(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년03월05일
(11) 등록번호 10-1498848
(24) 등록일자 2015년02월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7034055(분할)
(22) 출원일자(국제) 2006년12월05일
심사청구일자 2014년01월20일
(85) 번역문제출일자 2013년12월20일
(65) 공개번호 10-2014-0022431
(43) 공개일자 2014년02월24일
(62) 원출원 특허 10-2008-7013614
원출원일자(국제) 2006년12월05일
심사청구일자 2011년12월05일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/069335
(87) 국제공개번호 WO 2007/065898
국제공개일자 2007년06월14일
(30) 우선권주장
60/742,781 2005년12월06일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2005049032 A1
WO2004005281 A1

(73) 특허권자
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
맨리, 폴, 더블유.
스위스 체하-4144 아를레스하임 브루크베크 12
(74) 대리인
양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 3 항 심사관 : 유준석

(54) 발명의 명칭 **신경섬유종증의 치료를 위한 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체**

(57) 요 약

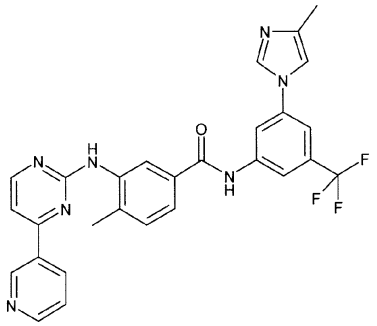
본 발명은 비암성의 양성 뇌 종양의 치료, 특히 NF의 치유적 및/또는 예방적 처치를 위한 약물을 제조하기 위한 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체의 용도, 및 비암성의 양성 뇌 종양의 치료 방법, 특히 NF의 치유적 및/또는 예방적 처치 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 II의 화합물, 또는 이의 N-산화물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 화학식 II의 화합물의 1일 투여량이 10 내지 2000 mg인, 1형 또는 2형 신경섬유종증의 비암성 양성 뇌 종양을 치료하기 위한 약학적 제제:

[화학식 II]



청구항 2

제1항에 있어서, 1형 또는 2형 신경섬유종증의 비암성 양성 뇌 종양의 치료에 사용되는 하나 이상의 다른 약학적 활성 화합물을 포함하는 약학적 제제.

청구항 3

제2항에 있어서, 다른 약학적 활성 화합물이 이마티닙인 약학적 제제.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 비암성의 양성 뇌 종양의 치료, 특히 뇌수막종, 신경초종, 두개인두종, 유피종, 표피유사낭종, 혈관모세포종, 맥락총 유두종 및 송과체 부위 종양; 특히 1형 및 2형 신경섬유종증과 관련된 당해 종양, 및 두개저를 따라 발생하는 종양의 치유적 및/또는 예방적 처치를 위한 약물을 제조하기 위한 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 신경섬유종증(NF)은 뼈, 연조직, 피부 및 신경계에 영향을 미치는 유전적 장애이다. 그것은, 각기 약 3,000명의 출생아 중 1명, 및 50,000 출생아 중 1명으로 발생하는, 1형 신경섬유종증(NF1) 및 2형 신경섬유종증(NF2)으로 분류된다. 그 장애는 유전적 결함의 결과로 발생되고, 여기에서 NF1은 염색체 17에 위치한 유전자의 돌연변이로부터 비롯되고, NF2는 염색체 22에 위치한 유전자의 돌연변이로부터 비롯된다.

[0003] 폰 레클링하우젠병(von Recklinghausen Disease)으로도 알려진 NF1는 미국에서 대략 4,000 출생아 중 1명에게서 나타나는 유전적 질환이다. NF1은 카페 아우 레이트 반점(cafe-au-lait spots)(피부 변색), 점막성 경섬유종증 및 홍채 리쉬 결절로 된 3개조를 그 특징으로 한다. 그 장애의 다른 특성에는 골격 이형성, 혈관 이형성, 학습 장애, 발작 및 신경능(neural crest) 기원의 기타 종양, 예컨대 갈색세포종이 포함될 수 있다. 또한, NF1 환자 중 약 10 내지 15%가 저등급 성상세포종을 가지고, 그보다 덜 통상적으로는 뇌실막세포종 또는 뇌수막종을 가진다.

[0004] NF2는 이명(tinnitus), 난청 및 균형 장애의 관련 증상과 함께 양측 전정 신경초종을 그 특징으로 한다. 기타 발견에는 다른 외전 신경 및 말초 신경의 신경초종, 뇌수막종 및 소아형 후낭하 백내장이 포함된다.

[0005] 양 형태의 NF는 신경섬유종이라 불리는 양성 종양의 성장을 그 특징으로 한다. 이 종양은 신경 세포가 있는 신체 내 임의의 곳에서 성장할 수 있다. 이에는 피부 표면 바래 아래의 신경, 및 신체 내 더 깊은 곳에 있는 신

경, 척수 및/또는 뇌가 포함된다. 신경섬유종은 통상 말초 신경 섬유에서 비롯된다.

[0006] NF1에서, 신경섬유종은 가장 통상적으로 피부 상에서, 또는 눈에 도달하는 신경 상에서 성장한다. 눈에 도달하는 신경 상에서 성장하는 종양은 경교종(optic glioma)으로 불리고, 그것이 충분히 크게 성장하는 경우, 맹목증(blindness)을 비롯한 시각과 관련된 문제를 유발할 수 있다.

