(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
C07C 217/30 (2006.01)
C07C 251/24 (2006.01)
C07C 275/40 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0049251
(43) 공개일자 2007년05월10일

(21) 출원번호 10-2007-7009414(분할)
(22) 출원일자 2007년04월25일
심사청구일자 2007년04월25일
번역문 제출일자 2007년04월25일
(62) 원출원 특허10-2002-7005209
원출원일자 : 2002년04월23일 심사청구일자 2005년10월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2000/029725 (87) 국제공개번호 WO 2001/30333
국제출원일자 2000년10월27일 국제공개일자 2001년05월03일

(30) 우선권주장 60/161,855 1999년10월27일 미국(US)

(71) 출원인 타녹스 인코퍼레이티드
미국, 텍사스 77025, 휴스톤, 스텔라 링크 10301

(72) 발명자 지아오 진-안
미국 플로리다 33326 웨스톤 웨스트 베이리쥐 드라이브 121
루프첸 로렌스 케이.
미국 플로리다 33183 마이애미 사우쓰웨스트 142엔디 애비뉴 8320
니베스 에스페란자 엘.
미국 델라웨어 19713 뉴워크 마이너스 레인 101
웡 힝 씨.
미국 플로리다 33332 웨스톤 웬트워쓰 2966
테일러 딘 피.
미국 플로리다 33327 웨스톤 베이 포인트 드라이브 2563

(74) 대리인 최규팔
이은선

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 조직 인자 길항제 및 그의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 약제학적 활성화 화합물 및 치료 방법 및 하나 이상의 이러한 화합물을 이용하거나 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 바라지 않는 혈전증의 치료 또는 예방에 특히 유용하다.

대표도

도 1

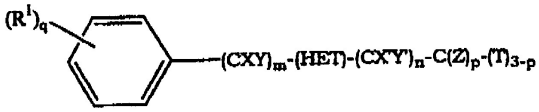
특허청구의 범위

청구항 1.

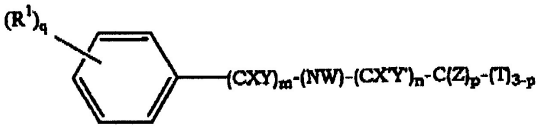
하기 화학식 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅲa, Ⅳ, Ⅳa, Ⅴ, Ⅵ, Ⅵa, Ⅶ, Ⅶa, Ⅷ, Ⅸ, Ⅸa, Ⅸb, Ⅸc, Ⅸd, Ⅹ, ⅩⅠ, 또는 ⅩⅡ 중 어느 하나의 화합물:

$Ar\text{-}(CXY)_m\text{-}(Het)_{0\text{ or }1}\text{-}(CX^1Y^1)_n\text{-}C(Z)_p\text{-}(T)_{3-p}$

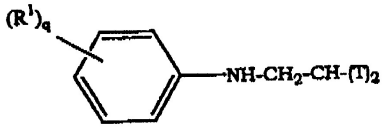
Ⅰ



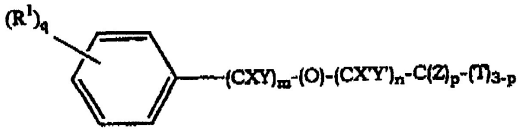
Ⅱ



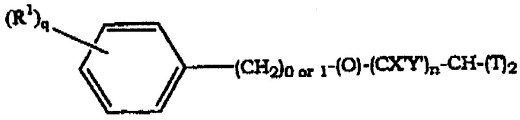
Ⅲ



Ⅲa



Ⅳ



Ⅳa

$(R^2)_2N\text{-}(CXY)_{m1}\text{-}(Het)_{0\text{ or }1}\text{-}(CX^1Y^1)_n\text{-}C(Z)_p\text{-}(T)_{3-p}$

Ⅴ

$Ar^1\text{-}(CXY)_{m2}\text{-}(Het)_{0\text{ or }1}\text{-}(CX^1Y^1)_n\text{-}C(Z)_p\text{-}(T)_{3-p}$ Ⅵ

$(R^1)_{q1}$-Ar^1-$(CXY)_{m2}$-$(Het)_{0 \text{ or } 1}$-$(CX^1Y^1)_n$-$C(Z)_p$-$(T)_{3-p}$

VIa

B-$(CXY)_{m3}$-$(Het)_{0 \text{ or } 1}$-$(CX^1Y^1)_n$-$C(Z)_p$-$(T)_{3-p}$

VII

$(R^1)_{q2}$-B-$(CXY)_{m3}$-$(Het)_{0 \text{ or } 1}$-$(CX^1Y^1)_n$-$C(Z)_p$-$(T)_{3-p}$ VIIa

