



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년11월09일
(11) 등록번호 10-0926194
(24) 등록일자 2009년11월03일

(51) Int. Cl.

A61K 31/404 (2006.01) A61K 31/4015 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2004-7006460

(22) 출원일자 2002년10월29일

심사청구일자 2007년10월29일

(85) 번역문제출일자 2004년04월29일

(65) 공개번호 10-2005-0040842

(43) 공개일자 2005년05월03일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/012076

(87) 국제공개번호 WO 2003/037347

국제공개일자 2003년05월08일

(30) 우선권주장

60/339,031 2001년10월30일 미국(US)

60/338,185 2001년12월07일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

EP1109020 A

전체 청구항 수 : 총 11 항

(73) 특허권자

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

다나-파버 캔서 인스티튜트 인크.

미합중국, 매사추세츠 02115, 보스턴, 빈니 스트리트44

(72) 발명자

그리핀, 제임스, 더글라스

미국02445매사추세츠주브록클린던로드156

맨레이, 폴, 윌리엄

스위스체하-4144아를레스하임브루그베크12

(74) 대리인

김영, 장수길

심사관 : 여경숙

(54) F L T 3 수용체 티로신 키나아제 활성의 억제제로서의스타우로스포린 유도체

(57) 요약

본 발명은, 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성과 연관된 질병의 치료를 위해, 특히 백혈병 및 골수형성이상 증후군의 치유적 및(또는) 예방적 치료를 위해 약물을 제조하기 위한 스타우로스포린 유도체의 용도, 및 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성과 연관된 질병의 치료 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

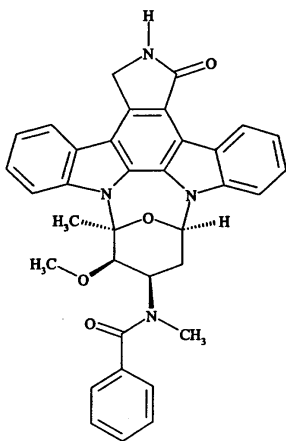
청구항 7

삭제

청구항 8

하기 화학식 VII의 N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일]-N-메틸벤즈아미드 또는 그의 염을 포함하는, 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성과 연관된 질병인 백혈병 및 골수형성이상 증후군을 치료하기 위한 제약학적 조성물.

<화학식 VII>



청구항 9

삭제

청구항 10

제8항에 있어서, 급성 골수모세포성 백혈병 및 고 위험 골수형성이상 증후군의 치료를 위한 제약학적 조성물.

청구항 11

제8항에 정의된 화학식 VII의 N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일]-N-메틸벤즈아미드 를 포함하는, 백혈병의 치료를 위한 제약학적 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

제8항 또는 제10항에 있어서, 화학식 VII의 화합물의 치료적 유효량을, 1 내지 6주의 기간 동안 1주 7 내지 4회 또는 기간중 일 수의 100% 내지 50%로 포유동물에 투여한 다음, 1 내지 3주의 기간 동안 약제를 투여하지 않고 이 주기를 1 내지 수 회 동안 반복하는 것인 제약학적 조성물.

청구항 16

제8항 또는 제10항에 있어서, 화학식 VII의 화합물의 1일 유효량이 1일 100 내지 300mg인 제약학적 조성물.

청구항 17

제8항 또는 제10항에 있어서, 화학식 VII의 화합물을 1일 100 내지 300mg의 총 투여량으로 1일 1회, 2회 또는 3회 투여하는 것인 제약학적 조성물.

청구항 18

제8항 또는 제10항에 있어서, 화학식 VII의 화합물을 1일 220 내지 230mg의 총 투여량 및 투여 당 70 내지 80mg의 투여량으로 1일 3회 투여하는 것인 제약학적 조성물.

청구항 19

포장 재료 및 상기 포장 재료에 함유된 제8항에 정의된 화학식 VII의 N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일]-N-메틸벤즈아미드 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하고,

상기 포장 재료가, 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성과 연관된 질병인 백혈병 및 골수형성이상 증후군의 발생을 억제하기 위한 특정 투여 섭생법에 따라서, 화학식 VII의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성과 연관된 질병인 백혈병 및 골수형성이상 증후군을 앓고 있는 포유동물에게 220 내지 230mg의 양으로 투여해야 함을 나타내는 라벨 지시를 포함하는 것인 제품.

청구항 20

제19항에 있어서, 백혈병 및 고 위험 골수형성이상 증후군을 치료하기 위하여, 화학식 VII의 화합물을 1일 220 내지 230mg의 총 투여량 및 투여 당 70 내지 80mg의 투여량으로 1일 3회 투여하는 것인 제품.

청구항 21

제8항 또는 제10항에 있어서, 화학식 VII의 화합물의 1일 유효량이 1일 220 내지 230mg인 제약학적 조성물.

청구항 22

제8항 또는 제10항에 있어서, 화학식 VII의 화합물을 1일 100 내지 300mg의 총 투여량으로 1일 3회 투여하는 것

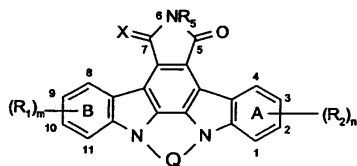
인 제약학적 조성물.

명세서

<1> 본 발명은 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성화와 연관된 질병의 치료, 특히 백혈병 및 골수형성이상 증후군의 치유적 및(또는) 예방적 치료를 위한 약물을 제조하기 위한 화학식 A, B, C, D, I, II, III, IV, V, VI 및 VII의 스타우로스포린 유도체 (이하: "스타우로스포린 유도체")의 용도, 및 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성화와 연관된 질병의 치료 방법에 관한 것이다.

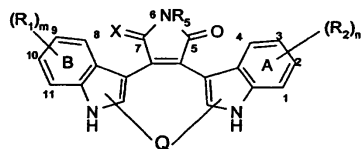
<2> 본 발명은, 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성화와 연관된 질병의 치료를 위한 제약학적 조성물을 제조하기 위한, 하기 화학식 A, B, C 또는 D의 스타우로스포린 유도체 또는 그의 염(적어도 하나의 염-형성기가 존재하는 경우) 또는 그의 수소화 유도체의 용도에 관한 것이다.

화학식 A



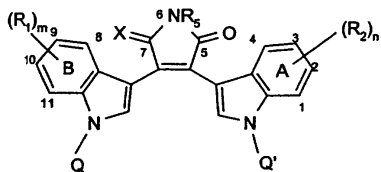
<3>

화학식 B



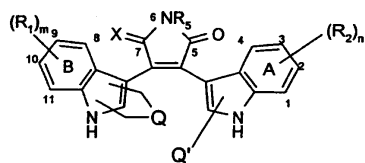
<4>

화학식 C



<5>

화학식 D



<6>

<7> 상기 식에서, R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 비치환 또는 치환된 알킬, 수소, 할로젠, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 아미노, 일- 또는 이-치환된 아미노, 시아노, 니트로, 메르캅토, 치환된 메르캅토, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 카르바모일, N-일- 또는 N,N-이-치환된 카르바모일, 술폰, 치환된 술폰, 아미노술폰 또는 N-일- 또는 N,N-이-치환된 아미노술폰이고;

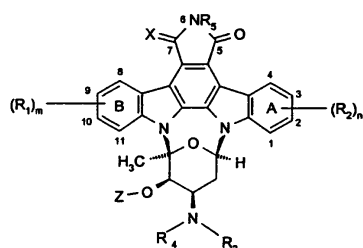
<8> n 및 m은 서로 독립적으로 0 내지 4의 수이고 (0 및 4 포함);

<9> R₅은 수소, 각각의 경우에 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 지방족, 탄소고리, 또는 탄소고리-지방족 라디칼, 또는 각각의 경우에 20개 이하의 탄소 원자 및 각각의 경우에 9개 이하의 헤테로원자를 갖는 헤테로고리 또는 헤테

테로고리-지방족 라디칼, 또는 30개 이하의 탄소 원자를 갖는 아실이고;

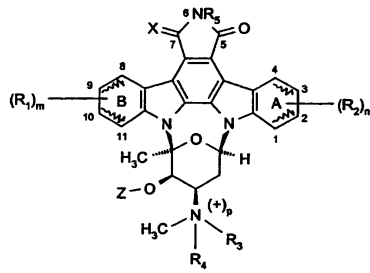
- <10> X는 2개의 수소 원자; 1개의 수소 원자 및 히드록시; 0; 또는 수소 및 저급 알콕시를 나타내고;
- <11> Q 및 Q'는 독립적으로 제약학적으로 허용가능한 유기 골격 또는 수소, 할로젠, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 아미노, 일- 또는 이-치환된 아미노, 시아노, 니트로, 메르캅토, 치환된 메르캅토, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 카르바모일, N-일- 또는 N,N-이-치환된 카르바모일, 술포, 치환된 술포닐, 아미노술포닐 또는 N-일- 또는 N,N-이-치환된 아미노술포닐이다.
- <12> 여기에서 사용된 용어 "유기 골격"이란, 이에 한정되지는 않지만 히드로카르빌 라디칼 또는 아실 라디칼 Ac와 같은, 약리학적으로 허용가능한 유기 화학 구조를 가리키며, 여기에서 라디칼들은 바람직하게는 최대 30개의 탄소 원자를 갖는다.
- <13> 히드로카르빌 라디칼 (탄화수소 라디칼)은, 포화되거나 불포화될 수도 있고, 치환되거나 비치환될 수도 있는, 바람직하게는 최대 30개, 특히 18개의 총 탄소 원자수를 갖는 비고리형(지방족), 탄소고리 또는 탄소고리-비고리형 탄화수소 라디칼이다. 이것은, 비고리형 및(또는) 고리형 잔기에 1, 2 또는 그 이상의 탄소 원자 대신에 동일하거나 상이한 헤테로 원자, 특히 산소, 황 및 질소를 함유할 수도 있고; 후자의 경우에, 이것을 헤테로고리 라디칼(헤테로시클릴 라디칼) 또는 헤테로고리-비고리 라디칼이라 일컫는다.
- <14> 불포화 라디칼은, 하나 이상의 특히 공액 및(또는) 단리된 다중 결합(이중 및(또는) 삼중 결합)을 함유하는 것이다. 용어 "고리형 라디칼"은 또한, 방향족 라디칼, 예를 들어 적어도 하나의 6-원 탄소고리 고리 또는 한 개의 5- 내지 8-원 헤테로고리 고리가 최대 수의 비-누적 이중 결합을 함유하는 방향족 라디칼을 포함한다. 적어도 하나의 고리가 6-원 방향족 고리(즉, 벤젠 고리)의 형태인 탄소고리 라디칼이 아릴 라디칼이라 일컬어진다. 비고리형 비치환된 탄화수소 라디칼은 특히 직쇄 또는 분지쇄 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알카디에닐 또는 저급 알킬닐 라디칼이다. 상응하는 불포화 라디칼에서, 이중 결합이 자유 원자가에 대해 알파-위치보다 더 높은 위치에 존재한다.
- <15> 탄소고리 탄화수소 라디칼은 특히 일-, 이- 또는 다고리형 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 시클로알카디에닐 라디칼, 또는 상응하는 아릴 라디칼이다. 바람직한 것은, 최대 14개, 특히 12개의 고리 탄소 원자를 갖고 3- 내지 8-원, 바람직하게는 5- 내지 7-원, 특히 6-원 고리를 갖는 라디칼이며; 이들은 하나 이상, 예를 들어 2개의 비고리형 라디칼, 예를 들어 상기 언급된 라디칼, 특히 저급 알킬 라디칼 또는 기타 탄소고리 라디칼을 보유할 수 있다. 탄소고리-비고리 라디칼은, 비고리 라디칼, 특히 최대 10개, 바람직하게는 최대 6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 특히 메틸, 에틸 또는 비닐이 하나 이상의 상기 정의된 탄소고리, 임의로 방향족 라디칼을 보유하는 것이다. 특히, 시클로알킬-저급 알킬 및 아릴-저급 알킬 라디칼, 및 사슬의 말단 탄소 원자에 고리를 보유하는 고리 및(또는) 사슬에서 불포화된 그의 유사체를 언급할 수 있다.
- <16> 비고리형 (지방족) 또는 탄소고리 라디칼 사이의 링커는, 이에 한정되지는 않지만, 직쇄 또는 분지쇄 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알카디에닐 또는 저급 알킬닐 라디칼, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 아미노, -O-, -S-, 카르보닐, 카르보닐디옥시, -NO-, -SO-, 일- 또는 이-치환된 아미노, 시아노, 니트로, 메르캅토, 치환된 메르캅토, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 카르바모일, N-일- 또는 N,N-이-치환된 카르바모일, 술포, 치환된 술포닐, 아미노술포닐 또는 N-일- 또는 N,N-이-치환된 아미노술포닐로부터 선택될 수 있다.
- <17> 본 발명은 특히, 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성화와 연관된 질병의 치료용 제약학적 조성물을 제조하기 위한, 하기 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 스타우로스포린 유도체 및 그의 염(적어도 하나의 염-형성기가 존재한다면)의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



<18>

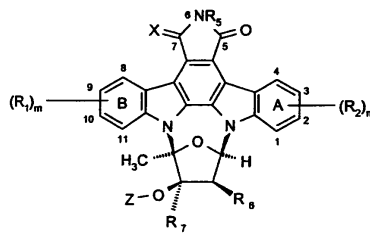
화학식 II



<19>

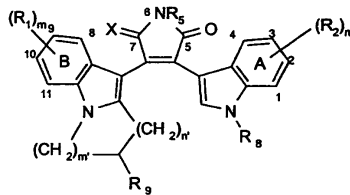
<20> (화학식 II의 화합물은 화합물 I의 부분 수소화 유도체이다)

화학식 III



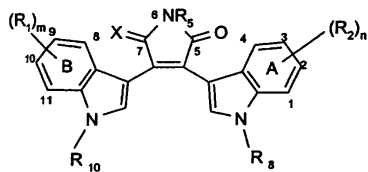
<21>

화학식 IV



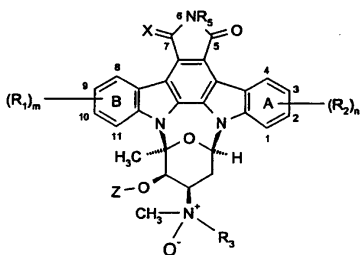
<22>

화학식 V



<23>

화학식 VI



<24>

<25> 상기 식에서, R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 비치환 또는 치환된 알킬, 수소, 할로젠, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 아미노, 일- 또는 이-치환된 아미노, 시아노, 니트로, 메르kap토, 치환된 메르kap토, 카르복

시, 에스테르화 카르복시, 카르바모일, N-일- 또는 N,N-이-치환된 카르바모일, 술포, 치환된 술포닐, 아미노술포닐 또는 N-일- 또는 N,N-이-치환된 아미노술포닐이고;

- <26> n 및 m은 서로 독립적으로 0 내지 4(0 및 4 포함)의 수이고;
- <27> n' 및 m'은 서로 독립적으로 0 내지 4 (0 및 4 포함)의 수이고;
- <28> R₃, R₄, R₈ 및 R₁₀은 서로 독립적으로 수소, -O-, 30개 이하의 탄소 원자를 갖는 아실, 각각의 경우에 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 지방족, 탄소고리, 또는 탄소고리-지방족 라디칼, 각각의 경우에 20개 이하의 탄소 원자 및 각각의 경우에 9개 이하의 헤테로원자를 갖는 헤테로고리 또는 헤테로고리-지방족 라디칼, 및 30개 이하의 탄소 원자를 갖는 아실이고, R₄는 또한 부재할 수도 있으며;
- <29> 또는 R₃이 30개 이하의 탄소 원자를 갖는 아실이라면, R₄가 아실이 아니고;
- <30> R₄이 부재한다면 p가 0이거나, 또는 R₃ 및 R₄가 모두 존재하고 각각의 경우에 상기 언급된 라디칼의 하나라면 p가 1이고;
- <31> R₅는 수소, 각각의 경우에 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 지방족, 탄소고리, 또는 탄소고리-지방족 라디칼이거나, 또는 각각의 경우에 20개 이하의 탄소 원자 및 각각의 경우에 9개 이하의 헤테로원자를 갖는 헤테로고리 또는 헤테로고리-지방족 라디칼, 또는 30개 이하의 탄소 원자를 갖는 아실이고;
- <32> R₇, R₆ 및 R₉는 아실 또는 -(저급 알킬)-아실, 비치환되거나 치환된 알킬, 수소, 할로젠, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 아미노, 일- 또는 이-치환된 아미노, 시아노, 니트로, 메르캅토, 치환된 메르캅토, 카르복시, 카르보닐, 카르보닐디옥시, 에스테르화 카르복시, 카르바모일, N-일- 또는 N,N-이-치환된 카르바모일, 술포, 치환된 술포닐, 아미노술포닐 또는 N-일- 또는 N,N-이-치환된 아미노술포닐이고;
- <33> X는 2개의 수소 원자; 1개의 수소 원자 및 히드록시; 0; 또는 수소 및 저급 알콕시를 나타내고;
- <34> Z은 수소 또는 저급 알킬을 나타내고;
- <35> 물결선으로 나타낸 2개의 결합이 고리 A에 부재하고 4개의 수소 원자로 치환되며, 고리 B에 있는 2개의 물결선은 각각의 평행 결합과 함께 이중 결합을 나타내거나; 또는
- <36> 물결선으로 나타낸 2개의 결합이 고리 B에 부재하고 총 4개의 수소 원자로 치환되고, 고리 A에 있는 2개의 물결선은 각각의 평행 결합과 함께 이중 결합을 형성하거나; 또는
- <37> 고리 A 및 고리 B 양쪽 모두에서 4개의 물결 결합 모두가 부재하고 총 8개의 수소 원자로 치환된다.
- <38> 상기 및 하기 사용된 일반 명칭 및 정의는 바람직하게는 다음과 같은 의미를 갖는다:
- <39> 접두어 "저급"은, 결합된 라디칼이 최대 7개 이하, 특히 최대 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 것임을 나타낸다.
- <40> 저급 알킬은 특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸 및 또한 펜틸, 헥실 또는 헵틸이다.
- <41> 비치환되거나 치환된 알킬은 바람직하게는 C₁-C₂₀ 알킬, 특히 저급 알킬, 전형적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 또는 비치환되거나 특히 불소, 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로젠으로 치환된 tert-부틸, C₆-C₁₄ 아릴, 예컨대 페닐 또는 나프틸, 히드록시, 에테르화 히드록시, 예컨대 저급 알콕시, 페닐-저급 알콕시 또는 페닐옥시, 에스테르화 히드록시, 예컨대 저급 알카노일옥시 또는 벤조일옥시, 아미노, 일- 또는 이-치환된 아미노, 예컨대 저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, 페닐-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N,N-디-(페닐-저급 알킬)아미노, 시아노, 메르캅토, 치환된 메르캅토, 예컨대 저급 알킬티오, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 예컨대 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-일- 또는 N,N-이-치환된 카르바모일, 예컨대 N-저급 알킬카르바모일 또는 N,N-디-저급 알킬카르바모일, 술포, 치환된 술포, 예컨대 저급 알칸술포닐 또는 저급 알콕시술포닐, 아미노술포닐 또는 N-일- 또는 N,N-이-치환된 아미노술포닐, 예컨대 N-저급 알킬아미노술포닐 또는 N,N-디-저급 알킬아미노술포닐이다.
- <42> 할로젠은 바람직하게는 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드, 특히 불소 또는 염소이다.
- <43> 에테르화 히드록시는 특히 저급 알콕시, C₆-C₁₄ 아릴옥시, 예컨대 페닐옥시, 또는 C₆-C₁₄ 아릴-저급 알콕시, 예컨

대 벤질옥시이다.