[0007] 신경섬유종은 치료되지 않는 경우, 심한 신경 손상을 유발할 수 있는 신경에 의해 자극된 부위에 기능 손실, 예컨대 장골 기형, 척추 만곡, 단신 및 성장 호르몬 결핍을 야기한다. 시신경 상의 종양은 시각 손실을 유발할 수 있고, 위장관 상의 종양은 출혈 또는 폐색을 유발할 수 있으며, 뇌 상의 종양은 학습 곤란(언어 장애), 행동 문제(학습 장애 또는 정신 지체), 청각 문제, 간질 위험 증가를 유발할 수 있다.

[0008] 현재, NF에 유용한 유일한 치료법은 수술이다.

[0009] NF1 유전자는, 부분적으로 Ras GTP아제-활성화 단백질로 기능하는 것으로 가정되는 종양 억제자인 뉴로피브로민(neurofibromin)을 코딩한다. Ras는 NF1-양성 세포에서 상향조절되는 것으로 밝혀진 PDGFR 및 키트(Kit) 수용체 신호전달의 다운스트림 성분이다.

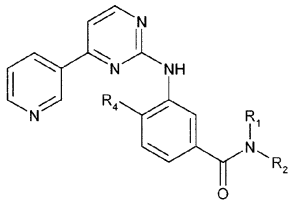
[0010] PDGFR 및 키트 수용체 신호전달 모두의 억제제로서, AMN107은 NF의 치료에 유익할 수 있는 가능성을 가진다.

발명의 내용

[0011] **발명의 개요**

[0012] 본 발명은, FIP1L1-PDGFRα 또는 TEL-PDGFRβ 유도 골수증식성 질환의 치료, 특히 골수단핵구 백혈병, 호산구증가 증후군, 만성 호산구성 백혈병 및 이마티닙에 대한 내성을 갖는 호산구증가 증후군, 또는 이마티닙에 대한 내성을 갖는 골수단핵구 백혈병의 치유적 및/또는 예방적 처치를 위한 약학적 조성물을 제조하기 위한, 하기 화학식 I의 피리미딜아미노벤즈아미드 화합물(이후, "피리미딜아미노벤즈아미드 유도체"로 칭해짐), 및 이 화합물의 N-산화물 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.

[0013] [화학식 I]

[0014] 

[0015] (식 중에서,

[0016] R_1은 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬, 아실옥시-저급 알킬, 카르복시-저급 알킬, 저급 알콕시 카르보닐-저급 알킬 또는 페닐-저급 알킬을 나타내고;

[0017] R_2는 수소, 하나 이상의 동일하거나 상이한 라디칼 R^3으로 임의로 치환된 저급 알킬, 시클로알킬, 벤즈시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴기, 또는 0, 1, 2 또는 3개의 고리 질소 원자 및 0 또는 1개의 산소 원자 및 0 또는 1개의 황 원자를 포함하는 1- 또는 2-고리형 헤테로아릴기(각 경우, 이 기들은 비치환되거나 또는 단일- 또는 다중치환됨)를 나타내며;

[0018] R_3은 히드록시, 저급 알콕시, 아실옥시, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-일치환 또는 N,N-이치환된 카르바모일, 아미노, 일치환 또는 이치환된 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴기, 또는 0, 1, 2 또는 3개의 고리 질소 원자 및 0 또는 1개의 산소 원자 및 0 또는 1개의 황 원자를 포함하는 1- 또는 2-고리형 헤테로아릴기(각 경우, 이 기들은 비치환되거나 또는 단일- 또는 다중치환됨)를 나타내거나; 또는

[0019] R_1 및 R_2는 함께, 저급 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐, 히드록시, 저급 알콕시, 아미노, 일치환 또는 이치환된 아미노, 옥소, 피리딜, 피라지닐 또는 피리미디닐에 의해 임의로 일치환 또는 이치환된 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌; 4 또는 5개의 탄소 원자를 갖는 벤즈알킬렌; 1개의 산소 원자 및 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 옥사알킬렌; 또는 1개의 질소 원자 및 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 아자알킬렌(여기에서, 질소는 비치환되거나, 저급 알킬, 페닐-저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 카르복시-저급 알킬, 카르바모

일-저급 알킬, N-일치환 또는 N,N-이치환된 카르바모일-저급 알킬, 시클로알킬, 저급 알콕시카르보닐, 카르복시, 페닐, 치환된 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 또는 피라지닐로 치환됨)을 나타내며;

[0020] R_4는 수소, 저급 알킬 또는 할로겐을 나타냄).

[0021] 본 발명은 또한 FIP1L1-PDGFRα 또는 TEL-PDGFRβ에 의해 유도되는 골수증식성 질환의 치료 또는 예방, 특히 골수단핵구 백혈병, 만성 호산구성 백혈병, 호산구증가 증후군 및 이마티닙에 대한 내성을 갖는 호산구증가 증후군의 치유적 및/또는 예방적 처치를 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0022] 본원에 사용된 일반적인 용어는 따로 지시하지 않는 한, 본 개시의 문맥 내에서 바람직하게 하기 의미를 가진다:

[0023] 접두어 "저급"은 최대 7개, 특히 최대 4개 이하의 탄소 원자를 포함하는 라디칼을 나타내며, 당해 라디칼은 선형, 또는 단일 또는 다중 분지를 갖는 분지형이다.

[0024] 복수 형태가 화합물, 염 등에 사용되는 경우, 이는 또한 단일 화합물, 염 등을 의미하는 것으로 이해된다.

[0025] 임의의 비대칭 탄소 원자가 (*R*)-, (*S*)- 또는 (*R,S*)-배열, 바람직하게는 (*R*)- 또는 (*S*)-배열에 존재할 수 있다. 따라서, 화합물은 이성질체의 혼합물로서, 또는 순수한 이성질체로서, 바람직하게는 거울상 이성질체-순수 입체 이성질체로서 존재할 수 있다.

