어서, 아릴알킬은 벤질인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26.

제 21항에 있어서, R_2 은 수소이고 R_3 은 $CONR_8R_9$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27.

제 26항에 있어서, R_8 과 R_9 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 또는 아이소프로필로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 28.

제 21항에 있어서, R_4 는 $L-R_{13}$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 29.

제 28항에 있어서, $L-R_{13}$ 는 아미노알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 30.

제 28항에 있어서, $L-R_{13}$ 는 아미노프로필, 알킬아미노프로필, 또는 다이알킬아미노프로필인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 31.

제 28항에 있어서, $L-R_{13}$ 은 아미노프로필인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 32.

제 21항에 있어서, R_5 은 수소, 알킬, 아릴, 또는 COR_7 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 33.

제 21항에 있어서, R_5 은 COR_7 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 34.

제 33항에 있어서, R_7 은 치환 또는 미치환 아릴 또는 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 35.

제 33항에 있어서, R_7 은 알킬-또는 할로젠-치환 아릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 36.

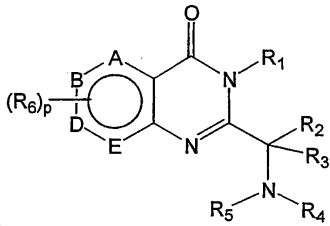
제 33항에 있어서, R_7 은 치환 또는 미치환 페닐, 피리딜, 또는 피라지닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 37.

제 21항에 있어서, R_6 은 수소, 알킬, 클로로, 또는 브로모인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 38.

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그것의 호변이성체, 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 프로드러그.



상기식에서, A, B, D 와 E는 독립적으로 N, CH, 또는 CR₆으로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의, 그러나 A, B, D, 또는 E 중 두개 이하는 N이고;

R₁은 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬술포닐, 또는 아릴술포닐이고;

R₂은 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 알킬 카르복시, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬술포아미도이고; 또는 COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, S(O)_mR₁₀, 또는 SO₂NR₁₁R₁₂이고;

R₃은 시아노, 치환 또는 미치환 아릴술포닐, 또는 CONR₈R₉ 이고;

R₄는 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 L-R₁₃이고, 이때 L은 하나 이상의 메틸렌 기를 포함하는 C1-C10 포화 또는 불포화 분지 또는 미분지 탄소사슬이고, 이때 하나 이상의 메틸렌 기는 선택적으로 독립적으로 O, N, 또는 S에 의해 치환되고; 이때 L은 선택적으로 하나 또는 두개의 옥소 기 및 선택적으로 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환된 하나 이상의 C1-C10 분지 또는 미분지 알킬로 치환되고;

R₅은 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴; 또는 COR₇, CO₂R₇, CONR₈R₉, 또는 SO(m)R₁₀ 이고;

R₆은 수소, 할로젠, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 알콕시, 알킬티오, 메틸렌디옥시, 또는 할로알콕시; 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 알킬카르복시, 카르복시아미노, 카르복시아미도, 아미노카르복시, 아미노카르보닐, 또는 알킬술포아미도이고;

R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, 및 R₁₂은 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 미치환 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되고; 또는 R₈와 R₉는, 또는 R₁₁와 R₁₂는 함께 채택되어 3-내지 7-원 탄소고리식 또는 헤테로환 고리를 형성하고;

R₁₃은 아미노, 알킬아미노, 또는 다이알킬아미노; 또는 치환 또는 미치환 구아니디노 또는 헤테로시클릴이고;

m=0, 1, 또는 2;

p = 0, 1, 2, 또는 3이다.

청구항 39.

제 38항에 있어서, A는 N인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 40.

제 39항에 있어서, D는 CR₆이고 R₆는 클로로인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 41.

제 38항에 있어서, A이 N이고, B 와 E는 CH이고, D는 CR₆이고, R₆는 클로로인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 42.

제 38항에 있어서, 치환 알킬은 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클리알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 다이알키아미노알킬, 및 술폰아미도알킬을 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 43.

제 38항에 있어서, X는 O인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 44.

제 38항에 있어서, R₁은 아릴알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 45.

제 38항에 있어서, R₁은 벤질인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 46.

제 38항에 있어서, R₂는 수소이고 R₃는 CONR₈R₉인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 47.

제 46항에 있어서, R₈와 R₉는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 또는 아이소프로필로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 48.

제 38항에 있어서, R₄는 L-R₁₃인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 49.

제 48항에 있어서, L-R₁₃는 아미노알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 50.

제 48항에 있어서, L-R₁₃는 아미노프로필, 알킬아미노프로필, 또는 다이알킬아미노프로필인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 51.

제 48항에 있어서, L-R₁₃는 아미노프로필인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 52.