- <44> 에스테르화 히드록시는 바람직하게는 저급 알카노일옥시 또는 C_6-C_{14} 아릴카르보닐옥시, 예컨대 벤조일옥시이다.
- <45> 일- 또는 이-치환된 아미노는 특히 저급 알킬, C_6-C_{14} 아릴, C_6-C_{14} 아릴-저급 알킬, 저급 알카노일 또는 C_6-C_{12} 아릴카르보닐로 일치환 또는 이치환된 아미노이다.
- <46> 치환된 메르캅토는 특히 저급 알킬티오, C_6-C_{14} 아릴티오, C_6-C_{14} 아릴-저급 알킬티오, 저급 알카노일티오 또는 C_6-C_{14} 아릴-저급 알카노일티오이다.
- <47> 에스테르화 카르복시는 특히 저급 알콕시카르보닐, C_6-C_{14} 아릴-저급 알콕시카르보닐 또는 C_6-C_{14} 아릴옥시카르보닐이다.
- <48> N-일- 또는 N,N-이-치환된 카르바모일은 특히 저급 알킬, C_6-C_{14} 아릴 또는 C_6-C_{14} 아릴-저급 알킬로 N-일치환 또는 N,N-이치환된 카르바모일이다.
- <49> 치환된 술포닐은 특히 C_6-C_{14} 아릴술포닐, 예컨대 톨루엔술포닐, C_6-C_{14} 아릴-저급 알칸술포닐 또는 저급 알칸술포닐이다.
- <50> N-일- 또는 N,N-이-치환된 아미노술포닐은 특히 저급 알킬, C_6-C_{14} 아릴 또는 C_6-C_{14} 아릴-저급 알킬로 N-일치환 또는 N,N-이치환된 아미노술포닐이다.
- <51> C_6-C_{14} 아릴은 고리계에 6 내지 14개 탄소 원자를 갖는 아릴 라디칼, 예컨대 비치환되거나 특히 불소, 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로젠, 페닐 또는 나프틸, 히드록시, 저급 알콕시, 페닐-저급 알콕시, 페닐옥시, 저급 알카노일옥시, 벤조일옥시, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, 페닐-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N,N-디-(페닐-저급 알킬)아미노, 시아노, 메르캅토, 저급 알킬티오, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-저급 알킬카르바모일, N,N-디-저급 알킬카르바모일, 술포, 저급 알칸술포닐, 저급 알콕시술포닐, 아미노술포닐, N-저급 알킬아미노술포닐 또는 N,N-디-저급 알킬아미노-술포닐로 치환된 페닐, 나프틸, 플루오레닐 또는 인데닐이다.
- <52> 지수 n 및 m은 각각의 경우에 바람직하게는 1, 2 또는 특히 0이다. 일반적으로, n 및 m이 각각의 경우에 0인 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.
- <53> 비고리형 치환기에 의해 치환되고, 29개 이하의 탄소 원자, 바람직하게는 최대 18개, 특히 최대 12개, 일반적으로 7개 이하의 탄소 원자를 갖는 지방족 탄화수소 라디칼 R_3 , R_4 , R_8 또는 R_{10} 은, 포화되거나 불포화될 수도 있고, 특히 비치환되거나 비고리형 치환기로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알카디에닐, 또는 저급 알키닐 라디칼이다. 저급 알킬은 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이고, 또한 n-펜틸, 이소펜틸, n-헥실, 이소헥실 및 n-헵틸이고; 저급 알케닐은 예를 들어 알릴, 프로페닐, 이소프로페닐, 2- 또는 3-메틸알릴 및 2- 또는 3-부테닐이고; 저급 알카디에닐은 예를 들어 1-펜타-2,4-디에닐이고; 저급 알키닐은 예를 들어 프로파르길 또는 2-부티닐이다. 상응하는 불포화 라디칼에서, 이중 결합은 특히 자유 원자가에 대해 α -위치보다 더 높은 위치에 존재한다. 치환기는 특히 이하에서 R^0 로서 정의된 아실 라디칼, 바람직하게는 자유 또는 에스테르화 카르복시, 예컨대 카르복시 또는 저급 알콕시카르보닐, 시아노 또는 디-저급 알킬아미노이다.
- <54> 각각의 경우에 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 탄소고리 또는 탄소고리-지방족 라디칼 R_3 , R_4 , R_8 또는 R_{10} 은 특히 방향족, 지환족, 지환족-지방족, 또는 방향족-지방족 라디칼이고, 이것은 비치환된 형태로 존재하거나 또는 이하에서 R^0 의 치환기라 언급되는 라디칼로 치환된다. 방향족 라디칼(아릴 라디칼) R_3 또는 R_4 은 가장 특별하게는 페닐, 또한 나프틸, 예컨대 1- 또는 2-나프틸, 비페닐릴, 예컨대 특히 4-비페닐릴, 및 안트릴, 플루오레닐 및 아줄레닐, 뿐만 아니라 이들의 하나 이상의 포화 고리를 갖는 방향족 유사체이고, 이것은 비치환된 형태로 존재하거나 이하에서 R^0 의 치환기라 일컬어지는 라디칼에 의해 치환된다. 바람직한 방향족-지방족 라디칼은 아릴-저급 알킬- 및 아릴-저급 알케닐 라디칼, 예를 들어 말단 페닐 라디칼을 갖는 페닐-저급 알킬 또는 페닐-저급 알케닐, 예를 들어 벤질, 펜에틸, 1-, 2- 또는 3-페닐프로필, 디페닐메틸(벤즈히드릴), 트리틸 및 신나밀, 또한 1- 또는 2-나프틸메틸이다. 저급 알킬과 같은 비고리형 라디칼을 보유한 아릴 라디칼 중에서, 다양한 위치의

메틸 라디칼을 갖는 o-, m- 및 p-톨릴 및 크실릴 라디칼이 특히 언급된다.

<55> 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 지환족 라디칼 R_3 , R_4 , R_8 또는 R_{10} 은 특히 치환되거나 바람직하게는 비치환된 일-, 이- 또는 다고리형 시클로알킬-, 시클로알케닐, 또는 시클로알카디에닐 라디칼이다. 최대 14개, 특히 12개의 고리-탄소 원자를 갖고, 하나 이상, 예를 들어 2개의 지방족 탄화수소 라디칼, 예를 들어 상기 언급된 라디칼, 특히 저급 알킬 라디칼을 보유할 수 있는 3- 내지 8-, 바람직하게는 5- 내지 7-, 가장 특별하게는 6-원 고리를 갖는 라디칼 또는 기타 지환족 라디칼이 바람직하다. 바람직한 치환기는 R^0 에 대해 이하 명명된 비고리형 치환기이다.

<56> 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 지환족-지방족 라디칼 R_3 , R_4 , R_8 또는 R_{10} 은, 비고리형 라디칼, 특히 최대 7개, 바람직하게는 최대 4개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 예를 들어 특히 메틸, 에틸 및 비닐이 상기 정의된 하나 이상의 지환족 라디칼을 보유하는 라디칼이다. 고리 및(또는) 사슬에서 불포화되지만 비-방향족이고 사슬의 말단 탄소 원자에 고리를 보유하는 시클로알킬-저급 알킬 라디칼 뿐만 아니라 이들의 유사체도 특히 언급된다. 바람직한 치환기는 R^0 에 대해 이하에 명명된 비고리형 치환기이다.

<57> 각각 20개 이하의 탄소 원자를 갖고 9개 이하의 헤테로 원자를 갖는 헤테로고리 라디칼 R_3 , R_4 , R_8 또는 R_{10} 은, 특히 방향족 특징의 일고리 뿐만 아니라 이고리 또는 다고리, 아자-, 티아-, 옥사-, 티아자-, 옥사자-, 디아자-, 트리아자- 또는 테트라자시클릭 라디칼 뿐만 아니라, 일부분 또는 대부분, 특히 완전히 포화된 유형의 상응하는 헤테로고리 라디칼이고, 이러한 라디칼은 필요하다면 추가의 비고리형, 탄소고리 또는 헤테로고리 라디칼을 보유할 수 있고(있거나) 가능하다면 작용기, 바람직하게는 지방족 탄화수소 라디칼의 치환기로서 상기 언급된 작용기에 의해 일-, 이- 또는 다치환될 수 있다. 가장 특별하게는, 이들은 질소, 산소 또는 황원자를 갖는 비치환 또는 치환된 일고리 라디칼, 예컨대 2-아지리디닐, 특히 이러한 유형의 방향족 라디칼, 예컨대 피릴, 예를 들어 2-피릴 또는 3-피릴, 피리디닐, 예를 들어 2-, 3-, 또는 4-피리디닐 및 티에닐, 예를 들어 2- 또는 3-티에닐, 또는 푸릴, 예를 들어 2-푸릴이고; 산소, 황 또는 질소 원자를 갖는 유사한 이고리형 라디칼은 예를 들어 인돌릴, 전형적으로 2- 또는 3-인돌릴, 퀴놀릴, 전형적으로 2- 또는 4-퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 전형적으로 3- 또는 5-이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 전형적으로 2-벤조푸라닐, 크로메닐, 전형적으로 3-크로메닐, 또는 벤조티에닐, 전형적으로 2- 또는 3-벤조티에닐이고; 여러 개의 헤테로원자를 갖는 바람직한 일고리 및 이고리 라디칼은 예를 들어 이미다졸릴, 전형적으로 2- 또는 4-이미다졸릴, 피리미디닐, 전형적으로 2- 또는 4-피리미디닐, 옥사졸릴, 전형적으로 2-옥사졸릴, 이속사졸릴, 전형적으로 3-이속사졸릴 또는 티아졸릴, 전형적으로 2-티아졸릴, 및 벤즈이미다졸릴, 전형적으로 2-벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 전형적으로 2-벤즈옥사졸릴 또는 퀴나졸릴, 전형적으로 2-퀴놀릴이다. 2-테트라히드로푸릴, 2- 또는 3-피롤리디닐, 2-, 3- 또는 4-피페리디닐 및 2- 또는 3-모르폴리닐, 2- 또는 3-티오모르폴리닐, 2-피페라지닐 및 N-모노- 또는 N,N'-비스-저급 알킬 2-피페라지닐 라디칼과 같은, 적절한 부분, 또는 특히 완전 포화된 유사한 라디칼들이 고려될 수도 있다. 이러한 라디칼들은 하나 이상의 비고리형, 탄소고리 또는 헤테로고리 라디칼, 특히 상기 언급된 라디칼을 보유할 수 있다. 헤테로고리 라디칼 R_3 또는 R_4 의 자유 원자가는 그들의 탄소 원자의 하나로부터 나와야 한다. 헤테로시클릴은 비치환되거나, R^0 에 대해 이하 명명된 하나 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환될 수도 있다.

<58> 헤테로고리-지방족 라디칼 R_3 , R_4 , R_8 또는 R_{10} 은 특히 저급 알킬 라디칼, 특히 최대 7개, 바람직하게는 최대 4개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 예를 들어 1, 2 또는 그 이상의 헤테로고리 라디칼을 보유하는 상기 명명된 라디칼, 예를 들어 상기 문단에서 명명된 라디칼이고, 헤테로고리 고리는 가능하다면 그의 질소 원자의 하나에 의해 지방족 사슬에 연결된다. 바람직한 헤테로고리-지방족 라디칼 R_1 은 예를 들어 이미다졸-1-일메틸, 4-메틸피페라진-1-일메틸, 피페라진-1-일메틸, 2-(모르폴린-4-일)에틸 및 피리드-3-일메틸이다. 헤테로시클릴은 비치환되거나 하기에서 R^0 에 대해 언급된 하나 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수도 있다.

<59> 각각 20개 이하의 탄소 원자를 갖고 각각 10개 이하의 헤테로원자를 갖는 헤테로지방족 라디칼 R_3 , R_4 , R_8 또는 R_{10} 은, 1개, 2개 또는 그 이상의 탄소 원자 대신에 동일하거나 상이한 헤테로원자, 예컨대 특히 산소, 황 및 질소를 함유하는 지방족 라디칼이다. 헤테로지방족 라디칼 R_1 의 특히 바람직한 배열은, 몇 개의 (특히 2개) 탄소 원자에 의해 서로 떨어진 산소 원자에 의해 하나 이상의 탄소 원자가 바람직한 선형 알킬로 치환되어진 옥사알킬 라디칼의 형태를 취하고, 그 결과 이들은 반복 기, 필요하다면 다중-반복 기 $(O-CH_2-CH_2-)_q$ (식중, $q = 1$ 내지

7)를 형성한다

- <60> 아실과는 별개로, R_3 , R_4 , R_8 또는 R_{10} 로서 특히 바람직한 것은 저급 알킬, 특히 메틸 또는 에틸; 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 특히 메톡시카르보닐메틸 또는 2-(tert-부톡시카르보닐)에틸; 카르복시-저급 알킬, 특히 카르복시메틸 또는 2-카르복시에틸; 또는 시아노-저급 알킬, 특히 2-시아노에틸이다.
- <61> 30개 이하의 탄소 원자를 갖는 아실 라디칼 R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 또는 R_{10} 은, 필요하다면 작용기에 의해 변형된 카르복실산, 유기 술폰산, 또는 인산, 예컨대 필요하다면 에스테르화된 피로- 또는 오르소인산으로부터 유래된다.
- <62> Ac^1 로 표시되고 필요하다면 작용기에 의해 변형된 카르복실산으로부터 유래된 아실은, 특히 화학식 $Y-C(=W)-$ (식중, W는 산소, 황 또는 이미노이고, Y는 수소, 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 히드로카르빌 R^0 , 히드로카르빌옥시 R^0-O- , 아미노기 또는 치환된 아미노기, 특히 화학식 R^0HN- 또는 R^0R^0N- (식중, R^0 라디칼은 서로 동일하거나 상이할 수 있다)의 하나이다)의 아실이다.
- <63> 히드로카르빌 (탄화수소 라디칼) R^0 은, 비고리형 (지방족), 탄소고리 또는 탄소고리-비고리형 탄화수소 라디칼이고, 각각 29개 이하의 탄소 원자, 특히 18개 이하, 바람직하게는 12개 이하의 탄소 원자를 가지며, 포화 또는 불포화, 비치환 또는 치환된다. 1개, 2개 또는 그 이상의 탄소 원자 대신에, 이것은 동일하거나 상이한 헤테로원자, 예컨대 특히 산소, 황 및 질소를 비고리 및(또는) 고리 부분에 함유할 수 있고; 후자의 경우에, 이것은 헤테로고리 라디칼(헤테로시클릴 라디칼) 또는 헤테로고리-비고리 라디칼로서 기재된다.
- <64> 불포화 라디칼은 하나 이상, 특히 공액 및(또는) 단리된 다중 결합(이중 또는 삼중 결합)을 함유하는 것이다. 용어 고리형 라디칼은 공액 이중 결합을 갖는 방향족 및 비-방향족 라디칼, 예를 들어 적어도 하나의 6-원 탄소고리 또는 5- 내지 8-원 헤테로고리 고리가 최대 수의 비-누적 이중 결합을 함유하는 라디칼을 포함한다. 적어도 하나의 고리가 6-원 방향족 고리(즉, 벤젠 고리)로서 존재하는 탄소고리 라디칼이 아릴 라디칼로서 정의된다.
- <65> 비고리형 비치환된 탄화수소 라디칼 R^0 은 특히 직쇄 또는 분지쇄 저급 알킬-, 저급 알케닐-, 저급 알카디에닐- 또는 저급 알키닐 라디칼이다. 저급 알킬 R^0 은 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸, 또한 n-펜틸, 이소펜틸, n-헥실, 이소헥실 및 n-헵틸이고; 저급 알케닐은 예를 들어 알릴, 프로페닐, 이소프로페닐, 2- 또는 3-메탈릴 및 2- 또는 3-부테닐이고; 저급 알카디에닐은 예를 들어 1-펜타-2,4-디에닐이고; 저급 알키닐은 예를 들어 프로파르길 또는 2-부티닐이다. 상응하는 불포화 라디칼에서, 이중 결합은 특히 자유 원자가에 대해 α -위치보다 높은 위치에 존재한다.
- <66> 탄소고리 탄화수소 라디칼 R^0 은 특히 일-, 이- 또는 다고리형 시클로알킬-, 시클로알케닐, 또는 시클로알카디에닐 라디칼, 또는 상응하는 아릴 라디칼이다. 바람직한 것은 최대 14개, 특히 12개 고리-탄소 원자를 갖고, 하나 이상, 예를 들어 2개의 비고리형 라디칼, 예를 들어 상기 언급된 라디칼, 특히 저급 알킬 라디칼을 보유할 수 있는 3- 내지 8-원, 바람직하게는 5- 내지 7-원, 가장 특별하게는 6-원 고리 또는 기타 탄소고리 라디칼을 갖는 라디칼이다. 탄소고리-비고리형 라디칼은, 비고리형 라디칼, 특히 최대 7개, 바람직하게는 최대 4개의 탄소 원자를 갖는 것, 예컨대 특히 메틸, 에틸 및 비닐이 하나 이상의 탄소고리, 필요하다면 상기 정의된 방향족 라디칼을 보유하는 라디칼이다. 시클로알킬-저급 및 아릴-저급 알킬 라디칼 뿐만 아니라 고리 및(또는) 사슬에서 불포화된 유사체 및 사슬의 말단 탄소 원자에 고리를 보유하는 유사체가 특히 언급된다.
- <67> 시클로알킬 R^0 은 가장 특별하게는 3개 내지 10개의 탄소 원자를 갖고, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸 뿐만 아니라 비시클로[2,2,2]옥틸, 2-비시클로[2,2,1]헵틸 및 아다만틸이고, 이들은 1개, 2개 또는 그 이상의 저급 알킬 라디칼, 특히 메틸 라디칼로 치환될 수도 있으며; 시클로알케닐은 예를 들어 1-, 2- 또는 3-위치에 이중 결합을 보유한 이미 언급된 일고리 시클로알킬 라디칼 중의 하나이다. 시클로알킬-저급 알킬 또는 -저급 알케닐은 예를 들어 상기-언급된 시클로알킬 라디칼 중의 하나로 치환된 -메틸, -1- 또는 -2-에틸, -1- 또는 -2-비닐, -1-, -2- 또는 -3-프로필 또는 -알릴이고, 선형 사슬의 말단에서 치환된 것이 바람직하다.
- <68> 아릴 라디칼 R^0 은 가장 특별하게는 페닐, 또한 나프틸, 예컨대 1- 또는 2-나프틸, 비페닐릴, 예컨대 특히 4-비

페닐릴 및 또한 안트릴, 플루오레닐 및 아줄레닐 뿐만 아니라 하나 이상의 포화 고리를 갖는 방향족 유사체이다. 바람직한 아릴-저급 알킬 및 -저급 알케닐 라디칼은 예를 들어 말단 페닐 라디칼을 갖는 페닐-저급 알킬 또는 페닐-저급 알케닐, 예를 들어 벤질, 펜에틸, 1-, 2- 또는 3-페닐프로필, 디페닐메틸 (벤즈히드릴), 트리틸 및 신나밀 및 또한 1- 또는 2-나프틸메틸이다. 아릴은 비치환되거나 치환될 수도 있다.

