



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년08월20일  
(11) 등록번호 10-1174672  
(24) 등록일자 2012년08월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 471/18 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 498/18 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2006-7014283  
(22) 출원일자(국제) 2004년12월15일  
심사청구일자 2009년12월15일  
(85) 번역문제출일자 2006년07월14일  
(65) 공개번호 10-2006-0126716  
(43) 공개일자 2006년12월08일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/053501  
(87) 국제공개번호 WO 2005/058913  
국제공개일자 2005년06월30일  
(30) 우선권주장  
PCT/EP03/51058 2003년12월18일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
PCT/EP03/51062 2003년12월18일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
(56) 선행기술조사문헌  
해당사항없음  
전체 청구항 수 : 총 19 항

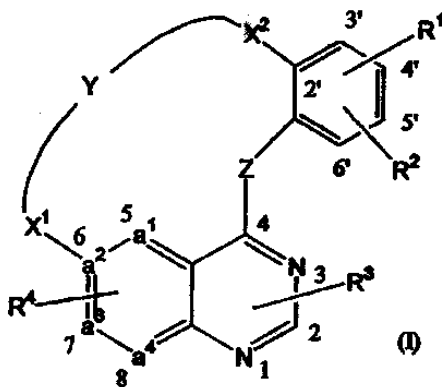
(73) 특허권자  
얀센 파마슈티카 엔.브이.  
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30  
(72) 발명자  
프레이니 에디 장 에드가르드  
벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센  
파마슈티카엔.브이.  
윌렘스 마크  
벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센  
파마슈티카엔.브이.  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
최규팔, 이은선

심사관 : 정세준

(54) 발명의 명칭 항중식제로서의 피리도- 및 피리미도피리미딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물, 그의 N-산화물 형태, 약제학적으로 허용가능한 부가염 및 입체화학적 이성질체에 관한 것이다:



식 중,  $a^1-a^2=a^3-a^4$ 는 N-CH=CH-CH, N-CH=N-CH 또는 CH-CH=N-CH로부터 선택된 2개의 기를 나타내고; Z는 NH를 나타내며; Y는 -C<sub>3-9</sub>알킬-, -C<sub>1-5</sub>알킬-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub>알킬-, -C<sub>1-6</sub>알킬-NH-CO- 또는 -CO-NH-C<sub>1-6</sub>알킬-을 나타내고; X<sup>1</sup>은 O 또는 NR<sup>11</sup>을 나타내고; X<sup>2</sup>는 -C<sub>1-2</sub>알킬-, -O- 또는 -O-CH<sub>2</sub>-를 나타내며; R<sup>1</sup>은 수소 또는 할로를 나타내고; R<sup>2</sup>는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시카보닐-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시카보닐-, Het<sup>16</sup>-카보닐- 또는 Ar<sup>5</sup>를 나타내고; R<sup>3</sup>은 수소를 나타내며; R<sup>4</sup>는 하이드록시, C<sub>1-4</sub>알킬옥시-, Ar<sup>4</sup>-C<sub>1-4</sub>알킬옥시를 나타내고, 또는 R<sup>4</sup>는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시- 또는 Het<sup>2</sup>-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬옥시를 나타내며; R<sup>11</sup>은 수소를 나타내고; R<sup>12</sup>는 수소, C<sub>1-4</sub>알킬- 또는 C<sub>1-4</sub>알킬-옥시-카보닐-을 나타내며; R<sup>13</sup>은 Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub>알킬, 특히, 모르폴리닐-C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내고; Het<sup>14</sup>는 모르폴리닐을 나타내고; Het<sup>16</sup>은 모르폴리닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내며; Ar<sup>4</sup>는 페닐을 나타내고; Ar<sup>5</sup>는 시아노로 임의로 치환된 페닐을 나타낸다.

(72) 발명자

**스토르크 피에르 헨리**

프랑스 에프-27106 발 드 레일 세텍스 비피 615  
캠퍼스 드마이그레먼트 리서치 앤드 디벨롭먼트 존  
슨 앤 존슨 파마슈티칼

**퐁셀레트 버지니에 소피에**

프랑스 에프-27106 발 드 레일 세텍스 비피 615  
캠퍼스 드마이그레먼트 리서치 앤드 디벨롭먼트 존  
슨 앤 존슨 파마슈티칼

**반 에멜렌 크리스토프**

벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센  
파마슈티카엔.브이.

**부이진스터스 피터 야코부스 조하네스 안토니우스**

벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센  
파마슈티카엔.브이.

**엠브레치스 워너 콘스탄트 조한**

벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센  
파마슈티카엔.브이.

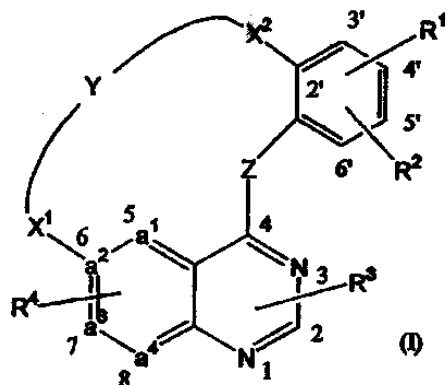
**페레라 티모시 피에트로 서렌**

벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센  
파마슈티카엔.브이.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식(I)의 화합물, 그의 N-산화물(oxide) 형태, 약제학적으로 허용가능한 부가염 또는 입체화학적 이성질체:



식 중,

$a^1 - a^2 = a^3 - a^4$ 는 N-C=CH-CH, N-C=N-CH 또는 CH-C=N-CH로부터 선택된 2개의 기를 나타내고;

Z는 NH를 나타내며;

Y는  $-C_{3-9}$ 알킬-,  $-C_{1-5}$ 알킬- $NR^{13}$ - $C_{1-5}$ 알킬-,  $-C_{1-5}$ 알킬- $NR^{14}$ -CO- $C_{1-5}$ 알킬- 또는  $-C_{1-6}$ 알킬-NH-CO-를 나타내고;

$X^1$ 은  $NR^{11}$ 을 나타내며;

$X^2$ 는 직접 결합, O,  $NR^{12}$ - $C_{1-2}$ 알킬-,  $NR^{17}$ -CO- $C_{1-2}$ 알킬-, 또는 Het<sup>20</sup>- $C_{1-2}$ 알킬-을 나타내고;

$R^1$ 은 수소 또는 할로를 나타내며;

$R^2$ 는 수소 또는 할로를 나타내고;

$R^3$ 은 수소를 나타내며;

$R^4$ 는 수소를 나타내고;

$R^{11}$ 은 수소,  $C_{1-4}$ 알킬, Het<sup>5</sup>, Het<sup>6</sup>- $C_{1-4}$ 알킬-, Het<sup>7</sup>- $C_{1-4}$ 알킬아미노카보닐-로 임의로 치환된  $C_{2-4}$ 알케닐카보닐-,  $C_{2-4}$ 알케닐설포닐-,  $C_{1-4}$ 알킬옥시 $C_{1-4}$ 알킬-, 또는 수소, 하이드록시, 아미노 혹은  $C_{1-4}$ 알킬옥시-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐을 나타내고;

$R^{12}$ 는 수소,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬-옥시-카보닐-, Het<sup>17</sup>, Het<sup>18</sup>- $C_{1-4}$ 알킬-, Het<sup>19</sup>- $C_{1-4}$ 알킬아미노카보닐-로 임의로 치환된  $C_{2-4}$ 알케닐카보닐-,  $C_{2-4}$ 알케닐설포닐-,  $C_{1-4}$ 알킬옥시 $C_{1-4}$ 알킬-, 또는 수소, 하이드록시, 아미노 혹은  $C_{1-4}$ 알킬옥시-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐을 나타내며;

$R^{13}$ 은 수소,  $C_{1-4}$ 알킬, Het<sup>13</sup>, Het<sup>14</sup>- $C_{1-4}$ 알킬-, 또는 수소, 하이드록시, 아미노 혹은  $C_{1-4}$ 알킬옥시-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐을 나타내고;

$R^{14}$ 는 수소,  $C_{1-4}$ 알킬, Het<sup>15</sup>- $C_{1-4}$ 알킬- 또는  $C_{1-4}$ 알킬옥시 $C_{1-4}$ 알킬-로부터 선택되며;

$R^{17}$ 은 각각 독립적으로 수소,  $C_{1-4}$ 알킬, Het<sup>21</sup>- $C_{1-4}$ 알킬 또는  $C_{1-4}$ 알킬옥시 $C_{1-4}$ 알킬-로부터 선택되며;

Het<sup>5</sup>는 피롤리디닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 상기 복소환은 C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;

Het<sup>6</sup> 및 Het<sup>7</sup>은 각각 독립적으로 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 상기 Het<sup>6</sup> 및 Het<sup>7</sup>은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 혹은 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

Het<sup>13</sup>은 피롤리디닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, 상기 복소환은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

Het<sup>14</sup>는 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, 상기 복소환은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;

Het<sup>15</sup> 및 Het<sup>21</sup>은 각각 독립적으로 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, 상기 Het<sup>15</sup> 또는 Het<sup>21</sup>은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

Het<sup>17</sup>은 피롤리디닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, 상기 복소환은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

Het<sup>18</sup> 및 Het<sup>19</sup>는 각각 독립적으로 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, 상기 Het<sup>18</sup> 및 Het<sup>19</sup>는 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;

Het<sup>20</sup>은 피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 피라졸리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서 상기 복소환은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

## 청구항 2

제 1항에 있어서,

X<sup>2</sup>는 직접 결합, NR<sup>17</sup>-CO-C<sub>1-2</sub>알킬-, Het<sup>20</sup>-C<sub>1-2</sub>알킬- 또는 -O- 를 나타내며;

R<sup>11</sup>은 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬-을 나타내고;

R<sup>12</sup>는 수소, C<sub>1-4</sub>알킬- 또는 C<sub>1-4</sub>알킬-옥시-카보닐-을 나타내며;

R<sup>13</sup>은 수소 또는 Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내고;

R<sup>14</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내며;

R<sup>17</sup>은 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내며;

Het<sup>14</sup>는 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서 상기 Het<sup>14</sup>는 하이드록시, 아미노 또는 C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

Het<sup>20</sup>은 피롤리디닐, 2-피롤리디닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내는 화합물.

## 청구항 3

제 1항에 있어서,

X<sup>2</sup>는 직접 결합, -O- 또는 Het<sup>20</sup>-C<sub>1-2</sub>알킬을 나타내며;

$R^{11}$ 은 수소를 나타내며;

R<sup>12</sup>는 수소, C<sub>1-4</sub>알킬- 또는 C<sub>1-4</sub>알킬-옥시-카보닐-을 나타내고;

R<sup>13</sup>은 수소 또는 Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내며;

Het<sup>14</sup>는 모르폴리닐을 나타내며;

Het<sup>20</sup>은 피롤리디닐 또는 피페리디닐을 나타내는 화합물.

## 청구항 4

제 1항에 있어서, R<sup>1</sup> 치환기는 화학식(I)의 구조의 4'번 위치에 있고, R<sup>2</sup> 치환기는 5'번 위치에 있으며, R<sup>3</sup> 치환기는 3번 위치에 있고, R<sup>4</sup> 치환기는 7번 위치에 있는 화합물.

## 청구항 5

제 1항에 있어서,  $a^1-a^2=a^3-a^4$ 는  $N=C=CH-CH$ 를 나타내는 화합물.

## 청구항 6

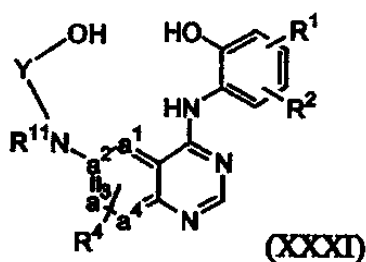
제 1항에 있어서,  $a^1-a^2=a^3-a^4$ 는 N-C=N-CH를 나타내는 화합물.

## 청구항 7

제 1항에 있어서,  $a^1-a^2=a^3-a^4$ 는  $\text{CH}=\text{C}=\text{N}-\text{CH}$ 를 나타내는 화합물.

## 청구항 8

하기 화학식(XXXI)의 중간체, 그의 N-산화물 형태, 약제학적으로 허용가능한 부가염 또는 입체화학적 이성질체:



식 중,

$a^1 a^2 a^3 a^4$ 는  $N-C=CH-CH$  또는  $N-C=N-CH$ 로부터 선택된 2개의 기를 나타내고;

Y는  $-C_{3-9}$ 알킬-,  $-C_{1-5}$ 알킬- $NR^{13}$ - $C_{1-5}$ 알킬- 또는  $-C_{1-6}$ 알킬-NH-CO-을 나타내며;

$R^1$ 은 수소 또는 할로를 나타내고;

$R^2$ 은 수소 또는 할로를 나타내며;

$R^4$ 는 하이드록시를 나타내고;

$R^{11}$ 은 수소를 나타내며;

$R^{13}$ 은 Het<sup>14</sup>- $C_{1-4}$ 알킬을 나타내고;

Het<sup>14</sup>는 모르폴리닐을 나타낸다.

#### 청구항 9

제 1항에 있어서,  $R^{13}$ 이 모르폴리닐- $C_{1-4}$ 알킬인 화합물.

#### 청구항 10

제 1항 내지 제 7항 및 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, 약품으로서 사용하기 위한 화합물.

#### 청구항 11

제 1항 내지 제 7항 및 제 9항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 죽상동맥경화증, 재협착, 압, 건선 및 양성 전립샘비대로 이루어진 군에서 선택되는 세포 증식성 질환을 치료하기 위한 약제.

#### 청구항 12

약제학적으로 허용가능한 캐리어, 및 활성 성분으로서 제 1항 내지 제 7항 및 제 9항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 죽상동맥경화증, 재협착, 압, 건선 및 양성 전립샘비대로 이루어진 군에서 선택되는 세포 증식성 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 13

제 8항에 있어서, 약품으로서 사용하기 위한 중간체.

#### 청구항 14

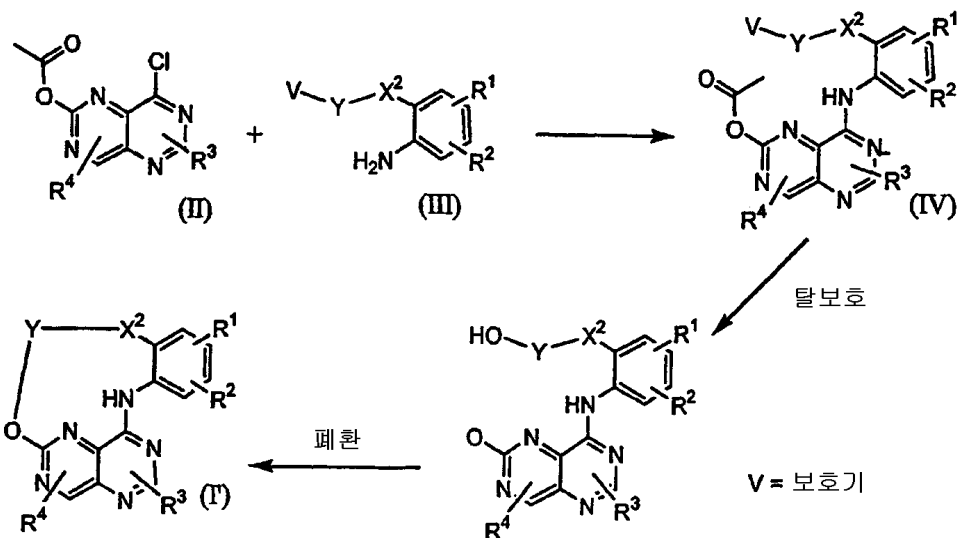
제 8항의 중간체를 포함하는, 죽상동맥경화증, 재협착, 압, 건선 및 양성 전립샘비대로 이루어진 군에서 선택되는 세포 증식성 질환을 치료하기 위한 약제.

#### 청구항 15

약제학적으로 허용가능한 캐리어, 및 활성 성분으로서 제 8항의 중간체를 포함하는 죽상동맥경화증, 재협착, 압, 건선 및 양성 전립샘비대로 이루어진 군에서 선택되는 세포 증식성 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 16

하기 화학식 (II)의 2-아세톡시-8-클로로피리미도[5,4-d]피리미딘 유도체를 치환된 화학식 (III)의 치환된 아닐린과 결합시켜 화학식(IV)의 중간체를 얻고, 이 화학식(IV)의 중간체를 탈보호화한 후 폐환(ring closure)을 실시하여 목표로 하는 화학식 (I')의 화합물을 얻는, 제 1항 내지 제 7항 및 제9항 중 어느 한 항의 화합물의 제조방법:



상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^2$  및 Y는 제1항에서 정의된 바와 같고, V는 수소, 또는 메틸카보닐, t-부틸, 메틸, 에틸, 벤질 또는 트리알킬실릴기에서 선택되는 보호기이다.

#### 청구항 17

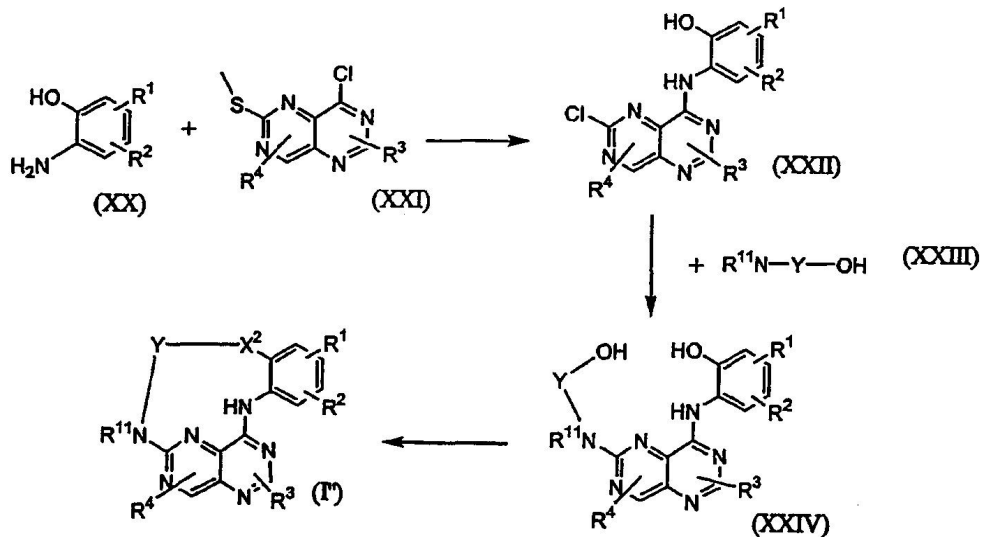
제 1항 내지 제 7항 및 제9항 중 어느 한 항의 화합물의 치료적 유효량을 세포 증식성 질환의 치료가 필요한 인간을 제외한 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 죽상동맥경화증, 재협착, 암, 건선 및 양성 전립샘비대로 이루어진 군에서 선택되는 세포 증식성 질환의 치료방법.

#### 청구항 18

제 8항의 중간체의 치료적 유효량을 세포 증식성 질환의 치료가 필요한 인간을 제외한 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 죽상동맥경화증, 재협착, 암, 건선 및 양성 전립샘비대로 이루어진 군에서 선택되는 세포 증식성 질환의 치료방법.

#### 청구항 19

하기 화학식 (XXI)의 8-클로로-2(메틸티오)-피리미도[5,4-d]피리미딘을 화학식(XX)의 2-아미노페놀 유도체와 결합시켜 화학식(XXII)의 중간체 화합물을 얻고, 이어서, 화학식(XXII)의 피리도[3,2-d]피리미딘을 화학식(XXIII)의 아미노화 알코올을 이용해서 아미노화한 후, 미츠노부 조건하에서 폐환(ring closure)시켜 목표로 하는 화학식(I")의 화합물을 얻는, 제 1항 내지 제 7항 및 제 9항 중 어느 한 항의 화합물의 제조방법:



상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{11}$ ,  $X^2$  및 Y는 제1항에서 정의된 바와 같다.

## 명세서

## 기술분야

[0001]

본 발명은 항암활성 등의 항증식 활성을 지니는 것으로 밝혀져 있고, 따라서 인간이나 동물 신체의 치료 방법에, 예를 들어 증상동맥경화증, 재협착 및 암 등의 과다 증식성 질환에 사용되는 약물의 제조에 유용한 피리미도피리미딘 유도 거대고리 화합물(macrocycle)에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 상기 피리미도피리미딘 유도체의 제조 방법, 이들 유도체를 함유하는 약제학적 조성물 및 항증식효과의 생성에 이용되는 약물의 제조에서의 그들의 용도에 관한 것이다.

## 배경기술

[0002]

특히, 본 발명의 화합물은 티로신 키나제라고도 불리는 티로신 키나제 효소를 저해하는 것으로 판명되었다. 티로신 키나제는 효소의 한 부류이며, 아데노신 트리포스페이트의 말단 포스페이트를 표적 단백질에 존재하는 티로신 잔류물의 페놀성 수산기로 전이시키는 것을 촉매한다. 세포의 악성 종양 세포속으로의 전환시 포함되는 수개의 종양유전자가 EGF, FGF, IGF-1R, IR, PDGF 및 VEGF 등의 소정의 성장인자수용체를 포함하는 티로신 키나제 효소를 부호화하는 것은 공지되어 있다. 이 수용체 티로신 키나제의 즉, 특히 이하에서 수용체 티로신 키나제의 EGF족은 세포 증식관련 질환의 예인 유방암, 폐의 편형세포암 및 샘암종을 포함하는 비소세포 폐암, 방광암, 식도암, 결장암, 직장암 혹은 위암 등의 위암, 전립선암, 백혈병 및 난소암, 기관지암 혹은 췌장암 등의 통상의 인간 암에 빈번하게 존재한다.

