

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0037367

(43) 공개일자 2020년04월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/395 (2020.01)

A61K 31/4196 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/437 (2013.01)

A61K 31/395 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7006733

(22) 출원일자(국제) 2018년09월14일

심사청구일자 2020년03월06일

(85) 번역문제출일자 2020년03월06일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2018/034092

(87) 국제공개번호 WO 2019/054465

국제공개일자 2019년03월21일

(30) 우선권주장

JP-P-2017-178247 2017년09월15일 일본(JP)

(71) 출원인

다이호야쿠힌교교 가부시키키가이샤

일본국 도쿄도 지요다쿠 간다니시키키초 1초메 27반
치

(72) 발명자

무라오카 히로미

일본 이바라키켄 츠쿠바시 오쿠보 3 다이호야쿠힌
교교 가부시키키가이샤 나이

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 20 항

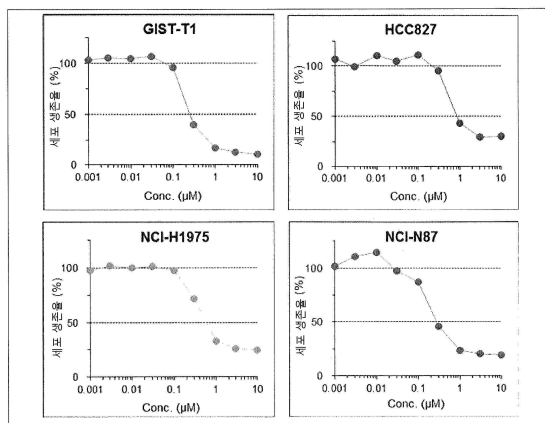
(54) 발명의 명칭 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제

(57) 요약

IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제, 그리고 IDO 양성 종양의 치료용 의약 조성물의 제공.

HSP90 을 저해하는 화합물을 유효 성분으로 하는 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제, 그리고 IDO 양성 종양의 치료용 의약 조성물.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61K 31/4196 (2013.01)

A61K 31/52 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

명세서

청구범위

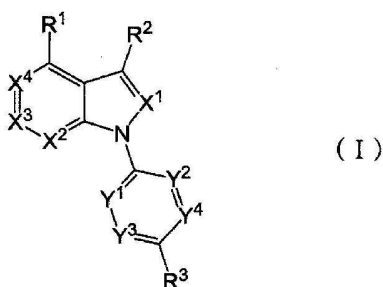
청구항 1

HSP90 을 저해하는 화합물을 유효 성분으로 하는 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

HSP90 을 저해하는 화합물이, 하기 일반식 (I)



(식 중, X^1 은, CH 또는 N 을 나타내고 ;

X^2 , X^3 및 X^4 는, 어느 1 개가 N 이고, 다른 것이 CH 를 나타내고 ;

Y^1 , Y^2 , Y^3 및 Y^4 는, 어느 1 개 또는 2 개가 $C-R^4$ 이고, 다른 것이 동일하거나 또는 상이하고, CH 또는 N 을 나타내고 ;

R^1 은, 치환기를 갖고 있어도 되는, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 또는 2 고리성의 불포화 복소 고리기를 나타내고 ;

R^2 는, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기를 나타내고 ;

R^3 은, 시아노기 또는 $-CO-R^5$ 를 나타내고 ;

R^4 는, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, 방향족 탄화수소기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$, 또는 $-CO-R^9$ 를 나타내고 ;

R^5 는, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타내고 ;

R^6 및 R^7 은, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 할로게노알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기, 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기를 나타내거나, R^6 과 R^7 은 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 포화 복소 고리기를 형성해도 되고 ;

R^8 은, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄

화수소기를 나타내고 ;

R^9 는, 수소 원자, 하이드록실기, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타낸다.)

로 나타내는 아자 2 고리형 화합물, 타네스피마이신, 가네테스펩, BIIB021 및 이들의 염에서 선택되는 적어도 1 종 이상인 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

아자 2 고리형 화합물이, 일반식 (I) 중,

X^1 이, CH 또는 N 이고 ;

X^2 가 N 이고, X^3 및 X^4 가 CH 이고 ;

Y^1 및 Y^3 이 CH 이고, Y^2 및 Y^4 중 어느 1 개 또는 2 개가 C- R^4 이고, 다른 것이 CH 이고 ;

R^1 이, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-이미다졸-1-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피라졸-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 티오펜-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 인돌-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 벤조푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 퀴놀린-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일기 중 어느 것이고 ;

R^2 가, 할로젠 원자를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기이고 ;

R^3 이, $-CO-R^5$ 이고 ;

R^4 가, 할로젠 원자, 모노 또는 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기 또는 N, S, O 중 어느 것의 헤테로 원자를 1 개 또는 2 개 갖는 단고리성의 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$ 또는 $-CO-R^9$ 이고 ;

R^5 가, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기이고 ;

R^6 이 수소 원자 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기이고 ;

R^7 이 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 7 ~ 12 의 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리기, 또는 N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리적이거나, R^6 과 R^7 이 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 형성하고 ;

R^8 이 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기이고 ;

R^9 가 수소 원자, 하이드록실기, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기인 화합물인 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제.

청구항 4

제 2 항 또는 제 3 항에 있어서,

아자 2 고리형 화합물이, 3-에틸-4-{3-이소프로필-4-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-1H-피라졸

로[3,4-b]피리딘-1-일}벤즈아미드인 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제.

청구항 5

HSP90 을 저해하는 화합물을 유효 성분으로 하는 IDO 양성 종양의 치료용 의약 조성물.

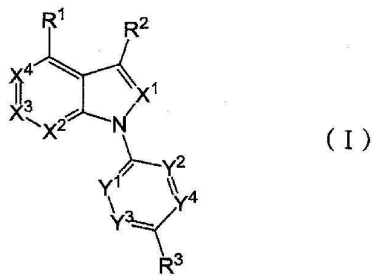
청구항 6

IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 HSP90 을 저해하는 화합물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

HSP90 을 저해하는 화합물이, 하기 일반식 (I)



(식 중, X^1 은, CH 또는 N 을 나타내고 ;

X^2 , X^3 및 X^4 는, 어느 1 개가 N 이고, 다른 것이 CH 를 나타내고 ;

Y^1 , Y^2 , Y^3 및 Y^4 는, 어느 1 개 또는 2 개가 $C-R^4$ 이고, 다른 것이 동일하거나 또는 상이하고, CH 또는 N 을 나타내고 ;

R^1 은, 치환기를 갖고 있어도 되는, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 또는 2 고리성의 불포화 복소 고리기를 나타내고 ;

R^2 는, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기를 나타내고 ;

R^3 은, 시아노기 또는 $-CO-R^5$ 를 나타내고 ;

R^4 는, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, 방향족 탄화수소기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$, 또는 $-CO-R^9$ 를 나타내고 ;

R^5 는, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타내고 ;

R^6 및 R^7 은, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 할로케노알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기, 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기를 나타내거나, R^6 과 R^7 은 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 포화 복소 고리기를 형성해도 되고 ;

R^8 은, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기를 나타내고 ;

R^9 는, 수소 원자, 하이드록실기, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타낸다.)

로 나타내는 아자 2 고리형 화합물, 타네스피마이신, 가네테스펩, BIIB021 및 이들의 염에서 선택되는 적어도 1 종 이상의 화합물인 HSP90 을 저해하는 화합물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

아자 2 고리형 화합물이, 일반식 (I) 중,

X^1 이, CH 또는 N 이고 ;

X^2 가 N 이고, X^3 및 X^4 가 CH 이고 ;

Y^1 및 Y^3 이 CH 이고, Y^2 및 Y^4 중 어느 1 개 또는 2 개가 C- R^4 이고, 다른 것이 CH 이고 ;

R^1 이, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-이미다졸-1-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피라졸-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 티오펜-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 인돌-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 벤조푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 퀴놀린-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일기 중 어느 것이고 ;

R^2 가, 할로젠 원자를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기이고 ;

R^3 이, $-CO-R^5$ 이고 ;

R^4 가, 할로젠 원자, 모노 또는 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기 또는 N, S, O 중 어느 것의 헤테로 원자를 1 개 또는 2 개 갖는 단고리성의 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$ 또는 $-CO-R^9$ 이고 ;

R^5 가, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기이고 ;

R^6 이 수소 원자 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기이고 ;

R^7 이 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 7 ~ 12 의 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리기, 또는 N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기이거나, R^6 과 R^7 이 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 형성하고 ;

R^8 이 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기이고 ;

R^9 가 수소 원자, 하이드록실기, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기인 화합물인 HSP90 을 저해하는 화합물.

청구항 9

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서,

아자 2 고리형 화합물이, 3-에틸-4-{3-이소프로필-4-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일}벤즈아미드인 HSP90 을 저해하는 화합물.

청구항 10

IDO 양성 종양의 치료용 의약 조성물로서의 사용을 위한 HSP90 을 저해하는 화합물.

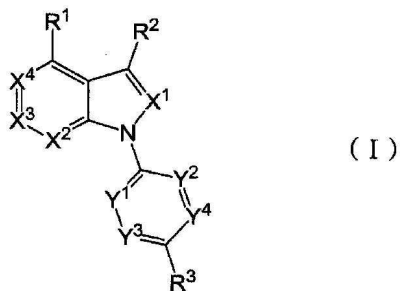
청구항 11

IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제를 제조하기 위한, HSP90 을 저해하는 화합물의 사용.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

HSP90 을 저해하는 화합물이, 하기 일반식 (I)



(식 중, X^1 은, CH 또는 N 을 나타내고 ;

X^2 , X^3 및 X^4 는, 어느 1 개가 N 이고, 다른 것이 CH 를 나타내고 ;

Y^1 , Y^2 , Y^3 및 Y^4 는, 어느 1 개 또는 2 개가 $C-R^4$ 이고, 다른 것이 동일하거나 또는 상이하고, CH 또는 N 을 나타내고 ;

R^1 은, 치환기를 갖고 있어도 되는, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 또는 2 고리성의 불포화 복소 고리기를 나타내고 ;

R^2 는, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기를 나타내고 ;

R^3 은, 시아노기 또는 $-CO-R^5$ 를 나타내고 ;

R^4 는, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, 방향족 탄화수소기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$, 또는 $-CO-R^9$ 를 나타내고 ;

R^5 는, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타내고 ;

R^6 및 R^7 은, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 할로케노알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기, 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기를 나타내거나, R^6 과 R^7 은 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 포화 복소 고리기를 형성해도 되고 ;

R^8 은, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기를 나타내고 ;

R^9 는, 수소 원자, 하이드록실기, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타낸다.)

로 나타내는 아자 2 고리형 화합물, 타네스피마이신, 가네테스펩, BIIB021 및 이들의 염에서 선택되는 적어도 1 종 이상의 화합물인 사용.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

아자 2 고리형 화합물이, 일반식 (I) 중,

X^1 이, CH 또는 N 이고 ;

X^2 가 N 이고, X^3 및 X^4 가 CH 이고 ;

Y^1 및 Y^3 이 CH 이고, Y^2 및 Y^4 중 어느 1 개 또는 2 개가 $C-R^4$ 이고, 다른 것이 CH 이고 ;

R^1 이, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-이미다졸-1-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피라졸-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 티오펜-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 인돌-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 벤조푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 퀴놀린-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일기 중 어느 것이고 ;

R^2 가, 할로젠 원자를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기이고 ;

R^3 이, $-CO-R^5$ 이고 ;

R^4 가, 할로젠 원자, 모노 또는 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기 또는 N, S, O 중 어느 것의 헤테로 원자를 1 개 또는 2 개 갖는 단고리성의 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$ 또는 $-CO-R^9$ 이고 ;

R^5 가, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기이고 ;

R^6 이 수소 원자 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기이고 ;

R^7 이 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 7 ~ 12 의 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리기, 또는 N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기이거나, R^6 과 R^7 이 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 형성하고 ;

R^8 이 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기이고 ;

R^9 가 수소 원자, 하이드록실기, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기인 화합물인 사용.

청구항 14

제 12 항 또는 제 13 항에 있어서,

아자 2 고리형 화합물이, 3-에틸-4-{3-이소프로필-4-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일}벤즈아미드인 사용.

청구항 15

IDO 양성 종양의 치료용 의약 조성물을 제조하기 위한, HSP90 을 저해하는 화합물의 사용.