<69>

헤테로고리-비고리 라디칼을 포함한 헤테로고리 라디칼은 특히 일고리이지만, 또한 방향족 특징의 이고리형 또는 다고리형, 아자-, 티아-, 옥사-, 티아자-, 옥사자-, 디아자-, 트리아자- 또는 테트라아자시클릭 라디칼 뿐만 아니라 일부분 또는 대부분, 특히 완전히 포화된 유형의 상응하는 헤테로고리 라디칼이고; 필요하다면, 예를 들어 상기 언급된 탄소고리 또는 아릴 라디칼의 경우에, 이러한 라디칼들은 비고리형, 탄소고리 또는 헤테로고리 라디칼을 더욱 보유할 수도 있고(있거나) 작용기에 의해 일-, 이- 또는 다치환될 수도 있다. 헤테로고리-비고리 라디칼에서의 비고리 부분은 예를 들어 상응하는 탄소고리-비고리 라디칼에 대해 표시된 의미를 갖는다. 가장 특별하게는, 이들은 비치환되거나 질소, 산소 또는 황원자로 치환된 일고리 라디칼, 예컨대 2-아지리디닐, 및 특히 이러한 유형의 방향족 라디칼, 예컨대 피롤릴, 예를 들어 2-피롤릴 또는 3-피롤릴, 피리디, 예를 들어 2-, 3- 또는 4-피리디, 및 또한 티에닐, 예를 들어 2- 또는 3-티에닐, 또는 푸릴, 예를 들어 2-푸릴이고; 산소, 황 또는 질소 원자를 갖는 유사한 비고리형 라디칼은 예를 들어 인돌릴, 전형적으로 2- 또는 3-인돌릴, 퀴놀릴, 전형적으로 2- 또는 4-퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 전형적으로 3- 또는 5-이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 전형적으로 2-벤조푸라닐, 크로메닐, 전형적으로 3-크로메닐, 또는 벤조티에닐, 전형적으로 2- 또는 3-벤조티에닐이고; 여러 개의 헤테로원자를 갖는 바람직한 일고리 및 이고리 라디칼은 예를 들어 이미다졸릴, 전형적으로 2-이미다졸릴, 피리미디닐, 전형적으로 2- 또는 4-피리미디닐, 옥사졸릴, 전형적으로 2-옥사졸릴, 이속사졸릴, 전형적으로 3-이속사졸릴, 또는 티아졸릴, 전형적으로 2-티아졸릴 및 벤즈이미다졸릴, 전형적으로 2-벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 전형적으로 2-벤즈옥사졸릴 또는 퀴나졸릴, 전형적으로 2-퀴나졸릴이다. 적절한 부분적 또는 특히 완전 포화된 유사한 라디칼들, 예컨대 2-테트라히드로푸릴, 4-테트라히드로푸릴, 2- 또는 3-피롤리디, 2-, 3- 또는 4-피페리디, 및 또한 2- 또는 3-모르폴리닐, 2- 또는 3-티오모르폴리닐, 2-피페라지닐, 및 N,N'-비스-저급 알킬-2-피페라지닐 라디칼을 고려할 수도 있다. 이러한 라디칼들은 또한 하나 이상의 비고리형, 탄소고리 또는 헤테로고리 라디칼, 특히 상기 언급된 라디칼을 보유할 수도 있다. 헤테로고리-비고리 라디칼은 특히 최대 7개, 바람직하게는 최대 4개의 탄소 원자를 갖는 비고리 라디칼, 예를 들어 상기 명명된 라디칼로부터 유래되고, 1개, 2개 또는 그 이상의 헤테로고리 라디칼, 예를 들어 상기 명명된 라디칼을 보유할 수 있으며, 가능하다면 고리가 질소 원자 중의 하나에 의해 지방족 사슬에 연결된다.

<70>

이미 언급된 바와 같이, 히드로카르빌 (헤테로시클릭 포함)은 1개, 2개 또는 그 이상의 동일하거나 상이한 치환기 (작용기)에 의해 치환될 수도 있고; 하기 치환기 중의 하나 이상이 고려될 수도 있다: 저급 알킬; 자유, 에테르화 및 에스테르화 히드록실기; 카르복시기 및 에스테르화 카르복시기; 메르캅토- 및 저급 알킬티오- 및 필요하다면 치환된 페닐티오기; 할로젠 원자, 전형적으로 염소 및 불소, 뿐만 아니라 브롬 및 요오드; 할로젠-저급 알킬기; 상응하는 아세탈 또는 케탈로서 포르밀 (즉, 알데히드) 및 케토기의 형태로 존재하는 옥소기; 아지도기; 니트로기; 시아노기; 1차, 2차 및 바람직하게는 3차 아미노기, 아미노-저급 알킬, 일- 또는 이-치환된 아미노-저급 알킬, 통상적인 보호기(특히 저급 알콕시카르보닐, 전형적으로 tert-부톡시카르보닐)에 의해 보호된 1차 또는 2차 아미노기, 저급 알킬렌디옥시, 및 자유 또는 작용기에 의해 변형된 술포기, 전형적으로 자유 형태 또는 염으로서 존재하는 술포모일 또는 술포기. 히드로카르빌 라디칼은 또한 자유 형태이거나 1개 또는 2개의 치환기를 보유할 수 있는 카르바모일, 우레이드 또는 구아니디노기 및 시아노기를 보유할 수도 있다. 상기 용어 "기"의 사용은 각각의 기를 내포하는 것으로 간주된다.

<71>

할로젠-저급 알킬은 바람직하게는 1 내지 3개의 할로젠 원자를 함유하고; 바람직한 것은 트리플루오로메틸 또는 클로로메틸이다.

<72>

치환기로서 히드로카르빌에 존재하는 에테르화 히드록실기는 예를 들어 저급 알콕시기, 전형적으로 메톡시-, 에톡시-, 프로폭시-, 이소프로폭시, 부톡시- 및 tert-부톡시기이고, 이들은 특히 (i) 헤테로시클릭 (여기에서, 헤테로시클릭은 바람직하게는 4 내지 12개 고리 원자를 가질 수 있고, 불포화되거나 부분 또는 완전 포화되고, 일고리형 또는 이고리형이고, 질소, 산소 및 황에서 선택되는 3개 이하의 헤테로원자를 함유할 수도 있으며, 가장 특별하게는 피롤릴, 예를 들어 2-피롤릴 또는 3-피롤릴, 피리디, 예를 들어 2-, 3- 또는 4-피리디, 및 티에닐, 예를 들어 2- 또는 3-티에닐, 또는 푸릴, 예를 들어 2-푸릴, 인돌릴, 전형적으로 2- 또는 3-인돌릴, 퀴놀릴, 전형적으로 2- 또는 4-퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 전형적으로 3- 또는 5-이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 전형적으로 2-벤조푸라닐, 크로메닐, 전형적으로 3-크로메닐, 벤조티에닐, 전형적으로 2- 또는 3-벤조티에닐; 이미다졸릴, 전형적으로 1- 또는 2-이미다졸릴, 피리미디닐, 전형적으로 2- 또는 4-피리미디닐, 옥사졸릴, 전형적으로 2-옥사졸릴,

이속사줄릴, 전형적으로 3-이속사줄릴, 티아줄릴, 전형적으로 2-티아줄릴, 벤즈이미다줄릴, 전형적으로 2-벤즈이미다줄릴, 벤즈옥사줄릴, 전형적으로 2-벤즈옥사줄릴, 퀴나줄릴, 전형적으로 2-퀴나줄릴, 2-테트라히드로푸릴, 4-테트라히드로푸릴, 2- 또는 4-테트라히드로피라닐, 1-, 2- 또는 3-피롤리딜, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리딜, 1-, 2- 또는 3-모르폴리닐, 2- 또는 3-티오모르폴리닐, 2-피페라지닐 또는 N,N'-비스-저급 알킬-2-피페라지닐이다), 및 (ii) 할로젠 원자, 예를 들어 2,2,2-트리클로로에톡시, 2-클로로에톡시 또는 2-요오도에톡시 라디칼에서와 같이, 특히 2-위치에서 일-, 이- 또는 다치환된 할로젠원자, 또는 (iii) 히드록시, 또는 (iv) 저급 알콕시 라디칼, 예를 들어 2-메톡시에톡시 라디칼에서와 같이 특히 2-위치에서 각각 바람직하게 일치환된 라디칼에 의해 치환된다. 이러한 에테르화 히드록시기는 비치환되거나 또는 치환된 페녹시 라디칼 및 페닐-저급 알콕시 라디칼, 예컨대 특히 벤질옥시, 벤즈히드릴옥시 및 트리페닐메톡시 (트리틸옥시) 뿐만 아니라 헤테로시클릴옥시 라디칼이고, 여기에서 헤테로시클릴은 4 내지 12개 고리 원자를 가질 수 있고, 불포화되거나 부분 또는 완전 포화될 수 있고, 일- 또는 이고리이고, 질소, 산소 및 황에서 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 함유할 수도 있고, 가장 특별하게는 피롤릴, 예를 들어 2-피롤릴 또는 3-피롤릴, 피리딜, 예를 들어 2-, 3- 또는 4-피리딜, 및 티에닐, 예를 들어 2- 또는 3-티에닐, 또는 푸릴, 예를 들어 2-푸릴, 인돌릴, 전형적으로 2- 또는 3-인돌릴, 퀴놀릴, 전형적으로 2- 또는 4-퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 전형적으로 3- 또는 5-이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 전형적으로 2-벤조푸라닐, 크로메닐, 전형적으로 3-크로메닐, 벤조티에닐, 전형적으로 2- 또는 3-벤조티에닐; 이미다줄릴, 전형적으로 1- 또는 2-이미다줄릴, 피리미디닐, 전형적으로 2- 또는 4-피리미디닐, 옥사줄릴, 전형적으로 2-옥사줄릴, 이속사줄릴, 전형적으로 3-이속사줄릴, 티아줄릴, 전형적으로 2-티아줄릴, 벤즈이미다줄릴, 전형적으로 2-벤즈이미다줄릴, 벤즈옥사줄릴, 전형적으로 2-벤즈옥사줄릴, 퀴나줄릴, 전형적으로 2-퀴나줄리닐, 2-테트라히드로푸릴, 4-테트라히드로푸릴, 2- 또는 4-테트라히드로피라닐, 1-, 2- 또는 3-피롤리딜, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리딜, 1-, 2- 또는 3-모르폴리닐, 2- 또는 3-티오모르폴리닐, 2-피페라지닐 또는 N,N'-비스-저급 알킬-2-피페라지닐; 예컨대 특히 2- 또는 4-테트라히드로피라닐옥시이다.

- <73> 본 명세서에서 에테르화 히드록실기는 실릴화 히드록시기, 전형적으로 예를 들어 트리-저급 알킬실릴옥시, 전형적으로 트리메틸실릴옥시 및 디메틸-tert-부틸실릴옥시, 또는 페닐디-저급 알킬실릴옥시 및 저급 알킬-디페닐실릴옥시를 포함하는 것으로 간주된다.
- <74> 히드로카르빌에서 치환기로서 존재하는 에스테르화 히드록시기는 예를 들어 저급 알카노일옥시이다.
- <75> 치환기로서 히드로카르빌에 존재하는 카르복실기는, 수소 원자가 상기 특징화된 수소 라디칼 중의 하나, 바람직하게는 저급 알킬- 또는 페닐-저급 알킬 라디칼에 의해 치환된 기이고; 에스테르화 카르복시기의 예는 필요하다면 페닐 부분에서 치환된 저급 알콕시카르보닐 또는 페닐-저급 알콕시카르보닐, 특히 메톡시, 에톡시, tert-부톡시 및 벤질옥시카르보닐기 뿐만 아니라 락톤화 카르복실기이다.
- <76> 히드로카르빌의 치환기로서 1차 아미노기 $-NH_2$ 는 통상적인 보호기에 의해 보호된 형태로 존재할 수 있다. 2차 아미노기는 2개의 수소 원자 중의 하나 대신에 히드로카르빌 라디칼, 바람직하게는 비치환된 라디칼, 전형적으로 상기 명명된 것 중의 하나, 특히 저급 알킬을 보유하고, 보호된 형태로 존재할 수도 있다.
- <77> 치환기로서 히드로카르빌에 존재하는 3차 아미노기는 2개의 상이하거나, 바람직하게는 동일한 히드로카르빌 라디칼 (헤테로고리 라디칼 포함), 예컨대 상기 특징화된 비치환된 히드로카르빌 라디칼, 특히 저급 알킬을 포함한다.
- <78> 바람직한 아미노기는 화학식 $R_{11}(R_{12})N-$ (식중, R_{11} 및 R_{12} 은 독립적으로 각각의 경우에 수소, 비치환된 비고리 C_1-C_7 히드로카르빌 (예컨대 특히 C_1-C_4 알킬 또는 C_2-C_4 알케닐) 또는 필요하다면 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로젠 및(또는) 니트로로 치환되고 최대 10개의 탄소 원자를 갖는 일고리 아릴, 아르알킬 또는 아르알케닐이고, 탄소-함유 라디칼은 탄소-탄소 결합, 또는 필요하다면 히드로카르빌로 치환된 산소 원자, 황 원자 또는 질소 원자를 통해 서로 연결될 수도 있다)을 갖는 기이다. 이러한 경우에, 이들은 아미노기의 질소 원자와 함께 질소-함유 헤테로고리 고리를 형성한다. 다음의 기들이 특히 바람직한 이치환된 아미노기의 예이다: 디-저급 알킬아미노, 전형적으로 디메틸아미노 또는 디에틸아미노, 피롤리디노, 이미다졸-1-일, 피페리디노, 피페라지노, 4-저급 알킬피페라지노, 모르폴리노, 티오모르폴리노 및 피페라지노 또는 4-메틸피페라지노 뿐만 아니라 필요하다면 특히 페닐 부분에서 예를 들어 저급-알킬, 저급-알콕시, 할로젠, 및(또는) 니트로로 치환되는 디페닐아미노 및 디벤질아미노; 보호된 기 중에서, 특히 저급 알콕시-카르보닐아미노, 전형적으로 tert-부톡시카르보닐아미노, 페닐-저급 알콕시카르보닐아미노, 전형적으로 4-메톡시벤질옥시카르보닐아미노 및 9-플루오레닐메톡시카르보닐아미노.

- <79> 아미노-저급 알킬은 가장 특별하게는 아미노에 의해 저급 알킬 사슬의 1-위치에서 치환되고, 특히 아미노메틸이다.
- <80> 일- 및 이-치환된 아미노-저급 알킬은 1개 또는 2개의 라디칼에 의해 치환된 아미노-저급 알킬이고, 아미노-저급 알킬은 가장 특별하게는 저급 알킬 사슬의 1-위치에서 아미노에 의해 치환되고, 특히 아미노메틸이며; 여기에서 아미노 치환기는 바람직하게는 (2개의 치환기가 서로 독립적으로 각각의 아미노기에 존재한다면) 저급 알킬, 예컨대 특히 메틸, 에틸 또는 n-프로필, 히드록시-저급 알킬, 전형적으로 2-히드록시에틸, C₃-C₈ 시클로알킬, 특히 시클로헥실, 아미노-저급 알킬, 전형적으로 3-아미노프로필 또는 4-아미노부틸, N-모노- 또는 N,N-디(저급 알킬)-아미노-저급 알킬, 전형적으로 3-(N,N-디메틸아미노)프로필, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-저급 알킬아미노 및 N-모노- 또는 N,N-디(히드록시-저급 알킬)아미노를 포함한 군에서 선택된다.
- <81> 이치환된 아미노-저급 알킬은 또한, 질소 원자를 통해 (바람직하게는 1-위치에서) 저급 알킬에 결합되고 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 0 내지 2개, 특히 0 또는 1개의 기타 헤테로원자를 가지며, 특히 저급 알킬, 전형적으로 메틸 및 옥소를 포함한 군으로부터의 1개 또는 2개의 라디칼로 치환되거나 비치환된, 5- 또는 6-원, 포화 또는 불포화 헤테로시클릴이다. 여기에서 바람직한 것은 피롤리디노(1-피롤리디닐), 피페리디노(1-피페리디닐), 피페라지노(1-피페라지닐), 4-저급 알킬피페라지노, 전형적으로 4-메틸피페라지노, 이미다졸리노(1-이미다졸릴), 모르폴리노(4-모르폴리닐) 또는 티오모르폴리노, S-옥소-티오모르폴리노 또는 S,S-디옥소티오모르폴리노이다.
- <82> 저급 알킬렌디옥시는 특히 메틸렌디옥시이다.
- <83> 1개 또는 2개의 치환기를 보유하는 카르바모일기는, 특히 질소에서 1개 또는 2개의 라디칼에 의해 치환된 아미노카르보닐(카르바모일)이고; 여기에서 아미노 치환기는 바람직하게는 (2개의 치환기가 서로 독립적으로 각각의 아미노 기에 존재한다면) 저급 알킬, 예컨대 특히 메틸, 에틸 또는 n-프로필, 히드록시-저급 알킬, 전형적으로 2-히드록시에틸, C₃-C₈ 시클로알킬, 특히 시클로헥실, 아미노-저급 알킬, 전형적으로 3-아미노프로필 또는 4-아미노부틸, N-모노 또는 N,N-디(저급 알킬)-아미노-저급 알킬, 전형적으로 3-(N,N-디메틸아미노)프로필, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-저급 알킬아미노 및 N-모노- 또는 N,N-디(히드록시-저급 알킬)아미노를 포함한 군에서 선택되고; 아미노카르바모일에서의 이치환된 아미노는 또한, 결합 질소 원자 및 산소, 질소 및 황에서 선택된 0 내지 2개, 특히 0 또는 1개의 다른 헤테로 원자를 갖고, 특히 저급 알킬, 전형적으로 메틸 및 옥소를 포함한 군으로부터의 1 또는 2개의 라디칼에 의해 치환되거나 비치환된 5 또는 6-원, 포화 또는 불포화 헤테로시클릴이다. 여기에서 바람직한 것은 피롤리디노(1-피롤리디닐), 피페리디노(1-피페리디닐), 피페라지노(1-피페라지닐), 4-저급 알킬피페라지노, 전형적으로 4-메틸피페라지노, 이미다졸리노(1-이미다졸릴), 모르폴리노(4-모르폴리닐), 또는 티오모르폴리노, S-옥소-티오모르폴리노 또는 S,S-디옥소티오모르폴리노이다.
- <84> 유기 술폰산으로부터 유래된 아실 (Ac²라 명명됨)은 특히 화학식 R⁰-SO₂- (식중, R⁰은 일반적 및 특정한 의미에서 상기 정의된 히드록카르빌이고, 여기에서는 후자가 일반적으로 바람직하다)을 갖는다. 특히 바람직한 것은 저급 알킬페닐술포닐, 특히 4-톨루엔술포닐이다.
- <85> 필요하다면 에스테르화된 인산으로부터 유래된 아실 (Ac³라 명명됨)은 특히 화학식 R⁰O(R⁰O)P(=O)- (식중, 라디칼 R⁰은 서로 독립적으로 상기 나타난 일반적 및 특정한 의미에서 정의된 바와 같다)을 갖는 것이다.
- <86> 상기 및 하기 주어진 치환기에 대한 감소된 데이터가 바람직한 것으로 생각된다.
- <87> 본 발명에 따른 바람직한 화합물은 예를 들어, R⁰가 하기 바람직한 의미를 갖는 것이다: 저급 알킬, 특히 메틸 또는 에틸, 아미노-저급 알킬 (여기에서 아미노기는 통상적인 아미노 보호기 - 특히 저급 알콕시카르보닐, 전형적으로 tert-저급 알콕시카르보닐, 예를 들어 tert-부톡시카르보닐로 보호되거나 비보호됨) - 예, 아미노메틸, R,S- R- 또는 바람직하게는 S-1-아미노에틸, tert-부톡시카르보닐아미노메틸 또는 R,S-, R-, 또는 바람직하게는 S-1-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸, 카르복시-저급 알킬, 전형적으로 2-카르복시에틸, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 전형적으로 2-(tert-부톡시카르보닐)에틸, 시아노-저급 알킬, 전형적으로 2-시아노에틸, 테트라히드로피라닐옥시-저급 알킬, 전형적으로 4-(테트라히드로피라닐)-옥시메틸, 모르폴리노-저급 알킬, 전형적으로 2-(모르폴리노)에틸, 페닐, 저급 알킬페닐, 전형적으로 4-메틸페닐, 저급 알콕시페닐, 전형적으로 4-메톡시페닐, 이미다졸릴-저급 알콕시페닐, 전형적으로 4-[2-(이미다졸-1-일)에틸]옥시페닐, 카르복시페닐, 전형적으로 4-카르복시페닐, 저급 알콕시카르보닐페닐, 전형적으로 4-에톡시카르보닐페닐 또는 4-메톡시페닐, 할로젠-저급 알킬

페닐, 전형적으로 4-클로로메틸페닐, 피롤리디노페닐, 전형적으로 4-피롤리디노페닐, 이미다졸-1-일페닐, 전형적으로 4-(이미다졸릴-1-일)페닐, 피페라지노페닐, 전형적으로 4-피페라지노페닐, (4-저급 알킬피페라지노)페닐, 전형적으로 4-(4-메틸피페라지노)페닐, 모르폴리노페닐, 전형적으로 4-모르폴리노페닐, 피롤리디노-저급 알킬페닐, 전형적으로 4-피롤리디노메틸페닐, 이미다졸-1-일-저급 알킬페닐, 전형적으로 4-(이미다졸릴-1-일메틸)페닐, 피페라지노-저급 알킬페닐, 전형적으로 4-피페라지노메틸페닐, (4-저급 알킬피페라지노메틸)-페닐, 전형적으로 4-(4-메틸피페라지노메틸)페닐, 모르폴리노-저급 알킬페닐, 전형적으로 4-모르폴리노메틸페닐, 피페라지노카르보닐페닐, 전형적으로 4-피페라지노카르보닐페닐 또는 (4-저급 알킬-피페라지노)페닐, 전형적으로 4-(4-메틸피페라지노)페닐.

