

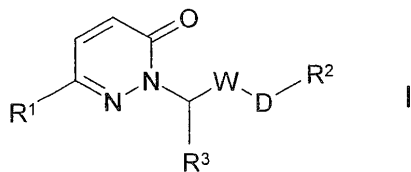
 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0137564 (43) 공개일자 2010년12월30일
(51) Int. Cl. <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>C07D 409/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/501</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2010-7025412 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년03월24일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2010년11월12일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2009/002137 (87) 국제공개번호 WO 2009/129905 국제공개일자 2009년10월29일 (30) 우선권주장 10 2008 019 907.9 2008년04월21일 독일(DE)	(71) 출원인 메르크 파텐트 게엠베하 독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250 (72) 발명자 도르슈 디에터 독일 64372 오버-람슈타트 쾨니히스베르거 슈트라쎄 17 아 샤트 올리버 독일 63517 로텐바흐 포르슈트슈트라쎄 4 (뒷면에 계속) (74) 대리인 특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 피리다지논 유도체

(57) 요약

하기 식 (I) 의 화합물은 티로신 키나아제, 특히 Met 키나아제의 억제제이며, 그 중에서도 종양 치료에 사용될 수 있다:



[식 중, R¹, R², R³, W 및 D 는 청구항 제 1 항에서 나타낸 의미를 가짐]

(72) 발명자

슈티버 프랑크

독일 69121 하이델베르크 막스-레거-슈트라쎈 16

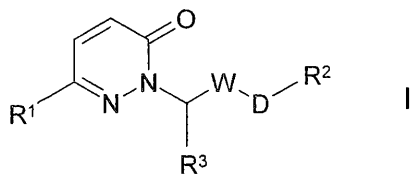
블라우카트 안드레

독일 69198 슈리스하임 브라니히슈트라쎈 9

특허청구의 범위

청구항 1

하기 식 I 의 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체 및 이들의 모든 비율의 혼합물:



[식 중,

R^1 은 H, A, Ar 또는 Het 를 나타냄,

R^2 는 H, A, Hal, OR^3 , $N(R^3)_2$, $N=CR^3N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, Het, $-[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $-[C(R^3)_2]_n Het$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het$, $S[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $S[C(R^3)_2]_n Het$, $-NR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $-NR^3[C(R^3)_2]_n Het$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het$, $NHCO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCO[C(R^3)_2]_n Het$, $CON(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $CONR^3[C(R^3)_2]_n Het$, COHet 또는 COA 를 나타냄,

R^3 은 H 또는 A 를 나타냄,

W 는 1 내지 3 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 헤테로시클을 나타내며, 미치환되거나 Hal 및/또는 A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음,

D 는 1 내지 3 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 헤테로시클을 나타내며, 미치환되거나 Hal 및/또는 A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음,

A 는 1-10 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타냄 (여기서, 1-7 개의 H 원자는 OH, F, Cl 및/또는 Br 에 의해 대체될 수 있고/있거나 1 또는 2 개의 CH_2 기는 O, NH, S, SO, SO_2 및/또는 $CH=CH$ 기로 대체될 수 있음),

또는 3-7 개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타냄,

Ar 은 페닐, 나프틸 또는 비페닐을 나타내며, 이들 각각은 미치환되거나 Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$ 및/또는 $S(O)_m A$ 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환됨,

Het 는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 비- 또는 트리시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로시클을 나타내며, 미치환되거나 Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$, CO-Het¹, Het¹, $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_n Het^1$, $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_n Het^1$, $NHCOO$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCOO[C(R^3)_2]_n Het^1$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het^1$, $OCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$, $OCONH[C(R^3)_2]_n Het^1$, CO-Het¹, CHO, COA, =S, =NH, =NA 및/또는 =O (카르보닐 산소) 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음,

Het¹ 은 1 내지 2 개의 N 및/또는 O 원자를 갖는 모노시클릭 포화 헤테로시클을 나타내며, A, OA, OH, Hal 및/또는 =O (카르보닐 산소) 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있음,

Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타냄,

m 은 0, 1 또는 2 를 나타냄,

n 은 1, 2, 3 또는 4 를 나타냄].

청구항 2

제 1 항에 있어서,

A 가 1-6 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

Ar 이 Hal 및/또는 CN 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되는 페닐을 나타내는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 한 항 이상에 있어서,

R^1 이 Ar 을 나타내는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 한 항 이상에 있어서,

R^2 가 H, A, $-[C(R^3)_2]_n$ Het 또는 $O[C(R^3)_2]_n$ Het 를 나타내는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 한 항 이상에 있어서,

R^3 이 H 를 나타내는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 한 항 이상에 있어서,

W 가 티아졸디일, 티오펜디일, 푸란디일, 피리딘디일 또는 피리미딘디일을 나타내며, 그 라디칼이 또한 Hal 및/또는 A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 한 항 이상에 있어서,

D 가 티아졸디일, 티오펜디일, 푸란디일, 피롤디일, 옥사졸디일, 이속사졸디일, 피라졸디일, 이미다졸디일, 티아디아졸디일, 피리다진디일, 피라진디일, 피리딘디일 또는 피리미딘디일을 나타내며, 그 라디칼이 또한 Hal 및/또는 A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 한 항 이상에 있어서,

Het 가 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐 또는 이미다졸리디닐을 나타내며, 그 라디칼이 또한 =O 및/또는 A 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 한 항 이상에 있어서,

Het¹ 이 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐 또는 이미다졸리디닐을 나타내며, 그 라디칼이 또한 =O 및/또는 A 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 한 항 이상에 있어서,

R¹ 이 Ar 을 나타내고,

R² 가 H, A, $-[C(R^3)_2]_n\text{Het}$ 또는 $O[C(R^3)_2]_n\text{Het}$ 를 나타내고,

R³ 이 H 를 나타내고,

W 가 티아졸디일, 티오펜디일, 푸란디일, 피리딘디일 또는 피리미딘디일을 나타내며, 그 라디칼이 또한 Hal 및/또는 A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

D 가 티아졸디일, 티오펜디일, 푸란디일, 피롤디일, 옥사졸디일, 이속사졸디일, 피라졸디일, 이미다졸디일, 티아디아졸디일, 피라다진디일, 피라진디일, 피리딘디일 또는 피리미딘디일을 나타내며, 그 라디칼이 또한 Hal 및/또는 A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,

A 가 1-6 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,

Ar 이 Hal 및/또는 CN 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되는 페닐을 나타내고,

Het 는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐 또는 이미다졸리디닐을 나타내며, 그 라디칼이 또한 =O 및/또는 A 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고,

Hal 이 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,

n 이 0, 1, 2, 3 또는 4 를 나타내는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

청구항 12

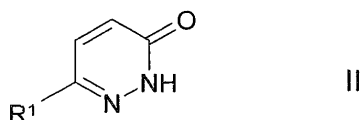
제 1 항에 있어서, 하기 군으로 부터 선택되는 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

번호	구조 및/또는 이름
"A1"	6-(3,5-디플루오로페닐)-2-(5'-메틸-2,2'-비피리디닐-6-일메틸)-2H-피리다진-3-온
"A2"	3-[6-옥소-1-(6-{5-[1-(2-피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}피리딘-2-일메틸)-1,6-디히드로피리다진-3-일]벤조니트릴
"A3"	2-(4-{5-[1-(2-피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}티오펜-2-일메틸)-6-m-톨릴-2H-피리다진-3-온
"A4"	2-{6-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]피리딘-2-일메틸}-6-m-톨릴-2H-피리다진-3-온
"A5"	2-{4-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]티오펜-2-일메틸}-6-m-톨릴-2H-피리다진-3-온

청구항 13

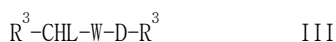
제 1 항 내지 제 12 항에 따른 식 I 의 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체의 제조 방법으로서, 하기를 특징으로 하는 방법:

a) 식 II 의 화합물:



[식 중, R¹ 은 제 1 항에서 나타낸 의미를 가짐]

을 하기 식 III 의 화합물:



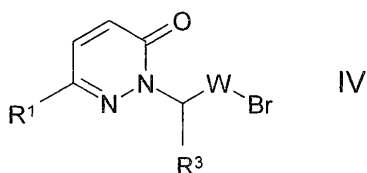
[식 중, W, D, R² 및 R³ 은 제 1 항에서 나타낸 의미를 가지고,

L 은 Cl, Br, I 또는 자유 또는 반응적 기능 개질된 OH 기를 나타냄]

과 반응시킴,

또는

b) 하기 식 IV 의 화합물:



[식 중, R¹, R³ 및 W 는 제 1 항에서 나타낸 의미를 가짐]

을 하기 식 V 의 화합물:



[식 중, D 및 R² 는 제 1 항에서 나타낸 의미를 가지고, X 는 보론산 에스테르 라디칼을 나타냄]

과 반응시킴,

또는

c) 아미노기를 아실화 또는 알킬화하여 라디칼 R^1 를 또 다른 라디칼 R^2 로 전환함,

또는

d) 상기의 작용 유도체 중 하나로부터, 가용매분해제 또는 수소첨가분해제로 처리시켜 유리시킴,

및/또는

식 I 의 염기 또는 산을 그 염 중 하나로 전환함.

청구항 14

하나 이상의 제 1 항 내지 제 12 항에 따른 식 I 의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물 및 임의로는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 약제.

청구항 15

키나아제 신호전달의 억제, 조절 및/또는 조정이 역할을 하는 질환 치료용 약제 제조를 위한 제 1 항 내지 제 12 항에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물의 용도.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 제 1 항 내지 제 12 항에 따른 화합물에 의한 티로신 키나아제의 억제에 의해 영향받는 질환 치료용 약제 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 12 항에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물의 용도.

청구항 17

제 15 항에 있어서, 제 1 항 내지 제 12 항에 따른 화합물에 의한 Met 키나아제의 억제에 의해 영향받는 질환 치료용 약제 제조를 위한 용도.

청구항 18

제 16 항 또는 제 17 항에 있어서, 치료될 질환이 고형 종양인 용도.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 고형 종양이 편평 상피, 방광, 위, 신장, 두경부, 식도, 자궁경부, 갑상선, 장, 간, 뇌, 전립선, 비뇨기관, 림프계, 위, 후두 및/또는 폐의 종양 군에서 유래하는 용도.

청구항 20

제 18 항에 있어서, 고형 종양이 단구성 백혈병, 폐 선암종, 소세포 폐 암종, 췌장암, 아교모세포종 및 유방 암종의 군에서 유래하는 용도.

청구항 21

제 19 항에 있어서, 고형 종양이 폐 선암종, 소세포 폐 암종, 췌장암, 아교모세포종, 결장 암종 및 유방 암종의 군에서 유래하는 용도.

청구항 22

제 16 항 또는 제 17 항에 있어서, 치료될 질환이 혈액 및 면역계의 종양인 용도.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 종양이 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병 및/또는 만성 림프성 백혈병의 군에서 유래하는 용도.

청구항 24

하나 이상의 제 1 항 내지 제 12 항에 따른 식 I 의 하나 이상의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물과 하나 이상의 추가 약제 활성 성분을 포함하는 약제.

청구항 25

하기의 개별 팩으로 이루어진 세트 (키트):

(a) 유효량의 제 1 항 내지 제 12 항 중 하나 이상에 따른 식 I 의 화합물, 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물.

및

(b) 유효량의 추가 약제 활성 성분.

명세서

기술 분야

- [0001] 본 발명의 목적은 중요한 특성을 갖는, 특히 약제 제조용으로 사용될 수 있는 신규 화합물을 발견해내는 것이다.
- [0002] 본 발명은 키나아제, 특히 티로신 키나아제 및/또는 세린/트레오닌 키나아제에 의한 신호전달의 억제, 조절 및/또는 조정 역할을 하는 화합물, 및 그 화합물의 용도, 더욱이 이들 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 키나아제로 유도되는 질환 치료를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0003] 특히, 본 발명은 Met 키나아제에 의한 신호 전달의 억제, 조절 및/또는 조정 역할을 하는 화합물 및 그 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] 세포 조절이 실시되는 주요 메커니즘 중 하나는, 세포 내에서 생화학적 경로를 차례로 조정하는 막을 가로지르는 세포막 신호들의 전달을 통하는 것이다. 단백질 인산화란, 분자에서 분자까지 세포내 신호들을 전달시켜 최종적으로 세포 반응을 도모하는 하나의 과정을 나타낸다. 이들 신호 전달 연속단계 (cascade) 는 다수의 단백질 키나아제뿐 아니라 인산분해효소의 존재에서 명백히 드러나듯이 잘 조절되고 종종 중복된다. 단백질 인산화는 세린, 트레오닌 또는 티로신 잔기에서 현저하게 발생되며, 따라서 단백질 키나아제는 그의 인산화 위치의 특이성에 따라, 즉 세린/트레오닌 키나아제 및 티로신 키나아제로 분류되어 왔다. 인산화는 세포 내에서 상당히 편재(遍在)되어 있는 과정이고, 세포의 표현형은 이러한 경로의 활성도에 의해 크게 영향받기 때문에, 현재, 대다수의 질환 상태 및/또는 질환은 키나아제 연속단계의 분자 성분들에서의 비정상 활성화 또는 기능성 돌연변이에 기인한 것으로 여겨지고 있다. 그리하여, 그의 활성을 조절할 수 있는 이들 단백질 및 화합물의 특징에 상당히 주의를 기울여 왔다 (참조: Weinstein-Oppenheimer et al. Pharma. & Therap., 2000, 88, 229-279).
- [0005] 인간의 종양형성 및 HGF (간세포 성장 인자) 의존형 Met 활성화의 억제 가능성에서 수용체 티로신 키나아제 Met 의 역할이 하기 문헌에 기술되어 있다: S. Berthou et al. in Oncogene, Vol. 23, No. 31, pages 5387-5393 (2004). 이 문헌에 기술되어 있는 억제제 SU11274 인 피롤-인돌린 화합물은 잠재적으로 암 퇴치에 적합하다. 암치료를 위한 또 다른 Met 키나아제 억제제는 문헌 [J.G. Christensen et al. in Cancer Res. 2003, 63(21), 7345-55] 에 기술되어 있다. 암 퇴치를 위한 추가 티로신 키나아제 억제제는 문헌 [H. Hov et al. in Clinical Cancer Research Vol. 10, 6686-6694 (2004)] 에 보고되어 있다. 화합물 PHA-665752 인 인돌 유도체는 HGF 수용체 c-Met 에 대항하여 유도된다. 또한 상기 문헌에서는 HGF 및 Met 가 각종 형태의 암, 예컨대 다발골수종의 악성 프로세스에서 상당한 기여를 한다고 보고되어 있다.
- [0006] 따라서, 티로신 키나아제 및/또는 세린/트레오닌 키나아제, 특히 Met 키나아제에 의한 신호 전달을 특이적으로 억제, 조절 및/또는 조정하는 소형 화합물의 합성이 바람직하며, 이는 본 발명의 목적이다.
- [0007] 본 발명에 따른 화합물 및 그의 염은 내약성이 좋으면서도 매우 유용한 약리학적 특성을 지닌 것으로 밝혀졌다.

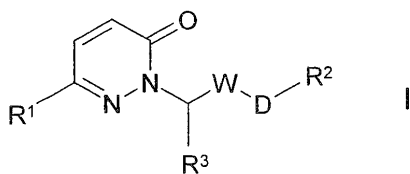
- [0008] 본 발명은 구체적으로 Met 키나아제에 의한 신호 전달을 억제, 조절 및/또는 조정하는 식 I 의 화합물, 이 화합물을 함유하는 조성물, 및 포유류에서의 Met-키나아제로 유도되는 질환 및 통증 호소, 예를 들어 혈관신생, 암, 종양 형성, 성장 및 전이, 동맥경화, 안구 질환, 예컨대 연령-유도성 황반변성, 맥락막 신혈관생성 및 당뇨병망막병증, 염증성 질환, 관절염, 혈전증, 섬유화, 사구체신염, 신경변성, 건선, 제형착, 상처 치료, 이식 거부, 대사 질환 및 면역계 질환, 또한 자가면역 질환, 간경화, 당뇨병 및 혈관 질환, 또한 불안정 및 투과성 등의 치료를 위한 그의 사용 방법에 관한 것이다.
- [0009] 고형 종양, 특히 급속히 자라는 종양은 Met 키나아제 억제제로 치료될 수 있다. 이들 고형 종양에는 단구성 백혈병, 뇌, 비뇨생식기, 림프계, 위, 후두 및 폐 선암종, 및 소세포 폐 암종을 포함하는 폐 암종이 포함된다.
- [0010] 본 발명은 조절되지 않거나 또는 불안정한 Met 키나아제 활성과 연관된 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 Met 키나아제의 조절, 조정 또는 억제 방법에 관한 것이다. 특히, 식 I 의 화합물이 특정 형태의 암 치료에서 또한 사용될 수 있다. 식 I 의 화합물은 나아가 특정 기존의 암 화학요법에서 부가적 또는 상조적 효과를 제공하는데 사용될 수 있고/있거나 특정 기존의 암 화학요법 및 방사선 요법의 효능을 회복시키는데 사용될 수 있다.
- [0011] 식 I 의 화합물은 또한 Met 키나아제의 활성 또는 발현을 단리하고 조사하는데 사용할 수 있다. 게다가, 이는 특히 조절되지 않거나 또는 불안정한 Met 키나아제 활성과 관련된 질환 진단법에서 사용하기에 적합하다.
- [0012] 본 발명에 따른 화합물이 이종이식 종양 모델에서 생체내 항증식성 작용을 지닌다는 것을 나타낼 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은 과다증식 질환을 갖는 환자에게, 예를 들어 종양 성장을 억제하기 위해, 림프증식 질환과 관련된 염증을 가라앉히기 위해, 이식 거부 또는 조직 복구 등으로 인한 신경 손상을 억제하기 위해 투여된다. 본 화합물은 예방 또는 치료 목적에 적합하다. 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "치료"란, 질환 예방과 이미 존재하는 병태의 치료 둘 모두를 일컫는데 사용된다. 명백한 질환이 발생하기 이전에, 예를 들어 종양 성장을 방지, 전이성 성장을 방지, 심장혈관 수술 등과 연계되는 제형착을 감소시키기 위해 본 발명에 따른 화합물을 투여함으로써 증식이 방지된다. 대안적으로는, 화합물은 환자의 임상 증상을 안정화 또는 개선시켜 진행중인 질환을 치료하는데 사용된다.
- [0013] 숙주 또는 환자는 임의의 포유류 종, 예를 들어 영장류, 특히 인간; 마우스, 래트 및 햄스터를 포함하는 설치류; 토끼; 말과, 소과, 개과, 고양이과 등일 수 있다. 동물 모델은 인간 질환의 치료용 모델을 제공하므로 실험용 연구에 있어서 중요하다.
- [0014] 본 발명에 따른 화합물을 이용하는 치료에 대한 특정 세포의 감수성은 시험관 내 테스트로 측정할 수 있다. 전형적으로, 활성제가 세포사를 유도하거나 또는 세포이동을 억제하기에 충분한 기간, 통상 약 1 시간 내지 1 주의 기간 동안 본 발명에 따른 화합물을 다양한 농도로 하여 세포 배양액과 조합시킨다. 시험관 내 테스트는 생검 샘플로부터의 배양 세포를 사용하여 실시할 수 있다. 이어서, 처리 후 남은 생존가능한 세포의 수를 센다.
- [0015] 투여량은 사용하는 특정 화합물, 특정 질환, 환자 병태 등에 따라 가변적이다. 전형적으로 치료 용량은 환자의 생존가능성을 유지하면서 표적 조직에서의 바람직하지 않은 세포군을 현저하게 감소시키기에 충분한 것이다. 치료는 일반적으로 현저한 감소, 예를 들어, 약 50 % 이상의 세포 더미의 감소가 있을 때까지 계속되고, 체내에서 바람직하지 않은 세포가 본질적으로 더이상 검출되지 않을 때까지 계속될 수 있다.
- [0016] 신호전달 경로의 식별 및 다양한 신호전달 경로 간의 상호작용 검출을 위해, 여러 과학자들이 적합한 모델 또는 모델 시스템, 예컨대 세포 배양 모델 (예를 들어, Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) 및 유전자 삽입 동물의 모델 (예를 들어 White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072) 을 개발해왔다. 신호 전달 연속단계에서 특정 단계를 측정하는데 있어서, 상호 작용하는 화합물들을 활용하여 신호를 조절할 수 있다 (예를 들어 Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). 동물 및/또는 세포 배양 모델에서 또는 본 출원에서 언급한 임상 질환에서 키나아제 의존형 신호전달 경로 테스트용 시약으로서 본 발명에 따른 화합물을 또한 사용할 수 있다.
- [0017] 키나아제 활성 측정법은 당업자에게 익히 공지된 기술이다. 히스톤과 같은 기질 (예를 들어 Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, pages 333-338) 또는 수조염기성 단백질을 이용하는 키나아제 활성 측정용 일반 테스트 시스템은 문헌 (예를 들어 Campos-Gonzalez, R. 및 Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, page 14535) 에 기술되어 있다.