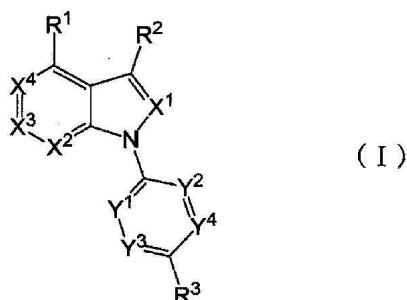
청구항 16

IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료 방법으로서, 그것을 필요로 하는 대상에게, HSP90 을 저해하는 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

HSP90 을 저해하는 화합물이, 하기 일반식 (I)



(식 중, X^1 은, CH 또는 N 을 나타내고 ;

X^2 , X^3 및 X^4 는, 어느 1 개가 N 이고, 다른 것이 CH 를 나타내고 ;

Y^1 , Y^2 , Y^3 및 Y^4 는, 어느 1 개 또는 2 개가 $C-R^4$ 이고, 다른 것이 동일하거나 또는 상이하고, CH 또는 N 을 나타내고 ;

R^1 은, 치환기를 갖고 있어도 되는, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 또는 2 고리성의 불포화 복소 고리기를 나타내고 ;

R^2 는, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기를 나타내고 ;

R^3 은, 시아노기 또는 $-CO-R^5$ 를 나타내고 ;

R^4 는, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, 방향족 탄화수소기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$, 또는 $-CO-R^9$ 를 나타내고 ;

R^5 는, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타내고 ;

R^6 및 R^7 은, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 할로게노알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기, 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기를 나타내거나, R^6 과 R^7 은 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 포화 복소 고리기를 형성해도 되고 ;

R^8 은, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄

화수소기를 나타내고 ;

R^9 는, 수소 원자, 하이드록실기, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타낸다.)

로 나타내는 아자 2 고리형 화합물, 타네스피마이신, 가네테스펩, BIIB021 및 이들의 염에서 선택되는 적어도 1 종 이상의 화합물인 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

아자 2 고리형 화합물이, 일반식 (I) 중,

X^1 이, CH 또는 N 이고 ;

X^2 가 N 이고, X^3 및 X^4 가 CH 이고 ;

Y^1 및 Y^3 이 CH 이고, Y^2 및 Y^4 중 어느 1 개 또는 2 개가 C- R^4 이고, 다른 것이 CH 이고 ;

R^1 이, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-이미다졸-1-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피라졸-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 티오펜-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 인돌-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 벤조푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 퀴놀린-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일기 중 어느 것이고 ;

R^2 가, 할로젠 원자를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기이고 ;

R^3 이, $-CO-R^5$ 이고 ;

R^4 가, 할로젠 원자, 모노 또는 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기 또는 N, S, O 중 어느 것의 헤테로 원자를 1 개 또는 2 개 갖는 단고리성의 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$ 또는 $-CO-R^9$ 이고 ;

R^5 가, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기이고 ;

R^6 이 수소 원자 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기이고 ;

R^7 이 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 7 ~ 12 의 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리기, 또는 N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기이거나, R^6 과 R^7 이 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 형성하고 ;

R^8 이 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기이고 ;

R^9 가 수소 원자, 하이드록실기, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기인 화합물인 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 19

제 17 항 또는 제 18 항에 있어서,

아자 2 고리형 화합물이, 3-에틸-4-{3-이소프로필-4-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-1H-피라졸

로[3,4-b]피리딘-1-일}벤즈아미드인 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 20

IDO 양성 종양의 예방 및/또는 치료 방법으로서, 그것을 필요로 하는 대상에게, HSP90 을 저해하는 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 IDO 양성 종양의 예방 및/또는 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제, 그리고 IDO 양성 종양의 치료용 의약 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인돌아민2,3-디옥시게나아제 (이하, IDO) 는, 키누레닌 경로에 있어서의 트립토판의 키누레닌 분해에 있어서의 제 1 효소이고 율속 효소이다. 수상 (樹狀) 세포에 의해 발현되는 IDO 는, 국소적으로 트립토판을 고갈시키고, 아포토시스 촉진성 키누레닌을 증가시킴으로써, T 세포의 증식 및 생존에 영향을 준다. 그 때문에, 수상 세포에 있어서의 IDO 유도는 제어성 T 세포와 함께 면역 관용에 작용하는 중요한 면역 억제 인자가 된다.

[0003] 인간 암 세포에 있어서는 IFN γ 자극에 의해 IDO 의 활성화가 유도되고, 그것이 트립토판의 고갈을 유도하여 주위의 종양 면역 세포를 억제하여 면역 회피를 실시하고, 암 세포의 생존 및 증식을 유지하는 것으로 생각되고 있다. 또, IDO 의 고(高) 발현은, 암의 화학 요법 및 방사선 요법에 있어서 예후 불량과 관련된다는 임상 시험에 있어서의 지견이 있다. 게다가, 몇 가지의 IDO 저해제 임상 시험이 실시되어 있고, IDO 저해제는 광범위한 암에 대하여 유용한 가능성이 시사되어 있다 (비특허문헌 1). 또한, 바이러스 감염증, 신경 변성 질환, 자기 면역 질환 등에 대한 관여 등도 시사되어 있다.

[0004] 이들로부터, IDO 의 저해는, IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제로서 유용한 것으로 생각된다.

[0005] 한편, 열 쇼크 단백질 (이하, HSP) 90 은, 세포내 전가용성 단백질의 약 1 ~ 2 % 로 풍부하게 존재하는 분자 샤페론이다. 분자 샤페론은, 다른 단백질의 기능적인 구조의 형성 촉진이나 유지, 올바른 회합의 촉진, 불필요한 응집의 억제, 분해로부터의 보호, 분비의 촉진 등 다면적으로 기능하는 1 군의 단백질을 가리킨다 (비특허문헌 2). HSP90 은 다른 샤페론 단백질과 달리, 대부분의 폴리펩티드의 생합성에 필요하지 않다 (비특허문헌 2).

[0006] HSP90 은 클라이언트 단백질의 정상적인 기능을 유지함으로써, 세포의 증식, 생존에 깊게 관련되어 있다 (비특허문헌 3, 4). 또한, 암화나 암의 악화를 일으키는 돌연변이형 혹은 키메라형의 인자 (예를 들어 BCR-ABL, NPM-ALK) 는 그 정상적인 기능에 HSP90 을 필요로 하기 때문에, 특히 암화·암의 생존·증식·악화·전이와 같은 과정에 있어서의 HSP90 의 중요성이 개시되어 있다 (비특허문헌 3).

[0007] HSP90 의 샤페론 기능을 겔다나마이신 등의 특이적인 저해제로 억제하면, 클라이언트 단백질의 불활성화 및 불안정화와 분해가 일어나고, 그 결과로 세포의 증식 정지나 아포토시스가 유도된다 (비특허문헌 5). HSP90 의 생리적 기능상, HSP90 저해제는 암의 생존·증식에 관련된 복수의 시그널 전달 경로를 동시에 저해할 수 있다는 특징을 갖기 때문에, HSP90 저해제는 광범위하고 또한 효과적인 항암 작용을 갖는 약제가 될 수 있다. 또, 암 세포 유래의 HSP90 은 정상 세포 유래의 HSP90 에 비해 활성이 높고 ATP 나 저해제에 대한 친화성이 높다는 지견으로부터, HSP90 저해제는 암 선택성이 높은 약제가 되는 것이 기대되고 있다 (비특허문헌 6).

[0008] 본 출원인은, 높은 저해 활성을 갖는 HSP90 저해제에 대해서 특허문헌 1 에서 보고하고 있다.

[0009] 그러나, HSP90 을 저해하는 화합물이 IDO 저해 작용을 갖는 것은 지금까지 알려져 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2011/004610호

비특허문헌

- [0011] (비특허문헌 0001) Int. Immunopharmacol., 47 : 70-77 (2017)
 (비특허문헌 0002) Nat. Rev. Cancer, 5 : 761-772 (2005)
 (비특허문헌 0003) TRENDS Mol. Med., 10 : 283-290 (2004)
 (비특허문헌 0004) Clin. Cancer Res., 15 : 9-14 (2009)
 (비특허문헌 0005) Curr. Opin. Pharmacol., 8 : 370-374 (2008)
 (비특허문헌 0006) Drug Resist. Updat., 12 : 17-27 (2009)

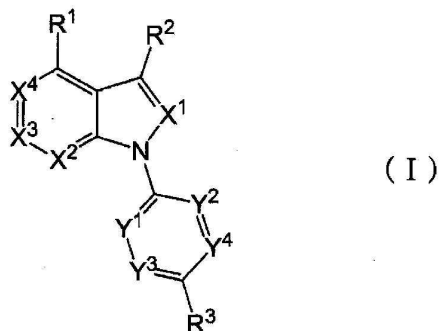
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0012] 본 발명은, IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제, 그리고 IDO 양성 종양의 치료용 의약 조성물을 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

- [0013] 본 발명자는, IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제를 찾아내기 위해서 검토한 바, HSP90 을 저해하는 화합물이, IDO 에 대하여 우수한 발현 저해 활성을 갖는 것을 알아내었다.
 [0014] 즉, 본 발명은, 이하의 발명 [1] ~ [20] 을 제공하는 것이다.
 [0015] [1] HSP90 을 저해하는 화합물을 유효 성분으로 하는 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제.
 [0016] [2] [2] HSP90 을 저해하는 화합물이, 하기 일반식 (I)
 [0017] [화합식 1]



- [0018]
 [0019] (식 중, X^1 은, CH 또는 N 을 나타내고 ;
 [0020] X^2 , X^3 및 X^4 는, 어느 1 개가 N 이고, 다른 것이 CH 를 나타내고 ;
 [0021] Y^1 , Y^2 , Y^3 및 Y^4 는, 어느 1 개 또는 2 개가 $C-R^4$ 이고, 다른 것이 동일하거나 또는 상이하고, CH 또는 N 을 나타내고 ;
 [0022] R^1 은, 치환기를 갖고 있어도 되는, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 또는 2 고리성의 불포화 복소 고리기를 나타내고 ;
 [0023] R^2 는, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기를 나타내고 ;

- [0024] R^3 은, 시아노기 또는 $-CO-R^5$ 를 나타내고 ;
- [0025] R^4 는, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, 방향족 탄화수소기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$, 또는 $-CO-R^9$ 를 나타내고 ;
- [0026] R^5 는, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타내고 ;
- [0027] R^6 및 R^7 은, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 할로게노알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기, 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기를 나타내거나, R^6 과 R^7 은 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 포화 복소 고리기를 형성해도 되고 ;
- [0028] R^8 은, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기를 나타내고 ;
- [0029] R^9 는, 수소 원자, 하이드록실기, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타낸다.)
- [0030] 로 나타내는 아자 2 고리형 화합물, 타네스피마이신, 가네테스펩, BIIB021 및 이들의 염에서 선택되는 적어도 1 종 이상인 [1] 기재의 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제.
- [0031] [3] 아자 2 고리형 화합물이, 일반식 (I) 중,
- [0032] X^1 이, CH 또는 N 이고 ;
- [0033] X^2 가 N 이고, X^3 및 X^4 가 CH 이고 ;
- [0034] Y^1 및 Y^3 이 CH 이고, Y^2 및 Y^4 중 어느 1 개 또는 2 개가 $C-R^4$ 이고, 다른 것이 CH 이고 ;
- [0035] R^1 이, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-이미다졸-1-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피라졸-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 티오펜-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 인돌-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 벤조푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 퀴놀린-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일기 중 어느 것이고 ;
- [0036] R^2 가, 할로젠 원자를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기이고 ;
- [0037] R^3 이, $-CO-R^5$ 이고 ;
- [0038] R^4 가, 할로젠 원자, 모노 또는 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기 또는 N, S, O 중 어느 것의 헤테로 원자를 1 개 또는 2 개 갖는 단고리성의 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$ 또는 $-CO-R^9$ 이고 ;
- [0039] R^5 가, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기이고 ;
- [0040] R^6 이 수소 원자 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기이고 ;
- [0041] R^7 이 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 7 ~ 12 의 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은

은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리기, 또는 N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기이거나, R^6 과 R^7 이 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 형성하고 ;

[0042] R^8 이 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기이고 ;

[0043] R^9 가 수소 원자, 하이드록실기, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기인 화합물인 [2] 에 기재된 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제.