<88> 바람직한 아실 라디칼 Ac^1 는 화학식 R^0-CO 를 특징으로 하는 카르복실산의 아실 라디칼 (식중, R^0 은 히드로카르빌 라디칼 R^0 의 상기 일반적 및 바람직한 의미의 하나를 갖는다)이다. 여기에서 특히 바람직한 라디칼 R^0 은 저급 알킬, 특히 메틸 또는 에틸, 아미노-저급 알킬 (여기에서 아미노기는 비보호되거나 통상적인 아미노 보호기, 특히 저급 알콕시카르보닐, 전형적으로 tert-저급 알콕시카르보닐, 예를 들어 tert-부톡시카르보닐로 보호된다), 예를 들어 아미노메틸, R,S-, R-, 또는 바람직하게는 S-1-아미노에틸, tert-부톡시카르보닐아미노메틸 또는 R,S-, R- 또는 바람직하게는 S-1-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸, 카르복시-저급 알킬, 전형적으로 2-카르복시에틸, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 전형적으로 2-(tert-부톡시카르보닐)에틸, 테트라히드로피라닐옥시-저급 알킬, 전형적으로 4-(테트라히드로피라닐)옥시메틸, 페닐, 이미다졸릴-저급 알콕시페닐, 전형적으로 4-[2-(이미다졸-1-일)에틸]옥시페닐, 카르복시페닐, 전형적으로 4-카르복시페닐, 저급 알콕시카르보닐페닐, 전형적으로 4-에톡시카르보닐페닐, 할로젠-저급 알킬페닐, 전형적으로 4-클로로메틸페닐, 이미다졸-1-일페닐, 전형적으로 4-(이미다졸릴-1-일)페닐, 피롤리디노-저급 알킬 페닐, 전형적으로 4-피롤리디노메틸페닐, 피페라지노-저급 알킬페닐, 전형적으로 4-피페라지노메틸페닐, (4-저급 알킬피페라지노메틸)페닐, 전형적으로 4-(4-메틸-피페라지노메틸)페닐, 모르폴리노-저급 알킬페닐, 전형적으로 4-모르폴리노메틸페닐, 피페라지노카르보닐페닐, 전형적으로 4-피페라지노카르보닐페닐, 또는 (4-저급 알킬피페라지노)페닐, 전형적으로 4-(4-메틸피페라지노)페닐이다.

<89> 추가의 바람직한 아실 Ac^1 은 탄산의 모노에스테르로부터 유래되고, 화학식 $R^0-O-CO-$ 를 특징으로 한다. 저급 알킬 라디칼, 특히 tert-부틸은 이러한 유도체에서 특히 바람직한 히드로카르빌 라디칼 R^0 이다.

<90> 다른 바람직한 아실 Ac^1 은 탄산 (또는 티오탄산)의 아마이드로부터 유래되고, 화학식 $R^0HN-C(=W)-$ 또는 $R^0R^0N-C(=W)-$ 를 특징으로 하며, 여기에서 라디칼 R^0 은 서로 독립적으로 상기 정의된 바와 같고 W는 황 및 특히 산소이다. 특히, Ac^1 가 화학식 $R^0HN-C(=W)-$ 의 라디칼인 화합물이 바람직하며, 상기 식에서 W는 산소이고, R^0 은 하기 바람직한 의미들 중의 하나를 갖는다: 모르폴리노-저급 알킬, 전형적으로 2-모르폴리노에틸, 페닐, 저급 알콕시페닐, 전형적으로 4-메톡시페닐 또는 4-에톡시페닐, 카르복시페닐, 전형적으로 4-카르복시페닐, 또는 저급 알콕시카르보닐페닐, 전형적으로 4-에톡시카르보닐페닐.

<91> 화학식 R^0-SO_2- 의 바람직한 아실 Ac^2 (식중, R^0 은 상기 일반적 및 특정한 의미에서 정의된 히드로카르빌이다)는 저급 알킬페닐술포닐, 전형적으로 4-톨루엔술포닐이다.

<92> p가 0이라면, R_3 를 결합하는 질소 원자가 변하지 않는다. p가 1이라면, R_4 가 또한 존재해야 하고, R_3 및 R_4 를 결합하는 질소 원자 (4급 질소)가 양전하를 띤다.

<93> 각각 29개 이하의 탄소 원자를 갖는 지방족, 탄소고리 또는 탄소고리-지방족 라디칼에 대한 정의, 또는 각각 20개 이하의 탄소 원자 및 각각 9개 이하의 헤테로원자를 갖는 헤테로고리 또는 헤테로고리-지방족 라디칼 또는 각각 30개 이하의 탄소 원자를 갖는 아실에 대한 정의는, 바람직하게는 상응하는 라디칼 R_3 및 R_4 에 대해 주어진 정의와 일치한다. 특히 바람직한 것은 R_5 저급 알킬, 특히 메틸, 또는 가장 특별하게는 수소이다.

<94> Z은 특히 저급 알킬, 가장 특별하게는 메틸 또는 수소이다.

<95> 물결선으로 나타낸 2개의 결합이 고리 A에 없다면, 화학식 I에서 번호 1, 2, 3 및 4로 특징화된 탄소 원자들 사이에 이중 결합(테트라-수소화 유도체)이 존재하지 않고 단지 단일 결합만이 존재하는 반면, 고리 B는 방향족 (화학식 I에서 8 및 9로 특징화된 탄소 원자들과 10 및 11로 특징화된 탄소 원자들 사이의 이중 결합)이다. 물

결선으로 나타낸 2개의 결합이 고리 B에 없다면, 화학식 I에서 번호 8, 9, 10, 및 11로 특징화된 탄소 원자들 사이에 이중 결합 (테트라-수소화 유도체)가 존재하지 않고 단지 단일 결합만이 존재하는 반면, 고리 A가 방향족 (화학식 I에서 1 및 2로 특징화된 탄소 원자와 3 및 4로 특징화된 탄소 원자 사이의 이중 결합)이다. 물결선으로 표시된 총 4개의 결합이 고리 A 및 B에 없고 총 8개의 수소 원자로 대체된다면, 화학식 I에서 번호 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 및 11로 매겨진 탄소 원자들 사이에 이중 결합(옥타-수소화 유도체)이 존재하지 않고 단지 단일 결합만이 존재한다.

<96> 본 발명의 화합물은, 그들의 성질에 의해, 염-형성 기를 함유한다면, 제약학적, 다시말해서 생리학적으로 허용 가능한 염의 형태로 존재할 수도 있다. 단지 및 정제를 위하여, 제약학적으로 허용불가능한 염이 사용될 수도 있다. 치료적 용도를 위하여, 단지 제약학적으로 허용가능한 염이 사용되고, 이들의 염이 바람직하다.

<97> 따라서, 자유 산 기, 예를 들어 자유 술포, 포스포릴 또는 카르복실 기를 갖는 화학식 I의 화합물이 염으로서, 바람직하게는 염-형성 염기성 성분과의 생리학적으로 허용가능한 염으로서 존재할 수 있다. 이들은 주로 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, 특히 3차 모노아민 및 헤테로고리 염기, 예를 들어 트리에틸아민, 트리-(2-히드록시에틸)아민, N-에틸피페리딘 또는 N,N'-디메틸피페라진과의 암모늄 염일 수도 있다.

<98> 염기성 특징을 갖는 본 발명의 화합물은 부가 염으로서, 특히 무기 및 유기 산과의 산 부가 염으로서 뿐만 아니라 4급 염으로서 존재할 수도 있다. 예를 들어, 염기성 기, 예컨대 아미노기를 치환기로서 갖는 화합물은 일반적인 산과의 산 부가염을 형성할 수 있다. 적절한 산은 예를 들어 히드로할로젠산, 예를 들어 염산 및 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산 또는 과염소산, 또는 지방족, 지환족, 방향족 또는 헤테로고리 카르복실 또는 술폰산, 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 젖산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 히드록시말레산, 옥살산, 피루브산, 페닐아세트산, 벤조산, p-아미노벤조산, 안트라닐산, p-히드록시벤조산, 살리실산, p-아미노살리실산, 팜산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 히드록시에탄술폰산, 에틸렌디술폰산, 할로벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 나프탈렌술폰산 또는 술폰산, 및 또한 메티오닌, 트립토판, 리신 또는 아르기닌 뿐만 아니라 아스코르브산이다.

<99> 예를 들어 신규 화합물의 정제 또는 동정에서 중간체로서 사용될 수 있는 염 및 그들의 용매화물을 포함하여, 자유 형태 및 염 형태의 신규 화합물들 (특히 화학식 I의 화합물) 사이의 밀접한 관계를 고려할 때, 자유 화합물에 관해 상기 및 하기 나타낸 언급은 상응하는 염 및 그의 용매화물, 예를 들어 수화물을 또한 가리키는 것으로 이해되어야 한다.

<100> 특히 R₅가 수소인 화학식 A, B, C, D, I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물은, 중요한 약리학적 성질을 갖는다.

<101> 상기 및 하기 언급된 라디칼 또는 화합물의 기의 경우에, 적절하고 유리한 이상, 일반적인 정의가 상기 및 하기 언급되는 더욱 구체적인 정의로 대체될 수도 있다.

<102> R₁ 및 R₂가 서로 독립적으로 저급 알킬, 할로젠, C₆-C₁₄ 아릴, 히드록시, 저급 알콕시, 페닐-저급 알콕시, 페닐옥시, 저급 알카노일옥시, 벤조일옥시, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, 페닐-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N,N-디-(페닐-저급 알킬)아미노, 시아노, 메르캅토, 저급 알킬티오, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-저급 알킬카르바모일, N,N-디-저급 알킬-카르바모일, 술포, 저급 알칸술폰일, 저급 알콕시술폰일, 아미노술폰일, N-저급-알킬아미노술폰일 또는 N,N-디-저급 알킬아미노술폰일로 치환된 저급 알킬; 할로젠; 저급 알콕시; C₆-C₁₄ 아릴옥시; C₆-C₁₄ 아릴-저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; C₆-C₁₄아릴카르보닐옥시; 저급 알킬, C₆-C₁₄ 아릴, C₆-C₁₄ 아릴-저급 알킬, 저급 알카노일 또는 C₆-C₁₂ 아릴-카르보닐로 일치환 또는 이치환된 아미노; 시아노; 니트로; 메르캅토, 저급 알킬티오; C₆-C₁₄ 아릴티오; C₆-C₁₄ 아릴-저급 알킬티오; 저급 알카노일티오; C₆-C₁₄ 아릴-저급 알카노일티오; 카르복시; 저급 알콕시카르보닐, C₆-C₁₄ 아릴-저급 알콕시카르보닐; C₆-C₁₄ 아릴옥시카르보닐; 카르바모일; 저급 알킬, C₆-C₁₄ 아릴 또는 C₆-C₁₄ 아릴-저급 알킬로 N-일- 또는 N,N-이-치환된 카르바모일; 술포; C₆-C₁₄ 아릴술폰일; C₆-C₁₄ 아릴-저급 알칸술폰일; 저급 알칸술폰일; 또는 저급 알킬, C₆-C₁₄ 아릴 또는 C₆-C₁₄ 아릴-저급 알킬로 N-일- 또는 N,N-이-치환된 아미노술폰일 (여기에서 C₆-C₁₄ 아릴은 고리계에서 6 내지 12개 탄소 원자를 갖는 아릴 라디칼이고, 할로젠, 페닐 또는 나프틸, 히드록시, 저급 알콕시, 페닐-저급 알콕시, 페닐옥시, 저급 알카노일옥시, 벤조일옥시, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, 페닐-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N,N-디-(페닐-저급 알킬)아미노, 시아노, 메르캅토,

저급 알킬티오, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-저급 알킬-카르바모일, N,N-디-저급 알킬카르바모일, 술포, 저급 알칸술포닐, 저급 알콕시술포닐, 아미노술포닐, N-저급 알킬아미노술포닐 또는 N,N-디 저급 알킬아미노술포닐로 치환되거나 비치환될 수도 있다)이고;

<103> n 및 m이 서로 독립적으로 0 또는 1 또는 2, 바람직하게는 0이고;

<104> R₃, R₄, R₈, R₁₀이 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 또는 저급 알카디에닐 [이들은 각각 비치환되거나 또는 저급 알킬; 히드록시; 저급 알콕시로부터 독립적으로 선택된 치환기에 의해 일치환 또는 다치환, 바람직하게는 일치환 또는 이치환되며, 상기 치환기는 비치환되거나 또는 (i) 불포화, 완전 포화 또는 부분 포화될 수도 있고, 일고리 또는 이고리이며, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 함유할 수도 있는 4 내지 12개 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴, 가장 특별하게는 피롤릴, 예를 들어 2-피롤릴 또는 3-피롤릴, 피리딜, 예를 들어 2-, 3- 또는 4-피리딜, 또는 더 넓은 의미에서 티에닐, 예를 들어 2- 또는 3-티에닐, 또는 푸릴, 예를 들어 2-푸릴, 인돌릴, 전형적으로 2- 또는 3-인돌릴, 퀴놀릴, 전형적으로 2- 또는 4-퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 전형적으로 3- 또는 5-이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 전형적으로 2-벤조푸라닐, 크로메닐, 전형적으로 3-크로메닐, 벤조티에닐, 전형적으로 2- 또는 3-벤조티에닐; 이미다졸릴, 전형적으로 1- 또는 2-이미다졸릴, 피리미디닐, 전형적으로 2- 또는 4-피리미디닐, 옥사졸릴, 전형적으로 2-옥사졸릴, 이속사졸릴, 전형적으로 3-이속사졸릴, 티아졸릴, 전형적으로 2-티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 전형적으로 2-벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 전형적으로 2-벤즈옥사졸릴, 퀴나졸릴, 전형적으로 2-퀴나졸리닐, 2-테트라히드로푸릴, 4-테트라히드로푸릴, 4-테트라히드로피라닐, 1-, 2- 또는 3-피롤리디, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리디, 1-, 2- 또는 3-모르폴리닐, 2- 또는 3-티오모르폴리닐, 2-피페라지닐 또는 N,N'-비스-저급 알킬-2-피페라지닐, (ii) 할로젠, (iii) 히드록시 또는 (iv) 저급 알콕시; 페녹시; 페닐-저급 알콕시; 헤테로시클릴옥시 (여기에서, 헤테로시클릴은 피롤릴, 예를 들어 2-피롤릴 또는 3-피롤릴, 피리딜, 예를 들어 2-, 3- 또는 4-피리딜, 또는 더욱 넓은 의미에서 티에닐, 예를 들어 2- 또는 3-티에닐, 또는 푸릴, 예를 들어 2-푸릴, 인돌릴, 전형적으로 2- 또는 3-인돌릴, 퀴놀릴, 전형적으로 2- 또는 4-퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 전형적으로 3- 또는 5-이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 전형적으로 2-벤조푸라닐, 크로메닐, 전형적으로 3-크로메닐, 벤조티에닐, 전형적으로 2- 또는 3-벤조티에닐이다); 이미다졸릴, 전형적으로 1- 또는 2-이미다졸릴, 피리미디닐, 전형적으로 2- 또는 4-피리미디닐, 옥사졸릴, 전형적으로 2-옥사졸릴, 이속사졸릴, 전형적으로 3-이속사졸릴, 티아졸릴, 전형적으로 2-티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 전형적으로 2-벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 전형적으로 2-벤즈옥사졸릴, 퀴나졸릴, 전형적으로 2-퀴나졸릴, 2-테트라히드로푸릴, 4-테트라히드로푸릴, 2- 또는 4-테트라히드로피라닐, 1-, 2- 또는 3-피롤리디, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리디, 1-, 2- 또는 3-모르폴리닐, 2- 또는 3-티오모르폴리닐, 2-피페라지닐 또는 N,N'-비스-저급 알킬-2-피페라지닐, 예컨대 특히 2- 또는 4-테트라-히드로피라닐옥시; 저급 알카노일옥시; 카르복시; 저급 알콕시 카르보닐; 페닐-저급 알콕시카르보닐; 메르캅토; 저급 알킬티오; 페닐티오; 할로젠; 할로젠-저급 알킬; 옥소 (1-위치에서 제외, 아실이기 때문에); 아지도; 니트로; 시아노; 아미노; 모노-저급 알킬아미노; 디-저급 알킬아미노; 피롤리디노; 이미다졸-1-일; 피페리디노; 피페라지노; 4-저급 알킬피페라지노; 모르폴리노; 티오모르폴리노; 페닐 부분에서 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 및(또는) 니트로로 치환되거나 비치환된 디페닐아미노 또는 디벤질아미노; 저급 알콕시카르보닐아미노; 페닐 부분에서 저급 알킬 또는 저급 알콕시로 치환되거나 비치환된 페닐-저급 알콕시카르보닐아미노; 플루오레닐메톡시카르보닐아미노; 아미노-저급 알킬; 일치환 또는 이치환된 아미노-저급 알킬 (여기에서 아미노 치환기는 저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아미노-저급 알킬, N-모노- 또는 N,N-디(저급알킬)아미노-저급 알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-저급 알킬아미노 및 N-모노- 또는 N,N-디-(히드록시-저급알킬)아미노로부터 선택된다); 피롤리디노-저급 알킬; 피페리디노-저급 알킬; 피페라지노-저급 알킬; 4-저급 알킬피페라지노-저급 알킬; 이미다졸-1-일-저급 알킬; 모르폴리노-저급 알킬; 티오모르폴리노-저급 알킬; S-옥소-티오모르폴리노-저급 알킬; S,S-디옥소티오모르폴리노-저급 알킬; 저급 알킬렌 디옥시; 술포마모일; 술포; 카르바모일; 우레이도; 구아니디노; 시아노; 질소 위에서 1개 또는 2개 라디칼로 치환된 아미노카르보닐(카르바모일) 및 아미노카르보닐옥시 (여기에서, 아미노 치환기는 서로 독립적으로 저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아미노-저급 알킬, N-모노- 또는 N,N-디(저급 알킬)아미노-저급 알킬, 아미노, N-모노- 또는 N,N-디-저급 알킬아미노 및 N-모노- 또는 N,N-디-(히드록시-저급 알킬)아미노; 피롤리디노카르보닐; 피페리디노카르보닐; 피페라지노카르보닐; 4-저급 알킬피페라지노카르보닐; 이미다졸리노카르보닐; 모르폴리노카르보닐; 티오모르폴리노카르보닐; S-옥소-티오-모르폴리노카르보닐 및 S,S-디옥소티오모르폴리노로 구성된 군에서 선택된다)에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환될 수도 있다];

<105> 비치환되거나, 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 저급 알카디에닐의 치환기로서 상기 언급된 라디칼에 의해 일치환

또는 이치환된, 말단 페닐 라디칼을 갖는 페닐, 나프틸, 페닐-저급 알킬 또는 페닐-저급 알케닐;

