



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년12월12일
(11) 등록번호 10-0784289
(24) 등록일자 2007년12월04일

(51) Int. Cl.
C07D 405/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2001-7006535
(22) 출원일자 2001년05월24일
심사청구일자 2004년11월18일
번역문제출일자 2001년05월24일
(65) 공개번호 10-2001-0086049
(43) 공개일자 2001년09월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US1999/027760
국제출원일자 1999년11월23일
(87) 국제공개번호 WO 2000/31049
국제공개일자 2000년06월02일
(30) 우선권주장
09/198,720 1998년11월24일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US5605696A
US5824049A
WO9831228
WO9220642

(73) 특허권자
아벤티스 파마슈티칼스 인크.
미국 뉴저지주 08807 브릿지워터 코포레이트 드라이브 55
(72) 발명자
스파다알프레드피.
미국 펜실베이니아주19446랜스데일페인터웨이473
허웨이
미국 펜실베이니아주19426칼리지빌베이베리레인1005
마이어스마이클알.
프랑스에프-78860생농라브르페쉬알레뒤쁘리에레3
(74) 대리인
이병호, 장훈

전체 청구항 수 : 총 3 항

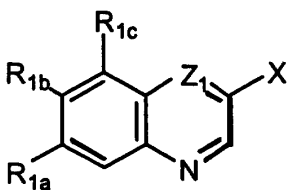
심사관 : 박형달

(54) 퀴놀린 및 퀴놀살린 화합물이 혼입된 중합체성 코팅을 갖는 스텐트 장치

(57) 요약

본 발명은 혈소판 유도된 성장 인자 또는 p56^{lck} 티로신 키나아제 활성을 억제하는 화학식 I의 퀴놀린/퀴놀살린 화합물, 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 세포 분화, 증식, 세포외 매트릭스 생산 또는 매개체 방출 및/또는 T세포 활성화 및 증식을 포함하는 장애/상태를 앓고 있거나 이에 감수성이 있는 환자를 치료하기 위한 이들 화합물의 용도에 관한 것이다:

화학식 I



위의 화학식 I에서,

X는 L₁OH 또는 L₂Z₂이고,

L₁은 (CR_{3a}R_{3b})_r 또는 (CR_{3a}R_{3b})_m-Z₃-(CR_{3'a}R_{3'b})_n이며,

L₂는 (CR_{3a}R_{3b})_p-Z₄-(CR_{3'a}R_{3'b})_q 또는 에테닐이고,

Z₁은 CH 또는 N이며,

Z₂는 임의로 치환된 하이드록시사이클로알킬, 임의로 치환된 하이드록시사이클로알케닐, 임의로 치환된 하이드록시헥테로사이클릴 또는 임의로 하이드록시헥테로사이클레닐이고,

Z₃은 O, NR₄, S, SO 또는 SO₂이며,

Z_4 는 0, NR_4 , S, SO , SO_2 또는 결합이고,

m은 0 또는 1이며,

n은 2 또는 3이고,

n+m은 2 또는 3이며,

p 및 q는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

p+q는, Z_4 가 결합인 경우에는 0, 1, 2, 3 또는 4이고, Z_4 가 결합이 아닌 경우에는 0, 1, 2 또는 3이며,

r은 2, 3 또는 4이다.

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 가나, 감비아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

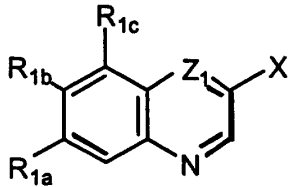
삭제

청구항 61

화학식 I의 화합물, 이의 N-옥사이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 혼입됨을 특징으로 하는 중합체성 코팅을 갖고, 중합체성 코팅이 폴리카프로락톤, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트), 폴리(비닐 아세테이트), 실리콘 검 고무, 라텍스, 우레탄, 폴리실록산, 스티렌-에틸렌/부틸렌-스티렌 블록 공중합체, 폴리-DL-락트산, 폴리-L-락트산, 폴리오르토에스테르, 폴리이미노카보네이트, 지방족 폴리카보네이트, 폴리포스파젠, 폴리(락티드-코-글리콜리드), 폴리(하이드록시부티레이트), 폴리(하이드록시부티레이트-코-발레레이트), 폴리디옥사논, 폴리엔하이드라이드, 폴리(글리콜산), 폴리(글리콜산-코트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 시아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(에테르-에스테르), 폴리알킬렌 옥살레이트, 피브린, 피브리노겐, 셀룰로즈, 전분, 콜라겐, 하이알루론산; 폴리우레탄, 실리콘, 폴리에스테르, 폴리올레핀, 폴리이소부틸렌 및 에틸렌-알파올레핀 공중합체; 아크릴산 중합체와 공중합체, 폴리비닐 클로라이드를 포함하는 비닐 할라이드 중합체와 공중합체; 폴리비닐 메틸 에테르를

포함하는 폴리비닐 에테르; 폴리비닐리덴 플루오라이드 및 폴리비닐리덴 클로라이드를 포함하는 폴리비닐리덴 할라이드; 폴리아크릴로니트릴, 폴리비닐 케톤, 폴리스티렌을 포함하는 폴리비닐 방향족, 폴리비닐 아세테이트를 포함하는 폴리비닐 에스테르; 에틸렌-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 아크릴로니트릴-스티렌 공중합체, ABS 수지 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체를 포함하는 비닐 단량체 서로 및 올레핀과의 공중합체; 나일론 66 (Nylone 66) 및 폴리카프로락탐을 포함하는 폴리아미드; 알킬 수지, 폴리카보네이트; 폴리옥시메틸렌; 폴리이미드, 폴리에테르; 에폭시 수지; 레이온; 레이온-트리아세테이트; 셀룰로즈 아세테이트, 셀룰로즈 부티레이트; 셀룰로즈 아세테이트 부티레이트; 셀로판, 셀룰로즈 니트레이트, 셀룰로즈 프로피오네이트; 셀룰로즈 에테르; 및 카복시메틸 셀룰로즈로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 스텐트 장치(stent device).

화학식 I



위의 화학식 I에서,

X는 L₁OH, -OZ₂, -OCH₂Z₂ 또는 -NHZ₂이고,

L₁은 (CR_{3a}R_{3b})_r이며,

Z₁은 CH 또는 N이며,

Z₂는 비치환되거나, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 하이드록시로 치환된 탄소수 3 내지 10의 하이드록시사이클로알킬이고,

R_{1a} 및 R_{1b}는 독립적으로 하이드록시, 4 내지 10원의 헤테로사이클릴, 4 내지 10원의 헤테로사이클릴옥시, 탄소수 3 내지 10의 사이클로알킬옥시, 탄소수 1 내지 6의 측쇄형 또는 직쇄형 알콕시, 또는 4 내지 10원의 헤테로사이클릴로 치환된 탄소수 1 내지 6의 알콕시이거나,

R_{1a} 및 R_{1b} 중의 하나는 수소 또는 할로이고, 다른 하나는 하이드록시, 4 내지 10원의 헤테로사이클릴, 4 내지 10원의 헤테로사이클릴옥시, 탄소수 3 내지 10의 사이클로알킬옥시, 탄소수 1 내지 6의 측쇄형 또는 직쇄형 알콕시, 또는 4 내지 10원의 헤테로사이클릴로 치환된 탄소수 1 내지 6의 알콕시이며,

R_{1c}, R_{3a} 및 R_{3b}는 독립적으로 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이며,

r은 2, 3 또는 4이다.

청구항 62

삭제

청구항 63

청구항 63은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제61항에 있어서, Z₁이 CH인 스텐트 장치.

청구항 64

청구항 64은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제61항에 있어서, Z₁이 N인 스텐트 장치.

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

제61항에 있어서, 화학식 I의 화합물이

트랜스-4-(7-클로로-6-메톡시퀴녹살린-2-일아미노)사이클로헥산올,

트랜스-4-(6-클로로-7-메톡시퀴녹살린-2-일)아미노)사이클로헥산올,

트랜스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)사이클로헥산올,

시스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)사이클로헥산올,

(2엔도,5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)비사이클로[2.2.1]헵탄-2-올,

(2엑소,5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)비사이클로[2.2.1]헵탄-2-올,

(2엔도,3엑소,5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)비사이클로[2.2.1]헵탄-2,3-디올,

시스-2-(6-메톡시퀴녹살린-4-일아미노)사이클로펜탄올,

트랜스-2-(6-메톡시퀴녹살린-2-일아미노)사이클로펜탄올,

트랜스-4-(6-메톡시퀴녹살린-2-일아미노)사이클로헥산올,

4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시메틸)사이클로헥산올,

3-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시)사이클로헥산올,

4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시)사이클로헥산올,

5-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시)비사이클로[2.2.1]헵탄-2,3-디올,

(2엑소,3엑소,5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2,3-디올,

시스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시)사이클로헥산올,

트랜스-4-(6,7-디메톡시-4-옥시퀴녹살린-2-일아미노)사이클로헥산올,

(2-엑소,5-엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴놀린-2-일아미노)비사이클로[2.2.1]헵탄-2-올,

4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올,

(2트랜스,4트랜스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸사이클로헥산올,

(+)-(2트랜스,4트랜스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올,

(-)-(2트랜스,4트랜스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸사이클로헥산올,

(2트랜스,4시스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸사이클로헥산올,

(2시스,4시스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸사이클로헥산올,

(2시스,4트랜스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸사이클로헥산올,

4-(6,7-디메틸퀴녹살린-2-일아미노)사이클로헥산올 또는

(1S,2R,4S,5R)-5-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2-올로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 N-옥사이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 스텐트 장치.

청구항 69

청구항 69은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제61항에 있어서, 중합체성 코팅이 폴리카프로락톤, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트), 폴리(비닐 아세테이트) 및 실리콘 검 고무로 이루어진 그룹으로부터 선택된 중합체를 포함하는 스텐트 장치.

청구항 70

청구항 70은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제61항에 있어서, 중합체성 코팅이 라텍스, 우레탄, 폴리실록산, 스티렌-에틸렌/부틸렌-스티렌 블록 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 중합체를 포함하는 스텐트 장치.

청구항 71

청구항 71은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제61항에 있어서, 중합체성 코팅이 폴리-DL-락트산, 폴리-L-락트산, 폴리오르토에스테르, 폴리이미노카보네이트, 지방족 폴리카보네이트 및 폴리포스파젠으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 중합체를 포함하는 스텐트 장치.

청구항 72

제61항에 있어서, 중합체성 코팅이, 염화나트륨, 락토즈, 나트륨 헤파린, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드/폴리프로필렌 옥사이드 공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 포로시전을 추가로 포함하는 스텐트 장치.

청구항 73

청구항 73은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제72항에 있어서, 포로시전이 염화나트륨, 락토즈 또는 나트륨 헤파린의 미립자로 이루어진 그룹으로부터 선택된 스텐트 장치.

청구항 74

청구항 74은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제72항에 있어서, 포로시전이 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 옥사이드/폴리프로필렌 옥사이드 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 스텐트 장치.

청구항 75

청구항 75은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제61항에 있어서, 중합체성 코팅으로부터 화학식 I의 화합물의 방출율을 제한하기 위해 중합체성 코팅에 속도 제어 막이 도포되는 스텐트 장치.

청구항 76

청구항 76은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제75항에 있어서, 속도 제어 막이 염화나트륨, 락토즈, 나트륨 헤파린, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드/폴리프로필렌 옥사이드 공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 포로시전을 포함하는 스텐트 장치.

청구항 77

청구항 77은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제61항에 있어서, 화학식 I의 화합물을 스텐트 장치의 표면에 도포하여 생활성층을 형성한 후, 폴리아미드, 파릴렌, 파릴렌 유도체, 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(프로필렌 옥사이드), 및 메탄, 실리

콘, 테트라플루오로에틸렌 및 테트라메틸디실록산의 중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 다공성 중합체성 물질의 피막을 상기 생활성층 위로 도포함으로써, 화학식 I의 화합물이 중합체성 코팅내로 혼입되는 스텐트 장치.

청구항 78

청구항 78은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제77항에 있어서, 다공성 중합체성 물질이 폴리아미드, 파릴렌 또는 파릴렌 유도체를 포함하는 스텐트 장치.

청구항 79

청구항 79은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제77항에 있어서, 다공성 중합체성 물질이 플라즈마 침착에 의해 도포되는 스텐트 장치.

청구항 80

청구항 80은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제79항에 있어서, 다공성 중합체성 물질이 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(프로필렌 옥사이드), 및 메탄, 실리콘, 테트라플루오로에틸렌 및 테트라메틸디실록산의 중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 스텐트 장치.

청구항 81

청구항 81은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제61항에 있어서, 중합체성 코팅이, 분자당 2 내지 4개의 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트 그룹을 함유하는 부가 광중합성 폴리에틸렌성 불포화 아크릴산 또는 메타크릴산 에스테르 또는 이의 혼합물로부터 유도되는 스텐트 장치.

청구항 82

청구항 82은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제81항에 있어서, 단량체가 에틸렌 글리콜 디아크릴레이트, 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 트리메틸로프로판 트리아크릴레이트, 트리메틸로프로판 트리메타크릴레이트, 펜타에리트리톨 테트라아크릴레이트, 펜타에리트리톨 테트라메타크릴레이트, 1,6-헥산디올 디메타크릴레이트 및 디에틸렌글리콜 디메타크릴레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 스텐트 장치.

청구항 83

청구항 83은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제81항에 있어서, 단량체가 n-부틸 아크릴레이트, n-부틸 메타크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 라우릴 아크릴레이트 및 2-하이드록시프로필 아크릴레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 스텐트 장치.

청구항 84

청구항 84은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제61항에 있어서, 중합체성 코팅이 폴리(L-락트산), 폴리카프로락톤, 폴리(락티드-코-글리콜리드), 폴리(하이드록시부티레이트), 폴리(하이드록시부티레이트-코-발레레이트), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리엔하이드라이드, 폴리(글리콜산), 폴리(D,L-락트산), 폴리(글리콜산-코트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 시아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(에테르-에스테르), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠, 피브리, 피브리노젠, 셀룰로즈, 전분, 콜라겐 및 하이알루론산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 중합체를 포함하는 스텐트 장치.

청구항 85

청구항 85은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제61항에 있어서, 중합체성 코팅이 폴리우레탄, 실리콘, 폴리에스테르, 폴리올레핀, 폴리이소부틸렌 및 에틸렌-알파올레핀 공중합체; 아크릴산 중합체와 공중합체, 폴리비닐 클로라이드를 포함하는 비닐 할라이드 중합체와 공중합체; 폴리비닐 메틸 에테르를 포함하는 폴리비닐 에테르; 폴리비닐리덴 플루오라이드 및 폴리비닐리덴 클로라이드를 포함하는 폴리비닐리덴 할라이드; 폴리아크릴로니트릴, 폴리비닐 케톤, 폴리스티렌을 포함하는 폴리비닐 방향족, 폴리비닐 아세테이트를 포함하는 폴리비닐 에스테르; 에틸렌-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 아크릴로니트릴-스티렌 공중합체, ABS 수지 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체를 포함하는 비닐 단량체 서로 및 올레핀과의 공중합체; 나일론 66 (Nylon 66) 및 폴리카프로락탐을 포함하는 폴리아미드; 알킬 수지, 폴리카보네이트; 폴리옥시메틸렌; 폴리이미드, 폴리에테르; 에폭시 수지, 폴리우레탄; 레이온; 레이온-트리아세테이트; 셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트, 셀룰로즈 부티레이트; 셀룰로즈 아세테이트 부티레이트; 셀로판, 셀룰로즈 니트레이트, 셀룰로즈 프로피오네이트; 셀룰로즈 에테르; 및 카복시메틸 셀룰로즈로 이루어진 그룹으로부터 선택된 중합체를 포함하는 스텐트 장치.

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 국제 특허 출원 제PCT/US98/11000호(1998년 5월 28일에 출원), 또한 미국 특허원 제08/972,614호(1997년 11월 18일 출원, 지금은 포기됨), 또한, 미국 특허원 제08/864,455호(1997년 5월 18일 출원, 지금은 포기됨)의 일부 계속 출원인 미국 특허원 제09/198,720호(1998년 11월 24일 출원)의 계속 출원이다.

배경기술

- <2> 1. 발명의 배경
- <3> 본 발명은 유용한 단백질 티로신 키나제 억제제(TKI)인 퀴놀린/퀴녹살린 화합물을 이용하는 세포 증식 및/또는 세포 매트릭스 생성 및/또는 세포 이동(주화성) 및/또는 T 세포 활성화 및 증식 억제에 관한 것이다.
- <4> 세포 시그널링은 세포-세포 접촉 또는 세포-매트릭스 접촉 또는 세포의 수용체-기질의 접촉을 포함하는 상호작용 시스템을 통하여 매개된다. 세포의 시그널은 종종 시그널링 복합체에 결합된 세포막의 하류의 기질 단백질에 영향을 미치는 티로신 키나제 매개된 인산화를 통해 세포의 기타 부분에 전달된다. 인슐린 수용체, 상피 성장 인자 수용체(EGF-R) 또는 혈소판 유도 성장 인자 수용체(PDGF-R)와 같은 수용체-효소의 특정한 세트는 세포 시그널링에 연루되는 티로신 키나제 효소의 예이다. 효소의 자동인산화는 티로신 잔기를 함유하는 기질 단백질의 효과적인 효소 매개된 인산화에 필요하다. 이러한 기질은, 몇가지 예를 들면 세포 증식, 세포 매트릭스 생성, 세포 이동 및 아포토시스를 포함하는 다양한 세포성 사건에 관여하는 것으로 공지되어 있다.
- <5> 많은 질환 상태는 조절되지 않는 세포 재생 또는 매트릭스의 과다생성 또는 불량하게 조절되는 프로그래밍된 세포사(아포토시스)에 의해 야기되는 것으로 이해된다. 이러한 질환 상태에는 다양한 세포 형태가 포함되며, 백혈병, 암, 교아종, 건선, 염증성 질환, 뼈 질환, 섬유 질환, 죽상경화증 및 관상, 대퇴부 또는 신장 동맥의 혈관성형술 이후에 발생하는 재발협착증, 또는 관절염, 폐, 신장 및 간의 섬유조직증식과 같은 섬유조직증식성 질환과 같은 장애를 포함한다. 또한, 조절되지 않는 세포 증식 상태는 관상 바이패스 수술 후 수반된다. 티로신 키나제 활성을 억제시키면 세포의 제어되지 않는 재생산, 매트릭스의 과생산 또는 불량하게 조절되도록 프로그래밍된 세포사(아포토시스)를 조절하는데 유용한 것으로 믿어진다.
- <6> 또한, 특정의 티로신 키나제 억제제는 한가지 이상의 유형의 티로신 키나제 효소와 상호작용할 수 있는 것으로 공지되어 있다. 몇가지 티로신 키나제 효소는 체내의 정상적인 작용을 위해 중요하다. 예를 들면, 대개의 정상적인 환경에서는 인슐린 작용을 억제시키는 것이 바람직하지 않다. 따라서, 인슐린 수용체 키나제를 억제시키는데 효과적인 농도보다 낮은 농도에서 PDGF-R 티로신 키나제 활성을 억제시키는 화합물이 재발협착증과 같이, 세포 증식 및/또는 세포 매트릭스 생산 및/또는 세포 이동(주화성)을 특징으로 하는 질환의 선택적인 치

료에 유용한 약제를 제공할 수 있다.

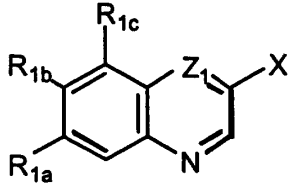
- <7> 본 발명은 세포 시그널링, 세포 증식, 세포외 매트릭스 생산, 주화성, 비정상적인 세포 성장 조절 및 세포 염증 반응의 조정 및/또는 억제에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 혈소판-유도된 성장 인자-수용체(PDGF-R) 티로신 키나제 활성화 및/또는 Lck 티로신 키나제 활성을 효과적으로 억제시켜 분화, 증식 또는 매개체 방출을 선택적으로 억제하는 치환된 퀴놀살린 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <8> 2. 보고된 개발
- <9> EGF-R 또는 PDGF-R과 같은 티로신 키나제 수용체 효소 또는 v-abl, p56lck 또는 c-src와 같은 비수용체성 시토솔릭 티로신 키나제 효소에 선택적인 티로신 키나제 억제제가 다수의 문헌에 기재되어 있다. 스파다(Spada) 및 마이어스(Myers)(Exp. Opin. Ther. Patents 1995, 5(8), 805) 및 브릿지(Exp. Opin. Ther. Patents 1995, 5(12), 1245)에 의한 최근 연구에서 티로신 키나제 억제제 및 EGF-R 선택적 억제제에 대한 문헌이 각각 정리되었다. 또한, 로(Law) 및 라이돈(Lydon)은 티로신 키나제 억제제의 잠재적인 항암성을 정리하였다(Emerging Drugs: The Prospect For Improved Medicines 1996, 241-260).
- <10> PDGF-R 티로신 키나제 활성화의 공지된 억제제에는 마귀레(Maguire) 등[J.Med.Chem. 1994, 37, 2129] 및 돌레(Dolle) 등[J.Med.Chem.1994, 37, 2627]에 의해 보고된 퀴놀린계 억제제가 포함된다. 페닐아미노-피리미딘계 억제제의 부류가 최근에 트랙슬러(Traxler) 등[EP 제564409호] 및 짐머만(Zimmermann, J); 및 트랙슬러 등(Biorg. & Med. Chem. Lett. 1996, 6(11), 1211-1226] 및 부흐둔거(Buchdunger, E) 등[Proc. Nat. Acad. Sci. 1995, 92, 2558]에 의해 보고되었다. 본 분야의 발전에도 불구하고, 이러한 부류의 화합물 중 사람에서 증식 질환을 치료하기 위한 용도로 승인된 어떠한 약제도 없다.
- <11> 재발협착증의 다인자 질환들과 PDGF 및 PDGF-R의 관계는 과학 문헌에 잘 기재되어 있다. 그러나, 페[Antoniades, H.N. 등(J.Clin.Invest. 1990, 86, 1055)], 신장 및 간(Peterson, T.C.(Hepatology, 1993, 17,486)]의 섬유 질환에 대한 이해의 발전은 또한 중요한 역할을 하는 PDGF 및 PDGF-R에 관한 것이다. 예를 들어, 사구체신염은 신부전의 주요 원인이며 PDGF는 슈츠(Shultz) 등의 문헌(참조: Am. J. Physiol. 1988, 255, F674) 및 플레게(Floege) 등의 문헌(참조: Clin. Exp. Immun. 1991, 86, 334)에 의해 입증된 바와 같이 시험관 내에서 혈관간 세포에 대한 강력한 세포분열물질인 것으로 확인되었다. 톤튼, 에스. 씨.(Thornton, S. C.) 등은 문헌(참조: Clin. Exp. Immun. 1991, 86, 79)에서 TNF-알파 및 PDGF(사람 류마티스 관절염 환자에서 수득함)가 활액 세포의 증식에 관여하는 주요 사이토킨임을 보고하였다. 또한, PDGF 단백질 또는 수용체를 과발현함으로써 오토크린 또는 파라크린 대사를 통해 암 세포의 조절되지 않는 성장을 초래하는 교아종 및 카포시 육종과 같은 특정 암 세포 유형이 확인되었다(참조: Silver, B. J., BioFactors, 1992, 3, 217). 따라서, PDGF 티로신 키나제 억제제는 병인에 있어 PDGF 및/또는 PDGF-R이 관여하는 것이 특징일 수 있는 무관해 보이는 각종 사람 질환 상태를 치료하는데 유용할 수 있다.
- <12> T 세포 활성화 및 증식을 포함하는 염증과 관련된 상태에서 p56^{lck}(이후 "Lck"로 칭함)와 같은 각종의 비-수용체 티로신 키나제의 역할은 한크(Hanke) 등의 문헌(참조: Inflamm. Res. 1995, 44, 357) 및 볼렌과 브룩(Bolen and Brugge)의 문헌(참조: Ann, Rev. Immunol., 1997, 15, 371)에 의해 보고되었다. 이러한 염증 상태는 알레르기, 자가면역 질환, 류마티스 관절염 및 이식 거부를 포함한다. 다른 최근의 문헌은 Lck 억제 활성을 갖는 화합물을 포함하는 티로신 키나제 억제제의 각종 부류를 요약하고 있다(참조: Groundwater, et al Progress in Medicinal Chemistry, 1996, 33, 233). Lck 티로신 키나제 활성화의 억제제는 스타우로스포린, 게니스테인, 특정의 플라본 및 에르브스타틴과 같은 일반적으로 비-선택적인 티로신 키나제 억제제인 몇몇의 천연 생성물을 포함한다. 담나칸틀은 최근에 Lck의 저 nM 억제제인 것으로 보고되었다(참조; Faltynek, et al., Biochemistry, 1995, 34, 12404). 합성 Lck 억제제의 예는 저 마이크로몰 내지 서브마이크로몰 활성을 가진 것으로 보고된 일련의 디하이드록시-이소퀴놀린 억제제(참조: Burke, et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 425) 및 610 마이크로몰의 Lck IC₅₀을 갖는 활성이 매우 적은 것으로 밝혀진 퀴놀린 유도체를 포함한다. 연구자들은 또한 저 마이크로몰 내지 서브마이크로몰 범위로 Lck를 억제하는 일련의 4-치환된 퀴나졸린을 기술하였다(참조: Myers et al., W095/15758 and Myers, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 417). 화이자(Pfizer)의 연구자들은 문헌(참조: Hanke, et al., J. Biol. Chem. 1996, 271, 695)에서 Lck 및 Fyn(다른 Src 부류의 키나제)에 대해 저 나노몰 효능을 갖는 PP1 및 PP2로 공지된 2개의 특정 피라졸로피리미딘 억제제를 기술하였다. 퀴놀린 또는 퀴놀살린계 화합물에 대해서는 어떠한 Lck 억제 작용도 보고되어 있지 않다. 따라서, Lck 티로신 키나제 활성화의 퀴놀린 또는 퀴놀살린계 억제제는 병인에 있어 Lck 티로신 키나제 시그널링과 관련된 것으로 특징화될 수 있는

무관해 보이는 각종의 사람 질환 상태를 치료하는데 유용할 수 있다.