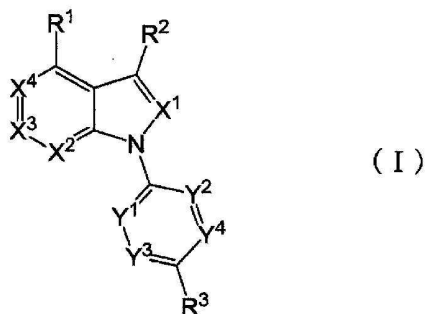
[0044] [4] 아자 2 고리형 화합물이, 3-에틸-4-{3-이소프로필-4-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일}벤즈아미드인 [2] 또는 [3] 에 기재된 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제.

[0045] [5] HSP90 을 저해하는 화합물을 유효 성분으로 하는 IDO 양성 종양의 치료용 의약 조성물.

[0046] [6] IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 HSP90 을 저해하는 화합물.

[0047] [7] HSP90 을 저해하는 화합물이, 하기 일반식 (I)

[0048] [화학식 2]



[0049]

[0050] (식 중, X^1 은, CH 또는 N 을 나타내고 ;

[0051] X^2 , X^3 및 X^4 는, 어느 1 개가 N 이고, 다른 것이 CH 를 나타내고 ;

[0052] Y^1 , Y^2 , Y^3 및 Y^4 는, 어느 1 개 또는 2 개가 C- R^4 이고, 다른 것이 동일하거나 또는 상이하고, CH 또는 N 을 나타내고 ;

[0053] R^1 은, 치환기를 갖고 있어도 되는, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 또는 2 고리성의 불포화 복소 고리기를 나타내고 ;

[0054] R^2 는, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기를 나타내고 ;

[0055] R^3 은, 시아노기 또는 $-CO-R^5$ 를 나타내고 ;

[0056] R^4 는, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, 방향족 탄화수소기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$, 또는 $-CO-R^9$ 를 나타내고 ;

[0057] R^5 는, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타내고 ;

[0058] R^6 및 R^7 은, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소

수 1 ~ 6 의 할로게노알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기, 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기를 나타내거나, R^6 과 R^7 은 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 포화 복소 고리기를 형성해도 되고 ;

[0059] R^8 은, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기를 나타내고 ;

[0060] R^9 는, 수소 원자, 하이드록실기, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타낸다.)

[0061] 로 나타내는 아자 2 고리형 화합물, 타네스피마이신, 가네테스펩, BIIB021 및 이들의 염에서 선택되는 적어도 1 종 이상의 화합물인 [6] 기재의 HSP90 을 저해하는 화합물.

[0062] [8] 아자 2 고리형 화합물이, 일반식 (I) 중,

[0063] X^1 이, CH 또는 N 이고 ;

[0064] X^2 가 N 이고, X^3 및 X^4 가 CH 이고 ;

[0065] Y^1 및 Y^3 이 CH 이고, Y^2 및 Y^4 중 어느 1 개 또는 2 개가 C- R^4 이고, 다른 것이 CH 이고 ;

[0066] R^1 이, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-이미다졸-1-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피라졸-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 티오펜-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 인돌-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 벤조푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 퀴놀린-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일기 중 어느 것이고 ;

[0067] R^2 가, 할로젠 원자를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기이고 ;

[0068] R^3 이, $-CO-R^5$ 이고 ;

[0069] R^4 가, 할로젠 원자, 모노 또는 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기 또는 N, S, O 중 어느 것의 헤테로 원자를 1 개 또는 2 개 갖는 단고리성의 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$ 또는 $-CO-R^9$ 이고 ;

[0070] R^5 가, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기이고 ;

[0071] R^6 이 수소 원자 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기이고 ;

[0072] R^7 이 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 7 ~ 12 의 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리, 또는 N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리이거나, R^6 과 R^7 이 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 형성하고 ;

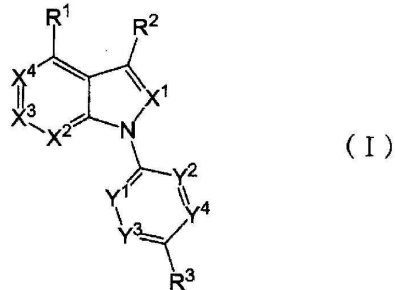
[0073] R^8 이 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기이고 ;

[0074] R^9 가 수소 원자, 하이드록실기, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기인 화합물인 [7] 기재의 HSP90 을 저해하는 화합물.

[0075] [9] 아자 2 고리형 화합물이, 3-에틸-4-{3-이소프로필-4-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-1H-피

라졸로[3,4-b]피리딘-1-일}벤즈아미드인 [7] 또는 [8] 기재의 HSP90 을 저해하는 화합물.

- [0076] [10] IDO 양성 종양의 치료용 의약 조성물로서의 사용을 위한 HSP90 을 저해하는 화합물.
- [0077] [11] IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제를 제조하기 위한, HSP90 을 저해하는 화합물의 사용.
- [0078] [12] HSP90 을 저해하는 화합물이, 하기 일반식 (I)
- [0079] [화학식 3]

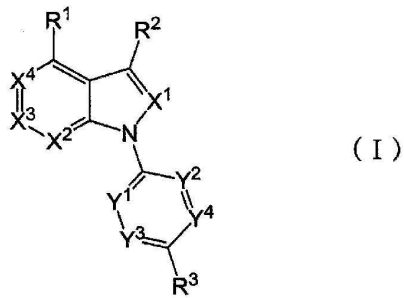


- [0080]
- [0081] (식 중, X^1 은, CH 또는 N 을 나타내고 ;
- [0082] X^2 , X^3 및 X^4 는, 어느 1 개가 N 이고, 다른 것이 CH 를 나타내고 ;
- [0083] Y^1 , Y^2 , Y^3 및 Y^4 는, 어느 1 개 또는 2 개가 C- R^4 이고, 다른 것이 동일하거나 또는 상이하고, CH 또는 N 을 나타내고 ;
- [0084] R^1 은, 치환기를 갖고 있어도 되는, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 또는 2 고리성의 불포화 복소 고리기를 나타내고 ;
- [0085] R^2 는, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기를 나타내고 ;
- [0086] R^3 은, 시아노기 또는 $-CO-R^5$ 를 나타내고 ;
- [0087] R^4 는, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, 방향족 탄화수소기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$, 또는 $-CO-R^9$ 를 나타내고 ;
- [0088] R^5 는, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타내고 ;
- [0089] R^6 및 R^7 은, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 할로게노알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기, 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기를 나타내거나, R^6 과 R^7 은 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 포화 복소 고리기를 형성해도 되고 ;
- [0090] R^8 은, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기를 나타내고 ;
- [0091] R^9 는, 수소 원자, 하이드록실기, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타낸다.)
- [0092] 로 나타내는 아자 2 고리형 화합물, 타네스피마이신, 가네테스닙, BIIB021 및 이들의 염에서 선택되는 적어도 1

중 이상의 화합물인 [11] 기재의 사용.

- [0093] [13] 아자 2 고리형 화합물이, 일반식 (I) 중,
- [0094] X^1 이, CH 또는 N 이고 ;
- [0095] X^2 가 N 이고, X^3 및 X^4 가 CH 이고 ;
- [0096] Y^1 및 Y^3 이 CH 이고, Y^2 및 Y^4 중 어느 1 개 또는 2 개가 C- R^4 이고, 다른 것이 CH 이고 ;
- [0097] R^1 이, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-이미다졸-1-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피라졸-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 티오펜-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 인돌-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 벤조푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 퀴놀린-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일기 중 어느 것이고 ;
- [0098] R^2 가, 할로젠 원자를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기이고 ;
- [0099] R^3 이, -CO- R^5 이고 ;
- [0100] R^4 가, 할로젠 원자, 모노 또는 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기 또는 N, S, O 중 어느 것의 헤테로 원자를 1 개 또는 2 개 갖는 단고리성의 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, -N(R^6)(R^7), -S- R^8 또는 -CO- R^9 이고 ;
- [0101] R^5 가, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기이고 ;
- [0102] R^6 이 수소 원자 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기이고 ;
- [0103] R^7 이 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 7 ~ 12 의 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리기, 또는 N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기이거나, R^6 과 R^7 이 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 형성하고 ;
- [0104] R^8 이 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기이고 ;
- [0105] R^9 가 수소 원자, 하이드록실기, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기인 화합물인 [12] 기재의 사용.
- [0106] [14] 아자 2 고리형 화합물이, 3-에틸-4-{3-이소프로필-4-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일}벤즈아미드인 [12] 또는 [13] 기재의 사용.
- [0107] [15] IDO 양성 종양의 치료용 의약 조성물을 제조하기 위한, HSP90 을 저해하는 화합물의 사용.
- [0108] [16] IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료 방법으로서, 그것을 필요로 하는 대상에게, HSP90 을 저해하는 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0109] [17] HSP90 을 저해하는 화합물이, 하기 일반식 (I)

[0110] [화학식 4]



[0111]

[0112] (식 중, X^1 은, CH 또는 N 을 나타내고 ;

[0113] X^2 , X^3 및 X^4 는, 어느 1 개가 N 이고, 다른 것이 CH 를 나타내고 ;

[0114] Y^1 , Y^2 , Y^3 및 Y^4 는, 어느 1 개 또는 2 개가 $C-R^4$ 이고, 다른 것이 동일하거나 또는 상이하고, CH 또는 N 을 나타내고 ;

[0115] R^1 은, 치환기를 갖고 있어도 되는, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 또는 2 고리성의 불포화 복소 고리기를 나타내고 ;

[0116] R^2 는, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기를 나타내고 ;

[0117] R^3 은, 시아노기 또는 $-CO-R^5$ 를 나타내고 ;

[0118] R^4 는, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, 방향족 탄화수소기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$, 또는 $-CO-R^9$ 를 나타내고 ;

[0119] R^5 는, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타내고 ;

[0120] R^6 및 R^7 은, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 할로게노알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기, 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기를 나타내거나, R^6 과 R^7 은 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 포화 복소 고리기를 형성해도 되고 ;

[0121] R^8 은, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기를 나타내고 ;

[0122] R^9 는, 수소 원자, 하이드록실기, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타낸다.)

[0123] 로 나타내는 아자 2 고리형 화합물, 타네스피마이신, 가네테스핀, BIIB021 및 이들의 염에서 선택되는 적어도 1 종 이상의 화합물인 [16] 기재의 방법.

[0124] [18] 아자 2 고리형 화합물이, 일반식 (I) 중,

[0125] X^1 이, CH 또는 N 이고 ;

[0126] X^2 가 N 이고, X^3 및 X^4 가 CH 이고 ;

- [0127] Y^1 및 Y^3 이 CH 이고, Y^2 및 Y^4 중 어느 1 개 또는 2 개가 C- R^4 이고, 다른 것이 CH 이고 ;
- [0128] R^1 이, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-이미다졸-1-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피라졸-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 티오펜-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 인돌-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 벤조푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 퀴놀린-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일기 중 어느 것이고 ;
- [0129] R^2 가, 할로젠 원자를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기이고 ;
- [0130] R^3 이, -CO- R^5 이고 ;
- [0131] R^4 가, 할로젠 원자, 모노 또는 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기 또는 N, S, O 중 어느 것의 헤테로 원자를 1 개 또는 2 개 갖는 단고리성의 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, -N(R^6)(R^7), -S- R^8 또는 -CO- R^9 이고 ;
- [0132] R^5 가, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기이고 ;
- [0133] R^6 이 수소 원자 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기이고 ;
- [0134] R^7 이 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 7 ~ 12 의 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리기, 또는 N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기가거나, R^6 과 R^7 이 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 형성하고 ;
- [0135] R^8 이 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기이고 ;
- [0136] R^9 가 수소 원자, 하이드록실기, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기인 화합물인 [17] 기재의 방법.
- [0137] [19] 아자 2 고리형 화합물이, 3-에틸-4-{3-이소프로필-4-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일}벤즈아미드인 [17] 또는 [18] 기재의 방법.
- [0138] [20] IDO 양성 종양의 예방 및/또는 치료 방법으로서, 그것을 필요로 하는 대상에게, HSP90 을 저해하는 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0139] 본 발명은, 이하의 양태에도 관한 것이다.
- [0140] · IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료를 위한, HSP90 을 저해하는 화합물.
- [0141] · IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료를 위한, HSP90 을 저해하는 화합물의 사용.
- [0142] · IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제를 제조하기 위한, HSP90 을 저해하는 화합물의 사용.
- [0143] · IDO 양성 종양의 치료를 위한, HSP90 을 저해하는 화합물.
- [0144] · IDO 양성 종양의 치료를 위한, HSP90 을 저해하는 화합물의 사용.
- [0145] · HSP90 을 저해하는 화합물의 유효량을, IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료 방법.
- [0146] · IDO 양성 종양의 치료용 의약 조성물을 제조하기 위한, HSP90 을 저해하는 화합물의 사용.
- [0147] · HSP90 을 저해하는 화합물을, 예방 및/또는 치료에 유효한 양을 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, IDO 양성 종양의 예방 및/또는 치료 방법.