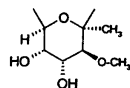
- <106> 또는 헥테로시클릴-저급 알킬 (여기에서, 헥테로시클릴은 피롤릴, 예를 들어 2-피롤릴 또는 3-피롤릴, 피리딜, 예를 들어 2-, 3- 또는 4-피리딜, 또는 더 넓은 의미에서 티에닐, 예를 들어 2- 또는 3-티에닐, 또는 푸릴, 예를 들어 2-푸릴, 인돌릴, 전형적으로 2- 또는 3-인돌릴, 퀴놀릴, 전형적으로 2- 또는 4-퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 전형적으로 3- 또는 5-이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 전형적으로 2-벤조푸라닐, 크로메닐, 전형적으로 3-크로메닐, 벤조티에닐, 전형적으로 2- 또는 3-벤조티에닐; 이미다졸릴, 전형적으로 1- 또는 2-이미다졸릴, 피리미디닐, 전형적으로 2- 또는 4-피리미디닐, 옥사졸릴, 전형적으로 2-옥사졸릴, 이속사졸릴, 전형적으로 3-이속사졸릴, 티아졸릴, 전형적으로 2-티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 전형적으로 2-벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 전형적으로 2-벤즈옥사졸릴, 퀴나졸릴, 전형적으로 2-퀴나졸리닐, 2-테트라히드로푸릴, 4-테트라히드로푸릴, 2- 또는 4-테트라히드로피라닐, 1-, 2- 또는 3-피롤리딜, 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리딜, 1-, 2- 또는 3-모르폴리닐, 2- 또는 3-티오모르폴리닐, 2-피페라지닐 또는 N,N'-비스-저급 알킬-2-피페라지닐 (각각의 경우에 비치환되거나 저급 알킬, 저급 알케닐, 또는 저급 알카디에닐의 치환기로서 상기 언급된 라디칼에 의해 일치환 또는 이치환됨)이다)이거나;
- <107> 또는, 화학식 Y-C(=W)-의 아실 (식중, W는 산소이고, Y는 수소, R⁰, R⁰-O-, R⁰NH- 또는 R⁰R⁰N- (식중, 라디칼 R⁰은 동일하거나 상이할 수 있다)이다)이거나, 또는
- <108> 화학식 R⁰-SO₂-의 아실이고, 이에 의해 R₄는 화학식 II의 화합물에 대해 부재할 수도 있거나; 또는
- <109> R₄가 화학식 II의 화합물에 대해 부재하고, 화학식 I의 화합물에 대해 수소 또는 CH₃이고, R₃가 화학식 Y-C(=W) (식중, W는 산소이고, Y는 수소, R⁰, R⁰-O-, R⁰NH- 또는 R⁰R⁰N- (식중, 라디칼 R⁰은 동일하거나 상이할 수도 있다)이다)의 아실이거나, 또는 화학식 R⁰-SO₂-의 아실이고,
- <110> 상기 라디칼에서 R⁰은 하기 의미: 치환되거나 비치환된 저급 알킬, 특히 메틸 또는 에틸, 아미노-저급 알킬 히드록시-저급 알킬 (여기에서, 아미노기는 비보호되거나 또는 통상적인 아미노 보호기- 특히 저급 알콕시카르보닐, 전형적으로 tert-저급 알콕시카르보닐, 예를 들어 tert-부톡시카르보닐로 보호되고, 예를 들어 아미노메틸, R,S-, R- 또는 바람직하게는 S-1-아미노에틸, tert-부톡시카르보닐아미노메틸 또는 R,S-, R- 또는 바람직하게는 S-1-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸, 카르복시-저급 알킬, 전형적으로 2-카르복시에틸, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 전형적으로 2-(tert-부톡시카르보닐)에틸, 시아노-저급 알킬, 전형적으로 2-시아노에틸, 테트라히드로피라닐옥시-저급 알킬, 전형적으로 4-(테트라히드로피라닐)옥시메틸, 모르폴리노-저급 알킬, 전형적으로 2-(모르폴리노)에틸, 페닐, 저급 알킬페닐, 전형적으로 4-메틸페닐, 저급 알콕시페닐, 전형적으로 4-메톡시페닐, 이미다졸릴-저급 알콕시페닐, 전형적으로 4-[2-(이미다졸-1-일)에틸]옥시페닐, 카르복시페닐, 전형적으로 4-카르복시페닐, 저급 알콕시카르보닐페닐, 전형적으로 4-에톡시카르보닐페닐 또는 4-메톡시페닐, 할로젠-저급 알킬페닐, 전형적으로 4-클로로메틸페닐, 피롤리디노페닐, 전형적으로 4-피롤리디노페닐, 이미다졸-1-일페닐, 전형적으로 4-(이미다졸릴-1-일)페닐, 피페라지노페닐, 전형적으로 4-피페라지노페닐, (4-저급 알킬피페라지노)페닐, 전형적으로 4-(4-메틸피페라지노)페닐, 모르폴리노페닐, 전형적으로 4-모르폴리노페닐, 피롤리디노-저급 알킬페닐, 전형적으로 4-피롤리디노메틸페닐, 이미다졸-1-일-저급 알킬페닐, 전형적으로 4-(이미다졸릴-1-일메틸)페닐, 피페라지노-저급 알킬페닐, 전형적으로 4-피페라지노메틸페닐, (4-저급 알킬피페라지노메틸)페닐, 전형적으로 4-(4-메틸피페라지노메틸)페닐, 모르폴리노-저급 알킬페닐, 전형적으로 4-모르폴리노메틸페닐, 피페라지노카르보닐페닐, 전형적으로 4-피페라지노카르보닐페닐 또는 (4-저급 알킬피페라지노)페닐, 전형적으로 4-(4-메틸피페라지노)페닐을 갖고;
- <111> R₄가 부재한다면 p가 0이거나, 또는 R₃ 및 R₄가 모두 존재하고 각각의 경우에 상기 언급된 라디칼 중의 하나(화학식 II의 화합물에 대하여)라면 p가 1이고;
- <112> R₅가 수소 또는 저급 알킬, 특히 수소이고,
- <113> X가 2개의 수소 원자, 0, 또는 1개의 수소 원자와 히드록시; 또는 1개의 수소 원자 및 저급 알콕시를 나타내고;
- <114> Z은 수소 또는 특히 저급 알킬, 가장 특별하게는 메틸이고;
- <115> 화학식 II의 화합물에 대하여, 물결선으로 나타난 2개의 결합이 바람직하게는 고리 A에 부재하고 4개의 수소 원

자로 치환되며, 고리 B에 있는 2개의 물결선이 각각의 평행 결합과 함께 이중 결합을 나타내거나; 또는

- <116> 고리 B에서 물결선으로 나타낸 2개의 결합이 총 4개의 수소 원자로 치환되거나, 고리 A에 있는 2개의 물결선이 각각의 평행 결합과 함께 이중 결합을 나타내거나; 또는
- <117> 고리 A 및 고리 B에서 모두 4개의 물결 결합의 전부가 부재하고 총 8개의 수소 원자로 치환되는,
- <118> 화학식 I, II, III, IV, V, VI의 화합물 또는 그의 염 (적어도 하나의 염-형성 기가 존재한다면)이 바람직하다.
- <119> 특히 바람직한 것은,
- <120> m 및 n이 각각 0이고;
- <121> R₃ 및 R₄이 서로 독립적으로
- <122> 수소,
- <123> 비치환되거나, 또는 카르복시; 저급 알콕시카르보닐; 및 시아노로부터 서로 독립적으로 선택된 라디칼에 의해 일치환 또는 이치환, 특히 일치환된 저급 알킬이거나;
- <124> 또는
- <125> R₄가 수소 또는 -CH₃이고,
- <126> R₃가 상기 정의된 바와 같거나 바람직하게는 R₃가
- <127> 화학식 R⁰-CO의 아실 (식중, R⁰는 저급 알킬; 아미노-저급 알킬 (여기에서, 아미노기는 비보호된 형태로 존재하거나 또는 저급 알콕시카르보닐에 의해 보호된다); 테트라히드로피라닐옥시-저급 알킬; 페닐; 이미다졸릴-저급 알콕시페닐; 카르복시페닐; 저급 알콕시카르보닐페닐; 할로젠-저급 알킬페닐; 이미다졸-1-일페닐; 피롤리디노-저급 알킬페닐; 피페라지노-저급 알킬페닐; (4-저급 알킬피페라지노메틸)페닐; 모르폴리노-저급 알킬페닐; 피페라지노카르보닐페닐; 또는 (4-저급 알킬피페라지노)페닐이다)이거나;
- <128> 또는 화학식 R⁰-O-CO- (식중, R⁰는 저급 알킬이다)의 아실이거나;
- <129> 또는 화학식 R⁰HN-C(=W)- (식중, W는 산소이고, R⁰은 하기 의미를 갖는다: 모르폴리노-저급 알킬, 페닐, 저급 알콕시페닐, 카르복시페닐 또는 저급 알콕시카르보닐페닐)의 아실이거나;
- <130> 또는 R₃가 저급 알킬페닐술포닐, 전형적으로 4-톨루엔술포닐이고;
- <131> 바람직한 R₃기의 특정한 예가 화학식 II의 바람직한 화합물에 대해 하기 기재되어 있고,
- <132> R₅가 수소 또는 저급 알킬, 특히 수소이고,
- <133> X가 2개의 수소 원자 또는 0를 나타내고;
- <134> Z가 메틸 또는 수소인
- <135> 화학식 I의 화합물 및 그의 염(적어도 하나의 염-형성 기가 존재한다면)이다.
- <136> 특히 바람직한 것은,
- <137> m 및 n이 각각 0이고;
- <138> R₃ 및 R₄가 서로 독립적으로
- <139> 수소,
- <140> 비치환되거나, 또는 카르복시; 저급 알콕시카르보닐; 및 시아노로부터 서로 독립적으로 선택된 라디칼에 의해 일치환 또는 이치환, 특히 일치환된 저급 알킬이고, 이에 의해 R₄가 또한 부재할 수도 있거나;
- <141> 또는
- <142> R₄가 부재하고,

- <143> R_3 가 화학식 R^0-CO 의 아실 (식중, R^0 은 저급 알킬, 특히 메틸 또는 에틸; 아미노-저급 알킬 (여기에서, 아미노기는 비보호되거나 저급 알콕시-카르보닐, 전형적으로 tert-저급 알콕시카르보닐, 예를 들어 tert-부톡시카르보닐에 의해 보호된다), 예를 들어 아미노메틸, R,S-, R- 또는 바람직하게는 S-1-아미노에틸, tert-부톡시카르보닐아미노메틸 또는 R,S-, R- 또는 바람직하게는 S-1-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸; 테트라히드로피라닐옥시-저급 알킬, 전형적으로 4-(테트라히드로피라닐)옥시메틸; 페닐; 이미다졸릴-저급 알콕시페닐, 전형적으로 4-[2-(이미다졸-1-일)에틸]옥시페닐; 카르복시페닐, 전형적으로 4-카르복시페닐; 저급 알콕시카르보닐페닐, 전형적으로 4-메톡시- 또는 4-에톡시카르보닐페닐; 할로젠-저급 알킬페닐, 전형적으로 4-클로로메틸페닐; 이미다졸-1-일페닐, 전형적으로 4-(이미다졸릴-1-일)페닐; 피롤리디노-저급 알킬페닐, 전형적으로 4-피롤리디노메틸페닐; 피페라지노-저급 알킬페닐, 전형적으로 4-피페라지노메틸페닐; (4-저급 알킬피페라지노메틸)페닐, 전형적으로 4-(4-메틸피페라지노메틸)페닐; 모르폴리노-저급 알킬페닐, 전형적으로 4-모르폴리노메틸페닐; 피페라지노카르보닐페닐, 전형적으로 4-피페라지노카르보닐페닐; 또는 (4-저급 알킬피페라지노)페닐, 전형적으로 4-(4-메틸피페라지노)페닐이거나;
- <144> 또는 화학식 R^0-O-CO 의 아실 (식중, R^0 은 저급 아실이다)이거나;
- <145> 또는 화학식 $R^0HN-C(=W)-$ (식중, W는 산소이고, R^0 은 하기 의미를 갖는다: 모르폴리노-저급 알킬, 전형적으로 2-모르폴리노에틸, 페닐, 저급 알콕시페닐, 전형적으로 4-메톡시페닐 또는 4-에톡시페닐, 카르복시페닐, 전형적으로 4-카르복시페닐, 또는 저급 알콕시카르보닐페닐, 전형적으로 4-에톡시카르보닐페닐)의 아실이거나;
- <146> 또는 저급 알킬페닐술포닐, 전형적으로 4-톨루엔술포닐이고;
- <147> R_4 이 부재한다면 p가 0이거나, 또는 R_3 및 R_4 가 모두 존재하고 각각의 경우에 상기 언급된 라디칼 중의 하나라면 p가 1이고;
- <148> R_5 은 수소 또는 저급 알킬, 특히 수소이고,
- <149> X는 2개의 수소 원자 또는 0를 나타내고;
- <150> Z은 메틸 또는 수소이고;
- <151> 물결선으로 나타낸 2개의 결합이 고리 A에 부재하는 것이 바람직하고, 4개의 수소 원자로 대체되며, 고리 B에 있는 2개의 물결선이 각각 개개의 평행 선과 함께 이중 결합을 나타내거나;
- <152> 또는 물결선으로 나타낸 2개의 결합이 고리 B에 부재하고, 총 4개의 수소 원자로 대체되며, 고리 A에 있는 2개의 물결선이 각각 개개의 평행 선과 함께 이중 결합을 나타내거나;
- <153> 고리 A 및 고리 B에 있는 모두 4개의 물결선이 부재하고 총 8개의 수소 원자로 대체되는, 화학식 II의 화합물 또는 그의 염 (적어도 하나의 염-형성 기가 존재한다면)이다.
- <154> 가장 특별하게는, 화학식 II의 바람직한 화합물은 다음 중에서 선택된다:
- <155> 8,9,10,11-테트라히드로스타우로스포린;
- <156> N-[4-(4-메틸피페리딘-1-일메틸)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <157> N-(4-클로로메틸벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <158> N-(4-(피롤리딘-1-일메틸)벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <159> N-(4-(모르폴린-4-일메틸)벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <160> N-(4-(피페라진-1-일메틸)벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <161> N-에틸-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <162> N-토실-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <163> N-트리플루오로아세틸-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <164> N-[4-(2-이미다졸-1-일-에톡시)벤조일]-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;

- <165> N-메톡시카르보닐메틸-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <166> N-카르복시메틸-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <167> N-테레프탈로일메틸 에스테르-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <168> N-테레프탈로일-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <169> N-(4-에틸피페라지닐카르보닐벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <170> N-(2-시아노에틸)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <171> N-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <172> N,N-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스토티늄 요오다이드;
- <173> N-BOC-글리실-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <174> N-글리실-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <175> N-(3-(tert-부톡시카르보닐)프로필)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <176> N-(3-카르복시프로필)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <177> N-(4-이미다졸-1-일)벤조일-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <178> N-[(테트라히드로-2h-피란-4-일옥시)아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <179> N-BOC-1-알라닐-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <180> N-1-알라닐-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린 히드로클로라이드;
- <181> N-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-6-메틸스타우로스포린;
- <182> N-(4-카르복시페닐아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <183> N-(4-에틸페닐아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <184> N-(N-페닐아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <185> N-(N-[2-(1-모르폴리노)에틸]아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <186> N-(N-[4-메톡시페닐]아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <187> 1,2,3,4-테트라히드로-6-메틸스타우로스포린;
- <188> N-BOC-1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린;
- <189> N-BOC-1,2,3,4-테트라히드로-6-메틸스타우로스포린;
- <190> N-BOC-1,2,3,4-테트라히드로-6-메틸-7-옥소-스타우로스포린;
- <191> 1,2,3,4,8,9,10,11-옥타히드로스타우로스포린;
- <192> 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 염 (적어도 하나의 염-형성 기가 존재한다면).
- <193> 가장 특별하게는, 1,2,3,4-테트라히드로스타우로스포린으로 명명된 화학식 I의 화합물 또는 (특히 제약학적으로 허용가능한) 그의 염 (여기에서, 화학식 I에서 m 및 n은 0이고, R₃이 수소이고, 단 염이 존재하지 않는 경우 (p=0) R₄는 부재하며, 또는 염이 존재한다면 (p=1), R이 수소이고, 물결선으로 표시한 2개의 결합이 고리A에 부재하고 총 4개의 수소 원자로 대체되며, 고리 B에서 물결선으로 표시한 2개의 결합이 각각의 경우에 평행한 결합과 함께 이중 결합을 나타내고, X는 2개의 수소 원자를 나타내며, Z은 메틸이다)이 바람직하다.
- <194> 가장 특별하게는,
- <195> A) X=O; R₁, R₂, R₅=H; Q= -(CH₂)₂-O-CH(CH₂)OH-(CH₂)₂- (LY 333531)
- <196> B) X=O; R₁, R₂, R₅=H; Q= -(CH₂)₂-O-CH(CH₂ N(CH₃)₂)-(CH₂)₂-



<197> C) X=2개의 수소 원자; $R_1, R_2, R_5=H$; Q= (MLR52; CAS=155416-34-5) 인 화학식 A의 화합물이 바람직하다.

<198> 가장 특별하게는,

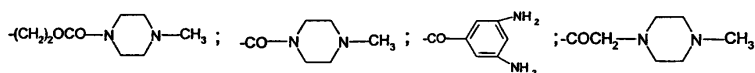
<199> A) X=2개의 수소 원자; $R_1, R_2, R_3, R_5=H$; $R_4=CH_3$; Z=CH₃ (스타우로스포린)

<200> B) X= (R) 또는 (S) 이성질체 형태에서 1개의 수소 및 1개의 히드록시 원자; $R_1, R_2, R_3, R_5=H$; $R_4=CH_3$; Z=CH₃ (UCN-01 및 UCN-02)

<201> C) X= 2개의 수소 원자; $R_1, R_2, R_5=H$; $R_4=CH_3$; $R_3=벤조일$; Z=CH₃ (CGP41251 또는 PKC412 또는 미도스타우린 (MIDOSTAURIN))

<202> D) X=O; $R_1, R_2, R_5=H$; $R_3=CH_3$; $R_4=에틸옥시카르보닐$; Z=CH₃ (NA 382; CAS=143086-33-3)

<203> E) X=1개의 수소 및 1개의 히드록시 원자; $R_1, R_2, R_5=H$; $R_3=CH_3$; Z=CH₃; 및 $R_4=-(CH_2)_2OH$; $-CH_2CH(OH)CH_2OH$; $-CO(CH_2)_2CO_2Na$; $-(CH_2)_3CO_2H$; $-COCH_2N(CH_3)_2$;



<204> 로부터 선택된다.

<205> F) X=2개의 수소 원자; $R_1, R_2, R_5=H$; $R_3=CH_3$; Z=CH₃; 및 R_4 는 N-[O-(테트라히드로피란-4-일)-D-락토일]; N-[2-메틸-2-(테트라히드로피란-4-일옥시)프로피오닐]; N-[O-(테트라히드로피란-4-일)-1-락토일]; N-[O-(테트라히드로피란-4-일)-D-락토일]; N-[2-(테트라히드로피란-4-일옥시)-아세틸]]로부터 선택된다.

<206> G) X=O; $R_1, R_2, R_5=H$; $R_3=CH_3$; Z=CH₃; 및 R_4 는 N-[O-(테트라히드로피란-4-일)-D-락토일]; N-[2-(테트라히드로피란-4-일옥시)-아세틸]]로부터 선택된다.

<207> H) X=1개의 수소 및 1개의 히드록시 원자; $R_1, R_2, R_5=H$; $R_3=CH_3$; Z=CH₃; R_4 는 N-[O-(테트라히드로피란-4-일)-D-락토일]; N-[2-(테트라히드로피란-4-일옥시)아세틸]]로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

<208> 약어 "CAS"는 화학 색인(CHEMICAL ABSTRACTS) 등록 번호를 의미한다.