[0026] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 가능한 호변이성질체에 관한 것이다.

[0027] 저급 알킬은 1 내지 7개, 바람직하게는 1 내지 4개를 포함하는 알킬이고, 선형 또는 분지형이며; 바람직하게는 저급 알킬은 부틸, 예컨대 n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 프로필, 예컨대 n-프로필 또는 이소프로필, 에틸 또는 메틸이다. 바람직하게는, 저급 알킬은 메틸, 프로필 또는 tert-부틸이다.

[0028] 저급 아실은 바람직하게는 포르밀 또는 저급 알킬카르보닐, 특히 아세틸이다.

[0029] 아릴기는 라디칼의 방향족 고리 탄소 원자에 위치한 결합을 통해 분자에 결합된 방향족 라디칼이다. 한 바람직한 실시양태에서, 아릴은 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 방향족 라디칼, 특히 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 플루오레닐 또는 페난트레닐이며, 비치환되거나, 1개 이상, 바람직하게는 3개 이하, 특히 1 또는 2개의, 특히 아미노, 일치환 또는 이치환된 아미노, 할로겐, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 페닐, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 니트로, 시아노, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 알카노일, 벤조일, 카르바모닐, N-일치환 또는 N,N-이치환된 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 메르캅토, 술포, 저급 알킬티오, 페닐티오, 페닐-저급 알킬티오, 저급 알킬페닐티오, 저급 알킬술피닐, 페닐술피닐, 페닐-저급 알킬술피닐, 저급 알킬페닐술피닐, 저급 알킬술포닐, 페닐술포닐, 페닐-저급 알킬술포닐, 저급 알킬페닐술포닐, 할로겐-저급 알킬메르캅토, 할로겐-저급 알킬술포닐, 예컨대 특히 트리플루오로메탄술포닐, 디히드록시보라($-B(OH)_2$), 헤테로시클릴, 1- 또는 2-고리형 헤테로아릴기 및 고리의 인접 C-원자에 결합한 저급 알킬렌 디옥시, 예컨대 메틸렌디옥시로부터 선택된 치환기로 치환된다. 아릴은 더욱 바람직하게는 페닐, 나프틸 또는 테트라히드로나프틸이며, 이는 각 경우에 비치환되거나, 할로겐, 특히 불소, 염소 또는 브롬; 히드록시; 저급 알킬, 예컨대 메틸, 할로겐-저급 알킬, 예컨대 트리플루오로메틸 또는 페닐에 의해 에테르화된 히드록시; 2개의 인접 C-원자에 결합된 저급 알킬렌 디옥시, 예컨대 메틸렌디옥시, 저급 알킬, 예컨대 메틸 또는 프로필; 할로겐-저급 알킬, 예컨대 트리플루오로메틸; 히드록시-저급 알킬, 예컨대 히드록시메틸 또는 2-히드록시-2-프로필; 저급 알콕시-저급 알킬, 예컨대 메톡시메틸 또는 2-메톡시에틸; 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 예컨대 메톡시카르보닐메틸; 저급 알키닐, 예컨대 1-프로피닐; 에스테르화된 카르복시, 특히 저급 알콕시카르보닐, 예컨대 메톡시카르보닐, n-프로폭시 카르보닐 또는 이소-프로폭시 카르보닐; N-일치환된 카르바모일, 특히 저급 알킬, 예컨대 메틸, n-프로필 또는 이소-프로필에 의해 단일치환된 카르바모일; 아미노; 저급 알킬아미노, 예컨대 메틸아미노; 디-저급 알킬아미노, 예컨대 디메틸아미노 또는 디에틸아미노; 저급 알킬렌-아미노, 예컨대 피롤리디노 또는 피페리디노; 저급 옥사알킬렌-아미노, 예컨대 모르폴리노, 저급 아자알킬렌-아미노, 예컨대 피페라지노, 아실아미노, 예컨대 아세틸아미노 또는 벤조일아미노; 저급 알킬술포닐, 예컨대 메틸술포닐; 술파모일; 또는 페닐술포닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 독립적으로 치환된다.

[0030] 시클로알킬기는 바람직하게는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸이고, 비치환되거나, 아릴에 대한 치환기로서 상기 정의된 기들, 가장 바람직하게는 저급 알킬, 예컨대 메틸, 저급 알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시, 또는 히드록시, 및 옥소 또는 융합된 벤조 고리, 예컨대 벤즈시클로펜틸 또는 벤즈시클로헥실

로부터 선택된 1개 이상, 특히 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다.

[0031] 치환된 알킬은 마지막에 정의된 알킬, 특히 저급 알킬, 바람직하게는 메틸이며; 여기에서 할로겐, 특히 불소, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 페닐-저급 알콕시카르보닐로부터 이루어진 군으로부터 주로 선택된 1개 이상, 특히 3개 이하의 치환기가 존재할 수 있다. 트리플루오로메틸이 특히 바람직하다.