- [0018] 키나아제 억제제 식별을 위해, 각종 어세이 시스템이 이용가능하다. 신틸레이션 근접 어세이 (scintillation proximity assay, Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) 및 플래쉬플레이트 어세이 (flashplate assay) 에서, γ ATP 로 기질인 단백질 또는 펩티드의 방사성 인산화를 측정한다. 억제성 화합물의 존재하에서는, 방사성 신호가 감소되어 검출될 수 있거나 또는 전혀 검출가능하지 않는다. 게다가, 균일한 시간차 형광 공명 에너지 전이 (homogeneous time-resolved fluorescence resonance energy transfer (HTR-FRET)) 및 형광편광 (fluorescence polarisation (FP)) 기법이 어세이 방법으로서 적합하다 (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).
- [0019] 기타 비방사능 ELISA 어세이 방법에서는 특이적 포스포-항체 (phospho-AB) 를 이용한다. 포스포-AB 는 오직 인산화된 기질에만 결합한다. 이러한 결합은 2 차 과산화효소-콘주게이션된 항-면양 항체를 이용하는 화학 발광을 통해 검출할 수 있다 (Ross et al., 2002, Biochem. J.).
- [0020] 세포 증식 및 세포사 (세포자멸사) 의 규제 완화와 연관된 질환이 다수 존재한다. 관심있는 병태에는 하기가 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에 따른 화합물은, 예를 들어 신생내막 폐색성 병변 (neointimal occlusive lesion) 의 경우에, 민무늬근 세포 및/또는 염증성 세포의 혈관 내막층으로의 이동 및/또는 증식으로 인해 혈관을 통한 혈액 흐름이 제한되는 각종 병태의 치료에 적합하다. 관심 있는 폐색성 혈관이식병 (occlusive graft vascular disease) 에는 죽상동맥경화증, 이식 후 관상혈관질환, 정맥 이식편 협착, 주위-문합 보철 (peri-anastomatic prosthetic) 재협착, 혈관성형술 또는 스텐트 삽입 (stent placement) 후 재협착 등이 포함된다.
- [0021] **선행 기술**
- [0022] 암 퇴치용 디히드로피리다지논이 WO 03/037349 A1 에 기술되어 있다.
- [0023] 면역계 질환, 허혈성 및 염증성 질환의 치료를 위한 기타 피리다진이 EP 1 043 317 A1 및 EP 1 061 077 A1 에 공지되어 있다.
- [0024] EP 0 738 716 A2 및 EP 0 711 759 B1 은 기타 디히드로피리다지논 및 피리다지논을 살진균제 및 살충제로서 기술하고 있다.
- [0025] US 4,397,854 에 강심제 (cardiotonic agent) 로서 기타 피리다지논이 기술되어 있다.
- [0026] JP 57-95964 는 기타 피리다지논을 개시한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0027] 본 발명의 개요
- [0028] 본 발명은, 하기 식 I 의 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체 및 이들의 모든 비율의 혼합물에 관한 것이다:



- [0029]
- [0030] [식 중,
- [0031] R^1 은 H, A, Ar 또는 Het 를 나타냄,
- [0032] R^2 는 H, A, Hal, OR^3 , $N(R^3)_2$, $N=CR^3N(R^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_nA$, Het, $-[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $-[C(R^3)_2]_nHet$, $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $O[C(R^3)_2]_nHet$, $S[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $S[C(R^3)_2]_nHet$, $-NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $-NR^3[C(R^3)_2]_nHet$, $NHCON(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $NHCONH[C(R^3)_2]_nHet$,

$\text{NHCO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$, $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$, COHet 또는 COA 를 나타냄,

[0033] R^3 은 H 또는 A 를 나타냄,

[0034] W 는 1 내지 3 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 헤테로시클을 나타내며, 미치환되거나 Hal 및/또는 A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음,

[0035] D 는 1 내지 3 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 5- 또는 6-원 불포화 또는 방향족 헤테로시클을 나타내며, 미치환되거나 Hal 및/또는 A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음,

[0036] A 는 1-10 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타냄 (여기서, 1-7 개의 H 원자는 OH, F, Cl 및/또는 Br 에 의해 대체될 수 있고/있거나 1 또는 2 개의 CH_2 기는 O, NH, S, SO, SO_2 및/또는 $\text{CH}=\text{CH}$ 기로 대체될 수 있음),

[0037] 또는 3-7 개의 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타냄,

[0038] Ar 은 페닐, 나프틸 또는 비페닐을 나타내며, 이들 각각은 미치환되거나 Hal, A, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 및/또는 $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환됨,

[0039] Het 는 1 내지 4 개의 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노-, 비- 또는 트리시클릭 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로시클을 나타내며, 미치환되거나 Hal, A, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, SR^3 , NO_2 , CN, COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, CO-Het^1 , Het^1 , $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, NHCOOA , $\text{NHCON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCOO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{OCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$, CO-Het^1 , CHO, COA, =S, =NH, =NA 및/또는 =O (카르보닐 산소) 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있음,

[0040] Het^1 은 1 내지 2 개의 N 및/또는 O 원자를 갖는 모노시클릭 포화 헤테로시클을 나타내며, A, OA, OH, Hal 및/또는 =O (카르보닐 산소) 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있음,

[0041] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타냄,

[0042] m 은 0, 1 또는 2 를 나타냄,

[0043] n 은 1, 2, 3 또는 4 를 나타냄].

[0044] 식 I 의 화합물은 또한 이러한 화합물의 수화물 및 용매화물, 또한 약학적으로 이용가능한 유도체를 의미한다.

[0045] 본 발명은 또한 이러한 화합물의 광학 활성 형태 (입체이성질체), 거울상체 (enantiomer), 라세미체, 부분입체 이성질체 및 수화물 및 용매화물과 관련이 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 화합물의 용매화물은, 그 상호 인력으로 인해 형성한 화합물 상에 불활성 용매 분자의 부가물 (adduction) 을 의미한다. 용매화물은 예를 들어, 모노- 또는 디수화물 또는 알코올레이트이다.

[0047] 약학적으로 이용가능한 유도체는, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물의 염 및 또한 소위 프로드러그 (prodrug) 화합물을 의미한다.

[0048] 프로드러그 유도체는, 예를 들어 알킬 또는 아실기, 당 또는 올리고펩티드로 개질되었고, 유기체 내에서 빠르게 절단되어 본 발명에 따른 유효 화합물이 형성되는 식 I 의 화합물을 의미한다.

[0049] 이것은 또한, 예를 들어 문헌 [Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)] 에 기술된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물의 생분해가능 중합체 유도체를 포함한다.

[0050] "유효량" 이라는 표현은 예를 들어 연구원 또는 임상의학자에 의해 탐구 또는 요구되는 조직, 시스템, 동물 또

는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 약제 또는 약학적 활성 성분의 양을 나타낸다.

[0051] 또한, "치료적 유효량"이라는 표현은 이 같은 양을 투여받지 못한 상응하는 대상체에 비하여, 하기의 결과를 갖는 양을 나타낸다: 질환, 증후군, 병태, 통증의 호소, 장애 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 제거, 또는 또한 질환, 통증의 호소 또는 장애의 진전 감소.

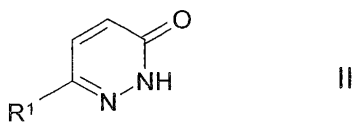
[0052] "치료적 유효량"이라는 용어는 또한 정상적인 생리학적 기능을 증가시키기에 유효한 양을 포함한다.

[0053] 본 발명은 또한 식 I 의 화합물의 혼합물, 예를 들어, 두 부분입체이성질체를, 예를 들어, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 또는 1:1000 의 비율로 하는 혼합물의 용도와 관련이 있다.

[0054] 이것은 특히 바람직하게 입체이성질체 화합물의 혼합물이다.

[0055] 본 발명은 식 I 의 화합물 및 이의 염, 및 하기를 특징으로 하는 청구항 제 1-12 항에 따른 식 I 의 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체의 제조 방법에 관한 것이다:

[0056] a) 하기 식 II 의 화합물:



[0057]

[0058] [식 중, R¹ 은 청구항 제 1 항에서 나타낸 의미를 가짐]

[0059] 을 하기 식 III 의 화합물:

[0060] $R^3-CHL-W-D-R^3$ III

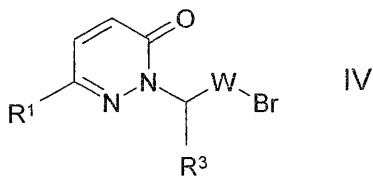
[0061] [식 중, W, D, R² 및 R³ 은 청구항 제 1 항에서 나타낸 의미를 가지고,

[0062] L 은 Cl, Br, I 또는 자유 또는 반응적 기능 개질된 OH 기를 나타냄]

[0063] 과 반응시킴,

[0064] 또는

[0065] b) 하기 식 IV 의 화합물:



[0066]

[0067] [식 중, R¹, R³ 및 W 는 청구항 제 1 항에서 나타낸 의미를 가짐]

[0068] 을 하기 식 V 의 화합물:

[0069] $X-D-R^2$ V

[0070] [식 중, D 및 R² 는 청구항 제 1 항에서 나타낸 의미를 가지고, X 는 보론산 에스테르 라디칼을 나타냄]

[0071] 과 반응시킴,

[0072] 또는

[0073] c) 아미노기를 아실화 또는 알킬화하여 라디칼 R² 를 또 다른 라디칼 R² 로 전환함,

[0074] 또는

[0075] d) 상기의 작용 유도체 중 하나로부터, 가용매분해제 또는 수소첨가분해제로 처리시켜 유리시킴,

- [0076] 및/또는
- [0077] 식 I 의 염기 또는 산을 그 염 중 하나로 전환함.
- [0078] 상기 및 하기에서, 라디칼 W, D, R¹, R² 및 R³ 은 달리 명백하게 언급하지 않는 한, 식 I 에 기술된 의미를 가진다.
- [0079] "카르바모일" 이라는 표현은 "아미노카르보닐" 을 의미하고, 그 역으로도 표현한다.
- [0080] A 는 알킬을 나타내고, 비분지형 (선형) 또는 분지형이며, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 개의 C 원자를 갖는다. A 는 바람직하게는, 메틸, 더욱이 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 나아가 또한 펜틸, 1-, 2- 또는 3-메틸부틸, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸-프로필, 헥실, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필, 더욱 바람직하게는, 예를 들어, 트리플루오로메틸이다.
- [0081] A 는 매우 특히 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 C 원자를 갖는 알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 또는 1,1,1-트리플루오로-에틸을 나타낸다.
- [0082] 시클릭 알킬 (시클로알킬) 은 바람직하게는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸을 나타낸다.
- [0083] R¹ 은 바람직하게는 Ar 을 나타낸다.
- [0084] R² 는 바람직하게는 H, A, -[C(R³)₂]_nHet 또는 O[C(R³)₂]_nHet 를 나타낸다.
- [0085] R³ 은 바람직하게는 H, 메틸 또는 에틸, 특히 바람직하게는 H 를 나타낸다.
- [0086] Ar 은 예를 들어 페닐, o-, m- 또는 p-톨릴, o-, m- 또는 p-에틸페닐, o-, m- 또는 p-프로필페닐, o-, m- 또는 p-이소프로필페닐, o-, m- 또는 p-tert-부틸-페닐, o-, m- 또는 p-히드록시페닐, o-, m- 또는 p-니트로페닐, o-, m- 또는 p-아미노페닐, o-, m- 또는 p-(N-메틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N-메틸아미노카르보닐)페닐, o-, m- 또는 p-아세트아미도페닐, o-, m- 또는 p-메톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시카르보닐페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디메틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디메틸아미노카르보닐)페닐, o-, m- 또는 p-(N-에톡시아미노)페닐, o-, m- 또는 p-(N,N-디에틸아미노)페닐, o-, m- 또는 p-플루오로페닐, o-, m- 또는 p-브로모페닐, o-, m- 또는 p-클로로페닐, o-, m- 또는 p-(메틸술폰아미도)페닐, o-, m- 또는 p-(메틸술폰)페닐, o-, m- 또는 p-메틸술폰아미도페닐, o-, m- 또는 p-시아노페닐, o-, m- 또는 p-카르복시페닐, o-, m- 또는 p-메톡시카르보닐페닐, o-, m- 또는 p-아미노술폰페닐, 더욱 바람직하게는 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디플루오로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디클로로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디브로모페닐, 2,4- 또는 2,5-디니트로페닐, 2,5- 또는 3,4-디메톡시페닐, 3-니트로-4-클로로페닐, 3-아미노-4-클로로-, 2-아미노-3-클로로-, 2-아미노-4-클로로-, 2-아미노-5-클로로- 또는 2-아미노-6-클로로페닐, 2-니트로-4-N,N-디메틸아미노- 또는 3-니트로-4-N,N-디메틸아미노페닐, 2,3-디아미노페닐, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- 또는 3,4,5-트리클로로페닐, 2,4,6-트리메톡시페닐, 2-히드록시-3,5-디클로로페닐, p-요오도페닐, 3,6-디클로로-4-아미노페닐, 4-플루오로-3-클로로페닐, 2-플루오로-4-브로모페닐, 2,5-디플루오로-4-브로모페닐, 3-브로모-6-메톡시페닐, 3-클로로-6-메톡시페닐, 3-클로로-4-아세트아미도페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-아미노-6-메틸페닐, 3-클로로-4-아세트아미도페닐 또는 2,5-디메틸-4-클로로페닐을 나타낸다.
- [0087] Ar 은 특히 바람직하게는 Hal 및/또는 CN 에 의해 미치환되거나 또는 모노-, 디- 또는 트리치환되는 페닐을 나타낸다.
- [0088] 추가 치환과 관계없이, Het 는 예를 들어, 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-티에닐, 1-, 2- 또는 3-피롤릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 1-, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소자졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미디닐, 나아가 바람직하게는 1,2,3-트리아졸-1-, -4- 또는 -5-일, 1,2,4-트리아졸-1-, -3- 또는 -5-일, 1- 또는 5-테트라졸릴, 1,2,3-옥사디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,3,4-티아디아졸-2- 또는 -5-일,

1,2,4-티아디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,3-티아디아졸-4- 또는 -5-일, 3- 또는 4-피리다지닐, 피라지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 4- 또는 5-이소인돌릴, 인다졸릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-벤즈이미다졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조피라졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤족사졸릴, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이속사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이소티아졸릴, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈-2,1,3-옥사디아졸릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀릴, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-신놀리닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐, 5- 또는 6-퀴녹사리닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-2H-벤조-1,4-옥사지닐, 더욱 바람직하게는 1,3-벤조디옥솔-5-일, 1,4-벤조디옥산-6-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-4- 또는 -5-일, 2,1,3-벤족사디아졸-5-일 또는 디벤조푸라닐을 나타낸다.

[0089] 헤테로시클릭 라디칼은 또한 부분적으로 또는 완전히 수소화될 수 있다.

[0090] 따라서 추가 치환과 관계 없이, Het, Het¹ 및 Het² 는 또한 예를 들어 2,3-디히드로-2-, -3-, -4- 또는 -5-푸릴, 2,5-디히드로-2-, -3-, -4- 또는 5-푸릴, 테트라히드로-2- 또는 -3-푸릴, 1,3-디옥솔란-4-일, 테트라히드로-2- 또는 -3-티에닐, 2,3-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤릴, 2,5-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피롤릴, 1-, 2- 또는 3-피롤리디닐, 테트라히드로-1-, -2- 또는 -4-이미다졸릴, 2,3-디히드로-1-, -2-, -3-, -4- 또는 -5-피라졸릴, 테트라히드로-1-, -3- 또는 -4-피라졸릴, 1,4-디히드로-1-, -2-, -3- 또는 -4-피리딜, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5- 또는 -6-피리딜, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리디닐, 2-, 3- 또는 4-모르폴리닐, 테트라히드로-2-, -3- 또는 -4-피라닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥산-2-, -4- 또는 -5-일, 헥사히드로-1-, -3- 또는 -4-피리다지닐, 헥사히드로-1-, -2-, -4- 또는 -5-피리미디닐, 1-, 2- 또는 3-피페라지닐, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라히드로-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- 또는 -8-이소퀴놀릴, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8- 3,4-디히드로-2H-벤조-1,4-옥사지닐, 더욱 바람직하게는 2,3-메틸렌디옥시페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 2,3-에틸렌디옥시페닐, 3,4-에틸렌디옥시페닐, 3,4-(디플루오로메틸렌디옥시)페닐, 2,3-디히드로벤조푸란-5- 또는 6-일, 2,3-(2-옥소메틸렌디옥시)페닐 또는 또한 3,4-디히드로-2H-1,5-벤조디옥세핀-6- 또는 -7-일, 나아가 바람직하게는 2,3-디히드로벤조푸라닐, 2,3-디히드로-2-옥소푸라닐, 3,4-디히드로-2-옥소-1H-퀴나졸리닐, 2,3-디히드로벤족사졸릴, 2-옥소-2,3-디히드로벤족사졸릴, 2,3-디히드로벤즈이미다졸릴, 1,3-디히드로인돌, 2-옥소-1,3-디히드로인돌 또는 2-옥소-2,3-디히드로벤즈이미다졸릴을 나타낸다.