<209> 화학식 I의 가장 바람직한 화합물, 예를 들어 미도스타우린(MIDOSTAURIN) [국제 비독점 명칭]이 포함되고, 유럽 특허 0 296 110 (1988년 12월 21일 공고) 뿐만 아니라 미국 특허 5,093,330호 (1992년 3월 3일 발행) 및 일본 특허 2 708 047호(모두 본 출원인의 이름으로 출원됨)에 구체적으로 기재되어 있다. 다른 바람직한 화합물들이 포함되고, 특허 출원 WO 95/32974 및 WO 95/32976 (모두 1995년 12월 7일 공개, 본 출원인의 이름으로 출원됨)에 기재되어 있다. 상기 특허문헌에 기재된 모든 화합물들은 본 명세서에서 참고로 인용된다.

<210> 가장 특별하게는,

<211> A) X=2개의 수소 원자; $R_1, R_2, R_5=H$; $R_6=CH_3$; $R_7=메틸옥시카르보닐$; Z=H (2-메틸 K252a);

<212> B) X=2개의 수소 원자; $R_1, R_2, R_5, R_6=H$; $R_7=메틸옥시카르보닐$; Z=H (K-252a)

<213> C) X=2개의 수소 원자; $R_1, R_2, R_5, R_6=H$; $R_7=메틸옥시카르보닐$; Z=CH₃ (KT-5720)인, 화학식 III의 화합물이 바람직하다.

<214> 가장 특별하게는,

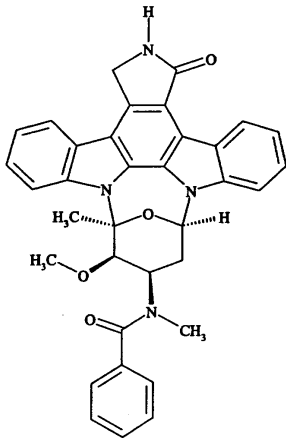
<215> A) X=O; $R_1, R_2, R_5=H$; $R_9=CH_2-NMe_2$; $R_8=CH_3$; $m'=n'=2$

<216> B) X=O; $R_1, R_2, R_5=H$; $R_9=CH_2-NH_2$; $R_8=CH_3$; $m'=2$; $n'=1$ (Ro-31-8425; CAS=151342-35-7)인 화학식 IV의 화합물이 바람직하다.

- <217> 가장 특별하게는,
- <218> A) $X=O$; $R_1, R_2, R_5=H$; $R_8=CH_3$; $R_{10}=-(CH_2)_3-NH_2$; (Ro-31-7549; CAS=138516-31)
- <219> B) $X=O$; $R_1, R_2, R_5=H$; $R_8=CH_3$; $R_{10}=-(CH_2)_3-S-(C=NH)-NH_2$; (Ro-31-8220; CAS=125314-64-9))인 화학식 V의 화합물이 바람직하다.
- <220> C) $X=O$; $R_1, R_2, R_5=H$; $R_8=CH_3$; $R_{10}=-CH_3$ 인 화학식 V의 화합물이 바람직하다.
- <221> 가장 특별하게는,
- <222> A) $X=$ 2개의 수소 원자; $R_1, R_2, R_5=H$; $R_4=CH_3$; $Z=CH_3$; R_3 는 메틸 또는 (C_1-C_{10}) 알킬, 아릴메틸, $C_6H_5CH_2$ -인 화학식 VI의 화합물이 바람직하다.
- <223> 스타우로스포르인 유도체 및 그의 제조 방법이 당업자에 의해 알려진 바와 같이 많은 선행 기술 문헌에 구체적으로 기재되어 있다.
- <224> 화학식 A, B, C, D의 화합물 및 그의 제조 방법은 예를 들어 유럽 특허 0 657 458호 (1995년 6월 14일 공고), 유럽 특허 0 624 586호 (1994년 11월 17일 공고), 유럽 특허 0 470 490호 (1992년 2월 12일 공고), 유럽 특허 0 328 026호 (1989년 8월 16일 공고), 유럽 특허 0 384 349호 (1990년 8월 29일 공고) 뿐만 아니라 문헌 [Barry M.Trost* 및 Weiping Tang Org. Lett., 3(21), 3409-3411]과 같은 다수의 문헌에 기재되어 있다.
- <225> 화학식 I의 화합물 및 그의 제조 방법은 유럽 특허 0 296 110호 (1988년 12월 21일 공고) 뿐만 아니라 미국 특허 5 093 330호 (1992년 3월 3일 발행) 및 일본 특허 2 708 047호 (모두 본 출원인의 이름으로 출원됨)에 구체적으로 기재되어 있다. R_4 상에 테트라히드로피란-4-일-락토일 치환을 갖는 화학식 I의 화합물은 유럽 특허 0 624 590호 (1994년 11월 17일 공고)에 기재되어 있다. 다른 화합물들은 유럽 특허 0 575 955호 (1993년 12월 29일 공고), 유럽 특허 0 238 011호 (1987년 9월 23일 공고)(UCN-01), 국제 특허 출원 EP 98/04141 (1998년 7월 3일에 WO 99/02532로서 공개됨)에 구체적으로 기재되어 있다.
- <226> 화학식 II의 화합물 및 그의 제조 방법이 유럽 특허 0 296 110호 (1988년 12월 21일 공고) 뿐만 아니라 미국 특허 5 093 330호 (1992년 3월 3일 발행) 및 일본 특허 2 708 047호 (모두 본 출원인의 이름으로 출원됨)에 구체적으로 기재되어 있다.
- <227> 화학식 III의 화합물 및 그의 제조 방법이 미국 특허 출원 US 920102 (1992년 7월 24일 출원)의 우선권을 주장하는 특허 출원들 (즉, 유럽 특허 0 768 312호 (1997년 4월 16일 공고), 1 002 534호 (2000년 5월 24일 공고), 0 651 754호 (1995년 5월 10일 공고)에 구체적으로 기재되어 있다.
- <228> 화학식 IV의 화합물 및 그의 제조 방법은 각각 1993년 5월 10일 및 1994년 2월 21일에 출원된 영국 특허 출원 GB 9309602 및 GB 9403249의 우선권을 주장하는 특허 출원들 (즉, 유럽 특허 0 624 586호 (1994년 11월 17일 공고), 1 002 534호 (2000년 5월 24일 공고), 0 651 754호 (1995년 5월 10일 공고))에 구체적으로 기재되어 있다.
- <229> 화학식 V의 화합물 및 그의 제조 방법은 영국 특허 출원 GB 8803048 (1988년 2월 10일 출원), GB 8827565(1988년 11월 25일 출원), GB 8904161 (1989년 2월 23일 출원) 및 GB 8928210 (1989년 12월 13일 출원)의 우선권을 주장하는 특허 출원들 (즉 유럽 특허 0 328 026 (1989년 8월 16일 공고), 0 384 349호 (1990년 8월 29일 공고))에 구체적으로 기재되어 있다.
- <230> 화학식 VI의 화합물 및 그의 제조 방법은 미국 특허 출원 07/777,395호 (1991년 10월 10일 출원)의 우선권을 주장하는 특허 출원들 (즉, 국제 특허 출원 WO 93/07153 (1993년 4월 15일 공개))에 구체적으로 기재되어 있다.
- <231> 스타우로스포르인 유도체 화합물에 관해 특허 출원들 또는 과학 문헌들을 인용하는 경우에, 최종 생성물의 주제 물질, 제약학적 제법 및 청구범위가 이 문헌들에 대한 참고문헌으로서 본 출원에 인용된다.
- <232> 코드 번호, 일반명 또는 상표명으로 나타난 활성 약제의 구조는 표준 요약 "머크 인덱스(Merck Index)"의 현재 개정판으로부터, 또는 데이터베이스, 예를 들어 국제 특허 (예, IMS 월드 퍼블리케이션(World Publications))로부터 입수될 수 있다. 그의 상응하는 내용이 본 명세서에서 참고로 포함된다.
- <233> 본 발명에 따른 바람직한 스타우로스포르인 유도체는 화학식 VII의 N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히

드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일]-N-메틸벤즈아미드 또는 그의 염 (이하, "화학식 VII의 화합물 또는 미도스타우린")이다:

화학식 VII



<234>

<235>

화학식 VII의 화합물은 미도스타우린[국제 비독점 명칭] 또는 PKC412로서 공지되어 있다.

<236>

미도스타우린은 천연 알카로이드 스타우로스포르린의 유도체이고, 유럽 특허 0 296 110호 (1988년 12월 21일 공고) 뿐만 아니라 미국 특허 5,093,330호 (1992년 3월 3일 발행) 및 일본 특허 2 708 047호 (모두 본 출원인의 이름으로 출원됨)에 구체적으로 기재되어 있다.

<237>

놀랍게도, 미도스타우린은 치료 성질을 갖고 있고, 이것은 FLT3 수용체의 억제제로서 특히 유용하며, 특히 백혈병 및 골수형성이상 증후군의 치료 및 예방에서 특히 유용한 것으로 밝혀졌다. 이 화합물은 FLT3 수용체 키나아제에 대해 뜻밖의 높은 효능을 나타낸다.

<238>

스타우로스포르린 유도체, 예를 들어 미도스타우린은 단백질 키나아제 C (PKC)의 억제제로서 본래 동정되었다 [Meyer T, Regenass U, Fabbro D, 등: Int J Cancer 43:851-856, 1989].

<239>

이제, 놀랍게도 스타우로스포르린 유도체가 치료적 성질을 갖고, 이것이 FLT3 수용체의 억제제로서 특히 유용하며, 특히 백혈병 및 골수형성이상 증후군의 치료 및 예방에서 특히 유용하다는 것을 알아내었다. 이 화합물은 FLT3 수용체 키나아제에 대해 뜻밖의 높은 효능을 나타낸다.

<240>

본 발명은 FLT3 수용체 키나아제 및 하류 효과 (SH2에 의해 매개됨)를 억제하기 위한 약물을 제조하기 위한 스타우로스포르린 유도체의 용도에 관한 것이다.

<241>

더욱 특별하게는, 본 발명은 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성화, 더욱 특별하게는 탈제어 돌연변이체 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성화와 연관된 질병의 치료용 약물을 제조하기 위한 스타우로스포르린 유도체의 용도에 관한 것이다. 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성화와 연관된 바람직한 질병은 백혈병 및 골수형성이상 증후군이다.

<242>

본 발명은 더욱 구체적으로 백혈병 및 골수형성이상 증후군의 치료를 위한 약물을 제조하기 위한 스타우로스포르린 유도체의 용도에 관한 것이다. 가장 바람직하게는, 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성화와 연관된 백혈병 및 골수형성이상 증후군의 치료를 위한 약물을 제조하기 위한 용도에 관한 것이다.

<243>

바람직한 구현양태에서, 본 발명은 급성 골수모세포성 백혈병 및 고 위험 골수형성이상 증후군의 치료를 위한 약물, 가장 바람직하게는 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성화와 연관된 급성 골수모세포성 백혈병 및 고 위험 골수형성이상 증후군의 치료를 위한 약물의 제조를 위한 스타우로스포르린 유도체의 용도에 관한 것이다.

<244>

또 다른 구현양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 스타우로스포르린 유도체, 또는 제약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 전구약물을 치료가 필요한 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성화와 연관된 질병의 치료 방법을 제공한다.

<245>

바람직하게는, 본 발명은, 화학식 VII의 N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일]-N-메틸벤

즈아미드의 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성 억제량을 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성과 연관된 질병을 앓고 있는 포유동물, 특히 인간의 치료 방법을 제공한다.

- <246> 본 발명은 또한, 화학식 VII의 화합물의 치료적 유효량을 1 내지 6주의 기간 동안 1주 7 내지 4회 또는 기간 내 일 수의 약 100% 내지 약 50%로 포유동물 환자에게 투여한 다음, 이어서 1 내지 3주의 기간 동안 약제를 투여하지 않고, 이 주기를 1 내지 수회 반복하는 방법에 관한 것이다.
- <247> 바람직하게는, 백혈병 및 골수형성이상 증후군의 치료를 위해 이 방법을 사용한다.
- <248> 더욱 바람직하게는, 급성 골수모세포성 백혈병 및 고 위험 골수형성이상 증후군의 치료를 위해 이 방법을 사용한다.
- <249> 다른 구현양태에서, 본 발명은 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성, 더욱 특별하게는 탈제어 돌연변이체 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성과 연관된 질병의 치료용 제약학적 조성물을 제조하기 위한 스타우로스포린 유도체의 용도에 관한 것이다.
- <250> 스타우로스포린 유도체는 유용한 약리학적 성질을 갖고 있다. 특히, 이것은 0.01 내지 1.0 μ M의 농도 범위에서 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성을 억제한다. 생체내에서, 스타우로스포린 유도체, 특히 화학식 I 또는 II의 화합물의 활성은, 예를 들어 동물에게 5 내지 300 또는 100 내지 200mg/체중kg/일의 투여량으로 1일 당 1회 경구 투여함으로써 증명될 수 있다.
- <251> 따라서, 스타우로스포린 유도체는 탈제어된 FLT3 티로신 키나아제 수용체의 활성의 억제에 반응하는 질병, 예를 들어 백혈병 및 골수형성이상 증후군의 치료를 위해 매우 적절하다.
- <252> FLT3은 유형 III 수용체 티로신 키나아제(RTK) 계의 구성원이다. FLT3 (fms-유사 티로신 키나아제)가 FLk-2 (태아 간 키나아제-2)로서 또한 알려져 있다.
- <253> FLT3 유전자의 변형 발현은, 급성 골수성 백혈병(AML), 범혈구(trilineage) 골수형성 이상을 갖는 AML (AML/TMDS), 급성 림프모세포성 백혈병(ALL) 및 골수형성이상 증후군(MDS)를 포함하여, 성인 및 어린이 백혈병 모두에서 발견되었다.
- <254> FLT3 수용체의 활성화 돌연변이가 급성 골수모세포성 백혈병(AML)을 갖는 환자의 약 35%에서 발견되었으며, 이것은 불량한 예후와 관련된다. 가장 일반적인 돌연변이는 저스타멤브레인(juxtamembrane) 도메인 내에서 프레임내 복제와 연관되고, 추가로 환자의 5 내지 10%가 아스파라긴 835에서 점 돌연변이를 갖고 있다. 이러한 돌연변이 양쪽 모두 FLT3의 티로신 키나아제 활성의 연속 활성화와 연관되고, 그 결과 리간드의 부재하에서 증식 및 생존력 신호가 얻어진다. 수용체의 돌연변이체 형태를 발현하는 환자는 치료 기회가 감소되는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 인간 백혈병 및 골수형성이상 증후군에서 과활성화된(돌연변이화된) FLT3 키나아제 활성의 역할에 대한 증거가 계속 축적되고 있다.
- <255> 이것은, 현재의 약물 요법이 거의 소용없고 현재 이용가능한 약물 요법 및(또는) 간세포 이식 요법으로 이미 실패를 경험한 환자들을 위하여, 본 출원인들로 하여금 가능한 치료적 접근법으로서 FLT3 수용체의 신규 억제제를 찾아내도록 촉구하였다. 여기에서 사용된 용어 "탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성과 연관된 질병"은 급성 골수성 백혈병(AML), 범혈구 골수형성 이상을 갖는 AML (AML/TMDS), 급성 림프모세포성 백혈병(ALL) 및 골수형성이상 증후군(MDS)를 포함한 백혈병을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이러한 용어는 구체적으로 FLT3 수용체 돌연변이로부터 비롯된 질병을 포함한다.
- <256> 백혈병은 일반적으로 골수, 림프절, 비장 또는 혈액 및 면역 체계의 다른 기관에서 미성숙 조혈 세포의 DNA에 대한 후천적(선천적이 아님) 유전 손상으로부터 비롯된다. 그 효과는, 세포 생육 촉진 및 세포 성숙 차단으로 인해 정상적인 혈액 세포로서 작용하지 못하는 "백혈병성 모세포"라 불리는 세포가 축적되고; 정상적인 골수 세포를 생산하지 못하여 적혈구 결핍(빈혈), 혈소판 결핍 및 정상 백혈구 결핍이 일어나는 것이다. 모세포는 보통 골수에 의해 생성되고, 통상 모든 골수 세포의 약 1%를 포함하는 성숙한 혈액 세포로 발전된다. 백혈병에서, 모세포가 적절하게 성숙되지 않고 골수에 축적된다. 급성 골수성 백혈병(AML)에서, 이것들은 골수아구라 불리는 반면 급성 림프모세포성 백혈병(ALL)에서 이것들은 림프아구로 알려져 있다.
- <257> 다른 백혈병은 MLL (혼합-직계성 (mixed-lineage) 백혈병)이다.
- <258> 용어 "범혈구 골수형성 이상을 갖는 AML (AML/TMDS)"는, 급성 백혈병, 유도 화학요법에 대한 불량한 반응 및 순

수한 골수형성이상 증후군의 재발 성향을 수반하는 조혈이상 양상을 특징으로 한 백혈병의 드문 형태에 관한 것이다.