<13> 발명의 요약

<14> 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이들의 N-옥사이드, 이들의 수화물, 이들의 용매화물, 이들의 프로드럭, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염에 관한 것이다.

화학식 1



- <15>
- <16> 상기식에서,
- <17> X는 L₁OH는 L₂Z₂이고,
- <18> L₁은 (CR_{3a}R_{3b}) 또는 (CR_{3a}R_{3b})-Z₃-(CR_{3'a}R_{3'b})_n이며,
- <19> L₂는 (CR_{3a}R_{3b})_p-Z₄-(CR_{3'a}R_{3'b})_q 또는 에테닐이고,
- <20> Z₁은 CH 또는 N이며,
- <21> Z₂는 비치환되거나 치환된 하이드록시사이클로알킬, 비치환되거나 치환된 하이드록시사이클로알케닐, 비치환되거나 치환된 하이드록시헤테로사이클릴 또는 비치환되거나 치환된 하이드록시헤테로사이클레닐이고,
- <22> Z₃은 O, NR₄, S, SO 또는 SO₂이며,
- <23> Z₄는 O, NR₄, S, SO, SO₂ 또는 결합이고,
- <24> m은 0 또는 1이며,
- <25> n은 2 또는 3이고,
- <26> n+m은 2 또는 3이며,
- <27> p와 q는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고, Z₄가 결합인 경우 p+q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고, Z₄가 결합이 아닌 경우 p+q는 0, 1, 2 또는 3이며,
- <28> r은 2, 3 또는 4이고,
- <29> R_{1a} 및 R_{1b}가 독립적으로 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 헤테로아릴, 하이드록시, 아실옥시, 비치환되거나 치환된 알콕시, 비치환되거나 치환된 사이클로알킬옥시, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릴옥시, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릴카보닐옥시, 비치환되거나 치환된 아릴옥시, 비치환되거나 치환된 헤테로아릴옥시, 시아노, R₅R₄N⁻ 또는 아실R₅N⁻, 또는 R_{1a} 및 R_{1b} 중의 하나는 수소 또는 할로이고 다른 하나는 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 헤테로아릴, 하이드록시, 아실옥시, 비치환되거나 치환된 알콕시, 비치환되거나 치환된 사이클로알킬옥시, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릴옥시, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릴카보닐옥시, 비치환되거나 치환된 아릴옥시, 비치환되거나 치환된 헤테로아릴옥시, 시아노, RR₆N 또는 아실R₆N⁻이며,
- <30> R_{1c}는 수소, 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 헤테로아릴, 하이드록시, 아실옥시, 비치환되거나 치환된 알콕시, 비치환되거나 치환된 사이클로알킬옥시, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릴옥시, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릴카보닐옥시, 비치환되거나 치환된 아릴옥시, 비치환되거나 치환된 헤테로아릴옥시, 할로, 시아노, RR₆N⁻ 또는 아실R₆N⁻이고,

- <31> R_{3a} , R_{3b} , $R_{3'a}$ 및 $R_{3'b}$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이며,
- <32> R_4 는 수소, 알킬 또는 아실이고;
- <33> R_5 및 R_6 는 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, R_5 및 R_6 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 아자헤테로사이클릴을 형성한다.
- <34> 삭제

<35> 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 I의 화합물의 약제학적 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제조하는데 유용한 중간체, 화학식 I의 화합물 및 중간체의 제조방법, 및 세포 분화, 증식, 세포의 매트릭스 생성 또는 매개체 방출과 관련된 장애/상태를 앓고 있거나 이에 감수성이 있는 환자를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<36> 상기 및 본 발명의 설명을 통해 사용된 바와 같이, 다음 용어는 달리 언급하지 않는 한, 다음의 의미로 이해될 것이다:

<37> 정의

<38> "환자"는 사람 및 기타 포유동물을 모두 포함한다.

<39> "유효량"은 PDGF-R 티로신 키나제 활성 및/또는 Lck 티로신 키나제 활성을 억제하여, 목적하는 치료 효과를 얻는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 의미한다.

<40> "알킬"은 탄소수 약 1 내지 약 10의 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 바람직한 알킬은 탄소수 약 1 내지 약 6의 "저급 알킬"이다. 측쇄는 하나 이상의 저급 알킬 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸 또는 프로필이 선형 알킬 쇠에 결합된 것을 의미한다. 알킬 그룹은 또한 알콕시, 할로, 카복시, 하이드록시 또는 R_5R_6N -에 의해 임의로 치환된다. 알킬의 예는 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 아밀 및 헥실을 포함한다.

<41> "알케닐"은 쇠의 탄소수가 약 2 내지 약 10의 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 탄소-탄소 이중결합을 함유하는 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 바람직한 알케닐 그룹은 쇠의 탄소수가 2 내지 약 6, 보다 바람직하게는 쇠의 탄소수가 약 2 내지 약 4이다. 측쇄는 하나 이상의 저급 알킬 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸 또는 프로필이 선형 알케닐 쇠에 결합된 것을 의미한다. "저급 알케닐"은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 쇠의 탄소수가 약 2 내지 약 4인 것을 의미한다. 알케닐 그룹은 카브알콕시에 의해 치환될 수 있다. 알케닐 그룹의 예는 에테닐, 프로페닐, n-부테닐, i-부테닐, 3-메틸부트-2-에닐, n-펜테닐, 헵테닐, 옥테닐, 사이클로헥실부테닐 및 데세닐을 포함한다.

<42> "에틸에닐"은 $-CH=CH-$ 그룹을 의미한다.

<43> "사이클로알킬"은 탄소수 약 3 내지 약 10의 비방향족 모노 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미한다. 사이클로알킬 그룹은 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 3개, 보다 바람직하게는 1 내지 2개의 "사이클로알킬 치환체", 즉 알킬, 하이드록시, 아실옥시, 알콕시, 할로, R_5R_6N- , 아실 R_6N- , 카복시 또는 R_5R_6NCO- 치환체, 보다 바람직하게는 알킬, 하이드록시, 아실옥시, 알콕시 및 R_5R_6NCO- 에 의해 치환될 수 있다. 또한, 사이클로알킬 그룹이 2개 이상의 하이드록시 치환체에 의해 치환되는 경우, 2개 이상의 하이드록시 치환체는 탄소수 1 내지 6의 알데히드 또는 케톤으로 케탈화 또는 아세탈화되어 상응하는 케탈 또는 아세탈을 형성할 수 있다. "하이드록시사이클로알킬"은 HO-사이클로알킬을 의미하며, 여기서, 사이클로알킬은 상기와 같이 치환될 수 있다. 하이드록시사이클로알킬 그룹이 또한 하이드록시에 의해 치환된 사이클로알킬 그룹으로부터 유도되는 경우, 2개의 하이드록시 치환체는 탄소수 1 내지 6의 알데히드 또는 케톤으로 케탈 또는 아세탈화되어 상응하는 케탈 또는 아세탈을 형성할 수 있다. gem-디올의 케탈화는 스피로 융합 환 시스템을 형성한다. 바람직한 스피로 사이클로알킬 환은 1,4-디옥사스피로[4,5]데크-8-일이다. 바람직한 비치환 또는 치환 모노사이클릭 사이클로알킬 환은 사이클로펜틸, 하이드록시사이클로펜틸, 플루오로사이클로펜틸, 사이클로헥실, 하이드록시사이클로헥실, 하이드록시메틸사이클로헥실 및 사이클로헵틸, 보다 바람직하게는 하이드록시사이클로헥실 및 하이드록시사이클로헵틸을 포함한다. 멀티사이클릭 사이클로알킬 환의 예는 1-데칼린, 아다만트-(1- 또는 2-)일, [2.2.1]비사이클로헵타린 (노

르보르닐), 하이드록시[2.2.1]비사이클로헵타닐 (하이드록시노르보르닐), [2.2.2]비사이클로옥타닐 및 하이드록시[2.2.2]비사이클로옥타닐, 보다 바람직하게는 하이드록시[2.2.1]비사이클로헵타닐 (하이드록시노르보르닐) 및 하이드록시[2.2.2]비사이클로옥타닐을 포함한다.

- <44> "사이클로알케닐"은 탄소-탄소 이중결합을 함유하고 탄소수 약 3 내지 약 10의 비방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미한다. 사이클로알케닐 그룹은 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 3개, 보다 바람직하게는 1 내지 2개의 상기 기술한 바와 같은 사이클로알킬 치환체에 의해 치환될 수 있다. "하이드록시사이클로알케닐"은 HO-사이클로알케닐을 의미하며, 여기서, 사이클로알킬은 상기한 바와 같이 치환될 수 있다. 바람직한 비치환 또는 치환 모노사이클릭 사이클로알케닐 환은 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 하이드록시사이클로펜테닐, 하이드록시사이클로헥세닐 및 사이클로헵테닐, 보다 바람직하게는 하이드록시사이클로펜테닐 및 하이드록시사이클로헥세닐을 포함한다. 바람직한 멀티사이클릭 사이클로알케닐 환은 [2.2.1]비사이클로헵테닐 (노르보르네닐) 및 [2.2.2]비사이클로옥테닐을 포함한다.
- <45> "아릴"은 탄소수 약 6 내지 약 10의 방향족 카보사이클릭 라디칼을 의미한다. 아릴의 예는 페닐 또는 나프틸, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 아릴 그룹 치환체에 의해 치환된 페닐 또는 나프틸을 포함하며, 여기서, "아릴 그룹 치환체"는 수소, 하이드록시, 할로, 알킬, 알콕시, 카복시, 알콕시카보닐 또는 Y^1Y^2NCO- (여기서, Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 수소 또는 알킬이다)를 포함한다. 바람직한 아릴 그룹 치환체는 수소, 할로 및 알콕시를 포함한다.
- <46> "헤테로아릴"은 환 시스템에서 하나 이상의 탄소 원자가 탄소 이외의 원소(들), 예를 들면, 질소, 산소 또는 황인 약 5 내지 약 10원 방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 환 시스템을 의미한다. "헤테로아릴"은 또한 하나 이상의 상기 언급된 "아릴 그룹 치환체"에 의해 치환될 수 있다. 헤테로아릴 그룹의 예는 치환된 피라지닐, 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 피리미디닐, 이소사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 푸라자닐, 피롤릴, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 벤조푸라자닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이미다졸릴 및 이소퀴놀리닐을 포함한다.
- <47> "헤테로사이클릴"은 환 시스템에서 하나 이상의 원자가 질소, 산소 또는 황 중에서 선택된 탄소 이외의 원소인 약 4 내지 약 10원 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미한다. 헤테로사이클릴 그룹은 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 3개, 보다 바람직하게는 1 내지 2개의 상기 기술된 바와 같은 사이클로알킬 치환체에 의해 치환될 수 있다. "하이드록시헤테로사이클릴"은 HO-헤테로사이클릴을 의미하고, 여기서, 헤테로사이클릴은 상기한 바와 같이 치환될 수 있다. "아자헤테로사이클릴"은 상기 언급한 헤테로사이클릴을 의미하며, 여기서, 환 원자 중의 하나 이상은 질소이다. 헤테로사이클릴 잔기의 예는 퀴누클리딜, 펜타메틸렌셀피드, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오펜, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐 또는 7-옥사비사이클로[2.2.1]헵타닐을 포함한다.
- <48> "헤테로사이클릴카보닐옥시"는 카보닐옥시(-C(O)O-) 그룹을 통해 모 분자 잔기에 결합된 상기 언급한 헤테로사이클릴 그룹을 의미한다. 헤테로사이클릴 잔기는 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 3개, 보다 바람직하게는 하나의 상기 언급한 사이클로알킬 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로사이클릴카보닐옥시는 [1,4']-비피페리딘-1'-일카보닐옥시이다.
- <49> "헤테로사이클에닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 또는 탄소-질소 이중결합을 함유하는 상기 정의된 헤테로사이클릴 환 시스템을 의미한다. 헤테로사이클에닐 그룹은 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 3개, 보다 바람직하게는 1 내지 2개의 상기 기술된 사이클로알킬 치환체에 의해 치환될 수 있다. "하이드록시헤테로사이클에닐"은 HO-헤테로사이클에닐을 의미하고, 여기서, 헤테로사이클에닐은 상기한 바와 같이 치환될 수 있다. "아자헤테로사이클에닐"은 상기 언급한 헤테로사이클에닐을 의미하며, 여기서, 환 원자 중의 하나 이상은 질소이다. 대표적인 모노사이클릭 헤테로사이클에닐 그룹은 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘, 1,2-디하이드로피리딜, 1,4-디하이드로피리딜, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미딘, 3,4-디하이드로-2H-피란, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 2-이미다졸리닐, 2-피라졸리닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로티오피라닐 등을 포함한다.
- <50> "아실"은 H-CO- 또는 알킬-CO- 그룹을 의미하며, 여기서, 알킬 그룹은 상기 언급한 바와 같다. 바람직한 아실은 저급 알킬을 함유한다. 아실 그룹의 예는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일 및 팔미토일을 포함한다.
- <51> "아로일"은 아릴-CO- 그룹을 의미하며, 여기서, 알킬 그룹은 상기 언급한 바와 같다. 예시적 그룹은 벤조일 및

1- 및 2-나프토일을 포함한다.

- <52> "알콕시"는 알킬-0- 그룹을 의미하며, 여기서, 알킬 그룹은 상기 언급한 바와 같다. 바람직한 알콕시는 탄소수 약 1 내지 약 6의 "저급 알콕시"이다. 알콕시는 하나 이상의 아미노, 알콕시, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시아릴, 카바모일 또는 헤테로사이클릴 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있다. 알콕시 그룹의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, 헵톡시, 2-(모르폴린-4-일)에톡시, 2-(에톡시)에톡시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 카바모일, N-메틸카바모일, N,N-디메틸카바모일, 카복시메톡시 및 메톡시카보닐메톡시를 포함한다.
- <53> "사이클로알킬옥시"는 사이클로알킬-0- 그룹을 의미하며, 여기서, 사이클로알킬 그룹은 상기 언급한 바와 같다. 사이클로알킬 옥시 그룹의 예는 사이클로펜틸옥시, 사이클로헥실옥시, 하이드로사이클로펜틸옥시 및 하이드록시사이클로헥실옥시를 포함한다.
- <54> "헤테로사이클릴옥시"는 헤테로사이클릴-0- 그룹을 의미하며, 여기서, 헤테로사이클릴 그룹은 상기 언급한 바와 같다. 헤테로사이클릴옥시 그룹의 예는 퀴누클리딜옥시, 펜타메틸렌설피드옥시, 테트라하이드로피라닐옥시, 테트라하이드로티오펜옥시, 피롤리디닐옥시, 테트라하이드로푸라닐옥시 또는 7-옥사비사이클로[2.2.1]헵타닐옥시, 하이드록시테트라하이드로피라닐옥시 및 하이드록시-7-옥사비사이클로[2.2.1]헵타닐옥시를 포함한다.
- <55> "아릴옥시"는 아릴-0- 그룹을 의미하며, 여기서, 아릴 그룹은 상기 언급한 바와 같다.
- <56> "헤테로아릴옥시"는 헤테로아릴-0- 그룹을 의미하며, 여기서, 헤테로아릴 그룹은 상기 언급한 바와 같다.
- <57> "아실옥시"는 아실-0- 그룹을 의미하며, 여기서, 아실 그룹은 상기 언급한 바와 같다.
- <58> "카복시"는 HO(O)C-(카복실산) 그룹을 의미한다.
- <59> "R₅R₆N-"은 치환 또는 비치환 아미노 그룹을 의미하며, 여기서, R₅ 및 R₆은 상기 언급한 바와 같다. 예시적인 그룹은 아미노(H₂N-), 메틸아미노, 에틸메틸아미노, 디메틸아미노 및 디에틸아미노를 포함한다.
- <60> "R₅R₆NCO-"는 치환 또는 비치환 카바모일 그룹을 의미하며, 여기서, R₅ 및 R₆은 상기 언급한 바와 같다. 예시적인 그룹은 카바모일(H₂NCO-), N-메틸카바모일(MeNHCO-) 및 N,N-디메틸아미노카바모일(Me₂NCO-)을 포함한다.
- <61> "아실R₅N-"은 아실아미노 그룹을 의미하며, R₅ 및 아실은 상기 언급한 바와 같다.
- <62> "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 포함한다. 바람직하게는 플루오로, 클로로 또는 브로모이고, 보다 바람직하게는 플루오로 또는 클로로이다.
- <63> "프로드럭"은 부적절한 독성, 자극, 알리지성 반응 등이 없이 환자에게 투여하기에 적합하고, 의도된 용도에 효과적인 화학식 I의 화합물의 형태를 의미하며, 예를 들면, 케탈, 에스테르 및 쯔비터 이온성 형태를 포함한다. 프로드럭은 생체내에서 전환되어 예를 들면, 혈액 내에서 가수분해되어 상기 화학식의 모 화합물을 제공한다[참조: T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, and in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Desing, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 이들 모두는 본 명세서 내에서 참조문헌으로 인용된다].
- <64> "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와의 본 발명의 화합물의 물리적 결합물을 의미한다. 이러한 물리적 결합은 수소 결합을 포함하여 다양한 정도의 이온 및 공유 결합을 수반한다. 특정 경우에서, 용매화물은 예를 들면, 하나 이상의 용매 분자가 결정상 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우 분리할 수 있다. "용매화물"은 용액상 및 분리가능한 용매화물을 모두 포함한다. 대표적인 용매화물은 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다. "수화물"은 용매 분자(들)가 H₂O인 용매화물이다.
- <65> 바람직한 양태
- <66> 본 발명의 화합물의 바람직한 양태는
- <67> L₁이 (CR_{3a}'aR_{3b}'b)_m-Z₃-(CR_{3'a}'aR_{3'b}'b)_n이고,
- <68> L₂가 (CR_{3a}'aR_{3b}'b)_p-Z₄-(CR_{3'a}'aR_{3'b}'b)_q이며,

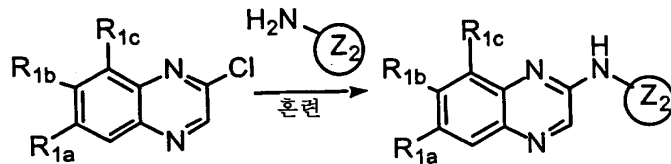
- <69> Z_2 가 임의로 치환된 하이드록시사이클로알킬 또는 임의로 치환된 하이드록시헤테로사이클릴이고,
- <70> Z_4 가 0 및 NR_4 이며,
- <71> m 이 0이고,
- <72> n 이 2 또는 3이며,
- <73> $p+q$ 가 0 또는 1이고,
- <74> R_{1a} 및 R_{1b} 가 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬옥시, 임의로 치환된 헤테로사이클릴옥시 또는 RR_6N 이거나, R_{1a} 및 R_{1b} 중의 하나가 수소 또는 할로이며,
- <75> R_{1c} 가 수소, 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 알콕시이고,
- <76> R_{3a} , R_{3b} , $R_{3'a}$ 및 $R_{3'b}$ 가 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이며,
- <77> R_4 가 수소이고,
- <78> R_5 및 R_6 이 결합된 질소원자와 함께 R_5 및 R_6 이 아자헤테로사이클릴을 형성하는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 N-옥사이드, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.
- <79> 본 발명의 화합물의 다른 바람직한 양태는
- <80> X 가 L_2Z_2 이고,
- <81> L_2 가 $(CR_{3a}R_{3b})_p-Z_4-(CR_{3'a}R_{3'b})_q$ 이며,
- <82> Z_2 가 임의로 치환된 하이드록시사이클로알킬이고,
- <83> Z_4 가 0 및 NR_4 이며,
- <84> p 가 0이고,
- <85> q 가 0 또는 1이며,
- <86> R_{1a} 및 R_{1b} 가 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬옥시 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴옥시이거나, R_{1a} 및 R_{1b} 중의 하나가 수소 또는 할로이고, 다른 하나가 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬옥시 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴옥시이고,
- <87> R_{1c} 가 수소이며,
- <88> $R_{3'a}$ 및 $R_{3'b}$ 가 독립적으로 수소이고,
- <89> R_4 가 수소인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 N-옥사이드, 이의 수화물, 이의 용매화물, 이의 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.
- <90> 본 발명의 화합물의 또 다른 바람직한 양태는 R_{1a} 및 R_{1b} 가 독립적으로 임의로 하이드록시 치환된 저급 알킬, 하이드록시, 저급 알콕시, 사이클로알킬옥시 또는 헤테로사이클릴옥시이거나, R_{1a} 및 R_{1b} 중의 하나가 수소 또는 할로이고, R_{1a} 및 R_{1b} 중의 다른 하나가 임의로 하이드록시 치환된 저급 알킬, 하이드록시, 저급 알콕시, 사이클로알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시인 화학식 I의 화합물이다.
- <91> 본 발명의 화합물의 또 다른 바람직한 양태는 R_{1a} 및 R_{1b} 가 독립적으로 헤테로사이클릴카보닐옥시 또는 임의로 치환된 저급 알콕시인 화학식 I의 화합물이며, 보다 바람직하게는, 저급 알콕시는 메톡시 또는 에톡시이다.
- <92> 본 발명의 화합물의 또 다른 바람직한 양태는 R_{1a} 및 R_{1b} 가 저급 알킬인 화학식 I의 화합물이며, 보다 바람직하게는 저급 알킬은 메틸 또는 에틸이다.