[0091] Het 는 특히 바람직하게는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐 또는 이미다졸리디닐을 나타내며, 그 라디칼은 또한 =0 및/또는 A 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있다.

[0092] Het¹ 은 바람직하게는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐 또는 이미다졸리디닐을 나타내며, 그 라디칼은 또한 =0 및/또는 A 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있다.

[0093] 추가 치환과 관계 없이, W 는 예를 들어 푸라닐, 티오펜디일, 피롤디일, 이미다졸디일, 피라졸디일, 옥사졸디일, 이속사졸디일, 티아졸디일, 이소티아졸디일, 피리딘디일, 피리미딘디일, 나아가 바람직하게는 티아졸디일, 옥사디아졸디일, 티아디아졸디일, 피리다진디일, 피라진디일을 나타낸다.

[0094] 헤테로시클릭 라디칼은 또한 부분적으로 수소화될 수 있다.

[0095] 따라서, W 는 또한 예를 들어 디히드로푸란디일 또는 디히드로피리딘디일을 나타낸다.

[0096] W 는 특히 바람직하게는 티아졸디일, 티오펜디일, 푸란디일, 피리딘디일 또는 피리미딘디일을 나타내며, 그 라디칼은 또한 Hal 및/또는 A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있다.

[0097] 추가 치환과 관계 없이, D 는 예를 들어 푸라닐, 티오펜디일, 피롤디일, 이미다졸디일, 피라졸디일, 옥사졸디일, 이속사졸디일, 티아졸디일, 이소티아졸디일, 피리딘디일, 피리미딘디일, 나아가 바람직하게는 티아졸디일, 옥사디아졸디일, 티아디아졸디일, 피리다진디일, 피라진디일을 나타낸다.

[0098] 헤테로시클릭 라디칼은 또한 부분적으로 수소화될 수 있다.

[0099] 따라서, W 는 또한 예를 들어 디히드로푸란디일 또는 디히드로피리딘디일을 나타낸다.

[0100] W 는 특히 바람직하게는 티아졸디일, 티오펜디일, 푸란디일, 피롤디일, 옥사졸디일, 이속사졸디일, 피라졸디일, 이미다졸디일, 티아디아졸디일, 피리다진디일, 피라진디일, 피리딘디일 또는 피리미딘디일을 나타내며, 그 라디칼은 또한 Hal 및/또는 A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있다.

- [0101] Hal 은 바람직하게는 F, Cl 또는 Br 뿐만 아니라 I, 특히 바람직하게는 F 또는 Cl 을 나타낸다.
- [0102] 본 발명을 통틀어서, 1 회 이상 나타나는 모든 라디칼은 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 예를 들어 서로 각각에 대해 독립적이다.
- [0103] 식 I 의 화합물은 1 개 이상의 키랄 중심을 가질 수 있고, 따라서 다양한 입체이성질체 형태로 나타날 수 있다. 식 I 은 이들 형태 모두를 포함한다.
- [0104] 따라서, 본 발명은 특히 식 I 의 화합물 (상기 라디칼 중 하나 이상은 상기에 나타난 바람직한 의미 중 하나를 가짐) 에 관한 것이다. 화합물 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물의 일부 바람직한 군은, 식 I 에 따르는, 하기 하위 식 Ia 내지 Ij 로 표현할 수 있는데, 여기서 보다 상세히 명시하지 않은 라디칼은 식 I 에서 나타난 의미를 지니나,
- [0105] Ia 에서, A 는 1-6 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고;
- [0106] Ib 에서, Ar 은 Hal 및/또는 CN 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되는 페닐을 나타내고;
- [0107] Ic 에서, R¹ 은 Ar 을 나타내고;
- [0108] Id 에서, R² 는 H, A, -[C(R³)₂]_nHet 또는 O[C(R³)₂]_nHet 를 나타내고;
- [0109] Ie 에서, R³ 은 H 를 나타내고;
- [0110] If 에서, W 는 티아졸디일, 티오펜디일, 푸란디일, 피리딘디일 또는 피리미딘디일을 나타내며, 그 라디칼은 또한 Hal 및/또는 A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;
- [0111] Ig 에서, D 는 티아졸디일, 티오펜디일, 푸란디일, 피롤디일, 옥사졸디일, 이속사졸디일, 피라졸디일, 이미다졸디일, 티아디아졸디일, 피리다진디일, 피라진디일, 피리딘디일 또는 피리미딘디일을 나타내며, 그 라디칼은 또한 Hal 및/또는 A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;
- [0112] Ih 에서, Het 는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐 또는 이미다졸리디닐을 나타내며, 그 라디칼은 또한 =O 및/또는 A 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고;
- [0113] Ii 에서, Het¹ 은 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐 또는 이미다졸리디닐을 나타내며, 그 라디칼은 또한 =O 및/또는 A 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고;
- [0114] Ij 에서, R¹ 은 Ar 을 나타내고;
- [0115] R² 는 H, A, -[C(R³)₂]_nHet 또는 O[C(R³)₂]_nHet 를 나타내고,
- [0116] R³ 은 H 를 나타내고,
- [0117] W 는 티아졸디일, 티오펜디일, 푸란디일, 피리딘디일 또는 피리미딘디일을 나타내며, 그 라디칼은 또한 Hal 및/또는 A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,
- [0118] D 는 티아졸디일, 티오펜디일, 푸란디일, 피롤디일, 옥사졸디일, 이속사졸디일, 피라졸디일, 이미다졸디일, 티아디아졸디일, 피리다진디일, 피라진디일, 피리딘디일 또는 피리미딘디일을 나타내며, 그 라디칼은 또한 Hal 및/또는 A 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,
- [0119] A 는 1-6 개의 C 원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 알킬을 나타내고,
- [0120] Ar 은 Hal 및/또는 CN 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되는 페닐을 나타내고,
- [0121] Het 는 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐 또는 이미다졸리디닐을 나타내며, 그 라디칼은 또한 =O 및/또는 A 에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있고,
- [0122] Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 를 나타내고,
- [0123] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4 를 나타낸다.
- [0124] 또한, 식 I 의 화합물 및 그의 제조를 위한 출발 물질은 또한, 문헌 (예를 들어, Houben-Weyl, Methoden der

organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 와 같은 표준작업서)에 기술된 바와 같이 그 자체로 공지된 방법에 의해 상기 반응에 적합하고 공지된 반응 조건하에서 정확하게 제조된다. 그 자체로 공지되었지만 본원에서 보다 상세히 언급되지 않은 변형법이 또한 사용될 수 있다.

[0125] 식 II 및 III 의 출발 화합물은 일반적으로 공지되어 있다. 그러나, 이들이 신규하다면, 이들은 그 자체로 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 사용된 식 II 의 피리다지논이 시판중이지 않는다면, 일반적으로 문헌 [W. J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342] 의 방법으로 제조된다.

[0126] 식 I 의 화합물은 바람직하게는 식 II 의 화합물을 식 III 의 화합물과 반응시켜 수득할 수 있다.

[0127] 식 III 의 화합물에서, L 은 바람직하게는 Cl, Br, I 또는 자유 또는 반응적 개질된 OH 기, 예컨대 활성화 에스테르, 이미다졸리드 또는 1-6 개의 C 원자를 갖는 알킬술포닐옥시 (바람직하게는, 메틸술포닐옥시 또는 트리플루오로메틸술포닐옥시) 또는 6-10 개의 C 원자를 갖는 아릴술포닐옥시 (바람직하게는 페닐- 또는 p-톨릴술포닐옥시) 를 나타낸다.

[0128] 반응은 산 결함제, 바람직하게는 유기 염기, 예컨대 DIPEA, 트리에틸아민, 디메틸-아닐린, 피리딘 또는 퀴놀린의 존재하에서 실시된다.

[0129] 알칼리 또는 알칼리토금속 수산화물, 카르보네이트 또는 비카르보네이트, 또는 알칼리 또는 알칼리토금속, 바람직하게는 칼륨, 나트륨, 칼슘 또는 세슘의 약산의 또 다른 염의 첨가는 또한 바람직할 수 있다.

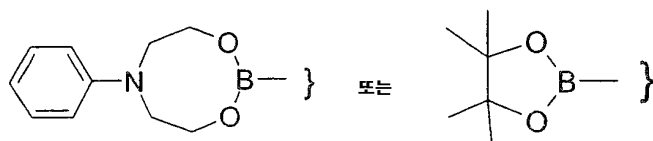
[0130] 사용되는 조건에 따라, 반응 시간은 수 분 내지 14 일, 반응 온도는 약 -30 °C 내지 140 °C, 일반적으로는 -10 °C 내지 90 °C, 특히 약 0 °C 내지 약 70 °C 이다.

[0131] 적합한 불활성 용매의 예로는, 헥산, 석유 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 자일렌과 같은 탄화수소; 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 사염화탄소, 클로로포름 또는 디클로로메탄과 같은 염소화된 탄화수소; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올과 같은 알코올; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란 (THF) 또는 디옥산과 같은 에테르; 에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (디글림) 와 같은 글리콜 에테르; 아세톤 또는 부타논과 같은 케톤; 아세트아미드, 디메틸 아세트아미드 또는 디메틸포름아미드 (DMF) 와 같은 아미드; 아세토니트릴과 같은 니트릴; 디메틸 술포사이드 (DMSO) 와 같은 술포사이드; 이황화탄소; 포름산 또는 아세트산과 같은 카르복실산; 니트로메탄 또는 니트로벤젠과 같은 니트로 화합물; 에틸 아세테이트와 같은 에스테르, 또는 상기 용매의 혼합물이 있다.

[0132] 특히 바람직한 것은 아세토니트릴, 디클로로메탄 및/또는 DMF 이다.

[0133] 나아가 바람직하게는 Suzuki 커플링으로 식 IV 의 화합물을 식 V 의 화합물과 반응시켜 식 I 의 화합물을 수득할 수 있다.

[0134] 식 V 의 화합물에서, X 는 보론산 에스테르 라디칼, 바람직하게는 하기를 나타낸다.



[0135]

[0136] 반응은 Suzuki 커플링의 표준 조건 하에서 실시된다.

[0137] 나아가, 라디칼 R² 를 또 다른 라디칼 R² 로 전환시켜, 예를 들어 니트로기를 아미노기로 환원시켜 (예를 들어 불활성 용매, 예컨대 메탄올 또는 에탄올하에 레이니 니켈 또는 Pd/탄소 상에서 수소화) 식 I 의 화합물을 또 다른 식 I 의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0138] 나아가, 유리하게는 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 THF 및/또는 염기, 예컨대 트리에틸아민 또는 피리딘의 존재 하에, -60 내지 +30 °C 의 온도에서, 산 염화물 또는 무수물을 사용하는 종래의 방법으로 아실화시키거나 또는 미치환 또는 치환된 알킬 할라이드를 사용하여 자유 아미노기를 알킬화시킬 수 있다.

[0139] 나아가, 식 I 의 화합물을 가용매분해, 특히 가수분해, 또는 수소첨가분해에 의해 이들의 기능적인 유도체로부터 유리시켜 수득할 수 있다.

[0140] 가용매분해 또는 수소첨가분해를 위한 바람직한 출발 물질은 하나 이상의 자유 아미노기 및/또는 히드록실기 대

신 해당 보호 아미노기 및/또는 히드록실기를 함유하는 것들이고, 바람직하게는 이는 H 원자 대신 N 원자와 결합하는 아미노보호기를 포함하고, 예를 들어 NH_2 기 대신 NHR' 기 (이때, R' 는 아미노보호기, 예를 들어 BOC 또는 CBZ 임) 를 함유하는 식 I 에 따르는 것들이다.

[0141] 나아가, 출발 물질로서 바람직한 것은 히드록실기의 H 원자 대신 히드록실보호기를 포함하는 것들이고, 예를 들어 히드록시페닐기 대신 $\text{R}''\text{O}$ -페닐기 (이때, R'' 는 히드록실보호기임) 를 함유하는, 식 I 에 따르는 것들이다.

[0142] 또한 상기 출발 물질의 분자 내에 다수의 (동일 또는 상이한) 보호 아미노 및/또는 히드록실기가 존재할 수 있다. 상기 보호기가 서로 상이한 경우, 이들은 많은 경우에 선택적으로 절단될 수 있다.

[0143] 용어 "아미노보호기" 는 일반적인 용어로 공지되어 있고, 화학적 반응에 대항하여 아미노기의 보호 (차단) 을 위해 적합하지만, 목적하는 화학적 반응이 분자 내 다른 곳에서 수행된 후 제거하기 용이한 기에 관한 것이다.

전형적인 상기와 같은 기는, 특히, 미치환 또는 치환 아실, 아릴, 아르알콕시메틸 또는 아르알킬기이다. 상기 아미노보호기는 목적하는 반응 (또는 반응의 연속) 후에 제거되기 때문에, 이의 유형 및 크기는 그다지 중요하지 않지만; 바람직한 것은 탄소수 1-20, 특히 1-8 인 것들이다. 용어 "아실기" 는 본 방법과 관련된 가장 광범위한 의미로 이해된다. 상기에는 지방족, 방향성지방족, 방향족 또는 헤테로시클릭 카르복실산 또는 술폰산, 및, 특히, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐 및 특히 아르알콕시카르보닐기로부터 유래된 아실기를 포함한다. 상기와 같은 아실기의 예는 알카노일, 예컨대 아세틸, 프로피오닐 및 부틸; 아르알카노일, 예컨대 페닐아세틸; 아로일, 예컨대 벤조일 및 톨릴; 아릴옥시알카노일, 예컨대 POA; 알콕시카르보닐, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, BOC 및 2-요오도에톡시카르보닐; 아르알콕시카르보닐, 예컨대 CBZ ("카르보벤족시"), 4-메톡시벤질옥시카르보닐 및 FMOC; 및 아릴술포닐, 예컨대 Mtr, Pbf 및 Pmc 이다. 바람직한 아미노보호기는 BOC 및 Mtr, 나아가 CBZ, Fmoc, 벤질 및 아세틸이다.

[0144] 용어 "히드록실보호기" 는 마찬가지로 일반적인 용어로 공지되어 있고, 화학적 반응에 대항하여 히드록실기의 보호를 위해 적합하지만, 목적하는 화학적 반응이 분자 내 다른 곳에서 수행된 후 제거하기 용이한 기에 관한 것이다. 전형적인 상기와 같은 기는 상기 언급한 미치환 또는 치환 아릴, 아르알킬 또는 아실기, 나아가 또한 알킬기이다. 상기 히드록실보호기는 목적하는 화학적 반응 또는 반응의 연속 후 다시 제거되기 때문에, 이의 성질 및 크기는 중요하지 않지만; 바람직한 것은 탄소수 1-20, 특히 1-10 인 기이다. 히드록실보호기의 예는, 특히, tert-부톡시카르보닐, 벤질, p-니트로벤조일, p-톨루엔술포닐, tert-부틸 및 아세틸이고, 이 중 벤질 및 tert-부틸이 특히 바람직하다. 아스파르트산 및 글루탐산 내 COOH 기는 바람직하게는 이의 tert-부틸 에스테르의 형태로 보호된다 (예를 들어 Asp(OBut)).

[0145] 식 I 의 화합물은 예를 들어 강산, 유리하게는 TFA 또는 과염소산 뿐만 아니라 기타 강 무기산, 예컨대 염산 또는 황산, 강 유기 카르복실산, 예컨대 트리클로로아세트산, 또는 술폰산, 예컨대 벤젠- 또는 p-톨루엔술폰산을 사용하여 이의 기능적인 유도체 (사용되는 보호기에 따라) 로부터 유리된다. 항상 요구되는 것은 아니지만, 부가적인 불활성 용매가 존재할 수 있다. 적합한 불활성 용매는 바람직하게는 유기, 예를 들어 카르복실산, 예컨대 아세트산, 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 아미드, 예컨대 DMF, 할로젠화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 나아가 또한 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올, 및 물이다. 상기 언급한 용매들의 혼합물이 또한 적합하다. TFA 는 바람직하게는 추가적인 용매의 첨가 없이 과량으로 사용되고, 과염소산은 바람직하게는 아세트산 및 70% 과염소산의 9:1 비율로의 혼합물의 형태로 사용된다. 상기 절단을 위한 반응 온도는 유리하게는 약 0 내지 약 50 °C, 바람직하게는 15 내지 30 °C (실온) 이다.

[0146] 상기 BOC, OBut, Pbf, Pmc 및 Mtr 기는, 예를 들어, 바람직하게는 15-30 °C 에서, 디클로로메탄 중의 TFA 또는 디옥산 중의 약 3 내지 5N HCl 을 사용하여 절단될 수 있고, 상기 FMOC 기는 15-30 °C 에서, DMF 중의 디메틸아민, 디에틸아민 또는 피페리딘의 약 5 내지 50% 용액을 사용하여 절단될 수 있다.

[0147] 상기 트리틸기는 아미노산 히스티딘, 아스파라긴, 글루타민 및 시스테인을 보호하기 위해 사용된다. 이는 목적하는 최종 생성물에 따라, 모든 상기 아미노산으로부터의 트리틸기가 절단되는, TFA / 10% 티오페놀을 사용하거나; His, Asn 및 Gln 의 트리틸기만 절단되고, Cys 측쇄 상의 트리틸기는 남게되는, TFA / 아니솔 또는 TFA / 티오아니솔을 사용하여 절단된다.

[0148] 상기 Pbf (펜타메틸벤조푸라닐) 기는 Arg 를 보호하기 위해 사용된다. 이는, 예를 들어, 디클로로메탄 중의 TFA 를 사용하여 절단된다.