- <259> 용어 "골수형성이상 증후군(MDS)"은, 골수가 정상적으로 기능하는 것을 멈추고, 그 결과 건강한 혈액 세포의 수가 부족해지는 혈액 질환의 군에 관한 것이다. 혈액 세포의 하나의 유형이 다수 생성되는 백혈병에 비하여, 때때로 모든 유형의 혈액 세포가 MDS에 영향을 미친다. 미국에서는 연간 적어도 10,000건의 새로운 경우가 발생한다. MDS로 진단된 환자의 1/3 이하가 급성 골수성 백혈병으로 진행된다. 이러한 이유때문에, 질병은 때때로 전백혈병이라 불리운다. 골수형성이상 증후군은 때때로 골수형성이상 이상골수성조혈 또는 올리고블라스틱(oligoblastic) 백혈병이라 불리운다. 다수의 모세포가 골수에 남아있을 때, MDS는 또한 스몰딩(smolding) 백혈병이라 불리운다. 백혈병과 유사하게, 골수형성이상 증후군은 골수에 있는 단일 세포의 DNA에 대한 유전적 손상에서 비롯된다. 특정한 염색체 이상성이 MDS 환자에 존재한다. 이러한 이상성은 전좌라고 불리우며, 하나의 염색체의 일부가 파괴되고 상이한 염색체의 파괴된 부분에 결합될 때 발생한다. 동일한 결합이 급성 골수성 백혈병에서 종종 발견된다. 환자의 모든 혈액 세포가 비정상이고, 동일한 손상된 간세포로부터 모두 유래되기 때문에, MDS는 백혈병과 상이하다. 백혈병 환자에서, 골수는 질병에 걸린 혈액 세포와 건강한 혈액 세포의 혼합물을 함유한다.
- <260> 현재, AML 및 진행된 골수형성이상 증후군을 고 투여량의 세포독성 화학요법 약물, 예컨대 시토신 아라비노시드 및 다우노루비신으로 치료한다. 이러한 유형의 치료는 약 70%의 환자가 혈액학적 차도를 나타내는 것을 유도한다. 그러나, 차도를 나타내는 환자의 절반 이상의 장기간에 걸친 화학요법의 투여에도 불구하고 후 재발된다. 초기에 차도를 나타내지 않거나 차도를 얻은 후에 후 재발되는 환자의 거의 모두는 결국 백혈병 때문에 사망할 것이다. 골수 이식은 이 절차를 받은 환자의 50 내지 60% 이하를 치료할 수 있지만, AML 또는 MDS를 갖는 모든 환자의 대략 1/3만이 이식을 받기에 적합하다. 표준 요법으로 차도를 보이지 않는 환자, 후 재발된 환자 및 간세포 이식에 적합하지 않은 환자를 치료하기 위하여, 신규의 효과적인 약물이 긴급히 요구되고 있다. 또한, 합당한 기대를 갖는 표준 요법에 효과적인 신규 약물을 첨가하여, 모든 환자를 위해 개선된 유도 화학요법이 얻어질 수 있다.
- <261> 본 명세서에서, 용어 "치료"는, 질병에 걸릴 위험이 있거나 질병에 걸린 것으로 의심되는 환자 및 아픈 환자의 치료를 포함하여, 예방적 또는 방지적 치료 뿐만 아니라 치유적 또는 질병 억제 치료를 모두 포함한다. 이러한 용어는 질병의 진행을 지연시키기 위한 치료를 포함한다.
- <262> 여기에서 사용된 용어 "치유적"은 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성화와 연관된 진행중인 에피소드를 치료함에 있어서의 효능을 의미한다.
- <263> 용어 "예방적"은 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성화와 연관된 질병의 개시 또는 재발의 방지를 의미한다.
- <264> 여기에서 사용된 용어 "진행의 지연"은, 예를 들어 상응하는 질병의 전구-형태가 진단된 환자, 또는 의료적 치료 상태 또는 사고에서 비롯된 상태에 있거나 상응하는 질병이 발현되기 쉬운 상태에 있는 환자에 있어서, 치료하고자 하는 질병의 전-단계 또는 초기 단계에서 활성 화합물을 환자에게 투여하는 것을 의미한다.
- <265> FLT3-표적 화합물을 찾아내기 위하여, 본 출원인은 2개의 상이한 종류의 분석에 미치는 여러 화합물의 억제 효과를 선별하였다.
- <266> - 정제된 GST-Flt-3을 갖는 티로신 단백질 키나아제 분석을 200~1800ng의 효소 단백질을 함유한 30 μ l의 최종 부피에서 수행하였다. [γ ³³P]ATP로부터의 ³³P이 적절한 기질내로 혼입되는 것을 측정함으로써, 억제제의 존재 또는 부재하에서 활성을 분석하였다. 이 분석에서, 미도스타우린은 0.1~ 1.0mM 범위의 Flt-3 키나아제에 의해 ATP의 감마 포스페이트가 단백질 기질에 있는 티로신의 OH 상에 전달되는 것을 억제한다.
- <267> - 돌연변이체 FLT3 티로신 키나아제 수용체의 억제제를 동정하기 위하여 세포 기초 분석을 이용한다. 일반적인 기술은, 증식을 위해 돌연변이체 FLT3에 의존하는 세포주에 미치는 억제제의 효과를, 증식을 위해 돌연변이체 FLT3에 의존하지 않는 세포주에 미치는 효과와 비교하는 것을 포함한다. 2개의 상이한 형태의 돌연변이화되고 활성화된 FLT3를 발현하는 세포주가 사용된다: 수용체의 저스타트메브레인 도메인 내에서 "내부 탠덤 복제(ITD)"로 FLT3 돌연변이체를 발현하는 Ba/F3-FLT3-ITD 세포. 위치 835에 있는 아스파라긴을 티로신으로 전환시키는 돌연변이를 함유한 FLT3 수용체를 발현하는 Ba/F3-FLT3-D835Y 세포. 미도스타우린은 10nM 미만의 IC50에서 Ba/F3-FLT3-ITD 및 Ba/F3-D835Y 세포의 증식을 모두 억제하였다. 미도스타우린은 500nM 이하의 농도에서 비형질전환된 Ba/F3 세포의 생육을 억제하지 않았으며, 대안적인 생존을 신호를 제공하기 위하여 고 농도의 IL-3의

첨가에 의해 Ba/F3-FLT3-ITD 세포에 대한 화합물 I의 생육 억제 효과를 역으로 할 수 있다. FLT3-의존성 세포주의 증식을 억제하기 위해 필요한 농도에서, 미도스타우린은 돌연변이체 FLT3 수용체(과활성화 키나아제)를 갖지 않은 몇몇 인간 백혈병 및 림프종 세포주에 대해 세포독성이 아니며, 이것은 약물이 세포독성제로서 뜻밖의 고도의 특이성을 갖는다는 것을 시사한다. 이러한 결과는, 미도스타우린이 돌연변이체 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성의 강력한 억제제이고, 돌연변이체 FLT3 수용체를 갖는 환자에서 항-백혈병 약제로서 시험하기 위해 유력한 후보임을 나타낸다. 특히, 이것은 0.01 내지 1.0 μ M의 범위의 농도에서 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성을 억제한다.

- <268> 예기치 않은 범위의 이러한 성질은, 스타우로스포린 유도체의 사용이 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성과 연관된 질병의 치료용 약제를 제조하기 위해 특히 중요하다는 것을 의미한다. 이러한 화합물은 고 안전성 한계, 고 친화성 및 선택성을 갖는다.
- <269> 이러한 효과는 백혈병, 특히 급성 골수성 백혈병(AML) 및 골수형성이상 증후군(MDS)을 갖는 환자를 위해 특히 임상적으로 적절할 수 있다.
- <270> 스타우로스포린 유도체가 양호한 치료적 이익 및 기타 장점을 갖고 백혈병 또는 골수형성이상 증후군을 치료하기 위해 특히 적합하다는 것을 증명하기 위하여, 당업자에게 공지된 방식으로 임상적 시험을 수행할 수 있다.
- <271> FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성을 억제하기 위해 사용되는 스타우로스포린 유도체의 정확한 투여량은 숙주, 치료하고자 하는 상태의 성질 및 중증도, 투여 방식을 포함한 여러 요인에 의존된다. 그러나, 스타우로스포린 유도체를 비경구적으로, 예를 들어 복강내, 정맥내, 근육내, 피하, 종양내 또는 직장내 투여하거나, 또는 장내, 예를 들어 경구, 바람직하게는 정맥내 또는 경구 투여(바람직한 투여를 조사한다)하고, 1~300mg/kg 체중의 1일 투여량으로 정맥내 투여하거나 또는 대부분의 큰 영장류를 위해서 50~5000mg의 1일 투여량, 바람직하게는 500~3000mg의 1일 투여량으로 투여할 때, 일반적으로 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성의 만족스런 억제가 달성되며, 인간 시험에서는 아마도 225mg/일의 총 투여량이 최대 허용 투여량(MTD)이었다. 바람직한 정맥내 1일 투여량은 1~75mg/kg체중이거나, 대부분의 큰 영장류를 위해서 1일 투여량은 50~1500mg이다. 전형적인 정맥내 투여량은 20mg/kg이고 1주 3회 내지 5회 투여한다.
- <272> 가장 바람직하게는, 스타우로스포린 유도체, 특히 미도스타우린은 마이크로에멀전, 연질 겔 또는 고체 분산액과 같은 투여 형태에 의해 150mg/일 이하의 투여량으로 경구 투여하며, 1회, 2회 또는 3회 투여한다.
- <273> 보통, 작은 투여량으로 처음에 투여하고, 치료하에 있는 숙주를 위한 최적의 투여량이 결정될 때까지 투여량을 서서히 증가시킨다. 투여량의 상한선은 부작용에 의해 부과되고, 치료하고자 하는 숙주를 위한 시험에 의해 결정될 수 있다.
- <274> 스타우로스포린 유도체를 하나 이상의 제약학적으로 허용가능한 담체, 및 임의로 하나 이상의 다른 통상적인 제약학적 보조제와 조합할 수 있으며, 정제, 캡슐, 캐플렛 등의 형태로 장내, 예를 들어 경구 투여할 수 있거나, 멸균 주사 용액 또는 현탁액의 형태로 비경구적, 예를 들어 복강내 또는 정맥내 투여할 수 있다. 장내 및 비경구적 조성물을 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다.
- <275> 본 발명에 따른 주입 용액은 바람직하게는 멸균 상태이다. 이것은 예를 들어 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 쉽게 달성될 수 있다. 액체 형태의 조성물의 무균적 형성, 바이알의 무균적 충전 및(또는) 무균 조건하에서 본 발명의 제약학적 조성물과 적절한 희석제의 조합이 당업자에게 잘 알려져 있다.
- <276> 스타우로스포린 유도체를, FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성을 억제하기에 유효한 양의 활성 물질을 함유하는 장내 및 비경구 제약학적 조성물로 제형할 수 있으며, 이러한 조성물은 단위 투여 형태이고 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.
- <277> 스타우로스포린 유도체는 단독으로 사용되거나 또는 이러한 병변에서 사용하기 위한 적어도 하나의 다른 제약학적으로 활성 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 활성 화합물들은 동일한 제약학적 제제내에 조합될 수 있거나, 또는 조합 파트너가 독립적으로 투여될 수 있거나 특정한 양의 결합 파트너와의 상이한 고정 조합을 사용함으로써, 다시말해서 동시에 또는 상이한 시점에 투여될 수 있다는 의미에서, 조합된 제제 "부분 키트"의 형태로 조합될 수 있다. 부분 키트의 일부를 예를 들어 동시에 투여할 수 있거나 또는 시간차를 두고 조금씩 잇갈리게 투여할 수 있고, 다시말해서 부분 키트의 일부를 위하여 상이한 시점에서 동일하거나 상이한 시간 간격으로 투여할 수 있다. 스타우로스포린 유도체와 조합하여 사용하기 위해 인용될 수 있는 화합물의 비-제한적 예는 세포독성 화학요법 약물, 예컨대 시토신 아라비노사이드, 다우노루비신, 독소루비신, 시클로포스파미드, VP-16 등이다. 또한, 스타우로스포린 유도체를 다른 신호 전달의 억제제 또는 다른 종양유전자(oncogene)-표적 약

물과 조합할 수 있고, 상당한 상승효과가 얻어질 것으로 기대된다.

- <278> 유용한 조성물의 예는 유럽 특허 0 296 110호, 0 657 164호, 0 296 110호, 0 733 372호, 0 711 556호, 0 711 557호 (모두 본 출원인의 이름으로 출원됨)에 기재되어 있다.
- <279> 바람직한 조성물은 유럽 특허 0 657 164호 (1995년 6월 14일 공고)에 기재되어 있다. 기재된 제약학적 조성물은 포화 폴리알킬렌 글리콜 글리세리드 중의 미도스타우린과 같은 화학식 I의 화합물의 용액 또는 분산액을 포함하고, 여기에서 글리콜 글리세리드는 글리세틸과 하나 이상의 C8-C18 포화 지방산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르의 혼합물이다. 이러한 조성물의 2개의 제조 방법이 이하에 기재되어 있다.
- <280> 조성물 A:
- <281> 겔루시르 44/14 (82부)를 60℃로 가열함으로써 용융시켰다. 분말화 미도스타우린 (18부)를 용융된 물질에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 균질화하고, 수득된 분산액을 상이한 크기의 경질 젤라틴 캡슐에 도입하여, 그 결과 일부가 25mg 용량을 함유하고 다른 것이 75mg 용량의 미도스타우린을 함유하였다. 얻어지는 캡슐이 경구 투여를 위해 적절하다.
- <282> 조성물 B:
- <283> 겔루시르 44/14 (86부)를 60℃로 가열함으로써 용융시켰다. 분말화 미도스타우린 (14부)를 용융된 물질에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 균질화하고, 수득된 분산액을 상이한 크기의 경질 젤라틴 캡슐에 도입하여, 그 결과 일부가 25mg 용량을 함유하고 다른 것이 75mg 용량의 미도스타우린을 함유하였다. 얻어지는 캡슐이 경구 투여를 위해 적절하다.
- <284> 가테포세(Gattefosse)로부터 통상적으로 입수가 가능한 겔루시르 44/14는, C8-C18 포화 지방산의 에스테르와 글리세롤 및 약 1500의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이고, 지방산 성분의 조성물을 위한 세부사항은 중량 기준으로 4 내지 10% 카프릴산, 3 내지 9% 카프르산, 40 내지 50% 라우르산, 14 내지 24% 미리스트산, 4 내지 14% 팔미트산 및 5 내지 15% 스테아르산이다.
- <285> 겔루시르 제형의 바람직한 예는
- <286> 겔루시르(44/14): 47g
- <287> 미도스타우린: 60ml 트위스트 오프(Twist Off) 플라스크 내에 충전된 3.0g.
- <288> 연질 젤의 바람직한 예는 하기 마이크로에멀전을 함유한다:
- | | | |
|-------|--------------|----------|
| <289> | 옥수수유 글리세리드 | 85.0mg |
| <290> | 폴리에틸렌글리콜 400 | 128.25mg |
| <291> | 크레모포르 RH 40 | 213.75mg |
| <292> | 미도스타우린 | 25.0mg |
| <293> | DL 알파 토크페롤 | 0.5mg |
| <294> | 무수 에탄올 | 33.9mg |
| <295> | 총합 | 486.4mg |
- <296> 그러나, 이것이 단지 예증의 목적을 위한 것임을 명백히 이해해야 한다.
- <297> 바람직한 구현양태에서, 본 발명은 여기에 기재된 바와 같은 용도 또는 방법에 관한 것이고, 여기에서 화학식 VII의 화합물의 1일 유효량은 100 내지 300mg, 바람직하게는 125mg 내지 250mg, 가장 바람직하게는 220 내지 230mg, 바람직하게는 225mg이다.
- <298> 가장 바람직하게는, 화학식 VII의 화합물을 1일 1회, 2회 또는 3회, 1일 총 100 내지 300mg의 투여량으로 투여한다.
- <299> 매우 바람직한 구현양태에서, 화학식 VII의 화합물을 1일 3회, 1일 총 220 내지 230mg, 바람직하게는 225mg의 투여량, 바람직하게는 투여 당 70 내지 80mg, 바람직하게는 75mg의 투여량으로 투여한다.
- <300> 또 다른 구현양태에서, 본 발명은 포장 재료 및 상기 포장 재료에 함유된 화학식 VII의 N-[(9S,10R,11R,13R)-

2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조난-11-일]-N-메틸벤즈아미드 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하는 제품에 관한 것으로서, 상기 포장 재료는, 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성화와 연관된 질병의 발생을 억제하기 위한 특정 투여 섭생법에 따라서, 화학식 VII의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성화와 연관된 질병을 앓고 있는 포유동물에게 50 내지 500mg, 바람직하게는 100 내지 300mg, 바람직하게는 125 내지 250mg, 바람직하게는 220 내지 230mg, 가장 바람직하게는 225mg의 양으로 투여해야 한다는 것을 나타내는 라벨 지시를 포함한다.

<301> 바람직하게는, 백혈병, 특히 급성 골수모세포성 백혈병 및 고 위험 골수형성이상 증후군을 치료하기 위하여, 화학식 VII의 화합물을 1일 220 내지 230mg, 바람직하게는 225mg의 총 투여량으로, 바람직하게는 투여 당 70 내지 80mg의 용량, 가장 바람직하게는 75mg의 투여량으로 1일 3회 투여하는 제품이 바람직하다.

<302> 탈제어 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성화와 연관된 질병을 치료하기 위한 스타우로스포린 유도체의 효능을 하기 약리학적 시험(실시에 1 내지 2)의 결과에 의해 예증한다. 이러한 실시예들은 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로도 제한하지 않고 본 발명을 예증한다.

<303> 실시예 1: Flt-3 (제조 및 활성의 측정)

<304> 인간 Flt-3의 세포질내 키나아제 도메인의 아미노산 영역 아미노산 563-993을 발현하는 재조합 바쿨로바이러스를 생성하기 위하여, 바쿨로바이러스 공여체 벡터 pFbacG01을 사용하였다. Flt-3의 세포질 도메인을 위한 암호화 서열을 인간 c-DNA 라이브러리(클론테크)로부터의 PCR에 의해 증폭시켰다. 증폭된 DNA 단편 및 pFbacG01 벡터를 BamHI 및 HindIII로 소화시킴으로써 절찰을 위해 적합하게 만들었다. 이러한 DNA 단편의 절찰에 의해 바쿨로바이러스 공여체 플라스미드 Flt-3(1.1)이 얻어졌다. 바이러스의 제조, Sf9 세포에서 단백질의 발현 및 GST-융합 단백질의 정제를 다음과 같이 수행하였다:

<305> (Bac-to-Bac GST-융합 벡터의 발생): 각각 pAcG1, pAcG2T 및 pAcG3X로부터 pFbacG01, pFbacGST2T 및 pFbacGSTx3 Bac-to-BacTM 공여체 벡터를 생성하였으며, 이들은 트롬빈(pFbacGT2) 또는 인자 Xa (pFbacGSTx3)로 절단될 가능성을 갖고 GST-융합 단백질의 발현을 촉진하는 반면, pFbacG01은 단백질 분해 절단 부위를 발현하지 않는다. GST의 유전자를 함유한 DNA 단편을 C-말단 프로테아제로 단리하고, 적절한 파르밍겐(PharMingen) 바쿨로바이러스 공여체 벡터의 제한 부위를 EcoRV 및 EcoRI으로 제한효소 소화에 의해 단리함으로써 이들을 계대 생성하였다. EcoRV/EcoRI 단편을 BamHI으로 제한 소화된 pFast BacI 벡터에 절찰시키고, 클레노우 반응에 의해 블런트-말단화하고, 이어서 EcoRI으로 소화시켜 블런트-말단/EcoRI 벡터를 생성하였다.

<306> (바이러스의 제조); 키나아제 도메인을 함유하는 전달 벡터를 DH10Bac 세포주 (GIBCO) 내에 이입시키고, 선택한천 평판 위에 도말하였다. 바이러스 게놈 (세균에 의해 보유됨) 내에 융합 서열의 삽입을 갖지 않은 콜로니는 청색이었다. 단일 백색 콜로니를 찍어서 골라내고, 표준 플라스미드 정제 기술에 의해 세균으로부터 바이러스 DNA (박미드; bacmid)를 단리하였다. 이어서, 셀펙틴(Cellfectin) 시약을 사용하여 Sf9 세포 또는 Sf21 세포를 바이러스 DNA를 갖는 25cm² 플라스크내에 이입시켰다.

<307> (Sf9 세포에서 소규모 단백질 발현의 결정); 이입된 세포 배양액으로부터 바이러스 함유 배지를 수집하고, 역가를 증가시키기 위한 감염을 위해 사용하였다. 2회 감염 후에 수득된 바이러스 함유 배지를 대규모 단백질 발현을 위해 사용하였다. 대규모 단백질 발현을 위해, 100cm² 둥근 조직 배양 플레이트에 5×10⁷ 세포/플레이트를 접종하고, 1mL의 바이러스-함유 배지(약 5MO1s)로 감염시켰다. 3일 후에, 플레이트로부터 세포를 긁어내고 500rpm에서 5분간 원심분리하였다. 10 내지 20개의 100cm² 플레이트로부터의 세포 펠릿을 50mL의 빙냉 용균 완충액 (25mM 트리스-HCl, pH7.5, 2mM EDTA, 1% NP-40, 1mM DTT, 1mM MP MSF)에 재현탁하였다. 세포를 15분 동안 빙냉 상에서 교반한 다음, 5000rpm에서 20분간 원심분리하였다.