- <93> 본 발명의 화합물의 또 다른 바람직한 양태는 R_{1a} 및 R_{1b} 중의 하나가 저급 알콕시이고, R_{1a} 및 R_{1b} 중의 다른 하나가 할로인 화학식 I의 화합물이며, 보다 바람직하게는, 저급 알콕시는 메톡시 또는 에톡시이고, 할로는 클로로 또는 브로모이다.
- <94> 본 발명의 화합물의 또 다른 바람직한 양태는 R_{1a} 및 R_{1b} 중의 하나가 저급 알킬이고, R_{1a} 및 R_{1b} 중의 다른 하나가 저급 알콕시인 화학식 I의 화합물이며, 보다 바람직하게는 저급 알콕시는 메톡시 또는 에톡시이고, 저급 알킬은 메틸 또는 에틸이다.
- <95> 본 발명의 화합물의 또 다른 바람직한 양태는 R_{1a} 및 R_{1b} 중의 하나가 저급 알콕시이고, R_{1a} 및 R_{1b} 중의 다른 하나가 사이클로알킬옥시인 화학식 I의 화합물이며, 보다 바람직하게는 저급 알콕시는 메톡시 또는 에톡시이고, 사이클로알킬옥시는 사이클로펜틸옥시 또는 사이클로헥실옥시이다.
- <96> 본 발명의 화합물의 또 다른 바람직한 양태는 R_{1a} 및 R_{1b} 중의 하나가 수소이고, R_{1a} 및 R_{1b} 중의 다른 하나가 저급 알콕시, 사이클로알킬옥시 또는 헤테로사이클릴옥시인 화학식 I의 화합물이며, 보다 바람직하게는 저급 알콕시는 메톡시 또는 에톡시이고, 사이클로알킬옥시는 사이클로펜틸옥시 또는 사이클로헥실옥시이며, 헤테로사이클릴옥시는 푸라닐옥시이다.
- <97> 본 발명의 화합물의 또 다른 바람직한 양태는 R_{1a} 및 R_{1b} 가 저급 알콕시(여기서, 저급 알콕시는 알콕시, 헤테로사이클릴, 카복시, 알콕시카보닐 또는 카바모일에 의해 임의로 치환된다)인 화학식 I의 화합물이다.
- <98> 본 발명의 화합물의 또 다른 바람직한 양태는 R_{1a} 및 R_{1b} 중의 하나가 비치환 저급 알콕시이고, R_{1a} 및 R_{1b} 중의 다른 하나가 임의로 치환된 헤테로 사이클릴카보닐옥시이거나 알콕시, 헤테로사이클릴, 카복시, 알콕시카보닐 또는 카바모일에 의해 치환된 저급 알콕시인 화학식 I의 화합물이다.
- <99> 본 발명의 화합물의 또 다른 바람직한 양태는 R_{1a} 및 R_{1b} 중의 하나가 메톡시이고, R_{1a} 및 R_{1b} 중의 다른 하나가 [1,4'-비피페라딘-1'-일카보닐옥시, 2-(에톡시)에톡시, 2-(4-모르폴리닐)에톡시, 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시, 카복시메톡시, 메톡시카보닐메톡시, 아미노카보닐메톡시, N-메틸아미노카보닐메톡시 또는 N,N-디메틸아미노카보닐메톡시인 화학식 I의 화합물이다.
- <100> 본 발명의 또 다른 바람직한 양태의 화합물은 R_{1c} 가 수소, 저급 알킬 또는 저급 알콕시이고, 더욱 바람직하게는 저급 알콕시가 메톡시 또는 에톡시인 화학식 I의 화합물이다.
- <101> 본 발명의 또다른 바람직한 양태의 화합물은 Z이 CH인 화학식 I의 화합물이다.
- <102> 본 발명의 또다른 바람직한 양태의 화합물은 Z이 N인 화학식 I의 화합물이다.
- <103> 본 발명의 또다른 바람직한 양태의 화합물은 Z_2 가 임의로 치환된 하이드록시사이클로알킬인 화학식 I의 화합물이다.
- <104> 본 발명의 또다른 바람직한 양태의 화합물은 p 및 q가 0인 화학식 I의 화합물이다.
- <105> 본 발명의 또다른 바람직한 양태의 화합물은 p + q가 1인 화학식 I의 화합물이다.
- <106> 본 발명의 또다른 바람직한 양태의 화합물은 Z가 0인 화학식 I의 화합물이다.
- <107> 본 발명의 또다른 바람직한 양태의 화합물은 Z가 0이고, p 및 q가 0인 화학식 I의 화합물이다.
- <108> 본 발명의 또다른 바람직한 양태의 화합물은 Z가 0이고, p + q가 1인 화학식 I의 화합물이다.
- <109> 본 발명의 또다른 바람직한 양태의 화합물은 Z가 NR_4 인 화학식 I의 화합물이다.
- <110> 본 발명의 또다른 바람직한 양태의 화합물은 Z가 NR_4 이고, p 및 q가 0인 화학식 I의 화합물이다.
- <111> 본 발명의 또다른 바람직한 양태의 화합물은 Z가 NR_4 이고, m + n이 1인 화학식 I의 화합물이다.
- <112> 본 발명의 또다른 바람직한 양태의 화합물은 Z가 S인 화학식 I의 화합물이다.

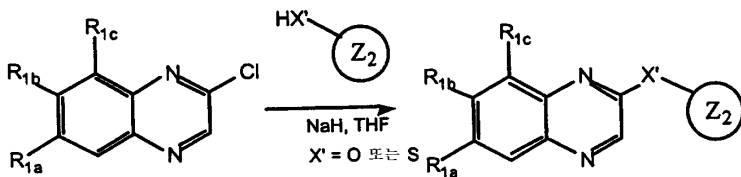
- <113> 본 발명의 또다른 바람직한 양태의 화합물은 Z가 S이고, p 및 q가 0인 화학식 I의 화합물이다.
- <114> 본 발명의 또다른 바람직한 양태의 화합물은 Z가 S이고, p + q가 1인 화학식 I의 화합물이다.
- <115> 본 발명의 또다른 바람직한 양태의 화합물은 Z₂가 (하이드록시 또는 알킬) 치환된 하이드록시사이클로알킬, 더욱 바람직하게는 (저급 알킬)하이드록시사이클로알킬인 화학식 I의 화합물이다.
- <116> 본 발명에 따르는 바람직한 화합물은 하기 종류로부터 선택된다:
- <117> 트랜스-4-(7-클로로-6-메톡시퀴놀살린-2-일아미노)사이클로헥산올;
- <118> 트랜스-4-(6-클로로-7-메톡시퀴놀살린-2-일아미노)사이클로헥산올;
- <119> 트랜스-4-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일아미노)사이클로헥산올;
- <120> 시스-4-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일아미노)사이클로헥산올;
- <121> (2엔도,5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일아미노)비사이클로[2.2.1]헵탄-2-올;
- <122> (2엑소,5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일아미노)비사이클로[2.2.1]헵탄-2-올;
- <123> (2엔도,3엑소,5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일아미노)비사이클로[2.2.1]헵탄-2,3-디올;
- <124> 시스-2-(6-메톡시퀴놀살린-2-일아미노)사이클로펜탄올;
- <125> 트랜스-2-(6-메톡시퀴놀살린-2-일아미노)사이클로펜탄올;
- <126> 트랜스-4-(6-메톡시퀴놀살린-2-일아미노)사이클로헥산올;
- <127> [3aR,4S,6R,6aS]-6-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일아미노)-2,2-디메틸-테트라하이드로-사이클로펜타[1,3]디옥솔-4-카복실산 에틸아미드;
- <128> 2-(1,4-디옥사-스피로[4,5]텍-8-일옥시)-6,7-디메톡시퀴놀살린;
- <129> 4-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일옥시메틸)사이클로헥산올;
- <130> 3-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일옥시)사이클로헥산올;
- <131> 4-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일옥시)사이클로헥산올;
- <132> 5-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일옥시)비사이클로[2.2.1]헵탄-2,3-디올;
- <133> (2엑소,3엑소,5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일아미노)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2,3-디올;
- <134> 아세트산 시스-4-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일옥시)-사이클로헥실 에스테르;
- <135> 시스-4-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일옥시)사이클로헥산올;
- <136> 디메틸-카바산 4-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일옥시)-사이클로헥실 에스테르;
- <137> 트랜스-4-(6,7-디메톡시-4-옥시퀴놀살린-2-일아미노)사이클로헥산올;
- <138> 아세트산 트랜스-4-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일아미노)-사이클로헥실 에스테르;
- <139> (2엑소,5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일아미노)비사이클로[2.2.1]헵탄-2-올;
- <140> (2엔도,5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일아미노)비사이클로[2.2.1]헵탄-2-올;
- <141> (2엑소,6엑소)-6-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일아미노)비사이클로[2.2.1]헵탄-2-올;
- <142> 4-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올;
- <143> (2트랜스,4트랜스)-4-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올;
- <144> (+)-(2트랜스,4트랜스)-4-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올;
- <145> (-)-(2트랜스,4트랜스)-4-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올;
- <146> (2트랜스,4트랜스)-4-(6,7-디메톡시퀴놀살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올;

- <147> (2시스,4시스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올;
- <148> (2시스,4트랜스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올;
- <149> 4-(6,7-디메틸퀴녹살린-2-일아미노)사이클로헥산올 및 (1S,2R,4S,5R)-5-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-비사이클로[2.2.1]-헵탄-2-올.
- <150> 더욱 바람직한 화합물은 다음과 같다:
- <151> 트랜스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-사이클로헥산올;
- <152> 시스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-사이클로헥산올;
- <153> 4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올;
- <154> (-)-(2트랜스,4트랜스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올;
- <155> (2엑소,5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2-올;
- <156> 트랜스-4-(7-클로로-6-메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-사이클로헥산올;
- <157> 4-(6,7-디메톡시퀴놀린-3-일아미노)-사이클로헥산올; 및
- <158> (1S,2R,4S,5R)-5-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-비사이클로[2.2.1]-헵탄-2-올.
- <159> 본 발명은 본원에서 인용하는 특정 및 바람직한 그룹의 적합한 모든 조합이 포함된다는 것을 인지하여야 한다.
- <160> 본 발명의 화합물은 공지된 화합물 또는 이미 제조된 중간체로부터 시작하여 문헌에서 공지된 방법을 사용함으로써 제조할 수 있다. 예시적 일반법은 다음과 같다.
- <161> 또한, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 I 내지 X에 따라서 제조하고, 여기서 변수는 당해 기술분야의 숙련인이 알 수 있는 것을 제외하고는 상기 정의한 바와 같고, 기술된 방법과 일치하지 않는다.

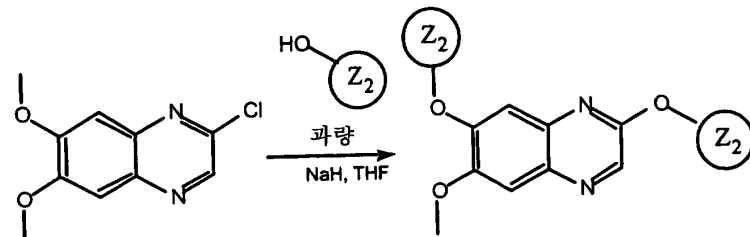
반응식 I



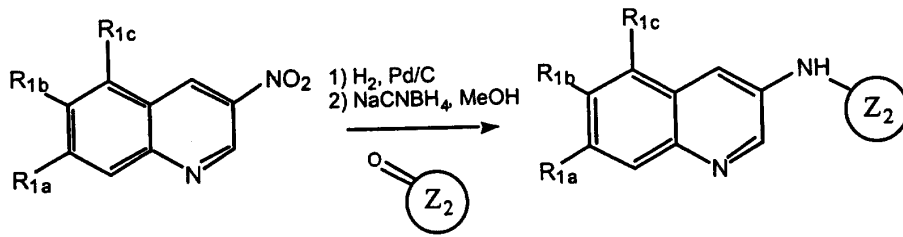
반응식 II



반응식 III

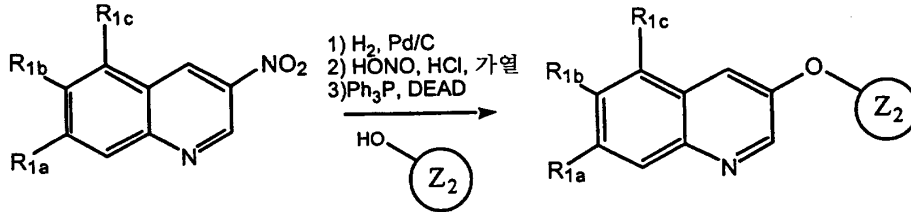


반응식 IV



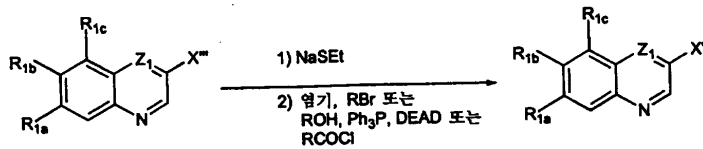
<165>

반응식 V



<166>

반응식 VI



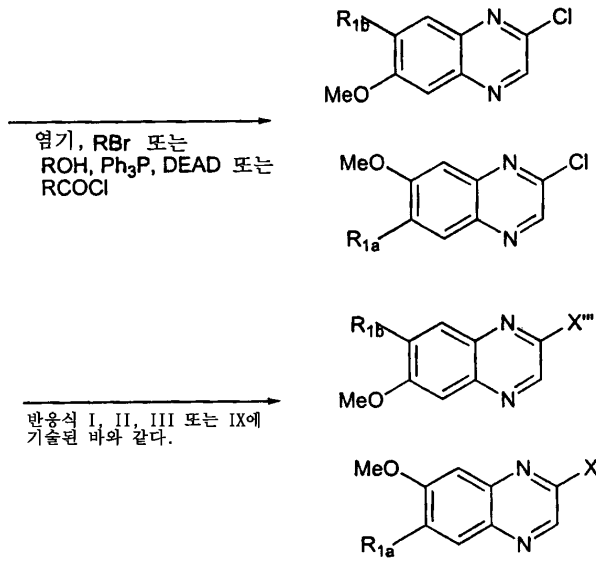
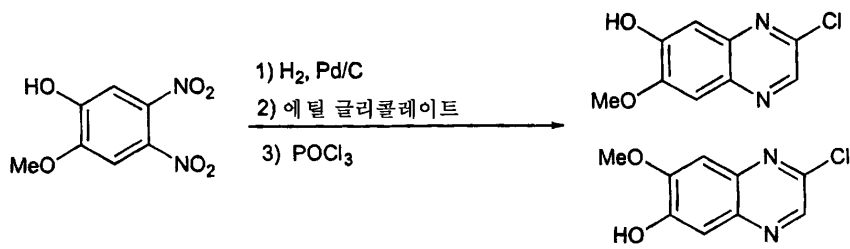
R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c} 중의 하나 이상은 저급알킬이고, X^m은 L₁OP' 또는 L₂Z₂(여기서, P'은 알기 및 알킬화제의 존재하에 하이드록실 잔기를 보호하기에 적합한 보호 그룹이다)이다.

여기서, R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c} 중의 하나 이상은 본원에서 정의한 바와 같고 X는 L₁OP'이고, 보호 그룹 P'은 제거되어 상응하는 OH 잔기를 제공한다.

반응식 VI, VII 및 VIII에서, R은 본원에서 정의된 R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}에 대한 전구체 그룹이고, 반응식 VI, VII 및 VIII에서 기술한 반응조건하에서 RBr, ROH 또는 RCOCl과 방향족 하이드록시 그룹의 반응으로 R_{1a}, R_{1b} 및 R_{1c}가 형성된다. 대표적 RBr로는 브로모아세트산 및 메틸 및 에틸 브로모아세테이트가 포함된다. 대표적 ROH로는 2-에톡시에탄올, 2-(4-모르폴리닐)에탄올 및 3-(4-메틸피페라지닐)프로판올이 포함된다. 대표적 RCOCl로는 [1,4']비피페리딘-1'-일카보닐 클로라이드가 포함된다.

<167>

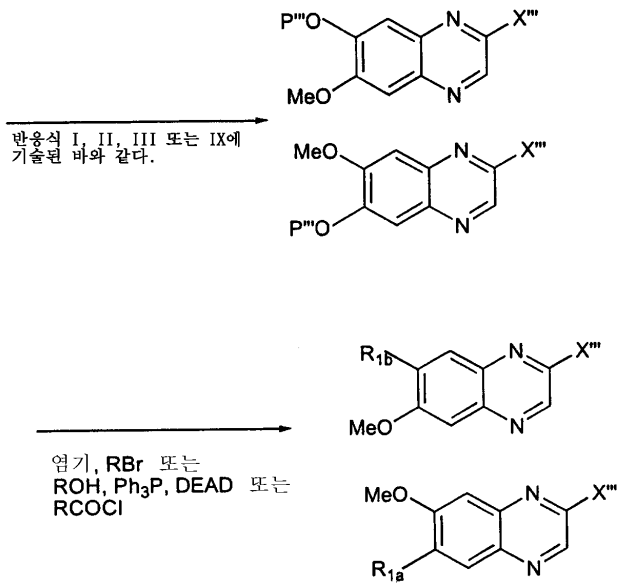
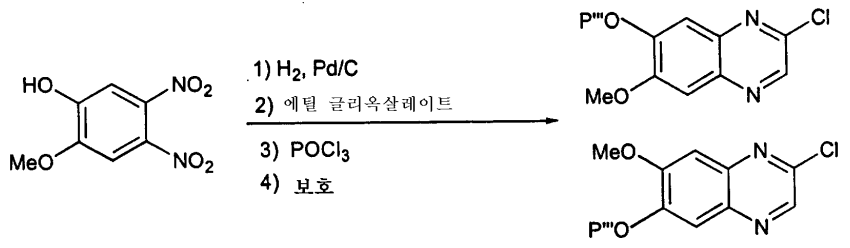
반응식 VII



여기서, X'''은 L₁OP'' 또는 L₂Z₂ 이고, P''은 반응식 I, II, III 및 IX에 기술한 반응 조건하에서 하이드록실 잔기를 보호하기에 적합한 그룹이다.

<168>

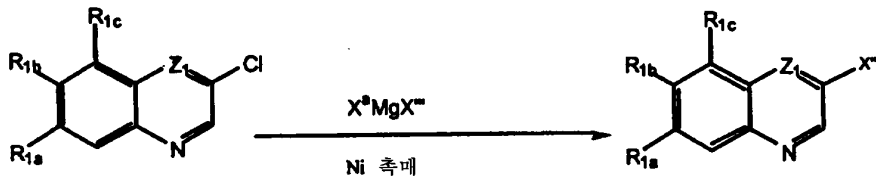
반응식 VIII



여기서, X'''은 L₁OP'' 또는 L₂Z₂ (여기서, P'' 및 P'''은 반응식 I, II, III 및 IX에서 기술한 반응 조건하에서 하이드록실 잔기를 보호하기에 적합한 그룹이다)이다.

<169>

반응식 IX

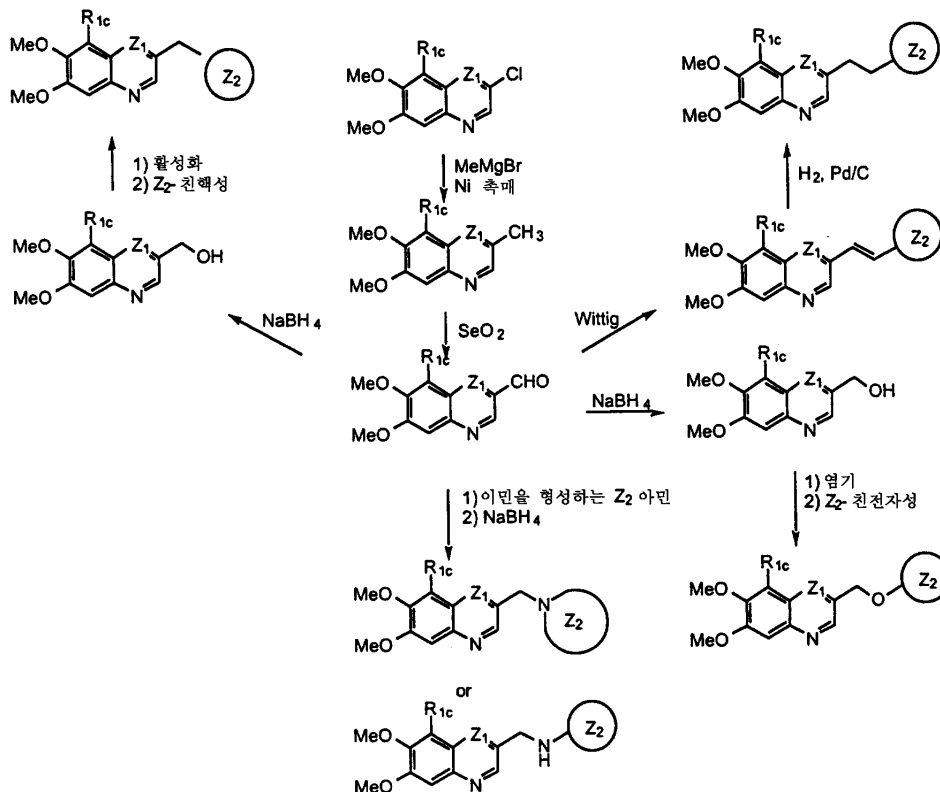


여기서, X^a는 Cl, Br 또는 I이고, X^m'은 (L₁OP' 또는 L₂Z₂), 여기서, P'은 그리나드 시약의 존재하에 하이드록시 잔기를 보호하기에 적합한 그룹이다.

여기서, X^m'은 L1OP'이고, OP' 잔기는 적합한 탈보호제를 사용하여 상응하는 OH 잔기로 전환될 수 있다.

<170>

반응식 X



<171>

<172> I. 일반법:

<173> 1. 2-클로로로 치환된 퀴녹살린 및 아민 또는 아닐린의 커플링

<174> 2-클로로-6,7-디메톡시퀴녹살린(1 당량) 및 아민(약 1 내지 5 당량)의 혼합물을 약 160℃ 내지 약 180℃에서 약 3 시간 내지 밤새 가열한다. 진밤색 잔류물을 메탄올/메틸렌 클로라이드(0% 내지 10%)에 용해시키고 헥산/에틸 아세테이트 또는 메탄올/메틸렌 클로라이드(0% 내지 100%)를 사용하여 용출시키는 실리카 겔 상에 크로마토그래피하여 목적 생성물을 수득한다. 목적 생성물은 메탄올, 메틸렌 클로라이드 또는 메탄올/물 중의 재결정화를 통해 추가로 정제할 수 있다.

<175> 2. 2-클로로로 치환된 퀴녹살린 및 알콜 또는 페놀의 커플링

<176> 무수 DMF/THF(0% 내지 50%) 중의 알콜 또는 머캅탄(1 당량) 및 수소화나트륨(약 1 내지 약 3 당량) 현탁액을 2-클로로-6,7-디메톡시퀴녹살린(1 당량)을 첨가하기 전에 1 시간 동안 환류시킨다. 수득한 혼합물을 약 1 내지 약 4시간 동안 환류시킨다. 현탁액을 약 pH 5 내지 8로 중화시키고 메틸렌 클로라이드 및 염수 사이로 분배시

킨다. 메틸렌 클로라이드를 농축시킨 후의 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 또는 메탄올/메틸렌 클로라이드(0% 내지 100%)를 사용하여 용출시키는 실리카 겔 상에 크로마토그래피하여 목적 생성물을 수득한다.