[0149] 수소첨가분해적으로 제거가능한 보호기 (예를 들어 CBZ 또는 벤질) 는, 예를 들어, 촉매의 존재 하에서 (예를 들어 귀금속 촉매, 예컨대 팔라듐, 유리하게는 지지체, 예컨대 탄소 상에서), 수소로의 처리에 의해 절단될 수

있다. 이에 적합한 용매는 상기 지시된 것들, 특히, 예를 들어, 알코올, 에컨대 메탄올 또는 에탄올, 또는 아미드, 에컨대 DMF 이다. 상기 수소첨가분해는 일반적으로는 약 0 내지 100 °C 의 온도 및 약 1 내지 200 bar 압력에서, 바람직하게는 20-30 °C 및 1-10 bar 에서 수행된다. CBZ 기의 수소화분해는, 예를 들어, 20-30 °C 에서, 메탄올 중의 5 내지 10% Pd/C 상에서 또는 메탄올/DMF 중의 Pd/C 상에서 암모늄 포르메이트 (수소 대신) 를 사용하여 성공적으로 수행된다.

[0150] 약학적 염 및 기타 형태

[0151] 본 발명에 따른 상기 화합물은 이의 최종 무 (non) 염 형태로 사용될 수 있다. 한편으로는, 본 발명은 또한 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 하는 이들 화합물의 용도를 포함하는데, 이는 각종 유기 및 무기성 산 및 염기로부터 당 기술에서 공지된 방법으로 유도될 수 있다. 식 I 의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 형태는 대부분의 경우 종래 방법을 통해 제조된다. 식 I 의 화합물이 카르복실기를 함유하는 경우, 이의 적합한 염 중 하나는 상기 화합물을 적합한 염기와 반응시켜 상응하는 염기-부가염을 생산시켜 형성될 수 있다.

그러한 염기에는, 예를 들어, 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 수산화리튬을 포함하는 알칼리 금속 수산화물; 수산화바륨 및 수산화칼슘과 같은 알칼리토금속 수산화물; 알칼리 금속 알콕사이드, 예를 들어 칼륨 에톡사이드 및 나트륨 프로폭사이드; 및 피페리딘, 디에탄올아민 및 N-메틸글루타민과 같은 각종 유기 염기가 있다. 식 I 의 화합물의 알루미늄 염도 마찬가지로 포함된다. 식 I 의 특정한 화합물의 경우, 산-부가염은 이들 화합물을 약학적으로 허용가능한 유기 및 무기산, 예를 들어 할로젠화수소, 에컨대 염화수소, 브롬화수소 또는 요오드화수소, 기타 광물산 및 이의 해당염, 에컨대 술페이트, 니트레이트 또는 포스페이트 등 및 알킬- 및 모노아릴술포네이트, 에컨대 에탄술포네이트, 톨루엔술포네이트 및 벤젠술포네이트 및 기타 유기산 및 이의 해당염, 에컨대 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 타르테이트, 말레에이트, 숙시네이트, 시트레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 아스코르베이트 등으로 처리함으로써 형성될 수 있다. 따라서, 식 I 의 화합물의 약학적으로 허용가능한 산-부가염에는 하기가 포함되나 이에 제한되지 않는다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아르기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 비술페이트, 비술포이트, 브로마이드, 부티레이트, 캄포에이트, 캄포술포네이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 클로로벤조에이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 디히드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 갈락터레이트 (점액산 유래), 갈락투로네이트, 글루코헵타노에이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리세로포스페이트, 헤미숙시네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로겐포스페이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 올레에이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 포스포네이트, 프탈레이트.

[0152] 또한, 본 발명에 따른 화합물의 염기 염에는 하기가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다: 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 철(III), 철(II), 리튬, 마그네슘, 망간(III), 망간(II), 칼륨, 나트륨 및 아연 염. 상기 언급한 염 중에서, 암모늄; 알칼리금속 염 나트륨 및 칼륨, 및 알칼리토금속 염 칼슘 및 마그네슘이 바람직하다.

약학적으로 허용가능한 유기 무독성 염기로부터 유도된, 식 I 의 화합물의 염에는 하기가 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 1 차, 2 차 및 3 차 아민, 치환된 아민, 또한 천연 발생 치환된 아민, 시클릭 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 아르기닌, 베타인, 카페인, 클로로프로카인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민 (벤자틴), 디시클로헥실아민, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라브아민 (hydrabamine), 이소프로필아민, 리도카인, 리신, 메글루민, N-메틸-D-글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민 및 트리스-(히드록시메틸)메틸아민 (트로메타민).

[0153] 염기성 질소-함유기를 함유하는 본 발명의 화합물은 (C₁-C₄)-알킬 할라이드, 예를 들어 메틸, 에틸, 이소프로필 및 tert-부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디(C₁-C₄)알킬 술페이트, 예를 들어 디메틸, 디에틸 및 디아밀술페이트; (C₁₀-C₁₈)알킬 할라이드, 예를 들어 데실, 도데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 및 아릴(C₁-C₄)알킬 할라이드, 예를 들어 벤질 클로라이드 및 벤에틸 브로마이드와 같은 시약을 이용해 4 차화시킬 수 있다. 본 발명에 따른 수용성 및 지용성 화합물 모두를 상기 염을 이용해 제조할 수 있다.

- [0154] 바람직한 상기 언급한 약학적 염에는 하기가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다: 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 베실레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 헤미숙시네이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 이세티오네이트, 만텔레이트, 메글루민, 니트레이트, 올레이트, 포스포네이트, 피발레이트, 나트륨 포스페이트, 스테아레이트, 술페이트, 술폰살리실레이트, 타르트레이트, 티오말레이트, 토실레이트 및 트로메타민.
- [0155] 특히 바람직한 것은, 히드로클로라이드, 디히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 말레이트, 베실레이트, 포스페이트, 술페이트 및 숙시네이트이다.
- [0156] 식 I 의 염기성 화합물의 산-부가염은, 요구되는 산의 충분량과 자유 염기 형태를 접촉시켜 종래 방식으로 염을 형성시킴으로써 제조된다. 자유 염기는 종래 방식으로 염 형태를 염기와 접촉시키고 자유 염기를 단리시킴으로써 재생시킬 수 있다. 자유 염기 형태는 이의 상응하는 염 형태와 극성 용매 내 용해도와 같은 특정한 물리적 특성에 있어서 어느 정도 차이가 나지만, 본 발명의 목적상, 염들은 이외의 부분에서는 그의 각 자유 염기 형태와 일치한다.
- [0157] 언급한 바와 같이, 식 I 의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염기-부가염은 금속 또는 아민, 예컨대 알칼리 금속 및 알칼리토금속 또는 유기아민으로 형성된다. 바람직한 금속은 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘이다. 바람직한 유기 아민은 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸-D-글루카민 및 프로카인이다.
- [0158] 본 발명에 따른 산성 화합물의 염기-부가염은 충분량의 요구되는 염기와 자유 산 형태를 접촉시켜 종래 방식으로 염을 형성시킴으로써 제조된다. 자유 산은 종래 방식으로 염 형태를 산과 접촉시키고 자유 산을 단리시킴으로써 재생될 수 있다. 자유 산 형태는, 이의 상응하는 염 형태와 극성 용매 내 용해도와 같은 특정한 물리적 특성에 있어서 어느 정도 차이가 나지만, 본 발명의 목적상, 염들은 이외의 부분에서는 그의 각 자유 산 형태와 일치한다.
- [0159] 본 발명에 따른 화합물이 상기 유형의 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있는 기 하나 이상을 함유하는 경우, 본 발명은 또한 다중 염을 포함한다. 전형적인 다중 염 형태에는, 예를 들어 하기가 포함되나 이에 제한되지는 않는다: 비타르트레이트, 디아세테이트, 디푸마레이트, 디메글루민, 디포스페이트, 디소듐 및 트리히드로클로라이드.
- [0160] 상기에서 언급한 점과 관련하여, 본 문맥에서 "약학적으로 허용가능한 염"이란 표현은, 식 I 의 화합물을 이의 염 중 한 형태로 포함하는 활성 성분을 의미하는데, 특히 상기 염 형태가 활성 성분의 자유 형태 또는 이전에 사용되었던 활성 성분의 임의 다른 염 형태와 비교했을 때, 활성 성분에게 개선된 약물동력학적 특성을 부여하는 경우의 염 형태로 상기를 포함하는 활성 성분을 의미하는 것으로 사용되는 것처럼 보일 수 있다. 활성 성분의 약학적으로 허용가능한 염 형태는 또한 이전에는 갖지 않은 바람직한 약물동력학적 특성을 처음으로 상기 활성 성분에게 제공할 수 있고, 심지어는 이의 신체 내 치료 효능 면에서 상기 활성 성분의 약역학에 긍정적인 영향을 끼칠 수 있다.
- [0161] 본 발명은 또한 하나 이상의 식 I 의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 임의로 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 약제에 관한 것이다.
- [0162] 약학적 제형물은, 투약 단위 당 소정량의 활성 성분을 포함하는 투약 단위 형태로 투여될 수 있다. 이러한 단위는 치료되는 질환 상태, 투여 방법 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라, 예를 들어, 본 발명에 따른 화합물 0.5 mg 내지 1 g, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 특히 바람직하게는 5 mg 내지 100 mg 을 포함할 수 있거나, 또는 약학적 제형물이 투약 단위 당 소정량의 활성 성분을 포함하는 투약 단위 형태로 투여될 수 있다. 바람직한 투약 단위 제형물은 상기에서 나타난 바와 같은 1 일 투여량 또는 부분-투여량 또는 활성 성분의 이의 대응하는 분율을 포함하는 것들이다. 또한, 이러한 유형의 약학적 제형물은 약제학 분야에 일반적으로 공지되어 있는 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0163] 약학적 제형물은 임의의 목적하는 적합한 방법, 예를 들어, 경구 (흡착 또는 설하 포함), 직장내, 비강내, 국소 (흡착, 설하 또는 경피 포함), 질내 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함) 방법에 의한 투여에 적합할 수 있다. 이러한 제형물은 예를 들어, 활성 성분을 부형제(들) 또는 보조제(들) 과 조합함으로써 약제학 분야에 공지된 모든 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0164] 경구 투여에 적합한 약학적 제형물은 예를 들어 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비(非)수성액 중의

용액 또는 현탁액; 식용 포말 또는 포말 식품; 또는 수중유 (oil-in-water) 액체 에멀전 또는 유중수 (water-in-oil) 액체 에멀전과 같은 개별 단위로 투여될 수 있다.

[0165] 따라서, 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여인 경우, 활성 성분은 예를 들어, 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구, 무독성 및 약학적으로 허용가능한 불활성 부형제와 조합될 수 있다. 분말은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고, 이를 유사한 방식으로 분쇄된 약학적 부형제, 예를 들어, 전분 또는 만니톨과 같은 식용 탄수화물과 혼합함으로써 제조된다. 마찬가지로 향미제, 방부제, 분산제 및 염료가 존재할 수 있다.

[0166] 캡슐은 상기 기술한 바와 같은 분말 혼합물을 제조하고 이를 성형된 젤라틴 껍질에 충전함으로써 제조된다. 충전 작업 전에, 활제 (glidant) 및 윤활제 (lubricant), 예컨대 고체 형태의 고분산 규산, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 폴리에틸렌 글리콜을 상기 분말 혼합물에 첨가할 수 있다. 마찬가지로 봉해제 또는 가용화제, 예컨대 한천 (agar-agar), 탄산칼슘 또는 탄산나트륨을 첨가하여, 캡슐 복용 후의 약제의 이용가능성을 개선시킬 수 있다.

[0167] 또한, 바람직하거나 또는 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제 및 봉해제 뿐만 아니라 염료를 마찬가지로 혼합물 내로 혼입시킬 수 있다. 적합한 결합제에는, 전분, 젤라틴, 천연 당류, 예컨대 글루코오스 또는 베타-락토오스, 옥수수로부터 제조된 감미제, 천연 및 합성 고무, 예컨대 아카시아, 트래거캔스 또는 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등이 포함된다. 이러한 투약 형태에 사용되는 윤활제에는, 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨 등이 포함된다. 봉해제에는, 이에 제한되지는 않지만, 전분, 메틸셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 겜 등이 포함된다. 정제는 예를 들어, 분말 혼합물을 제조하고, 상기 혼합물을 과립화 또는 건식 압착하고, 윤활제 및 봉해제를 첨가하고 전체 혼합물을 압착하여 정제를 생성함으로써 제형화된다. 분말 혼합물은 적절한 방식으로 분쇄된 화합물을, 상기 기술한 바와 같은 희석제 또는 염기와, 및 임의로는 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴 또는 폴리비닐피롤리돈, 용해 지연제, 예컨대 파라핀, 흡수 촉진제, 예컨대 4 차 염, 및/또는 흡수제, 예컨대 벤토나이트, 카올린 또는 디칼슘 포스페이트와 혼합함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 이를 결합제, 예컨대 시럽, 전분 페이스트 (paste), 아카디아 점액 또는 셀룰로오스 또는 중합체 물질의 용액으로 적시고, 체 (sieve) 를 통해 압착시킴으로써 과립화될 수 있다. 과립화에 대한 대안법으로서, 분말 혼합물을 타정기에 통과시킴으로써, 분열되어 과립을 형성하는 비균질한 형상의 덩어리를 생성할 수 있다. 정제 구조 금형에 달라붙는 것을 방지하기 위해 스테아르산, 스테아레이트 염, 탈크 또는 광유를 첨가하여 상기 과립을 윤활시킬 수 있다. 그 후 윤활된 혼합물을 압착하여 정제를 생성한다. 또한 본 발명에 따른 화합물을 자유롭게 흐르는 불활성 부형제와 조합한 후, 과립화 또는 건식 압착 단계를 수행하지 않고 직접 압착시켜 정제를 생성한다. 셸락 (shellac) 밀봉층으로 이루어진 투명 또는 불투명 보호층, 당 또는 중합체 물질층 및 왁스의 광택층이 존재할 수 있다. 상이한 투약 단위 간의 구별이 가능하도록 상기 코팅에 염료를 첨가할 수 있다.

[0168] 경구용 액체, 예컨대 용액, 시럽 및 엘릭시르 (elixir) 는, 주어진 양이 미리 한정된 양의 화합물을 포함하도록 하는 투약 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽은, 상기 화합물을 적합한 향미제와 함께 수용액 중에 용해시킴으로써 제조될 수 있고, 엘릭시르는 무독성 알코올계 비히클 (vehicle) 을 사용하여 제조된다. 현탁액은, 상기 화합물을 무독성 비히클에 분산시킴으로써 제형화될 수 있다. 가용화제 및 에멀전화제, 예컨대 에톡실화 이소스테아릴 알코올 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 방부제, 향미 첨가제, 예컨대 박하 오일 또는 천연 감미제 또는 사카린, 또는 기타 인공 감미제 등을 마찬가지로 첨가할 수 있다.

[0169] 경구 투여용 투여 단위 제형물은 바람직하다면, 마이크로캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 상기 제형물은 또한 방출이 연장 또는 지연되는 방식으로, 예컨대 미립자 물질을 중합체, 왁스 등으로 코팅하거나 이에 함침시킴으로써 제조될 수 있다.

[0170] 식 I 의 화합물 및 이의 염, 호변체 및 입체이성질체는 또한 리포솜 전달 시스템 형태, 예컨대 소형 단일 라멜라 (unilamellar) 소포, 대형 단일 라멜라 소포 및 다중 라멜라 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

[0171] 식 I 의 화합물 및 이의 염, 호변체 및 입체이성질체는 또한, 상기 화합물 분자가 커플링 (coupling) 되는 개개의 담체로서 모노클로날 항체를 사용하여 전달될 수 있다. 상기 화합물은 또한 표적화된 약제 담체로서 가용성 중합체에 커플링될 수 있다. 이러한 중합체에는, 팔미토일 라디칼로 치환된, 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미도페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미도페놀 또는 폴리에틸렌 옥사이드 폴리리신이 포함될 수 있다. 상기 화합물은 또한 약제의 제어된 방출을 달성하기에 적합한 생분해성 중

합체 부류, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리-엡실론-카프로락톤, 폴리히드록시부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드록시피란, 폴리스시아노아크릴레이트, 및 히드로겔의 가교 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다.

- [0172] 경피 투여에 적합한 약학적 제형물은 수용자의 표피와 연장되고 밀접한 접촉을 위해 독립적인 첩부제로서 투여될 수 있다. 따라서, 활성 성분은 예를 들어, 문헌 [Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)] 에서 일반적인 용어로 기술된 전리요법에 의해 첩부제로부터 전달될 수 있다.
- [0173] 국소 투여에 적합한 약학적 화합물은 연고, 크림, 현탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제형화될 수 있다.
- [0174] 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 치료를 위해, 제형물은 바람직하게는 국소 연고 또는 크림으로서 적용된다. 연고를 생성하기 위한 제형물의 경우, 활성 성분은 파라핀계 또는 수혼화성 크림 베이스 중 어느 하나와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 제형화되어 수중유 크림 베이스 또는 유중수 베이스와의 크림을 생성할 수 있다.
- [0175] 눈에 국소 적용하기에 적합한 약학적 제형물에는, 활성 성분이 적합한 담체, 특히 수성 용매에 용해 또는 현탁된 점안액이 포함된다.
- [0176] 입에 국소 적용하기에 적합한 약학적 제형물에는, 마름모꼴정제 (lozenge), 향정 및 구강세정제 (mouthwash) 가 포함된다.
- [0177] 직장내 투여에 적합한 약학적 제형물은 좌제 또는 관장제 형태로 투여될 수 있다.
- [0178] 담체 물질이 고체인 비강내 투여에 적합한 약학적 제형물은, 코담배 (snuff) 가 흡입되는 방식으로, 즉, 코에 가까이 놓여진 분말을 함유하는 용기로부터 비강내 경로에 의해 빠르게 흡입함으로써 투여되는, 입자 크기가 20 ~ 500 마이크론 범위인 조분 (coarse powder) 을 포함한다. 담체 물질로서의 액체와 함께 비강내 스프레이 또는 점비약으로서 투여하기에 적합한 제형물은 물 또는 오일 중의 활성 성분 용액을 포함한다.
- [0179] 흡입 투여에 적합한 약학적 제형물은, 에어로졸, 분무기 또는 취입기를 갖는 다양한 유형의 가압 디스펜서에 의해 생성될 수 있는 미립자 먼지 또는 미스트를 포함한다.
- [0180] 질내 투여에 적합한 약학적 제형물은 페서리 (pessary), 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 (foam) 또는 스프레이 제형물로서 투여될 수 있다.
- [0181] 비경구 투여에 적합한 약학적 제형물에는, 제형물이 치료될 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 항산화제, 완충제, 정균제 (bacteriostatic) 및 용질을 포함하는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 현탁 매질 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액이 포함된다. 상기 제형물은 단일 투여량 또는 다중 투여량 용기, 예를 들어 밀폐된 앰플 및 바이알로 투여될 수 있으며, 냉동 건조 (동결건조) 상태로 보관될 수 있어, 사용 직전에 멸균 담체 액체, 예를 들어 주사용수를 첨가하기만 하면 된다. 레시피에 따라 제조되는 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0182] 상기 구체적으로 언급된 구성성분에 부가하여, 상기 제형물들은 또한 특정 유형의 제형물에 대해 당 분야에서 통상적인 기타 시약을 포함할 수 있음은 말할 것도 없다; 따라서, 예를 들어, 경구 투여에 적합한 제형물은 향미제를 포함할 수 있다.
- [0183] 식 I 의 화합물의 치료적 유효량은 예를 들어, 동물의 연령 및 체중, 치료가 필요한 정확한 질환 상태, 및 그의 경중도, 제형물의 성질 및 투여 방법을 포함하는 다수의 인자에 따라 달라지며, 궁극적으로는 치료의 또는 치료수의사에 의해 결정된다. 그러나, 종양 성장의 치료를 위한 본 발명에 따른 화합물의 유효량은 일반적으로 하루에 수용자 (포유류) 의 체중 1 kg 당 0.1 내지 100 mg, 특히 전형적으로는 하루에 체중 1 kg 당 1 내지 10 mg 범위이다. 따라서, 체중이 70 kg 인 성체 포유류에 대한 1 일 당 실제량은 통상적으로 70 내지 700 mg 인 반면에, 이 양은 1 일 당 단일 투여량으로서, 또는 통상적으로는 총 1 일 투여량이 동일해지도록 1 일 당 부분 투여량의 연속으로 (예컨대, 2, 3, 4, 5 또는 6 회) 투여될 수 있다. 이의 염 또는 용매화물 또는 생리적으로 기능적인 유도체의 유효량은 그 자체로 본 발명에 따른 화합물의 유효량의 분율로서 결정될 수 있다. 유사한 투여량이 상기 언급된 다른 상태의 치료에 적합한 것으로 추정될 수 있다.
- [0184] 본 발명은 또한 적어도 하나의 식 I 의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체 (이들 모든 비율의 혼합물을 포함함), 및 적어도 하나의 추가 약제 활성 성분을 포함하는 약제에 관한 것이

다.