[0148] · HSP90 을 저해하는 화합물을 유효 성분으로 하는 IDO 저해제.

[0149] · IDO 저해 방법으로서, 그것을 필요로 하는 대상에게, HSP90 을 저해하는 화합물의 유효량을 투여하는 공정을 포함하는, 방법.

[0150] · IDO 저해에 사용하기 위한 HSP90 을 저해하는 화합물.

발명의 효과

[0151] 본 발명의 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제에 따르면, IDO 의 발현 저해 작용에 의해 개선 가능한 질환, IDO 양성 종양 치료를 위한 새로운 치료법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0152] 도 1 은, HSP90 을 저해하는 화합물을 사용한 IDO 의 발현 저해 효과를 나타낸다.

도 2 는, IFN γ 를 첨가한 각 세포주에 있어서의 IDO 의 발현을 나타낸다.

도 3 은, IDO 양성 세포에 있어서의 Compound 1 의 세포 증식 억제 효과를 나타낸다.

도 4 는, IFN γ 를 첨가한 각 세포주에 있어서의 HSP90 의 발현을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0153] 본 발명은, HSP90 을 저해하는 화합물을 유효 성분으로 하는 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제, 그리고 IDO 양성 종양의 치료용 의약 조성물에 관한 것이다.

[0154] 본 발명에 관련된 「인돌아민2,3-디옥시게나아제 (IDO)」 는, IDO1 이라고도 칭해지는 단백질이며, 인간 또는 비인간 포유 동물의 IDO 단백질을 포함한다. 바람직하게는 인간 IDO 단백질이다.

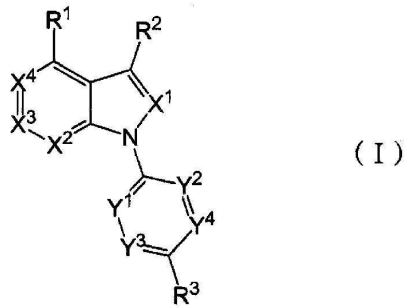
[0155] 본 발명에 있어서, 「IDO 단백질」 은, 그 스플라이스 베어리언트인 아이소폼을 포함하고, 인간 유래의 것이면, 예를 들어, GenPept 액세스 번호 NP_002155 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 단백질을 들 수 있다. 또, 본 발명에 있어서, 「IDO 유전자」 란, 상기 아미노산 서열을 코드하는 염기 서열로 이루어지는 유전자를 들 수 있고, 인간 유래의 것이면, 예를 들어, GenBank 액세스 번호 NM_002164 로 나타내는 염기 서열로 이루어지는 유전자를 들 수 있다.

[0156] 본 발명에 있어서, 「HSP90 을 저해하는 화합물」 은, HSP90 활성을 저해하는 화합물이다. HSP90 은, 전술한 바와 같이 분자 샤페론으로서 기능하는 분자량 90 kDa 의 열 쇼크 단백질이다. 「HSP90 활성」 은, 적당한 HSP90 결합 저해 어세이에 있어서, 예를 들어, HSP90 의 ATP 결합 부위에 결합하는 화합물 (겔다나마이신 등) 을 표지하고, 그 표지 화합물 결합 저해 효과를 측정함으로써 시험할 수 있다. 예를 들어, 국제 공개 제2011/004610호 팜플릿의 시험예 1 에 기재된 방법에 준하여 평가할 수 있다.

[0157] HSP90 을 저해하는 화합물로는, 예를 들어, 하기 일반식 (I) 로 나타내는 아자 2 고리형 화합물, 겔다나마이신, 타네스피마이신, 알베스피마이신, 루미네스핀, 가네테스핀, 오날레스핀, CUDC-305, DS-2248, SNX-2112, SNX-5422, KW-2478, AB-010, XL888, MPC-3100, PU-H71, BIIB021, BIIB028, 또는 이들의 염 등을 들 수 있다.

[0158] HSP90 을 저해하는 화합물은, 바람직하게는, 하기 일반식 (I) 로 나타내는 아자 2 고리형 화합물, 타네스피마이신, 가네테스핀, BIIB021, 또는 이들의 염이고, 보다 바람직하게는 하기 일반식 (I) 로 나타내는 아자 2 고리형 화합물 또는 그 염이다.

[0159] [화학식 5]



[0160]

[0161] (식 중, X^1 은, CH 또는 N 을 나타내고 ;

[0162] X^2 , X^3 및 X^4 는, 어느 1 개가 N 이고, 다른 것이 CH 를 나타내고 ;

[0163] Y^1 , Y^2 , Y^3 및 Y^4 는, 어느 1 개 또는 2 개가 $C-R^4$ 이고, 다른 것이 동일하거나 또는 상이하고, CH 또는 N 을 나타내고 ;

[0164] R^1 은, 치환기를 갖고 있어도 되는, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 또는 2 고리성의 불포화 복소 고리기를 나타내고 ;

[0165] R^2 는, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기를 나타내고 ;

[0166] R^3 은, 시아노기 또는 $-CO-R^5$ 를 나타내고 ;

[0167] R^4 는, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, 방향족 탄화수소기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$, 또는 $-CO-R^9$ 를 나타내고 ;

[0168] R^5 는, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타내고 ;

[0169] R^6 및 R^7 은, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 할로게노알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기, 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기를 나타내거나, R^6 과 R^7 은 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 포화 복소 고리기를 형성해도 되고 ;

[0170] R^8 은, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기를 나타내고 ;

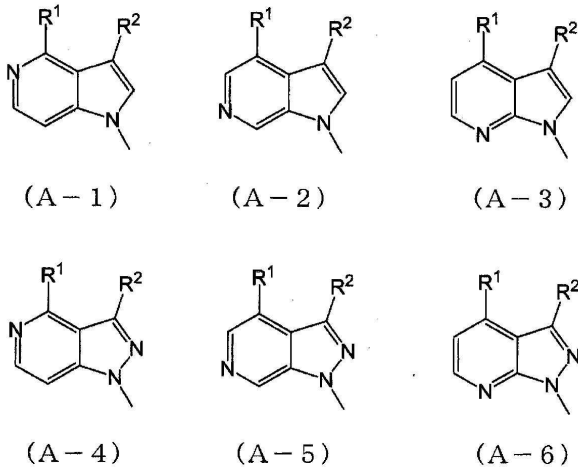
[0171] R^9 는, 수소 원자, 하이드록실기, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 아미노기, 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기를 나타낸다.)

[0172] 본원 명세서에 있어서 「치환기」 로는, 예를 들어, 할로젠 원자, 하이드록실기, 시아노기, 니트로기, 알킬기, 할로게노알킬기, 시클로알킬기, 시클로알킬-알킬기, 아르알킬기, 하이드록시알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 알콕시기, 할로게노알콕시기, 알콕시-알킬기, 시클로알콕시기, 시클로알킬-알콕시기, 아르알킬옥시기, 아르알킬옥시-알킬기, 알킬티오기, 시클로알킬-알킬티오기, 아미노기, 모노 또는 디알킬아미노기, 시클로알킬-알킬아미노기, 아실기, 아실옥시기, 옥소기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 아르알킬옥시카르보닐기, 카르바모일기, 포화 혹은 불포화 복소 고리기, 방향족 탄화수소기, 포화 복소 고리 옥시기 등을 들 수 있고, 상기 치환기가 존재하는 경우, 그 개수는 전형적으로는 1 ~ 3 개이다.

- [0173] 상기의 치환기에 있어서, 할로겐 원자로는, 염소 원자, 브롬 원자, 불소 원자, 요오드 원자를 들 수 있다.
- [0174] 상기의 치환기에 있어서, 알킬기, 할로게노알킬기로는, 바람직하게는 탄소수 1 ~ 6 의 직사슬형 혹은 분지형의 알킬기 또는 이들 알킬기의 1 개 ~ 모든 수소 원자가 상기의 할로겐 원자로 치환한 기를 나타내고, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 헥실기 등의 알킬기, 트리플루오로메틸기 등의 할로게노알킬기를 들 수 있다.
- [0175] 상기의 치환기에 있어서, 시클로알킬기로는, 바람직하게는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기이고, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기를 들 수 있다.
- [0176] 상기의 치환기에 있어서, 시클로알킬-알킬기로는, 바람직하게는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬로 치환된 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기이고, 시클로프로필메틸기, 시클로프로필에틸기, 시클로부틸메틸기, 시클로펜틸메틸기, 시클로헥실메틸기 등을 들 수 있다.
- [0177] 상기의 치환기에 있어서, 아르알킬기로는, 바람직하게는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기로 치환된 탄소수 1 ~ 6 의 직사슬형 혹은 분지형의 알킬기를 나타내고, 벤질기, 페닐에틸기, 페닐프로필기, 나프틸메틸기, 나프틸에틸기 등을 들 수 있다.
- [0178] 상기의 치환기에 있어서, 하이드록시알킬기로는, 바람직하게는 하이드록시기를 갖는 상기의 탄소수 1 ~ 6 의 직사슬형 혹은 분지형의 알킬기를 나타내고, 하이드록시메틸기, 하이드록시에틸기 등을 들 수 있다.
- [0179] 상기의 치환기에 있어서, 알케닐기로는, 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는, 바람직하게는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기를 나타내고, 비닐기, 알릴기, 메틸비닐기, 프로페닐기, 부테닐기, 펜테닐기, 헥세닐기 등을 들 수 있다.
- [0180] 상기의 치환기에 있어서, 알키닐기로는, 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는, 바람직하게는 탄소수 2 ~ 6 의 알키닐기를 나타내고, 에티닐기, 프로파르길기 등을 들 수 있다.
- [0181] 상기의 치환기에 있어서, 알콕시기, 할로게노알콕시기로는, 바람직하게는 탄소수 1 ~ 6 의 직사슬형 혹은 분지형의 알콕시기, 또는 이들 알콕시기에 상기의 할로겐 원자가 치환한 기를 나타내고, 메톡시기, 에톡시기, n-프로톡시기, 이소프로톡시기, 1-메틸프로톡시기, n-부톡시기, 이소부톡시기, tert-부톡시기, 2-메틸-부톡시기, 네오펜틸옥시기, 펜탄-2-일옥시기, 플루오로메톡시기, 디플루오로메톡시기, 트리플루오로메톡시기, 1,1-디플루오로에톡시기, 2,2-디플루오로에톡시기, 2,2,2-트리플루오로에톡시기, 1,1,2,2-테트라플루오로에톡시기, 퍼플루오로에톡시기, 3-플루오로-2-(플루오로메틸)-프로톡시기, 1,3-디플루오로프로판-2-일옥시기, 2,2,3,3,3-펜타플루오로-1-프로톡시기 등을 들 수 있다.
- [0182] 상기의 치환기에 있어서, 시클로알콕시기로는, 바람직하게는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알콕시기이고, 시클로프로톡시기, 시클로부톡시기, 시클로펜틸옥시기, 시클로헥실옥시기, 시클로헵틸옥시기를 들 수 있다.
- [0183] 상기의 치환기에 있어서, 알콕시-알킬기로는, 바람직하게는, 상기의 탄소수 1 ~ 6 의 직사슬형 혹은 분지형의 알콕시기로 치환된 상기의 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기를 나타내고, 메톡시메틸기, 에톡시메틸기 등을 들 수 있다.
- [0184] 상기의 치환기에 있어서, 시클로알킬-알콕시기로는, 바람직하게는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬로 치환된 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기이고, 시클로프로필메톡시기, 시클로프로필에톡시기, 시클로부틸메톡시기, 시클로펜틸메톡시기, 시클로헥실메톡시기 등을 들 수 있다.
- [0185] 상기의 치환기에 있어서, 아르알킬옥시기로는, 바람직하게는, 상기의 아르알킬기를 갖는 옥시기를 나타내고, 벤질옥시기, 페닐에틸옥시기, 페닐프로필옥시기, 나프틸메틸옥시기, 나프틸에틸옥시기 등을 들 수 있다.
- [0186] 상기의 치환기에 있어서, 아르알킬옥시-알킬기로는, 바람직하게는, 상기의 아르알킬옥시기를 갖는 상기의 탄소수 1 ~ 6 의 직사슬 또는 분지를 갖는 알킬기를 나타내고, 벤질옥시메틸기, 벤질옥시에틸기 등을 들 수 있다.
- [0187] 상기의 치환기에 있어서, 알킬티오기로는, 바람직하게는 탄소수 1 ~ 6 의 직사슬형 혹은 분지형의 알킬티오기를 나타내는 (탄소수 1 ~ 6) 알킬티오기이고, 메틸티오기, 에틸티오기, n-프로필티오기, 이소프로필티오기, n-부틸티오기, 이소부틸티오기, sec-부틸티오기, tert-부틸티오기, 펜틸티오기, 헥실티오기 등을 들 수 있다.