[0003]

따라서, 티로신 키나제의 선택적인 억제(즉, 저해)는 증식관련 질환의 치료에 가치가 있는 것으로 인식되어 왔다. 이러한 견해에 대한 뒷받침은 표적계 암 약물의 첫번째 예들인 Herceptin<sup>®</sup>(헤르셉틴)(Trastuzumab) 및 Gleevec<sup>™</sup>(글리벡)(메실산 이매티닙(imatinib mesylate))의 개발에 의해 제공되고 있다. Herceptin<sup>®</sup>(Trastuzumab)은 침습성 유방암을 지닌 환자의 약 30%에 있어서 100배까지 확대시키는 것으로 판명된 수용체 티로신 키나제인 Her2/neu에 대해서 표적화되어 있다. 임상시험에 있어서 Herceptin<sup>®</sup>(Trastuzumab)은 유방암에 대해서 항종양활성을 지니는 것으로 판명되었고(L.K. Shawer 등에 의한 "Smart Drugs: Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy", 2002, Cancer Cell Vol.1, 117), 따라서, 수용체 티로신 키나제에 대해서 표적화된 요법용의 원리의 증거를 제공하였다. 두번째 예인 Gleevec<sup>™</sup>(메실산 이매티닙)은 만성 골수 백혈병(CML)을 지닌 사실상 모든 환자 및 급성 림프구성 백혈병을 지닌 성인 환자의 15% 내지 30%에 존재하는 연속 활



성 세포질 티로신 키나제인 아벨손 티로신 키나제(Bcr-Abl)에 대해서 표적화되어 있다. 임상시험에 있어서, Gleevec™(메실산 이매티닙)은 3개월의 중재의퇴기간 이내에 승인된 최소 부작용을 지닌 굉장한 효능을 지닌 것으로 판명되었다. 임상시험 및 및 규정된 조사를 통한 이 제제의 통과 속도는 신속한 약물전개의 사례 연구로 되었다(Drucker B. J. & Lydon N., "Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukaemia.", 2000, J. Clin. Invest. 105, 3).

[0004] 또한, EGF 수용체 티로신 키나제 저해제가 인간 젓샘 암종 또는 인간 편평세포암종 등의 암종이 이식된 가슴샘 없는 생쥐에 있어서 성장이 특히 감쇠된다고 하는 입증에 의해 뒷받침되고 있다(T. R. Burke Jr.에 의한 논문, Drugs of the Future, 1992, 17, 119). 그 결과, EGFR 수용체를 표적으로 하는 상이한 암을 치료하기 위한 약물의 개발에 있어서 상당히 주목받고 있다. 예를 들어, EGFR의 세포외 영역에 결합된 수개의 항체들은 임클론 시스템즈(Imclone Systems)에 의해 개발되었고 수개의 암의 치료에 대한 대량 임상시험단계(Phase III)에 있는 Erbitux™(C225로도 불리고 있음, Cetuximab)을 포함해서 임상 시험되고 있다. 또한, EGFR 티로신 키나제의 강력하고 비교적 특이적인 저해제인 수개의 촉망받는 경구 활성 약물들도 현재 임상 시험이 진행중에 있다. 또, 현재 IRESSA<sup>?</sup>(이레사)로도 불리며 진전된 비소세포 폐암의 치료용으로 승인받은 AstraZeneca 화합물 ZD1839 및 현재 Tarceva™(타세바)(엘로티닙)로 불리는 OSI/Genentech/Roche 화합물 OSI-774는 인간 임상시험에 있어서 수개의 암에 대해 현저한 효능을 보이고 있다(Morin M.J., "From oncogene to drug: development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as anti-tumour and anti-angiogenic agents", 2000, Oncogene 19, 6574).

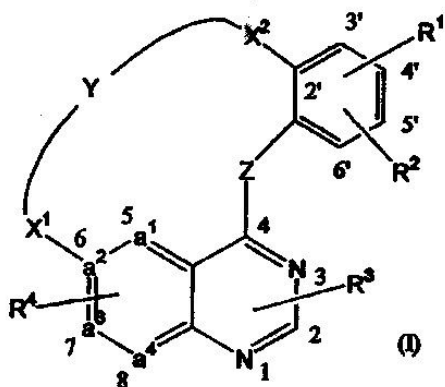
[0005] 상기 외에도, EGF 수용체 티로신 키나제는 건선 등의 비악성 증식성 질환에 관계하고 있는 것으로 판명되었다(elder 등, Science, 1989, 243; 811). 따라서, EGF형 수용체 티로신 키나제의 저해제는 건선, 양성 전립샘 비대, 죽상동맥경화증 및 재협착 등의 과잉성 세포 증식의 비악성 질환의 치료에 유용할 것으로 예상된다.

[0006] 국제특허출원공개 공보 WO 96/07657 및 WO 97/32880 공보에는, 피리미도피리미딘이 티로신 키나제, 특히 EGF형 수용체 티로신 키나제로서 유용할 수 있다고 개시되어 있다. 예기치 않게, 구조에 있어서 상이한 본 발명의 화학식(I)의 피리미도피리미딘 유도체는 티로신 키나제 저해 활성을 보이는 것으로 판명되었다.

### 발명의 상세한 설명

[0007] 따라서, 본 발명의 목적은 세포 증식관련 질환의 치료 약물의 제조에 유용한 또 다른 티로신 키나제 저해제를 제공하는 데 있다.

[0008] 본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물, 그의 N-산화물(oxide) 형태, 약제학적으로 허용가능한 부가염 및 입체화학적 이성질체에 관한 것이다:



식 중,

[0009]  $a^1-a^2-a^3-a^4$ 는  $N-C=CH-CH$ ,  $N-C=N-CH$  또는  $CH-C=N-CH$ 로부터 선택된 2개의 기를 나타내고;

[0010] Z는 O, NH 또는 S를 나타내며;

- [0011] 삭제
- [0012] 삭제
- [0013] Y는  $-C_{3-9}$ 알킬-,  $-C_{3-9}$ 알케닐-,  $-C_{1-5}$ 알킬-옥시- $C_{1-5}$ 알킬-,  $-C_{1-5}$ 알킬- $NR^{13}$ - $C_{1-5}$ 알킬-,  $-C_{1-5}$ 알킬- $NR^{14}$ -CO- $C_{1-5}$ 알킬-,  $-C_{1-5}$ 알킬-CO- $NR^{15}$ - $C_{1-5}$ 알킬-,  $-C_{1-6}$ 알킬-CO-NH-,  $-C_{1-6}$ 알킬-NH-CO-,  $-CO-NH-C_{1-6}$ 알킬-,  $-NH-CO-C_{1-6}$ 알킬-,  $-CO-C_{1-7}$ 알킬-,  $-C_{1-7}$ 알킬-CO-,  $C_{1-6}$ 알킬-CO- $C_{1-6}$ 알킬을 나타내고;
- [0014]  $X^1$ 은 직접 결합, O,  $-O-C_{1-2}$ 알킬-, CO,  $-CO-C_{1-2}$ 알킬-,  $NR^{11}$ ,  $-NR^{11}-C_{1-2}$ 알킬-,  $NR^{16}$ -CO-,  $NR^{16}$ -CO- $C_{1-2}$ 알킬-,  $-O-N=CH-$  또는  $C_{1-2}$ 알킬을 나타내며;
- [0015]  $X^2$ 는 직접 결합, O,  $-O-C_{1-2}$ 알킬-, CO-,  $-CO-C_{1-2}$ 알킬-,  $NR^{12}$ ,  $NR^{12}-C_{1-2}$ 알킬-,  $NR^{17}$ -CO-,  $NR^{17}$ -CO- $C_{1-2}$ 알킬-,  $Het^{20}-C_{1-2}$ 알킬-,  $-O-N=CH-$  또는  $C_{1-2}$ 알킬을 나타내고;
- [0016]  $R^1$ 은 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, 포밀,  $C_{1-6}$ 알콕시-,  $C_{1-6}$ 알킬-, 할로로 치환된  $C_{1-6}$ 알콕시-, 하이드록시 또는 할로로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬을 나타내며;
- [0017]  $R^2$ 는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, 하이드록시카보닐-,  $Het^{16}$ -카보닐-,
- [0018]  $C_{1-4}$ 알킬옥시카보닐-,  $C_{1-4}$ 알킬카보닐-, 아미노카보닐-, 모노- 또는 디( $C_{1-4}$ 알킬)아미노카보닐-,  $Het^1$ , 포밀,  $C_{1-4}$ 알킬-,  $C_{2-6}$ 알키닐-,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬-,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬옥시-,  $C_{1-6}$ 알콕시-,  $Ar^5$ ,  $Ar^1$ -옥시-, 디하이드록시보란, 할로로 치환된  $C_{1-6}$ 알콕시-, 할로, 하이드록시 또는  $NR^{5,6}$ 으로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬이 하이드록시 또는  $C_{1-4}$ 알킬-옥시-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되어 있는  $C_{1-4}$ 알킬카보닐-을 나타내고;
- [0019]  $R^3$ 은 수소,  $C_{1-4}$ 알킬, 시아노, 또는 할로,  $C_{1-4}$ 알킬옥시-, 아미노, 모노 또는 디( $C_{1-4}$ 알킬)아미노-,  $C_{1-4}$ 알킬-설포닐- 혹은 페닐로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬을 나타내며;
- [0020]  $R^4$ 는 수소, 하이드록시,  $Ar^3$ -옥시,  $Ar^4$ - $C_{1-4}$ 알킬옥시,  $C_{1-4}$ 알킬옥시-,  $Het^{12}$ 로 임의로 치환된  $C_{2-4}$ 알케닐옥시-를 나타내고, 또는  $R^4$ 는  $C_{1-4}$ 알킬옥시-, 하이드록시, 할로,  $Het^2$ -,  $-NR^7R^8$ -,  $-카보닐-NR^9R^{10}$  또는  $Het^3$ -카보닐-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬옥시를 나타내고;
- [0021]  $R^5$  및  $R^6$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되며;
- [0022]  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소,  $C_{1-4}$ 알킬,  $Het^8$ , 아미노설포닐-, 모노- 또는 디( $C_{1-4}$ 알킬)-아미노설포닐-, 하이드록시- $C_{1-4}$ 알킬-,  $C_{1-4}$ 알킬-옥시- $C_{1-4}$ 알킬-, 하이드록시카보닐- $C_{1-4}$ 알킬-,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $Het^9$ -카보닐- $C_{1-4}$ 알킬-,  $Het^{10}$ -카보닐-, 폴리하이드록시- $C_{1-4}$ 알킬-,  $Het^{11}$ - $C_{1-4}$ 알킬- 또는  $Ar^2$ - $C_{1-4}$ 알킬-로부터 선택되고;
- [0023]  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 각각 독립적으로 수소,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $Het^4$ , 하이드록시- $C_{1-4}$ 알킬-,  $C_{1-4}$ 알킬옥시- $C_{1-4}$ 알킬- 또는 폴리하이드록시- $C_{1-4}$ 알킬-로부터 선택되며;
- [0024]  $R^{11}$ 은 수소,  $C_{1-4}$ 알킬,  $Het^5$ ,  $Het^6$ - $C_{1-4}$ 알킬-,  $Het^7$ - $C_{1-4}$ 알킬아미노카보닐-로 임의로 치환된  $C_{2-4}$ 알케닐카보닐-,  $C_{2-}$

<sub>4</sub>알케닐설폰-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬-, 또는 수소, 하이드록시, 아미노 혹은 C<sub>1-4</sub>알킬옥시-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐을 나타내고;

[0025] R<sup>12</sup>는 수소, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬-옥시-카보닐-, Het<sup>17</sup>, Het<sup>18</sup>-C<sub>1-4</sub>알킬-, Het<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub>알킬아미노카보닐-로 임의로 치환된 C<sub>2-4</sub>알케닐카보닐-, C<sub>1-4</sub>알킬아미노카보닐-, C<sub>2-4</sub>알케닐설폰-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬-, 또는 수소, 하이드록시, 아미노 혹은 C<sub>1-4</sub>알킬옥시-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐을 나타내며;

[0026] R<sup>13</sup>은 수소, C<sub>1-4</sub>알킬, Het<sup>13</sup>, Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub>알킬-, 또는 수소, 하이드록시, 아미노 혹은 C<sub>1-4</sub>알킬옥시-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐을 나타내고;

[0027] R<sup>14</sup> 및 R<sup>15</sup>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1-4</sub>알킬, Het<sup>15</sup>-C<sub>1-4</sub>알킬- 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택되며;

[0028] R<sup>16</sup> 및 R<sup>17</sup>은 각각 독립적으로 수소, C<sub>1-4</sub>알킬, Het<sup>21</sup>-C<sub>1-4</sub>알킬 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬로부터 선택되며;

[0029] Het<sup>1</sup>은 피페리딘, 모르폴리, 피페라지, 푸라, 피라졸, 디옥솔라, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 피리딘 또는 피롤리딘로부터 선택된 복소환(heterocycle)을 나타내고, 여기서, Het<sup>1</sup>은 아미노, C<sub>1-4</sub>알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, 페닐, 페닐-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬-옥시-C<sub>1-4</sub>알킬- 모노- 또는 디(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노- 혹은 아미노-카보닐-부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

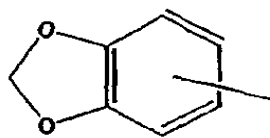
[0030] Het<sup>2</sup>는 모르폴리, 피페라지, 피페리딘, 피롤리딘, 티오모르폴리 또는 디티아닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, 상기 Het<sup>2</sup>는 하이드록시, 할로, 아미노, C<sub>1-4</sub>알킬-, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬-옥시-C<sub>1-4</sub>알킬-, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-옥시-C<sub>1-4</sub>알킬-, 모노- 또는 디(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노-, 모노- 또는 디(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노-C<sub>1-4</sub>알킬-, 아미노C<sub>1-4</sub>알킬-, 모노- 또는 디(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노-설폰, 아미노설폰-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;

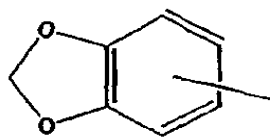
[0031] Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> 및 Het<sup>8</sup>은 각각 독립적으로 모르폴리, 피페라지, 피페리딘, 푸라, 피라졸, 디옥솔라, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 피리딘 또는 피롤리딘로부터 선택된 복소환을 나타내고, 상기 Het<sup>3</sup>, Het<sup>4</sup> 또는 Het<sup>8</sup>은 하이드록시-, 아미노-, C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬-C<sub>1-4</sub>알킬-, 아미노설폰-, 모노- 또는 디(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노설폰 혹은 아미노-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0032] Het<sup>5</sup>는 피롤리딘 또는 피페리딘로부터 선택된 복소환을 나타내고, 상기 복소환은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;

[0033] Het<sup>6</sup> 및 Het<sup>7</sup>은 각각 독립적으로 모르폴리, 피롤리딘, 피페라지 또는 피페리딘로부터 선택된 복소환을 나타내고, 상기 Het<sup>6</sup> 및 Het<sup>7</sup>은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 혹은 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0034] Het<sup>9</sup> 및 Het<sup>10</sup>은 각각 독립적으로 푸라, 피페리딘, 모르폴리, 피페라지, 피라졸, 디옥솔라, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 피리딘 또는 피롤리딘로부터 선택된 복소환이고, 여기서, 상기 Het<sup>9</sup> 또는 Het<sup>10</sup>은 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬-C<sub>1-4</sub>알킬- 또는 아미노-C<sub>1-4</sub>알킬-이며;



- [0035] Het<sup>11</sup>은 인돌릴 또는 로부터 선택된 복소환을 나타내고;
- [0036] Het<sup>12</sup>는 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐 또는 디티아닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서 상기 Het<sup>12</sup>는 하이드록시, 할로, 아미노, C<sub>1-4</sub>알킬-, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬-옥시-C<sub>1-4</sub>알킬-, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-옥시-C<sub>1-4</sub>알킬-, 모노- 또는 디(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노 혹은 모노- 또는 디(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;
- [0037] Het<sup>13</sup>은 피롤리디닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, 상기 복소환은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0038] Het<sup>14</sup>는 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, 상기 복소환은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;
- [0039] Het<sup>15</sup> 및 Het<sup>21</sup>은 각각 독립적으로 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, 상기 Het<sup>15</sup> 또는 Het<sup>21</sup>은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0040] Het<sup>16</sup>은 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 1,3,2-디옥사보롤란 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 상기 복소환은 C<sub>1-4</sub>알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;
- [0041] Het<sup>17</sup>은 피롤리디닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, 상기 복소환은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0042] Het<sup>18</sup> 및 Het<sup>19</sup>는 각각 독립적으로 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, 상기 Het<sup>18</sup> 및 Het<sup>19</sup>는 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;
- [0043] Het<sup>20</sup>은 피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 피라졸리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서 상기 복소환은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0044] Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> 및 Ar<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 시아노, C<sub>1-4</sub>알킬설포닐-, C<sub>1-4</sub>알킬설포닐아미노-, 아미노설포닐아미노-, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬, 아미노설포닐-, 하이드록시-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시- 또는 C<sub>1-4</sub>알킬로 임의로 치환된 페닐을 나타낸다.
- [0045] 상기 정의 및 이하에서 이용되고 있는 바와 같이,
- [0046] -할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도에 대한 일반명이고;
- [0047] -C<sub>1-2</sub>알킬은 메틸 또는 에틸을 규정하며;

- [0048]  $-C_{1-3}$ 알킬은 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 등의 탄소 원자수 1 내지 3개를 지닌 직쇄 및 분기쇄의 포화 탄화수소기를 규정하고;
- [0049]  $-C_{1-4}$ 알킬은 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 1-메틸에틸, 2-메틸프로필, 2,2-디메틸에틸 등의 탄소 원자수 1 내지 4개를 지닌 직쇄 및 분기쇄의 포화 탄화수소기를 규정하며;
- [0050]  $-C_{1-5}$ 알킬은 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 1-메틸부틸, 2,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸에틸 등의 탄소 원자수 1 내지 5개를 지닌 직쇄 및 분기쇄의 포화 탄화수소기를 규정하고;
- [0051]  $-C_{1-6}$ 알킬은  $C_{1-5}$ 알킬 및 예를 들어 헥실, 1,2-디메틸부틸, 2-메틸펜틸 등의 탄소 원자수 6개를 지닌 그의 고급 동족체를 포함하는 것을 의미하며;
- [0052]  $-C_{1-7}$ 알킬은  $C_{1-6}$ 알킬 및 예를 들어 1,2,3-디메틸부틸, 1,2-메틸펜틸 등의 탄소 원자수 7개를 지닌 그의 고급 동족체를 포함하는 것을 의미하며;
- [0053]  $-C_{3-9}$ 알킬은 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐 등의 탄소 원자수 3 내지 9개를 지닌 직쇄 및 분기쇄의 포화 탄화수소기를 규정하고;
- [0054]  $-C_{2-4}$ 알케닐은 예를 들어 비닐, 2-프로페닐, 3-부테닐, 2-부테닐 등의 탄소 원자수 2 내지 4개를 지닌 동시에 1개의 이중결합을 함유하는 직쇄 및 분기쇄의 탄화수소기를 규정하고;
- [0055]  $-C_{3-9}$ 알케닐은 예를 들어 2-프로페닐, 3-부테닐, 2-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 3-메틸-2-부테닐, 3-헥세닐 등의 탄소 원자수 3 내지 9개를 지닌 직쇄 및 분기쇄의 탄화수소기를 규정하고;
- [0056]  $-C_{2-6}$ 알키닐은 예를 들어 2-프로피닐, 3-부티닐, 2-부티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 3-메틸-2-부티닐, 3-헥시닐 등의 탄소 원자수 2 내지 6개를 지닌 동시에 1개의 삼중결합을 함유하는 직쇄 및 분기쇄의 탄화수소기를 규정하고;
- [0057]  $-C_{3-6}$ 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실에 대한 일반명이고;
- [0058]  $-C_{1-4}$ 알킬옥시는 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, 부틸옥시, 1-메틸에틸옥시, 2-메틸프로필옥시 등의 직쇄 혹은 분기쇄의 포화 탄화수소기를 규정하고;
- [0059]  $-C_{1-6}$ 알킬옥시는 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, 부틸옥시, 1-메틸에틸옥시, 2-메틸프로필옥시 등의  $C_{1-4}$ 알킬옥시 및 그의 고급 동족체를 포함하는 것을 의미하며;
- [0060] -폴리하이드록시- $C_{1-4}$ 알킬은 예를 들어 트리플루오로메틸 등의 2개, 3개 또는 가능하다면 그 이상의 하이드록시 치환기를 지닌 전술한 바와 같은  $C_{1-4}$ 알킬의 일반명이다.
- [0061] 상기 정의 및 이하에서 사용하는 바와 같이, 용어 포밀이란 식  $-CH(=O)$ 의 기를 의미한다.  $X^1$  또는  $X^2$ 가 2가기  $-O-N=CH$ 를 나타낼 경우, 상기 기는 고리부분을 지니고 있는  $R^3$ ,  $R^4$ 에 대해서 각각 탄소원자에 부착되고,  $R^1$ ,  $R^2$ 는 화학식(I)의 화합물의 페닐부분이다.
- [0062] 상기 정의 및 이하에 언급된 바와 같은 복소환은 모든 가능한 이성질체를 포함하는 것을 의미하며, 예를 들어 피롤릴은 2H-피롤릴을 포함하고; 트리아졸릴은 1,2,4-트리아졸릴 및 1,3,4-트리아졸릴을 포함하고; 옥사디아졸릴은 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴을 포함하고; 티아디아졸릴은 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴 및 1,3,4-티아디아졸릴을 포함하고; 피라닐은 2H-피라닐 및 4H-피라닐을 포함한다.
- [0063] 또, 상기 정의 및 이하에 언급된 바와 같은 복소환은 화학식(I)의 분자의 나머지에 임의의 고리 탄소 또는 적합 하계는 헤테로 원자를 통해서 부착될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 복소환이 이미다졸릴인 경우에는, 1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 3-이미다졸릴, 4-이미다졸릴 및 5-이미다졸릴일 수 있고; 티아졸릴인 경우에는 2-티아졸릴, 4-티아졸릴 및 5-티아졸릴일 수 있고; 트리아졸릴인 경우에는 1,2,4-트리아졸-1-일, 1,2,4-트리아졸-3-일,

1,2,4-트리아졸-5-일, 1,3,4-트리아졸-1-일 및 1,3,4-트리아졸-2-일일 수 있고; 벤조티아졸릴인 경우에는 2-벤조티아졸릴, 4-벤조티아졸릴, 5-벤조티아졸릴, 6-벤조티아졸릴 및 7-벤조티아졸릴일 수 있다.