[0185] 본 발명은 또한 하기의 개별 팩으로 이루어진 세트 (키트) 에 관한 것이다:

[0186] (a) 유효량의 식 I 의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및

[0187] (b) 유효량의 추가 약제 활성 성분.

[0188] 상기 세트는 적합한 용기, 예컨대 박스, 개별 병, 백 (bag) 또는 앰플을 포함한다. 상기 세트는, 예를 들어, 따로 따로의 앰플들을 포함할 수 있는데, 그 각각은 유효량의 식 I 의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체 및 이들의 모든 비율의 혼합물, 및 유효량의 용해된 또는 냉동건조된 형태의 추가적인 약제 활성 성분을 포함한다.

[0189] **용도**

[0190] 본 화합물은 티로신 키나아제로 유도되는 질환 치료에서 포유류, 특히 인간을 위한 약학적 활성 성분으로서 적합하다. 이들 질환에는 종양 세포의 증식, 고형 종양의 성장을 촉진하는 병리학적 신생혈관증식 (또는 혈관 신생), 안구 신생혈관증식 (당뇨망막병증, 연령-유도성 황반변성 등) 및 염증 (건선, 류마티스 관절염 등) 이 포함된다.

[0191] 본 발명은 암 치료 또는 예방용 약제 제조를 위한 식 I 의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 용도를 포함한다. 치료를 위한 바람직한 암종은 뇌 암종, 비뇨기관 암종, 림프계 암종, 위 암종, 후두 암종 및 폐 암종 군으로부터 기원한다. 바람직한 형태의 암의 추가 군은 단구성 백혈병, 폐 선 암종, 소세포 폐암종, 췌장 암, 아교모세포종 및 유방 암종이다.

[0192] 또한 혈관신생이 포함되는 질환의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 본 발명에 따른 청구항 제 1 항에 따른 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 용도도 포함된다.

[0193] 혈관신생이 포함되는 그러한 질환은 안구 질환, 예컨대 망막혈관신생, 당뇨망막병증, 연령-유도성 황반변성 등이 있다.

[0194] 염증성 질환의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 식 I 의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 용도도 또한 본 발명의 범주 내에 속한다. 그러한 염증성 질환의 예에는 류마티스 관절염, 건선, 접촉 피부염, 지연형 과민반응 등이 포함된다.

[0195] 또한 포유류에서 티로신 키나아제로 유도되는 질환 또는 티로신 키나아제로 유도되는 병태의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 식 I 의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 용도가 포함되는데, 여기서 이러한 방법으로 치료학적 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 상기 치료를 필요로 하는 병에 걸린 포유류에 투여된다.

[0196] 치료적 양이란 특정 질환에 따라 가변적이며 과도한 노력 없이도 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0197] 본 발명은 또한 망막 혈관신생의 치료 또는 예방용 약제 제조를 위한 식 I 의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 용도가 포함된다.

[0198] 안구 질환, 예컨대 당뇨망막병증 및 연령 유도성 황반변성의 치료 또는 예방 방법도 마찬가지로 본 발명의 한 부분이다. 류마티스 관절염, 건선, 접촉 피부염 및 지연형 과민반응과 같은 염증성 질환의 치료 또는 예방을 위한 용도 뿐만 아니라 골육종, 골관절염 및 구루병 군으로부터의 골 병상 치료 또는 예방 용도도 마찬가지로 본 발명의 범주에 속한다.

[0199] 표현 "티로신 키나아제로 유도되는 질환 또는 병태" 란 하나 이상의 티로신 키나아제의 활성화에 좌우되는 병리학 적 상태를 일컫는다. 티로신 키나아제는 직간접적으로 증식, 부착 및 이동 및 분화를 포함하는 각종 세포 활성의 신호 전달 경로에 참여한다. 티로신 키나아제 활성화와 연관된 질환에는 종양 세포의 증식, 고형 종양의 성장을 촉진하는 병리학적 신생혈관증식, 안구 신생혈관증식 (당뇨망막병증, 연령-유도성 황반변성 등) 및 염증 (건선, 류마티스 관절염 등) 이 포함된다.

[0200] 식 I 의 화합물은 암, 특히 급속히 자라는 종양의 치료를 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0201] 따라서 본 발명은 키나아제 신호 전달의 억제, 조절 및/또는 조절이 역할을 하는 질환 치료용 약제 제조를 위한 식 I 의 화합물 및 이의 약학적으로 이용가능한 염, 호변체 및 입체이성질체, 및 이들의 모든 비율의 혼합물의

용도에 관한 것이다.

- [0202] 본원에서는 Met 키나아제가 바람직하다.
- [0203] 청구항 제 1 항에 따른 화합물에 의한 티로신 키나아제의 억제에 영향받는 질환 치료용 약제 제조를 위한, 식 I 의 화합물, 및 이의 약학적으로 이용가능한 유도체, 용매화물 및 입체이성질체 및 이들 모든 비율의 혼합물의 용도가 바람직하다.
- [0204] 청구항 제 1 항에 따른 화합물에 의한 Met 키나아제의 억제에 영향받는 질환 치료용 약제 제조를 위한 용도가 특히 바람직하다.
- [0205] 질환이 고형 종양인 질환 치료를 위한 용도가 특히 바람직하다.
- [0206] 고형 종양은 바람직하게는 폐, 편평 상피, 방광, 위, 신장, 두경부, 식도, 자궁경부, 갑상선, 장, 간, 뇌, 전립선, 비뇨기관, 림프계, 위 및/또는 후두의 종양 군으로부터 선택된다.
- [0207] 나아가 고형 종양은 바람직하게는 폐 선암종, 소세포 폐 암종, 췌장 암, 아교모세포종, 결장 암종 및 유방 암종 군으로부터 선택된다.
- [0208] 혈액 및 면역계 종양의 치료, 바람직하게는 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병 및/또는 만성 림프성 백혈병 군으로부터 선택된 종양 치료를 위한 용도가 바람직하다.
- [0209] 개시된 식 I 의 화합물은 항암제를 포함하는 다른 공지된 치료제와 병용 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항암제"는 암 치료를 목적으로 암환자에게 투여되는 임의의 약제에 관한 것이다.
- [0210] 본원에서 정의된 항암 치료는 단독 치료로서 적용될 수 있거나 또는 본 발명의 화합물에 더해 종래의 수술 또는 방사선치료 또는 화학요법이 포함될 수 있다. 그러한 화학요법은 하기 항종양제의 카테고리 중 하나 이상을 포함할 수 있다:
- [0211] (i) 의학 종양학에서 사용되는 바와 같은 항증식제/항신생물제/DNA-손상제 및 이의 조합, 예컨대 알킬화 제제 (예를 들어, 시스-플라틴 (cis-platin), 카르보플라틴 (carboplatin), 시클로포스파미드 (cyclophosphamide), 질소 머스타드 (nitrogen mustard), 멜팔란 (melphalan), 클로로암부실 (chloroambucil), 부술판 (busulphan) 및 니트로소우레아 (nitrosourea)); 항대사제 (예를 들어, 항폴린산제 (antifolate), 예컨대 플루오로피리미딘 (fluoropyrimidine), 예컨대 5-플루오로우라실 (5-fluorouracil) 및 테가푸르 (tegafur), 랄티트렉세드 (raltitrexed), 메토틱렉세이트 (methotrexate), 사이토신 아라비노사이드 (cytosine arabinoside), 히드록시우레아 (hydroxyurea) 및 겐시타빈 (gemcitabine)); 항종양 항생제 (예를 들어 안트라사이클린 (anthracycline), 예컨대 아드리아마이신 (adriamycin), 블레오마이신 (bleomycin), 독소루비신 (doxorubicin), 다우노마이신 (daunomycin), 에피루비신 (epirubicin), 이다루비신 (idarubicin), 미토마이신-C (mitomycin-C), 닥티노마이신 (dactinomycin) 및 미트라마이신 (mithramycin); 세포분열 저해제 (예를 들어 빈카 알칼로이드 (vinca alkaloid), 예컨대 빈크리스틴 (vincristine), 빈블라스틴 (vinblastine), 빈데신 (vindesine) 및 빈노렐빈 (vinorelbine), 및 탁소이드 (taxoid), 예컨대 탁솔 (taxol) 및 탁소테레 (taxotere)); 국소이성화효소 억제제 (예를 들어 에피도도필로톡신 (epipodophyllotoxin), 예컨대 에토포시드 (etoposide) 및 테니포시드 (teniposide), 암사크린 (amsacrine), 토포테칸 (topotecan), 이리노테칸 (irinotecan) 및 캄프토테신 (camptothecin) 및 세포분화제 (예를 들어 올-트랜스-레티노산 (all-trans-retinoic acid), 13-시스-레티노산 및 펜레티나이드(fenretinide));
- [0212] (ii) 세포증식 억제제, 예컨대 항에스트로겐 (예를 들어 타목시펜 (tamoxifen), 토레미펜 (toremifene), 랄록시펜 (raloxifene), 드롤록시펜 (droloxifene) 및 요오독시펜 (iodoxyfene)), 에스트로겐 수용체 하향조절제 (예를 들어 풀베스트란트 (fulvestrant)), 항남성호르몬 (예를 들어 비칼루타미드 (bicalutamide), 플루타미드 (flutamide), 닐루타미드 (nilutamide) 및 시프로테론 아세테이트 (cyproterone acetate)), LHRH 안타고니스트 또는 LHRH 아고니스트 (예를 들어 고세렐린 (goserelin), 류프로렐린 (leuprorelin) 및 부세렐린 (buserelin)), 프로게스테론 (예를 들어 메게스트롤 아세테이트 (megestrol acetate)), 아로마타아제 억제제 (예를 들어 아나스트로졸 (anastrozole), 레트로졸 (letrozole), 보라졸 (vorazole) 및 엑세메스탄 (exemestane)) 및 피나스테리드 (finasteride) 와 같은 5 α -환원효소 억제제;
- [0213] (iii) 암 세포 침투를 억제하는 제제 (예를 들어 금속단백질분해효소 억제제, 예컨대 마리마스타트 (marimastat), 및 우로키나아제 플라스미노겐 활성화제 수용체 작용 억제제);

- [0214] (iv) 성장 인자 기능 억제제, 예를 들어 그러한 억제제는 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체 (예를 들어, 항-erbB2 항체 트라스투주마브 (trastuzumab) [HerceptinTM] 및 항-erbB1 항체 세툽시마브 (cetuximab) [C225]), 파르네실 전이효소 억제제, 티로신 키나아제 억제제 및 세린/트레오닌 키나아제 억제제, 예를 들어 표피 성장 인자 패밀리에 억제제 (예를 들어 EGFR 패밀리에 티로신 키나아제 억제제, 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시) 퀴나졸린-4-아민 (게피티닙 (gefitinib), AZD1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스 (2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (에르로티닙 (erlotinib), OSI-774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노-프로폭시)-퀴나졸린-4-아민 (CI 1033)), 예를 들어 혈소판-유래 성장 인자 패밀리에 억제제 및 예를 들어 간세포 성장 인자 패밀리에 억제제를 포함함;
- [0215] (v) 항혈관형성제, 예컨대 혈관내피 성장인자 효과를 억제하는 것, (예를 들어 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주마브 (bevacizumab) [AvastinTM], 국제 특허 출원 WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 및 WO 98/13354 에 개시된 것과 같은 화합물) 및 기타 메커니즘에 의해 작용하는 화합물 (예를 들어 리노미드 (linomide), 인테그린 $\alpha v \beta 3$ 작용 억제제 및 혈관생성억제인자);
- [0216] (vi) 혈관 손상제 (vessel-damaging agent), 예컨대 콤브레타스타틴 (combretastatin) A4 및 국제 특허 출원 WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 및 WO 02/08213 에 개시된 화합물;
- [0217] (vii) 안티센스 요법, 예를 들어 상기에서 열거한 표적물을 향하는 것, 예컨대 ISIS 2503, 항-Ras 안티센스;
- [0218] (viii) 유전자 요법 접근법, 예를 들어, 이상 (aberrant) 유전자 대체를 위한 접근법, 예컨대 이상 p53 또는 이상 BRCA1 또는 BRCA2, GDEPT (유전자-지향 효소 프로드러그 요법) 접근법, 예컨대 사이토신 디아미나아제, 티미딘 키나아제 또는 박테리아 니트로리덕타아제 효소를 이용하는 것, 및 화학요법 또는 방사선치료에 환자의 내성을 증가시키는 접근법, 예컨대 다중-약물 저항 유전자 요법 포함; 및
- [0219] (ix) 면역요법 접근법, 예를 들어, 인터루킨 2, 인터루킨 4 또는 과립구 대식세포 집락 자극인자와 같은 사이토키닌으로의 트랜스펙션과 같은 환자 종양 세포의 면역원성 증가를 위한 생체의 및 생체내 접근법, T-세포 무반응 감소를 위한 접근법, 사이토킨-트랜스펙션된 수지상 세포와 같은 트랜스펙션된 면역 세포를 이용한 접근법, 사이토킨-트랜스펙션된 종양 세포주를 이용한 접근법 및 항 이디오타입 항체를 이용한 접근법 포함.
- [0220] 하기 표 1 로부터의 약제는 바람직하게, 그러나 배타적이지 않게, 식 I 의 화합물과 조합된다.

표 1

알킬화 제제	Cyclophosphamide	Lomustine
	Busulfan	Procarbazine
	Ifosfamide	Altretamine
	Melphalan	Estramustine phosphate
	Hexamethylmelamine	Mechloroethamine
	Thiotepa	Streptozocin
	Chloroambucil	Temozolomide
	Dacarbazine	Semustine
	Carmustine	
백금 제제	Cisplatin	Carboplatin
	Oxaliplatin	ZD-0473 (AnorMED)
	Spiroplatin	Lobaplatin (Aetema)
	Carboxyphthalatoplatinum	Satraplatin (Johnson
	Tetraplatin	Matthey)
	Ormiplatin	BBR-3464
	Iproplatin	(Hoffmann-La Roche)
		SM-11355 (Sumitomo)
항대사제		AP-5280 (Access)
	Azacytidine	Tomudex
	Gemcitabine	Trimetrexate
	Capecitabine	Deoxycoformycin
	5-Fluorouracil	Fludarabine
	Floxuridine	Pentostatin
	2-Chlorodesoxyadenosine	Raltitrexed
	6-Mercaptopurine	Hydroxyurea
	6-Thioguanine	Decitabine (SuperGen)
	Cytarabine	Clofarabine (Bioenvision)
	2-Fluordesoxycytidine	Irofulven (MGI Pharrna)
	Methotrexate	DMDC (Hoffmann-La
	Idatrexate	Roche)
		Ethynylcytidine (Taiho)
	Amsacrine	Rubitecan (SuperGen)

[0221]

국소이성화효소 억제제	Epirubicin	Exatecan	mesylate
	Etoposide	(Daiichi)	
	Teniposide	또는 Quinamed (ChemGenex)	
	mitoxantrone	Gimatecan (Sigma- Tau)	
	Irinotecan (CPT-11)	Diflomotecan (Beaufour-	
	7-에틸-10- 히드록시캄프토	Ipsen)	
	테신	TAS-103 (Taiho)	
	Topotecan	Elsamitrucin (Spectrum)	
	Dexrazoxanet	J-107088 (Merck & Co)	
	(TopoTarget)	BNP-1350 (BioNumerik)	
	Pixantrone (Novuspharrna)	CKD-602 (Chong Kun	
	Rebeccamycin 동족체	Dang)	
	(Exelixis)	KW-2170 (Kyowa Hakko)	
	BBR-3576 (Novuspharrna)		
항종양 항생제	Dactinomycin (Actinomycin	Amonafide	
	D)	Azonafide	
	Doxorubicin (Adriamycin)	Anthrapyrazole	
	Deoxyrubicin	Oxantrazole	
	Valrubicin	Losoxantrone	
	Daunorubicin (Daunomycin)	Bleomycin	sulfate
	Epirubicin	(Blenoxan)	
	Therarubicin	Bleomycinic acid	
	Idarubicin	Bleomycin A	
	Rubidazon	Bleomycin B	
	Plicamycinp	Mitomycin C	
	Porfiromycin	MEN-10755 (Menarini)	
	Cyanomorpholinodoxo-	GPX-100	(Gem
	rubicin	Pharmaceuticals)	
	Mitoxantron (Novantron)		
세포 분열 저해제	Paclitaxel	SB	408075
	Docetaxel	(GlaxoSmithKline)	
	Colchicine	E7010 (Abbott)	
	Vinblastine	PG-TXL	(Cell
	Vincristine	Therapeutics)	