- [0188] 상기의 치환기에 있어서, 시클로알킬-알킬티오기로는, 바람직하게는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬로 치환된 탄소수 1 ~ 6 의 알킬티오기이고, 시클로프로필메틸티오기, 시클로프로필에틸티오기, 시클로부틸메틸티오기, 시클로헥실메틸티오기 등을 들 수 있다.
- [0189] 상기의 치환기에 있어서, 모노 또는 디알킬아미노기로는, 상기의 탄소수 1 ~ 6 의 직사슬 또는 분지를 갖는 알킬기에 의해 모노 치환 또는 디 치환된 아미노기를 나타내는 모노 또는 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기이고, 메틸아미노기, 디메틸아미노기, 에틸아미노기, 디에틸아미노기, 메틸에틸아미노기 등을 들 수 있다.
- [0190] 상기의 치환기에 있어서, 시클로알킬-알킬아미노기로는, 상기의 시클로알킬기로 치환된 알킬아미노기를 나타내고, 시클로프로필메틸아미노기, 시클로부틸메틸아미노기, 시클로헥실메틸아미노기 등을 들 수 있다.
- [0191] 상기의 치환기에 있어서, 아실기로는, 포르밀기, 아세틸기, 프로피오닐기, n-부틸릴기, 이소부틸릴기, 발레릴기, 이소발레릴기, 피발로일기 등의 직사슬 또는 분지를 갖는 탄소수 1 ~ 6 의 아실기, 벤조일기 등을 들 수 있다.
- [0192] 상기의 치환기에 있어서, 아실옥시기로는, 포르밀옥시기, 아세톡시기, 프로피오닐옥시기, n-부틸릴옥시기, 이소부틸릴옥시기, 발레릴옥시기, 이소발레릴옥시기, 피발로일옥시기 등의 직사슬 또는 분지를 갖는 탄소수 1 ~ 6 의 아실옥시기, 벤조일옥시기, 글리실옥시기, 알라닐옥시기, 류실옥시기 등의 아미노산 유래 아실옥시기 등을 들 수 있다.
- [0193] 상기의 치환기에 있어서, 알콕시카르보닐기로는, 상기의 알콕시기에 의해 치환된 카르보닐기를 나타내고, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, n-프로폭시카르보닐기, 이소프로폭시카르보닐기, 1-메틸프로폭시카르보닐기, n-부톡시카르보닐기, 이소부톡시카르보닐기, tert-부톡시카르보닐기, 2-메틸-부톡시카르보닐기, 네오펜틸옥시카르보닐기, 펜탄-2-일옥시카르보닐기 등을 들 수 있다.
- [0194] 상기의 치환기에 있어서, 아르알킬옥시카르보닐기로는, 바람직하게는, 상기의 아르알킬옥시기에 의해 치환된 카르보닐기를 나타내고, 벤질옥시카르보닐기, 페넬옥시카르보닐기, 페닐프로필옥시카르보닐기, 나프틸메틸옥시카르보닐기, 나프틸에틸옥시카르보닐기 등을 들 수 있다.
- [0195] 상기의 치환기에 있어서, 카르바모일기로는, -CONH₂ 기, (모노 또는 디알킬)카르바모일기, (모노 또는 디아릴)카르바모일기, (N-알킬-N-아릴)카르바모일기, 피롤리디노카르바모일기, 피페리디노카르바모일기, 피페라지노카르바모일기, 모르폴리노카르바모일기 등을 들 수 있다.
- [0196] 상기의 치환기에 있어서, 포화 혹은 불포화 복소 고리기로는, N, S, O 중 어느 것의 헤테로 원자를, 바람직하게는 1 ~ 4 개 갖는 단고리성 또는 2 고리성의 포화 또는 5 ~ 10 원의 불포화 복소 고리기를 나타내고, 예를 들어 피롤리딘기, 피페리딘기, 피페라지닌기, 헥사메틸렌이미노기, 모르폴리노기, 티오모르폴리노기, 호모피페라지닌기, 테트라하이드로푸라닐기, 테트라하이드로피라닐기, 이미다졸릴기, 티에닐기, 푸릴기, 피롤릴기, 옥사졸릴기, 이소옥사졸릴기, 티아졸릴기, 이소티아졸릴기, 피라졸릴기, 트리아졸릴기, 테트라졸릴기, 피리딜기, 피라질기, 피리미딘기, 피리다지닐기, 인돌릴기, 이소인돌릴기, 인다졸릴기, 메틸렌디옥시페닐기, 에틸렌디옥시페닐기, 벤조푸라닐기, 디하이드로벤조푸라닐기, 벤조이미다졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 벤조티아졸릴기, 푸리닐기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 퀴나졸리닐기, 퀴녹살릴기 등을 들 수 있다.
- [0197] 상기의 치환기에 있어서, 방향족 탄화수소기로는, 바람직하게는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기를 나타내고, 페닐기, 나프틸기 등을 들 수 있다.
- [0198] 상기의 치환기에 있어서, 포화 복소 고리 옥시기로는, N, S, O 중 어느 것의 헤테로 원자를 1 개 또는 2 개 갖는 단고리성의 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기, 예를 들어 피롤리딘기, 피페리딘기, 피페라지닌기, 헥사메틸렌이미노기, 모르폴리노기, 티오모르폴리노기, 호모피페라지닌기 등을 갖는 옥시기를 나타내고, 테트라하이드로푸라닐옥시기, 테트라하이드로피라닐옥시기를 들 수 있다.
- [0199] 일반식 (I) 중, X¹ 은 CH 또는 N 을 나타낸다. 또, 일반식 (I) 중, X², X³ 및 X⁴ 는, 어느 1 개가 N 이고, 다른 것이 CH 를 나타낸다. 이들 X¹ ~ X⁴ 의 정의로부터, 일반식 (I) 중의 아자 2 고리 골격의 예로는, 다음의 구조를 들 수 있다.

[0200] [화학식 6]



[0201]

[0202] (식 중, R^1 및 R^2 는 상기와 동일)

[0203] 이들 골격 중, (A-3) 및 (A-6) 이 특히 바람직하다.

[0204] 일반식 (I) 중, R^1 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 또는 2 고리성의 불포화 복소 고리기」 의 「N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 또는 2 고리성의 불포화 복소 고리기」 로는, N, S 및 O 에서 선택되는 헤테로 원자를 1 ~ 3 개 갖는 단고리성 또는 2 고리성의 5 ~ 10 원의 불포화 복소 고리기가 바람직하고, N, S 및 O 에서 선택되는 헤테로 원자를 1 ~ 3 개 갖는 단고리성의 5 ~ 6 원의 불포화 복소 고리기 및 N, S 및 O 에서 선택되는 헤테로 원자를 1 ~ 3 개 갖는 2 고리성의 9 ~ 10 원의 불포화 복소 고리기가 보다 바람직하다.

[0205] 당해 복소 고리기로는, 이미다졸, 피라졸, 티오펜, 푸란, 피롤, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌, 이소인돌, 피롤로피리딘, 인다졸, 메틸렌디옥시페닐, 에틸렌디옥시페닐, 벤조푸란, 디하이드로벤조푸란, 벤조이미다졸, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 푸린, 퀴놀린, 테트라하이드로퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴메졸린 또는 퀴녹살린을 갖는 기가 바람직하다. 또한, 이미다졸, 피라졸, 티오펜, 푸란, 피리딘, 인돌, 피롤로피리딘, 벤조푸란, 퀴놀린 또는 테트라하이드로퀴놀린을 갖는 기가 바람직하고, 이미다졸, 피리딘 또는 퀴놀린을 갖는 기가 특히 바람직하다.

[0206] 구체예로는, 1H-이미다졸-1-일기, 1H-이미다졸-2-일기, 1H-이미다졸-4-일기, 1H-피라졸-1-일기, 1H-피라졸-3-일기, 1H-피라졸-4-일기, 티오펜-2-일기, 티오펜-3-일기, 푸란-2-일기, 푸란-3-일기, 피롤-1-일기, 피롤-2-일기, 피롤-3-일기, 옥사졸-2-일기, 옥사졸-4-일기, 옥사졸-5-일기, 이소옥사졸-3-일기, 이소옥사졸-4-일기, 이소옥사졸-5-일기, 티아졸-2-일기, 티아졸-3-일기, 티아졸-4-일기, 티아졸-5-일기, 이소티아졸-2-일기, 이소티아졸-4-일기, 이소티아졸-5-일기, 피라졸-1-일기, 피라졸-3-일기, 피라졸-4-일기, 1,2,3-트리아졸-1-일기, 1,2,3-트리아졸-4-일기, 1,2,4-트리아졸-1-일기, 1,2,4-트리아졸-3-일기, 1,2,4-트리아졸-4-일기, 테트라졸-1-일기, 테트라졸-5-일기, 피리딘-2-일기, 피리딘-3-일기, 피리딘-4-일기, 피라진-2-일기, 피라진-3-일기, 피리미딘-2-일기, 피리미딘-4-일기, 피리미딘-5-일기, 피리미딘-6-일기, 피리다진-3-일기, 피리다진-4-일기, 인돌-1-일기, 인돌-2-일기, 인돌-3-일기, 인돌-4-일기, 인돌-5-일기, 인돌-6-일기, 인돌-7-일기, 이소인돌-1-일기, 이소인돌-2-일기, 이소인돌-4-일기, 이소인돌-5-일기, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-일기, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-일기, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일기, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일기, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일기, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-일기, 1H-인다졸-1-일기, 1H-인다졸-3-일기, 1H-인다졸-4-일기, 1H-인다졸-5-일기, 1H-인다졸-6-일기, 1H-인다졸-7-일기, 메틸렌디옥시페닐기, 에틸렌디옥시페닐기, 벤조푸란-2-일기, 벤조푸란-3-일기, 벤조푸란-4-일기, 벤조푸란-5-일기, 벤조푸란-6-일기, 벤조푸란-7-일기, 2,3-디하이드로벤조푸란-2-일기, 2,3-디하이드로벤조푸란-3-일기, 벤조이미다졸-1-일기, 벤조이미다졸-2-일기, 벤조이미다졸-4-일기, 벤조이미다졸-5-일기, 벤조옥사졸-2-일기, 벤조옥사졸-4-일기, 벤조옥사졸-5-일기, 벤조티아졸-2-일기, 벤조티아졸-4-일기, 벤조티아졸-5-일기, 푸린-2-일기, 푸린-6-일기, 푸린-7-일기, 푸린-8-일기, 퀴놀린-2-일기, 퀴놀린-3-일기, 퀴놀린-4-일기, 퀴놀린-5-일기, 퀴놀린-6-일기, 퀴놀린-7-일기, 퀴놀린-8-일기, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-일기, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일기, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-4-일기, 이소퀴놀린-1-일기, 이소

퀴놀린-3-일기, 이소퀴놀린-4-일기, 이소퀴놀린-5-일기, 이소퀴놀린-6-일기, 이소퀴놀린-7-일기, 이소퀴놀린-8-일기, 퀴나졸린-4-일기, 퀴녹살린-2-일기, 퀴녹살린-5-일기, 퀴녹살린-6-일기 등을 들 수 있고, 바람직하게는 1H-이미다졸-1-일기, 피라졸-4-일기, 티오펜-3-일기, 푸란-2-일기, 피리딘-3-일기, 피리딘-4-일기, 인돌-5-일기, 1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일기, 벤조푸란-2-일기, 퀴놀린-3-일기, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일기이고, 보다 바람직하게는 1H-이미다졸-1-일기, 피리딘-3-일기, 피리딘-4-일기, 인돌-5-일기, 1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일기, 벤조푸란-2-일기, 퀴놀린-3-일기, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일기이고, 특히 바람직하게는 1H-이미다졸-1-일기, 피리딘-3-일기, 퀴놀린-3-일기이다.