<308> (GST-태그 단백질의 정제); 원심분리된 세포용해물을 2mL 글루타티온-세파로스 컬럼(파마시아) 상에 부하하고, 10mL의 25mM 트리스-HCl, pH 7.5, 2mM EDTA, 1mM DTT, 200mM NaCl로 3회 세척하였다. 25mM 트리스-HCl, pH7.5, 10mM 환원 글루타티온, 100mM NaCl, 1mM DTT, 10%글리세롤을 10회 적용(매회 1mL)함으로써 GST-태그 단백질을 용출시키고, -70°C에서 보관하였다. 200~1800ng의 효소 단백질 (비활성에 의존), 20mM 트리스-HCl, pH7.6, 3mM MnCl₂, 3mM MgCl₂, 1mM DTT, 10 μM Na₃VO₄, 3μg/ml 폴리(Glu, Tyr) 4:1, 1% DMSO, 8.0 μM ATP, [γ-³³P]ATP 0.1 μCi를 함유하는 30μL의 최종 부피에서, 정제된 GST-Flt3으로의 티로신 단백질 키나아제 분석을 수행

하였다. [γ ^{33} P]ATP로부터의 ^{33} P가 적절한 기질 내에 혼입되는지를 측정함으로써, 억제제의 존재 또는 부재하에 활성을 분석하였다. 하기 기재된 조건하에 20분동안 주위 온도에서 96-웰 플레이트에서 분석을 수행하고(30 μ l), 20 μ l의 125mM EDTA의 첨가에 의해 종료하였다. 이어서, 메탄올로 미리 5분간 침지시킨 이모빌론(Immobilon)-PVDF 막 (밀리포어, 미국 메사추세츠주 베드포드) 위로 40 μ l의 반응 혼합물을 옮기고, 물로 행군 다음, 0.5% H₃PO₄로 5분간 침지시키고, 비연속 진공 원을 갖는 진공 다기관 상에 장착하였다. 모든 샘플을 배지한 후에, 진공을 연결하고, 각각 200 μ l 0.5% H₂PO₄로 행구었다. 막을 제거하고, 진탕기 위에서 1.0% H₂PO₄로 4회 세척하고, 한번 에탄올로 세척하였다. 주위 온도에서 건조시키고, 팩커드 탑카운트(Packard Topcount) 96-웰 플레이트에 장착하고, 10 μ l/웰의 마이크로신트(Microscint) TM (팩커드)를 첨가한 후에 막을 계수하였다. 4개의 농도 (통상, 0.01, 0.1, 1 및 10 μ M)에서 중복하여 각각의 화합물의 억제%를 선형 회귀 분석함으로써 IC50 값을 계산하였다. 단백질 키나아제 활성의 1 단위는, 37°C에서 1분당 단백질 1mg 당 [γ ^{33} P]ATP로부터 기질 단백질로 이동된 ^{33} P ATP의 1n몰로서 정의된다.

<309> [γ ^{33} P]ATP로부터 적절한 기질로의 ^{33} P의 혼입을 측정함으로써, 억제제의 존재 또는 부재하에 활성을 분석하였다. 이러한 분석에서, 미도스타우린은 0.1 내지 1.0 μ M의 범위에서 Flt-3 키나아제에 의해 단백질 기질에 있는 티로신의 OH 상으로 ATP의 감마 포스페이트가 전달되는 것을 억제한다.

<310> 실시예 2: FLT3의 억제제를 위한 선별 분석

<311> 돌연변이체 FLT3 티로신 키나아제 수용체의 억제제를 동정하기 위하여 세포 기본 분석을 사용한다. 일반적 기술은, 증식을 위해 돌연변이체 FLT3에 의존하는 세포주에 대해 가능한 억제제의 효과를, 증식을 위해 돌연변이체 FLT3에 의존하지 않는 세포주와 비교하는 것을 포함한다. 추가의 연구를 위하여, 상이한 활성(FLT3+ 세포주와 FLT3- 세포주 사이에서 10배 이상의 감수성 차이)을 갖는 화합물을 선택한다.

<312> 초기 선별을 위해 사용된 세포주는, 적절한 FLT3 cDNA를 발현하는 레트로바이러스로 감염시킨 후에 돌연변이체를 발현하거나 야생형(비-돌연변이화) FLT3를 과다-발현하기 위해 조작된 Ba/F3 세포의 서브라인이다. 모세포주 Ba/F3은 증식을 위해 인터류킨-3에 의존되고, IL-3을 제거한 후에 세포는 급속히 증식을 멈추고 사멸한다. 레트로바이러스는 레트로바이러스 LTR로부터 FLT3을 발현하고, IRES 부위로부터 neo 유전자를 발현한다. G418에서 Ba/F3 세포를 선택하고, 형광 활성화 세포 선별(FACS)에 의해 FLT3의 발현을 분석하였다. 2개의 상이한 FLT3 돌연변이를 갖는 세포주를 사용하였다. 하나의 돌연변이체는 엑손 II에 의해 코드화되는 저스타렘브레인 도메인에서 14개 아미노산 복제를 갖는 Flt-3을 발현하고, 특이적 복제는 ...VDFREYEDLKWEF... (Ba/F3-FLT3-ITD라 명명됨)이었다. 두번째 돌연변이는 점 돌연변이를 갖고, 이것은 835 위치에 있는 아스파라긴을 티로신으로 전환시킨다 (Ba/F3-FLT3-D835Y라 명명됨). 양쪽 돌연변이 모두 Flt-3 키나아제 활성을 증가시키고, IL-3에 비의존성으로 만든다. 야생형 FLT3을 발현하는 Ba/F3 세포를 유사하게 발생시키고 "대조군" 세포주로서 사용한다. 모세포주(비감염 세포주) 및 야생형 "대조군" 세포주는 증식을 위해 여전히 인터류킨-3에 의존된다. 어느 하나의 돌연변이체를 발현하는 세포는 증식을 위해 인터류킨-3에 비의존적이 된다. 이러한 세포주들은 미국 메사추세츠 보스턴의 브링햄 앤드 위민스 하스피탈(Brigham and Women's Hospital)의 그레이 질리랜드 M.D.로부터 얻어졌다. 유사한 기술을 사용하여, FLT3의 상이한 탠덤 복제 돌연변이체를 발현하는 추가의 Ba/F3 세포주를 생성하였다.

<313> 배양 배지로서 10% 태아 소 혈청을 함유한 RPMI 1640을 사용하여, 2mL 배양액 중에 Ba/F3 세포 (-대조군, -FLT3-ITD, 또는 -FLT3-D835Y)를 50,000세포/mL로 배양하였다. 대조군 세포를 위한 배지(돌연변이체-FLT3 세포가 아님)는 인터류킨-3의 공급원으로서 WEHI-3B 세포로부터의 10%(v/v) 조절 배지를 함유한다. 각 화합물의 10mM "원액" 용액을 디메틸설폭사이드(DMSO) 중에 만들었다. 이어서, 전형적으로 1나노몰 내지 10마이크로몰 범위의 최종 약물 농도를 형성하기 위해, 10% 태아 소 혈청을 갖는 RPMI 1640 내로 희석액을 만들었다. 부형제 대조군으로서 작용하도록 DMSO의 유사한 희석액을 만들었다. 화합물 첨가 후 24, 48 및 72 시간 후에, 세포 분취액을 제거하고, 인산염 완충 식염수 중의 1% 트립판 블루로 염색한 후 혈구계 챔버 위에서 손으로 계수하였다.

<314> 추가의 FLT3-돌연변이체 발현 세포와 대조하여, 야생형 대조군 Ba/F3 세포에 대해서보다 Ba/F3-FLT3-ITD 세포에 대해 선택적으로 더욱 독성인 화합물을 연구한다. 또한, 활성 화합물의 여러 농도에 노출하기 전 및 후에, FLT3 단백질을 면역 침전시키기 위해 FLT3에 대한 항체를 사용한다. 면역침전된 단백질을 나트륨 도데실 설페이트 폴리아크릴아미드 겔에 의해 분리하고, 전기영동적으로 종으로 이동시키고, 포스포티로신에 대한 항체로

면역블롯팅하였다. 이 분석은, 화합물이 수용체의 돌연변이화 형태의 특징인 FLT3의 "자동포스포틸화"를 감소시키는지의 여부를 결정한다.

<315>

미도스타우린은 10nM 미만의 IC50에서 Ba/F3-FLT3-ITD 및 Ba/F3-D835Y 세포 양쪽 모두의 증식을 억제하고, 24-72 시간내에 G1 세포 주기의 정지 및 세포고사를 유도하였다. 미도스타우린은 500nM 이하의 농도에서 비형질전환된 Ba/F3 세포의 생육을 억제하지 않았으며, 대안적인 생존을 신호를 제공하기 위해 고 농도의 IL-3을 첨가함으로써 Ba/F3-FLT3-ITD 세포에 대한 미도스타우린의 생육 억제 효과를 역으로 할 수 있다. FLT3-의존성 세포주의 증식을 억제하기 위해 필요한 농도에서, 미도스타우린은 돌연변이체 FLT3 수용체를 갖지 않는 몇몇 인간 백혈병 및 림프종 세포주에 대해 세포독성이 아니며, 이것은 약물이 세포독성제로서 뜻밖에 높은 정도의 특이성을 갖는다는 것을 시사한다. 이러한 결과는, 미도스타우린이 돌연변이체 FLT3 수용체 티로신 키나아제 활성의 강력한 억제제이고, 돌연변이체 FLT3 수용체를 갖는 환자에서 항-백혈병 약제로서 시험하기 위해 유망한 후보임을 나타낸다.

<316>

1.0 마이크로몰 농도에서 Flt3 키나아제 활성의 % 억제로서 획득된 생물학적 데이터를, 하기 표 I에 언급된 화합물들에 대해 나타낸다.

표 1a

화학 색인 등록번호	Flt3 억제	명칭
62996-74-1	100%	(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-11-(메틸아미노)-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온,
120685-21-4	82%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-글리신, 메틸 에스테르,
120685-22-5	98%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-글리신,
120685-26-9	97%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-N,N,N,9-테트라메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-아미늄 요오다이드
120685-12-3	66%	2,2,2-트리플루오로-N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-아세트아미드,
120685-13-4	91%	(9a,10b,11b,13a)-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N,N'-디메틸-티오우레아
120685-39-4	93%	(9a,10b,11b,13a)-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-N'-2-프로페닐-티오우레아
120685-10-1	98%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-4-[(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)메틸아미노]-4-옥소-부탄산, 나트륨염,
120685-28-1	100%	N-에틸-[9S-(9a,10b,11b,13a)]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-N,N,9-트리메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-아미늄 요오다이드,
120685-17-8	33%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)메틸-카르바산, 1,1-디메틸에틸 에스테르

<317>

표 1b

120685-15-6	74%	(9a,10b,11b,13a)-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피콜로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-3-니트로-벤즈아미드
120685-44-1	55%	(9a,10b,11b,13a)-4-플루오로-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피콜로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-벤즈아미드
157318-74-6		[9S-(9a,10b,11b,13a)]-4-[(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피콜로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)메틸아미노]카르보닐]-벤조산
120751-44-2	90%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-4-[(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피콜로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)메틸아미노]카르보닐]-벤조산, 모노나트륨염
120685-16-7	60%	(9a,10b,11b,13a)-3-플루오로-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피콜로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-벤즈아미드
120685-46-3	81%	(9a,10b,11b,13a)-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피콜로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-4-니트로-벤즈아미드
120685-18-9	63%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피콜로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-3,5-디니트로-벤즈아미드
124078-43-9	65%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-[2-[(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피콜로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)메틸아미노]-2-옥소에틸]-카르바산, 1,1-디메틸에틸 에스테르
124151-42-4	97%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-2-아미노-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피콜로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-아세트아미드, 모노히드로클로라이드,
125035-78-1	52%	(9a,10b,11b,13a)-[2-[(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피콜로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)메틸아미노]-2-옥소에틸]-카르바산, 페닐메틸 에스테르

표 1c

154590-03-1	49%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)메틸-카르바산, 2-메틸프로필 에스테르
154589-96-5	63%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1,3-디옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-벤즈아미드
174291-07-7		[9R-(9a,10b,11b,13a)]-10,11,12,13-테트라히드로-10-메톡시-9-메틸-11-(메틸아미노)-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1,3(2H)-디온,
154589-93-2	67%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1,3-디옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)메틸-카르바산, 1,1-디메틸에틸 에스테르,
112953-11-4		(3R,9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-3-히드록시-10-메톡시-9-메틸-11-(메틸아미노)-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온
126221-76-9	83%	(9S,10R,11Z,13R)-2,3,9,10,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,11H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1,11-디온, 11-옥심
149622-43-5	66%	11-[[N-아세틸-1-O-메틸-4,6-O-(페닐메틸렌)-a-노르유라모일]메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온
178276-05-6		(9S,10S,13R)-2,3,9,10,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,11H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1,11-디온
178276-05-6	88%	(9S,10S,13R)-2,3,9,10,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,11H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1,11-디온
149622-59-3	77%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-아세틸-4,6-O-(1-메틸에틸리렌)-1-O-(페닐메틸)-a-이소유라모일]메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-9-메틸-10-메톡시-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온

표 1d

178955-60-7	89%	N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일]-2-히드록시-N-메틸-벤즈아미드
165815-73-6	91%	N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일]-4-히드록시-N-메틸-벤즈아미드,
149622-39-9	72%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-아세틸-1-O-(페닐메틸)-a-뮤라모일]메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온
129623-30-9		(9S,10R,11R,13R)-11-(디메틸아미노)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온,
112953-11-4		(3R,9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-3-히드록시-10-메톡시-9-메틸-11-(메틸아미노)-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온
155848-16-1	89%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-g][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-3-피리딘카르복사미드
155848-17-2	85%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-g][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-피라진카르복사미드
178276-00-1		2,3,9,10,12,13-헥사히드로-3-히드록시-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,11H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1,11-디온, 11-옥심
161927-20-4		[9S-(9a,10b,11a,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-히드록시-포름아미드,
179237-49-1	41%	N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-3-히드록시-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-벤즈아미드
155848-20-7		[3R-(3a,9b,10a,11a,13b)]-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-3-히드록시-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-벤즈아미드

표 1e

149622-41-3	51%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-아세틸-6-O-(메틸술폰닐)-1-O-(페닐메틸)-a-뮤라모일]메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-, 9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온
149713-64-4	76%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-아세틸-1-O-(페닐메틸)-a-이소뮤라모일]메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온,
149622-54-8	94%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-아세틸-6-O-(메틸술폰닐)-a-뮤라모일]메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온,
149622-53-7	91%	(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-아세틸-a-뮤라모일)메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온
149622-42-4	61%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-아세틸-6-아지도-6-테옥시-1-O-(페닐메틸)-a-뮤라모일]메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-,9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온,
150622-14-3	99%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-아세틸-6-아미노-6-테옥시-1-O-(페닐메틸)-a-뮤라모일]메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온, 모노메탄술폰네이트
149622-56-0	100%	(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-아세틸-6-아미노-6-테옥시-a-이소뮤라모일)메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온, ,
149713-77-9	96%	(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-아세틸-6-아미노-6-테옥시-b-뮤라모일)메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온
149622-55-9	85%	(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-아세틸-a-노르뮤라모일)메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온

표 1f

149622-45-7	43%	[9a,10b,11b(S*),13a]-페닐메틸 2-(아세틸아미노)-2-테옥시-3-O-[1- [[2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H, 9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11- 일)메틸아미노]카르보닐]프로필]-a-D-글루코피라노시드
149622-60-6	76%	[9a,10b,11b(S*),13a]-2-(아세틸아미노)-2-테옥시-3-O-[1-[[2,3,10,11,12,13- 헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3- gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11- 일)메틸아미노]카르보닐]프로필]-a-D-글루코피라노스
149622-61-7	70%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-아세틸-4,6-디-O-아세틸-1-O-(페닐메틸)-a- 뮤라모일]메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13- 에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1- 온,
149622-62-8	22%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-아세틸-4-O-아세틸-6-O-(1-옥소옥타테실)-1-O- (페닐메틸)-a-뮤라모일]메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9- 메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4- j][1,7]벤조디아조닌-1-온
160335-31-9	90%	[9S-[9a,10b,11b(R*),13a]]-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸- 1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임] 피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-2-[(테트라히드로-2H-피란-4- 일)옥시]-프로판아미드
149622-49-1	74%	11-[[N-아세틸-1-테옥시-4,6-O-(페닐메틸렌)뮤라모일]메틸아미노]- 2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H- 디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온
149622-63-9	98%	(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-아세틸-1-테옥시뮤라모일)메틸아미노]- 2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H- 디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온
149622-64-0	27%	(9a,10b,11b,13a)-11-[[N-아세틸-4-O-아세틸-6-O-(1-옥소옥타테실)-a- 뮤라모일]메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13- 에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1- 온
149622-65-1	74%	(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-아세틸-4,6-디-O-아세틸-a-뮤라모일)메틸아미노]- 2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H- 디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온,

표 1g

149622-66-2		(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-아세틸-1,4-디-O-아세틸-6-O-(1-옥소옥타테실)-a-뮤라모일)메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온
126572-73-4		(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-11-히드록시-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온
187457-76-7		[9S-(9a,10b,13a)]-[(2,3,9,10,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,11H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일라텐)아미노]옥시]-아세트산
149622-68-4	93%	(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-아세틸-6-O-아세틸-1-테옥시뮤라모일)메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-, 11-[(N-아세틸-6-O-아세틸-1-테옥시뮤라모일)메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온
149622-70-8	67%	(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-아세틸-6-O-테옥시-6-O-(4-메틸페닐)술폰닐)뮤라모일)메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-, 9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온
150654-80-1	97%	(9a,10b,11b,13a)-11-[(N-아세틸-6-아미노-1,6-디테옥시뮤라모일)메틸아미노]-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온, 모노메탄술폰네이트
239785-03-6	100%	(9R,10S,11S,13S)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-히드록시-9-메틸-11-(메틸아미노)-, 9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온
187457-78-9	77%	[9S-(9a,10b,13a)]-2,3,9,10,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,11H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1,11-디온, 11-(O-아세틸옥심)
126221-77-0	96%	(9S,10R,11R,13R)-11-아미노-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온,

표 1h

160251-50-3	89%	[9S-[9a,10b,11b(S*),13a]]-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-2-[(테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시]-프로판아미드
160251-52-5	94%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-2-[(테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시]-아세트아미드
187457-79-0		[9S-(9a,10b,13a)]-2,3,9,10,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-11-[(O-메틸술포닐)옥심], 9,13-에폭시-1H,11H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1,11-디온,
149109-23-9		(9S,10R,11R,13R)-11-(디메틸옥시도아미노)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온,
160251-55-8	85%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N,2-디메틸-2-[(테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시]-프로판아미드
187457-73-4	89%	[9S-(9a,10b,13a)]-2,3,9,10,12,13-헥사히드로-10-히드록시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,11H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1,11-디온, 11-옥심,
187457-73-4		상동
406703-32-0		(9S,10R,11R,13R)-11-아미노-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-히드록시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온
120685-11-2		N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일]-N-메틸-벤즈아미드
187457-71-2		[9S-(9a,10b,11E,13a)]-2,3,9,10,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-,9,13-에폭시-1H,11H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1,11-디온, 11-[O-(페닐메틸)옥심],

표 1i

187457-75-6		[9S-(9a,10b,13a)]-2,3,9,10,12,13-헥사히드로-10-히드록시-9-메틸-9,13-에폭시-1H,11H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1,11-디온
120685-37-2		(9a,10b,11b,13a)-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)메틸-카르바산, 페닐 에스테르,
120685-47-4		(9a,10b,11b,13a)-4-[[[(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)메틸아미노]카르보닐]-벤조산, 메틸 에스테르
157318-74-6		[9S-(9a,10b,11b,13a)]-4-[[[(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)메틸아미노]카르보닐]-벤조산
159404-67-8	64%	(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)메틸-카르바산, 페닐메틸 에스테르
124078-41-7	99%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-3-아미노-N-(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)-N-메틸-프로판아미드, 모노히드로클로라이드,
124078-44-0	87%	[9S-(9a,10b,11b,13a)]-3-[[[(2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-1-옥소-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-11-일)메틸아미노]-3-옥소프로필]-카르바산, 1,1-디메틸에틸 에스테르
62996-74-1	100%	(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-헥사히드로-10-메톡시-9-메틸-11-(메틸아미노)-9,13-에폭시-1H,9H-디인돌로[1,2,3-gh:3',2',1'-임]피롤로[3,4-j][1,7]벤조디아조닌-1-온

<325>

<326>

본 발명은 문헌 [Cancer Cell ("소 분자 티로신 키나아제 억제제 PKC412에 의한 백혈병 세포에서의 돌연변이체 FLT3 수용체의 억제"; 2002년 6월; 1(5): 433-43)] (본 출원에서 참고문헌으로 인용됨)에서 웨이스버그 E, 볼튼 C, 켈리 LM, 먼레이 P, 파브로 D. 메이어 T, 질리랜드 DG 및 그리핀 JD에 의해 개시된 데이터에 의해 더욱 뒷받침된다.