[0222]

	Vinorelbine	IDN 5109 (Bayer)
	Vindesine	A 105972 (Abbott)
	Dolastatin 10 (NCI)	A 204197 (Abbott)
	Rhizoxin (Fujisawa)	LU 223651 (BASF)
	Mivobulin (Warner-Lambert)	D 24851 (ASTA Medica)
	Cemadotin (BASF)	ER-86526 (Eisai)
	RPR 109881A (Aventis)	Combretastatin A4 (BMS)
	TXD 258 (Aventis)	Isohomohalichondrin-B (PharmaMar)
	Epothilone B (Novartis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	T 900607 (Tularik)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	T 138067 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	Cryptophycin 52 (Eli Lilly)	IDN-5109 (Indena)
	Vinflunine (Fabre)	AVLB (Prescient)
	Auristatin PE (Teikoku Hormone)	NeuroPharma)
	BMS 247550 (BMS)	Azaepothilon B (BMS)
	BMS 184476 (BMS)	BNP- 7787 (BioNumerik)
	BMS 188797 (BMS)	CA-4-프로트레그 (OXiGENE)
	Taxoprexin (Protarga)	Dolastatin-10 (NrH)
		CA-4 (OXiGENE)
아로마타아제 억제제	Aminoglutethimide	Exemestan
	Letrozole	Atamestan (BioMedicines)
	Anastrozole	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestan	
타미딜레이트 합성 효소 억제제	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	Cofactor™ (BioKeys)
DNA 안타고니스트	Trabectedin (PharmaMar)	Mafosfamide (Baxter International)
	Glufosfamide (Baxter International)	Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals)
	Albumin + 32P (동위원소 용액)	O6-benzylguanine
	Thymectacin (NewBiotics)	(Paligent)

[0223]

	Edotreotid (Novartis)	
파네실 전이효소 억제제	Arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillyl alcohol (DOR BioPharma)
펙프 억제제	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar trihydrochloride (Eli Lilly) Biricodar dicitrate (Vertex)
히스톤 아세틸 전이효소 억제제	Tacedinaline (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethyl butyrate (Titan) Depsipeptide (Fujisawa)
금속단백질분해효소 억제제	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
리보뉴클레오시드 환원효소 억제제	Marimastat (British Biotech) Gallium maltolate (Titan) Triapin (Vion)	Tezacitabine (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-알파 아고니스트/안타고니스트	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
엔도텔린-A 수용체 안타고니스트	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
레티노산수용체 아고니스트	Fenretinide (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
면역조절물질	인터페론 Oncophage (Antigenics)	Dexosome 치료 (Anosys) Pentrix (Australian Cancer

[0224]

	GMK (Progenics) 선암종 백신 (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax 백신 (CTL Immuno) 흑색종 백신 (CTL Immuno) p21-RAS 백신 (GemVax)	Technology) JSF-154 (Tragen) 암 백신 (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
호르몬 및 안티호르몬 제제	Oestrogens Conjugated oestrogens Ethinylloestradiol Chlorotrianisene Idenestrol Hydroxyprogesterone caproate Medroxyprogesterone Testosterone Testosterone propionate Fluoxymesterone Methyltestosterone Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethasone	Prednisone Methylprednisolone Prednisolone Aminoglutethimide Leuprolide Goserelin Leuporelin Bicalutamide Flutamide Octreotide Nilutamide Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyoestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
광역학 제제	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbide (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
티로신 키나아제 억제제	Imatinib (Novartis) Leflunomide(Sugen/Pharma	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon)

[0225]

	cia) CEP-751 (Cephalon) ZD1839 (AstraZeneca) MLN518 (Millenium) Erlotinib (Oncogene PKC412 (Novartis) Science) Phenoxodiol O Canertjnib (Pfizer) Trastuzumab (Genentech) Squalamine (Genaera) C225 (ImClone) SU5416 (Pharmacia) rhu-Mab (Genentech) SU6668 (Pharmacia) MDX-H210 (Medarex) ZD4190 (AstraZeneca) 2C4 (Genentech) ZD6474 (AstraZeneca) MDX-447 (Medarex) Vatalanib (Novartis) ABX-EGF (Abgenix) PKI166 (Novartis) IMC-1C11 (ImClone) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)
각종 제제	SR-27897 (CCK-A 억제제, BCX-1777 (PNP 억제제, Sanofi-Synthelabo) BioCryst) Tocladesine (사이클릭 Ranpirnase (리보뉴클리아제 AMP 아고니스트, 촉진제, Alfacell) Ribapharm) Galarubicin (RNA 합성 억 Alvocidib (CDK 억제제, 제제, Dong-A) Aventis) Tirapazamine (환원제, SRI CV-247 (COX-2 억제제, International) Ivy Medical) N-Acetylcysteine (환원제, P54 (COX-2 억제제, Zambon) Phytopharm) R-Flurbiprofen (NF- CapCell™ (CYP450 촉진제, kappaB 억제제, Encore) Bavarian Nordic) 3CPA (NF-kappaB 억제제, GCS-IOO (gal3 안타고니스트 Active Biotech) 트, GlycoGenesys) Seocalcitol (비타민 D 수용 G17DT 면역원 (가스트린 제 아고니스트, Leo) 억제제, Aphton) 131-I-TM-601 (DNA 안타 Efaproxiral (산소공급제, 고니스트, TransMolecular) Allos Therapeutics) Eflornithin (ODC 억제제, PI-88 (해파라나아제 억제 ILEX Oncology) 제, Progen) Minodronic acid (파골세포

[0226]

Tesmilifen (히스타민 안타 억제제, Yamanouchi)	Indisulam (p53 촉진제, YM BioSciences)
히스타민 (히스타민 H2 수용체 억제제, Eisai)	Aplidin (PPT 억제제, Tiazofurin (IMPDH 억제제, PharmaMar)
Ribapharm)	Rituximab (CD20 항체, Cilengitide (인테그린 안타 촉진제, Merck KGaA)
Gemtuzumab (CD33 항체, SR-31747 (IL-1 안타고니스트, Sanofi-Synthelabo)	PG2 (조혈세포 프로모터, CCI-779 (mTOR 키나아제 억제제, Wyeth)
Immunol TM (트리클로산 구 Exisulind (PDE-V 억제제, Cell Pathways)	Triacetyluridine(우리딘 프 CP-461 (PDE-V 억제제, Cell Pathways)
SN-4071 (육종 억제제, AG-2037 (GART 억제제, Pfizer)	Signature BioScience)
TransMID-107 TM (항독소, WX-UK1 (플라스미노겐 활성제 억제제, Willex)	PCK-3145 (세포자멸 프로모터, PBI-1402 (PMN 촉진제, ProMetic LifeSciences)
Doranidazole (세포자멸 프 Bortezomib (프로테아좀 억제제, Millennium)	CHS-828 (세포독성제, Leo)
SRL-172 (T-cell 촉진제, SR Pharma)	트랜스-레티닌산 (분화제, NIH)
TLK-286 (글루타티온-S 전 이효소 억제제, Telik)	MX6 (세포자멸 프로모터, MAXIA)
PT-100 (성장 인자 아고니스트, Point Therapeutics)	Apomine (세포자멸 프로모터, ILEX Oncology)
Midostaurin (PKC 억제제, Novartis)	Urocidin (세포자멸 프로모터, Bioniche)
Bryostatin-1 (PKC 촉진제, GPC Biotech)	Ro-31-7453 (세포자멸 프로모터, La Roche)
CDA-II (세포자멸 프로모터, Everlife)	Brostallicin (세포자멸 프로모터, Pharmacia)
SDX-101 (세포자멸 프로모터, Salmedix)	
Ceflatonin (세포자멸 프로모터, ChemGenex)	

[0227]

알킬화 제제	Cyclophosphamide	Lomustine
	Busulfan	Procarbazine
	Ifosfamide	Altretamine
	Melphalan	Estramustine phosphate
	Hexamethylmelamine	Mechloroethamine
	Thiotepa	Streptozocin
	Chloroambucil	Temozolomide
	Dacarbazine	Semustine
	Carmustine	
백금 제제	Cisplatin	Carboplatin
	Oxaliplatin	ZD-0473 (AnorMED)
	Spiroplatin	Lobaplatin (Aetema)
	Carboxyphthalatoplatinum	Satraplatin (Johnson Matthey)
	Tetraplatin	
	Orniplatin	BBR-3464
	Iproplatin	(Hoffmann-La Roche)
		SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
항대사제	Azacytidine	Tomudex
	Gemcitabine	Trimetrexate
	Capecitabine	Deoxycoformycin
	5-Fluorouracil	Fludarabine
	Floxuridine	Pentostatin
	2-Chlorodesoxyadenosine	Raltitrexed
	6-Mercaptopurine	Hydroxyurea
	6-Thioguanine	Decitabine (SuperGen)
	Cytarabine	Clofarabine (Bioenvision)
	2-Fluordesoxycytidine	Irofulven (MGI Pharrna)
	Methotrexate	DMDC (Hoffmann-La Roche)
	Idatrexate	Ethynylcytidine (Taiho)
	Amsacrine	Rubitecan (SuperGen)

[0228]

국소이성화효소 억제제	Epirubicin	Exatecan	mesylate
	Etoposide	(Daiichi)	
	Teniposide	또는 Quinamed (ChemGenex)	
	mitoxantrone	Gimatecan (Sigma- Tau)	
	Irinotecan (CPT-11)	Diflomotecan (Beaufour-	
	7-에틸-10- 히드록시캄프토	Ipsen)	
	테신	TAS-103 (Taiho)	
	Topotecan	Elsamitrucin (Spectrum)	
	Dexrazoxanet	J-107088 (Merck & Co)	
	(TopoTarget)	BNP-1350 (BioNumerik)	
	Pixantrone (Novuspharrna)	CKD-602 (Chong Kun	
	Rebeccamycin 동족체	Dang)	
	(Exelixis)	KW-2170 (Kyowa Hakko)	
	BBR-3576 (Novuspharrna)		
항종양 항생제	Dactinomycin (Actinomycin D)	Amonafide	
		Azonafide	
	Doxorubicin (Adriamycin)	Anthrapyrazole	
	Deoxyrubicin	Oxantrazole	
	Valrubicin	Losoxantrone	
	Daunorubicin (Daunomycin)	Bleomycin	sulfate
	Epirubicin	(Blenoxan)	
	Therarubicin	Bleomycinic acid	
	Idarubicin	Bleomycin A	
	Rubidazon	Bleomycin B	
	Plicamycinp	Mitomycin C	
	Porfiromycin	MEN-10755 (Menarini)	
	Cyanomorpholinodoxo- rubicin	GPX-100 (Gem	
	Mitoxantron (Novantron)	Pharmaceuticals)	
세포 분열 저해제	Paclitaxel	SB	408075
	Docetaxel	(GlaxoSmithKline)	
	Colchicine	E7010 (Abbott)	
	Vinblastine	PG-TXL	(Cell
	Vincristine	Therapeutics)	

[0229]

	Vinorelbine	IDN 5109 (Bayer)
	Vindesine	A 105972 (Abbott)
	Dolastatin 10 (NCI)	A 204197 (Abbott)
	Rhizoxin (Fujisawa)	LU 223651 (BASF)
	Mivobulin (Warner-Lambert)	D 24851 (ASTA Medica)
	Cemadotin (BASF)	ER-86526 (Eisai)
	RPR 109881A (Aventis)	Combretastatin A4 (BMS)
	TXD 258 (Aventis)	Isohomohalichondrin-B (PharmaMar)
	Epothilone B (Novartis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	T 900607 (Tularik)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	T 138067 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	Cryptophycin 52 (Eli Lilly)	IDN-5109 (Indena)
	Vinflunine (Fabre)	AVLB (Prescient)
	Auristatin PE (Teikoku Hormone)	NeuroPharma)
	BMS 247550 (BMS)	Azaepothilon B (BMS)
	BMS 184476 (BMS)	BNP- 7787 (BioNumerik)
	BMS 188797 (BMS)	CA-4-프로트레그 (OXiGENE)
	Taxoprexin (Protarga)	Dolastatin-10 (NrH)
		CA-4 (OXiGENE)
아로마타아제 억제제	Aminoglutethimide	Exemestan
	Letrozole	Atamestan (BioMedicines)
	Anastrozole	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestan	
타미딜레이트 합성 효소 억제제	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	Cofactor™ (BioKeys)
DNA 안타고니스트	Trabectedin (PharmaMar)	Mafosfamide (Baxter International)
	Glufosfamide (Baxter International)	Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals)
	Albumin + 32P (동위원소 용액)	O6-benzylguanine
	Thymectacin (NewBiotics)	(Paligent)

[0230]

	Edotreotid (Novartis)	
파네실 전이효소 억제제	Arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillyl alcohol (DOR BioPharma)
펙프 억제제	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar trihydrochloride (Eli Lilly) Biricodar dicitrate (Vertex)
히스톤 아세틸 전이효소 억제제	Tacedinaline (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethyl butyrate (Titan) Depsipeptide (Fujisawa)
금속단백질분해효소 억제제	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
리보뉴클레오시드 환원효소 억제제	Marimastat (British Biotech) Gallium maltolate (Titan) Triapin (Vion)	Tezacitabine (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-알파 아고니스트/안타고니스트	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
엔도텔린-A 수용체 안타고니스트	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
레티노산수용체 아고니스트	Fenretinide (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
면역조절물질	인터페론 Oncophage (Antigenics)	Dexosome 치료 (Anosys) Pentrix (Australian Cancer

[0231]

	GMK (Progenics) 선암종 백신 (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax 백신 (CTL Immuno) 흑색종 백신 (CTL Immuno) p21-RAS 백신 (GemVax)	Technology) JSF-154 (Tragen) 암 백신 (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
호르몬 및 안티호르몬 제제	Oestrogens Conjugated oestrogens Ethinylloestradiol Chlorotrianisene Idenestrol Hydroxyprogesterone caproate Medroxyprogesterone Testosterone Testosterone propionate Fluoxymesterone Methyltestosterone Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethasone	Prednisone Methylprednisolone Prednisolone Aminoglutethimide Leuprolide Goserelin Leuporelin Bicalutamide Flutamide Octreotide Nilutamide Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyoestradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
광역학 제제	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
티로신 키나아제 억제제	Imatinib (Novartis) Leflunomide(Sugen/Pharma	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon)

[0232]

	cia)	CEP-751 (Cephalon)
	ZD1839 (AstraZeneca)	MLN518 (Millenium)
	Erlotinib (Oncogene Science)	PKC412 (Novartis)
	Canertjnib (Pfizer)	Phenoxodiol O
	Squalamine (Genaera)	Trastuzumab (Genentech)
	SU5416 (Pharmacia)	C225 (ImClone)
	SU6668 (Pharmacia)	rhu-Mab (Genentech)
	ZD4190 (AstraZeneca)	MDX-H210 (Medarex)
	ZD6474 (AstraZeneca)	2C4 (Genentech)
	Vatalanib (Novartis)	MDX-447 (Medarex)
	PKI166 (Novartis)	ABX-EGF (Abgenix)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	IMC-1C11 (ImClone)
	EKB-509 (Wyeth)	
	EKB-569 (Wyeth)	
각종 제제	SR-27897 (CCK-A 억제제, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (PNP 억제제, BioCryst)
	Tocladesine (사이클릭 AMP 아고니스트, Ribapharm)	Ranpirnase (리보뉴클리아제, Alfacell)
	Alvocidib (CDK 억제제, Aventis)	Galarubicin (RNA 합성 억제제, Dong-A)
	CV-247 (COX-2 억제제, Ivy Medical)	Tirapazamine (환원제, SRI International)
	P54 (COX-2 억제제, Phytopharm)	N-Acetylcysteine (환원제, Zambon)
	Bavarian Nordic	R-Flurbiprofen (NF-CapCell™ (CYP450 촉진제, kappaB 억제제, Encore)
	GCS-100 (gal3 안타고니스트, GlycoGenesys)	3CPA (NF-kappaB 억제제, Active Biotech)
	G17DT 면역원 (가스트린 억제제, Apton)	Seocalcitol (비타민 D 수용체 아고니스트, Leo)
	Efaproxiral (산소공급제, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (DNA 안타고니스트, TransMolecular)
	PI-88 (해파라나아제 억제제, Progen)	Eflornithin (ODC 억제제, ILEX Oncology)
		Minodronic acid (파골세포

[0233]

Tesmiflifen (히스타민 안타 억제제, Yamanouchi)	고니스트, YM BioSciences)	Indisulam (p53 촉진제, Eisai)
히스타민 (히스타민 H2 수 용제, Maxim)	Aplidin (PPT 억제제, Tiazofurin (IMPDH 억제제, PharmaMar)	Ribapharm)
Rituximab (CD20 항체, Cilengitide (인테그린 안타 고니스트, Merck KGaA)	Gemtuzumab (CD33 항체, SR-31747 (IL-1 안타고니 스트, Sanofi-Synthelabo)	PG2 (조혈세포 프로모터, CCI-779 (mTOR 키나아제 억제제, Wyeth)
Immunol TM (트리클로산 구 Exisulind (PDE-V 억제제, Cell Pathways)	Triacetyluridine(우리딘 프 CP-461 (PDE-V 억제제, Cell Pathways)	SN-4071 (육종 제제, AG-2037 (GART 억제제, Pfizer)
TransMID-107 TM (항독소, WX-UK1 (플라스미노겐 활 성제 억제제, Willex)	PCK-3145 (세포자멸 프 PBI-1402 (PMN 촉진제, ProMetic LifeSciences)	Doranidazole (세포자멸 프 Bortezomib (프로테아좀 억 제제, Millennium)
CHS-828 (세포독성제, Leo)	SRL-172 (T-cell 촉진제, SR Pharma)	트랜스-레티닌산 (분화제, NIH)
TLK-286 (글루타티온-S 전 이효소 억제제, Telik)	MX6 (세포자멸 프로모터, MAXIA)	PT-100 (성장 인자 아고니 스트, Point Therapeutics)
Apomine (세포자멸 프로모 터, ILEX Oncology)	Midostaurin (PKC 억제제, Novartis)	Urocin (세포자멸 프로모 터, Bioniche)
Bryostatin-1 (PKC 촉진제, GPC Biotech)	Ro-31-7453 (세포자멸 프 로모터, La Roche)	CDA-II (세포자멸 프로모터, Everlife)
Brostallicin (세포자멸 프로 모터, Pharmacia)	SDX-101 (세포자멸 프로모 터, Salmedix)	Ceflatonin (세포자멸 프로모 터, ChemGenex)

[0234]

[0235]

상기 유형의 병용 치료는 개개의 치료 성분을 동시, 순차 또는 개별 조제하는 것으로 달성될 수 있다. 이러한 유형의 조합 생성물은 본 발명에 따른 화합물을 활용한다.