- <177> 3. 아미노-퀴놀린 및 알데히드 또는 케톤과의 환원적 아민화 반응
- <178> 적합하게 치환된 3-아미노 퀴놀린(1 당량)을 TLC에서 이민 현성이 완료됨이 나타날 때까지 메탄올 중의 적합한 알데히드 또는 케톤(또는 또다른 적합한 용매 혼합물) 1 당량과 교반한다. 과량의 NaCNBH₄ 또는 NaBH₄, 또는 또 다른 적합한 환원제를 첨가하고 TLC에서 중합체 이민의 소비를 나타낼 때까지 혼합물을 교반한다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트(0% 내지 100%) 또는 클로로포름/메탄올(0 내지 20%)을 사용하여 용출시키는 실리카 겔 상에 크로마토그래피하여 목적 생성물을 수득한다.
- <179> 4. 3-아미노 치환된 퀴놀린 및 브로모페닐 화합물의 커플링 반응
- <180> 적합하게 치환된 3-아미노 퀴놀린(1 당량)을 강한 염기, 예를 들면 나트륨 3급-부톡사이드 1.4 당량, 적합한 브로모페닐 화합물 1 당량과 함께 교반하고, 촉매량의 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1-1'-비나프틸(S-BINAP) 및 비스(디벤질리덴아세톤)-팔라듐(Pd(dba)₃)을 아르곤과 같은 불활성 대기하에 톨루엔과 같은 불활성 유기 용매 속에서 혼합하고 약 80℃에서 밤새 가열한다. 혼합물을 냉각시키고, 에테르와 같은 용매를 사용하여 희석하고, 여과 농축시켜, 50% EtOAc/헥산을 사용하여 크로마토그래피하여 목적 화합물을 수득한다.
- <181> 5. 미쓰노부(Mitsunobu) 조건하에 3-하이드록시 치환된 퀴놀린으로부터 에테르의 형성
- <182> 적합하게 치환된 하이드록시퀴놀살린의 THF 용액(약 0℃ 내지 약 25℃)을 각각의 목적 알콜, 트리페닐포스핀 및 최종적으로 디에틸아조디카복실레이트(DEAD) 또는 적합한 등가물의 1당량으로 처리한다. 반응의 진행을 TLC를 통해 모니터하고 반응의 완료시(약 1 내지 약 24시간) 혼합물을 농축시키고 잔류물을 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 목적 화합물을 수득한다.
- <183> 6. 저급 알콕시 치환된 퀴놀린 또는 퀴놀살린의 탈알킬화 및 후속 알킬화
- <184> DMF 중의 적합한 저급 알콕시 치환된 퀴놀린 및 퀴놀살린(1 당량)을 과량의 나트륨 에탄티올레이트(일반적으로 약 2 이상의 당량)으로 처리하고 반응 혼합물을 약 1시간 내지 약 24시간 가열하면서 교반한다. 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이로 분배한다. 추출 후처리에 이어, 경우에 따라, 크로마토그래피하여 상응하는 목적 하이드록시 치환된 퀴놀린 또는 퀴놀살린 생성물을 수득한다.
- <185> 하이드록시 치환된 퀴놀린 또는 퀴놀살린 생성물을 상기 상술한 미쓰노부 반응을 위한 조건을 사용하여 알킬화 할 수 있다. 또한, 적합한 용매 속에서 NaH 또는 적합한 다른 염기를 사용하여 반응성 알킬- 또는 벤질- 할라이드로 당해 기술분야에서 익히 공지된 방법을 사용하여 단순한 알킬화시켜 목적 알킬화 생성물을 수득한다.
- <186> 7. 퀴놀린 또는 퀴놀살린에서 질소를 상응하는 N-옥사이드로의 산화
- <187> 화학식 I의 퀴놀린 및 퀴놀살린 화합물의 이민(=N-) 잔기는, 이민 잔기가 바람직하게는 과산, 예를 들면 아세트산 중의 퍼아세트산 또는 불활성 용매(예: 디클로로메탄) 중의 m-클로로퍼옥시벤조산과 약 실온 내지 환류 온도에서, 바람직하게는 승온에서 반응함으로써 N-옥사이드로 산화된 상응하는 화합물로 전환될 수 있다.
- <188> 본 발명의 화합물은 유리 염기, 유리 산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 형태로 사용된다. 모든 형태는 본 발명의 범위내에 존재한다.
- <189> 본 발명의 화합물이 염기성 잔기로 치환되는 경우, 산 부가염이 형성되고 이는 사용하기 위한 단순하게 더욱 편리한 형태이고, 실제로 염 형태의 용도는 고유하게 유리 염기 형태의 용도까지 포함한다. 산 부가염을 제조하는데 사용될 수 있는 산은 바람직하게는 유리 염기와 배합되는 경우, 약제학적으로 허용되는 염, 즉 음이온이 염의 약제학적 투여량에서 환자에게 비독성인 염을 형성하는 것을 포함하므로, 유리 염기에 고유한 PDGF에 대한 유리한 억제 효과는 음이온에 기인하는 부작용에 의해 손상되지 않는다. 상기 염기성 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이 바람직하지만, 모든 산 부가염은 특정 염이 그 자체로 중간체 생성물로서만 바람직한 경우일지라도, 예를 들면 염이 정제 및 동정만을 목적으로 형성되는 경우 또는 이온 교환 공정에 의해 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 중간체로서 사용되는 경우라도, 유리 염기 형태의 공급원으로서 유용하다. 본 발명의 범위 내인 약제학적으로 허용되는 염은 하기 산: 무기산, 예를 들어 염산, 황산, 인산 및 설��파산; 및 유기산, 예를 들어 아세트산, 시트르산, 락트산, 타르타르산, 말론산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클로헥실설폰산, 퀴산 등으로부터 유도된 염이다. 상응하는 산 부가염은 하이드로할라이드, 예를 들면 하이드로클로라이드 및 하이드로브로마이드, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 설파메이트, 아세테이트, 시트레

이트, 락테이트, 타르타레이트, 말로네이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 푸마레이트, 말레레이트, 메틸렌-비스-β-하이드록시나프토에이트, 젠티세이트, 메실레이트, 이세티오네이트 및 디-p-톨루오일타르트레스메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 사이클로헥실설포네이트 및 퀴네이트를 각각 포함한다.

- <190> 본 발명의 추가의 특징에 따라서, 본 발명의 화합물의 산 부가염은 유리 염기를 적합한 산과 반응시키고, 공지된 방법을 응용 또는 적용함으로써 제조한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물의 산 부가염은 유리 염기를 수용액, 수성-알콜 용액 또는 적합한 산을 함유하는 다른 적합한 용매 중에 용해시키고, 용액을 증발시킴으로써 염을 분리하거나 유리 염기와 산을 유기 용매 속에서 반응시킴으로써 제조하고, 후자의 경우에 염은 직접 또는 용액을 농축시킴으로써 수득할 수 있다.
- <191> 본 발명의 화합물은 산 부가염으로부터 공지된 방법의 응용 또는 적용에 의해 재생될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 모 화합물은 이의 산 부가염으로부터 알칼리, 예를 들면 중탄산나트륨 수용액 또는 암모니아 수용액을 사용하여 처리함으로써 재생될 수 있다.
- <192> 본 발명의 화합물이 산성 잔기에 의해 치환되는 경우, 염기 부가염이 형성될 수 있고, 이는 사용하기에 단순히 더 편리한 형태이고, 실제로 염 형태의 용도는 고유하게 유리 산 형태의 용도까지 포함한다. 염기 부가염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 염기는 바람직하게는 유리 산과 배합되는 경우, 약제학적으로 허용되는 염, 즉 양이온이 염의 약제학적 투여량으로 동물 유기체에 비독성인 염을 생성하는 염기를 포함하므로, 유리 산에 고유한 PDGF에 대한 유리한 억제 효과는 양이온에 기인하는 부작용에 의해 손상되지 않는다. 본 발명의 범위내의 예를 들면 알칼리 및 알칼리 토금속을 포함하는 약제학적으로 허용되는 염은 하기 염기: 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화알루미늄, 수산화리튬, 수산화마그네슘, 수산화아연, 암모니아, 트리메틸암모니아, 트리에틸암모니아, 에틸렌디아민, n-메틸-글루카민, 리신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, n-벤질펜에틸아민, 디에틸아민, 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄, 테트라메틸암모늄 하이드록시 등으로부터 유도된 염이다.
- <193> 본 발명의 화합물의 금속 염은 수성 또는 유성 용매 중의 수소화물, 수산화물, 탄산염 또는 선택된 금속의 유사 반응성 화합물을 화합물의 유리 산 형태와 접촉시킴으로써 수득할 수 있다. 사용된 수성 용매는 물일 수 있거나 물과 유기 용매, 바람직하게는 알콜(예: 메탄올 또는 에탄올), 케톤(예: 아세톤), 지방족 에테르(예: 테트라하이드로푸란) 또는 에스테르(예: 에틸 아세테이트)의 혼합물일 수 있다. 이러한 반응은 일반적으로 주위 온도에서 수행되나, 경우에 따라, 가열하에 수행될 수 있다.
- <194> 본 발명의 화합물의 아민 염은 수성 또는 유성 용매 중의 아민을 화합물의 유리 산 형태와 접촉시킴으로써 수득할 수 있다. 적합한 수성 용매로는 물, 물과 알콜(예: 메탄올 또는 에탄올), 에테르(예: 테트라하이드로푸란), 니트릴(예: 아세토니트릴) 또는 케톤(예: 아세톤)과의 혼합물이 포함된다. 아미노산 염은 유사하게 제조될 수 있다.
- <195> 본 발명의 화합물은 공지된 방법의 적용 또는 응용에 의해 염기 부가염으로부터 재생될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 모 화합물은 이의 염기 부가염으로부터 산, 예를 들면 염산을 사용하여 처리함으로써 재생될 수 있다.
- <196> 본 발명의 화합물의 염은 활성 화합물로서 그 자체로 유용할 뿐만 아니라 예를 들면 염과 모 화합물 사이의 용해도 차이를 사용함에 의한 화합물, 당해 기술분야의 숙련인에게 익히 공지된 기술에 의한 부 생성물 및/또는 출발물질의 정제를 목적으로 사용한다.
- <197> 본 발명의 화합물은 비대칭 중심을 함유할 수 있다. 이러한 비대칭 중심은 독립적으로 R 또는 S 배위일 수 있다. 또한 화학식 I의 특정 화합물은 기하 이성체를 나타낼 수 있다는 것은 당해 기술분야의 숙련인에게는 명백할 것이다. 기하 이성체로는 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 형태, 즉 알케닐 잔기 또는 환 시스템 상에 치환체를 갖는 화합물이 포함된다. 또한, 비사이클로 환 시스템으로는 엔도 및 엑소 이성체가 포함된다. 본 발명은 각각의 기하 이성체, 입체이성체, 에난티오머 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- <198> 이러한 이성체는 공지된 방법, 예를 들면 크로마토그래피 기술 및 재결정화 기술의 응용 또는 적용에 의해 이들의 혼합물로부터 분리할 수 있거나, 이들은 중간체의 적합한 이성체로부터, 예를 들면 본원에 기술된 방법의 응용 또는 적용에 의해 개별적으로 제조한다.
- <199> 출발 물질 및 중간체는 공지된 방법의 응용 또는 적용, 예를 들면 참조에 또는 이들의 명백한 화학적 등가물에

기술된 방법에 의해 또는 본 발명에 따라 기술된 방법에 의해 제조한다.

<200> 본 발명은 본 발명에 따르는 화합물의 제조를 기술하는 하기 예시적 실시예에 의해 추가로 예시되나 이에 제한되지 않는다.

<201> 또한, 하기 실시예는 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용되는 방법의 대표적인 예이다.

실시예

<202> 실시예 1

<203> 3-사이클로헥실옥시-6,7-디메톡시퀴놀린

<204> 0℃에서 THF 용액(30ml)에 3-하이드록시-6,7-디메톡시퀴놀린(0.237g, 1.15mmol), 사이클로헥산올(0.347g, 3.46mmol), Ph₃P(0.908g, 3.46mmol)를 첨가한다. 용액이 진한 적색이 될때까지 디에틸아조디카복실레이트를 부가한다(0.663g, 3.81mmol). 4시간 후, 용액을 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피한다(헥산 중의 50% EtOAc). 생성물을 이소프로판올/헥산으로부터 재결정화시켜 HCl 염으로서 백색 고체(융점: 229-232℃, 분해)를 수득한다.

<205> 실시예 2

<206> 2-아닐리노-6-이소프로폭시-퀴놀살린 하이드로클로라이드

<207> 아르곤하에 NaH(0.033 g, 0.84 mmol)에 1 mL DMF를 가한다. 1.5 mL DMF 중의 2-아닐리노-6-퀴놀살리놀(0.1 g, 0.42 mmol)을 분획 첨가한다. 30분 후에, 2-브로모프로판을 적가하고 용액을 50℃에서 1.5시간 동안 가열한다. 냉각된 반응 혼합물을 물로 퀴치시키고 EtOAc와 H₂O 사이에 분배하고, H₂O (3X), 염수로 세척하고, 건조시킨 다음(MgSO₄), 농축시킨다. 생성된 잔류물을 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)시켜 디알킬화 생성물 0.05g 및 표제 화합물 0.1g을 수득한다. IPA(이소프로판올)/HCl을 유리 염기의 Et₂O/IPA 용액에 가하여 HCl 염(융점: 205-210℃ 분해)을 수득함으로써 HCl 염의 분석 샘플을 수득한다. C₁₇H₁₇N₃O · HCl에 대한 분석치: 계산치: C, 64.65; H, 5.74; N, 13.31; 실측치: C, 64.51; H, 5.90; N, 13.09.

<208> 실시예 3

<209> 2-아닐리노-6-메톡시-퀴놀살린 하이드로클로라이드

<210> 아르곤하에 2-클로로-6-메톡시-퀴놀살린(0.93g, 4.8mmol)을 아닐린(1.3mL, 14.3mmol)에 가한다. 반응 혼합물을 120℃에서 2시간 동안, 이어서 150℃에서 1.5시간 동안 가열한다. 혼합물을 냉각시키고 CH₂Cl₂를 가한다. 생성된 현탁액을 교반하고 오렌지색 고체를 여과하여, CH₂Cl₂/Et₂O로 세척하고, 이어서 H₂O 속에서 40분 동안 와동 교반하고, 여과하고, Et₂O로 세척하여 담황색 고체를 수득한다.

<211> 실시예 4

<212> 2-아닐리노-6-퀴놀살리놀

<213> 문헌[참조: Feutrill, G. I.; Mirrington, R. N. Tet. Lett. 1970, 1327]의 방법에 의해, 아릴 메틸 에테르를 페놀 유도체로 전환시킨다. 아르곤하에 DMF중의 2-아닐리노-6-메톡시-퀴놀살린(0.27 g, 1.07 mmol)에 에탄티올(0.19 g, 2 mmol)의 나트륨 염을 가한다. 반응 혼합물을 110℃에서 밤새 가열한다. 혼합물을 농축시키고 EtOAc와 H₂O/5% 타르타르산에 분배하여, 수성 층의 pH를 약 4로 만든다. 유기 층을 H₂O(4X), 이어서 2.5% NaOH(4X)로 세척한다. 염기성 층을 배합하고, EtOAc(2X)로 세척하고, 5% 타르타르산으로 재산성화시켜, EtOAc의 다중 분획으로 세척한다. 유기 층을 배합하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시킨다. 생성된 고체를 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산)시킨다. 생성물을 Et₂O로 연마하여 황색 분말(융점: 211-213℃)을 제공함으로써 분석 샘플을 수득한다. C₁₄H₁₁N₃O에 대한 분석치: 계산치: C, 70.88; H, 4.67; N, 17.71; 실측치: C, 70.64; H, 4.85; N, 17.58.

<214> 실시예 5

<215> 페닐-[6-(테트라하이드로푸란-3-(R)-일-옥시)퀴놀살린-2-일]아민

<216> 아르곤하에 0℃에서 THF 용액에 2-아닐리노-6-퀴녹살리놀(0.23 g, 0.97 mmol), (S)-(+)-3-하이드록시테트라하이드로푸란(0.086 mL, 1.3 mmol) 및 트리페닐포스핀(0.31 g, 1.2 mmol)을 가한다. DEAD(0.18 mL, 1.2 mmol)를 적가한다. 반응물을 실온으로 가온한 다음, 1.5시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축시키고 EtOAc와 H₂O 사이에 분배한다. 유기 층을 H₂O, 염수로 세척하고, 건조시켜(MgSO₄), 농축시킨다. 생성된 황색 오일을 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산)시키고 Et₂O/IPA에 용해시킨다. HCl/Et₂O 용액을 적가하고, 생성된 적황색 분말을 진공하에 건조시킨다. 분말을 세척된(3X H₂O, 5X MeOH) 염기성 이온 교환 수지와 함께 MeOH 속에서 교반함으로써 유리 염기화시킨다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 여과하여, 농축시키고, EtOAc/헥산으로부터 재결정화시켜, 2군의 생성물(용점 173-175℃)을 수득한다. C₁₈H₁₇N₃O₂에 대한 분석치: 계산치: C, 70.35; H, 5.57; N, 13.67; 실측치: C, 70.19; H, 5.60; N, 13.66.

<217> 실시예 6

<218> 2,7-비스-사이클로헥실옥시-6-메톡시-퀴녹살린

<219> 아르곤하에 NaH(0.32 g, 8 mmol)의 DMF 용액(5 mL)에 사이클로헥산올(0.7 mL, 6.7 mmol)을 적가한다. 혼합물을 실온에서 25분 동안 교반하고, 이어서 2-클로로-6,7-디메톡시퀴녹살린을 적가한다. 반응물을 실온에서 15분 동안, 90℃에서 2시간 동안, 이어서 110℃에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시키고, H₂O로 퀴치시켜, EtOAc/H₂O 사이에 분배한다. 유기 층을 H₂O 및 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)시켜 밀납같은 백색 고체(용점: 75-78℃)를 수득한다. C₂₁H₂₈N₂O₃에 대한 분석치: 계산치: C, 70.76; H, 7.92; N, 7.86; 실측치: C, 70.81; H, 7.79; N, 7.70.

<220> 실시예 7

<221> 사이클로헥실-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일-메틸)-아민

<222> 2:1 MeOH/1,2-디클로로에탄(7.5 mL, 0.5 mmol) 중의 6,7-디메톡시-2-퀴녹살린 카복스알데히드의 0.067M 용액에 사이클로헥실아민(0.11 mL, 0.9 mmol)을 가한다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 NABH₄(0.038 g, 1 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반한다. 이어서, 혼합물을 농축시키고 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산-50% EtOAc/헥산 중의 약 5% MeOH)시킨다. 오일을 EtOAc/헥산에 용해시키고, EtOH 중의 HCl로 처리한다. 생성한 용액을 농축시키고, 고체를 이소프로판올로 연마시킨 다음, 60℃에서 진공하에 건조시켜 백색 고체(용점: 185-190℃, 분해)를 수득한다. C₁₇H₂₃N₃O₂ · HCl에 대한 분석치: 계산치: C, 60.44; H, 7.16; N, 12.44; 실측치: C, 60.48; H, 6.88; N, 12.07.

<223> 실시예 8

<224> (6,7-디메톡시퀴놀린-3-일)-트랜스-(3-(R)-메틸-사이클로헥실)-아민 및 (6,7-디메톡시퀴놀린-3-일)-시스-(3-(R)-메틸-사이클로헥실)-아민

<225> 3-아미노-6,7-디메톡시퀴놀린(0.32 g, 1.6 mmol) 및 (R)-(+)-3-메틸사이클로헥사논(0.23 mL, 1.9 mmol)의 유리 염기를 사용하여 상기 제조법과 유사하게 반응을 수행한다. 수득된 생성물 혼합물을 크로마토그래피(70% EtOAc/헥산)시키고, EtOAc/헥산으로부터 재결정화시켜 백색 고체(시스 및 트랜스 이성체의 1:1 혼합물)(용점: 153-160℃)를 수득한다. C₁₈H₂₄N₂O₂에 대한 분석치: 계산치: C, 71.97; H, 8.05; N, 9.33; 실측치: C, 72.12; H, 7.85; N, 9.29.

<226> 실시예 9

<227> 3-(6,7-디메톡시퀴놀린-3-일-아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올

<228> 실시예 7의 제조법과 유사하게 반응을 실시한다. 아르곤하에 4A 분말 분자체(0.35 g)의 MeOH 용액에 3-아미노-6,7-디메톡시퀴놀린(0.32 g, 1.6 mmol) 및 2,2-디메틸-3-하이드록시프로피온알데히드(0.19g, 1.9 mmol)를 가한다. 생성물 혼합물을 크로마토그래피(3% MeOH/CHCl₃)시켜 물질 0.10 g을 수득하고, 이를 CH₂Cl₂/10% NaOH에 분배한다. 유기 층을 10% NaOH, H₂O 및 염수로 세척하고, 이어서 건조시키고(MgSO₄), EtOAc/헥산으로부터 재결정화시켜 밝은 오렌지색 고체(용점: 170-173.5℃)를 수득한다. C₁₆H₂₂N₂O₃에 대한 분석치: 계산치: C, 66.18; H, 7.64; N, 9.65; 실측치: C, 66.11; H, 7.49; N, 9.33.