[0032] 일치환 또는 이치환된 아미노는 특히 저급 알킬, 예컨대 메틸; 히드록시-저급 알킬, 예컨대 2-히드록시에틸; 저급 알콕시 저급 알킬, 예컨대 메톡시 에틸; 페닐-저급 알킬, 예컨대 벤질 또는 2-페닐에틸; 저급 알카노일, 예컨대 아세틸; 벤조일; 치환된 벤조일(여기에서, 페닐 라디칼은 특히 니트로, 아미노, 할로겐, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알카노일 및 카르바모일로부터 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기로 치환됨); 및 페닐-저급 알콕시카르보닐(여기에서, 페닐 라디칼은 비치환되거나, 특히 니트로, 아미노, 할로겐, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알카노일 및 카르바모일로부터 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기로 치환됨)로부터 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 라디칼로 치환된 아미노이며; 바람직하게는 N-저급 알킬아미노, 예컨대 N-메틸아미노, 히드록시-저급 알킬아미노, 예컨대 2-히드록시에틸아미노 또는 2-히드록시프로필, 저급 알콕시 저급 알킬, 예컨대 메톡시 에틸, 페닐-저급 알킬아미노, 예컨대 벤질아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-페닐-저급 알킬-N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬페닐아미노, 저급 알카노일아미노, 예컨대 아세틸아미노, 또는 벤조일아미노 및 페닐-저급 알콕시카르보닐아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기(여기에서, 각 경우에 페닐 라디칼은 비치환되거나, 특히 니트로, 아미노, 또는 할로겐, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알카노일, 카르바모일 또는 아미노카르보닐아미노로 치환됨)이다. 이치환된 아미노는 또한 저급 알킬렌-아미노, 예컨대 피롤리디노, 2-옥소피롤리디노 또는 피페리디노; 저급 옥사알킬렌-아미노, 예컨대 모르폴리노, 또는 저급 아자알킬렌-아미노, 예컨대 피페라지노 또는 N-치환된 피페라지노, 예컨대 N-메틸피페라지노 또는 N-메톡시카르보닐피페라지노이다.

[0033] 할로겐은 특히 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 특히 불소, 염소 또는 브롬이다.

[0034] 에테르화 히드록시는 특히 C_8-C_{20} 알킬옥시, 예컨대 n-데실옥시, 저급 알콕시(바람직함), 예컨대 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시 또는 tert-부틸옥시, 페닐-저급 알콕시, 예컨대 벤질옥시, 페닐옥시, 할로겐-저급 알콕시, 예컨대 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 또는 1,1,2,2-테트라플루오로에톡시, 또는 1 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 1- 또는 2-고리형 헤테로아릴에 의해 치환된 저급 알콕시, 바람직하게는 이미다졸릴, 예컨대 1H-이미다졸-1-일, 피롤릴, 벤즈이미다졸릴, 예컨대 1-벤즈이미다졸릴, 피리딜, 특히 2-, 3- 또는 4-피리딜, 피리미디닐, 특히 2-피리미디닐, 피라지닐, 이소퀴놀리닐, 특히 3-이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 인돌릴 또는 티아졸릴로 치환된 저급 알콕시이다.

[0035] 에스테르화된 히드록시는 특히 저급 알카노일옥시; 벤조일옥시; 저급 알콕시카르보닐옥시, 예컨대 tert-부톡시카르보닐옥시; 또는 페닐-저급 알콕시카르보닐옥시, 예컨대 벤질옥시카르보닐옥시이다.

[0036] 에스테르화된 카르복시는 특히 저급 알콕시카르보닐, 예컨대 tert-부톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 메톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐, 페닐-저급 알콕시카르보닐 또는 페닐옥시카르보닐이다.

[0037] 알카노일은 주로 알킬카르보닐, 특히 저급 알카노일, 예컨대 아세틸이다.

[0038] N-일치환 또는 N,N-이치환된 카르바모일은 특히, 저급 알킬, 페닐-저급 알킬 및 히드록시-저급 알킬, 또는 저급 알킬렌, 옥사-저급 알킬렌 또는 말단 질소 원자에서 임의로 치환된 아자-저급 알킬렌으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0039] 0, 1, 2 또는 3-고리 질소 원자, 및 0 또는 1개의 산소 원자, 및 0 또는 1개의 황 원자를 포함하는 1- 또는 2-고리형 헤테로아릴기(여기에서, 각 경우에 이 기들은 비치환되거나, 일치환 또는 다중치환됨)는, 화학식 I의 분자의 나머지에 헤테로아릴 라디칼이 결합하는 고리 중 불포화된 헤테로시클릭 잔기를 말하며, 바람직하게는 결합고리이지만 임의적으로는 또한 임의의 어닐링된 고리인 고리에서, 하나 이상의 탄소 원자가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 이종 원자로 대체된 고리이며; 여기에서 결합 고리는 바람직하게는 5 내지 12-, 더욱 바람직하게는 5 내지 6개의 고리 원자를 가지며; 비치환되거나, 아릴에 대한 치환기로서 상기 정의된 기들, 가장 바람직하게는 저급 알킬, 예컨대 메틸, 저급 알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시, 또는 히드록시로부터 선택된 1개 이상, 특히 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다. 바람직하게는 1- 또는 2-고리형 헤테로아

릴기는 2H-피롤릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 푸리닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 프테리디닐, 인돌리지닐, 3H-인돌릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라자닐, 벤조[*d*]피라졸릴, 티에닐 및 푸라닐로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 1- 또는 2-고리형 헤테로아릴기는 피롤릴; 이미다졸릴, 예컨대 1H-이미다졸릴-1-일; 벤즈이미다졸릴, 예컨대 1-벤즈이미다졸릴; 인다졸릴, 특히 5-인다졸릴; 피리딜, 특히 2-, 3- 또는 4-피리딜; 피리미디닐, 특히 2-피리미디닐; 피라지닐; 이소퀴놀리닐, 특히 3-이소퀴놀리닐; 퀴놀리닐, 특히 4- 또는 8-퀴놀리닐; 인돌릴, 특히 3-인돌릴; 티아졸릴; 벤조[*d*]피라졸릴; 티에닐; 및 푸라닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 하나의 바람직한 실시양태에서, 피리딜 라디칼은 질소 원자에 대한 오르토 위치에서 히드록시에 의해 치환되어, 피리딘-(1H)-2-온인 상응하는 호변이성질체의 형태로 적어도 부분적으로 존재한다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 피리미디닐 라디칼은 2 및 4 위치 양자 모두에서 히드록시에 의해 치환되어, 몇가지 호변이성질체 형태, 예컨대 피리미딘-(1H, 3H)2,4-디온으로 존재한다.