[0236]

어세이

[0237]

실시예에서 기술한 식 I 의 화합물을 하기에서 설명하는 어세이로 테스트하여 이것이 키나아제 억제 활성을 가짐을 발견하였다. 다른 어세이는 문헌에 공지되어 있으며, 당업자는 용이하게 이를 수행할 수 있다 (참고, 예를 들어, Dhana-bal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

[0238]

Met 키나아제 활성도의 측정

[0239]

제조자의 자료 (Met, 활성, upstate, 카탈로그 번호 14-526) 에 따르면, Met 키나아제는 곤충 세포 (Sf21; S. frugiperda) 에서의 단백질 생성 및 바콜로바이러스 발현 벡터에서 "N-말단 6His-태깅된" 재조합 인간 단백질로서의 후속적 친화 크로마토그래피 정제를 목적으로 발현된다.

[0240]

키나아제 활성도는 각종 사용가능한 측정 시스템을 이용해 측정할 수 있다. 신틸레이션 근접 방법 (Sorg et

al., J. 의 Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), 플래쉬플레이트 방법 또는 필터 결합 테스트에서는, 방사성 표지된 ATP (^{32}P -ATP, ^{33}P -ATP) 를 이용해 기질인 단백질 또는 펩티드의 방사성 인산화를 측정한다. 억제제성 화합물이 존재하는 경우에는, 방사성 신호가 감소되어 검출될 수 있거나 또는 전혀 검출될 수 없다. 또한, 균일한 시간차 형광 공명 에너지 전이 (HTR-FRET) 및 형광편광 (FP) 기법을 어세이 방법으로 사용할 수 있다 (Sills et al., J. 의 Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

[0241] 기타 비방사능 ELISA 어세이 방법에서는 특히 포스포-항체 (phospho-AB) 를 이용한다. 포스포-항체는 오직 인산화된 기질에만 결합한다. 이러한 결합은 2 차 과산화효소-콘주게이션된 항체를 이용하는 화학발광을 통해 검출할 수 있다 (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

[0242] 플래쉬플레이트 방법 (Met 키나아제)

[0243] 사용된 테스트 플레이트는 Perkin Elmer 의 96-웰 Flashplate^R 마이크로티터 플레이트 (카탈로그 번호 SMP200) 이다. 하기에 설명되는 키나아제 반응의 구성요소를 어세이 플레이트로 피펫팅하였다. Met 키나아제 및 기질인 폴리 Ala-Glu-Lys-Tyr (pAGLT, 6:2:5:1) 를 3 시간 동안 실온에서 방사표지된 ^{33}P -ATP 와 함께 테스트 물질의 존재 또는 부재하에서 총부피 100 μl 로 인큐베이션한다. 반응을 150 μl 의 60 mM EDTA 용액을 이용해 종결한다. 추가 30 분 동안 실온에서 인큐베이션 후, 상층액을 흡입으로 여거하고, 웰을 매번 200 μl 의 0.9% NaCl 용액으로 3 회 세정한다. 신틸레이션 측정 기기 (Topcount NXT, Perkin-Elmer) 를 이용해 결합 방사성의 측정을 실시한다.

[0244] 사용된 최고조 값은 억제제가 없는 키나아제 반응에서다. 이는 약 6000-9000 cpm 범위여야 한다. 사용된 약리학적 0 값은 최종 농도가 0.1 mM 인 스타우로스포르인 (staurosporin) 이다. 억제값 (IC₅₀) 은 RS1_MTS 프로그램을 이용해 결정한다.

[0245] 웰 당 키나아제 반응 조건:

[0246] 어세이 완충액 30 μl

[0247] 10% 의 DMSO 함유 어세이 완충액 중 테스트될 물질 10 μl

[0248] ATP (최종 농도 1 μM 레벨링되지 않은 것, 0.35 μCi 의 ^{33}P -ATP) 10 μl

[0249] 어세이 완충액 중 Met 키나아제/기질 혼합물 50 μl ;

[0250] (10 ng 의 효소/웰, 50 ng 의 pAGLT/웰)

[0251] 사용되는 용액:

[0252] - 어세이 완충액:

[0253] 50 mM HEPES

[0254] 3 mM 염화마그네슘

[0255] 3 μM 나트륨 오르토바나데이트

[0256] 3 mM 염화마그네슘 (II)

[0257] 1 mM 디티오프레이톨 (DTT)

[0258] pH = 7.5 (수산화나트륨을 이용하여 세팅함)

[0259] - 정지액:

[0260] 60 mM Titriplex III (EDTA)

[0261] - ^{33}P -ATP: Perkin-Elmer;

[0262] - Met 키나아제: Upstate, 카탈로그 번호 14-526, Stock 1 $\mu\text{g}/10 \mu\text{l}$; 특이적 활성 954 U/mg;

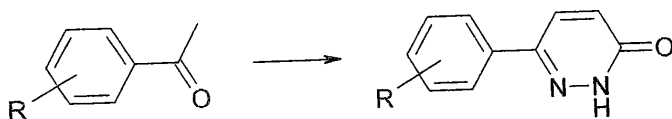
[0263] - Poly-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6 : 2 : 5 : 1 : Sigma 카탈로그 번호 P1152

[0264] 생체 내 시험

- [0265] 실험 절차: 암컷 Balb/C 마우스 (사육자: Charles River Wiga) 를 생후 5 주된 것으로 입수하였다. 이들을 우리의 사육 조건에 따라 7 일 동안 순응시켰다. 이어서, 각각의 마우스의 골반 부위에 100 μ l 의 PBS (Ca⁺⁺ 및 Mg⁺⁺ 부재) 중의 4 백만 개의 TPR-Met/NIH3T3 세포를 피하로 주입하였다. 5 일 후, 상기 동물들을 각각의 군의 9 마리 마우스의 평균 중앙 부피가 110 μ l (범위: 55 - 165) 가 되도록, 3 개의 군으로 무작위 추출하였다. 100 μ l 의 비히클 (0.25% 메틸셀룰로오스/100 mM 아세트이트 완충액, pH 5.5) 을 대조군에게 매일 투여하고, 상기 비히클 중에 용해된 200 mg/kg 의 "A56" 또는 "A91" (마찬가지로 부피는 100 μ l/동물) 을 처리군에게 매일 투여하였다 (각각의 경우 위삽입관을 통해 투여함). 9 일 후, 상기 대조군이 평균 부피 1530 μ l 를 갖게 되었고, 실험을 종결하였다.
- [0266] 중앙 부피의 측정: 버니어 캘리퍼(Vernier calliper) 를 사용하여 길이 (L) 및 너비 (B) 를 측정하고, 상기 중앙 부피를 식 $L \times B \times B/2$ 로부터 계산하였다.
- [0267] 사육 조건: 케이지 당 4 또는 5 마리, 시판되는 마우스 사료 (Sniff) 로 급식함.
- [0268] 상기 및 하기에 모든 온도는 $^{\circ}\text{C}$ 를 나타낸다. 하기 실시예에서, "종래의 워크-업 (work-up)" 은 하기를 의미한다: 필요시 물을 첨가하고, 필요시 최종 생성물의 구성에 따라 pH 를 2 내지 10 의 수치로 조정하고, 혼합물을 에틸 아세트이트 또는 디클로로메탄으로 추출하고, 상을 분리하고, 유기상을 황산나트륨으로 건조 및 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 상의 크로마토그래피를 통해 및/또는 결정화를 통해 정제함. 실리카겔 상의 Rf 수치; 용리액: 에틸 아세트이트/메탄올 9:1.
- [0269] 질량 분석법(MS): EI (전자 충격 이온화) M⁺
- [0270] FAB (고속 원자 충격법) (M+H)⁺
- [0271] ESI (전자분무 이온화) (M+H)⁺
- [0272] APCI-MS (대기압 화학적 이온화-질량 분석기) (M+H)⁺.
- [0273] HPLC 방법:
- [0274] 방법 A: 구배: 4.5 분/ 유속: 3 ml/분 99:01 - 0:100
- [0275] 물+0.1% (부피) 의 TFA: 아세트니트릴+0.1% (부피) 의 TFA
- [0276] 0.0 내지 0.5 분: 99:01
- [0277] 0.5 내지 3.5 분: 99:01 ---> 0:100
- [0278] 3.5 내지 4.5 분: 0:100
- [0279] 컬럼: Chromolith SpeedROD RP18e 50-4.6
- [0280] 파장: 220 nm
- [0281] 방법 B: 구배: 4.2 분/ 유속: 2 ml/분 99:01 - 0:100
- [0282] 물+0.1% (부피) 의 TFA: 아세트니트릴+0.1% (부피) 의 TFA
- [0283] 0.0 내지 0.2 분: 99:01
- [0284] 0.2 내지 3.8 분: 99:01 ---> 0:100
- [0285] 3.8 내지 4.2 분: 0:100
- [0286] 컬럼: Chromolith Performance RP18e; 100 mm lang,
- [0287] 내부 직경: 3 mm
- [0288] 파장: 220 nm
- [0289] 분으로 나타낸 체류 시간 Rt [min]
- [0290] 실시예

[0291] 출발 화합물의 제조

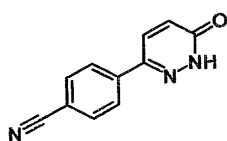
[0292] 일반 작업 절차 1 (GWP 1):



[0293]

[0294] 1-1. 2 당량의 글리옥살산 및 아세트산 (2 당량) 을 1 당량의 아세토페논에 첨가하고, 상기 혼합물을 95-100 °C 에서 3-24 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (아세토페논 1g 당 3-5 ml) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 빙냉하에 25% 암모니아 용액을 사용하여 중화시키고, 1 당량의 수산화히드라진을 첨가한다. 상기 혼합물을 환류하에 3 시간 동안 교반하고, 그동안 페이스트상의 침전물이 형성되는데, 이는 일부 경우에 물을 첨가해야함을 의미한다. 냉각 후, 상기 침전물을 흡입으로 여거하고, 물로 세정하고, 건조한다.

[0295] 4-(6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴



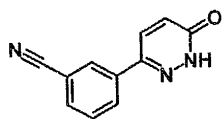
[0296]

[0297] GWP 1 에 따라, 50 g 의 4-아세틸벤조니트릴을 피리다지논으로 전환한다.

[0298] 수율: 50.4 g 의 다크 옐로우 색상의 고체, ESI 198, 체류 시간 = 2.27 분 (방법 A).

[0299] 추가의 정제 없이, 상기 물질을 추가로 반응시킨다.

[0300] 3-(6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴



[0301]

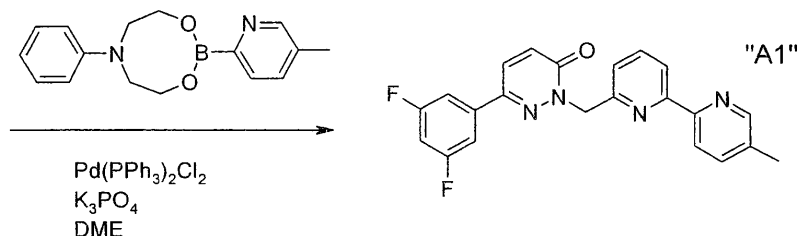
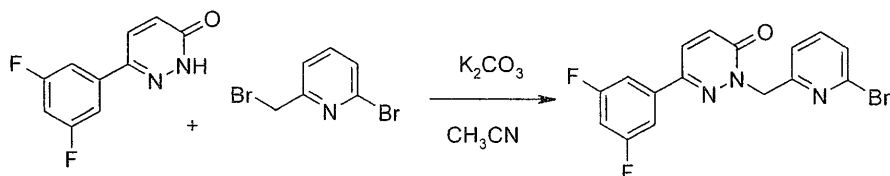
[0302] GWP 1 에 따라, 7.3 g 의 3-아세틸벤조니트릴을 피리다지논으로 전환한다.

[0303] 수율: 4.12 g 의 갈색 고체, ESI 198.

[0304] 추가의 정제 없이, 상기 물질을 추가로 반응시킨다.

[0305] 실시예 1

[0306] 6-(3,5-디플루오로페닐)-2-(5'-메틸-[2,2']비피리딘-6-일-메틸)-2H-피리다진-3-온 ("A1") 의 제조를 하기의 반응식과 유사하게 실시한다.



[0307]

[0308]

1.1 19 ml 의 아세토니트릴 중의 792 mg (3.81 mmol) 의 6-(3,5-디플루오로페닐)-2H-피리다진-3-온의 현탁물에 1.05 g (4.19 mmol) 의 2-브로모-6-브로모메틸피리딘 및 2.15 g 의 탄산칼륨을 첨가하고, 상기 혼합물을 80 °C 에서 18 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 아세토니트릴로 세정한다. 여과액을 증발시키고, tert-부틸메틸에테르와 물 사이에 분배시킨다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조하고, 증발시킨다. 그 잔류물을 용리액으로서 석유 에테르/에틸 아세테이트를 이용하여 실리카-겔 컬럼상에서 크로마토그래피한다: 황색 결정으로서 2-(6-브로모-피리딘-2-일메틸)-6-(3,5-디플루오로페닐)-2H-피리다진-3-온; ESI 378, 380.

[0309]

1.2 5 ml 의 1,2-디메톡시에탄 중의 189 mg (0.50 mmol) 의 2-(6-브로모피리딘-2-일메틸)-6-(3,5-디플루오로페닐)-2H-피리다진-3-온, 339 mg (1.20 mmol) 의 5-메틸피리딘-2-보론산 N-페닐디에탄올아민 에스테르, 425 mg (2.00 mmol) 의 인산삼칼륨 3 수화물의 현탁물을 질소하에 80 °C 로 가열하고, 70 mg (0.1 mmol) 의 비스(트리페닐포스핀)염화팔라듐 (II) 및 2 방울의 트리에틸아민을 첨가한다. 상기 혼합물을 100 °C 의 온도에서 42 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 규조토를 통해 흡입으로 여거한다. 상기 여과액을 물과 디클로로메탄 사이에 분배시킨다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조하고, 증발시킨다. 그 잔류물을 용리액으로서 디클로로메탄/메탄올을 이용하여 실리카-겔 컬럼상에서 크로마토그래피한다: 황색 고체로서 6-(3,5-디플루오로페닐)-2-(5'-메틸-[2,2']비피리딘-6-일메틸)-2H-피리다진-3-온 ("A1"); ESI 391;

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 2.35 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.20 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H).

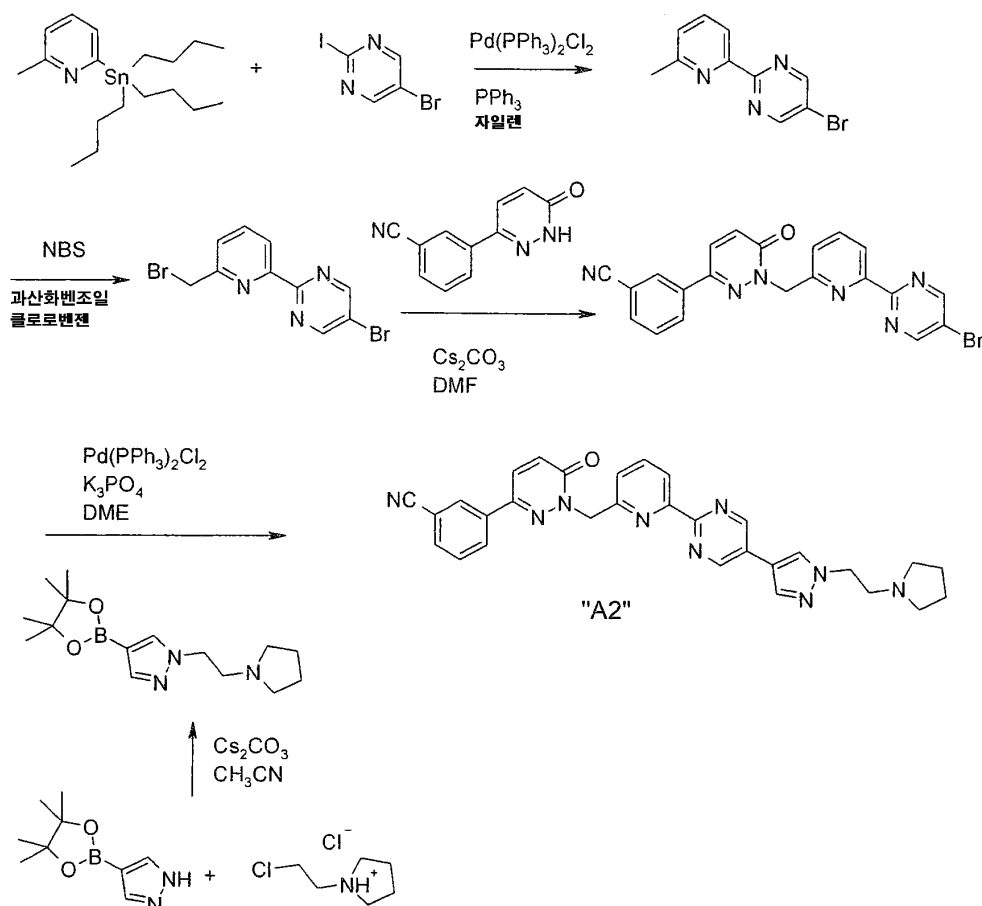
[0310]

[0311]

실시예 2

[0312]

3-[6-옥소-1-(6-{5-[1-(2-피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}피리딘-2-일메틸)-1,6-디히드로피리다진-3-일]벤조니트릴 ("A2") 의 제조를 하기 반응식과 유사하게 실시한다.



[0313]

[0314]

2.1 392 mg (0.56 mmol)의 비스(트리페닐포스핀)염화팔라듐 (II), 293 mg (1.12 mmol)의 트리페닐포스핀 및 3.18 g (11.2 mmol)의 5-브로모-2-요오도피리미딘을 질소하에 유지시킨, 77 ml의 톨루엔 중의 4.27 g (11.2 mmol)의 6-메틸-2-(트리부틸스타닐)피리딘 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 140 °C에서 18시간 동안 질소하에 가열한다. 반응 혼합물을 증발시키고, 그 잔류물을 용리액으로서 tert-부틸 메틸 에테르/메탄올을 이용하여 실리카-겔 컬럼상에서 크로마토그래피한다: 갈색 결정으로서 5-브로모-2-(6-메틸피리딘-2-일)피리미딘; ESI 250, 252.