[0064] 본 명세서에 언급된 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 부가염은 화학식(I)의 화합물이 형성가능한 치료적으로 활성인 비독성 산부가염 형태를 포함하는 것을 의미한다. 후자는 염기 형태를 이러한 적절한 산으로 처리함으로써 편리하게 얻어질 수 있다. 적절한 산은 예를 들면 염산 혹은 브롬화 수소산 등의 할로수소산; 황산; 질산; 인산 등의 무기산; 또는 예를 들어 아세트산, 프로판산, 하이드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말론산, 숙신산(예를 들어, 부탄-2산), 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 구연산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 시클람산, 살리실산, p-아미노살리실산, 파모인산 등의 유기산을 포함한다.

[0065] 본 명세서에 언급된 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 부가염은 화학식(I)의 화합물이 형성가능한 치료적으로 활성인 비독성 염기 부가염 형태를 포함하는 것을 의미한다. 이러한 염기 부가염 형태의 예는, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 칼슘 염, 또한 암모니아, 알킬아민, 벤자민, N-메틸-D-글루카민, 하이드라바민, 아르기닌, 리신 등의 아미노산 등의 약제학적으로 허용가능한 아민과의 염이다.

[0066] 역으로 상기 염 형태는 적절한 염기 또는 산에 의한 처리에 의해 유리산 또는 염기 형태로 변환될 수 있다.

[0067] 상기에서 이용되는 바와 같은 용어 부가염은 화학식(I)의 화합물 및 그의 염이 형성가능한 용매화합물을 포함한다. 이러한 용매화합물은 예를 들어 수화물, 알콜화물 등이다.

[0068] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 입체화학적 이성질체는 화학식(I)의 화합물이 지닐 수 있는 입체형태적 형태뿐만 아니라 가능한 상이한 이성질체를 규정한다. 다른 언급이나 표시가 없는 한, 화합물의 화학명은 가능한 모든 입체화학적 및 입체형태적 이성질체의 혼합물을 나타내며, 상기 혼합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상 이성질체 및/또는 기본 분자구조의 이형태체를 포함한다. 화학식(I)의 화합물의 모든 입체화학적 이성질체는 순수한 형태 또는 서로 혼합된 형태의 모두에 있어서 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0069] 화학식(I)의 화합물의 일부는 그들의 토토머 형태(tautomeric form)로 존재할 수도 있다. 이러한 형태는 상기 화학식에 설명으로 나타나 있지는 않지만 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0070] 화학식(I)의 화합물의 N-산화물 형태는 1개 또는 수개의 질소 원자가 소위 N-산화물로 산화되어 있는 화학식(I)의 화합물을 포함하는 것을 의미한다.

[0071] 바람직한 화합물 군은 이하의 1개 이상의 제한 조건이 적용되는 상기 화학식(I)의 화합물로 이루어진다:

[0072] Z는 NH를 나타내고;

[0073] Y는 -C<sub>3-9</sub>알킬-, -C<sub>2-9</sub>알케닐-, -C<sub>1-5</sub>알킬-옥시-C<sub>1-5</sub>알킬-, -C<sub>1-5</sub>알킬-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub>알킬-, -C<sub>1-6</sub>알킬-NH-CO-, -CO-C<sub>1-7</sub>알킬-, -C<sub>1-7</sub>알킬-CO- 또는 C<sub>1-6</sub>알킬-CO-C<sub>1-6</sub>알킬을 나타내며;

[0074] X<sup>1</sup>은 O, -O-C<sub>1-2</sub>알킬-, -O-N=CH-, NR<sup>11</sup> 또는 NR<sup>11</sup>-C<sub>1-2</sub>알킬을 나타내고; 특정 실시형태에 있어서, X<sup>1</sup>은 NR<sup>11</sup>-, -O- 또는 -O-CH<sub>2</sub>-를 나타내고;

[0075] X<sup>2</sup>는 직접 결합, O, -O-C<sub>1-2</sub>알킬-, -O-N=CH-, C<sub>1-2</sub>알킬, NR<sup>12</sup> 또는 NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub>알킬-을 나타내고; 특정 실시형태에 있어서, X<sup>2</sup>는 직접 결합, -O-N=CH-, C<sub>1-2</sub>알킬-, -O-C<sub>1-2</sub>알킬-, -O- 또는 -O-CH<sub>2</sub>-를 나타내며;

[0076] R<sup>1</sup>은 수소, 시아노, 할로 또는 하이드록시, 바람직하게는 할로를 나타내고;

[0077] R<sup>2</sup>는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, 하이드록시카보닐-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시카보닐-, Het<sup>16</sup>-카보닐-, C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>2-6</sub>알케닐-, Ar<sup>5</sup> 또는 Het<sup>1</sup>을 나타내며;

[0078] 다른 실시형태에 있어서, R<sup>2</sup>는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시 또는 Ar<sup>5</sup>를 나타내고;

[0079] R<sup>3</sup>은 수소를 나타내고;



- [0080]  $R^4$ 는 수소, 하이드록시,  $C_{1-4}$ 알킬옥시-,  $Ar^4-C_{1-4}$ 알킬옥시를 나타내고, 또는  $R^4$ 는  $C_{1-4}$ 알킬옥시- 또는  $Het^2$ -로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬옥시를 나타내며;
- [0081]  $R^{11}$ 은 수소,  $C_{1-4}$ 알킬- 또는  $C_{1-4}$ 알킬-옥시-카보닐-을 나타내고;
- [0082]  $R^{12}$ 는 수소,  $C_{1-4}$ 알킬- 또는  $C_{1-4}$ 알킬-옥시-카보닐-을 나타내며;
- [0083]  $R^{13}$ 은 수소 또는  $Het^{14}-C_{1-4}$ 알킬-, 특히, 모르폴리닐- $C_{1-4}$ 알킬을 나타내고;
- [0084]  $Het^1$ 은 아미노,  $C_{1-4}$ 알킬, 하이드록시- $C_{1-4}$ 알킬-, 페닐, 페닐- $C_{1-4}$ 알킬-,  $C_{1-4}$ 알킬-옥시- $C_{1-4}$ 알킬-, 모노- 또는 디( $C_{1-4}$ 알킬)아미노- 또는 아미노-카보닐-로 임의로 치환된 티아졸릴을 나타내고;
- [0085]  $Het^2$ 는 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 상기  $Het^2$ 는 하이드록시, 아미노 또는  $C_{1-4}$ 알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;
- [0086] 또 다른 실시형태에 있어서,  $Het^2$ 는  $C_{1-4}$ 알킬-, 바람직하게는 메틸로 임의로 치환된 모르폴리닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고;
- [0087]  $Het^{14}$ 는 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서 상기  $Het^{14}$ 는 하이드록시, 아미노 또는  $C_{1-4}$ 알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0088]  $Het^{16}$ 은 피페리디닐, 모르폴리닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내며;
- [0089]  $Ar^4$ 는 시아노, 하이드록시-,  $C_{1-4}$ 알킬옥시 또는  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 페닐을 나타내고;
- [0090]  $Ar^5$ 는 시아노, 하이드록시,  $C_{1-4}$ 알킬옥시 또는  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 페닐을 나타낸다.
- [0091] 또 다른 화합물 군은 이하의 1개 이상의 제한 조건이 적용되는 상기 화학식(I)의 화합물로 이루어진다:
- [0092] Z는 NH를 나타내고;
- [0093] Y는  $-C_{3-9}$ 알킬,  $-C_{1-5}$ 알킬- $NR^{13}-C_{1-5}$ 알킬,  $-C_{1-6}$ 알킬-NH-CO- 또는  $-CO-NH-C_{1-6}$ 알킬-을 나타내며;
- [0094]  $X^1$ 은 -O- 또는  $NR^{11}$ 를 나타내고;
- [0095]  $X^2$ 는 직접 결합,  $-C_{1-2}$ 알킬,  $-O-C_{1-2}$ 알킬-, -O- 또는  $-O-CH_2-$ 를 나타내며;
- [0096]  $R^1$ 은 수소 또는 할로를 나타내고;
- [0097]  $R^2$ 는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시카보닐-,  $C_{1-4}$ 알킬옥시카보닐-,  $Het^{16}$ -카보닐- 또는  $Ar^5$ 를 나타내며;
- [0098]  $R^3$ 은 수소를 나타내고;
- [0099]  $R^4$ 는 수소, 하이드록시,  $C_{1-4}$ 알킬옥시-,  $Ar^4-C_{1-4}$ 알킬옥시를 나타내고, 또는  $R^4$ 는  $C_{1-4}$ 알킬옥시- 또는  $Het^2$ -로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬옥시를 나타내며;
- [0100]  $R^{11}$ 은 수소를 나타내며;

- [0101]  $R^{12}$ 는 수소,  $C_{1-4}$ 알킬- 또는  $C_{1-4}$ 알킬-옥시-카보닐-을 나타내고;
- [0102]  $R^{13}$ 은  $Het^{14}$ - $C_{1-4}$ 알킬, 특히 모르폴리닐- $C_{1-4}$ 알킬을 나타내며;
- [0103]  $Het^2$ 는 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서 상기  $Het^2$ 는 하이드록시, 아미노 또는  $C_{1-4}$ 알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;
- [0104] 또 다른 실시형태에 있어서,  $Het^2$ 는  $C_{1-4}$ 알킬-, 바람직하게는 메틸로 임의로 치환된 모르폴리닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고;
- [0105]  $Het^{14}$ 는 모르폴리닐을 나타내며;
- [0106]  $Het^{16}$ 은 모르폴리닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고;
- [0107]  $Ar^4$ 는 페닐을 나타내며;
- [0108]  $Ar^5$ 는 시아노로 임의로 치환된 페닐을 나타낸다.
- [0109] 또 다른 화합물 군은 이하의 1개 이상의 제한 조건이 적용되는 상기 화학식(I)의 화합물로 이루어진다:
- [0110] Z는 NH를 나타내고;
- [0111] Y는  $-C_{3-9}$ 알킬-,  $-C_{2-9}$ 알케닐-,  $-C_{1-5}$ 알킬-옥시- $C_{1-5}$ 알킬-,  $-C_{1-5}$ 알킬- $NR^{13}$ - $C_{1-5}$ 알킬-,  $-C_{1-5}$ 알킬- $NR^{14}$ -CO- $C_{1-5}$ 알킬-,  $-C_{1-6}$ 알킬-NH-CO-,  $-CO-C_{1-7}$ 알킬-,  $-C_{1-7}$ 알킬-CO- 또는  $C_{1-6}$ 알킬-CO- $C_{1-6}$ 알킬을 나타내며;
- [0112]  $X^1$ 은 O,  $-O-C_{1-2}$ 알킬-,  $-O-N=CH-$ ,  $NR^{11}$  또는  $NR^{11}-C_{1-2}$ 알킬을 나타내고; 특정 실시형태에 있어서,  $X^1$ 은 직접 결합,  $C_{1-2}$ 알킬-,  $-O-C_{1-2}$ 알킬-,  $NR^{11}-$ ,  $-O-$  또는  $-O-CH_2-$ 를 나타내고;
- [0113]  $X^2$ 는 직접 결합, O,  $-O-C_{1-2}$ 알킬-,  $-O-N=CH-$ ,  $NR^{17}-CO$ ,  $-NR^{17}-CO-C_{1-2}$ 알킬-,  $C_{1-2}$ 알킬-,  $Het^{20}-C_{1-2}$ 알킬,  $NR^{12}$  또는  $NR^{12}-C_{1-2}$ 알킬-을 나타내고; 특정 실시형태에 있어서,  $X^2$ 는 직접 결합,  $C_{1-2}$ 알킬-,  $-O-C_{1-2}$ 알킬-,  $NR^{17}-CO-$ ,  $NR^{17}-CO-C_{1-2}$ 알킬-,  $Het^{20}-C_{1-2}$ 알킬,  $-O-$  또는  $-O-CH_2-$ 를 나타내며;
- [0114]  $R^1$ 은 수소, 시아노, 할로 또는 하이드록시, 바람직하게는 할로를 나타내고;
- [0115]  $R^2$ 는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, 하이드록시카보닐-,  $C_{1-4}$ 알킬옥시카보닐-,  $Het^{16}$ -카보닐-,  $C_{1-4}$ 알킬-,  $C_{2-6}$ 알킬닐-,  $Ar^5$  또는  $Het^1$ 을 나타내며;
- [0116] 다른 실시형태에 있어서,  $R^2$ 는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시 또는  $Ar^5$ 를 나타내고; 더욱 특정 실시형태에 있어서  $R^2$ 는 수소 또는 할로를 나타내며;
- [0117]  $R^3$ 은 수소를 나타내고;
- [0118]  $R^4$ 는 수소, 하이드록시,  $C_{1-4}$ 알킬옥시-,  $Ar^4-C_{1-4}$ 알킬옥시를 나타내고, 또는  $R^4$ 는  $C_{1-4}$ 알킬옥시- 또는  $Het^2$ -로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬옥시를 나타내며;
- [0119]  $R^{11}$ 은 수소,  $C_{1-4}$ 알킬- 또는  $C_{1-4}$ 알킬-옥시-카보닐-을 나타내고;



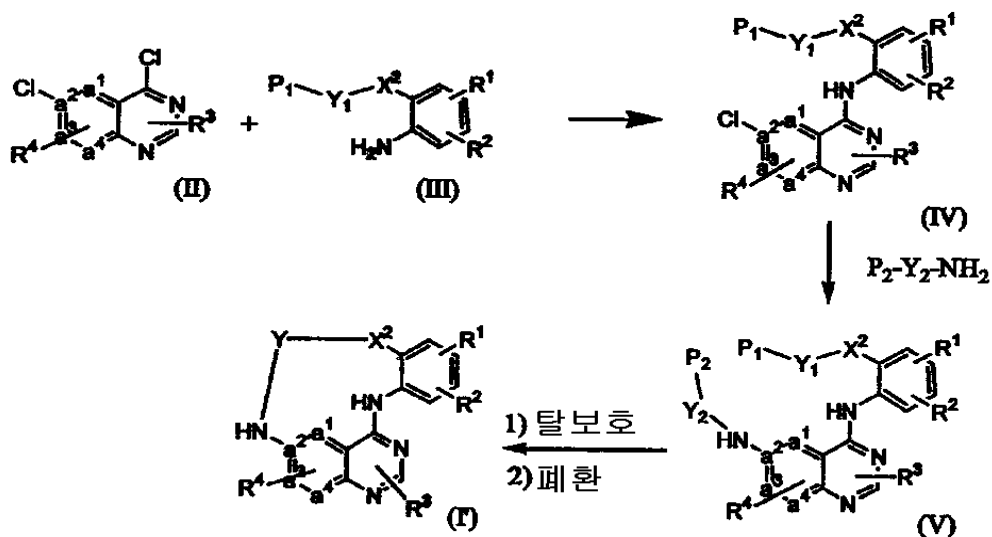
- [0120]  $R^{12}$ 는 수소,  $C_{1-4}$ 알킬- 또는  $C_{1-4}$ 알킬-옥시-카보닐-을 나타내며;
- [0121]  $R^{13}$ 은 수소 또는  $Het^{14}$ - $C_{1-4}$ 알킬, 특히, 모르폴리닐- $C_{1-4}$ 알킬을 나타내고;
- [0122]  $R^{14}$ 는 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬을 나타내며;
- [0123]  $R^{17}$ 은 수소,  $C_{1-4}$ 알킬-,  $Het^{21}$ - $C_{1-4}$ 알킬 또는  $C_{1-4}$ 알킬-옥시- $C_{1-4}$ 알킬을 나타내고; 특히  $R^{17}$ 은 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬을 나타내며;
- [0124]  $Het^1$ 은 아미노,  $C_{1-4}$ 알킬, 하이드록시- $C_{1-4}$ 알킬-, 페닐, 페닐- $C_{1-4}$ 알킬-,  $C_{1-4}$ 알킬-옥시- $C_{1-4}$ 알킬-, 모노- 또는 디( $C_{1-4}$ 알킬)아미노- 또는 아미노-카보닐-로 임의로 치환된 티아졸릴을 나타내고;
- [0125]  $Het^2$ 는 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 상기  $Het^2$ 는 하이드록시, 아미노 또는  $C_{1-4}$ 알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;
- [0126] 또 다른 실시형태에 있어서,  $Het^2$ 는  $C_{1-4}$ 알킬-, 바람직하게는 메틸로 임의로 치환된 모르폴리닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고;
- [0127]  $Het^{14}$ 는 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서 상기  $Het^{14}$ 는 하이드록시, 아미노 또는  $C_{1-4}$ 알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0128]  $Het^{16}$ 은 피페리디닐, 모르폴리닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내며;
- [0129]  $Het^{20}$ 은 피롤리디닐, 2-피롤리디닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고;
- [0130]  $Het^{21}$ 은 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 상기  $Het^{21}$ 은 하이드록시, 아미노 또는  $C_{1-4}$ 알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;
- [0131]  $Ar^4$ 는 시아노, 하이드록시-,  $C_{1-4}$ 알킬옥시 또는  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 페닐을 나타내고;
- [0132]  $Ar^5$ 는 시아노, 하이드록시,  $C_{1-4}$ 알킬옥시 또는  $C_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 페닐을 나타낸다.
- [0133] 또 다른 화합물 군은 이하의 1개 이상의 제한 조건이 적용되는 상기 화학식(I)의 화합물로 이루어진다:
- [0134] Z는 NH를 나타내고;
- [0135] Y는  $-C_{3-9}$ 알킬-,  $-C_{1-5}$ 알킬- $NR^{13}$ - $C_{1-5}$ 알킬-,  $-C_{1-5}$ 알킬-CO- $NR^{14}$ - $C_{1-5}$ 알킬-,  $-C_{1-6}$ 알킬-NH-CO- 또는 -CO-NH- $C_{1-6}$ 알킬-을 나타내며;
- [0136]  $X^1$ 은 직접 결합,  $-C_{1-2}$ 알킬-,  $-O-C_{1-2}$ 알킬-,  $-O-$ ,  $-O-CH_2-$  또는  $NR^{11}$ -을 나타내고;
- [0137]  $X^2$ 는 직접 결합,  $-O-$ ,  $-O-C_{1-2}$ 알킬-,  $NR^{12}$ ,  $NR^{12}$ - $C_{1-2}$ 알킬-,  $NR^{17}$ -CO-,  $NR^{17}$ -CO- $C_{1-2}$ 알킬- 또는  $Het^{20}$ - $C_{1-2}$ 알킬-을 나타내며;
- [0138]  $R^1$ 은 수소 또는 할로를 나타내고;
- [0139]  $R^2$ 는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시카보닐-,  $C_{1-4}$ 알킬옥시카보닐-,  $Het^{16}$ -카보닐- 또는  $Ar^5$ 를 나타내며; 특히  $R^2$ 는 수소 또는 할로를 나타내며;