[0040] 헤테로시클릴은 특히 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 이종 원자를 갖는 5, 6 또는 7원 헤테로시클릭 계이며, 이는 불포화되거나, 또는 전체적으로 또는 부분적으로 포화되거나, 비치환되거나, 저급 알킬, 예컨대 메틸, 페닐-저급 알킬, 예컨대 벤질, 옥소 또는 헤테로아릴, 예컨대 2-피페라지닐로 치환되며; 헤테로시클릴은 특히 2- 또는 3-피롤리디닐, 2-옥소-5-피롤리디닐, 피페리디닐, N-벤질-4-피페리디닐, N-저급 알킬-4-피페리디닐, N-저급 알킬-피페라지닐, 모르폴리닐, 예컨대 2- 또는 3-모르폴리닐, 2-옥소-1H-아제핀-3-일, 2-테트라히드로푸라닐 또는 2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일이다.

[0041] 염은 특히 화학식 I의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0042] 상기 염은 예를 들어, 염기성 질소 원자와 화학식 I의 화합물로부터, 바람직하게는 유기 또는 무기 산과의 산부가염, 특히 약학적으로 허용가능한 염으로서 형성된다. 적절한 무기 산은 예를 들어, 할로겐 산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산이다. 적절한 유기 산은 예를 들어, 카르복실산, 포스폰산, 술폰산 또는 술팜산, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 글리콜산, 락트산, 푸마르산, 숙신산, 아디프산, 피멜산, 수베르산, 아젤라산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아미노산, 예컨대 글루탐산 또는 아스파르트산, 말레산, 히드록시말레산, 메틸말레산, 시클로헥산카르복실산, 아다만탄카르복실산, 벤조산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 프탈산, 페닐아세트산, 만델산, 신남산, 메탄- 또는 에탄-술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 에탄-1,2-디술폰산, 벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 1,5-나프탈렌-디술폰산, 2-, 3- 또는 4-메틸벤젠술폰산, 메틸술푸르산, 에틸술푸르산, 도데실술푸르산, N-시클로헥실술팜산, N-메틸-, N-에틸- 또는 N-프로필-술팜산; 또는 기타 유기 프로톤산, 예컨대 아스코르브산이다.

[0043] 음으로 하전된 라디칼, 예컨대 카르복시 또는 술포의 존재 하에, 염은 또한 염기, 예컨대 금속 또는 암모늄 염, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염; 또는 암모니아 또는 적절한 유기 아민, 예컨대 3차 모노아민, 예를 들어 트리에틸아민 또는 트리(2-히드록시에틸)아민; 또는 헤테로시클릭 염기, 예를 들어 N-에틸-피페리딘 또는 N,N'-디메틸피페라진과의 암모늄 염으로 형성될 수 있다.

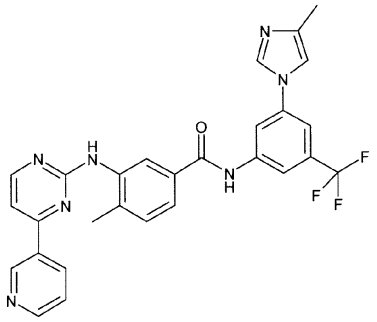
[0044] 염기성 기 및 산성 기가 동일한 분자에 존재할 경우, 화학식 I의 화합물은 또한 내부 염을 형성할 수 있다.

[0045] 분리 및 정제 목적으로, 약학적으로 허용가능하지 않은 염, 예를 들어 피크레이트 또는 퍼클로레이트를 사용하는 것도 또한 가능하다. 치료적 용도를 위해, 약학적으로 허용가능한 염 또는 유리 화합물만이 사용되며(약학적 제제의 형태로 적용가능한 경우), 따라서 이들이 바람직하다.

[0046] 신규 화합물의 정제 또는 동정에서, 중간체로서 사용될 수 있는 염을 포함한, 유리 형태의 신규 화합물 및 이의 염 형태의 것들 간의 밀접한 관계의 측면에서, 이전 및 이후에 유리 화합물에 대한 임의의 인용은, 적절하고 편의적인 경우, 상응하는 염을 또한 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[0047] 화학식 I의 범주 내의 화합물 및 이의 제조 방법은 본원에 참고로 인용되는 WO 04/005281호(2004년 1월 15일 공개)에 개시되어 있다. 한 바람직한 화합물은 화학식 II의 4-메틸-3-[[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]아미노]-N-[5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드, 및 이의 N-산화물 및 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0048] [화학식 II]

[0049] 

[0050] 본 출원 또는 과학 공보의 인용이 특히 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체 화합물에 대해 제시되는 각 경우에서, 최종 생성물의 요지, 약학적 제제 및 청구의 범위는 이들 공보를 언급함으로써 참고로 본원에 인용된다.

[0051] 코드 번호, 일반명 또는 상표명에 의해 확인되는 활성제의 구조는 실제 판의 표준 목록 "머크 인덱스(The Merck Index)", 또는 데이터베이스, 예컨대 IMS 세계 공보와 같은 국제 특허로부터 취할 수 있다. 이의 상응하는 내용이 본원에 참고로 인용된다.