[0207] 일반식 (I) 중, R^1 로 나타내는 상기의 불포화 복소 고리기의 「치환기」 로는, 상기의 치환기가 예시된다. 바람직하게는 알킬기, 알콕시기, 알콕시-알킬기, 아르알킬기, 아르알킬옥시-알킬기, 할로젠 원자, 할로게노알킬기, 아실기, 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 또는 불포화 복소 고리, 치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기에서 선택되고, 그 개수는 1 ~ 3 개이다. 보다 바람직하게는 알킬기 ; 알콕시기 ; 알킬기, 할로게노알킬기, 아르알킬기 또는 하이드록시알킬기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리 ; 알킬기, 알콕시기 또는 카르바모일기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기에서 선택되고, 그 개수는 1 ~ 3 개이다. 여기서, R^1 로 나타내는 불포화 복소 고리 상에 치환할 수 있는 불포화 복소 고리기로는, 피라졸, 이미다졸, 피리딘, 피리미딘, 푸란, 티오펜 등을 들 수 있다. 또, 방향족 탄화수소기로는, 페닐, 나프틸을 들 수 있다.

[0208] 상기의 R^1 로 나타내는 불포화 복소 고리기의 「치환기」 의 구체예로는, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, 이소프로폭시기, 1-메틸프로폭시기, n-부톡시기, 이소부톡시기, tert-부톡시기, 1H-피라졸-4-일기, 1-메틸-1H-피라졸-4-일기, 1-에틸-1H-피라졸-4-일기, 1-이소프로필-1H-피라졸-4-일기, 1-벤질-1H-피라졸-4-일기, 1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일기, 1-(하이드록시메틸)-1H-피라졸-4-일기, 1H-이미다졸-1-일기, 피리딘-3-일기, 피리딘-4-일기, 피리미딘-5-일기, 푸란-2-일기, 푸란-3-일기, 티오펜-3-일기, 페닐기, 4-메톡시페닐기, 4-카르바모일페닐기, 4-이소프로필카르바모일페닐기, 4-디메틸카르바모일페닐기를 예시할 수 있다.

[0209] 구체적인 바람직한 R^1 로는, 1H-이미다졸-1-일기, 4-페닐-1H-이미다졸-1-일기, 4-(4-카르바모일페닐)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(티오펜-3-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일기, 5-메틸-4-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(푸란-2-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(푸란-3-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(1-하이드록시메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(1-(하이드록시메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(1-(벤질옥시메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일기, 1'H-1,4'-비이미다졸-1'-일기, 피리딘-3-일기, 피리딘-4-일기, 5-메톡시피리딘-3-일기, 6-메톡시피리딘-3-일기, 1-벤질-1H-피라졸-4-일기, 1-메틸-1H-인돌-5-일기, 1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일기, 1-메틸-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일기, 1-메톡시메틸-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일기, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일기, 퀴놀린-3-일기, 티오펜-3-일기, 푸란-2-일기, 벤조푸란-2-일기를 들 수 있고, 보다 바람직하게는 1H-이미다졸-1-일기, 4-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일기, 퀴놀린-3-일기이고, 특히 바람직하게는 4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일기, 4-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일기, 퀴놀린-3-일기이다.

[0210] 일반식 (I) 중, R^2 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기」 의 「탄소수 1 ~ 6 의 알킬기」 는, 탄소수 1 ~ 6 의 직사슬형 혹은 분지형의 알킬기를 나타내고, 예를 들어 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 헥실기 등을 나타내고, 바람직하게는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기이다.

[0211] R^2 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기」 의 「치환기」 로는, 상기의 치환기가 예시된다. 이 중, 치환기로는, 할로젠 원자가 바람직하다.

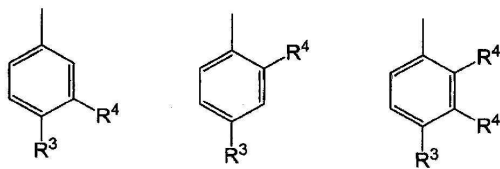
[0212] 할로젠 원자가 치환한 알킬기로는, 탄소수 1 ~ 6 할로게노알킬기가 바람직하고, 보다 바람직하게는 트리플루오로메틸기이다.

[0213] R^2 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기」 의 「탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기」 는, 상기의 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기를 나타내고, 바람직하게는 비닐기이다. 당해 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기」 의 「치환기」 로는, 상기의 치환기가 예시된다.

[0214] R^2 로는, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기가 보다 바람직하고, 할로젠 원자를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 알킬기, 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기가 더욱 바람직하고, 할로젠 원자를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 4 알킬기가 특히 바람직하다.

[0215] Y^1 , Y^2 , Y^3 및 Y^4 는, 어느 1 개 또는 2 개가 $C-R^4$ 이고, 다른 것이 동일하거나 또는 상이하고, CH 또는 N 을 나타낸다. 이 중, Y^1 , Y^2 , Y^3 및 Y^4 중 어느 1 개 또는 2 개가 $C-R^4$ 이고, 다른 것이 CH 인 경우가 바람직하고, Y^1 및 Y^3 이 CH 이고, Y^2 및 Y^4 중 어느 1 개 또는 2 개가 $C-R^4$ 이고, 다른 것이 CH 인 경우가 보다 바람직하다. 이들의 바람직한 양태를 구조식으로 나타내면, 다음과 같다.

[0216] [화학식 7]



(b 1)

(b 2)

(b 3)

[0217]

[0218] (식 중, R^3 및 R^4 는 상기와 동일)

[0219] 상기 중, (b1) 및 (b2) 가 특히 바람직하다.

[0220] 일반식 (I) 중, R^3 은, 시아노기 또는 $-CO-R^5$ 를 나타낸다. 이 중, $-CO-R^5$ 가 특히 바람직하다.

[0221] 일반식 (I) 중, R^4 는, 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, 방향족 탄화수소기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$ 또는 $-CO-R^9$ 를 나타낸다. 이 중, R^4 는 할로젠 원자, 모노 또는 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기 또는 N, S, O 중 어느 것의 헤테로 원자를 1 개 또는 2 개 갖는 단고리성의 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$ 또는 $-CO-R^9$ 인 것이 바람직하고, 할로젠 원자, 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, $-N(R^6)(R^7)$ 인 것이 보다 바람직하다.

[0222] 일반식 (I) 중, R^4 로 나타내는 「할로젠 원자」 는, 상기의 할로젠 원자를 나타내고, 바람직하게는 염소 원자이다.

[0223] 일반식 (I) 중, R^4 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기」 의 「탄소수 1 ~ 6 의 알킬기」 는, 상기의 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기를 나타내고, 바람직하게는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기이다.

[0224] R^4 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기」 의 「치환기」 로는, 상기의 치환기가 예시되고, 바람직하게는 에틸아미노기, 디메틸아미노기 등의 모노 또는 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기, 피로리딘기, 모르폴리노기 등의 N, S, O 중 어느 것의 헤테로 원자를 1 개 또는 2 개 갖는 단고리성의 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기이다.

[0225] 일반식 (I) 중, R^4 로 나타내는 「탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기」 는, 상기의 탄소수 2 ~ 6 알케닐기를 나타내고, 바람직하게는 비닐기, 프로파-1-엔-2-일기이다.

- [0226] 일반식 (I) 중, R^4 로 나타내는 「탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기」 는, 상기의 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기를 나타내고, 바람직하게는 메톡시기이다.
- [0227] 일반식 (I) 중, R^5 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기」 의 「모노- 혹은 디- 알킬아미노기」 는, 상기의 모노 또는 디알킬아미노기를 나타내고, 바람직하게는 모노 또는 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기이다.
- [0228] R^5 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디- 알킬아미노기」 의 「치환기」 로는, 상기의 치환기가 예시된다.
- [0229] R^5 로는, 아미노기, 하이드록실아미노기, 모노 또는 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기가 보다 바람직하고, 아미노기가 특히 바람직하다.
- [0230] 일반식 (I) 중, R^6 , R^7 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기」 의 「탄소수 1 ~ 6 의 알킬기」 는, 상기의 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기를 나타내고, 바람직하게는 에틸기, n-프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, 펜틸기이다.
- [0231] R^6 , R^7 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기」 의 「치환기」 로는, 상기의 치환기가 예시된다. 바람직하게는 하이드록실기, 시클로헥실기 등의 탄소수 3 ~ 7 시클로알킬기, 피로리딘기, 모르폴리노기 등의 포화 복소 고리기, 피리딘기 등의 불포화 복소 고리기, 에틸아미노기, 디메틸아미노기 등의 모노 또는 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기, 메틸티오기 등의 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 티오기, 하이드록실기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 알콕시기이다.
- [0232] 일반식 (I) 중, R^6 , R^7 로 나타내는 「탄소수 1 ~ 6 의 할로게노알킬기」 는, 상기의 탄소수 1 ~ 6 의 할로게노알킬기를 나타내고, 바람직하게는 2,2-디플루오로에틸기, 2,2,2-트리플루오로에틸기이다.
- [0233] 일반식 (I) 중, R^6 , R^7 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기」 의 「탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기」 로는, 예를 들어 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기를 들 수 있고, 바람직하게는 시클로프로필기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기이다.
- [0234] R^6 , R^7 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기」 의 「치환기」 로는, 상기의 치환기가 예시된다. 바람직하게는 하이드록실기, 아미노기, 아미노산기 유래 아실옥시기, 알카노일아미노기, 알킬술폰일아미노기 등이다.
- [0235] 일반식 (I) 중, R^6 , R^7 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기」 의 「아르알킬기」 로는, 상기의 아르알킬기를 나타내고, 바람직하게는 탄소수 7 ~ 12 의 아르알킬기이고, 구체적으로는 벤질기이다.
- [0236] R^6 , R^7 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 아르알킬기」 의 「치환기」 로는, 상기의 치환기가 예시된다. 구체적인 치환기로는, 피롤리딘기 등의 포화 복소 고리기 등을 들 수 있다.
- [0237] 일반식 (I) 중, R^6 , R^7 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기」 의 「방향족 탄화수소기」 로는, 상기의 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기를 나타내고, 바람직하게는 페닐기이다.
- [0238] R^6 , R^7 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기」 의 「치환기」 로는, 상기의 치환기가 예시된다. 바람직하게는 할로젠 원자, 메틸티오기 등의 알킬티오기, 모르폴리노기 등의 포화 복소 고리기, 피롤리딘-카르보닐기 등의 치환 카르바모일기이다.
- [0239] 일반식 (I) 중, R^6 , R^7 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리기」 의 「포화 복소 고리기」 는, 상기의 포화 복소 고리기를 나타내고, 바람직하게는 피페리딘기, 테트라하이드로피라닐기이다.
- [0240] R^6 , R^7 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리기」 의 「치환기」 로는, 상기의 치환기가 예시된다. 바람직하게는 메틸기 등의 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 아세틸기 등의 아실기, 2,6-디하이드록시피리미딘-4-카르보닐기 등의 포화 복소 고리기를 갖는 카르보닐기, 2-아미노아세틸기 등의 아미노알킬카르보닐기

이다.