- [0140]  $R^3$ 은 수소를 나타내고;
- [0141]  $R^4$ 는 수소, 하이드록시,  $C_{1-4}$ 알킬옥시-,  $Ar^4-C_{1-4}$ 알킬옥시를 나타내고, 또는  $R^4$ 는  $C_{1-4}$ 알킬옥시- 또는  $Het^2$ -로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬옥시를 나타내며;
- [0142]  $R^{11}$ 은 수소를 나타내며;
- [0143]  $R^{12}$ 는 수소,  $C_{1-4}$ 알킬- 또는  $C_{1-4}$ 알킬-옥시-카보닐-을 나타내고;
- [0144]  $R^{13}$ 은  $Het^{14}-C_{1-4}$ 알킬, 특히 수소 또는 모르폴리닐- $C_{1-4}$ 알킬을 나타내며;
- [0145]  $R^{14}$ 는 수소를 나타내고;
- [0146]  $R^{17}$ 은 수소를 나타내며;
- [0147]  $Het^2$ 는 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서 상기  $Het^2$ 는 하이드록시, 아미노 또는  $C_{1-4}$ 알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;
- [0148] 또 다른 실시형태에 있어서,  $Het^2$ 는  $C_{1-4}$ 알킬-, 바람직하게는 메틸로 임의로 치환된 모르폴리닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고;
- [0149]  $Het^{14}$ 는 모르폴리닐을 나타내며;
- [0150]  $Het^{16}$ 은 모르폴리닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고;
- [0151]  $Het^{20}$ 은 피롤리디닐 또는 피페리디닐을 나타내고;
- [0152]  $Ar^4$ 는 페닐을 나타내며;
- [0153]  $Ar^5$ 는 시아노로 임의로 치환된 페닐을 나타낸다.
- [0154] 화합물의 기타 특별한 기는 다음과 같다:
- [0155] -  $a^1-a^2=a^3-a^4$ 가  $N-C=CH-CH$ 를 나타내는 화학식(I)의 화합물;
- [0156] -  $a^1-a^2=a^3-a^4$ 가  $N-C=N-CH$ 를 나타내는 화학식(I)의 화합물;
- [0157] -  $a^1-a^2=a^3-a^4$ 가  $CH-C=N-CH$ 를 나타내는 화학식(I)의 화합물;
- [0158] -  $-X^1$ -이  $-O$ -를 나타내는 화학식(I)의 화합물;
- [0159] -  $-X^1$ -이  $-NR^{11}$ -, 특히  $-NH$ -를 나타내는 화학식(I)의 화합물;
- [0160] -  $X^2$ -가  $-NR^{17}-CO-C_{1-2}$ 알킬-, 특히  $-NH-CO-C_{1-2}$ 알킬-을 나타내는 화학식(I)의 화합물;
- [0161] -  $-X^2$ -가  $-NR^{12}-C_{1-2}$ 알킬, 특히  $-NH-C_{1-2}$ 알킬-을 나타내는 화학식(I)의 화합물;
- [0162] -  $-Y$ -가  $-C_{1-5}$ 알킬- $NR^{14}-CO-C_{1-5}$ 알킬-, 특히  $-C_{1-5}$ 알킬- $NH-CO-C_{1-5}$ 알킬-을 나타내는 화학식(I)의 화합물;
- [0163] -  $R^1$ 이 플루오로, 클로로 또는 브로모인 화학식(I)의 화합물;

- [0164] -  $R^2$ 가 플루오로, 클로로 또는 브로모인 화학식(I)의 화합물;
- [0165] -  $R^1$  및  $R^2$ 가 할로를 나타내는 화학식(I)의 화합물, 특히  $R^1$ 이 플루오로를 나타내고  $R^2$ 가 클로로를 나타내는 화학식(I)의 화합물;
- [0166] -  $R^2$ 가  $\text{Het}^1$ , 특히 메틸로 임의로 치환된 티아졸릴인 화학식(I)의 화합물;
- [0167] -  $R^2$ 가  $\text{C}_{2-6}$ 알킬닐-, 특히 에틸린인 화학식(I)의 화합물;
- [0168] -  $R^2$ 가  $\text{Ar}^5$ , 특히 시아노로 임의로 치환된 페닐인 화학식(I)의 화합물;
- [0169] -  $R^3$ 이 시아노인 화학식(I)의 화합물;
- [0170] -  $R^4$ 가 메톡시이고, 상기 메톡시가 화학식(I)의 구조의 7번 위치에 있는 화학식(I)의 화합물;
- [0171] -  $R^4$ 가  $\text{C}_{1-4}$ 알킬옥시- 또는  $\text{Het}^2$ -로부터 선택된 1개의 치환기로 치환된  $\text{C}_{1-4}$ 알킬옥시, 특히 모르폴리닐로 치환된 프로필옥시인 화학식(I)의 화합물;
- [0172] -  $R^{12}$ 가 수소 또는  $\text{C}_{1-4}$ 알킬-, 특히 메틸이거나, 또는  $R^{12}$ 가  $\text{C}_{1-4}$ 알킬-옥시-카보닐-, 특히 t-부틸-옥시-카보닐-인 화학식(I)의 화합물;
- [0173] -  $\text{Het}^2$ 가  $\text{C}_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 모르폴리닐, 바람직하게는, 화학식(I)의 화합물의 나머지에 질소원자를 통해서 부착된 모르폴리닐을 나타내는 화학식(I)의 화합물;
- [0174] -  $\text{Het}^3$ 이  $\text{C}_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 모르폴리닐, 바람직하게는, 화학식(I)의 화합물의 나머지에 질소원자를 통해서 부착된 모르폴리닐을 나타내는 화학식(I)의 화합물;
- [0175] -  $\text{Het}^{12}$ 가  $\text{C}_{1-4}$ 알킬로 임의로 치환된 모르폴리닐, 바람직하게는, 화학식(I)의 화합물의 나머지에 질소원자를 통해서 부착된 모르폴리닐을 나타내는 화학식(I)의 화합물.
- [0176] 본 발명의 또 다른 실시형태에 있어서,  $R^1$  치환기는 화학식(I)의 구조의 4'번 위치,  $R^2$  치환기는 5'번 위치, 그리고,  $R^3$  치환기는 2번 위치, 계속해서  $R^4$  치환기는 6번 위치에 있다. 본 발명에 의한 화합물의 특정 군은 아닐린 분획이 5'번 위치에서  $R^2$ 치환기로, 4'번 위치에  $R^1$  치환기로 치환되어 있는 경우, 그리고, 상기  $R^1$ 치환기가 할로, 특히 플루오로를 나타내고, 상기  $R^2$ 치환기가 할로,  $\text{C}_{1-4}$ 알킬옥시카보닐-,  $\text{Het}^{16}$ -카보닐-, 하이드록시카보닐-, 시아노 또는 Ar인 경우; 특히 상기  $R^2$ 가 클로로, 브로모, 메톡시카보닐, 피롤리디노카보닐, 모르폴리노-카보닐, 하이드록시카보닐, 시아노 또는 페닐로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물이다.
- [0177] 본 발명의 화합물은 유기 화학 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상 사용하는 몇몇 표준 합성 방법의 어느 것, 예를 들면, 이하의 문헌에 기재된 것에 의해서도 제조될 수 있다; "Heterocyclic Compounds" - Vol.24 (part4) p 261-304 Fused pyrimidines, Wiley-Interscience; Chem. Pharm. Bull., Vol 41 (2) 362-368(1993); J. Chem. Soc., Perldn Trans. 1, 2001, 130-137.
- [0178] 간략하게는,  $-X^1$ 이  $-\text{NH}-$ 인 화학식(I)의 화합물에 대해서는, 상기 화합물은 일반적으로 화학식(II)의 4-클로로-6-플루오로-피리도피리미딘 또는 4,6-디클로로-피리도피리미딘을 프로판-2-올, 1-부탄올, 아세트니트릴 등의 적절한 극성 용매 중에서 승온하(60 내지 90℃ 또는 환류 온도)에서 적절한 아닐린(III)과 트리에틸아민, N-에틸-N-(1-메틸에틸)-2-프로판아민(DIPEA) 등의 염기 또는  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  등의 무기 염기를 이용해서 반응시킴으로써

제조된다. 이와 같이 해서 얻어진 아닐리노피리도피리미딘(IV)을 또 다른 단계에 있어서 화학식(VII)의 적절한 아민에 의해 치환함으로써 화학식(VIII)의 중간체(intermediate)를 얻는다. 이 제 2치환반응은 공지의 반응조건, 예를 들면, 승온하(70 내지 100℃)에, 임의로 프로판-2-올, 1-부탄올 또는 DMSO 등의 적절한 용매 중에서 트리에틸아민, N-에틸-N-(1-메틸에틸)-2-프로판아민(DIPEA) 등의 염기의 존재하에 반응물을 교반함으로써 수행된다. 본 발명에 의한 화합물은 최후로 공지의 조건을 이용해서 탈보호 및 폐환(ring closure) 후에 얻어진다. 폐환은 전형적으로 하이드록시벤조트리아졸(HOBt)의 유무 중에서, 예를 들면, 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(DCC), N,N'-카보닐디이미다졸(CDI), POCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, 황 염소불화물(SO<sub>2</sub>ClF) 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(EDCI) 등의 커플링제의 존재하에 수행된다.

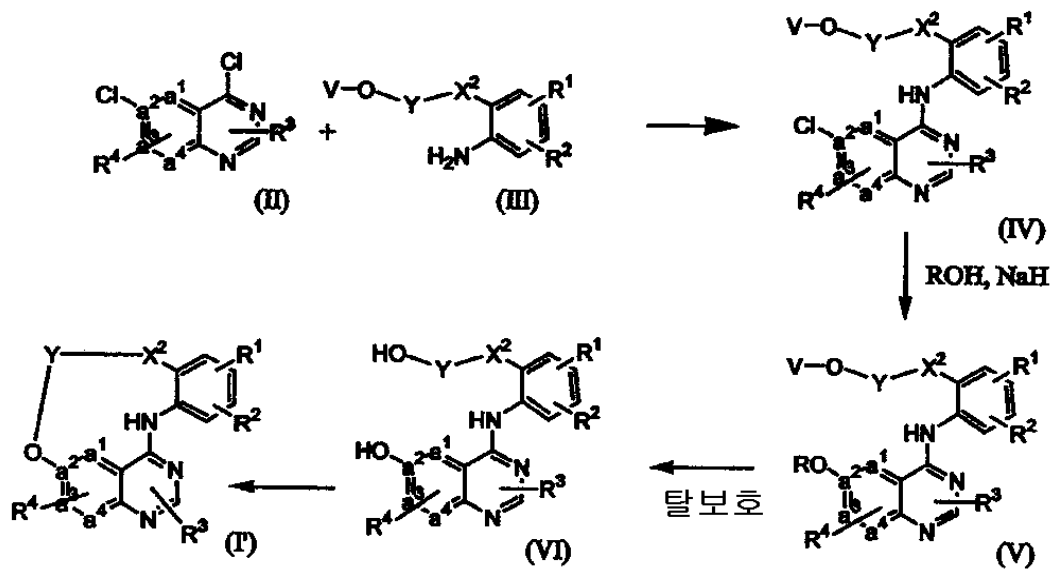
# 반응식 0



식 중, P<sub>1</sub> 및 P<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 반응시 이들이 부착되는 Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> 치환기 각각과 함께 생성되는 예를 들면, 1차 또는 2차 아민, 하이드록시 또는 하이드록시카보닐 또는 할로(Cl, Br 또는 I) 등의 임의로 보호된 작용기를 나타내고, 2개의 Y기는 앞에서 화학식(I)에 대해 정의된 것과 마찬가지로이다. X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 앞에서 화학식(I)에 대해 정의된 것과 마찬가지로이다.

본 명세서의 설명의 실험 부분에 더욱 예시되어 있는 바와 같이, X<sup>1</sup>이 -O-를 나타내는 화학식(I)의 화합물(이하 화학식(I')의 화합물이라고도 칭함)은 공지의 4-클로로-6-클로로피리도피리미딘(II)을 적절한 아닐린(III)과 커플링시켜 이하의 반응식 3 내지 7에 따라 제조될 수 있고, 이에 따라 중간체 화합물(IV)이 얻어진다. 6-클로로기와 벤질옥사이드, 메톡사이드, 2-트리메틸실릴에탄올 등의 적절한 알콕사이드와의 공지의 조건하에서의 치환은 탈보호시 각각 촉매 수소첨가, TMSCl, Na<sub>2</sub>S, TFA, 화학식(VI)의 소망의 미츠노부 전구체(Mitsunobu precursor)를 부여한다(반응식 1). 다음에 미츠노부 조건하에서의 폐환은 목적으로 하는 화합물(I')을 부여한다.

[0183] 반응식 1

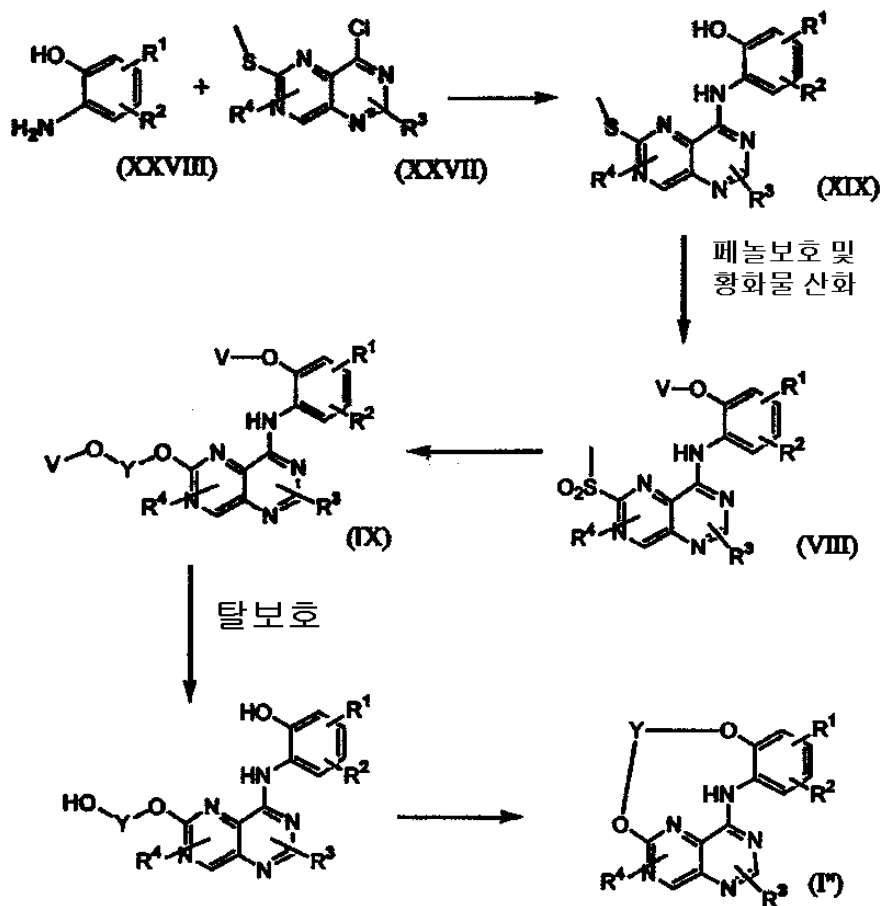


[0184]

[0185] 반응식 중, V = 수소, 또는 예를 들면, 메틸카보닐, t-부틸, 메틸, 에틸, 벤질 또는 트리알킬실릴기 등의 보호기; R은 벤질 또는 메틸을 나타내고; a<sup>1</sup>-a<sup>2</sup>=a<sup>3</sup>-a<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 앞에서 화학식(I)에 대해 정의된 것과 마찬가지이다.

[0186] X<sup>2</sup>가 -O-이고, a<sup>1</sup>-a<sup>2</sup>=a<sup>3</sup>-a<sup>4</sup>가 N=C=N-C를 나타내는 이들 화학식(I')의 화합물은 공지의 8-클로로-2(메틸티오)-피리미도[5,4-d]피리미딘(XXVII)을 화학식(XXVIII)의 2-아미노페놀유도체와 커플링시켜 화학식(XXIX)의 중간체 화합물을 얻는다. 이어서, 페놀의 탈보호 및 메틸티오의 산화 후에, 화학식(VIII)의 피리도피리미딘은 적절한 알콕사이드를 이용해서 화학식(IX)의 중간체로 변환된다. 후속의 탈보호화 후 미츠노부 조건하의 폐환에 의해 목적으로 하는 화학식(I'')의 화합물이 얻어진다.

[0187] 반응식 2



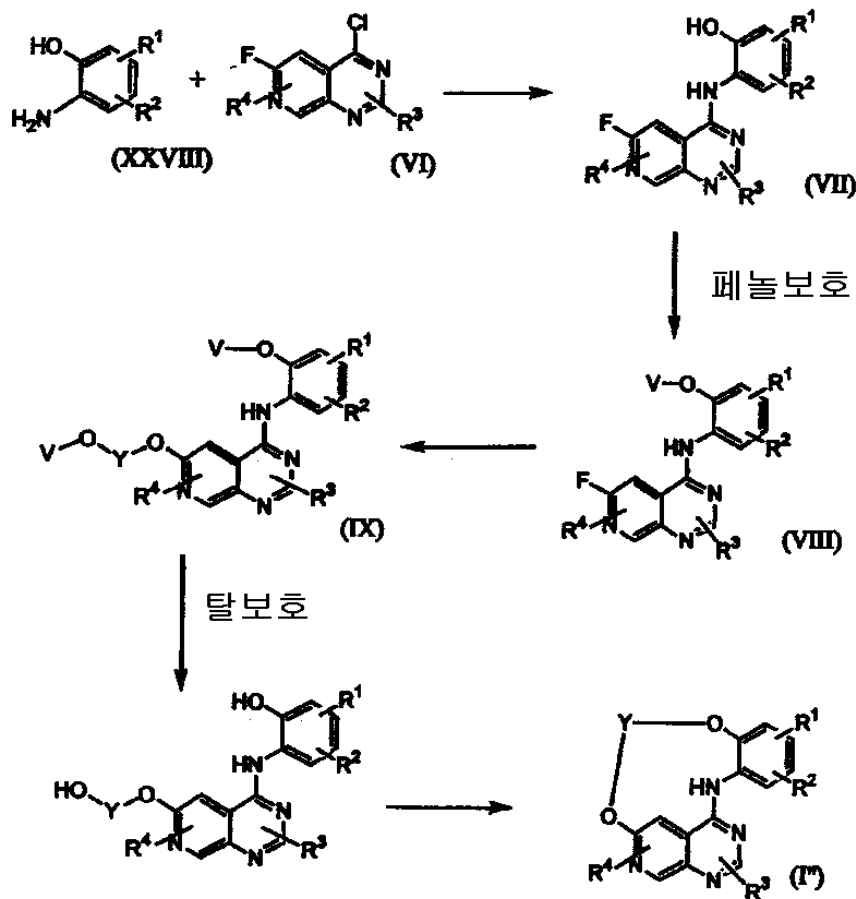
[0188]

[0189] 반응식 중, V = 수소, 또는 예를 들면, 메틸카보닐, t-부틸, 메틸, 에틸, 벤질 또는 트리알킬실릴기 등의 보호기; R은 벤질 또는 메틸을 나타내고;  $a^1-a^2=a^3-a^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 앞에서 화학식(I)에 대해 정의된 것과 마찬가지로이다.

[0190]

$X^2$ 가 -O-이고,  $a^1-a^2=a^3-a^4$ 가 C-C=C-N을 나타내는 이들 화학식(I')의 화합물은 공지의 4-클로로-6-플루오로피리도피리미딘(II)을 화학식(XXVIII)의 2-아미노페놀유도체와 커플링시켜 화학식(VII)의 중간체 화합물을 얻는다. 이어서, 페놀의 탈보호 후, 화학식(VIII)의 피리도피리미딘은 적절한 알콕사이드를 이용해서 화학식(IX)의 중간체로 변환된다. 후속의 탈보호 후 미츠노부 조건하의 폐환에 의해 목적으로 하는 화학식(I'')의 화합물이 얻어진다.

[0191] 반응식 3



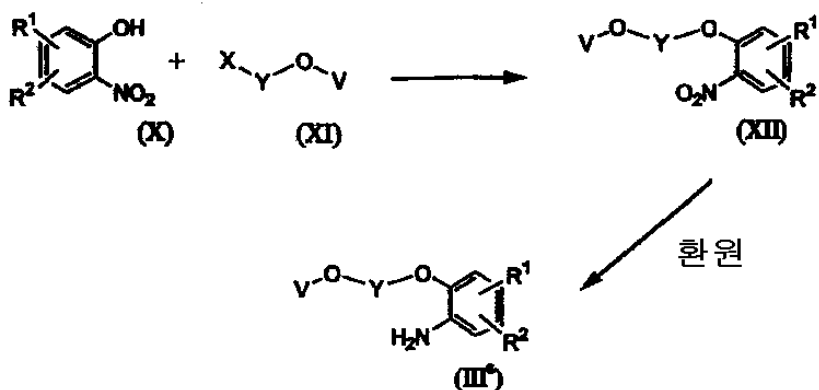
[0192]

[0193] 반응식 중, V = 수소, 또는 예를 들면, 메틸카보닐, t-부틸, 메틸, 에틸, 벤질 또는 트리알킬실릴기 등의 보호기이고; Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 화학식(I)에 대해 정의된 것과 마찬가지이다.

[0194]

X<sup>2</sup>가 -O-를 나타내는 이들 화학식(I)의 화합물에 대해서는, 화학식(III<sup>a</sup>)의 적절한 치환된 아닐린은 일반적으로 시판중인 니트로-페놀(X)과 α, ω-보호된 할로겐화 알코올(XI)로부터 반응불활성 용매, 예를 들면, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 존재 하 디메틸아세트아마이드(DMA)를 이용하는 알칼리 조건하에서 제조된다. 얻어지는 니트로-페닐 유도체(XII)는 계속해서 예를 들면, 철/아세트산을 이용하는 표준 조건하에서 환원되어 화학식(III<sup>a</sup>)의 치환된 아닐린이 얻어진다(반응식 4).