제 38항에 있어서, R₅는 수소, 알킬, 아릴, 또는 COR₇인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 53.

제 41항에 있어서, R₅는 COR₇인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 54.

제 53항에 있어서, R₇는 치환 또는 미치환 아릴 또는 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 55.

제 53항에 있어서, R₇는 알킬-또는 할로겐-치환 아릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 56.

제 53항에 있어서, R₇는 치환 또는 미치환 페닐, 피리딜, 또는 피라지닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 57.

제 38항에 있어서, R₆는 수소, 알킬, 클로로, 또는 브로모인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 58.

하기로부터 선택된 화합물.

N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-벤질-6-브로모-4-옥소-3,4-디하이드로티에노 [3,2-d] 피리미딘-2-일)-2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸] 피라진-2-카르복사미드;

N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-벤질-6-브로모-4-옥소-3,4-디하이드로티에노 [3,2-d] 피리미딘-2-일)-2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸]-5-메틸피라진-2-카르복사미드;

N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-벤질-6-브로모-4-옥소-3,4-디하이드로티에노 [3,2-d] 피리미딘-2-일)-2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸]-4-클로로벤즈아미드;

N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-벤질-6-브로모-4-옥소-3,4-디하이드로티에노 [3,2-d] 피리미딘-2-일)-2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸]-6-메틸니코틴아미드;

N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-벤질-6-브로모-4-옥소-3,4-디하이드로티에노 [3,2-d] 피리미딘-2-일)-2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸]-4-메틸벤즈아미드;

N-(3-아미노프로필)-N-[1-(3-벤질-6-브로모-4-옥소-3,4-디하이드로티에노 [3,2-d] 피리미딘-2-일)-2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸]-6-클로로니코틴아미드.

청구항 59.

사람이나 동물 대상에 투여될 때 KSP 활성성을 억제하는데 효과가 있는, 약제학적으로 허용가능한 담체와 청구항 제 1항, 21항, 또는 38항의 화합물의 상당량을 포함하는 조성물.

청구항 60.

제 59항에 있어서, 암의 치료를 위해 적어도 하나의 추가 약제를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 61.

제 60항에 있어서, 암의 치료를 위한 적어도 하나의 추가 약제는 이리노테칸, 토포테칸, 겐시타빈, 이마티니브, 트라스투즈마브, 5-플루오로우라실, 류코보린, 카르보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 파클리탁셀, 테자시타빈, 사이클로포스파미드, 빈카 알칼로이드, 이마티니브, 안트라사이클린, 리톡시마브, 및 트라스투주마브로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 62.

청구항 제 1항, 21항, 또는 38항의 화합물의 유효양을 그러한 치료를 필요로하는 사람 또는 동물 대상에 투여하는 것을 포함하는, KSP 단백질 활성성의 조절에 의해 상태를 치료하는 방법.

청구항 63.

제 62항에 있어서, 화합물은 세포 증식 분석에서 약 25 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 가지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 64.

제 63항에 있어서, 상태는 암인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 65.

사람 또는 동물 대상에서 KSP 활성성을 억제하는데 효과적인 청구항 제 1항, 21항, 또는 38항의 화합물의 상당량을 포함하는 조성물을 사람 또는 동물 대상에 투여하는 것을 포함하는, 사람 또는 동물 대상에서 KSP 활성성의 억제 방법.

청구항 66.

사람 또는 동물 대상에서 KSP 활성성을 억제하는데 효과적인 청구항 제 1항, 21항, 또는 38항의 화합물의 상당량을 포함하는 조성물을 사람 또는 동물 대상에 투여하는 것을 포함하는, 사람 또는 동물 대상에서 암 장애의 치료 방법.

청구항 67.

제 66항에 있어서, 암의 치료를 위한 적어도 하나의 추가 약제를 사람 또는 동물 대상에게 투여하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 68.

제 67항에 있어서, 암의 치료를 위한 적어도 하나의 추가 약제는 이리노테칸, 토포테칸, 겐시타빈, 글리벡, 헤르셉틴, 5-플루오로우라실, 류코보린, 카르보플라틴, 시스플라틴, 탁세인, 테자시타빈, 사이클로포스파미드, 빈카 알칼로이드, 이마티니브, 안트라사이클린, 리톡시마브, 및 트라스투주마브로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 69.

제 1항, 21항, 또는 38항 중 어느 한 항에 있어서, 암의 치료에 사용하기 위한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 70.

암의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 청구항 제 1항, 21항, 또는 38항의 화합물의 사용.

청구항 71.

청구항 제 1항, 21항, 또는 38항의 화합물 및 패키지 삽입물 또는 KSP 저해량의 화합물을 투여함으로써 세포 증식성 질환을 치료하기 위한 방향을 포함하는 다른 라벨링을 포함하는 키트.