- [0241] 일반식 (I) 중, R^6 , R^7 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기」의 「불포화 복소 고리기」는, 상기의 불포화 복소 고리기를 나타내고, 바람직하게는 피리딜기, 옥사졸릴기이다.
- [0242] R^6 , R^7 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기」의 「치환기」로는, 상기의 치환기가 예시된다.
- [0243] 일반식 (I) 중, R^6 , R^7 이, 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 형성하고 있어도 되는 「포화 복소 고리기」는, 산소 원자, 질소 원자, 황 원자 중 어느 것의 원자를, 바람직하게는 1 ~ 4 개 갖는 단고리성 또는 2 고리성의 포화 복소 고리기를 나타내고, 예를 들어 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 헥사메틸렌이미노기, 모르폴리노기, 티오모르폴리노기, 호모피페라지닐기, 테트라하이드로푸라닐기, 테트라하이드로피라닐기를 나타낸다.
- [0244] 일반식 (I) 중, R^6 과 R^7 의 조합으로는, R^6 이 수소 원자 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기이고 ; R^7 이 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 7 ~ 12 의 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기, 치환기를 갖고 있어도 되는 N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 포화 복소 고리기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 불포화 복소 고리기를 나타내거나, R^6 과 R^7 이 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 형성해도 되는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는, R^6 이 수소 원자이고, R^7 이 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 포화 복소 고리기인 경우이고, 특히 바람직하게는, R^6 이 수소 원자이고, R^7 이 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기인 경우이다.
- [0245] 일반식 (I) 중, R^8 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기」의 「탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기」는, 상기의 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기를 나타내고, 바람직하게는 시클로헥실기이다. R^8 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기」의 「치환기」로는, 상기의 치환기가 예시되고, 바람직하게는 하이드록실기이다.
- [0246] 일반식 (I) 중, R^8 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기」의 「방향족 탄화수소기」는, 상기의 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기를 나타내고, 바람직하게는 페닐기이다.
- [0247] R^8 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 방향족 탄화수소기」의 「치환기」로는, 상기의 치환기가 예시되고, 바람직하게는 하이드록실기이다.
- [0248] R^8 로는, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기가 바람직하다.
- [0249] 일반식 (I) 중, R^9 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디-알킬아미노기」의 「모노- 혹은 디-알킬아미노기」는, 상기의 모노 또는 디알킬아미노기를 나타내고, 바람직하게는 모노 또는 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기이다.
- [0250] R^9 로 나타내는 「치환기를 갖고 있어도 되는 모노- 혹은 디-알킬아미노기」의 「치환기」로는, 상기의 치환기가 예시된다.
- [0251] R^9 로는, 수소 원자, 하이드록실기, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기가 바람직하고, 수소 원자가 특히 바람직하다.
- [0252] 본 발명에 있어서, 적합한 아자 2 고리형 화합물은, 일반식 (I) 중, X^1 이 CH 또는 N 이고 ; X^2 가 N 이고, X^3

및 X^4 가 CH 이고 ; Y^1 및 Y^3 이 CH 이고, Y^2 및 Y^4 중 어느 1 개 또는 2 개가 $C-R^4$ 이고, 다른 것이 CH 이고 ; R^1 이, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-이미다졸-1-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피라졸-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 티오펜-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 피리딘-4-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 인돌-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 벤조푸란-2-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 퀴놀린-3-일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-3-일기 중 어느 것이고 ; R^2 가, 할로겐 원자를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기 또는 탄소수 2 ~ 6 의 알케닐기이고 ; R^3 이, $-CO-R^5$ 이고 ; R^4 가, 할로겐 원자, 모노 또는 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기 또는 N, S, O 중 어느 것의 헤테로 원자를 1 개 또는 2 개 갖는 단고리성의 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕시기, $-N(R^6)(R^7)$, $-S-R^8$ 또는 $-CO-R^9$ 이고 ; R^5 가, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기이고 ; R^6 이 수소 원자 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기이고 ; R^7 이 수소 원자, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 7 ~ 12 의 아르알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기, N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 포화 복소 고리기, 또는 N, S 및 O 에서 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자를 갖는 단고리성 혹은 2 고리성의 치환기를 갖고 있어도 되는 불포화 복소 고리기이거나, R^6 과 R^7 이 그것들이 결합하는 질소 원자와 하나가 되어 5 ~ 7 원의 포화 복소 고리기를 형성하고 ; R^8 이 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 3 ~ 7 의 시클로알킬기 또는 치환기를 갖고 있어도 되는 탄소수 6 ~ 14 의 방향족 탄화수소기이고 ; R^9 가 수소 원자, 하이드록실기, 아미노기, 또는 모노- 혹은 디 (탄소수 1 ~ 6 알킬) 아미노기인 화합물이다.

[0253] 보다 구체적인 아자 2 고리형 화합물로는, 3-에틸-4-{3-이소프로필-4-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일}벤즈아미드 (이하, Compound 1 이라고 칭한다) 이다.

[0254] 이들 HSP90 을 저해하는 화합물은 시판품을 사용하는 것, 또는 통상적으로 공지된 방법에 의해 제조하는 것이 가능하다. 예를 들어, 상기 일반식 (I) 로 나타내는 아자 2 고리형 화합물 또는 그 염은, 예를 들어, 국제 공개 제2011/004610호 팜플릿에 기재된 방법에 준하여 합성할 수 있다.

[0255] 본 발명의 HSP90 을 저해하는 화합물의 염으로는, 약학적으로 허용할 수 있는 염이면 특별히 제한은 없고, 염산, 브롬화 수소산, 요오드화 수소산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산이나, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 말산, 시트르산, 타르타르산, 탄산, 피크르산, 메탄술폰산, 파라톨루엔술폰산, 글루타민산 등의 유기산과의 산 부가염, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 알루미늄 등의 무기 염기나, 메틸아민, 에틸아민, 메글루민, 에탄올아민 등의 유기 염기, 또는 리신, 아르기닌, 오르니틴 등의 염기성 아미노산과의 염이나 암모늄염을 들 수 있다.

[0256] HSP90 을 저해하는 화합물은, 후기 실시예에 나타내는 바와 같이, IDO 의 발현 저해 작용을 갖는다. 따라서, 본 발명은, HSP90 을 저해하는 화합물을 유효 성분으로 하는 IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제, IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 HSP90 을 저해하는 화합물, 및 HSP90 을 저해하는 화합물의 유효량을, IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 공정을 포함하는, IDO 의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 이러한 IDO 의 발현이 관여하는 질환으로는, 인간 면역 부전 바이러스 (HIV) 감염증 등의 바이러스 감염증, 알츠하이머 병 및 헌팅턴병 등의 신경 변성 질환, 천식, 관절 류머티즘, 다발성 경화증, 염증성 장질환, 건선 및 전신성 에리테마토데스 등의 자기 면역 질환을 들 수 있다.

[0257] 본 발명에는, HSP90 을 저해하는 화합물을 유효 성분으로 하는 IDO 양성 종양의 치료용 의약 조성물이 포함된다.

[0258] 본 발명에 있어서, 「IDO 양성 종양」 이란, IDO 단백질 또는 IDO 유전자가 검출되는 종양이고, 보다 바람직하게는 IDO 단백질이 검출되는 종양이다.

[0259] 「치료」 에는, IDO 양성 종양을 외과적으로 적출한 후에 재발 방지를 위해서 실시되는 방법 후(後) 보조 화학

요법, IDO 양성 종양을 외과적으로 적출하기 위해서 사전 실시되는 전(前) 보조 화학 요법이 포함된다.

- [0260] IDO 단백질의 검출 방법은, 예를 들어, IDO 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 사용한 ELISA 법, 웨스턴 블로팅법, 또는 면역 염색법 등, 통상적으로 관용의 검출법을 들 수 있다. IDO 단백질에 특이적으로 결합하는 항체는, 시판품을 사용하는 것, 또는 통상적으로 관용의 방법으로 제조하는 것이 가능하다.
- [0261] 또, IDO 유전자의 검출 방법은, 예를 들어, 노던 블로팅법, 서던 블로팅법, RT-PCR 법, 리얼타임 PCR 법, 디지털 PCR 법, DNA 마이크로 어레이법, in situ 하이브리다이제이션법, 시퀀스 해석법 등, 통상적으로 관용의 검출법을 들 수 있다.
- [0262] 본 명세서에 있어서, 「IDO의 발현」은, 상기의 IDO 단백질의 검출 방법 및/또는 IDO 유전자의 검출 방법에 의해, 확인할 수 있다.
- [0263] IDO 양성 종양의 종양으로는, 악성 종양을 들 수 있으며, 구체적으로는, 두경부암, 소화기암(식도암, 위암, 십이지장암, 간장암, 담도암(담낭·담관암 등), 췌장암, 소장암, 대장암(결장 직장암, 결장암, 직장암 등), 소화관 간질 종양 등), 폐암(비소세포 폐암, 소세포 폐암), 유방암, 난소암, 자궁암(자궁경암, 자궁체암 등), 신암, 방광암, 전립선암, 피부암, 정소 종양, 골·연부 육종, 백혈병, 골수 이형성 증후군, 만성 골수 증식성 질환, 악성 림프종, 다발성 골수종, 뇌종양, 중피종 등을 들 수 있다. 바람직하게는 소화기암(식도암, 위암, 십이지장암, 간장암, 담도암(담낭·담관암 등), 췌장암, 소장암, 대장암(결장 직장암, 결장암, 직장암 등), 소화관 간질 종양 등), 폐암(비소세포 폐암, 소세포 폐암)이며, 보다 바람직하게는 위암, 소화관 간질 종양, 폐암(비소세포 폐암, 소세포 폐암)이다. 또한, 여기서 종양에는, 원발소 뿐만 아니라, 다른 장기(간장 등)에 전이한 종양도 포함한다.
- [0264] 본 발명에 있어서, HSP90을 저해하는 화합물 또는 그 염의 투여일에 있어서의 1일당 투여량으로는, 추장(推獎)용량으로 투여하는 것이 바람직하다.
- [0265] 또한, 본 발명에 있어서 「추장 용량」이란, 임상 시험 등에 의해 결정된, 심각한 부작용을 발증하지 않고 안전하게 사용할 수 있는 범위에서, 최대의 치료 효과를 가져오는 투여량이고, 구체적으로는, 일본 독립 행정법인 의약품 의료 기기 종합 기구(PMDA; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency), 미국 식품 의약품국(FDA; Food and Drug Administration), 유럽 의약품청(EMA; European Medicines Agency) 등의 공적 기관이나 단체에 의해 승인·추장·권고되고, 첨부 문서·인터뷰 폼·치료 가이드 라인 등에 기재된 투여량을 들 수 있으며, PMDA, FDA 또는 EMA 중 어느 공적 기관에 의해 승인된 투여량이 바람직하다.
- [0266] 본 발명의 IDO의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제, 그리고 IDO 양성 종양의 치료용 의약 조성물의 투여 형태로는 특별히 제한은 없고, 치료 목적에 따라 적절히 선택할 수 있으며, 구체적으로는 경구제(정제, 피복 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 액제 등), 주사제, 좌제, 첩부제, 연고제 등을 예시할 수 있다.
- [0267] 일반식(I)로 나타내는 아자 2 고리형 화합물 또는 그 염, 및 BIIB021의 경우에는, 경구제가 바람직하다. 타네스피마이신 및 가네테스픽의 경우에는, 주사제가 바람직하다.
- [0268] 본 발명에 있어서의 IDO의 발현이 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료제, 그리고 IDO 양성 종양의 치료용 의약 조성물은, 그 투여 형태에 따라, 약학적으로 허용되는 담체를 사용하여, 통상적으로 공지된 방법에 의해 조제할 수 있다. 이러한 담체로는, 통상적인 약제에 범용되는 각종의 것, 예를 들어 부형제, 결합제, 붕괴제, 활택제, 희석제, 용해 보조제, 현탁화제, 등장화제, pH 조정제, 완충제, 안정화제, 착색제, 교미제, 교취제 등을 예시할 수 있다.
- [0269] 본 발명에는 또, 생체 시료에 있어서 IDO 단백질 또는 IDO 유전자를 검출하는 공정을 포함하는, HSP90을 저해하는 화합물에 의한 화학 요법의 유효성의 판정 방법이 포함된다. 생체 시료 중에서 IDO 단백질 및/또는 IDO 유전자를 검출한 경우, HSP90을 저해하는 화합물에 의한 화학 요법이 유효한 것으로 판정된다. 바람직하게는 생체 시료 중으로부터 IDO 단백질을 검출한 경우, HSP90을 저해하는 화합물에 의한 화학 요법이 유효한 것으로 판정된다.
- [0270] 본 발명에 있어서 「생체 시료」란, 생체로부터 채취한 시료(예를 들어, 세포, 조직, 장기, 체액(혈액, 림프액 등), 소화액, 요(尿))뿐만 아니라, 이들 시료로부터 얻어지는 핵산 추출물(게놈 DNA 추출물, mRNA 추출물, mRNA 추출물로부터 조제된 cDNA 조제물이나 cRNA 조제물 등)이나 단백질 추출물도 포함한다. 또, 상기 생체 시료는, 포르말린 고정 처리, 알코올 고정 처리, 동결 처리 또는 파라핀 포매 처리가 실시되어 있는 것이어도 된다. 생체는, 인간 및 그 밖의 포유 동물, 예를 들어, 원숭이, 마우스, 래트, 토끼, 개, 고양이,

소, 말, 돼지, 양 등을 들 수 있다.

[0271] 생체 시료는, HSP90 을 저해하는 화합물에 의한 화학 요법이 IDO 양성 종양의 예방 및/또는 치료를 대상으로 하는 경우, 바람직하게는 암환자 유래의 시료이며, 보다 바람직하게는 종양 세포를 포함하는 시료이다. 또, 생체 시료의 채취 방법은, 생체 시료의 종류에 따라 적절히 선택할 수 있다.