[0052] 이제 놀랍게도, 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체가 비암성의 양성 뇌 종양, 특히 신경섬유종증의 치료에 특히 유용하도록 하는, 치료적 성질을 가지는 것으로 밝혀졌다.

[0053] 본 발명은 또한 비암성의 양성 뇌 종양, 특히 신경섬유종증의 치료를 위한 약물을 제조하기 위한 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체의 용도에 관한 것이다.

[0054] 본 발명은 보다 특히 비암성의 양성 뇌 종양, 특히 신경섬유종증의 치료를 위한 약물을 제조하기 위한 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체의 용도에 관한 것이다.

[0055] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 방법의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는, 비암성의 양성 뇌 종양, 특히 NF의 치료 방법을 제공한다

[0056] 바람직하게는, 본 발명은 억제 유효량의 4-메틸-3-[[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]아미노]-N-[5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드(화합물 (II)) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 본 방법의 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 비암성의 양성 뇌 종양, 특히 NF를 앓는 포유동물, 특히 인간의 치료 방법을 제공한다.

[0057] 바람직하게, 이 방법은 NF1 또는 NF2의 치료를 위해 사용된다.

[0058] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 비암성의 양성 뇌 종양, 특히 NF의 치료에 사용하기 위한 약학적 조성물을 제조하기 위한 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체의 용도에 관한 것이다.

[0059] 본 명세서에서, 용어 "처치"는 아픈 환자뿐만 아니라, 질환에 걸릴 위험이 있거나, 또는 질환에 걸린 것으로 의심되는 환자의 처치를 포함한, 치유적 또는 질환 억제적, 및 치료적 또는 예방적 처치 모두를 포함한다. 이 용어는 또한 질환의 진행을 지연시키기 위한 처치를 포함한다.

[0060] 본원에 사용된 용어 "치유적"은 비암성의 양성 뇌 종양, 특히 NF를 포함한 진행성 발현의 치료에 대한 효능을 의미한다.

[0061] 용어 "예방적"은 비암성의 양성 뇌 종양, 특히 NF를 포함한 질환의 개시 또는 재발의 방지를 의미한다.

[0062] 본원에 사용된 용어 "진행의 지연"은 치료될 질환의 예비 단계 또는 초기 단계에 있는 환자에 대한 활성 화합물의 투여를 의미하며, 이 때 환자에 있어, 예를 들어 상응하는 질환의 예비 형태가 진단되거나, 또는 의약 처치 동안과 같은 상태, 또는 상응하는 질환이 진행할 것 같은 사건으로부터 비롯된 상태 하에 있다.

[0063] 이러한 예상치 못한 성질의 범위는, 피리미딜아미노-벤즈아미드 유도체의 사용이 비암성의 양성 뇌 종양, 특히 NF의 치료를 위한 의약의 제조를 위해 특히 중요한 것임을 의미한다.

[0064] 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체가 양호한 치료적 한계 및 기타 이점을 가지고, 비암성의 양성 뇌 종양, 특히

NF를 치료하는데 특히 적당함을 증명하기 위해, 임상적 시험이 당업자에게 공지된 방식으로 수행될 수 있다.

[0065] 비암성의 양성 뇌 종양, 특히 NF의 억제에 사용될 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체의 정확한 투여량은 숙주, 치료될 증상의 특징 및 심도, 투여의 형태를 포함한 몇가지 인자에 의존한다. 화학식 I의 화합물은 경구, 비경구, 예컨대 복강내, 정맥내, 근육내, 피하, 종양내, 직장내 또는 장내를 포함한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 바람직하게는, 화학식 I의 화합물은 경구적으로, 바람직하게는 체중 kg당 1 내지 300 mg의 1일 투여량, 또는 대부분의 큰 영장류의 경우에는 50 내지 5000 mg, 바람직하게는 500 내지 5000 mg의 1일 투여량으로 투여된다. 바람직한 경구 1일 투여량은 체중 kg 당 1 내지 75 mg, 또는 대부분의 큰 영장류의 경우에는, 1일 2회 투여 등의 다중 투여로 나누어, 또는 단일 투여로 투여될 때, 10 내지 2000 mg의 1일 투여량이다.

[0066] 통상적으로, 적은 용량이 초기에 투여되며, 투여량은 처치 중인 숙주에 대한 최적 투여량이 결정될 때까지 점차적으로 증가한다. 투여량의 상한은, 부작용에 의해 과해지는 것이며, 치료될 숙주에 대한 시험에 의해 결정될 수 있다.

[0067] 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 및 임의적으로 하나 이상의 기타 종래의 약학적 보조제와 조합될 수 있으며, 정제, 캡슐, 캐플릿(caplet) 등의 형태로 장내, 예컨대 경구로, 또는 무균 주사액 또는 현탁액의 형태로 비경구, 예컨대 복강내 또는 정맥내 투여될 수 있다. 장내 및 비경구 조성물은 통상적 수단에 의해 제조될 수 있다.