[0195] 반응식 4



[0196]

[0197] 상기 반응식 중, X는 예를 들면, Cl, Br 및 I 등의 할로젠을 나타내고;

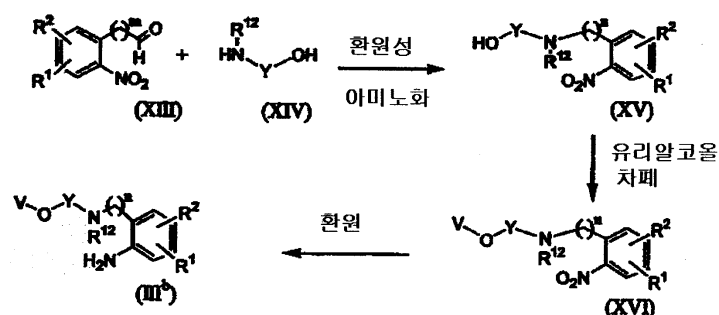
[0198] V는 예를 들면, 메틸카보닐 등의 보호기를 나타냄.

[0199]  $X^2$ 가  $-NR^{12}-$  또는  $-NR^{12}-C_{1-2}$ 알킬-을 나타내는 화합물에 대해서, 화학식(III<sup>b</sup>)의 적절한 치환된 아닐린은 일반적으로 시판의 2-니트로-벤즈알데하이드(XIII)와 아민 치환 알코올(XIV)로부터 표준 조건, 예를 들면, 용매로서의 에탄올 중, 환원제로서  $NaBH_4$  및 티탄(iv) 이소프로폭사이드를 이용해서 환원성 아미노화함으로써 제 1단계에서 화학식(XV)의 니트로-벤질아민을 얻는다.

[0200] 다음에, 1차 유리 알코올은 공지의 절차를 이용해서, 예를 들면, 피리딘의 존재하에 아세트산 무수물에 의한 에스테르화 반응을 이용해서 보호된다.

[0201] 이와 같이 해서 얻어진 화학식(XVI)의 중간체는 계속해서 예를 들어 철/아세트산을 이용한 표준 조건에 따라 환원해서 화학식(III<sup>b</sup>)의 치환된 아닐린을 얻는다(반응식 5).

[0202] 반응식 5



[0203] 상기 반응식 중, V는 예를 들면 메틸카보닐 등의 보호기를 나타내고,

[0205] m=0 또는 1, 그리고 n=1 또는 2.

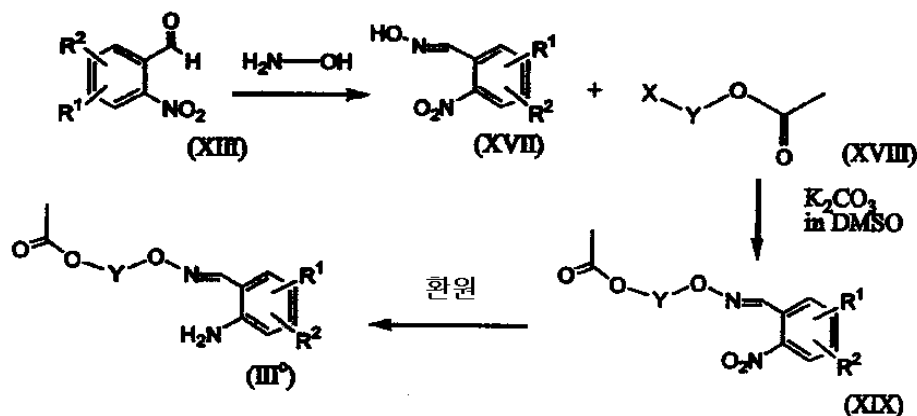
[0206]  $X^2$ 가  $-O-N=CH-$ 인 이들 화합물에 대해서, 화학식(III<sup>c</sup>)의 적절한 치환된 아닐린은 일반적으로 반응식 5에 따라 제조된다.

[0207] 제 1단계에서, 공지의 2-니트로-벤즈알데하이드(XIII)는 예를 들어 하이드록실아민에 의한 공지의 축합반응을 이용해서 대응하는 옥심(XVII)으로 변환된다.

[0208] 다음에, 상기 화학식(XVII)의 옥심은, 예를 들면, DMSO 중  $K_2CO_3$ 를 이용하는 알칼리 조건하에서 할로겐화 알킬아세이트 또는 THF 중의 TBDMS 또는 TBDPS와 같은 보다 강한 실릴 보호기와 반응시켜서, 예를 들면, 철/아세트산에 의해 니트로기를 환원함으로써, 화학식(III<sup>c</sup>)의 적절한 치환된 아닐린이 생성된다.



[0209] 반응식 6



[0210]

[0211] 상기 반응식 중, X는 예를 들면, Cl, Br 또는 I 등의 할로젠임

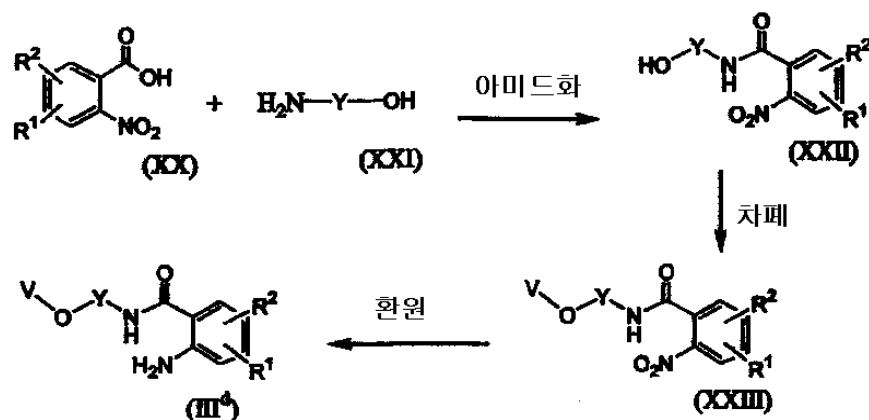
[0212]  $X^2$ 가 직접 결합을 나타내고 Y가  $C_{1-6}$ 알킬-NH-CO-를 나타내는 이들 화합물에 대해서, 화학식(III<sup>d</sup>)의 적절한 치환된 아닐린은 일반적으로 반응식 7에 따라 제조된다.

[0213] 제 1단계에서, 공지의 2-니트로-벤조산(XX)은 공지의 조건을 이용해서, 예를 들면 1,1'-카보닐비스-1H-이미다졸의 존재하에  $CH_2Cl_2$ 중의 (XX)의 혼합물에 적하되는 화학식(XXI)의 하이드록실화 아민을 이용해서 화학식(XXII)의 중간체로 아미드화된다.

[0214] 다음에, 1차 유리 알코올은 공지의 방법을 이용해서, 예를 들면, 피리딘 중의 아세트산 무수물에 의한 에스테르화 반응을 이용해서 보호된다.

[0215] 이와 같이 해서 얻어진 화학식(XXIII)의 중간체는 계속해서 예를 들면, 철/아세트산을 이용하는 표준 조건에 따라 환원되어 화학식(III<sup>d</sup>)의 치환된 아닐린이 얻어진다.

[0216] 반응식 7



[0217]

[0218] 상기 반응식 중, V는 예를 들면 메틸카보닐 등의 보호기를 나타냄.

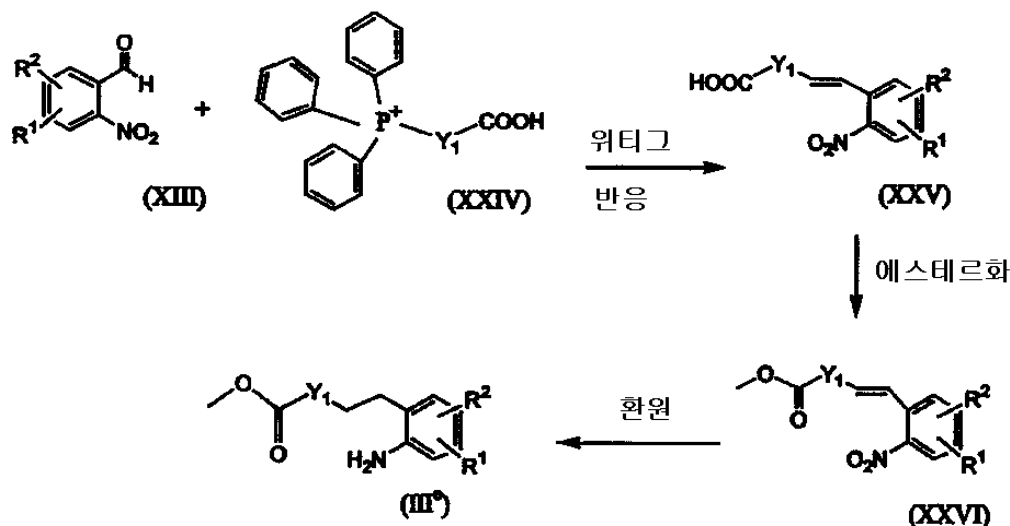
[0219]  $X^2$ 가 직접 결합을 나타내는 화합물에 대해서, 화학식(III<sup>e</sup>)의 적절한 치환된 아닐린은 일반적으로 반응식 7에 따라 제조된다.

[0220] 제 1단계에서, 공지의 2-니트로-벤즈알데하이드(XIII)는 공지의 조건하에, 예를 들면 화학식(XXIV)의 적절한 포스포늄염에 의한 위티그 반응(Wittig Reaction)을 이용해서 화학식(XXV)의 중간체로 알켄화된다.

[0221] 표준 조건하, 예를 들면, 산성 조건하에 에탄올을 이용해서 유리 카복실산의 에스테르화한 후에, 화학식(XXVI)

의 중간체는 환원되어 화학식(III<sup>e</sup>)의 소망의 치환된 아닐린이 얻어진다.

[0222] 반응식 8



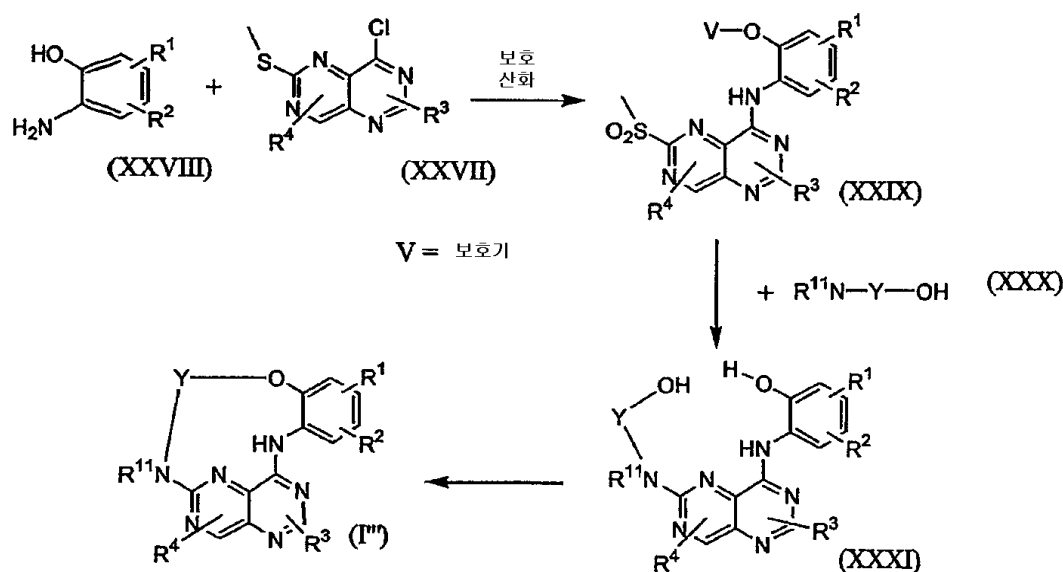
[0223]

[0224] 상기 반응식 중, Y<sub>1</sub>은 C<sub>1-7</sub>알킬을 나타냄.

[0225] 설명의 실험 부분에서 더욱 예시된 바와 같이, -X<sup>1</sup>-가 -NR<sup>11</sup>-이고 a<sup>1</sup>-a<sup>2</sup>=a<sup>3</sup>-a<sup>4</sup>가 N-CH=N-CH인 화학식(I)의 화합물 군(이하 화학식(I''))의 화합물이라고도 칭함)은 일반적으로, 이하의 반응식(반응식 9)를 이용해서 제조된다. 상기 화합물은 공지의 8-클로로-2(메틸티오)-피리미도[5,4-d]피리미딘을 화학식(XXVII)의 2-아미노페놀유도체와 커플링시켜 화학식(XXIX)의 중간체 화합물을 얻는다.

[0226] 다음에, 화학식(XXIX)의 피리미도[5,4-d]피리미딘은 공지의 조건하에서 아미노화 알코올(XXX)을 이용해서 아미노화하고 나서 미즈노부 조건하에서 폐환하여 목적으로 하는 화학식(I'')의 화합물을 얻는다.

[0227] 반응식 9



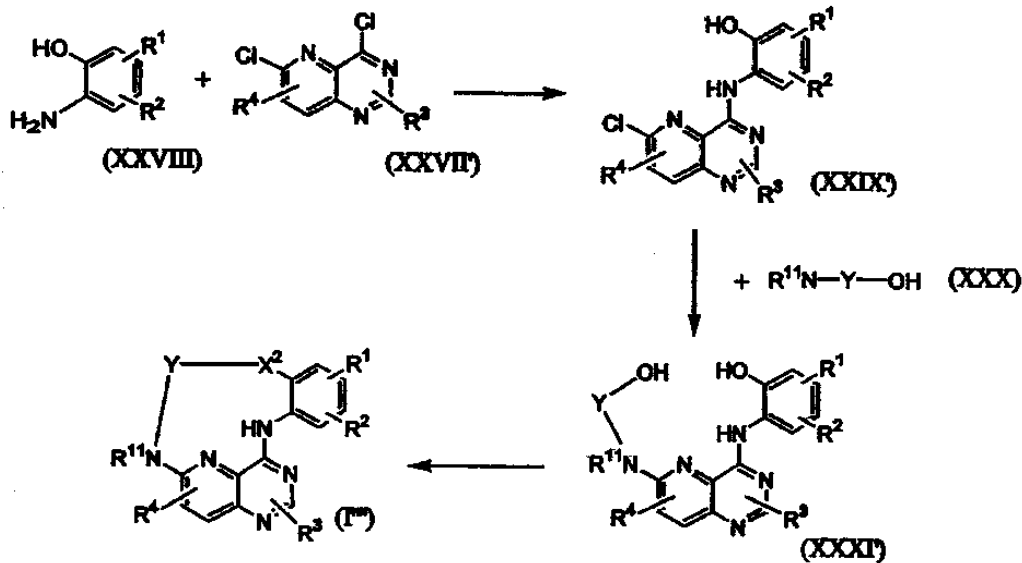
[0228]

[0229] 또는, -X<sup>1</sup>-가 -NR<sup>11</sup>-이고 a<sup>1</sup>-a<sup>2</sup>=a<sup>3</sup>-a<sup>4</sup>가 N-CH=CH-CH인 화학식(I)의 화합물에 대해서는, 이 화합물은 공지의 4,6-디클로로-(XXVII')를 화학식(XXVIII')의 2-아미노페놀유도체와 커플링시켜 화학식(XXIX')의 중간체 화합물을 얻

는다.

[0230] 다음에, 화학식(XXIX')의 피리도[3,2-d]피리미딘은 공지의 조건하에서 아미노화 알코올(XXX)을 이용해서 아미노화하고 나서 미츠노부 조건하에서 폐환하여 목적으로 하는 화학식(I'')의 화합물을 얻는다(반응식 10).

[0231] 반응식 10



[0232]

[0233] 필요시, 이하의 또 다른 단계들 중의 하나 이상을 임의의 순서로 행할 수 있다.

[0234] (i) 임의의 남아 있는 보호기(들)를 제거하는 단계;

[0235] (ii) 화학식(I)의 화합물 또는 그의 보호된 형태를 더욱 화학식(I)의 화합물 또는 그의 보호된 형태로 변환하는 단계;

[0236] (iii) 화학식(I)의 화합물 또는 그의 보호된 형태를 화학식(I)의 화합물 또는 그의 보호된 형태의 N-산화물, 염, 4차 아민 또는 용매화물로 변환하는 단계;

[0237] (iv) 화학식(I)의 화합물 또는 그의 보호된 형태의 N-산화물, 염, 4차 아민 또는 용매화물을 화학식(I)의 화합물 또는 그의 보호된 형태로 변환하는 단계;

[0238] (v) 화학식(I)의 화합물 또는 그의 보호된 형태의 N-산화물, 염, 4차 아민 또는 용매화물을 화학식(I)의 화합물 또는 그의 보호된 형태의 또 다른 N-산화물, 약제학적으로 허용가능한 부가 염, 4차 아민 또는 용매화물로 변환하는 단계;

[0239] (vi) 화학식(I)의 화합물이 (R) 및 (S) 거울상 이성질체의 혼합물로서 얻어지는 경우, 이 혼합물을 분할함으로써 소량의 거울상 이성질체를 얻는 단계.

[0240] 화학식(I)의 화합물, 그의 N-산화물, 부가염, 4차 아민 및 입체 화학적 이성질체는 당업계에 공지된 절차를 이용해서 본 발명에 의한 또 다른 화합물로 변환될 수 있다.

[0241] 당업계에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기 과정에 있어서 중간체 화합물의 작용기는 보호기에 의해 블록화될 필요가 있을 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0242] 보호하기를 원하는 작용기는 하이드록시, 아미노 및 카복실산을 포함한다. 하이드록시에 대한 적절한 보호기는 트리알킬실릴기(예를 들면, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 벤질 및 테트라하이드로피라닐을 포함한다. 아미노에 대한 적절한 보호기는 tert-부틸옥시카보닐 또는 벤질옥시카보닐을 포함한다. 카복실기에 대한 적절한 보호기는 C<sub>(1-6)</sub> 알킬 또는 벤질 에스테르를 포함한다.

[0243] 작용기의 보호 및 탈보호는 반응 단계 전 또는 후에 일어날 수 있다.

[0244] 또한, 화학식(I)의 화합물 중의 N-원자는 예를 들면, 2-프로판올, 테트라하이드로퓨란 또는 디메틸포름아마이드 등의 적절한 용매 중에서  $\text{CH}_3\text{-I}$ 를 이용하는 당업계에 공지된 방법에 의해 메실화될 수 있다.

[0245] 화학식(I)의 화합물은 몇몇 예가 이하에 언급되어 있는 이하의 당업계에 공지되어 있는 작용기 변환 절차 후에 서로 변환될 수 있다.

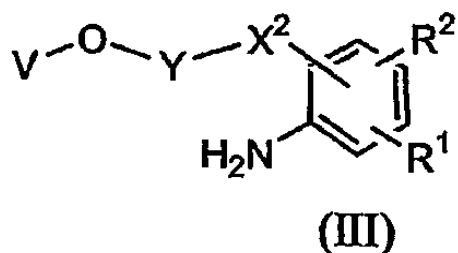
[0246] 화학식(I)의 화합물은 3가 질소를 N-산화물 형태로 변환하는 이하의 당업계에 공지된 절차 후에 대응하는 N-산화물 형태로 변환될 수도 있다. 상기 N-산화 반응은 일반적으로 화학식(I)의 출발물질을 3-페닐-2-(페닐설폰닐)옥사지리딘과 또는 적절한 유기 혹은 무기 과산화물과 반응시킴으로써 수행될 수 있다. 적절한 무기 과산화물은 예를 들면, 과산화 수소, 예를 들어 과산화 나트륨, 과산화 칼륨 등의 알칼리 금속 혹은 알칼리 토금속 과산화물을 포함하고; 적절한 유기 과산화물은 예를 들어 3-클로로벤젠카보퍼옥소산 등의 벤젠카보퍼옥소산 혹은 할로 치환 벤젠카보퍼옥소산, 예를 들어 퍼옥소아세트산 등의 퍼옥소알칸산, t-부틸 하이드로퍼옥사이드 등의 알킬하이드로퍼옥사이드류를 포함한다. 적절한 용매로서는 예를 들면, 물, 예를 들어 에탄올 등의 저급 알칸올, 예를 들어 톨루엔 등의 탄화수소류, 예를 들어 2-부탄 등의 케톤류, 예를 들어 디클로로메탄 등의 할로겐화 탄화수소류, 및 이들 용매의 혼합물 등이 있다.

[0247] 화학식(I)의 화합물의 순수 입체화학적 이성질체는 당업계에 공지된 절차에 의해 얻어질 수 있다. 부분입체 이성질체는 예를 들면 향류 분배, 액체 크로마토그래피 등의 선택적 결정화 및 크로마토그래피 기술과 같은 물리적 방법에 의해 분리될 수 있다.