[0315]

2.2 1.48 g (8.31 mmol)의 N-브로모숙신이미드 및 7.5 mg (31 μmol)의 과산화벤조일 (25%의 물 함유)을 18 ml의 클로로벤젠 중의 2.08 g (8.32 mmol)의 5-브로모-2-(6-메틸피리딘-2-일)피리미딘 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 80 °C의 온도에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고, 그 잔류물을 용리액으로서 석유 에테르/에틸 아세테이트를 이용하여 실리카-겔 컬럼상에서 크로마토그래피한다: 황색 결정으로서 5-브로모-2-(6-브로모메틸피리딘-2-일)피리미딘; ESI 328, 330, 332.

[0316]

2.3 54.6 mg (0.166 mmol)의 5-브로모-2-(6-브로모메틸피리딘-2-일)피리미딘 및 54.1 mg (0.166 mmol)의 탄산세슘을 0.5 ml의 DMF 중의 32.7 mg (0.166 mmol)의 3-(6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴의 현탁물에 첨가하고, 상기 혼합물을 80 °C에서 18시간 동안 교반한다. 물에 반응 혼합물을 첨가한다. 형성된 침전물을 흡입으로 여거하고, 물로 세정하고, 진공에서 건조하여, 약간 갈색조의 결정으로서 3-{1-[6-(5-브로모피리미딘-2-일)피리딘-2-일메틸]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴을 수득한다; ESI 445, 447;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 5.57 (s, 2H), 7.20 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.15 (s, 2H).

[0317]

[0318]

2.4 10.0 g (50.5 mmol)의 피나콜릴 피라졸-4-보로네이트 용액을 100 ml의 아세트니트릴 중에 용해시키고,

17.5 g (101 mmol) 의 N-(2-클로로에틸)피롤리딘 히드로클로라이드 및 49.4 g (152 mmol) 의 탄산세슘을 첨가한다. 형성된 현탁물을 실온에서 18 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 흡입으로 여거하고, 아세트니트릴로 세정한다. 여과액을 증발시키고, 에틸 아세테이트와 포화 염화나트륨 용액 사이에 분배시킨다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조하고, 증발시킨다: 옅은 오렌지 색상의 오일로서 1-(2-피롤리딘-1-일에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (점차 결정화됨);

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1.25 (s, 12H), 1.65 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.93 (s, 1H).

[0319]

[0320]

2.5 0.5 ml 의 1,2-디메톡시에탄 중의 28.9 mg (65 μmol) 의 3-{1-[6-(5-브로모피리미딘-2-일)피리딘-2-일메틸]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴, 21 mg (72 μmol) 의 1-(2-피롤리딘-1-일에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 및 27.6 mg (130 μmol) 의 인산삼칼륨 3 수화물의 현탁물을 질소하에 85 °C 로 가열한다. 이어서, 3.9 mg (6 μmol) 의 비스(트리페닐포스핀)염화팔라듐 (II) 및 한 방울의 트리에틸아민을 첨가하고, 상기 혼합물을 80 °C 에서 18 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시킨다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조하고, 증발시킨다. 그 잔류물을 분취용 HPLC 로 정제한다: 약간 황색조의 동결건조물로서 3-[6-옥소-1-(6-{5-[1-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}피리딘-2-일메틸)-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴 포르메이트 ("A2")); ESI 530;

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 1.68 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 7.21 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (s, 1H, 포르메이트-H), 8.24 (m, 2H), 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.20 (s, 2H).

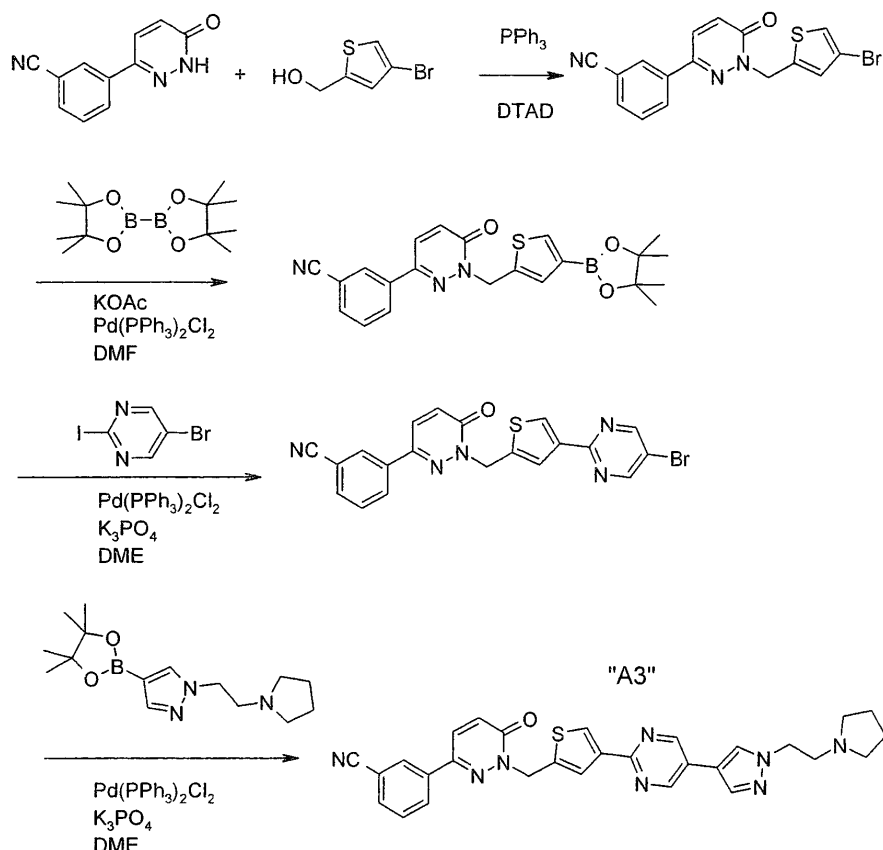
[0321]

[0322]

실시예 3

[0323]

2-(4-{5-[1-(2-피롤리딘-1-일에틸)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}티오펜-2-일메틸)-6-m-톨릴-2H-피리다진-3-온 ("A3") 의 제조를 하기 반응식과 유사하게 실시한다.



[0324]

[0325]

3.1 890 mg (4.47 mmol) 의 (4-브로모-2-티에닐)메탄올, 1.80 mg (6.71 mmol) 의 트리페닐포스핀 및 1.50 mg (8.71 mmol) 의 디-tert-부틸아조디카르복실레이트를 50 ml 의 DMF 중의 882 mg (4.47 mmol) 의 3-(6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)벤조니트릴의 현탁물에 순차적으로 첨가한다. 반응 혼합물을 증발시키고, 그 잔류물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/클로로포름을 이용하여 실리카-겔 컬럼상에서 크로마토그래피한다: 베이 지색의 고체로서 3-[1-(4-브로모티오펜-2-일메틸)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일]벤조니트릴; ESI 372,374.

[0326]

3.2 791 mg (8.06 mmol) 의 아세트산칼륨을 10 ml 의 DMF 중의 1.00 g (2.69 mmol) 의 3-[1-(4-브로모티오펜-2-일메틸)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일]벤조니트릴 및 905 mg (3.49 mmol) 의 비스-(피나콜라토)디보론의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 아르곤하에 70 °C 로 가열한다. 이어서, 94 mg (0.13 mmol) 의 비스(트리페닐포스핀)염화팔라듐 (II) 을 첨가하고, 상기 혼합물을 70 °C 에서 1 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물에 첨가한다. 형성된 침전물을 흡입으로 여거하고, 물로 세정하고, 건조하고, tert-부틸메틸에테르로 교반한다: 갈색 고체로서 3-{6-옥소-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일메틸]-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴 (이는 다음 반응에서 추가의 정제없이 사용됨)

[0327]

3.3 1.27 g (4.94 mmol) 의 인산삼칼륨 3 수화물을 10 ml 의 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 중의 1.00 g (약 2 mmol) 의 3-{6-옥소-1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일메틸]-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴 및 704 mg (2.47 mmol) 의 2-브로모-5-요오도피리미딘의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 아르곤하에 80 °C 로 가열한다. 이어서, 28 mg (0.04 mmol) 의 비스(트리페닐포스핀)염화팔라듐 (II) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤하에 80 °C 에서 18 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 규조토를 통해 흡입으로 여거한다. 여과액을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시킨다. 유기상을 증발시키고, 그 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트를 이용하여 실리카-겔 컬럼상에서 크로마토그래피한다: 베이 지색의 결정으로서 3-{1-[4-(5-브로모피리미딘-2-일)티오펜-2-일메틸]-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일}벤조니트릴; ESI 450,452;

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ [ppm] = 5.56 (s, 2H), 7.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 1 Hz, 1H), 8.98 (s, 2H).

[0328]

[0329]

3.4 최종 단계는 선행하는 실시예 2 와 유사하게 수행되며, 2-(4-{5-[1-(2-피롤리딘-1-일메틸)-1H-피라졸-4-일]피리미딘-2-일}티오펜-2-일메틸)-6-m-톨릴-2H-피리다진-3-온 ("A3") 을 수득한다;

¹H-NMR (d₆-

DMSO): δ [ppm] = 1.85 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 8.38 (t, J = 1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 9.48 (bs, 1H).

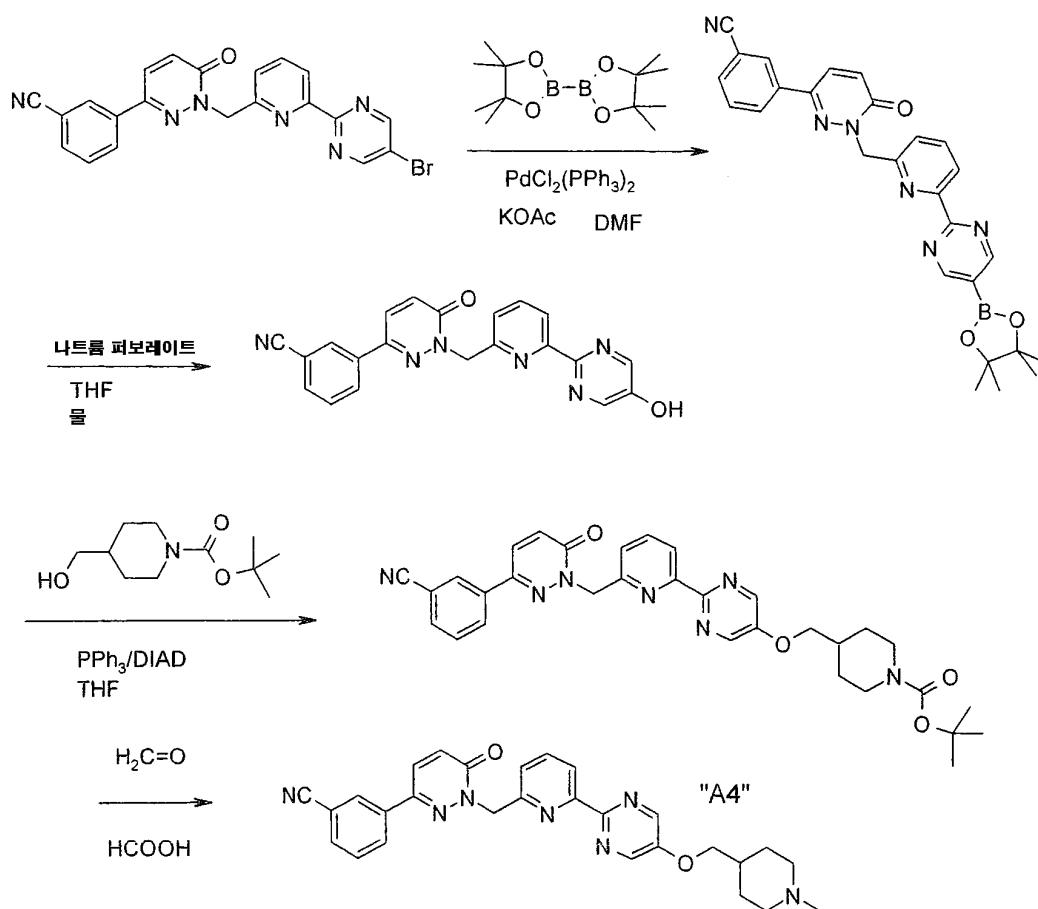
[0330]

[0331]

실시예 4

[0332]

2-{6-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리디민-2-일]피리딘-2-일메틸}-6-m-톨릴-2H-피리다진-3-온 ("A4") 의 제조를 하기 반응식과 유사하게 실시한다.



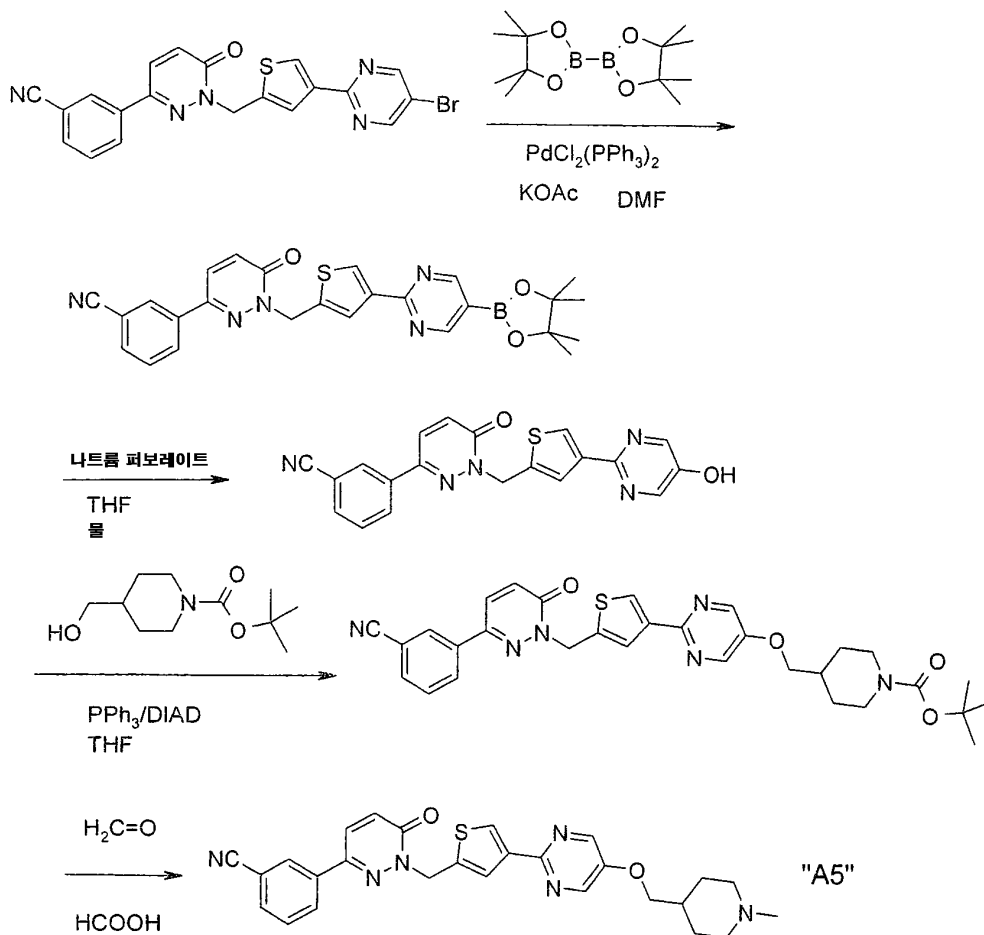
[0333]

[0334]

실시예 5

[0335]

2-{4-[5-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)피리미딘-2-일]티오펜-2-일메틸}-6-m-톨릴-2H-피리다진-3-온 ("A5") 의 제조를 하기 반응식과 유사하게 실시한다.



[0336]

[0337]

[0338]

약리학적 데이터

Met 키나아제 억제

표 1

화합물 번호	IC ₅₀ (효소)	IC ₅₀ (세포)
"A1"	A	B
"A2"		A

IC₅₀: 10 nM - 1 μM = A
 1 μM - 10 μM = B
 > 10 μM = C

[0339]

[0340]

실시예 A: 주사 바이알

[0341]

2 차 증류수 (bidistilled water) 3 l 중의 식 I 의 활성 성분 100 g 및 인산수소나트륨 5 g 의 용액을, 2N 염산을 사용하여 pH 6.5 로 조정하고, 멸균 여과하고, 주사 바이알로 옮긴 후, 멸균 조건 하에 동결건조하고, 멸균 조건 하에 밀봉한다. 각각의 주사 바이알에는 5 mg 의 활성 성분이 포함된다.

[0342]

실시예 B: 좌제

[0343]

대두 레시틴 100 g 및 코코아 버터 1400 g 과 식 I 의 활성 성분 20 g 의 혼합물을 용융시켜, 금형에 부어 넣고, 냉각되게 한다. 각각의 좌제에는 20 mg 의 활성 성분이 포함된다.

- [0344] **실시예 C: 용액**
- [0345] 940 ml 의 2 차 증류수 중의 1 g 의 식 I 의 활성 성분, 9.38 g 의 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28.48 g 의 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 및 0.1 g 의 벤즈알코늄 클로라이드로부터 용액을 제조한다. pH 를 6.8 로 조정하고, 용액을 1 l 로 만들어 조사하여 멸균시킨다. 상기 용액은 점안제 형태로 사용할 수 있다.
- [0346] **실시예 D: 연고**
- [0347] 500 mg 의 식 I 의 활성 성분을 무균 조건 하에서 99.5 g 의 바셀린과 혼합한다.
- [0348] **실시예 E: 정제**
- [0349] 1 kg 의 식 I 의 활성 성분, 4 kg 의 락토오스, 1.2 kg 의 감자 전분, 0.2 kg 의 탈크 및 0.1 kg 의 마그네슘 스테아레이트의 혼합물을 종래의 방식으로 압착시켜, 각각의 정제가 10 mg 의 활성 성분을 포함하는 방식으로 정제를 수득한다.
- [0350] **실시예 F: 당의정**
- [0351] 정제를 실시예 E 와 유사하게 압착시킨 후, 수크로오스, 감자 전분, 탈크, 트래거캔스 및 염료 코팅으로, 종래의 방식으로 코팅한다.
- [0352] **실시예 G: 캡슐**
- [0353] 2 kg 의 식 I 의 활성 성분을, 각각의 캡슐이 20 mg 의 활성 성분을 포함하도록 종래의 방식으로 경질 젤라틴 캡슐 내로 도입한다.
- [0354] **실시예 H: 앰플**
- [0355] 60 l 의 2 차 증류수 중의 1 kg 의 식 I 의 활성 성분의 용액을 멸균 여과하고, 앰플 내로 옮겨서 멸균 조건 하에 동결 건조하고 멸균 조건 하에 밀봉한다. 각각의 앰플에는 10 mg 의 활성 성분이 포함된다.