[0068] 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체는 이들 병리학에 사용하기 위한 하나 이상의 다른 약학적 활성 화합물과 조합하거나 단독으로 사용될 수 있다. 이들 활성 화합물은 동일한 약학적 제제로 조합되거나, 조합 상대가 독립적으로, 또는 조합 상대의 구별되는 양으로 상이한 고정된 조합의 사용에 의해, 예컨대 동시에 또는 상이한 시점에 투여될 수 있다는 의미에서 조합된 제제 "부분의 키트(kit of parts)"의 형태로 조합될 수 있다. 이어서, 부분의 키트의 부분은 동시에 또는 시간적으로 상호 교차적으로, 즉 상이한 시점에, 또한 부분의 키트의 임의의 부분에 대한 동일하거나 상이한 시간 간격으로 투여될 수 있다. 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체와 조합하여 사용하기 위해 인용될 수 있는 화합물의 비제한적인 예는 세포독성 화학요법 약물, 예컨대 사이토신 아라비노시드, 다우노루비신, 독소루비신, 시클로포스파미드, VP-16 또는 이마티닙 등이다. 또한, 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체는 상당한 상승작용을 일으키는 기대로, 기타 발암유전자-표적 약물 또는 다른 신호 유도 억제제와 조합될 수 있다.

[0069] 본 발명은 추가로, 상기 기재된 질환 및 상태의 치료를 위한, 이마티닙과의 상기 기재된 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체의 조합물에 관한 것이다. 그러한 조합의 투여는 동시에, 예를 들어 고정되고 조합된 약학적 조성물 또는 제제의 형태로, 또는 순차적으로, 또는 시간 교차적으로 실시될 수 있다. 이들 투약 형태를 위해 구상된 투여량으로, 상기 기재된 투약 형태 내 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체 및 글리이벡(GLEEVEC)®(미국)/글리벡(GLIVEC)®(유럽)의 시판 형태의 이마티닙의 투여가 현재 바람직하다.

[0070] 상기 조합물을 이용한 비암성의 양성 뇌 종양, 특히 NF의 처치는, 질환의 심도 또는 단계, 및 환자의 모든 상태 등에 따라, 소위 제1 라인 처치, 즉 어떠한 선행 크로마토그래피 등도 없이 새로이 진단된 질환의 처치일 수 있거나, 또는 소위 제2 라인 처치, 즉 피리미딜아미노벤즈아미드 유도체 또는 이마티닙으로의 선행 처치 후 질환의 처치일 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0071] <u>실시예 I</u>

[0072] c-키트 및 PDGF-R 티로신 키나제 활성의 억제제로서의 화학식 I의 화합물의 효능을 하기와 같이 입증할 수 있다:

[0073] BaF3-Tel-PDGFR베타 및 BaF3-키트D816V는, Tel-융합-활성화 PDGFβ-R 야생형(Golub T.R. et al., Cell 77(2): 307-316, 1994) 또는 D816V-돌연변이-활성화 c-키트를 각기 이용한 안정한 유도에 의해 IL-3-비의존성으로 된, BaF3 쥐 프로(pro)B-세포 림프종 세포 유도체[BaF3 세포주는 독일 미생물 수집 및 배양 기관[German Collection of Microorganisms and Cell Cultures)(DSMZ; 독일 바라운쉬바이크 소재)]로부터 입수가능함]이다. 세포를 2% L-글루타민(아니메드(Animed) # 5-10K50-H) 및 10% 우태 혈청(FCS, 아니메드 # 2-01F16-I)으로 보충된 RPMI-1640(아니메드 # 1-14F01-I)에서 배양한다. 야생형의 트랜스펙션되지 않은 BaF3 세포를 상기 배지 +10 U/ml IL-3(마우스 인터류킨-3, 로쉐(Roche) # 1380745)에서 배양한다.

[0074] 세포를 새 배지에서 최종 밀도 3×10^5 세포/ml로 희석하여, 50 μl 분취액을 96-웰 플레이트(1.5×10^4 세포/웰)에 접종한다. 50 μl 2× 화합물 용액을 첨가한다. 내부 대조군으로서, 키나제 억제제 PKC412가 통상 사용된다. DMSO(0.1% 최종 농도)로 처리된 대조군 세포가 성장 표준물질(100% 성장으로 설정)로 작용한다. 또한, 플레이트 블랭크 값은 통상적으로 단지 100 μl의 배지만을 함유하고 세포는 함유하지 않은 웰에서 결정된다. IC_{50} 결정은 10 μM에서 출발하여, 시험 화합물의 8가지 3배 일련 희석에 기초하여 결정된다. 세포를 37℃ 및 5% CO_2에서 48시간 동안 인큐베이션한 후, 세포 생육성에 대한 억제제의 영향을, 기본적으로 과거 기술된 바와 같은(O'Brien J. et al., Eur. J. Biochem. 267: 5421-5426, 2000), (알라마르블루(AlamarBlue) 검정법으로 시중 알려져 있는) 레사주린(resazurin) 나트륨 염 염색 환원 검정법에 의해 평가된다. 10 μl의 알라마르블루를 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 37℃ 및 5% CO_2에서 6시간 동안 인큐베이션한다. 그 후, 여기 544 nm 및 방출 590 nm로 설정된 제미니(Gemini) 96-웰 플레이트 리더(몰레큘러 디바이시스(Molecular Devices))를 이용하여 형광을 측정한다. 습득된 원 데이터를 엑셀-파일 포맷으로 보낸다. 데이터 분석을 위해, 플레이트 블랭크 값을 모든 데이터 점에서 뺀다. 이어서, 알라마르블루 판독에 의한 화합물의 항증식성 효과를, 100%로 설정된 대조군 세포의 값에 대한 퍼센티지로 계산하였다. XL피트(XLfit) 소프트웨어 프로그램을 이용하여 IC_{50} 값을 결정한다. 화학식 I의 화합물은 0.0003 내지 20 μM 범위, 특히 0.001 내지 0.1 μM 범위의, c-키트 및 PDGFβ-R에 대한 IC_{50}를 나타낸다.