[0248] 본 발명에 있어서의 화학식(I)의 화합물의 일부 및 중간체의 일부는 비대칭 탄소원자를 포함할 수 있다. 상기 화합물 및 상기 중간체의 순수 입체화학적 이성질체는 당업계에 공지된 절차에 의해 얻어질 수 있다. 예를 들어, 부분입체 이성질체는 예를 들면 향류 분배, 액체 크로마토그래피 등의 선택적 결정화 및 크로마토그래피 기술과 같은 물리적 방법에 의해 분리될 수 있다. 거울상 이성질체는 먼저 예를 들면 키랄 산 등의 적절한 분할제에 의해 라세미 혼합물을 부분입체 이성질체 염 또는 화합물의 혼합물로 변환시키고; 이어서 예를 들면 액체 크로마토그래피 방법 등의 선택적 결정화 또는 크로마토그래피 기술에 의해 부분입체 이성질체 염 또는 화합물의 상기 혼합물을 물리적으로 분리하고; 최후로 상기 분리된 부분입체 이성질체 염 또는 화합물을 대응하는 거울상 이성질체로 변환시킴으로써, 상기 라세미 혼합물로부터 얻어질 수 있다. 순수 입체화학적 이성질체도 중간 반응이 입체 특이적으로 일어나는 조건하에 적절한 중간체 및 출발물질의 순수 입체화학적 이성질체로부터 얻어질 수 있다.

[0249] 화학식(I)의 화합물 및 중간체의 거울상 이성질체를 분리하는 또 다른 방법은 액체 크로마토그래피, 특히 거울상 정지상을 이용하는 액체 크로마토그래피를 포함한다.

[0250] 상기 언급한 반응절차에서 이용된 바와 같은 몇몇 중간체 및 출발물질은 공지의 화합물이며, 또한 시판되는 것을 입수할 수 있고, 또한 공지의 절차에 따라 제조될 수 있다. 그러나, 예를 들면, 화학식(I)의 화합물의 합성시, 본 발명은 더욱 하기 화학식(III)의 중간체, 그의 약제학적으로 허용가능한 부가염 및 입체화학적 이성질체를 제공한다:



[0251]

[0252] 식 중, V는 수소 또는 바람직하게는, 메틸카보닐, t-부틸, 메틸, 에틸, 벤질 또는 트리알킬실릴기 등의 보호기로 이루어진 군으로부터 선택된 보호기를 나타내고;

[0253] Y는  $-\text{C}_{3-9}\text{알킬}-$ ,  $-\text{C}_{3-9}\text{알케닐}-$ ,  $-\text{C}_{1-5}\text{알킬}-\text{옥시}-\text{C}_{1-5}\text{알킬}-$ ,  $-\text{C}_{1-5}\text{알킬}-\text{NR}^{13}-\text{C}_{1-5}\text{알킬}-$ ,  $-\text{C}_{1-5}\text{알킬}-\text{NR}^{14}-\text{CO}-\text{C}_{1-5}\text{알킬}-$ ,

$-C_{1-5}$ 알킬-CO-NR<sup>15</sup>-C<sub>1-5</sub>알킬-,  $-C_{1-6}$ 알킬-CO-NH-,  $-C_{1-6}$ 알킬-NH-CO-,  $-C_{1-7}$ 알킬-CO-,  $C_{1-6}$ 알킬-CO-C<sub>1-6</sub>알킬을 나타내며;

[0254] X<sup>2</sup>는 직접 결합, O, -O-C<sub>1-2</sub>알킬-, CO-, -CO-C<sub>1-2</sub>알킬-, NR<sup>12</sup>, NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub>알킬-, -CH<sub>2</sub>-, -O-N=CH- 또는 C<sub>1-2</sub>알킬을 나타내고;

[0255] R<sup>1</sup>은 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, 포밀, C<sub>1-6</sub>알콕시-, C<sub>1-6</sub>알킬-, 할로로 치환된 C<sub>1-6</sub>알콕시-, 하이드록시 또는 할로로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내며;

[0256] R<sup>2</sup>는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, 하이드록시카보닐-, Het<sup>16</sup>-카보닐-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시카보닐-, C<sub>1-4</sub>알킬카보닐-, 아미노카보닐-, 모노- 또는 디(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노카보닐-, Het<sup>1</sup>, 포밀, C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>2-6</sub>알킬-, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬-, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬옥시-, C<sub>1-6</sub>알콕시-, Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup>-옥시-, 디하이드록시보란, 할로로 치환된 C<sub>1-6</sub>알콕시-, 할로, 하이드록시 또는 NR<sup>5,6</sup>으로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬이 하이드록시 또는 C<sub>1-4</sub>알킬-옥시-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되어 있는 C<sub>1-4</sub>알킬카보닐-을 나타내고;

[0257] R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-4</sub>알킬로부터 선택되며;

[0258] R<sup>12</sup>는 수소, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬-옥시-카보닐-, Het<sup>17</sup>, Het<sup>18</sup>-C<sub>1-4</sub>알킬-, Het<sup>19</sup>-C<sub>1-4</sub>알킬아미노카보닐-로 임의로 치환된 C<sub>2-4</sub>알킬카보닐-, C<sub>2-4</sub>알킬설포닐-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬-, 또는 수소, 하이드록시, 아미노 혹은 C<sub>1-4</sub>알킬옥시-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐을 나타내며;

[0259] R<sup>13</sup>은 수소, C<sub>1-4</sub>알킬, Het<sup>13</sup>, Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub>알킬-, 또는 수소, 하이드록시, 아미노 혹은 C<sub>1-4</sub>알킬옥시-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐을 나타내고;

[0260] R<sup>14</sup> 및 R<sup>15</sup>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1-4</sub>알킬, Het<sup>15</sup>-C<sub>1-4</sub>알킬- 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택되며;

[0261] Het<sup>1</sup>은 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 퓨라닐, 피라졸릴, 디옥솔라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, Het<sup>1</sup>은 아미노, C<sub>1-4</sub>알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, 페닐, 페닐-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬-옥시-C<sub>1-4</sub>알킬- 모노- 또는 디(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노- 혹은 아미노-카보닐-로 임의로 치환되고;

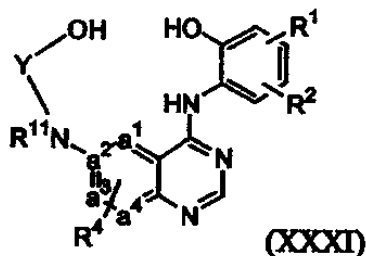
[0262] Het<sup>13</sup>은 피롤리디닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, 상기 복소환은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0263] Het<sup>14</sup>는 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, 상기 복소환은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;

[0264] Het<sup>15</sup>는 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, 상기 복소환은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0265] Het<sup>16</sup>은 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 1,3,2-디옥사보롤란 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 상기 복소환은 C<sub>1-4</sub>알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;

- [0266] Het<sup>17</sup>은 피롤리딘일 또는 피페리딘일로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, 상기 복소환은 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0267] Het<sup>18</sup> 및 Het<sup>19</sup>는 각각 독립적으로 모르폴리닐, 피롤리딘일, 피페라지닐 또는 피페리딘일로부터 선택된 복소환을 나타내고, 여기서, 상기 Het<sup>18</sup> 및 Het<sup>19</sup>는 C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시C<sub>1-4</sub>알킬 또는 폴리하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;
- [0268] Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Ar<sup>3</sup>, Ar<sup>4</sup> 및 Ar<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 시아노, C<sub>1-4</sub>알킬설폰닐-, C<sub>1-4</sub>알킬설폰닐아미노-, 아미노설폰닐아미노-, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬, 아미노설폰닐-, 하이드록시-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시- 또는 C<sub>1-4</sub>알킬로 임의로 치환된 페닐을 나타낸다.
- [0269] 특히, 화학식(III)의 중간체는 이하의 1개 이상의 제한조건이 적용된다;
- [0270] i) Y는 -C<sub>3-9</sub>알킬-, -C<sub>1-5</sub>알킬-옥시-C<sub>1-5</sub>알킬-, -C<sub>1-5</sub>알킬-NR<sup>13</sup>-C<sub>1-5</sub>알킬-, -C<sub>1-6</sub>알킬-NH-CO-를 나타내고;
- [0271] ii) X<sup>2</sup>는 직접 결합, O, -O-C<sub>1-2</sub>알킬-, NR<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>-C<sub>1-2</sub>알킬-, -CH<sub>2</sub>-, O-N=CH- 또는 C<sub>1-2</sub>알킬을 나타내고;
- [0272] iii) R<sup>1</sup>은 수소, 시아노, 할로 또는 하이드록시, 바람직하게는, 할로를 나타내고;
- [0273] iv) R<sup>2</sup>는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, 하이드록시카보닐-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시카보닐-, Het<sup>16</sup>-카보닐-, C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>2-6</sub>알킬닐-, Ar<sup>5</sup> 또는 Het<sup>1</sup>을 나타낸다;
- [0274] 또 다른 실시형태에 있어서, R<sup>2</sup>는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, C<sub>2-6</sub>알킬닐- 또는 Het<sup>1</sup>를 나타내고; 특히 R<sup>2</sup>는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시, 또는 Ar<sup>5</sup>를 나타내며;
- [0275] v) R<sup>12</sup>는 수소, C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시카보닐을 나타내고;
- [0276] vi) R<sup>13</sup>은 Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub>알킬, 특히 모르폴리닐-C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내며;
- [0277] vii) Het<sup>1</sup>은 아미노, C<sub>1-4</sub>알킬, 하이드록시-C<sub>1-4</sub>알킬-, 페닐, 페닐-C<sub>1-4</sub>알킬-, C<sub>1-4</sub>알킬-옥시-C<sub>1-4</sub>알킬-, 모노- 또는 디(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노- 또는 아미노-카보닐-로 임의로 치환된 티아졸릴을 나타내고;
- [0278] viii) Het<sup>16</sup>은 피페리딘일 또는 피롤리딘일로부터 선택된 복소환을 나타낸다.
- [0279] 본 발명의 다른 목적은 예를 들어 화학식(I)의 화합물 등의 거대분자 키나제 저해제의 합성에 있어서 화학식(III)의 중간체의 이용을 제공하는 데 있다.
- [0280] 본 발명의 화학식(I)의 화합물 및 화학식(XXXI)의 중간체는 약리학적 성질을 지니므로 유용하다. 따라서, 이들은 의약으로서 이용될 수 있다.
- [0281] 따라서, 다른 측면에 있어서, 본 발명은 하기 화학식(XXXI)의 중간체, 그의 N-산화물 형태, 약제학적으로 허용 가능한 부가염 및 입체화학적 이성질체에 관한 것이다:



[0282]

[0283] 식 중,

[0284]  $\overset{1}{a}-\overset{2}{a}=\overset{3}{a}-\overset{4}{a}$ 는 N-CH=CH-CH 또는 N-CH=N-CH로부터 선택된 2개의 기를 나타내고;

[0285] Y는  $-C_{3-9}$ 알킬-,  $-C_{1-5}$ 알킬- $NR^{13}$ - $C_{1-5}$ 알킬-,  $-C_{1-6}$ 알킬-NH-CO- 또는 -CO-NH- $C_{1-6}$ 알킬-을 나타내며;

[0286] R<sup>1</sup>은 수소 또는 할로를 나타내고;

[0287] R<sup>2</sup>는 수소, 시아노, 할로, 하이드록시카보닐-, C<sub>1-4</sub>알킬옥시카보닐-, Het<sup>16</sup>-카보닐 또는 Ar<sup>5</sup>를 나타내며;

[0288] R<sup>4</sup>는 하이드록시, C<sub>1-4</sub>알킬옥시-, Ar<sup>4</sup>-C<sub>1-4</sub>알킬옥시를 나타내고, 또는 R<sup>4</sup>는 C<sub>1-4</sub>알킬옥시- 또는 Het<sup>2</sup>-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬옥시를 나타내고;

[0289] R<sup>11</sup>은 수소를 나타내며;

[0290] R<sup>13</sup>은 Het<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub>알킬, 특히 모르폴리닐-C<sub>1-4</sub>알킬을 나타내고;

[0291] Het<sup>2</sup>는 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고, 상기 Het<sup>2</sup>는 하이드록시, 아미노 또는 C<sub>1-4</sub>알킬-로부터 선택된 1개 또는 가능하다면 2개 이상의 치환기로 임의로 치환되며;

[0292] 다른 실시형태에 있어서, Het<sup>2</sup>는 C<sub>1-4</sub>알킬, 바람직하게는 메틸로 임의로 치환된 모르폴리닐 또는 피페리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고;

[0293] Het<sup>14</sup>는 모르폴리닐을 나타내며;

[0294] Het<sup>16</sup>은 모르폴리닐 또는 피롤리디닐로부터 선택된 복소환을 나타내고;

[0295] Ar<sup>4</sup>는 페닐을 나타내고;

[0296] Ar<sup>5</sup>는 시아노로 임의로 치환된 페닐을 나타내며; 예를 들면, 화학식(I)의 화합물 등의 거대고리 분자 키나제 저해제의 합성시 화학식(XXXI)의 중간체의 이용도 제공한다.

[0297] 이하의 실험 부분에서 설명되는 바와 같이, 본 발명의 성장 억제 효과 및 항종양활성은 시험관내, 수용체 티로신 키나제 EGFR에 대한 효소적 분석에서 입증되어 있다. 또 다른 분석에 있어서, 상기 화합물들의 성장 억제 효과는 살아 있는/죽은 (분자 프로브) 또는 MTT 등의 당업계에 공지된 독성 분석을 이용해서 난소암 세포 라인 SKOV3에 대해 시험하였다.

[0298] 따라서, 본 발명은 요법에 있어서, 특히, 세포 증식 매개 질환의 치료 혹은 예방에 있어서 이용되는 화학식(I)의 화합물 및 화학식(XXXI)의 중간체, 그리고 그들의 약제학적으로 허용가능한 N-산화물, 부가염, 4차 아민 및 입체화학적 이성질체를 제공한다. 화학식(I)의 화합물, 화학식(XXXI)의 중간체 및 그들의 약제학적으로 허용가능한 N-산화물, 부가염, 4차 아민 및 입체화학적 이성질체는 이하 본 발명에 의한 화합물로 칭할 수도 있다.



- [0299] 본 발명에 의한 화합물이 특히 유용한 질환은 죽상동맥경화증, 재협착, 암 및 당뇨병성 합병증, 예를 들면, 망막병증이다.
- [0300] 본 발명에 의한 화합물의 유용성을 감안해서, 본 발명에 의한 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 동물, 예를 들면, 인간을 포함한 죽상동맥경화증, 재협착, 암 등의 세포 증식성 질환을 앓고 있는 포유동물의 치료 방법을 제공한다.
- [0301] 상기 방법은 본 발명에 의한 화합물의 유효량을 인간을 포함한 동물에 전신 혹은 국소 투여하는 것을 포함한다. 당업자라면 본 발명의 EGFR 저해제의 치료학적 유효량이 성장억제 효과를 유발하는 데 충분한 양이고, 이 양은 특히 종양의 종류와 크기, 치료적 제형에 있어서의 화합물의 농도, 그리고 환자의 상태에 따라 다르다는 것을 인식할 것이다. 일반적으로, 죽상동맥경화증, 재협착 및 암 등의 세포 증식성 질환을 치료하기 위한 치료제로서 투여될 EGFR 저해제의 양은 주치의에 의해 경우에 따라 결정될 것이다.
- [0302] 일반적으로, 적절한 용량은 처치(혹은 치료) 부위에서 EGFR 농도로 나타내는 것으로 0.5 nM 내지 200  $\mu$ M, 더욱 바람직하게는 5 nM 내지 10  $\mu$ M이다. 이들 처치 농도를 얻기 위해서, 그러한 치료를 필요로 하는 환자의 체중 1kg당 0.01 내지 300 mg, 특히 체중 1kg당 10 내지 100 mg 투여될 것이다. 상기 설명한 바와 같이, 상기 양은 경우에 따라 변할 것이다. 이들 처치 방법에 있어서, 본 발명에 의한 화합물은 투여 전에 제형화되어 있는 것이 바람직하다. 후술하는 바와 같이 적절한 약제학적 제형은 공지의 용이하게 입수가 가능한 성분을 이용해서 공지의 절차에 의해 제조된다.
- [0303] EGFR 저해제로서의 그들의 높은 정도의 선택성으로 인해, 상기 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물 및 화학식(XXXI)의 중간체는, 또한 수용체 티로신 키나제 수용체 내의 키나제 영역을 표식 혹은 식별하는 데 유용하다. 이 목적에 대해서, 본 발명의 화합물은 분자 내의 1개 이상의 원소를 그들의 방사성 동위 원소로 부분적으로 혹은 완전히 치환함으로써 표지될 수 있다. 목적으로 하는 표지화 화합물의 예는, 요드, 브롬 혹은 불소의 방사성 동위원소인 적어도 1개의 할로를 지닌 화합물; 또는  $^{11}\text{C}$ -원자 또는 삼중수소원자를 적어도 1개 지닌 화합물이다.
- [0304] 하나의 특정 기는  $\text{R}^1$ 이 방사성 할로겐 원자인 화학식(I)의 화합물 및 화학식(XXXI)의 중간체로 구성된다. 원리상, 할로겐 원자를 함유하는 본 발명에 의한 화합물의 어느 것이라도 할로겐 원소를 적절한 동위원소로 치환함으로써 방사성 표지화되기 쉽다. 이 목적에 대한 적절한 할로겐 방사성 동위원소는 예를 들어  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  등의 방사성 요드화물; 예를 들어  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  및  $^{82}\text{Br}$  등의 방사성 브롬화물; 예를 들어  $^{18}\text{F}$  등의 방사성 불화물이다. 방사성 할로겐 원자의 도입은 적절한 교환 반응에 의해 또는 화학식(I)의 할로겐 유도체를 제조하기 위한 전술한 바와 같은 절차 중의 어느 하나를 이용함으로써 수행될 수 있다.
- [0305] 다른 목적으로 하는 방사성 표지화 형태는 탄소원자의  $^{11}\text{C}$ -원자에 의한 치환에 의해 또는 수소원자의 삼중수소원자에 의한 치환에 의한 것이다.
- [0306] 그러므로, 본 발명에 의한 상기 방사성 표지화된 화합물은 생물학적 재료에 수용체 부위를 특이적으로 표지화하는 방법에 이용될 수 있다. 상기 방법은 (a) 본 발명에 의한 화합물을 방사성 표지화하는 단계, (b) 이 방사성 표지화된 화합물을 생물학적 재료에 투여하는 단계 및 계속해서 (c) 상기 방사성 표지화된 화합물로부터의 방출(emission)을 검출하는 단계를 포함한다.
- [0307] 용어 생물학적 재료란 생물학적 기원을 지닌 모든 종류의 물질을 포함하는 것을 의미한다. 특히, 이 용어는 조직 시료, 혈장, 또는 체액뿐만 아니라, 동물, 특히 온혈동물 혹은 기관 등의 동물의 부분을 의미한다.
- [0308] 생체내 분석에 이용될 경우, 방사성 표지화 화합물은 동물에 적절한 조성물로 투여되고, 상기 방사성 표지화 화합물의 위치는 예를 들어, SPECT(Single Photon Emission Computerized Tomography) 또는 PET(Positron Emission Tomography) 등의 영상기술을 이용해서 검출된다. 이 방법에 있어서, 특정 수용체 부위의 신체를 통한 분포가 검출될 수 있고, 상기 수용체 부위를 포함하는 기관이 전술한 바와 같은 영상 기술에 의해 가시화될 수 있다. 화학식(I)의 방사성 표지화 화합물을 투여해서 방사성 화합물로부터의 발광을 검출함으로써 기관을 영상화하는 방법도 본 발명의 일부를 구성한다.
- [0309] 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 상기 세포 증식성 질환 또는 징후의 어느 것을 치료하기 위한 약품의 제조에



본 발명에 의한 화합물의 이용을 제공한다.