- <229> 실시예 10
- <230> 사이클로헥실-(6-메톡시-7-모르폴린-4-일-퀴녹살린-2-일)-아민
- <231> 당해 제조법은 문헌[참조: Buchwald, et al., J Am. Chem. Soc., 1996, 118, 7215]의 방법의 적용을 기초로 한다. 아르곤하에 2-사이클로헥실아미노-6-메톡시-7-브로모-퀴녹살린(0.1g, 0.3 mmol)의 톨루엔 용액에 모르폴린(0.1 g, 0.3 mmol), 나트륨 3급-부톡사이드(0.04 g, 0.42 mmol), S-(-)-BINAP(축매, 0.001 g), 및 비스(디벤질리덴아세톤)-팔라듐(축매, 0.001 g)을 가한다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 가열한다. 혼합물을 냉각시키고, Et₂O로 희석시켜, 여과하고, 농축시키고, 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산)시킨다. 생성물을 EtOAc/헥산으로부터 재결정화시켜 황색 고체(용점: 194-196℃)를 2군으로 수득한다. C₁₉H₂₆N₄O₂에 대한 분석치: 계산치: C, 66.64; H, 7.65; N, 16.36; 실측치: C, 66.60; H, 7.60; N, 16.51.
- <232> 실시예 11
- <233> 트랜스-4-(7-클로로-6-메톡시-퀴녹살린-2-아미노)-사이클로헥산올 및 트랜스-4-(6-클로로-7-메톡시-퀴녹살린-2-일-아미노)-사이클로헥산올
- <234> 딘-스타크 트랩 및 콘덴서가 장착된 아르곤하의 반응 플라스크에 6:1 2,7-디클로로-6-메톡시-퀴녹살린:2,6-디클로로-7-메톡시-퀴녹살린(0.30 g, 1.3 mmol) 및 트랜스-4-아미노-사이클로헥산올(0.35 g, 3 mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 170℃에서 약 10시간 동안 가열한 다음, 농축시키고, 2회 크로마토그래피(7% MeOH/CHCl₃, 이어서 5% MeOH/CHCl₃)시킨다. 생성물을 EtOAc/헥산으로부터 재결정화시켜 담황색 고체(용점: 144-147℃)를 제공한다. C₁₉H₂₆N₄O₂ · 0.4H₂O에 대한 분석치: 계산치: C, 57.20; H, 6.02; N, 13.34; 실측치: C, H, 5.97; N, 13.08. 1H NMR 분석으로 생성물이 트랜스-4-(7-클로로-6-메톡시-퀴녹살린-2-아미노)-사이클로헥산올:트랜스-4-(6-클로로-7-메톡시-퀴녹살린-2-일-아미노)-사이클로헥산올의 2:1 혼합물임이 밝혀졌다.
- <235> 실시예 12
- <236> 트랜스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-사이클로헥산올
- <237> 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(0.11g, 2 당량) 및 2-클로로-6,7-디메톡시퀴녹살린(0.1g, 1 당량)을 배합하여 4 내지 8시간 동안 160 내지 180℃로 가열한다. 암갈색 현탁액을 여과하고 농축시킨다. 잔류물을 3% 메탄올/메틸렌 클로라이드로 용출시키는 플래시 칼럼 상에서 정제하여 용점이 119 내지 123℃인 황색 분말을 수득한다. C₁₆H₂₁N₃O₃에 대한 분석치: 계산치: C, 62.33; H, 7.05; N, 13.63; C, 62.35; H, 7.09; N, 13.18.
- <238> 화합물을 하기 방법에 의해 재결정화시킬 수 있다. 물 2.5 mL와 메탄올 1.25 mL의 혼합물 중의 황색 분말 0.2g으로 출발하여, 밝은 오렌지색 용액을 환류시 수득한다. 뜨거운 용액을 정치시켜 서서히 냉각시킨다. 오렌지색 침상 결정을 여과에 의해 수거하여 고 진공하에 건조시켜 황색 고체(용점: 119-120℃)를 수득한다.
- <239> 또는, 표제 화합물의 HCl 염을 다음과 같이 제조한다: 이소프로판올 중의 트랜스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-사이클로헥산올 용액에 0℃에서 HCl 용액을 가한다. 혼합물을 여과 전에 15분 동안 교반한다. 수거된 고체를 고 진공하에 건조시켜 트랜스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-사이클로헥산올염산염을 수득한다. C₁₆H₂₂ClN₃O₃ · 1.2 H₂O에 대한 분석치: 계산치: C, 53.19; H, 6.80; N, 11.63; Cl, 9.81; 실측치: C, 53.14; H, 6.85; N, 11.24; Cl, 10.28.
- <240> 또는, 표제 화합물의 설페이트 염을 다음과 같이 제조한다: 전형적인 과정으로, 트랜스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-사이클로헥산올을 아세톤 또는 또 다른 적합한 유기 용매에 필요한 경우 45℃로 가온하면서 용해시킨다. 생성된 용액에 급속 교반하에 조심스럽게 수성 H₂SO₄(1 당량, 1 M 용액)을 가한다. 이와 같이 형성된 염을 수거하고 건조시켜 설페이트를 >80% 수율로 수득한다.
- <241> 다음 화합물을 적합한 출발 물질로 시작하여 유사하게 제조한다.
- <242> 3-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-프로판-1-올(용점: 154.5-156℃). C₁₃H₁₇N₃O₃에 대한 분석치: 계산치: C, 59.30; H, 6.51; N, 15.96; 실측치: C, 59.30; H, 6.46; N, 15.87.
- <243> 3-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2,2-디메틸-프로판-1-올(용점: 174-176.5℃). C₁₅H₂₁N₃O₃에 대한 분석치:

계산치: C, 61.84; H, 7.27; N, 14.42; 실측치: C, 61.67; H, 7.22; N, 14.22.

- <244> 4-(6,7-디메틸퀴녹살린-2-일아미노)-사이클로헥산올(융점: 168-171°C). C₁₆H₂₁N₃O에 대한 분석치: 계산치: C, 70.82; H, 7.80; N, 15.48; 실측치: C, 70.76; H, 7.90; N, 15.20.
- <245> 실시예 13
- <246> 시스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-사이클로헥산올
- <247> 에탄올 5 mL 중의 시스-4-아미노사이클로헥산올(400 mg, 3.48 mmole)과 2-클로로-6,7-디메톡시퀴녹살린(450 mg, 2 mmole)의 혼합물을 밀봉 튜브 속에 충전시키고, 이어서 180°C에서 3시간 동안 가열한다. 암갈색 혼합물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피시키고 에틸 아세테이트로 용출시켜 목적하는 생성물(융점: 65-67°C)을 수득한다. C₁₆H₂₁N₃O₃ · 0.6 H₂O에 대한 분석치: 계산치: C, 61.17; H, 7.12; N, 13.37; 실측치: C, 61.22; H, 7.19; N, 12.19.
- <248> 실시예 14
- <249> (±)-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일)-아민
- <250> 과정 A: 2-클로로-6,7-디메톡시퀴녹살린(5 g, 22.3 mmole)과 (±)-엑소-노르보르닐-2-아민(10 g, 90 mmole)의 혼합물을 160 내지 180°C에서 밤새 가열한다. 암갈색 잔류물을 메틸렌 클로라이드 200 mL에 용해시키고 1N NaOH(50 mL)로 세척한다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 여과시킨다. 농축 후에 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트(80%)로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피시켜 목적하는 생성물을 황색 고체로서 수득하고, 이는 메탄올 속에서 재결정화시킬 수 있다.
- <251> 과정 B: 2-클로로-6,7-디메톡시퀴녹살린(9 g, 40.1 mmole)과 (±)-엑소-노르보르닐-2-아민(5.77 g, 52 mmole), 나트륨 t-부톡사이드(4.22 g, 44 mmole), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1-1'-비나프틸(BINAP, 120 mg) 및 톨루엔 80 mL 중의 비스(디벤질리덴아세톤)-팔라듐 Pd(dba)₂ 40 mg의 혼합물을 80°C에서 8시간 동안 가열한다. BINAP(60 mg) 및 Pd(dba)₂(20 mg)의 추가의 분획을 가하고 혼합물을 100°C에서 밤새 가열한다. 메틸렌 클로라이드 200 mL로 희석시킨 후, 반응 혼합물을 1N NaOH(100 mL)로 세척한다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과한다. 농축 후에 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트(80%)로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피시켜 목적하는 생성물을 담황색 고체(융점: 188-189°C)로서 수득한다. C₁₇H₂₁N₃O₃에 대한 분석치: 계산치: C, 68.20; H, 7.07; N, 14.04; 실측치: C, 68.18; H, 7.03; N, 14.03.
- <252> 다음 화합물을 적합한 출발 물질로 시작하여 유사하게 제조한다(과정 A).
- <253> 엑소-비사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일)-아민(융점: 175-177°C). C₁₇H₁₉N₃O₂ · 0.4 H₂O에 대한 분석치: 계산치: C, 60.94; H, 6.56; N, 13.78; 실측치: C, 66.98; H, 6.62; N, 12.73.
- <254> (2엔도,5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2-올(융점: 90-93°C).
- <255> (2엑소,5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2-올 (융점: 97-100°C).
- <256> (2엔도,3엑소,5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2,3-디올(융점: 220-222°C). C₁₇H₂₁N₃O₄ · 0.2 H₂O에 대한 분석치: 계산치: C, 60.96; H, 6.44; N, 12.54; 실측치: C, 60.93; H, 6.06; N, 11.60.
- <257> 사이클로헥실-(6,8-디메틸-퀴녹살린-2-일)-아민[MS_{m/z}: 255(M⁺)]. C₁₆H₂₁N₃에 대한 분석치: 계산치: C, 75.26; H, 8.29; N, 16.46; 실측치: C, 75.08; H, 8.28; N, 15.86.
- <258> 시스/트랜스-2-(6-메톡시-퀴녹살린-2-일아미노)-사이클로펜탄올(융점: 137-139°C). C₁₄H₁₇N₃O₂에 대한 분석치: 계산치: C, 64.85; H, 6.61; N, 16.20; 실측치: C, 64.87; H, 6.45; N, 16.22.
- <259> 트랜스-4-(6-메톡시-퀴녹살린-2-일아미노)-사이클로헥산올(융점: 70-75°C). C₁₅H₁₉N₃O₂ · 0.3H₂O에 대한 분석치: 계산치: C, 64.64; H, 7.09; N, 15.08; 실측치: C, 64.68; H, 7.06; N, 14.77.

- <260> [3aR, 4S, 6R, 6aS]-6-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2,2-디메틸-테트라하이드로-사이클로펜타[1,3]디옥솔-4-카복실산 에틸아미드(융점: 94-97°C). $C_{21}H_{28}N_4O_5 \cdot 0.3 H_2O$ 에 대한 분석치: 계산치: C, 59.79; H, 6.83; N, 13.28; 실측치: C, 59.80; H, 6.89; N, 12.03.
- <261> (6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일)-(4-메톡시-사이클로헥실)-아민(융점:58-68 °C). $C_{17}H_{23}N_3O_3 \cdot 0.5 H_2O$ 에 대한 분석치: 계산치: C, 62.56; H, 7.41; N, 12.87; 실측치: C, 62.53; H, 7.22; N, 12.22.
- <262> 실시예 15
- <263> 엑소-2-(비사이클로[2.2.1]헵트-2-일옥시)-6,7-디메톡시퀴녹살린
- <264> 2-클로로-6,7-디메톡시퀴녹살린(336 mg, 1.5 mmole)을 첨가하기 전에 무수 THF 10mL 중의 엑소-2-노르보르네올(223 mg, 2 mmole)과 NaH(60%, 100 mg, 2.5 mmole)의 혼합물을 0.5시간 동안 환류시킨다. 생성 혼합물을 2시간 동안 계속 환류시킨다. 여과 및 농축 후에 잔류물을 실리카 겔(50% 에테르/헥산) 상에서 크로마토그래피시켜 목적하는 생성물을 백색 고체(융점: 135-137°C)로서 수득한다. $C_{17}H_{20}N_2O_3$ 에 대한 분석치: 계산치: C, 67.98; H, 6.71; N, 9.33; 실측치: C, 67.96; H, 6.762; N, 9.19.
- <265> 다음 화합물을 적합한 출발 물질로 시작하여 유사하게 제조한다.
- <266> 엑소-2-(비사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일옥시)-6,7-디메톡시퀴녹살린(융점:108-110°C). $C_{17}H_{18}N_2O_3$ 에 대한 분석치: 계산치: C, 68.44; H, 6.08; N, 9.39; 실측치: C, 68.54; H, 6.23; N, 9.27.
- <267> 2-(비사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일옥시)-6,7-디메톡시퀴녹살린(융점:93-95°C). $C_{17}H_{18}N_2O_3$ 에 대한 분석치: 계산치: C, 68.44; H, 6.08; N, 9.39; 실측치: C, 68.32; H, 5.98; N, 9.25.
- <268> 2-(1,4-디옥사-스피로[4,5]데크-8-일옥시)-6,7-디메톡시퀴녹살린(융점:124-125°C). $C_{18}H_{22}N_2O_5$ 에 대한 분석치: 계산치: C, 62.42; H, 6.40; N, 8.09; 실측치: C, 62.63; H, 6.46; N, 7.79.
- <269> 실시예 16
- <270> 시스/트랜스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시)-사이클로헥산카복실산
- <271> 2-클로로-6,7-디메톡시퀴녹살린(225 mg, 1 mmole)의 첨가 전에 무수 THF/DMF(10 mL/2 mL) 중의 시스/트랜스-4-하이드록시-사이클로헥산카복실산(144mg, 1 mmole)과 NaH(60%, 160 mg, 4 mmole)의 혼합물을 1시간 동안 환류시킨다. 생성 혼합물을 1시간 동안 계속 환류시킨다. 반응 혼합물을 pH 5로 중화시키고 에틸 아세테이트(2x50 mL)로 추출한다. 배합한 유기 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과시킨다. 농축 후에 잔류물을 실리카 겔(에틸 아세테이트, 이어서 메탄올) 상에서 크로마토그래피시켜 목적하는 생성물을 백색 고체(90-93°C)로서 수득한다. $C_{17}H_{20}N_2O_5 \cdot 0.5 H_2O$ 에 대한 분석치: 계산치: C, 59.89; H, 6.19; N, 8.22; 실측치: C, 59.91; H, 6.62; N, 7.90.
- <272> 다음 화합물을 적합한 출발 물질로 시작하여 유사하게 제조한다.
- <273> 4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시메틸)-사이클로헥산올(융점:118-121°C). $C_{17}H_{22}N_2O_4 \cdot 0.3 H_2O$ 에 대한 분석치: 계산치: C, 63.15; H, 7.03; N, 8.66; 실측치: C, 63.13; H, 6.65; N, 9.01.
- <274> 3-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시)-사이클로헥산올(융점: 151-153°C). $C_{16}H_{20}N_2O_4$ 에 대한 분석치: 계산치: C, 63.14; H, 6.62; N, 9.20; 실측치: C, 62.56; H, 6.58; N, 8.67.
- <275> 4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시)-사이클로헥산올(융점: 162-164°C). $C_{16}H_{20}N_2O_4$ 에 대한 분석치: 계산치: C, 63.14; H, 6.62; N, 9.20; 실측치: C, 62.52; H, 6.80; N, 8.88.
- <276> 실시예 17
- <277> 5-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2,3-디올
- <278> 실온에서 THF 5ml중의 2-(비사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-옥시)-6,7-디메톡시-퀴녹살린(149mg, 0.5mmole) 및 4-메틸모르폴린 N-옥사이드(234mg, 2mmole)의 용액에 t-부탄올(2.5중량%, 0.2ml)중의 OsO_4 용액을 첨가한다.

갈색 용액을 2시간동안 와동 교반시키고 포화된 NaHS_2O_3 (2ml)으로 퀴치시킨다. 에테르(3 x 100ml)을 사용하여 추출하고 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 여과 및 농축후 잔류물을 실리카 겔(50% 에틸 아세테이트/헥산)상에서 크로마토그래피하여 목적하는 생성물(용점: 85 내지 88°C)을 수득한다. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석치: 계산치: C, 58.73; H, 6.29; N, 8.06; 실측치: C, 58.74; H, 5.91; N, 7.53.

<279> (2엑소, 3엑소, 5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2,3-디올(용점 150 내지 153°C)가 유사하게 제조된다.

<280> 실시예 18

<281> 아세트산 시스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시)-사이클로헥실 에스테르 및 시스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시)-사이클로헥산올

<282> 무수 THF 15ml중의 시스-4-아세톡시-사이클로헥산올(632mg, 4mmole) 및 NaH(60%, 220mg, 5.5mmole)의 혼합물을 0.5시간 동안 환류시키고 2-클로로-6,7-디메톡시퀴녹살린(674mg, 3mmole)을 첨가한다. 수득한 혼합물을 2시간 동안 계속 환류시킨다. 여과 및 농축후 잔류물을 실리카 겔(에테르)상에서 크로마토그래피하여 아세트산 시스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시)-사이클로헥실 에스테르(용점: 150 내지 152°C)[$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$]에 대한 분석치: 계산치: C, 62.42; H, 6.40; N, 8.09; 실측치: C, 62.39; H, 6.55; N, 7.82] 및 시스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시)-사이클로헥산올 (용점: 148 내지 150 °C)[$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$]에 대한 분석치: 계산치: C, 63.14; H, 6.62; N, 9.20; 실측치: C, 62.80; H, 6.76; N, 8.67]을 수득한다.

<283> 트랜스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시)-사이클로헥산올[MS m/z: 304 (M^+)을 유사하게 제조한다.

<284> 실시예 19

<285> 디메틸-카르바산 4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시)-사이클로헥실 에스테르

<286> THF 5ml중의 4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일옥시)-사이클로헥산올(100mg, 0.33mmole), 디메틸카바미드 클로라이드 ($90\mu\text{l}$, 1.2mmole) 및 NaH(60%, 19.6mg, 0.49mmole)의 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반시켜 크로마토그래피 (50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 분리된 백색 고체(용점: 152 내지 155°C)를 수득한다. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 분석치: 계산치: C, 60.79; H, 6.71; N, 11.19; 실측치: C, 60.38 ; H, 6.54; N, 10.43.

<287> 실시예 20

<288> 3-사이클로헥실옥시-6,7-디메톡시퀴녹살린 1-옥사이드

<289> 메틸렌 클로라이드 10ml중의 2-사이클로헥실옥시-6,7-디메톡시퀴녹살린(110mg, 0.38mmole) 및 메타-클로로벤조 과산(70%, 113mg, 0.46mmole)의 혼합물을 하루동안 실온에서 교반시킨다. 여과후 용액을 농축시키고 잔류물을 실리카 겔(20% 에틸 아세테이트/헥산)상에서 크로마토그래피하여 목적하는 생성물(용점: 167 내지 169°C)을 수득한다. 트랜스-4-(6,7-디메톡시-4-옥시-퀴녹살린-2-일아미노)-사이클로헥산올(용점:220 내지 222°C)을 유사하게 제조한다. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석치: 계산치: C, 59.42; H, 6.69; N, 12.99; 실측치: C, 59.43; H, 6.64; N, 12.95.

<290> 실시예 21

<291> 아세트산 트랜스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-사이클로헥실 에스테르

<292> 디클로로메탄 10ml중의 트랜스-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-사이클로헥산올(303mg, 1mmole), 무수 아세트산(2ml) 및 피리딘(2ml)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 혼합물을 물(5ml)로 퀴치시키고 디클로로메탄 (2 x 30ml)으로 추출한다. 황산 마그네슘으로 건조시키고 여과후 용액을 회전증발기상에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔(에틸 아세테이트)상에서 크로마토그래피하여 담황색 고체로서 목적하는 아세테이트(용점: 176 내지 177°C)를 수득한다. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ 에 대한 분석치: 계산치: C, 62.59; H, 6.71; N, 12.17; 실측치: C, 62.89; H, 6.67; N, 11.95.

<293> 실시예 22

- <294> (2엑소, 5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2-올
- <295> (2엑소, 5엑소)-5-아미노비사이클로[2.2.1]헵탄-2-아세테이트(127mg, 0.75mmol) 및 2-클로로-6,7-디메톡시퀴녹살린(224mg, 1mmol)의 혼합물을 6시간동안 180℃에서 가열한다. 이 시간후에 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 메틸렌 클로라이드중에 용해시켜 플래시 칼럼을 통해 정제한다. 회수된 생성물(20mg, 7.5% 수율)을 메탄올(2ml)중에 용해시키고, 1N 나트륨 메톡사이드(0.063ml, 0.063mmol)의 신선한 용액을 첨가한다. 반응 혼합물을 90분동안 환류시킨다. 조악한 혼합물을 예비 박층 크로마토그래피로 정제하여 용점이 97 내지 100℃인 황색 고체로서 생성물을 수득한다. $C_{17}H_{21}N_3O_3(m/z):315$.
- <296> 하기 화합물을 황색 고체로서 적당한 출발 물질인 (2엔도, 5엑소)-5-(6,7-디메톡시퀴놀린-2-일아미노)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2-올 [$C_{17}H_{21}N_3O_3(m/z): 315$]로 시작하여 유사하게 제조한다. 황색 고체로서, (2엑소,6엑소)-6-(6,7-디메톡시-퀴놀린-2-일아미노)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2-올(30mg, 수율 21%) [$C_{17}H_{21}N_3O_3(m/z):315$]. $C_{17}H_{21}N_3O_3(m/z)$ 에 대한 분석치: 계산치: C 64.74;H, 6.71 : N, 13. 32; 실측치: C 58.42; H, 6.26; N, 11.56.
- <297> 삭제
- <298> 실시예 23
- <299> (2트랜스, 4시스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올 및 (2트랜스, 4트랜스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올
- <300> 2-클로로-6,7-디메톡시 퀴녹살린(1.08g, 4.81mmol) 및 (2트랜스)-4-아미노-2-메틸사이클로헥산올(620mg, 4.81mmol)의 혼합물을 6시간동안 180℃에서 가열한다. 반응물에서 2개의 부분입체이성체를 수득한다.
- <301> 주요 이성체는 황색 고체로서 분리되고, 이것은 (2트랜스, 4트랜스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올(240mg, 0.76mmol. $C_{17}H_{23}N_3O_3(m/z): 317$)로서 할당된다. $C_{17}H_{23}N_3O_3 \cdot 2H_2O \cdot 2H_2O$ 에 대한 원소분석: 계산치: C 58.00; H, 7.69; N, 11.94; 실측치: C 58.0; H 6.58; N 11.24
- <302> 소수 이성체는 또한 황색 고체로서 분리되고, 이것은 (2트랜스, 4시스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올($G_{17}H_{23}N_3O_3(m/z): 317$)로서 할당된다. $C_{17}H_{23}N_3O_3 \cdot H_2O$ 에 대한 원소분석: 계산치: C 60.80; H, 6.94; N, 12.53; 실측치: C 61.21; H 6.94; N 11.56.
- <303> (2트랜스,4트랜스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올을키랄 HPLC를 사용하여 각각의 에난티오머로 추가로 분리한다. 제1 에난티오머는 (+)-회전(키라셀 OJ에서 용출 순서)을 갖는다. 제2 에난티오머는 (-)-회전(키라셀 OJ에서 용출 순서)을 갖는다. 키라셀 OD 칼럼을 사용하는 분석 조건은 (+) 에난티오머를 2번째로 용출시킨다. (-)-에난티오머는 PDGF-R ELISA 분석에서 바람직한 활성을 나타낸다.
- <304> 실시예 24
- <305> (2시스, 4시스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올 및 (2시스, 4트랜스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올
- <306> THF(7ml)중의 (2트랜스, 4트랜스)-4-(6,7-디메톡시-퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올과(2트랜스, 4시스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올(120mg, 0.38mmol)의 2:1 혼합물의 용액에 트리페닐포스핀(110mg, 0.42mmol) 및 디에틸 아조카복실레이트(0.066ml, 0.42mmol) 및 벤조산(46.4mg, 0.38mmol)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고 후처리후 잔류물을 실리카 겔(30% 에틸 아세테이트/헥산)상에서 분리하여 벤조에이트 혼합물을 수득한다.
- <307> 메탄올(2ml)중의 주요 벤조에이트(50mg, 0.12mmol)의 용액에 1N 수산화나트륨(0.12ml, 0.12mmol)을 첨가한다. 순수한 생성물(13mg, 32% 수율)을 예비 박층 크로마토그래피로부터 황색 고체로서, (2시스, 4시스)-4-(6,7-디메톡시-퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올 [$C_{17}H_{23}N_3O_3(m/z):317$]을 분리한다.
- <308> 유사하게 소수 벤조에이트(4.4mg)을 가수분해하고 목적하는 생성물(3.3mg, 100%)을 또한 예비 박층 크로마토그래피로부터 황색 고체로서 (2시스, 4트랜스)-4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-2-메틸-사이클로헥산올 [$C_{17}H_{23}N_3O_3(m/z):317$]을 분리한다.

- <309> 실시예 25
- <310> (1R,2R,4S)-(+)-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일)-아민
- <311> 실시예 14의 (±)-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일)-아민을 키랄 HPLC 칼럼(키랄팩 AD, 25 x 2cm, 10mM (1S)-(+)-캄포르실폰산과 함께 60% 헵탄/40% 에탄올, 12ml/분)상에서 분리하고 상기 표제 생성물을 제1 용출물로서 수득한다. 수거한 분획물을 배합하고 1N NaOH 50ml로 세척하고 건조(MgSO₄)시킨다. 여과 후 용액을 회전증발기상에서 농축시키고 이어서 고진공하에 건조시킨다. 황색 고체를 수득한다. $[\alpha]_D^{20} +19.5^\circ$ (c=0.20, CH₂Cl₂) 용점: 184 내지 186°C.
- <312> C₁₇H₂₁N₃O₂ x 0.3 H₂O에 대한 원소분석:
- <313> 계산치: C, 66.90; H, 7.15; N, 13.77;
- <314> 실측치: C, 66.86; H, 7.01; N, 13.86.