[0075] <u>실시예 2</u>

[0076] aa 544-976을 코딩하는 인간 키트(KIT) 유전자를 바큘로바이러스 도너 플라스미드 pFB-GST-01에 클로닝하였다. 제한 엔도뉴클레아제 BamH1 및 EcoR1을 이용하여 이 코딩 서열을 절제하고, 상용성 말단을 갖는 Bac-대-Bac 도너 벡터 pFB-GEX-P1에 결찰하였다. 후속하여, 원하는 돌연변이를 (Dr. M Heinrich에 의해) 키트 유전자에 도입하였다. 돌연변이 코딩 서열을 발생하는데 사용된 원래의 플라스미드 내의 프레임 이동으로 인해, 돌연변이화된 플라스미드 삽입물을 절제하여, 각 돌연변이에 대해 제한 효소 BamH1-EcoR1을 이용하여 Bac-대-Bac 도너 벡터 pFB-GST-01에 결찰하였다. 자동화 시퀀싱으로, 올바른 서열이 각 돌연변이 플라스미드에 대해 존재함이 확인되었다.

[0077] [재료 및 방법]에 기재된 pFB-G01-키트-돌연변이 플라스미드 클론으로 형질전환된 DH10Bac 세포의 각 10개 콜로니로부터 Bacmid DNA를 발생시키고, 이를 Sf9 세포에 트랜스펙션시켰다. 트랜스펙션된 세포를 펠렛화하고, 상등액 배지 내에 존재하는 수득된 재조합 바큘로바이러스를 증폭시켰다. 용해된 세포 펠렛에 웨스턴 블로팅(Western blotting)을 적용하여, 면역검출용 항-키트 및 항-GST 항체를 이용하여 바이러스 클론에 의한 GST-c-키트 융합 단백질의 발현을 확인하였다.

키트 돌연변이	화합물 II IC_{50} (μM) (평균)
D816F	>10
D816H	>10
D816N	<10
D816Y	>10
D816V	>10
K642E	<10
Y823D	<1
Del 550-558	<2
Del 557-561	<2
N822K	<10
V654A	>10
N822H	<10
Del 550-558 + V654A	<10
Del 557-561 + V654A	>10

[0078]

[0079] 트랜스펙션된 세포로부터 바이러스 함유 배지를 수집하여, 감염에 사용하여, 이의 역가(titer)를 증가시켰다. 2회(run) 감염 후에 수득된 바이러스 감염 배지를 대규모 단백질 발현을 위해 사용하였다. 대규모 단백질 발현을 위해, 100 cm^2 라운드 조직 배양 플레이트에 5×10^7 세포/플레이트를 접종하고, 1 mL의 바이러스 함유 배지(대략 5 MOI)로 감염시켰다. 3일 후, 세포를 플레이트에서 긁어내어, 5분 동안 500 rpm으로 원심분리하였다. 10-20개의 100 cm^2 플레이트로부터의 세포 펠렛을 50 mL의 빙냉 세포용해 완충액(25 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1% NP-40, 1 mM DTT, 1 mM PMSF)에 재현탁시켰다. 세포를 15분 동안 빙상 교반한 후, 20분 동안 5000 rpm에서 원심분리하였다.

[0080] 원심분리된 세포 용해물을 2 mL 글루타티온-세파로스 칼럼(파마시아(Pharmacia))에 로딩하고, 10 mL의 25 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl로 3× 세정하였다. 이어서, GST-태깅된 단백질을 25 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 10 mM 환원-글루타티온, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10% 글리세롤의 (각1 mL) 10회 적용으로 용출하고, -70℃에서 저장하였다.

[0081] 각종 키트 돌연변이 200-500 ng의 단백질 키나제 활성을 억제제, 20 mM 트리스-HCl pH 7.6, 3 mM $MnCl_2$, 3 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 10 μM Na_3VO_4, 3 μg/mL 폴리(Glu, Tyr) 4:1, 1% DMSO, 1.5 μM ATP(γ-[^{33}P]-ATP 0.1 μCi)의 존재 또는 부재 하에 검정하였다. 30분 동안 주변 온도에서 96-웰 플레이트에서 검정(30 μL)을 수행하고, 20 μL의 125 mM EDTA를 첨가하여 반응을 종결하였다. 후속하여, 30 μ의 반응 혼합물을, 미리 메탄올로 5분 동안 적시고, 물로 헹군 후, 5분 동안 다시 0.5% H_3PO_4로 적시고, 해체된 진공 소스를 갖는 진공 매니폴드에 탑재한, 이모빌론(Immobilon)-PVDF 막[밀리포어(Millipore)(미국 메사츄세츠주 베드포드 소재)]로 옮겼다. 모든 샘플을 스포팅한 후, 진공을 연결하고, 각 웰을 200 μL의 0.5% H_3PO_4로 헹구었다. 막을 제거하고, 1.0% H_3PO_4로 쉐이커 상에서 4× 세정하고, 에탄올로 1회 세정하였다. 주변 온도에서 건조시키고, 팩커드 탑카운트(Packard TopCount) 96-웰 플레임에 탑재하여, 10 μL/웰의 마이크로신트(Microscint)(팩커드)를 첨가한 후, 막을 계수하였다. 4가지 농도(통상 0.01, 0.1, 1 및 10 μM)에서, 2회씩 억제율을 선형 회귀 분석함으로써, IC_{50} 값을 계산하였다. 단백질 키나제 활성의 1 단위는, 실온에서 [γ^{33}P]ATP로부터 기질 단백질/분/단백질 mg로 전달된 1 nmole의 ^{33}P로 정의된다.