- [0310] 본 명세서에 있어서 치료효과를 얻는 데 필요한 활성 성분으로 칭해지는 본 발명에 의한 화합물의 양은 물론 특정 화합물, 투여경로, 수용자의 연령 및 상태, 그리고 치료중인 특정 질환 혹은 질병에 따라 변할 수 있다. 적절한 1일 용량은 체중 1kg당 0.01 mg 내지 300 mg, 특히 체중 1kg당 10 mg 내지 100 mg이다. 치료방법은 1일당 1회 내지 4회 섭취의 요법에 따라 활성 성분을 투여하는 것도 포함할 수 있다.
- [0311] 활성 성분은 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 약제학적 조성물로서 존재하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 캐리어 또는 희석제와 함께 본 발명에 의한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물도 제공한다. 캐리어 또는 희석제는 조성물의 다른 성분과 상용성이 있고 그의 수용자에게 유해하지 않은 의미에서 "허용가능"할 필요가 있다.
- [0312] 본 발명의 약제학적 조성물은 약학분야에서 잘 알려진 임의의 방법, 예를 들면, Gennaro 등의 Remington's Pharmaceutical Sciences(1990년 Mack Publishing Company사 출판사 간행, 제 18판, 특히 Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture 참조)에 기재된 것 등의 방법을 이용해서 제조될 수 있다. 활성 성분으로서 염기 형태 또는 부가염 형태의 특정 화합물의 치료적 유효량은 약제학적으로 허용가능한 캐리어와 밀접하게 혼합되어 배합되며, 그 유효량은 투여를 원하는 제제의 형태에 따라 다양하게 변할 수 있다. 이들 약제학적 조성물은 바람직하게는 경구, 경피 또는 비경구 투여 등의 전신 투여; 또는 흡입, 코분무, 점안을 통해 또는 크림, 젤, 샴푸 등을 통한 국소 투여에 대해서 적합한 단일 제형인 것이 바람직하다. 예를 들어, 경구 제형 중의 조성물의 제조시, 예를 들면, 현탁액, 시럽, 엘릭시르 및 용액 등의 경구 액체 제제의 경우의 물, 글리콜, 오일, 알코올 등; 또는 산제, 환제, 캡슐 및 정제의 경우 전분, 당, 카올린, 윤활제, 결합제, 붕회제 등의 고형 캐리어 등의 통상의 약제학적 매질의 어느 것이라도 이용가능하다. 투여에 있어서의 그들의 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경구 단위 제형을 대표하며, 이 경우 고형 약제학적 캐리어가 명백히 이용된다. 비경구 조성물에 대해서는, 예를 들어 용해도를 돕기 위해 기타 다른 성분이 내포될 수 있더라도, 캐리어는 통상 적어도 일부 멸균수를 포함할 것이다. 예를 들어, 주사용 용액은 캐리어가 식염수, 포도당 용액 및 식염수와 포도당 용액의 혼합을 포함하도록 제조될 수 있다. 주사용 현탁액도 제조될 수 있고, 이 경우 적절한 액체 캐리어, 현탁제 등이 이용될 수 있다. 경피 투여에 적합한 조성물에 있어서, 캐리어는 자연 상태의 적절한 첨가제가 미량의 비율로 임의로 배합되어 있는 침투 증강제 및/또는 적절한 습윤제를 임의로 포함하며, 이때의 첨가제는 피부에 어떠한 상당한 유해효과도 일으키지 않는다. 상기 첨가제는 피부에의 투여를 용이하게 할 수 있고/있거나, 소망의 조성물을 제조하는 데 도움을 줄 수 있다. 이들 조성물은 예를 들어 경피 패치로서, 스폿-온(spot-on)으로서 혹은 연고로서 등의 각종 방식으로 투여될 수 있다.
- [0313] 특히 투여가 용이한 제형 단위 및 용량의 균일성에 있어서 상기 약제학적 조성물을 제제화하는 것이 유리하다. 본 명세서 및 이하의 청구범위에서 이용되는 바와 같은 단위 제형 형태는 단위 용량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 의미하며, 각 단위는 요구되는 약제학적 캐리어와 관련해서 소망의 치료 효과를 발생하도록 산출된 활성 성분의 소정의 양을 함유한다. 이러한 단위 제형 형태의 예는 정제((표면에) 새김이 있는 알약 혹은 코팅 정제), 캡슐, 환제, 산제 패킷, 박판, 주사용액 혹은 현탁액, 찻숟가락 하나 가득한 양, 큰 숟가락 하나 가득한 양 등, 및 이들의 분리된 다발 등이다.

## 실시예

### [0314] 실험 부분

- [0315] 이하, 용어 "ADDP"는 1,1'-(아조디카보닐)비스-피페리딘을 의미하고, "DMF"는 N,N-디메틸포름아마이드를 의미하고, "THF"는 테트라하이드로퓨란을 의미하고, "DMSO"는 디메틸설폭사이드를 의미한다.

### [0316] A. 중간체의 제조

#### [0317] 실시예 A1

- [0318] a) 페놀, 4-클로로-2-[(6-클로로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노]-(중간체 1)의 제조
- [0319] 이소프로판올(30 mL) 중의 4,6-디클로로-피리도[3,2-d]피리미딘(0.00255 mol) 및 4-클로로-2-아미노페놀(0.00446 mol)의 혼합물을 50°C에서 2시간 30분 교반하고 나서, 실온으로 내리고, 증발 건조시켰다. 잔류물을

에테르로 추출해서 여과 및 건조해서 중간체 1을 1g(100%) 얻었다.

- [0320] b) 페놀, 4-클로로-2-[[6-[(6-하이드록시헥실)아미노]피리도[3,2-d]피리미딘-4-일]아미노]-(중간체 2)의 제조
- [0321] 중간체 1(0.00255 mol) 및 6-아미노-1-헥산올(0.0255 mol)의 혼합물을 100℃에서 3시간 교반하고 실온으로 내렸다. 잔류물을 실리카겔 상의 크로마토그래피(용리액: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0.1; 70 내지 200 μm)에 의해 정제해서 융점 260℃인 중간체 2를 0.71g(72%) 얻었다.

#### [0322] 실시예 A2

- [0323] 페놀, 4-클로로-2-[[6-[(4-하이드록시부틸)아미노]피리도[3,2-d]피리미딘-4-일]아미노]-(중간체 3)의 제조
- [0324] 중간체 1(0.0013 mol) 및 4-아미노-1-부탄올(0.026 mol)의 혼합물을 100℃에서 4시간 교반하고 실온으로 내리고, 염화나트륨 포화용액을 가수분해하였다. 이 혼합물을 DCM으로 추출하고, 데칸테이션(기울여 따라버리기)하고 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과후, 용매를 건조할 때까지 증발시켰다. 잔류물(0.5 g)을 실리카겔상의 컬럼 크로마토그래피(용리액: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0.1; 70 내지 200 μm)에 의해 정제하였다. 잔류물(81 mg, 17%)을 아세토니트릴과 디에틸에테르로부터 결정화시켰다. 석출물을 여과하고 건조해서 융점 227℃인 중간체 3을 69 mg(15%) 얻었다.

#### [0325] 실시예 A3

- [0326] 페놀, 4-클로로-2-[[6-[(5-하이드록시펜틸)아미노]피리도[3,2-d]피리미딘-4-일]아미노]-(중간체 4)의 제조
- [0327] 중간체 1(0.0013 mol) 및 5-아미노-1-펜탄올(0.0195 mol)의 혼합물을 100℃에서 4시간 교반하고 실온으로 내리고, 염화나트륨의 포화용액을 가수분해하였다. 이 혼합물을 DCM으로 추출하고, 데칸테이션하고 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과후, 용매를 건조할 때까지 증발시켰다. 잔류물(0.45 g)을 실리카겔상의 컬럼 크로마토그래피(용리액: DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0.1; 70 내지 200 μm)에 의해 정제하였다. 잔류물(66 mg, 14%)을 아세토니트릴과 디에틸에테르로부터 결정화시켰다. 석출물을 여과하고 건조해서 융점 240℃인 중간체 4를 59 mg(12%) 얻었다.

#### [0328] 실시예 A4

- [0329] a) 페놀, 4-클로로-2-[[6-(메틸티오)피리미도[5,4-d]피리미딘-4-일]아미노]-(중간체 5)의 제조
- [0330] 다이옥산(5 ml) 중의 8-클로로-2-(메틸티오)-피리미도[5,4-d]피리미딘(0.0047 mol) 및 2-아미노-4-클로로페놀(0.0094 mol)의 혼합물을 80℃에서 1시간 교반하고 나서 실온까지 냉각하고, 석출물을 여과하고, 수세 후, 디에틸에테르로 세척하고, 진공건조해서 중간체 5를 1.2g(80%) 얻었다.
- [0331] b) 페놀, 4-클로로-2-[[6-[(6-하이드록시헥실)아미노]피리미도[5,4-d]피리미딘-4-일]아미노]-(중간체 6)의 제조
- [0332] 6-아미노-1-헥산올(0.0022 mol) 중의 중간체 1(0.00172 mol)의 혼합물을 100℃에서 8시간 용융시켰다. 잔류물을 실리카겔상의 컬럼 크로마토그래피(용리액: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0.1; 35 내지 70 μm)에 의해 정제해서 고형분 0.170g을 얻었다. 에테르를 가하고, 이 고형분을 여과해서 진공건조해서 중간체 6을 135 mg(20%) 얻었다.

#### [0333] 실시예 A5

- [0334] a) 피리도[3,2-d]피리미딘, 4,6-디클로로-(중간체 7)의 제조
- [0335] 6-클로로-피리도[3,2-d]피리미딘-4(1H)-온[171178-33-9](0.00275 mol) 및 염화 티오닐(0.179 mol)의 혼합물에 DMF(3 방울)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90분간 교반?환류(80℃에서)시키고, 용매를 증발시켰다. 일부의 디클로로메탄을 첨가하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시켰다. 유기용액을 포화 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액으로 세척하고 나서, 건조(MgSO<sub>4</sub>)하고, 여과하고, 용매를 증발시켜 중간체 7을 0.49g(89%) 얻었다 (HPLC: 85% P)
- [0336] b) 4-[2-(6-클로로-피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노)-페녹시]-부티르산 에틸에스테르(중간체 8)의 제조
- [0337] 중간체 7(0.00245 mol)을 2-프로판올(20 ml)에 용해시켰다(매우 난용성). 4-(2-아미노페녹시)부탄산 에틸에스테르(0.00416 mol)를 첨가하고 나서 N,N-디에틸에탄아민(0.00490 mol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 교반

하고, 하룻밤 환류시켰다. 다음에, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디에틸에테르에 추출시켰다. 석출물을 여과하고 건조(펌프)해서 분획 1을 1.48 g 얻었다(녹색 고형물, HPLC-MS에 의한 92% P; 일부 출발 물질 B가 존재). 이 분획 1을 다음과 같이 정제하였다.

- [0338] 반응을 반복해서 행하였다.
- [0339] 중간체 7(0.0055 mol)을 2-프로판올(40 ml)에 용해시켰다(매우 난용성임). 4-(2-아미노페녹시)부탄산, 에틸에스테르(0.00935 mol)를 첨가하고 나서, N,N-디에틸에탄아민(0.0110 mol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반 ? 환류시켰다. 다음에, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 상기 분획 1에 합하고, 실리카겔상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: n-헥산/EtOAc=3/1)에 걸었다. 생성물 분획을 회수하고 용매를 증발시켜 중간체 8을 3.04 g 얻었다(정량적인 수율의 녹색 고형물, 더 이상의 정제 없이 다음 반응에 이용됨).
- [0340] c) 4-{2-[6-(3-tert-부톡시카보닐아미노-프로필아미노)-피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노]-페녹시}-부티르산 에틸에스테르(중간체 9)의 제조
- [0341] 중간체 8(0.00026 mol) 및 (3-아미노프로필)카르바산 1,1-디메틸에틸에스테르(0.00288 mol)를 밀폐된 반응기 속에서 100℃에서 3시간 혼합하여 분획 1을 얻었다(HPLC에 의한 57% P + 아마이드 35%).
- [0342] 이 분획 1을 이하에 기재된 바와 같이 정제하였다.
- [0343] 반응을 반복해서 행하였다.
- [0344] 중간체 8(0.00026 mol) 및 (3-아미노프로필)카르바산 1,1-디메틸에틸에스테르(0.00288 mol)를 개방형 반응플라스크(전술한 바와 같은 밀폐형 반응기가 아님)에서 100℃에서 2.5 시간 혼합하였다. 이 혼합물을 상기 분획 1과 합하였다. 실리카겔상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: n-헥산/EtOAc=3/1)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 회수하고 용매를 증발시켜, 중간체 9를 얻었다(HPLC : 92% P).
- [0345] d) 4-{2-[6-(3-아미노-프로필아미노)-피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노]-페녹시}-부티르산 에틸에스테르(중간체 10)의 제조
- [0346] 디클로로메탄(4.00 ml)에 중간체 9(0.00019 mol)를 용해시키고, 트리플루오로아세트산(0.05192 mol)을 첨가 후, 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 용매 및 남아 있는 산을 회전증발기에서 증발시켰다. 얻어진 잔류물(오일)을 건조(고압 펌프)하여, 중간체 10을 얻었다(HPLC: 93% P ; 정량적 수율; 더 이상의 정제 없이 다음 반응단계에 사용됨).
- [0347] e) 4-{2-[6-(3-아미노-프로필아미노)-피리도[3,2-d]피리미딘-4-일아미노]-페녹시}-부티르산(중간체 11)의 제조
- [0348] 테트라하이드로퓨란(8.00 ml)에 중간체 10(0.00019 mol; 1 당량)을 용해시키고, 물(1.00 ml)을 첨가하였다. 또, 수산화 리튬?1수화물(0.0019 mol)을 고형분으로서 첨가하였다. 염기성 pH에 이를 때까지(그때까지 CF<sub>3</sub>COOH 잔류물로 인해서 산성임) 수산화 리튬?1수화물을 더욱 가하였다. 이 반응 혼합물을 65℃에서 2일간 교반하였다. 용매를 회전증발기에서 증발시키고, 중간체 11을 얻었다(HPLC : 78% P; 정량적인 수율; 더 이상의 정제 없이 다음 반응단계에 사용됨).
- [0349] **실시예 A6**
- [0350] a) 4-클로로-6-플루오로-피리도[3,4-d]피리미딘, (중간체 12)의 제조
- [0351] 6-플루오로-3H-피리도[3,4-d]피리미딘-4-온(0.00605 mol) 및 염화 티오닐(0.39 mol)의 혼합물에 DMF(5 방울)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 7시간 동안 교반 및 환류(80℃)하였다. 용매를 증발시켜, 중간체 12를 1.254 g 얻었다(불순한 정량적 수율; 더 이상의 정제 없이 다음 반응단계에 사용됨).
- [0352] b) 4-[2-(6-플루오로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)-페녹시]-부티르산 에틸 에스테르(중간체 13)의 제조
- [0353] 2-프로판올(40 ml)에 중간체 12(0.00605 mol)를 용해시키고, 4-(2-아미노페녹시)-부탄산, 에틸 에스테르 [112290-16-1]?염산염(0.01028 mol)을 첨가하고 나서, N,N-디에틸에탄아민(0.01210 mol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반 ? 환류하였다. 다음에, 상기 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: n-헥산/EtOAc=3/1)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 회수하고 용매를 증발시켜 중간체 13을 0.922 g 얻었다(두 단계에 걸친 수율 41%; 황색 고형분; HPLC에 의한 97% P).

- [0354] c) 4-{2-[6-(3-tert-부톡시카보닐아미노-프로필아미노)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일아미노]-페녹시}-부티르산 에틸 에스테르(중간체 14)의 제조
- [0355] 반응기 속에서 DMSO(충분량)에 중간체 13(0.00027 mol)을 용해시키고, (3-아미노프로필) 카르바산 1,1-디메틸에틸 에스테르[75178-96-0](0.07 ml) 및 N-에틸-N-(1-메틸에틸)-2-프로판아민[7087-68-5](0.10 ml)을 첨가하였다. 반응기를 밀폐하고 혼합물을 80℃에서 7일간 가열하였다. 반응 혼합물을 물 속에 부고 생성물을 디클로로메탄에 의해 3회 추출하였다. 혼합한 유기층을 건조(MgSO<sub>4</sub>)하고 여과하고, 용매를 증발시켜 중간체 14의 분획 1을 얻었다.
- [0356] 중간체 14의 다른 두 분획은 다음과 같이 제조하였다:
- [0357] (밀폐) 반응기 속에서 중간체 13(0.00027 mol) 및 (3-아미노프로필)카르바산 1,1-디메틸에틸 에스테르[75178-96-0](0.00299 mol)를 혼합하고 100℃에서 3시간 가열해서 중간체 14의 분획 2를 얻었다.
- [0358] 개방형 반응 플라스크에 중간체 13(0.00008 mol) 및 (3-아미노프로필)카르바산 1,1-디메틸에틸 에스테르[75178-96-0](0.0009 mol)를 혼합하고 80℃에서 3일간 가열하여, 중간체 14의 분획 3을 얻었다.
- [0359] 중간체 14의 분획 1, 2 및 3을 합해서 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.
- [0360] 중간체 14는 다음과 같이 제조하였다:
- [0361] DMF(3 ml)에 중간체 13(0.00027 mol)을 용해시키고, (3-아미노프로필)카르바산 1,1-디메틸에틸 에스테르[75178-96-0](0.00040 mol) 및 탄산 세슘(0.00135 mol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 100℃에서 4시간, 이어서, 115℃에서 하룻밤 교반하였다. 과잉의 탄산 세슘을 여과에 의해 제거하고, 그 여과액을 증발시켜 중간체 14를 얻었다.
- [0362] d) 4-{2-[6-(3-아미노-프로필아미노)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일아미노]-페녹시}-부티르산 에틸 에스테르(중간체 15)의 제조
- [0363] 디클로로메탄(11.00 ml)에 중간체 14(0.00055 mol)를 용해시키고, 트리플루오로아세트산(0.143 mol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 용매 및 잔류하는 산을 회전증발기에서 증발시켰다. 얻어진 잔류물(오일)을 건조(고압 펌프)시켜, 중간체 15를 얻었다(HPLC: 91% P; 정량적 수율; 더 이상의 정제 없이 다음 단계에서 사용됨).
- [0364] e) 4-{2-[6-(3-아미노-프로필아미노)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-일아미노]-페녹시}-부티르산(중간체 16)의 제조
- [0365] 테트라하이드로퓨란(16.00 ml)에 중간체 15(0.00055 mol)을 용해시키고, 물(2.00 ml)을 첨가하고, 이어서, 수산화리튬?1수화물(0.0055 mol)을 고형분으로서 첨가하였다. 염기성 pH에 이를 때까지(그때까지 CF<sub>3</sub>COOH 잔류물로 인해서 산성임) 수산화 리튬?1수화물을 더욱 가하였다. 이 반응 혼합물을 65℃에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 회전증발기에서 증발시키고, 중간체 16을 얻었다(HPLC : 88% P; 정량적인 수율 ; 더 이상의 정제 없이 다음 반응단계에 사용됨).
- [0366] **실시예 A7**
- [0367] a) 알릴-(4-클로로-5-플루오로-2-니트로-벤질)-메틸-아민(중간체 17)의 제조
- [0368] 1,2-디클로로에탄(207 ml) 중의 4-클로로-5-플루오로-2-니트로-벤즈알데하이드(1 당량)의 용액에 N-메틸-2-프로펜-1-아민(1.1 당량)을 첨가하고, 이어서, MgSO<sub>4</sub>(2 스푼)를 첨가하여, 얻어진 용액을 실온에서 2시간 교반하였다.
- [0369] NaBH(OAc)<sub>3</sub>(3 당량)를 5회분으로 나누어서 첨가하고(1시간당 1회), 이 반응 혼합물을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 세척하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 의한 추출 후, 층을 분리하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 및 증발시켜, 중간체 17을 얻었다.
- [0370] b) 2-[(알릴-메틸-아미노)-메틸]-5-클로로-4-플루오로-페닐아민(중간체 18)의 제조
- [0371] 실온에서 H<sub>2</sub>O(120 ml) 및 NH<sub>4</sub>Cl(5 당량) 용액 중의 니트로유도체 중간체 17(1 당량)의 용액을 톨루엔(120 ml)에 용해시키고 나서, 철 분말(5 당량)을 서서히 첨가하고, 그 반응 혼합물을 105℃에서 교반 ?환류시켰다. 얻어진 조제물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 생성물 분획을 회수하고 용매를 증발시켜 중



간체 18을 4.8 g 얻었다

[0372] c) {2-[(알릴-메틸-아미노)-메틸]-5-클로로-4-플루오로-페닐}-(6-클로로-피리도[3, 2-d]피리미딘-4-일)-아민(중간체 19)의 제조

[0373] 아세토니트릴( $Al_2CO_3$  상에서 건조됨) 중의 4,6-디클로로-피리도[3,2-d]피리미딘(1 당량)(9 ml)의 용액에 트리에틸아민(3 당량)을 첨가하였다. HCl을 방출하고, 그 반응 혼합물을  $N_2$ 로 10 내지 15분간 정화시켰다. 중간체 18을 첨가하고(1.7 당량), 이어서, 반응 혼합물을 5시간 동안 교반/환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 그 혼합물로부터 약간 노란색의 고형물이 석출되었다. 생성물을 회수하고 진공건조해서 원하는 생성물을 얻었다. 모액층에 EtOAc가 첨가되고 나서, 백색의 고형물이 석출되었다. 여과 후, 여과액을 농축하고, 얻어진 농축액을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피(용리액: 헥센/EtOAc 9/1)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고, 용매를 증발시켜 원하는 생성물을 얻었다. 원하는 생성물의 양쪽 분획 모두를 회수해서 중간체 19를 0.750 g 얻었다.

[0374] d)  $N^6$ -알릴- $N^4$ -(2-[(알릴-메틸-아미노)-메틸]-5-클로로-4-플루오로-페닐)-피리도[3,2-d]피리미딘-4,6-디아민(중간체 20)의 제조

[0375] 2-프로페닐아민(9.8 당량) 중의 중간체 19(1 당량)의 용액을 밀봉관에서 100℃에서 하룻밤 가열하고 나서, 얻어진 용액을 농축하고, 고진공하에 건조시켜,  $CH_2Cl_2$ 에 재용해되어 있는 반고형물을 0.487 g(115 %) 얻었다. 이어서, 이 용액을 여과하고, 여과액을 재차 농축해서 중간체 20을 0.412 g(100 %) 얻었다.

[0376] e) 4,6-에틸렌디일리덴피리미도[4,5-b][1,4,6,11]벤조테트라아자사이클로테트라데신, 16-클로로-15-플루오로-7,8,11,12,13,18-헥사하이드로-12-메틸-, (9E)-(중간체 21)의 제조

[0377]  $CH_2Cl_2$ (7 ml) 중의 중간체 20 및 2세대 그러브의 촉매(Grubbs's Catalyst second generation)(2 당량)의 혼합물을 6시간 동안 교반/환류시키고 나서, 그 반응 혼합물을 실온에서 72 시간 교반하고 재차 환류시켰다. 과잉량의 B(20%)를 첨가하고, 이어서 얻어진 혼합물을 6시간 교반/환류시켰다. 재차 과잉의 B(20%)를 첨가하고 그 혼합물을 재차 하룻밤 환류시켰다. 농축 후, 얻어진 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시-크로마토그래피(용리액: 아세테이트/헥산)에 의해 정제하였다. 원하는 분획을 회수하고 용매를 증발시켜 순수한 중간체 21을 0.025 g(38 %) 얻었다.