- <315> 실시예 26
- <316> (1S,2R,4S,5R)-5-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)-비사이클로[2.2.1]헵탄-2-올의 생물 전환 제조
- <317> 진균류 균주 F2052(모르티에렐라 이사벨리나(Mortierella isabellina))를 기관[Northern Utilization Research and Development Division(NRRL)]에서 구입한다.
- <318> 진균을 -25°C에서 저장한다. 각각 50ml의 종균 배양 배지(배지 216)를 함유하는 250ml의 삼각 플라스크에 2ml의 진균 현탁액을 접종하고 회전 진탕기(200rpm)상에서 3일동안 23°C에서 항온처리한다. 각각 동일한 배지 50ml을 함유하는 250ml 삼각 플라스크에 2ml의 종균 배양물을 접종하고 회전 진탕기(200rpm)상에서 23°C에서 항온처리한다. 24시간후에, 실시예 25의 (1R,2R,4S)-(+)-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일)-아민을 MeOH중에 용해시키고 플라스크에 첨가하여 최종농도가 300mg/L가 되게한다. 항온처리 24시간후에 배양물을 수거한다. (배지 216: 글루코스 0.4%, 효모 추출물 0.05%, 콩가루 0.05%, NaCl 0.05%, KH₂PO₄ 0.05). 아세토니트릴 2용적을 사용하여 추출하고, 1용적의 3급-부틸메틸 에테르 및 1용적의 n-헵탄을 1용적의 브로쓰에 첨가한다. 22°C에서 자기 교반후에, 추출물을 3층으로 분리한다. 중간층을 수거하고, 증발물로 건조시켜, 에틸 아세테이트중에 재용해시킨다. 에틸 아세테이트 추출물을 용출제로서 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔(0.04 내지 0.063 mm)상에서 분리한다. 생물 전환 생성물을 함유하는 분획물을 용출제로서 H₂O/MeOH 농도구배를 사용하는 C18 실리카상에서 분리한다. 상기 크로마토그래피를 사용하여 무정형 황색 분말로서 순수한 표제 화합물(용점: 190 내지 192°C)을 수득한다.
- <319> 실시예 27
- <320> 트랜스-4-[7-메톡시-6-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-퀴녹살린-2-일아미노]-사이클로헥산올 및 트랜스-4-[6-메톡시-7-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-퀴녹살린-2-일아미노]-사이클로헥산올
- <321> 표제 화합물을 6-하이드록시-7-메톡시-2-클로로퀴녹살린의 미쯔노부 커플링에 의해 제조한다: 실시예 1의 방법을 사용하는 7-(2-모르폴린-4-일에톡시)-6-메톡시-2-클로로퀴녹살린 및 2-(모르폴린-4-일)에탄올 및 수득한 6-(2-모르폴린-4-일에톡시)-7-메톡시-2-클로로퀴녹살린의 반응: 실시예 11의 방법을 사용한 7-(2-모르폴린-4-일에톡시)-6-메톡시-2-클로로퀴녹살린 및 트랜스-4-아미노-사이클로헥산올.
- <322> 실시예 28
- <323> 2-[2-(트랜스-4-하이드록시-사이클로헥실아미노)-7-메톡시-퀴녹살린-6-일옥실]-1-아세트산 및 2-[2-(트랜스-4-하이드록시-사이클로헥실아미노)-6-메톡시-퀴녹살린-7-일옥실]-1-아세트산
- <324> 표제 화합물을 실시예 4에서 기술한 바와 같이 DMF 중의 에탄티올 나트륨 염을 사용하여 4-(6,7-디메톡시퀴녹살린-2-일아미노)사이클로헥산올을 탈알킬화하고 일반적인 방법 6에서 기술된 바와 같은 염기의 존재하에 브로모아세트산을 사용하여 알킬화하여 제조한다.

- <325> 실시예 29
- <326> 2-[2-(트랜스-4-하이드록시-사이클로헥실아미노)-7-메톡시-퀴놀살린-6-일옥실]-N,N-디메틸-아세트아미드 및 2-[2-(트랜스-4-하이드록시-사이클로헥실아미노)-6-메톡시-퀴놀살린-7-일옥실]-N,N-디메틸-아세트아미드
- <327> 표제 화합물을 디메틸아민을 사용하여 실시예 28의 화합물을 아미노 가수분해하여 제조한다.
- <328> 중간 실시예 1
- <329> 4-브로모-5-메톡시-벤젠-1,2-디아민 디하이드로클로라이드
- <330> 아르곤하에 EtOAc(50ml) 및 5-브로모-4-메톡시-2-니트로-페닐아민(2.5g, 10mmol)의 용액에 5% Pd/C(0.5g)을 첨가한다. 반응 혼합물을 1시간동안 50psi에서 수소화시킨다. 혼합물을 셀리트를 통해 HCl/IPA/EtOAc의 용액으로 여과하고, 패드를 추가의 EtOAc로 세척한다. 수득한 침전물을 여과하여 백색 고체를 수득한다.
- <331> 중간 실시예 2
- <332> 7-브로모-6-메톡시-퀴놀살린-2-올 및 6-브로모-7-메톡시-퀴놀살린-2-올
- <333> 아르곤하에 MeOH(15ml)의 용액에 분쇄된 NaOH 펠렛(0.86g, 21mmol) 및 4-브로모-5-메톡시-벤젠-1,2-디아민 디하이드로클로라이드(2.7g, 9.3mmol)를 첨가한다. 혼합물을 10분동안 교반시키고, 이어서 톨루엔중의 45% 에틸글리옥살레이트 용액을 소량씩 첨가한다. 반응 혼합물을 1시간동안 환류시키고, 이어서 냉각시킨다. 물을 첨가하고, 이어서 현탁액을 여과한다. 수득한 고체를 H₂O, MeOH, IPA, 및 Et₂O로 연속적으로 세척하고 황색 분말을 수득한다.
- <334> 중간 실시예 3
- <335> 7-브로모-2-클로로-6-메톡시-퀴놀살린 및 6-브로모-2-클로로-7-메톡시-퀴놀살린
- <336> 7-브로모-6-메톡시-퀴놀살린-2-올과 6-브로모-7-메톡시-퀴놀살린-2-올의 혼합물(1g, 3.9mmol)에 POCl₃(5ml)을 첨가한다. 반응 혼합물을 1시간동안 환류시키고, 빙수에 부어 여과하고, 이어서 물로 세척하여 담갈색 고체를 수득한다. 7-브로모-2-클로로-6-메톡시-퀴놀살린: 6-브로모-2-클로로-7-메톡시-퀴놀살린의 비는 대략적으로 7:1이다(¹H NMR).
- <337> 중간 실시예 4
- <338> 5-클로로-4-메톡시-2-니트로아닐린
- <339> 5N HCl(20ml)중의 N-(5-클로로-4-메톡시-2-니트로페닐)-아세트아미드(2g, 8.2mmol)의 용액에 1,4-디옥산(10ml)을 첨가하고, 혼합물을 1.5시간동안 60°C에서 교반시킨다. 반응 혼합물을 농축시키고 EtOAc/2N NaOH사이에 분배한다. 수성 층을 EtOAc(3X), 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시켜, 실리카 겔상에 흡착시키고, 크로마토그래피(70% EtOAc/헥산)하여 오렌지색 분말을 수득한다.
- <340> 중간 실시예 5
- <341> 4-클로로-5-메톡시-벤젠-1,2-디아민 디하이드로클로라이드
- <342> 아르곤하에 EtOAc(25ml) 및 5-클로로-4-메톡시-2-니트로-페닐아민(1.6g, 7.9mmol)의 용액에 5% Pd/C(0.5g)을 첨가한다. 반응 혼합물을 1시간동안 50psi에서 수소화시킨다. 혼합물을 N₂하에 셀리트를 통해 EtOAc중에 1N HCl/Et₂O 용액으로 여과하고 패드를 추가의 EtOAc로 세척한다. 수득한 침전물을 여과하여 백색 고체를 수득한다.
- <343> 중간 실시예 6
- <344> 7-클로로-6-메톡시-퀴놀살린-2-올 및 6-클로로-7-메톡시-퀴놀살린-2-올
- <345> 아르곤하에 EtOH(15ml)중에 4-클로로-5-메톡시-벤젠-1,2-디아민 디하이드로클로라이드(1.8g, 7.2mmol) 용액에 0°C에서 TEA(2.5ml, 18mmol)를 첨가한다. 혼합물을 20분동안 교반시키고, 이어서 톨루엔중의 45% 에틸글리옥살

레이트 용액(2.1g, 9.3mmol)을 소량씩 첨가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 1.5시간동안 환류시킨 후 냉각시킨다. 물을 첨가하고, 이어서 현탁액을 여과하고 H₂O, IPA 및 Et₂O로 연속적으로 세척하여 담 황색 분말을 수득한다. 생성물을 톨루엔으로 수회 공비시키고 사용전에 진공 건조시킨다.

<346> 중간 실시예 7

<347> 2,7-디클로로-6-메톡시-퀴놀살린 및 2,6-디클로로-7-메톡시-퀴놀살린

<348> CaCl₂ 건조 튜브중의 7-클로로-6-메톡시-퀴놀살린-2-올 및 6-클로로-7-메톡시-퀴놀살린-2-올(1g, 4.7mmol)의 혼합물에 POCl₃(5ml)를 첨가한다. 반응 혼합물을 30분동안 환류시키고, 냉각 포화된 NaHCO₃ 용액에 붓고 여과하고, 이어서 물로 세척하여 고체를 수득한다. 2,7-디클로로-6-메톡시-퀴놀살린: 2,6-디클로로-7-메톡시-퀴놀살린의 비는 대략적으로 6:1이다(¹H NMR).

<349> 중간 실시예 8

<350> 시스-4-아미노사이클로헥산올

<351> 시스-4-아미노사이클로헥산올을 약한 변형된 문헌[참조: J. Med. Chem. 18(6) 634 1975]의 방법에 따라 제조한다.

<352> 중간 실시예 9

<353> 엑소-비사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-아민

<354> 엑소-비사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-아민을 중간 실시예 15와 동일한 방법을 사용하여 휘발성 중간체 엑소-2-비사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일 이소인돌-1,3-디온을 통해 5-노르보르넨-2-올로부터 제조한다.

<355> 중간 실시예 10

<356> (2엑소, 6엑소)-2-(6-하이드록시-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일 이소인돌-1,3-디온 및 (2엑소, 5엑소)-2-(5-하이드록시-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일 이소인돌-1,3-디온

<357> 0°C에서 THF 5ml중의 엑소-2-비사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일 이소인돌-1,3-디온(320mg, 1.34mmol)혼합물에 BH₃/THF 용액(1M, 2ml, 2mmole)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반시키고 물(2ml) 및 NaBO₃·4H₂O(900mg)을 첨가한다. 수득한 현탁액을 밤새 교반시킨다. 에테르(3 x 50ml)를 사용하여 추출하고 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 여과 및 농축후 잔류물을 실리카 겔(에테르)상에서 크로마토그래피하여 목적하는 생성물을 수득하고 이것은 추가로 분리될 수 있다.

<358> 중간 실시예 11

<359> (2엑소, 5엔도)-2-(5-하이드록시-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일 이소인돌-1,3-디온

<360> (a): (2엑소,6엑소)-2-(6-하이드록시-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일 이소인돌-1,3-디온 및 (2엑소,5엑소)-2-(5-하이드록시-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일 이소인돌-1,3-디온(800mg, 3.3mmole) 및 메틸렌 클로라이드 10ml중 에 피리디늄 클로로클로메이트(2g)의 혼합물을 실온에 1주일동안 교반시킨다. 에테르(100ml)로 희석시킨후, 현탁액을 여과하고 용액을 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔(에테르)상에서 크로마토그래피하여 상응하는 케톤 750mg(95%)을 수득한다. 케톤을 추가로 역상 HPLC(CH₃CN/H₂O, 10 내지 70%)를 수행하여 분리하고 엑소-2-(5-옥시-비사이클로[2.2.1]헵트-2-일 이소인돌-1,3-디온을 수득한다.

<361> (b): 0°C에서 메탄올 10mL중 엑소-2-(5-옥시-비사이클로 [2.2.1] 헵트-2-일 이소인돌-1, 3-디온 (250 mg, 0.98 mmole)의 용액에 NaBH₄(38 mg, 1mmole)을 가한다. 이 혼합물을 추가로 30분 교반하고 1N HCl(1 mL)로 퀀치시킨다. 농축시킨 후, 잔류물을 메틸렌 클로라이드(2x50mL)로 추출한다. 메틸렌 클로라이드를 증발시켜 추가의 정제없이 직접 사용하는 목적 생성물을 수득한다.

<362> 중간 실시예 12

- <363> (2엔도, 5엑소)-5-아미노-비사이클로 [2.2.1] 헵탄-2-올,
- <364> (2엑소, 5엑소)-5-아미노-비사이클로 [2.2.1] 헵탄-2-올,
- <365> (2엔도, 6엑소)-6-아미노-비사이클로 [2.2.1] 헵탄-2-올 및
- <366> (2엑소, 6엑소)-6-아미노-비사이클로 [2.2.1] 헵탄-2-올
- <367> 상기 중간 실시예 11의 공정을 적용시켜 적절한 출발 물질로 부터 표제 화합물을 제조한다.
- <368> 중간 실시예 13
- <369> 2-메틸-6, 7-디메톡시퀴녹살린
- <370> 표제 화합물을 타마오(Tamao) 등의 공지된 방법[참조: Tetrahedron, 1982, 38, 3347-3354]을 적용하여 제조한다. 아르곤하에 THF 용액에 2-클로로-6,7-디메톡시퀴녹살린(5g, 26mmol)과 NiCl₂(dppp)(0.14g, 0.26mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, Et₂O 중 MeMgBr의 3M의 용액(13mL, 39mmol)을 적가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 교반한 후 1.5시간 동안 환류시킨다. 이 혼합물을 냉각하고, 10% HCl로 퀴치시키고, 10분 동안 교반한 후 5% NaOH로 염기성화한다. CH₂Cl₂ 및 H₂O를 반응물에 가하고, 혼합물을 밤새 교반한다. 추가의 CH₂Cl₂, H₂O 및 NaCl을 가하고 혼합물을 여과한다. 수득한 용액을 분별 깔대기에 붓고, 수성 층을 CH₂Cl₂로 3회 세척한다. 유기 층을 배합하고 염수로 세척하여, 건조시켜서(MgSO₄) 실리카 겔 상에 농축시키고, 크로마토그래피(50%-80% EtOAc/헥산)하여 오렌지색 고체(49% 수율)를 수득한다.
- <371> 중간 실시예 14
- <372> 6, 7-디메톡시-2-퀴녹살린 카복스알데히드
- <373> 아르곤하 반응 플라스크에 1,4-디옥산(20 mL), 2-메틸-6,7-디메톡시퀴녹살린 (1.09g, 5.3mmol) 및 SeO₂(1.8g, 16mmol)을 가한다. 이 혼합물을 100℃로 2시간 45분 동안 가열하고, 냉각하며 셀라이트를 통해 여과한다. 이 패드를 EtOAc 및 CH₂Cl₂의 일부로 세척한다. 수득한 용액을 농축시키고, MeOH/CH₂Cl₂에 넣고 실리카 겔 컬럼상에 로딩하여, 크로마토그래피(30% EtOAc/CH₂Cl₂)하여서 희백색 고체(73% 수율)를 수득한다.
- <374> 중간 실시예 15
- <375> (2엑소, 5엑소)-5-아미노비사이클로 [2.2.1] 헵탄-2-아세테이트
- <376> 엑소-5-아세톡시비사이클로 [2.2.1] 헵탄-2-온 및 엑소-6-아세톡시비사이클로 [2.2.1] 헵탄-2-온을 비사이클로 [2.2.1] 헵탄-2,5-디엔으로부터 문헌(참조: R. Gagnon (J. Chem. Soc., Perkin trans. 1,1505 1995))의 공정을 약간 변형시켜 수득한다.
- <377> 실온에서 THF 10mL중 엑소-5-아세톡시비사이클로 [2.2.1] 헵탄-2-온(350mg, 2.08mmol)의 용액에 1M 보란/THF 용액(1.2mL, 1.2mmol)을 가한다. 이 혼합물을 0℃로 메탄올(3mL) 및 1N HCl(1.5 mL)을 사용하여 퀴치하기 전에 0.5 시간동안 교반한다. 에틸 아세테이트(3x30mL)를 사용하여 추출하고 황산마그네슘에 대하여 건조시킨다. 여과 및 농축시킨 후 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 (2엔도, 5엑소)-5-아세톡시비사이클로 [2,2,1] 헵탄-2-올을 수득한다.
- <378> THF(10mL)중 (2엔도, 5엑소)-5-아세톡시비사이클로 [2.2.1] 헵탄-2-올(350 mg, 2.06mmol)의 용액을 프탈리미드(454mg, 3.09mmol), 트리페닐포스핀(810mg, 3.09mmol) 및 디에틸 아조디카복실레이트(0.49mL, 3.09mmol)를 0℃에서 가한다. 반응물을 밤새 교반한 후 회전증발기상에서 농축시키고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 황색 고체로서의 목적 생성물을 수득한다.
- <379> 메탄올 5mL중 상기 고체(300mg, 1mmol) 및 하이드라진(0.126mL, 2.2mmol)의 혼합물을 6시간동안 가열하여 환류시킨다. 메탄올을 제거한 후, 디클로로메탄(3 x 30mL)을 사용하여 잔류물을 추출한다. 용매를 농축시켜 (엑소, 엑소)-5-아미노비사이클로 [2.2.1] 헵탄 2-아세테이트(127 mg, 75%)를 수득하고 이를 추가의 정제없이 커플링 반응에 사용한다.
- <380> 유사하게, (2엔도, 5엑소)-5-아미노비사이클로 [2.2.1] 헵탄-2-아세테이트, (2엔도, 6엑소)-6-아미노비사이클로 [2.2.1] 헵탄-2-아세테이트 및 (2엑소, 6엑소)-6-아미노비사이클로 [2.2.1] 헵탄-2-아세테이트를 적절한 출발 물질

로부터 제조한다.

- <381> 중간 실시예 16
- <382> (2트랜스)-4-아미노-2-메틸사이클로헥산을
- <383> 톨루엔 100mL중 3-메틸-2-사이클로헥사논(4g, 36.36mmol), 톨루엔설포산(100 mg) 및 에틸렌 클리콜(7mL)의 혼합물을 밤새 환류시키고 형성된 물을 딥-스타크 트랩으로 제거한다. 농축시킨 후 잔류물을 실리카 겔(10% 에틸 아세테이트/헥산)상에서 크로마토그래피하여 3.36 g(62%)의 7-메틸-1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-7-엔을 수득한다.
- <384> 테트라하이드로푸란(THF) 중 7-메틸-1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-7-엔(3.36 g, 22.47mmol)의 교반된 용액에 THF(22.47mL, 22.47mmol) 중 보란 1M 용액에 실온에서 가한다. 이 혼합물을 1시간 교반하고, 반응물을 H₂O(10mL)를 0°C에서 가한 후 과붕산나트륨 테트라하이드레이트(10.0g, 66mmol)를 가하여 퀴치시킨다. 이 혼합물을 밤새 교반한다. 2개 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(4 x 150 mL)로 수회 세척한다. 목적인 알콜을 플래시 컬럼 크로마토그래피 후 투명 액체로 수득한다.
- <385> 상기 알콜(1.8g, 10.5mmol)을 메탄올(50 mL) 및 1N HCl(16 mL)에 용해한다. 이 반응 혼합물을 밤새 교반한다. 산성 용액을 1N 수산화나트륨(18mL)으로 중화하고 정상의 수성 후처리를 수행한다. 조악한 혼합물을 플래시 컬럼(50% 에틸 아세테이트)으로 정제하여 트랜스 4-하이드록시-3-메틸-사이클로헥사논을 수득한다.
- <386> 트랜스 4-하이드록시-3-메틸-사이클로헥사논(780mg, 6.1mmol)의 용액에 물 (3mL)을 가하고 하이드록실아민 하이드로클로라이드(550mg, 7.92mmol)를 가한 다음 수(1.02mL)중 탄산나트륨(326mg, 3.8mmol)의 포화 용액을 서서히 가한다. 30분 동안 교반한 후, 에테르를 반응 혼합물에 가하고, 2개의 층을 분리한다. 유기 층을 농축시키고 에탄올(10mL)에 용해한다. 환류하는 에탄올 용액에 나트륨(1.8g, 78.3mmol)을 1시간에 걸쳐 가하고, 수득한 혼합물을 추가로 2.5시간동안 가열한다. 에탄올을 제거한 후, n-프로판올(10mL), 에테르(25 mL) 및 물(3 mL)을 가한다. 유기 용액을 황산 마그네슘위에서 건조시키고 여과한다. 용매를 농축시켜 백색 고체로서의 (2트랜스)-4-아미노-2-메틸사이클로헥산을 수득한다.
- <387> 중간 실시예 17
- <388> 2-메톡시-4,5-디아미노페놀 디하이드로클로라이드
- <389> 2-메톡시-4,5-디니트로페놀을 문헌(참조: Ehrlich et al., J. Org. Chem., 1947,12,522)의 방법에 따라 수소화하여 표제 화합물을 제조한다.
- <390> 중간 실시예 18
- <391> 7-하이드록시-6-메톡시-퀴녹살린-2-올 및 6-하이드록시-7-메톡시-퀴녹살린-2-올
- <392> 4-메톡시-5-하이드록시벤젠-1,2-디아민 디하이드로클로라이드로부터 중간 실시예 2의 공정을 사용한 NaOH 및 에틸 글리옥살레이트와의 반응에 의해 표제 화합물을 제조한다.
- <393> 중간 실시예 19
- <394> 7-하이드록시-6-메톡시--2-클로로퀴녹살린 및 6-하이드록시-7-메톡시-2-클로로퀴녹살린
- <395> 7-하이드록시-6-메톡시-퀴녹살린-2-올 및 6-하이드록시-7-메톡시-퀴녹살린-2-올로부터 중간 실시예 3의 공정을 사용하여 POCl₃와의 반응에 의해 표제 화합물을 제조한다.
- <396> 본원에 기술된 화학식 I의 화합물은 PDGF-R 티로신 키나제 활성의 억제를 통해 세포 증식 및/또는 세포 매트릭스 생산 및/또는 세포 이동(주화성)을 억제한다.
- <397> 다수의 질환 상태가 세포의 조절되지 않은 재생 또는 매트릭스의 과생성 또는 불량하게 조절된 프로그램된 세포 사멸[아포토시스]에 의해 유발된다. 이러한 질환 상태는 각종 세포 유형을 포함하며 백혈병, 암, 교아증, 건선, 염증 질환, 골 질환, 섬유 질환, 죽상경화증 및 관상, 대퇴골 또는 신장 동맥의 혈관형성술에 이어 후속적으로 발생하는 상태 또는 관절염과 같은 섬유증식성 질환, 폐, 신장 및 간의 섬유증과 같은 장애를 포함한다. 특히, PDGF 및 PDGF-R은 뇌 암, 난소 암, 결장 암, 전립선 암, 폐 암, 카포시 육종 및 악성 흑색종과 같은 특정 유형의 암 및 종양에 관련된 것으로 보고되었다. 또한, 조절되지 않는 세포 증식 상태는 관상 바이패스 수술로부터 유발된다. 티로신 키나제 활성의 억제는 세포의 조절되지 않는 재생성 또는 매트릭스의 과생성 또는 불량

하게 조절된 프로그램화된 세포 사멸(아포토시스)을 조절하는데 이용되는 것으로 여겨진다.