[0272] 실시예

[0273] 다음으로 실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명하는데, 본 발명은 이들 실시예에 의해 조금도 한정되는 것이 아니라, 많은 변형이 본 발명의 기술적 사상 내에서 당 분야에 있어서 통상적인 지식을 갖는 사람에 의해 가능하다.

[0274] 실시예 1 HSP90 을 저해하는 화합물에 의한 IDO 단백질의 발현 저해 효과

[0275] 웨스턴 블롯법에 의해, 단백질 발현을 검출하였다. 인간 위암주 NCI-N87 (CRL-5822) 는 American Type Culture Collection (ATCC) 으로부터 구입하였다. 세포는, 10 % 우태자 혈청 (FBS) 을 포함하는 RPMI1640 (와코 준야쿠 주식회사) 배지를 사용하여, 배양하여 사용하였다. 세포를 6 웰 플레이트 (#140675, Nunc) 에 1 웰 당 1×10^6 개가 되도록 파종하였다. 37 °C, 5 % CO₂ 인큐베이터에서 24 시간 배양 후에, 100 U/ml 의 INF γ (PeproTech 사) 및 피험 물질 [타네스피마이신 (Biotrend), 가네테스핀, BIIB021 및 Compound 1] 을 0.001, 0.01, 0.1 및 1 μ M 첨가하고, 추가로 24 시간 배양하였다. 배양 후, 빙랭한 PBS 로 세포를 세정한 후, 세포 용해제를 사용하여 세포를 용해시켰다. 세포 용액을 원심 후, 가용 획분을 분취하고, 열 변성 후에 SDS-PAGE 에 의해 단백질의 분리를 실시하였다.

[0276] Milli-Q 로 10 배 희석한 TBST (Santa Cruz) 를 세정액으로서 사용하고, 5 % Blocking One (나칼라이테스크) 을 포함하는 TBST 를 항체 희석액으로서 사용하였다.

[0277] SDS-PAGE 종료 후, 블로팅 장치 (Trans-Blot Turbo Transfer System, Biorad) 를 사용하여 PVDF 막 (Trans-Blot Turbo Midi PVDF Transfer Pack, Biorad) 에 전사하였다. 전사막은 Blocking One 을 사용하여, 실온에서 60 분 이상 인큐베이트하여 블로킹을 실시하였다. 전사막을 항체 희석액으로 1000 배 희석한 IDO (D5J4ETM) Rabbit mAb (Cell Signaling Technology), 또는 항체 희석액으로 1000 배 희석한 GAPDH (14C10) Rabbit mAb (Cell Signaling Technology) 에 담그고 하룻밤 반응시켰다. PVDF 막을 세정액으로 1 회 세정한 후, 2 차 항체로서, 항체 희석액으로 1000 배 희석한 Anti-rabbit IgG, HRP-linked Antibody (Cell Signaling Technology) 를 반응시켰다. PVDF 막을 세정액으로 3 회 세정한 후, GAPDH 검출용으로 SuperSignal West Pico Chemiluminescent Substrate (Thermo Scientific 사) 혹은 IDO 검출용으로 SuperSignal West Dura Extended Duration Substrate (Thermo Scientific 사) 에 담그고, 이미지 애널리저 Amersham Imager 600QC (GE 헬스케어·제켄 주식회사) 를 사용하여 화학 발광을 검출하였다.

[0278] 결과를 도 1 에 나타낸다.

[0279] 도 1 로부터, 타네스피마이신, 가네테스핀, BIIB021 및 Compound 1 은, 농도 의존적으로 IDO 의 발현을 저해하는 효과를 나타내었다.

[0280] 실시예 2 HSP90 을 저해하는 화합물에 의한 IDO 양성 세포의 증식 억제 효과

[0281] 2-1 IFN γ 를 첨가한 세포주에 있어서의 IDO 의 발현

[0282] 인간 위암주 NCI-N87 (CRL-5822), 인간 폐암주 NCI-H1975 (CRL-5908) 및 인간 폐암주 HCC827 (CRL-2868) 는 ATCC 로부터, 인간 소화 간질 종양주 GIST-T1 (GIST01) 은 코스모·바이오 주식회사로부터 구입하였다. NCI-N87, NCI-H1975 및 HCC827 은 10 % FBS 를 포함하는 RPMI1640 (와코 준야쿠 주식회사) 배지를 사용하고, GIST-T1 은 10 % FBS 를 포함하는 DMEM (와코 준야쿠 주식회사) 배지를 사용하여 배양해서, 사용하였다. IDO 단백질 및 GAPDH 의 검출 방법은, 상기 실시예 1 과 동일한 방법으로 실시하였다.

[0283] 결과를 도 2 에 나타낸다.

[0284] 도 2 로부터, GIST-T1, HCC827, NCI-H1975 및 NCI-N87 은, IFN γ 를 첨가함으로써 IDO 의 발현이 유도되는 것을 확인할 수 있었다.

[0285] 2-2 IDO 양성 세포에 있어서의 증식 억제 효과

[0286] CellTiter-Glo 2.0 Assay (#G9243, 프로메가 주식회사)에 의해, 생존 세포에서 유래하는 ATP를 정량함으로써, 시험 물질의 세포 증식 저해능을 판정하였다. GIST-T1, HCC827, NCI-H1975 및 NCI-N87의 각 세포를 96 웰 플레이트(#165305, Thermo Scientific사)에 1 웰 당 각각 1×10^4 개 (NCI-N87), 2×10^3 개 (HCC827 및 NCI-H1975) 및 3×10^3 개 (GIST-T1)가 되도록 파종하고, 37 °C, 5 % CO₂ 인큐베이터에서 24 시간 배양하였다. 24 시간 배양 후에, 100 U/ml의 INF γ (PeproTech) 및 시험 물질 (Compound 1)을 0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 및 10 μ M 첨가하고, 추가로 72 시간 배양하였다. 배지와 등량의 CellTiter-Glo 2.0 Assay 시약을 각 웰에 첨가하고, 차광 조건하, 웨이커로 2 분간 교반한 후, 실온에서 약 10 분간 플레이트를 정지 (靜置) 하였다. 마이크로 플레이트 리더 (EnSpire™ Multimode Plate Reader, 주식회사 퍼킨엘머 재팬)로 발광량을 측정하고, 각 웰의 생 세포수의 지표로 하였다. 시험 물질 미처리군 (컨트롤)의 발광량을 대조로서, 하기의 식을 사용하여 세포 생존률 (%)을 구하였다. 얻어진 생존률로부터 생존하는 세포수가 컨트롤의 50 % 까지 억제되는 농도 (IC₅₀ (μ M))를, 회귀 분석 툴 XLfit5.3.0.8 (IDBS Ltd.)을 사용한 커브 피팅의 회귀 분석 툴에 의해 결정하였다.

[0287] 세포 생존률 (%) = $T/C \times 100$

[0288] T : 시험 물질을 첨가한 웰의 발광량

[0289] C : 시험 물질을 첨가하지 않은 웰의 발광량

[0290] 결과를 표 1 및 도 3에 나타낸다.

표 1

세포주	IC ₅₀ (μ M)
GIST-T1	0.27
HCC827	1.42
NCI-H1975	0.81
NCI-N87	0.38

[0291]

[0292] INF γ 첨가에 의해 IDO를 발현한 세포 (IDO 양성 세포)에 대하여, Compound 1은, 농도 의존적으로 세포 증식 억제 효과를 나타내었다.

[0293] 이상의 결과로부터, HSP90을 저해하는 화합물은, IDO의 발현 저해 효과 및 IDO 양성 세포에 대한 세포 증식 억제 효과를 나타내었다.

[0294] 실시예 3 INF γ 를 첨가한 세포주에 있어서의 HSP90의 발현

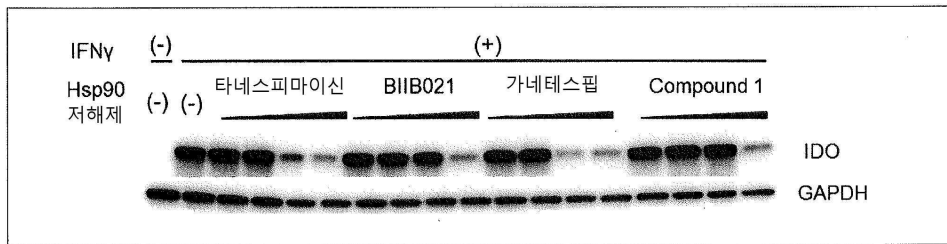
[0295] NCI-N87 및 NCI-H1975는 10 % FBS를 포함하는 RPMI1640 (와코 준야쿠 주식회사) 배지를 사용하여 배양해서, 사용하였다. HSP90의 검출은, 1차 항체로서 항체 희석액으로 1000 배 희석한 HSP90 (C45G5) Rabbit mAb (Cell Signaling Technology)를 사용하고, HSP90 검출용으로 2차 항체로서, Anti-rabbit IgG, HRP-linked Antibody (Cell Signaling Technology) (Cell Signaling Technology)를 사용한 것 이외에는, 실시예 1과 동일하다. 또, GAPDH의 검출은, 실시예 1과 동일한 방법으로 실시하였다.

[0296] 결과를 도 4에 나타낸다.

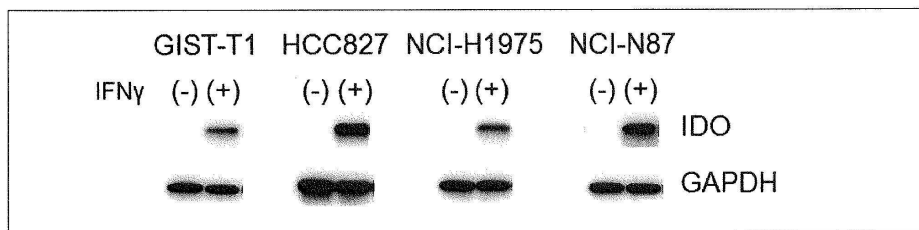
[0297] 도 4로부터, NCI-H1975 및 NCI-N87에 있어서, HSP90의 발현은, INF γ 의 첨가에 의해 변동하지 않았다.

도면

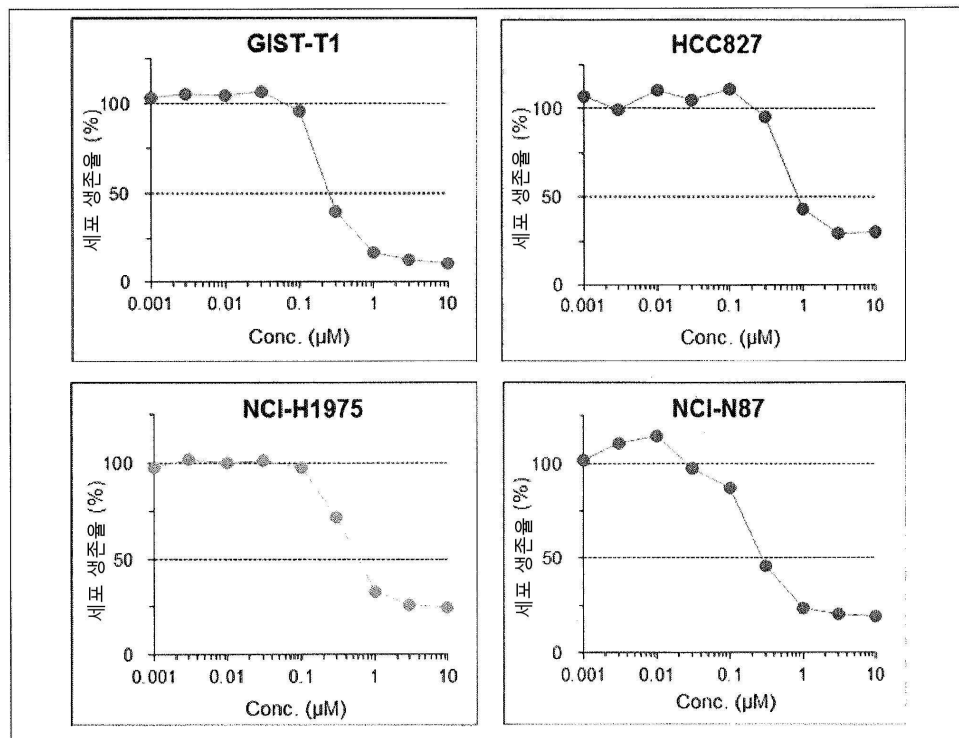
도면1



도면2



도면3



도면4