## [0378] B. 화합물의 제조

### [0379] 실시예 B1

[0380] 7H,19H-4,6-에틸렌디일리덴피리미도[4,5-b][13,1,4,6]벤즈옥사-트리아자사이클로펜타데신, 17-클로로-8,9,10,11,12,13-헥사하이드로-(화합물 1)의 제조

[0381] 2개의 별개의 적하깔때기에서, THF(20 ml) 중의 트리부틸포스핀(0.00268 mol)의 용액과 THF(20 ml) 중의 ADDP(0.00155 mol)의 용액을 동시에 서서히 THF(20 ml) 중의 중간체 2(0.00103 mol)의 용액에 가하고, 질소 분위기 하에서 DMF(2 ml)를 0℃로 냉각하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 교반하고, 1N 염산 수용액에 붓고, 1시간 후, 그 혼합물을 DCM으로 희석하였다. 석출물을 여과하고, 유기상을 10% 탄산칼륨 수용액에 분배하고, 건조( $MgSO_4$ ) 후 진공 농축하였다. 고형 잔류물을 뜨거운 이소프로판올에서 초음파처리하고, 여과, 건조 에테르에 의한 추출 및 진공건조해서 화합물 1을 0.16g(44%) 얻었다.

### [0382] 실시예 B2

[0383] 6,4-(니트릴로메테노)피리미도[4,5-b][13,1,4,6]벤즈옥사트리아자사이클로펜타데신, 17-클로로-7,8,9,10,11,12,13,19-옥타하이드로-(화합물 2)의 제조

[0384] 2개의 별개의 적하깔때기에서, THF(2 ml) 중의 ADDP(0.00102 mol)의 용액과 THF(2 ml) 중의 트리부틸포스핀(0.00177 mol)의 용액을 동시에 서서히 THF(10 ml) 및 DMF(1.4 ml)중의 중간체 6(0.000681 mol)의 용액에 가하고, 실온에서 18시간 교반하였다. 다음에, THF(0.7 ml) 중의 ADDP(0.000340 mol)의 용액과 THF(0.7 ml) 중의 트리부틸포스핀(0.000592 mol)의 용액을 실온에서 동시에 2시간 동안 첨가하였다. 이 혼합물을 가수분해하고, 석출물을 여과하고, 수세, 이어서 이소프로판올 및 디에틸에테르에 의한 세척후 진공건조해서, 융점 > 260 °C의

화합물 2를 0.124 g(49%) 얻었다.

[0385] **실시예 B3**

[0386] 7H,21H-4,6-에탄디일리덴피리미도[4,5-b][15,1,4,6,10]벤즈옥사-테트라아자사이클로헵타데신-12(13H)-온, 8,9,10,11,14,15-헥사하이드로-(화합물 3)의 제조

[0387] 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-3-옥사이드-1H-벤조트리아졸륨, 헥사플루오로-포스페이트(1-)[94790-37-1](0.00057 mol)을 DMF(20ml)에 용해시키고 실온에서 교반하였다. 중간체 11(0.00019 mol)을 DMF(10 ml)에 용해시키고, N-에틸-N-(1-메틸에틸)-2-프로판아민(0.00114 mol)을 첨가하였다. 이 용액을 상기 첫번째 용액에 2시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 연녹색의 용액을 실온에서 하룻밤 교반하고 용매(DMF)를 증발시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제해서 화합물 3을 얻었다.

[0388]

실시예 B3에 의해 제조된 화합물		
4,6-에탄디일리덴피리미도[4,5-b][1,4,6,10,13]벤조펜타아자사이클로헥사데신-12(7H)-온, 18-클로로-17-플루오로-8,9,10,11,13,14,15,20-옥타하이드로-	18-	화합물 6
-4,6-에탄디일리덴피리미도[4,5-b]피롤로[2,1,1][1,4,6,10,13]벤조펜타아자사이클로헥사데신-12(7H)-온, 20-클로로-19-플루오로-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-데카하이드로-		화합물 7
-4,6-에탄디일리덴피리미도[4,5-b][1,4,6,10,13]벤조펜타아자사이클로헥사데신-12(7H)-온, 18-클로로-17-플루오로-8,9,10,11,13,14,15,20-옥타하이드로-14-메틸-	18-	화합물 8
4,6-에탄디일리덴-11H-피리미도[4,5-b][1,4,6,9,12]벤조펜타아자사이클로헵타데신-11-온, 17-클로로-16-플루오로-7,8,9,10,12,13,14,19-옥타하이드로-13-메틸-	17-	화합물 9
4,6-에탄디일리덴피리미도[4,5-b][1,4,6,10,13]벤조펜타아자사이클로헥사데신-12(7H)-온, 18-클로로-17-플루오로-8,9,10,11,13,14,15,20-옥타하이드로-13-(2-	18-	화합물 10
4,6-에탄디일리덴피리미도[4,5-b][1,4,6,10,13]벤조펜타아자사이클로옥타데신-15(16H)-온, 20-브로모-7,8,9,10,11,13,14,17,22-데카하이드로-	20-	화합물 11
4,6-에탄디일리덴피리미도[4,5-b][1,4,6,10,14]벤조펜타아자사이클로옥타데신-16(7H)-온, 20-클로로-8,9,10,11,12,13,14,15,17,22-데카하이드로-	20-	화합물 12
4,6-에탄디일리덴-7H-피리미도[4,5-b][1,4,6,10]벤조펜타아자사이클로노나데신-16(17H)-온, 21-클로로-8,9,10,11,12,13,14,15,18,23-데카하이드로-		화합물 13
4,6-에탄디일리덴피리미도[4,5-b][1,4,6,10,13]벤조펜타아자사이클로옥타데신-15(16H)-온, 20-클로로-7,8,9,10,11,13,14,17,22-데카하이드로-	20-	화합물 14

[0389] **실시예 B4**

[0390] 7H,21H-6,4-(니트릴로메테노)피리미도[5,4-m][1,6,10,15]벤즈옥사트리아자사이클로헵타데신-12(13H)-온, 8,9,10,11,14,15-헥사하이드로-(화합물 4)의 제조

[0391] 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-3-옥사이드-1H-벤조트리아졸륨, 헥사플루오로-포스페이트(1-)[94790-37-1](0.00165 mol)을 DMF(40 ml)에 용해시키고 실온에서 교반하였다. 중간체 16(0.00055 mol)을 DMF(20 ml)에 용해시키고, N-에틸-N-(1-메틸에틸)-2-프로판아민(0.0033 mol)을 첨가하였다. 이 용액을 상기 첫번째 용액에 2시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 연녹색의 용액을 실온에서 하룻밤 교반하고 용매(DMF)를 증발시켜, 화합물 4를 얻었다.

[0392]

실시예 B4에 의해 제조된 화합물		
6,4-(니트릴로메테노)피리미도[4,5-b][1,6,10,13]벤조테트라아자사이클로헥사데신-12(7H)-온, 18-클로로-17-플루오로-8,9,10,11,13,14,15,20-옥타하이드로-		화합물 15
-6,4-(니트릴로메테노)피리미도[4,5-b]피롤로[2,1,1][1,6,10,13]벤조테트라아자사이클로헥사데신-12(7H)-온, 20-클로로-19-플루오로-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-데카하이드로-		화합물 16
-6,4-(니트릴로메테노)피리미도[4,5-b][1,6,10,13]벤조테트라아자사이클로헥사데신-12(7H)-온, 18-클로로-17-플루오로-8,9,10,11,13,14,15,20-옥타하이드로-14-메틸-		화합물 17
6,4-(니트릴로메테노)-11H-피리미도[4,5-b][1,6,9,12]벤조테트라아자사이클로헵타데신-11-온, 17-클로로-16-플루오로-7,8,9,10,12,13,14,19-옥타하이드로-13-메틸-		화합물 18
6,4-(니트릴로메테노)피리미도[4,5-b][1,6,10,13]벤조테트라아자사이클로헥사데신-12(7H)-온, 18-클로로-17-플루오로-8,9,10,11,13,14,15,20-옥타하이드로-13-(2-메틸프로필)-		화합물 19
6,4-(니트릴로메테노)피리미도[4,5-b][1,6,10,13]벤조테트라아자사이클로옥타데신-15(16H)-온, 20-브로모-7,8,9,10,11,12,13,14,17,22-데카하이드로-		화합물 20
6,4-(니트릴로메테노)피리미도[4,5-b][1,6,10,14]벤조테트라아자사이클로옥타데신-16(7H)-온, 20-클로로-8,9,10,11,12,13,14,15,17,22-데카하이드로-		화합물 21
6,4-(니트릴로메테노)-7H-피리미도[4,5-b][1,6,10,14]벤조테트라아자사이클로노나데신-16(17H)-온, 21-클로로-8,9,10,11,12,13,14,15,18,23-데카하이드로-		화합물 22

6,4-(니트릴로메테노)피리미도[4,5-b][1,6,10,13]벤조테트라아자사이클로옥타데신-15(16H)-온, 20-클로로-7,8,9,10,11,12,13,14,17,22-데카하이드로-	화합물 23
---	--------

[0393] 모든 기타 화합물은 Y가 C<sub>1-5</sub>알킬인 화합물과 X<sup>2</sup>/X<sup>1</sup>NH를 디엔류의 2세대 그리브의 촉매를 이용해서 폐환 치환 조건하에 고리화한 것에 유의하면서 이들 절차에 따라 제조할 수 있다(이하의 실시예 B5 참조).

#### [0394] 실시예 B5

[0395] 4,6-에탄디일리덴피리미도[4,5-b][1,4,6,11]벤조옥사테트라아자사이클로테트라데신, 16-클로로-15-플루오로-7,8,9,10,11,12,13,18-옥타하이드로-12-메틸-(화합물 5)의 제조

[0396] 중간체 21(1 당량)을 메탄올/다이옥산 혼합물(4/1)에 용해시키고 나서, 촉매 Pt/C(0.3 당량)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 분위기하에 4시간 교반하였다. 얻어진 혼합물을 짧은 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 그 여과액을 농축건조시켰다. 얻어진 잔류물을 고진공 하에 건조하여 순수한 화합물 5를 0.029 g(60%) 얻었다.

#### [0397] 화합물의 동정

[0398] 화합물들은 역상 HPLC 상의 그라디언트 일레이션 시스템(gradient elution system)을 이용해서 LC/MS에 의해 동정하였다. 각 화합물들은 그들 고유의 체류시간과 그들의 프로톤화 분자이온 MH<sup>+</sup> 피크에 의해 동정되었다. HPLC 그라디언트(구매)는 40℃로 설정된 컬럼히터를 지닌 워터스 알리안스 HT 2790 시스템(Waters Alliance HT 2790 system)에 의해 공급되었다. 이 컬럼으로부터의 흐름은 워터스 996 포토다이오드 어레이(PDA) 검출기 및 양 및 음의 이온화 방식으로 작동되는 전기분무 이온화 원을 갖춘 워터스 마이크로매스 ZQ 질량 분광분석기로 분리되었다. 역상 HPLC는 1.6 mL/min의 유량으로 Xterra MS C18 컬럼(3.5, μm, 4.6 x 100 mm) 상에서 수행되었다. 3개의 이동상(이동상 A 95% 25mM 암모늄아세테이트 + 5% 아세토니트릴; 이동상 B: 아세토니트릴; 이동상 C: 메탄올)을 이용해서, A 100%에서부터 B 50% 및 C 50%까지 6.5분, B 100%까지 1분, B 100% 1분, 그리고 A 100%에서 1.5분간 재평형화를 이루는 경사조건으로 흐르도록 하였다. 10 μL의 주입 체적을 사용하였다.

[0399] 질량 스펙트럼은 0.1 초의 체류시간을 이용해서 1초에 100 내지 1000의 스캐닝에 의해 획득하였다. 모세관 바늘 전압은 3 kV였고, 소스 온도는 140℃에서 유지하였다. 질소는 분무기 가스를 이용하였다. 콘 전압(Cone voltage)은 양이온화 방식에 대해서는 10 V, 음이온화 방식에 대해서는 20 V였다. 데이터의 획득은 워터스-마이크로매스 매스린스-오픈린스 데이터 시스템(Waters-Micromass MassLynx-Openlynx data system)으로 행하였다.

[0400] 표: 체류시간(RT, 분) 및 MH<sup>+</sup>로서의 분자량

화합물 번호	RT	MH <sup>+</sup>
9	6.57	416
5	8.78	387
7	6.87	456
11	5.44	470
14	5.42	426
중간체 20	8.62	413
중간체 21	8.06	387
3	6.08	379
4	5.77	379

#### [0402] C. 약리학적 실시예

##### [0403] 실시예 C.1 : EGFR의 시험관내 저해

[0404] EGFR의 시험관내 저해는 Davies, S. P. 등에 의한 논문 "Biochem J. (2000), 351; p. 95-105"에 기재된 바와 같은 유리섬유필터 수법 또는 플래시 플레이트 수법(Flash Plate technology)을 이용해서 분석하였다. 플래시 플레이트 수법은 일반적으로 B. A. Brown 등에 의한 논문 "High Throughput Screening(1997), p. 317-328"(편

집사: Devlin, John P. 출판사: Dekker, New York, N. Y.)에 기재되어 있다.

[0405] 플래시 플레이트 EGFR 키나제 반응 분석에 있어서, 비오틴화 폴리(L-글루탐산-L-티로신)(폴리(GT)비오틴)으로 이루어진 키나제 기체(substrate)에 ( $^{33}\text{P}$ )방사성 표지화된 ATP의 존재하에 상기 단백질을 배양하였다. 기체의 ( $^{33}\text{P}$ )인산화는 계속해서 비오틴 표지화되고 방사성 표지화된 기체의 결합을 포획해서 정량화함으로써 스트랩타비딘코팅된 플래시 플레이트(퍼킨엘머사 생명과학사(PerkinElmer Life Sciences) 제품)를 이용해서 방출된 광에너지로서 측정하였다.

[0406] 상세한 설명

[0407] EGFR 키나제 반응은 96-웰 마이크로티터 플래시플레이트(퍼킨엘머사 생명과학사 제품)에서 30°C에서 60분간 수행하였다. 각 시험 화합물에 대해서, 전체 용량 반응  $1.10^{-6}\text{M}$  내지  $1.10^{-10}\text{M}$ 을 수행하였다. IRESSA<sup>?</sup> 및 Tarceva<sup>TM</sup>(엘로티닙)는 기준 화합물로서 이용하였다. 100  $\mu\text{l}$  반응 체적은 54.5 mM TrisHCl pH 8.0, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 100  $\mu\text{M}$   $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 5.0  $\mu\text{M}$  비표지화 ATP, 1mM DTT, 0.009% BSA, 0.8  $\mu\text{Ci}$   $\text{AT}^{33}\text{P}$ , 0.35  $\mu\text{g}/\text{well}$  폴리(GT)비오틴 및 0.5  $\mu\text{g}$  EGFR-키나제 영역/웰을 함유하였다.

[0408] 반응은 반응 혼합물을 흡인하고 플레이트를 세정/정지 완충액(PBS+ 100 mM EDTA) 200  $\mu\text{l}$ 로 3회 세척함으로써 정지시켰다. 최종 세정 단계 후, 세정/정지 완충액 200  $\mu\text{l}$ 를 각 웰에 첨가하고, 인산화된 ( $^{33}\text{P}$ ) 폴리(GT)비오틴의 양은 마이크로티터 섬광계수기에서 (30초/웰) 계수해서 구하였다.

[0409] 유리섬유필터 수법 EGFR 키나제 반응분석에 있어서는, 폴리(L-글루탐산-L-티로신)(폴리(GT))으로 이루어진 키나제 기체에 ( $^{33}\text{P}$ )방사성 표지화된 ATP의 존재하에 상기 단백질을 배양하였다. 기체의 ( $^{33}\text{P}$ )인산화는 계속해서 유리섬유 필터상에 결합된 방사성으로서 측정하였다.

[0410] 상세한 설명

[0411] EGFR 키나제 반응은 96-웰 마이크로티터플레이트에서 25°C에서 10분간 수행하였다. 각 시험 화합물에 대해서, 전체 용량 반응  $1.10^{-6}\text{M}$  내지  $1.10^{-10}\text{M}$ 을 수행하였다. IRESSA<sup>?</sup> 및 Tarceva<sup>TM</sup>(엘로티닙)는 기준 화합물로서 이용하였다. 25  $\mu\text{l}$  반응 체적은 60 mM TrisHCl pH 7.5, 3 mM  $\text{MgCl}_2$ , 3 mM  $\text{MgCl}_2$ , 3  $\mu\text{M}$   $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  PEG20000, 5.0  $\mu\text{M}$  비표지화 ATP, 1mM DTT, 0.1  $\mu\text{Ci}$   $\text{AT}^{33}\text{P}$ , 62.5 ng/웰 폴리(GT) 및 0.5  $\mu\text{g}$  EGFR-키나제 영역/웰을 함유하였다.

[0412] 반응은 3% 인산용액 5  $\mu\text{l}$ 를 첨가함으로써 중지시켰다. 이어서, 반응 혼합물 10  $\mu\text{l}$ 를 필터매트 A 필터(Wallac 사 제품) 상에 스폿팅하고 75 mM 인산에서 5분간 3회 세척하고, 메탄올 중에서 5분간 1회 세척하고 건조하고 LE 포스포리지 스토리지 스크린(phosphorimager storage screen)을 이용해서 티폰(Typhoon)(Amersham 사 제품)상에서 정량하였다.

[0413] **실시예 C.2: 난소암 SKOV3 세포상의 혈청 기아 증식 분석(Serum starved proliferation assay)**

[0414] 난소암 세포 라인(SKOV3)을 표피성장인자 자극 세포 증식 분석에 이용해서 전체 세포에 있어서의 EGF에 대한 화합물의 저해효과를 검토하였다.

[0415] 제 1단계에서 SKOV3 세포를 10% FCS 혈청의 존재하에 24시간 배양하였다. 제 2단계에서는 상기 세포를 혈청이 없는 조건(37 °C 및 5%(v/v)  $\text{CO}_2$ )에서 시험될 화합물에 의해 배양하고, 계속해서 EGF가 최종 농도 100 ng/ml가 되도록 72시간 동안 자극하였다. EGF 자극에 대한 화합물의 효과를 최종적으로 표준 MTT 세포 생육성 분석으로 평가하였다.



[0416] 이하의 표는 상기 키나제 분석을 이용해서 얻어진 본 발명에 의한 화합물의 pIC50 값을 제공한다.

[0417]

화합물 번호	시험관내 키나제 활성 분석 (C1): IC50 (nM)	SKOV3 세포(C2): IC50 (μM)
2	8.5	<5.0
1	8.3	6.23

[0418]

중간체 번호	시험관내 키나제 활성 분석 (C1): IC50 (nM)	SKOV3 세포(C2): IC50 (μM)
2	8.2	5.5
3	8.4	6.1
4	8.3	5.8
6	8.4	6.0

[0419] **D. 조성물 실시예**

[0420] 이하의 제제는 본 발명에 의해 동물 및 인간 대상에 전신 투여하는 데 적합한 전형적인 약제학적 조성물을 예시한 것이다.

[0421] 이들 실시예를 통해 이용되고 있는 "활성 성분"(A.I.)은 화학식(I), (XXXI)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0422] **실시예 D.1 : 필름 코팅된 정제**

[0423] **정제 코어의 제조**

[0424] A.I.(100 g), 락토오스(570 g) 및 전분(200 g)의 혼합물을 잘 혼합하고, 그 후 물 약 200ml 중의 도데실 황산 나트륨(5 g) 및 폴리비닐피롤리돈(10 g)의 용액으로 적셨다. 이 젖은 분말 혼합물을 체로 거르고, 건조하고, 또한 재차 체로 걸렀다. 다음에, 미세결정성 셀룰로오스(100 g) 및 수소첨가 식물성 기름(15 g)을 첨가하였다. 전체를 잘 혼합하고, 정제로 압축해서 10,000개의 정제를 얻었고, 이들 각 정제는 활성 성분을 10 mg 포함하고 있었다.

[0425] **코팅**

[0426] 변성 에탄올(75 ml) 중의 메틸 셀룰로오스(10 g)의 용액에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150 ml) 중의 에틸 셀룰로오스(5 g)의 용액을 첨가하였다. 이어서, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(75 ml) 및 1,2,3-프로판트리올(2.5 ml)을 첨가하였다. 폴리에틸렌 글리콜(10 g)을 용융시키고 디클로로메탄(75 ml) 중에 용해시켰다. 후자의 용액을 전자의 용액에 첨가하고 나서, 옥타데칸산 마그네슘(2.5 g), 폴리비닐-피롤리돈(5 g) 및 진한 컬러 현탁액(30 ml)을 첨가하고 전체를 균질화하였다. 이와 같이 해서 얻어진 혼합물로 코팅 장치를 이용해서 상기 정제 코어를 코팅하였다.