- <398> 본 발명은 세포 시그널링, 세포 증식 및/또는 세포 매트릭스 생산 및/또는 세포 이동(주화성), 비정상적인 세포 성장의 조절 및 세포 염증 반응의 조정 및 또는 억제에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 혈소판 유래 성장 인자-수용체(PDGF-R) 티로신 키나제 활성을 효과적으로 억제함으로써 분화, 증식, 매트릭스 생산, 주화성 또는 매개체 방출을 선택적으로 억제하는 치환된 퀴놀린 및 퀴녹살린 화합물의 용도에 관한 것이다.
- <399> 자동인산화, 즉 성장 인자 수용체 자체의 인산화 및 다수의 세포내 기질의 인산화의 개시는 세포 시그널링, 세포 증식, 매트릭스 생산, 주화성 및 매개체 방출에 관련되는 생화학적 현상중 일부이다.
- <400> Lck 티로신 키나제 활성을 효과적으로 억제함으로써, 본 발명의 화합물은 또한 이식에 대한 거부반응 및 류마티스 관절염, 다발성 경화증 및 전신 홍반성낭창, 이식 거부, 이식체 대 숙주 질환, 종양 및 건선과 같은 과증식성 장애, 및 천식, 장염 질환 및 체장염과 같이 세포가 전구 염증 시그널을 수용하는 질환을 치료하는데 유용하다. 이식에 대한 거부 반응의 치료에 있어서, 본 발명의 화합물은 이식된 기관 또는 조직에 대한 사람 환자의 거부 반응에 대한 반응시 또는 예방학적으로 사용될 수 있다. 예방학적으로 사용될 경우, 본 발명의 화합물은 환자에게 또는 이식 수술에 앞서 이식될 조직 또는 기관에 투여된다. 예방학적 치료는 또한 이식 수술후 약제의 투여시 뿐만 아니라 이식에 대해 거부 반응의 임의 시그널이 관측되기 전도 포함될 수 있다. 거부 반응에 대한 반응시 투여하는 경우, 본 발명의 화합물은 거부의 외부 신호가 확대된 후 이식에 대한 거부 반응을 치료하기 위해 환자에 직접 투여된다.
- <401> 본 발명의 추가의 특징은 청구의 범위 제1항에 따른 화합물을 PDGF 티로신 키나제를 함유하는 조성물과 접촉시킴을 포함하여 PDGF 티로신 키나제 활성을 억제하는 방법을 제공하는 것이다.
- <402> 본 발명의 추가 특징은 청구의 범위 제1항에 따른 화합물을 Lck 티로신 키나제를 함유하는 조성물과 접촉시킴을 포함하여 Lck 티로신 키나제 활성을 억제하는 방법을 제공하는 것이다.
- <403> 본 발명의 추가의 특징은 PDGF-R 티로신 키나제 활성의 억제제 및/또는 Lck 티로신 키나제 활성의 억제제를 투여함으로써 완화되거나 방지될 수 있는 상태, 예를 들면, 상기 기술한 상태에 속하거나 이러한 상태로 고생하는 환자에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유하는 조성물을 투여함을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법을 제공한다.
- <404> 본원의 치료에 대한 참조는 예방학적 치료요법 및 확립된 상태의 치료를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- <405> 본 발명은 또한 이의 범위내에 약제학적으로 허용되는 담체, 예를 들면, 보조제, 희석제, 코팅제 및 부형제와 함께 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 약제학적으로 허용되는 양으로 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- <406> 실제로 본 발명에 따른 치료용 화합물 또는 조성물은 각종의 적합한 형태, 예를 들면, 흡입에 의해, 국소적으로, 비경구적으로, 직장내 또는 경구적으로, 더욱 바람직하게는 경구적으로 투여될 수 있다. 더욱 특수한 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피하내, 안내, 활액내, 결장내, 복강내, 경피를 포함하는 경내피세포내, 안내, 설하, 불내, 진피내, 안구 통기법 및 에어로졸을 통한 비내 흡입을 포함한다.
- <407> 화학식 I의 화합물은 가장 적합한 경로에 의해 투여하도록 하는 형태로 제시할 수 있으며, 본 발명은 또한 환자에 약제로 사용하기에 적합한 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 통상의 방법에 따라, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 보조제 또는 부형제를 사용하여 제조할 수 있다. 보조제는 특히 희석제, 멸균 수성 매질 및 각종의 비 독성 유기 용매를 포함한다. 조성물은 정제, 필제, 입제, 산제, 수성 액제 또는 현탁제, 주사액제, 엘릭서르제 또는 시럽제의 형태로 존재할 수 있으며, 약제학적으로 허용되는 제제를 수득하기 위한 수크로즈, 락토즈, 프럭토즈, 사카린 또는 뉴트라스위트(Nutrasweet[®])와 같은 감미제, 페퍼민트 오일, 노루발발속 오일 또는 체리나 오렌지 풍미와 같은 풍미제, 착색제, 또는 메틸- 또는 프로필-파라벤과 같은 안정화제를 포함하는 그룹중에서 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다.

비히클의 선택 및 비히클 중의 활성 물질의 함량은 일반적으로 생성물의 용해도 및 화학적 특성, 투여의 특정 방식 및 약제학적 실행중 관찰되는 조건에 따라 결정된다. 예를 들면, 부형제(예, 락토스, 시트르산 나트륨, 탄산칼슘, 인산 이칼슘) 및 붕해제(예, 전분, 알긴산) 및 유효제(예, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활석)와 배합한 특정 복합 실리카 겔을 정제, 트로키, 환제, 캡슐제 등을 제조하는데 사용할 수 있다. 캡슐제를 제조하는데, 락토즈 및 액체 담체(예, 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜)를 사용하는 것이 유리하다. 각종 기타 물질은 코팅으로서 존재할 수 있거나 투여량 단위의 물리적 형태를 변형시킬 수 있다. 예를 들

면, 정제, 환제 또는 캡슐제를 셀락, 당 또는 모두로 코팅할 수 있다. 수성 현탁액을 사용하는 경우, 이는 유화제 또는 현탁 촉진제를 함유할 수 있다. 수크로즈와 같은 희석제, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 글리세롤과 같은 폴리올 및 클로로포름 또는 이의 혼합물을 또한 사용할 수 있다. 또한, 활성 화합물을 서방출형 제제 및 제형에 혼입할 수 있다.

경구 투여의 경우, 활성 화합물을, 예를 들면, 불활성 희석제 또는 용합가능한 식용 담체와 함께 투여할 수 있거나, 식이 음식에 직접 혼입하거나, 부형제와 함께 혼입하여 섭취용 정제, 구강 정제, 트로키제, 캡슐제, 엘릭서제, 현탁제, 시럽제, 웨이퍼제(wafer) 등의 형태로 사용할 수 있다.

<408> 비경구 투여의 경우, 유제, 현탁제, 또는 식물성유(예: 면실유, 팜콩유 또는 올리브유), 또는 수성-유기 용액(예: 물 및 프로필렌 글리콜), 주사 가능한 유기 에스테르(예: 에틸렌 올레에이트) 및 약제학적으로 허용되는 염의 멸균 수용액에서 본 발명에 따르는 화합물의 용액을 사용한다. 주사 가능한 형태는 용이하게 주사될 수 있는 정도로 유액일 수 있고, 적절한 유동성이, 예를 들면, 레시틴 등의 코팅을 사용하고, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기를 유지하며 계면활성제를 사용하여 유지될 수 있다. 주사 가능한 조성물의 흡수는 대체로 흡수 지연제(예: 모노스테아레이트산 알루미늄 및 젤라틴)를 사용하여 연장될 수 있다. 본 발명에 따르는 생성물의 염의 용액은 근육내 주사 또는 피하 주사에 의해 투여하기에 특히 유용하다. 유리 염기로서 또는 약리학적으로 허용되는 염으로서의 활성 화합물 용액은 계면활성제(예: 하이드록시프로필-셀룰로즈)와 적절하게 혼합된 수중에서 제조할 수 있다. 또한, 분산액은 글리세롤, 액상 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물 및 오일 속에서 제조할 수도 있다. 순수한 증류수 중의 염 용액을 포함하는 수용액은 또한 정맥내 투여에 사용할 수 있으나, 이들의 pH는 적절하게 조절되며, 적절하게 완충되어 충분한 양의 글루코즈 또는 염화나트륨으로 등장성으로 되며, 가열, 복사, 미세 여과 및/또는 각종 항세균제 및 항진균제(예: 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티머로살 등)에 의해 멸균된다.

<409> 주사 가능한 멸균 용액은 상기 열거한 각종 다른 성분들과 함께 적절한 용액 속에서 소정량으로 활성 화합물을 혼입하여 제조하고, 경우에 따라, 이어서 멸균 여과한다. 일반적으로, 분산액은 각종 멸균 활성 성분을 염기성 분산 매질과 상기 열거한 성분들과는 상이한 필수적인 성분들을 함유하는 멸균 비히클 속으로 혼입하여 제조한다. 주사 가능한 멸균 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조방법은 활성 성분의 분말과 임의의 추가적인 목적 성분을 이의 이전의 멸균 여과액으로부터 수득하는 냉동 건조 방법 및 진공 건조 방법이다.

<410> 국부 투여의 경우, 본 발명의 화합물을 함유하는 겔제(물 및 알콜계), 크림제, 또는 연고가 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 경피막을 통과하여 화합물의 제어 방출을 허용할 수 있는 패치에 적용하기 위한 겔 또는 매트릭스 기재 속에 혼입될 수도 있다.

<411> 흡입에 의한 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 증화제 또는 현탁제 또는 에어로졸액에서 사용하기에 적합한 담체에 용해되거나 현탁될 수 있거나, 무수 분말 흡입기에서 사용하기에 적합한 고체 담체로 흡수되거나 흡입될 수 있다.

<412> 직장 투여용 고체 조성물은 공지된 방법에 따라 제형화되고 화학식 I의 하나 이상의 화합물을 포함하는 좌제를 포함한다.

<413> 본 발명에 따르는 조성물은 또한 대류 및/또한 확산에 의해 혈관(동맥 또는 정맥)벽으로부터 신속한 정화를 역행하는 방식으로 제형화되어, 이로 인해 목적하는 작용 부위에서 바이러스성 입자들의 체류 시간이 증가할 수도 있다. 본 발명에 따르는 화합물을 포함하는 주변 외래 저장소(periadventitial depot)는 서방출용으로 사용될 수 있다. 본 발명에 따르는 화합물을 투여하기 위한 한 가지 유용한 저장소는 공중합체 매트릭스(예: 에틸렌-비닐 아세테이트), 또는 셀락 셸(silastic shell) 주위의 폴리비닐 알콜 겔일 수 있다. 또한, 본 발명에 따르는 화합물은 외막에서 이식되는 실리콘 중합체로부터 국부적으로 전달될 수 있다.

<414> 경피, 혈관내 전달 동안의 본 발명에 따르는 화합물의 유실을 최소화하기 위한 또 다른 방법으로는, 비확산 가능한, 약제-용출 미립자의 사용을 포함한다. 미립자는, 예를 들면, 각종 합성 중합체(예: 폴리락티드) 또는 단백질 또는 폴리사카라이드를 포함하는 천연 물질로 구성될 수 있다. 이러한 미립자는 약제의 총 투여량 및 이의 방출 역학을 포함하는 다양한 전략적인 조작을 가능하게 한다. 미립자는 다공성 벌룬형 카테터(catheter) 또는 풍선 오버 스텐트(ballon over stent)를 통해 동맥벽 또는 정맥벽 속으로 효과적으로 주입될 수 있고, 약 2주 이상 동안 혈관벽과 주변 외막 조직에서 유지된다. 치료제의 제형과 국부적 방법론, 혈관내 부위-특이적 전달은 본 명세서에 전문이 참고로 인용되어 있는 라이센 등[참조: J. Am. Coll. Cardiol. 1994; 23: 1234-1244]에 토의되어 있다.

- <415> 본 발명에 따르는 조성물은 또한 약제 흡수용 스폰지로서 작용할 수 있는 임의의 생혼화성 또는 비세포독성(호모 또는 헤테로) 중합체(예: 친수성 폴리아크릴산 중합체)로부터 제조되는 하이드로겔을 포함할 수도 있다. 적합한 중합체는, 예를 들면, 본 명세서에 전문이 참고로 인용되어 있는 W0제93/08845호에 기재되어 있다. 이들 중 일부, 예를 들면, 특히 에틸렌 및/또는 프로필렌 옥사이드로부터 수득되는 중합체가 시판된다.
- <416> 과증식성 장애와 관련된 병리학을 치료하기 위한 본 발명에 따르는 화합물의 용도의 경우, 본 발명에 따르는 화합물은 상이한 방식으로 투여할 수 있다. 재발 협착증의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은, 당해 화합물로 포화된 친수성 필름(예: 하이드로겔)으로 피복되어 있는 혈관성형술용 풍선에 의하거나, 당해 화합물에 대한 주입 챔버를 함유하는 다른 카테터에 의해 혈관벽으로 직접 투여되며, 이렇게 하여 정밀 방식으로 치료하고자 하는 부위로 도포되어 치료하고자 하는 세포의 위치에서 당해 화합물을 국부적이고도 효과적으로 유리시킨다. 이러한 투여 방식은 유리하게는 화합물이 치료를 요하는 세포와 신속하게 접촉되도록 한다.
- <417> 본 발명의 치료 방법은 바람직하게는 치료하고자 하는 부위에서 본 발명에 따르는 화합물을 도입하는 방법으로 구성된다. 예를 들면, 하이드로겔 함유 조성물은, 예를 들면, 외과적 수술 동안에 치료하고자 하는 조직 표면으로 직접 침착될 수 있다. 유리하게는, 하이드로겔은 카테터(예: 풍선 카테터)를 피복시킴으로써 목적하는 혈관내 부위에 도입되어, 바람직하게는 혈관성형시에 혈관벽으로 전달된다. 특히 유리한 방식으로, 포화 하이드로겔은 풍선 카테터에 의해 치료하고자 하는 부위에 도입된다. 풍선은, 카테터가 혈류로 도입된 후에 약제 유출을 최소화하기 위해, 카테터가 목적하는 혈관을 향하여 진행될때 보호 외피로 보호될 수 있다.
- <418> 본 발명의 또 다른 양태는 관류 풍선에 의해 투여되는 본 발명에 따르는 화합물을 제공한다. 이들 관류 풍선은 혈류를 유지하여 풍선의 팽창시에 심근 허혈의 위험을 감소시키고 또한 화합물이 20분 이상의 비교적 장시간 동안 정상 혈압에서 국소적으로 전달되도록 하며, 이는 최적 작용에 필수적일 수 있다. 또한, 채널형 풍선 카테터["채널형 혈관성형술 풍선 카테터", 매사추세츠주 워터타운에 소재하는 만스필드 메디칼, 보스턴 과학 주식회사(Mansfield Medical, Boston Scientific Corp., Watertown, MA)]를 사용할 수 있다. 후자는 24개의 관통된 채널로 이루어진 층으로 피복되며 독립적인 루멘을 거쳐서 추가의 주입구를 통하여 관류되는 통상적인 풍선으로 이루어진다. 각종 풍선 카테터(예: 이중 풍선, 다공성 풍선, 미공성 풍선, 채널 풍선, 풍선 오버 스텐트 및 하이드로겔 카테터)는 이들 모두 본 발명에 실제로 사용될 수 있으며, 본 명세서 중 전문이 참고로 인용되어 있는 라이센 등의 논문(1994)에 기재되어 있다.
- <419> 관류 풍선 카테터를 사용하는 것이 특히 유리한데, 이는 하이드로겔의 부위 특이성과 용이한 활주 특성을 유지시킴으로써 장시간 동안 풍선을 팽창시키는 이점이 있기 때문이며, 이는 동시에 수득된다.
- <420> 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명에 따르는 화합물 및 폴옥사머(poloxamer)[예: 폴옥사머(Poloxamer) 407은 무독성 생혼화성 폴리올이며 뉴 저지주의 파시패니에 소재하는 바스프(BASF, Parsippany, NH)가 시판한다]를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- <421> 본 발명에 따르는 화합물로 함침되는 폴옥사머는, 예를 들면, 외과 중재 동안에 치료하고자 하는 조직 표면에 직접 침착될 수 있다. 폴옥사머는 본질적으로 저점도를 가지면서 하이드로겔과 동일한 이점을 갖는다.
- <422> 본 발명에 따르는 화합물로 함침된 폴옥사머와 채널 풍선 카테터를 사용하는 것은 특히 유리하다. 이 경우에, 폴옥사머의 부위 특이성과, 용이한 활주 특성을 유지하면서 장시간 동안에 풍선 팽창을 유지하는 두 가지 이점이 동시에 수득된다.
- <423> 본 발명의 조성물에서의 활성 성분의 비율은 다양할 수 있으며, 이는 적합한 투여량을 수득할 수 있는 비율로 구성될 것이 필요하다. 명백하게, 몇몇의 단위 투여량 형태는 거의 동시에 투여될 수 있다. 사용되는 투여량은 주치의 또는 우수한 의학 전문가가 측정하며, 목적하는 치료 효과, 투여 경로 및 치료 기간 및 환자의 증증도에 의존한다. 성인의 경우, 투여량은 일반적으로 흡입의 경우에는 1일당 약 0.001 내지 약 50mg/체중kg, 바람직하게는 약 0.001 내지 약 5mg/체중kg이고, 경구 투여의 경우에는 1일당 약 0.01 내지 약 100mg/체중kg, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 70mg/체중kg, 보다 특히 0.5 내지 10mg/체중kg이며, 정맥 투여의 경우에는 1일당 약 0.001 내지 약 10mg/체중kg, 바람직하게 0.01 내지 10mg/체중kg이다. 각각 특별한 경우, 투여량은 치료하고자 하는 환자에 대한 독특한 요인, 예를 들면, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태 및 본 발명에 따르는 화합물의 효과에 영향을 미칠 수 있는 기타 특징에 따라 결정한다.
- <424> 본 발명에 따르는 화합물/조성물은 목적하는 치료 효과를 얻기 위해 필요에 따라 자주 투여할 수 있다. 몇몇 환자들은 고투여량 또는 저투여량으로 신속하게 반응할 수 있으며 훨씬 미약한 적당 유지 투여량을 알아낼 수 있다. 기타 환자의 경우, 각각의 특이한 환자의 생리적 요건에 따라서 1일당 1 내지 4회 투여 비율로 장기 치료

가 필요할 수 있다. 일반적으로, 활성 물질은 1일당 1 내지 4회 경구 투여할 수 있다. 물론, 기타 환자의 경우에는 1일당 1 또는 2회 이하로 처방하는 것이 필요하다.

- <425> 본 발명의 화합물은 또한 시약 등의 기타 치료제와 함께 사용하거나 화학식 I의 화합물을 적용을 통하여 개선될 수 있는 약학적 상태를 위한 치료 기법을 적용하면서 사용하기 위해 다음과 같이 제형화될 수도 있다:
- <426> 본 발명의 화합물은 풍선, 절개술 또는 레이저 기법 등의 임의의 장치를 사용하여 혈관성형술 후의 재발협착증의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 (1) 혈관 차단을 위한 1차적 치료, 또는 (2) 임의의 장치를 사용하는 혈관성형술에 의해 신규한 동맥을 얻지 못하는 경우에 맥관 구조에서의 스텐트 위치에 따르는 재발협착증의 치료에 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 경구 투여 또는 비경구 투여에 의해 사용되거나 당해 화합물이 특이적 장치의 증체를 통하거나 스텐트 장치상에 적절하게 제형화된 코팅으로서 국부적으로 적용될 수 있다.
- <427> 한 가지 측면에 있어서, 스텐트 장치상의 코팅은 본 발명의 화합물이 스텐트 장치의 하나 이상의 표면에 혼입되는 중합체성 물질을 도포함으로써 형성된다.
- <428> 본 발명의 화합물을 혼입하기에 적합한 중합체성 물질은 비교적 가공 온도가 낮은 중합체(예: 폴리카프로락톤, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트) 또는 폴리(비닐 아세테이트 또는 실리콘 검 고무) 및 유사하게 비교적 가공 온도가 낮은 중합체를 포함한다. 다른 적합한 중합체는 치료 약제를 운반하거나 전달할 수 있는 비분해 가능한 중합체(예: 라텍스, 우레탄, 폴리실록산, 스티렌-에틸렌/부틸렌-스티렌 블럭 공중합(SEBS)) 및 치료 약제를 운반하거나 전달할 수 있는 생분해성, 생흡수성 중합체(예: 폴리-DL-락트산(DL-PLA) 및 폴리-L-락트산(L-PLA), 폴리오르토에스테르, 폴리이미노카보네이트, 지방족 폴리카보네이트 및 폴리포스파젠)를 포함한다.
- <429> 포로시전(porosigen)은 또한, 치료 약제와 함께 중합체에 포로시전을 가하여 다공성 약제 로딩된 중합체성 막을 형성하여 약제 로딩된 중합체 속으로 혼입될 수 있다. "포로시전"은, 체액 내에 침지되는 경우에 용해되거나 분해되어 중합체 물질속에 다공성 망상 구조를 남기는 임의의 잔기(예: 염화나트륨, 락토즈 미립자 또는 나트륨 헤파린)를 의미한다. 이러한 포로시전에 의해 생기는 공극은 전형적으로 10 μ m의 크기일 수 있다. 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리에틸렌 옥사이드/폴리프로필렌 옥사이드(PEO/PPO) 공중합체 등의 포로시전에 의해 형성되는 공극은, 예를 들면, 1 μ m 미만일 수도 있으나, 연속 약제 로딩된 중합체성 매트릭스로부터 상 분리를 형성하여 이후에 체액에 의해 침출될 수 있는 기타 유사한 재료는 또한 1 μ m 미만의 공극을 형성하기에 적합할 수도 있다. 중합체성 물질은 치료 약제와 포로시전 물질이 중합체성 물질 내에 함유되어 있으면서 스텐트로 적용되어, 스텐트가 혈관에 위치하는 경우에 포로시전이 체액에 의해 용해되거나 분해되거나, 또는 포로시전이 용해되어 중합체성 물질로부터 제거되어 혈관 내에 스텐트와 배합되어 있는 중합체성 물질이 놓여지기 전에 중합체성 물질 내에 공극을 형성할 수 있다.
- <430> 경우에 따라, 속도 제어 막은 또한 약제 로딩된 중합체 위에 도포되어, 본 발명의 화합물의 방출율을 제한할 수 있다. 속도 제어 막은 용액으로부터 피막을 도포하거나 적층물을 도포하여 가할 수 있다. 중합체성 물질에 도포되는 속도 제어 막은 속도 제어 막에서 균질하게 분산되는 포로시전을 포함하도록 형성될 수 있으며, 속도 제어 막내 포로시전은 용해되어 전형적으로 10 μ m로 크거나 1 μ m로 작은, 예를 들면, 공극이 1 μ m 미만일 수 있는 공극을 속도 제어 막에서 생성한다. 속도 제어 막에서의 포로시전은, 예를 들면, 염화나트륨, 락토즈, 나트륨 헤파린, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드/폴리프로필렌 옥사이드 공중합체 및 이들의 혼합물일 수 있다.
- <431> 또 다른 측면에 있어서, 스텐트 장치에서의 코팅은 본 발명의 화합물을 스텐트 장치의 하나 이상의 표면에 도포하여 생활성층을 형성하고, 다공성 중합체성 물질의 하나 이상의 코팅을 생활성층으로 도포하여, 다공성 중합체성 물질이 당해 화합물의 제어 방출을 제공하기에 적절한 두께를 갖게 된다.
- <432> 한 가지 측면에 있어서, 다공성 중합체성 물질은 촉매 유리 증착법에 의해 도포되는, 폴리아미드, 파릴렌 또는 파릴렌 유도체로 구성된다. "파릴렌"이란 본 명세서에 참고로 인용되어 있는 미국 특허 제5,824,049호에 기재되어 있는 바와 같은 증기상 중합에 의해 제조되는 p-크실렌계 중합체이다.
- <433> 또한, 다공성 중합체성 물질은 플라즈마 침착에 의해 도포된다. 플라즈마 침착에 적합한 대표적인 중합체는 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(프로필렌 옥사이드), 및 메탄, 실리콘, 테트라플루오로에틸렌 및 테트라메틸디실록산의 중합체 등을 포함한다.
- <434> 기타 적합한 중합체 시스템은 광중합성 단량체(바람직하게는 2개 이상의 가교 결합 가능한 C-C(탄소 대 탄소) 이중결합을 갖는 액상 단량체)로부터 유도되는 중합체를 포함하며, 이는 대기 압력에서 비점이 100 $^{\circ}$ C 이상이고 분자량이 약 100 내지 1,500인 비가스상 부가 중합성 에틸렌성 불포화 화합물일 수 있고, 고분자량 부가 중합체를 용이하게 형성할 수 있다. 보다 바람직하게는, 단량체는 바람직하게는 1분자당 2개 이상의 아크릴레이트 또

는 메타크릴레이트 그룹을 함유하는 부가 광중합성 폴리에틸렌성 불포화 아크릴산 또는 메타크릴산 에스테르 또는 이들의 혼합물이다. 이러한 다작용성 아크릴레이트의 대표적인 예는 에틸렌 글리콜 디아크릴레이트, 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 트리메틸로프로판 트리아크릴레이트, 트리메틸로프로판 트리메타크릴레이트, 펜타에리트리톨 테트라아크릴레이트 또는 펜타에리트리톨 테트라메타크릴레이트, 1,6-헥산디올 디메타크릴레이트 및 디에틸렌글리콜 디메타크릴레이트이다.

<435> 또한 몇 가지 특정한 경우에 유용한 것에는 모노아크릴레이트, 예를 들어 n-부틸-아크릴레이트, n-부틸 메타크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 라우릴-아크릴레이트 및 2-하이드록시-프로필 아크릴레이트가 있다. 소량의 (메트)아크릴산의 아미드, 예를 들면, N-메틸을 메타크릴아미드 부틸 에테르가 또한 적당하고, N-비닐 화합물, 예를 들어 N-비닐 피롤리돈, 지방족 모노카복실산의 비닐 에스테르, 예를 들어 비닐 올레이트, 디올의 비닐 에테르, 예를 들어 부탄디올-1,4-디비닐 에테르 및 알릴 에테르 및 알릴 에스테르가 또한 적당하다. 또한 다른 단량체, 예를 들면, 디 또는 폴리에폭사이드의 반응 생성물, 예를 들어 부탄디올-1,4-디글리시딜 에테르 또는 (메트)아크릴산을 가진 비스페놀 A 디글리시딜 에테르가 포함된다. 매질에 분산되는 광중합성 액체의 특징은 특정한 목적을 위해 단량체 또는 이의 혼합물을 적당히 선택하여 변형시킬 수 있다는 것이다.

<436> 다른 유용한 중합체 시스템은 생분해성이 있고 스텐트(stent)를 이식할 경우, 혈관 벽에 자극을 최소화할 수 있는 중합체를 포함한다. 중합체는 바람직한 방출율 또는 바람직한 중합체 안정도에 따라 생체 안정성이거나 생체 흡수성 중합체일 수 있다. 사용될 수 있는 생체 흡수성 중합체는 폴리(L-락트산), 폴리카프로락톤, 폴리(락티드-코-글리콜리드), 폴리(하이드록시부티레이트), 폴리(하이드록시부티레이트-코-발레레이트), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리엔하이드라이드, 폴리(글리콜산), 폴리(D,L-락트산), 폴리(글리콜산-코트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산). 시아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 코폴리(에테르-에스테르)(예를 들면, PEO/PLA), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스파젠 및 생분자, 예를 들어 피브린, 피브리노겐, 셀룰로즈, 전분, 콜라겐 및 하이알루론산을 포함한다. 또한, 비교적 낮은 만성적인 조직 반응을 가진 생체 안정성 중합체, 예를 들어 폴리우레탄, 실리콘 및 폴리에스테르가 사용될 수 있고, 스텐트 상에 용해되고 경화되거나 중합체화될 수 있는 경우, 예를 들어 폴리올레핀, 폴리이소부틸렌 및 에틸렌-알파올레핀 공중합체; 아크릴산 중합체와 공중합체, 비닐 할라이드 중합체와 공중합체, 예를 들어 폴리비닐 클로라이드; 폴리비닐 에테르, 예를 들어 폴리비닐 메틸 에테르; 폴리비닐리덴 할라이드, 예를 들어 폴리비닐리덴 플루오라이드 및 폴리비닐리덴 클로라이드; 폴리아크릴로니트릴, 폴리비닐 케톤, 폴리비닐 방향족, 예를 들어 폴리스티렌, 폴리비닐 에스테르, 예를 들어 폴리비닐 아세테이트; 비닐 단량체 서로 및 올레핀과의 공중합체, 예를 들어 에틸렌-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 아크릴로니트릴-스티렌 공중합체, ABS 수지 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체; 폴리아미드, 예를 들어 나일론 66(NyLone 66) 및 폴리카프로락탐; 알킬 수지, 폴리카보네이트; 폴리옥시메틸렌렌; 폴리이미드, 폴리에테르; 에폭시 수지, 폴리우레탄; 레이온; 레이온-트리아세테이트; 셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트, 셀룰로즈 부티레이트; 셀룰로즈 아세테이트 부틸레이트; 셀로판, 셀룰로즈 니트레이트, 셀룰로즈 프로피온네이트; 셀룰로즈 에테르; 및 카복시메틸 셀룰로즈와 같은 다른 중합체가 사용될 수 있다.

<437> 플라즈마 침착 및 수증기상 침착 이외에, 스텐트 표면에 각종의 코팅을 도포시키기 위한 다른 기술이 사용될 수 있다. 예를 들면, 중합체 용액은 스텐트에 도포하고 용매는 기화시켜서, 스텐트 표면상에 중합체 및 치료 물질의 코팅을 남길 수 있다. 통상적으로, 용액은 스텐트에 용액을 분사하거나 용액에 스텐트를 침지시킴으로써 스텐트에 도포할 수 있다.

<438> 본 발명의 화합물은 임의의 항응고제, 항혈소판제, 항혈전제 또는 섬유소용해촉진제를 배합하여 재발협착증의 치료에 사용될 수 있다. 종종 환자들은 안전하게 조정 절차를 수행하거나 혈전 형성의 유해한 효과를 억제하기 위하여 조정 절차 전, 동안 및 후에 이들 부류의 치료제와 병용하여 치료한다. 항응고제, 항혈소판제, 항혈전제 또는 임의의 헤파린 형성을 포함하는 섬유소용해촉진제로 공지된 이들 제제의 몇가지 예에는 헤파린, 저분자량의 헤파린, 펜타사카라이드, 피브리노겐 수용체 길항제, 트롬빈 억제제, 인자 Xa 억제제 또는 인자 VIIa 억제제의 임의 제형을 포함한다.

<439> 본 발명의 화합물은 재발협착증 또는 죽상경화증의 치료에서 고혈압 또는 죽상 동맥경화증의 치료와 병용하여, 임의의 항고혈압제 또는 콜레스테롤 또는 지질 조절제를 배합하여 사용될 수 있다. 고혈압의 치료에서 유용한 몇가지 치료제의 예는 다음 부류; 베타-차단제, ACE 억제제, 칼슘 채널 길항제 및 알파-수용체 길항제를 포함한다. 증가된 콜레스테롤 수준 또는 불규칙적인 지질 수준의 치료에서 유용한 몇가지 치료제의 예는 HMGCoA 환원 효소 억제제, 피브레이트 부류의 화합물로 공지된 화합물을 포함한다.

- <440> 본 발명의 화합물은 각종 형태의 암의 치료에서 단독으로 또는 암의 치료에서 유용한 것으로 공지된 화합물과 함께 사용될 수 있다.
- <441> 본 발명에서 하나 이상의 상기 언급한 치료제 부류와 함께 본 발명의 화합물의 배합물을 포함하는 당연하다.
- <442> 본 발명의 범위내에서 화합물은 문헌에서 기술한 바와 같은 시험에 따른 표지된 약학적 활성을 나타내며, 시험 결과는 인간 및 다른 포유동물에서의 약학적 활성과 서로 관련되어 있다고 여겨진다. 다음 약학적으로 시험관 내에서 및 생체내에서의 시험 결과는 본 발명의 특징적인 화합물을 대표한다.
- <443> 약제학적 조성물의 제조 및 약학적 시험 부분
- <444> 본 발명의 범위안에 화합물은 단백질 티로신 키나제 억제제로서 상당한 활성을 나타내고, 건선, 죽상경화증 및 재발협착증 손상을 포함하는 특정 상태의 치료를 위한 세포성 항증식제로서 치료학적 가치를 가지고 있다. 본 발명의 범위 내의 화합물은 세포 시그널링 및/또는 세포 증식 및/또는 매트릭스 생산 및/또는 주화성 및/또는 세포 염증 반응의 조절 및/또는 억제를 나타내고, 이러한 상태의 발생 또는 재발생을 억제하거나 지연시키거나, 또는 달리 이들 상태를 치료하는데 사용된다.
- <445> 본 발명의 화합물의 유효성을 측정하기 위해, 하기 기재하고, 당해 기술분야에서 수용되었으며 포유동물에서 약학적 활성과 서로 관련이 인지된 약학적 시험을 사용한다. 본 발명의 범위 내에 화합물은 이들 각종의 시험을 거쳤으며, 수득된 결과는 유용한 세포성 분화 중재자 활성과 관련이 있다고 밝혀졌다. 이들 시험의 결과는 약학 및 의학 화학 분야에서의 숙련자들에게 본원에 기재된 하나 이상의 치료에서 연구되는 화합물을 이용하기 위한 변수들을 결정하기 위한 충분한 정보를 제공하는 것으로 여겨진다.
- <446> 1. PDGF-R 티로신 키나제 자동 인산화 ELISA 검정
- <447> 표제 검정을 하기 기재된 인간의 대동맥 평활 근육 세포(HAMSC)로부터 유래한 세포 용해물의 사용을 제외하고, 본원에서 참조로 인용되는 Dolle et al.(J. Med. Chem. 1994, 37, 2627)에 기재한 바와 같이 수행한다.
- <448> 2. 세포분열 검정 일반적인 절차
- <449> a. 세포 배양
- <450> 인간의 대동맥 평활 근육 세포(계대배양 4-9)를 6000세포/웰에서 성장 지지 배지중에 96 웰 플레이트에 플레이트하고 2-3일 동안 배양시킨다.
- <451> 대략 85% 융합성에서, 세포를 혈청없는 배지(SFM)로 성장을 정지시킨다.
- <452> b. 세포 분열 검정
- <453> 혈청고갈 24시간 후, 배지를 제거하고 SFM(200 μm) 중의 시험 화합물/비히클로 대체한다. 화합물을 10mM 농도에서 세포 배양물 DMSO에서 용해시키고 추가의 희석물을 SFM 내에서 제조한다.
- <454> 화합물로 30분 동안 예비항온처리 후, 세포를 10ng/mL의 PDGF로 자극한다. 각각의 화합물 농도에서 자극된 웰과 자극되지 않은 웰을 사용하여 측정을 2회 수행한다.
- <455> 4시간 후에, 1 μCi³H 티미딘/웰을 가한다.
- <456> 성장 인자를 가한지 24시간 후에 배양물을 정지시킨다. 세포를 트립신을 사용하여 리프팅하고 자동화 세포 수집기(Wallac MachII96)를 사용하여 필터 매트 상에 수거한다. 필터 매트를 신틸레이션 계수기로(Wallac Betaplate) 계수하여 DNA-혼입된 표지를 측정한다.
- <457> 3. 주화성 검정
- <458> 초기 계대배양의 사람 대동맥 평활근 세포(HASMC)를 ATCC로부터 수득한다. 세포를 칼로네틱스 SmGM 2 싱글쿼츠(SingleQuots) 속에서 성장시킨다(배지 및 계대배양 4 내지 10회 수행한 세포를 사용한다). 세포가 80% 융합되는 때에, 형광 프로브, 칼세인 AM(5mM, 분자성 프로브)을 배지에 가하고 세포를 30분 동안 항온처리한다. HEPES 완충된 염수로 세척한 후, 세포를 트립신으로 리프팅하고 0.1% BSA, 10mM 글루타민 및 10% 소태아 혈청을 함유하는 MCDB 131 완충액(Gibco)으로 중화시킨다. 원심분리한 후에, 세포를 1회 이상 세척하고 30000세포/50mL에서 소태아 혈청을 함유하지 않는 동일한 완충액 중에 재현탁시킨다. 세포를 다른 농도(최종 DMSO 농도 = 1%)의 화학식 I의 화합물로 37°C에서 30분 동안 항온처리한다. 주화성 시험에서, 96웰 변형된 보이텐 챔버(Neuroprobe, Inc.) 및 기공 크기가 8mm인 폴리카보네이트 막(Poretics, CA)을 사용한다. 막을 콜라겐(Sigma C3657,

0.1mg/mL)으로 피복한다. 화학식 I의 화합물을 함유하는 완충액 중의 PDGF-β β (3ng/mL)와 화학식 I의 화합물을 함유하지 않는 완충액 중의 PDGF-β β (3ng/mL)를 하부에 위치하는 챔버에 도입한다. 억제제를 함유하는 세포 (30,000) 및 억제제를 함유하지 않는 세포(30,000)를 상부에 위치하는 챔버에 도입한다. 세포를 4시간동안 항온 처리한다. 필터 막을 제거하고 상부 막의 세포를 제거한다. 건조시킨 후, Cytoflour II(Milipor)를 사용하여 485/530nm 여기/방출 파장에서 막의 형광을 측정한다. 각각의 시험에서, 6개의 복제물로부터 평균 세포 이동을 수득한다. DMSO 처리된 대조치로부터 억제율(%)을 측정한다. 5점 농도-의존성 억제율로부터, IC₅₀값을 계산한다. 5회의 이러한 시험으로부터의 결과를 평균±SEM으로 나타낸다.

<459> 4. EGF-수용체 정제

<460> EGF-수용체 정제는 야르덴(Yarden) 및 슐레쎅거(Schlessinger)의 과정을 기초로 한다. A431 세포를 용합 상태로 되도록 80cm² 병에서 성장시킨다(2×10⁷세포/병). 세포를 PBS로 2회 세척하여 11.0mmol EDTA를 함유하는 PBS를 사용하여 수거하고(37℃에서 1시간) 이를 600g에서 10분동안 원심분리한다. 세포를 4℃에서 20분 동안 2×10⁷세포당 냉각 용해 완충액(50mmol HEPES 완충액, pH 7.6, 1% 트리톤 X-100, 150mmol NaCl, 5mmol EGTA, 1mmol PMSF, 50mg/ml 아프로티닌, 25mmol 벤즈아미딘, 5mg/ml 루펩틴 및 10mg/ml 대두 트립신 억제제) 1ml에 용해시킨다. 100,000g에서 30분 동안 원심분리한 후, 상층액을 WGA-아가로스 칼럼(2×10⁷세포당 충전된 수지 100ml)에 로드하여 4℃에서 2시간 동안 진탕시킨다. 흡수되지 않은 물질을 제거시키고 수지를 HTN 완충액(50mmol HEPES, pH 7.6, 0.1% 트리톤 X-100, 150mmol NaCl)으로 2회 세척하고, 1M NaCl을 함유하는 HTN 완충액으로 2회 세척하며, HTNG 완충액(50mmol HEPES, pH 7.6, 0.1% 트리톤 X-100, 150mmol NaCl 및 10% 글리세롤)으로 2회 세척한다. 0.5M N-아세틸-D-글루코사민을 함유하는 HTNG 완충액(2×10⁷세포당 200ml)으로 EGF 수용체를 배식식으로 용출시킨다. 용출된 물질을 분취량씩 -70℃에 저장하고, 사용하기 전에 TMTNG 완충액(50mmol Tris-Mes 완충액, pH 7.6, 0.1% 트리톤 X-100, 150mmol NaCl, 10% 글리세롤)으로 희석시킨다.

<461> 5. EGF-R 자가인산화의 억제

<462> A31 세포를 사람 피브로넥틴 피복된 조직 배양 접시에 용합될 때까지 성장시킨다. 냉 PBS로 2회 세척한 후, 용해 완충액(50mmol HEPES, pH 7.5, 150mmol NaCl, 1.5mmol MgCl₂, 1mmol EGTA, 10% 글리세롤, 1% 트리톤 X-100, 1mmol PMSF, 1mg/ml 아프로티닌, 1mg/ml 루펩틴) 500ml/접시의 양으로 첨가하여 4℃에서 5분 동안 항온처리하여 세포를 용해시킨다. EGF 시뮬레이션(500mg/ml 37℃ 10분) 후, 항 EGF-R(Ab 108)을 사용한 면역침강반응을 수행하고, 자가인산화 반응(50ml의 분취량, 3mCi[g-³²P]ATP) 샘플을 본 발명의 화합물 2 또는 10mM의 존재하에 4℃에서 2분 동안 수행한다. 비등시킨 전기영동 샘플 완충액을 가하여 반응을 중지시킨다. SDA-PAGE 분석(7.5% gels)에 이어 자기 방사법을 수행하고, x선 필름의 광농도측정 스캐닝에 의해 반응을 정량화한다.

<463> a. 세포 배양

<464> 내인성 EGF-수용체가 결핍된 NIH3T3 세포(클론 2.2)(입수처; C. Fryling, NCI, NIH)를 티로신 키나제 활성이 결핍된 야생형 EGF-수용체 또는 돌연변이체 EGF-수용체로 구성된 cDNA 작제물(여기서, ATP-결합 부위의 Lys 721이 각각 Ala 잔기로 대체된다)로 형질감염시켜 HER 14 및 K721A라고 불리는 세포를 제조한다. 모든 세포를 10% 송아지 혈청을 포함하는 DMEM(제조원; Hyclone, Logan, Utah) 속에서 성장시킨다.

<465> 6. PKA 및 PKC에 대한 선택성은 시판 키트를 사용하여 측정한다:

<466> a. 피어스 비색 측정용 PKA 검정 키트, 스핀자임 포맷

<467> 간략한 프로토콜 :

<468> PKA 효소(소의 심장) 1U/검정 시험관

<469> 켐프타이드 펩티드(염료 표지됨) 기질

<470> 30℃에서 45분

<471> 570nm에서 흡광도 측정

<472> b. 피어스 비색 측정용 PKC 검정 키트, 스핀자임 포맷

<473> 간략한 프로토콜 :

<474> PKC 효소(팻트의 뇌) 0.025U/검정 시험관

<475> 뉴로그래닌 펩티드(염료 표지됨) 기질

<476> 30°C에서 30분

<477> 570nm에서 흡광도 측정

<478> 7. p56^{lck} 티로신 키나제 억제 활성 측정

<479> p56^{lck} 티로신 키나제 억제 활성을 본원에 참고로 인용되어 있는 미국 특허 제5,714,493호에 기재된 과정에 따라 측정한다.

<480> 또는, 티로신 키나제 억제 활성은 다음의 방법에 따라 측정한다. 기질(티로신-함유 기질, P56^{lck}로 인지된 Biot-(β Ala)₃-Lys-Val-Glu-Lys-Ile-Gly-Glu-Gly-Thr-Tyr-Glu-Val-Val-Tyr-Lys-(NH₂), 1 μM)을 먼저 Hepes(50mM, pH 7.5) 중의 ATP(10 μM), MgCl₂(2.5mM), MnCl₂(2.5mM), NaCl(25mM), DTT(0.4mM)의 존재하에 클론화 효모로부터 정제된 소정량의 효소(여기서, 효소는 다음과 같은 고전적인 방법으로 정제한다, 효소는 효모 구조 중의 P56^{lck} 유전자의 발현으로 생성된다)에 의해 소정 농도의 시험 화합물의 존재 또는 부재하에 주위 온도에서 10분에 걸쳐 인산화시킨다. 총 반응 용적은 50μl이며, 반응은 블랙 96-웰 플루오로플레이트에서 수행한다. 0.8μg/ml의 유로피늄 크립테이트(PY 20-K)로 표지된 선택된 항 티로신 항체와 4μg/ml의 알로피코시아닌-표지된 스트렙타비딘(XL665)을 함유하는 중단 완충액(100mM Hepes pH 7.5, KF 400mM, EDTA 133mM, BSA 1g/l) 150μl를 첨가하여 반응을 중지시킨다. 스트렙타비딘과 항-티로신 항체의 라벨링은 Cis-Bio International(France)에 의해 수행한다. 시간당 분해된 균질 형광 이동을 측정할 수 있는 계수 장치(상품명; Packard Discovery counter)(337nm에서 여기, 620nm 및 665nm에서 판독)를 사용하여 혼합물을 계수한다. 665nm 시그널/620nm 시그널의 비가 인산화된 티로신 농도의 측정치이다. 효소를 완충액으로 대체시켜 블랭크를 수득한다. 억제제 부재하에서 수득된 비율과 블랭크를 사용하여 수득한 비율 간의 차이가 특정 시그널이다. 특정 시그널의 비율을 계산한다. IC₅₀은 X1fit 소프트웨어를 사용하여 10가지 농도의 억제제에 대해 중복하여 계산한다. 참조 화합물은 스타우로스포린(제조원; Sigma)이고 이는 30±6nM의 IC₅₀을 나타낸다(n=20).

<481> 8. 시험관내 종양 억제의 측정

<482> 본 발명의 화합물에 의한 시험관내 종양 성장의 억제는 다음과 같이 측정한다:

<483> C6 팻트 신경교종 세포주(ATCC에서 제공됨)를 2mM L-글루타민, 200U/ml 페니실린, 200μg/ml 스트렙토마이신을 함유하고 10%(v/v) 열 불활성화된 송아지 태아 혈청으로 보충된 듀벨코의 변형된 이글 배지 중의 단일층으로 성장시킨다. 성장 지수기의 세포를 트립신 처리하여 PBS로 세척한 다음 완전 배지 속에서 최종 농도가 6500세포/ml로 되도록 희석한다. 시험하고자 하는 약제 또는 대조 용매를 50μl 이하의 투여량으로 세포 현탁액(2.5 ml)에 가하고 45°C로 유지시킨 2.4% 노블 디프코 한천 0.4ml를 가하여 혼합한다. 이들 혼합물을 즉시 페트리 접시에 부어 4°C에서 5분 동안 정치시킨다. 5% CO₂ 대기하에 37°C에서 12일 동안 항온처리한 후 세포 클론(60세포)의 수를 측정한다. 각각의 약물은 10, 1, 0.1 및 0.01μg/ml(한천층의 최종 농도)에서 중복 시험한다. 결과는 비처리된 대조군에 비교하여 클론원성(clonogenicity)의 억제율(%)로 표현한다. IC₅₀은 각각의 약제 농도에 대하여 측정된 평균 값의 세미-대수 플롯으로부터 도표로 나타내어 측정한다.

<484> 삭제

<485> 9. 생체내에서 종양 억제의 측정

<486> 본 발명의 화합물에 의한 생체내의 종양 성장의 억제는 마우스에 C6 교종 세포를 이식하고 종양 성장을 베니어 측정기를 사용하여 측정하는, 미국 특허원 제5,700,823호 및 5,760,066호에서 기술된 바와 같은 피하내 이종이식 모델을 사용하여 측정한다.

<487> 상기 실험 방법에 의해 수득되는 결과는 본 발명의 범주내의 화합물이 유용한 PDGF 수용체 단백질 티로신 키나

제 억제성 또는 P56^{lck} 티로신 키나제 억제성을 가지므로, 치료학적 가치를 가짐을 증명한다. 상기의 약학적 시험 결과는 특정한 치료 목적을 위한 투여량 및 투여 방식을 정하는데 사용될 수 있다.

<488> 본 발명은 이의 성향 및 특성과 상이하지 않은 또 다른 특정 형태로 양태화 될 수 있다.