$(T')_{q3}$-D-$(T'')_{q4}$

VIII

(V)-(C=O)-$(Het)_{0 \text{ or } 1}$-Ar-$(R^1)_{q5}$

IX

$(R^{3a})_{q6}$-Ar^{2a}-$(Het^1)_{0 \text{ or } 1}$-$Ar^{2b}$-(V)-$Ar^{2c}$-$(Het^2)_{0 \text{ or } 1}$-$Ar^{2d}$-$(R^{3c})_{q8}$ IXa

| |

$(R^{3b})_{q7}$ $(R^{3d})_{q9}$

$(R^{3f})_{q11}$

|

$(R^{3e})_{q10}$-Ar^{2a}-(V)-$(Het^1)_{0 \text{ or } 1}$-CO-$Ar^{2b}$-$(Het^2)_{0 \text{ or } 1}$-CO-$Ar^{2c}$-$(R^{3d})_{q13}$ IXb

| |

$(R^{3e})_{q12}$ $(R^{3e})_{q14}$

$(R^{3a})_{q6}$-Ar^{2a}-$(CXY)_{m4}$-$(Het^1)_{0 \text{ or } 1}$-C-$(Het^2)_{0 \text{ or } 1}$-$Ar^{2b}$ IXc

| | | |

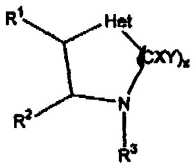
$(R^{3b})_{q7}$ (R^{3f}) $(R^{3e})_{q15}$

$(R^{3a})_{q6}$-Ar^{2a}-$(CXY)_{m4}$-CH-$(V^{2a})_{0 \text{ or } 1}$ IXd

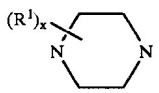
|

$(V^{2b})_{0 \text{ or } 1}$

Ar^3-$(CXY)_{m7}$-$(Het)_{0 \text{ or } 1}$-(V) X



XI



XII

상기 식에서, Ar은 1 내지 3개의 환 및 6 내지 18개의 탄소 환 원자를 갖는 카보사이클릭 아릴; 또는 1 내지 3개의 환, 각 환당 3 내지 8개의 환 원자, 및 1 내지 3개의 N, O 또는 S 원자를 갖는 헤테로아릴이고;

Het는 N, O 또는 S이며;

각 T는 독립적으로 아미도, 티오아미도, 카복시, 설피닐, 설포닐, 설포닉 또는 니트로이고;

각 X, 각 Y, 각 X^1, 각 Y^1 및 각 Z는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 설프하이드릴, 아미노, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{1-12} 알콕시, C_{1-12} 알킬티오, C_{1-12} 알킬설피닐, C_{1-12} 알킬설포닐, 또는 C_{1-12} 알킬아미노이며;

m은 0 내지 4의 정수이고;

n은 0 내지 4의 정수이며;

p는 1 또는 2이고;

각 R^1은 독립적으로 할로겐, 아미노, 하이드록시, 니트로, 카복시, 설프하이드릴, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐; C_{2-20} 알키닐, C_{1-20} 알콕시, C_{1-20} 알킬티오, C_{1-20} 알킬설피닐, C_{1-20} 알킬설포닐, C_{1-20} 알킬아미노, C_{1-20} 알카노일, 1 내지 3개의 환 및 6 내지 18개의 탄소 환 원자를 갖는 카보사이클릭 아릴, 또는 1 내지 3개의 환 및 6 내지 18개의 탄소 환 원자를 갖는 아르알킬이며;

q는 0 내지 5의 정수이고;

W는 수소, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 알킬티오, C_{1-8} 알킬설피닐, C_{1-8} 알킬설포닐, C_{1-8} 알킬아미노, C_{1-8} 알카노일, 1 내지 3개의 환 및 6 내지 18개의 탄소 환 원자를 갖는 카보사이클릭 아릴, 또는 1 내지 3개의 환 및 6 내지 18개의 탄소 환 원자를 갖는 아르알킬이며;

각 R^2는 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, 1 내지 3개의 환 및 6 내지 18개의 탄소 환 원자를 갖는 카보사이클릭 아릴이고;

m1은 0 내지 4의 정수이며;

Ar^1은 1 내지 3개의 환 및 6 내지 18개의 탄소 환 원자를 갖는 카보사이클릭 아릴, 또는 1 내지 3개의 환, 각 환당 3 내지 8개의 환 원자, 및 1 내지 3개의 N, O 또는 S 원자를 갖는 헤테로아릴이고;

m2는 0 내지 4의 정수이며;

q1은 0 내지 7의 정수이고;

B는 1 내지 3개의 환 및 각 환당 5 내지 8개의 환 원자를 갖는 알리사이클릭 또는 1 내지 3개의 환, 각 환당 5 내지 8개의 환 원자 및 각 환당 1 내지 3개의 N, O 또는 S 원자를 갖는 헤테로 알리사이클릭 그룹이며;

m3는 0 내지 4의 정수이고;

q2은 0 내지 10의 정수이며;

T' 및 T"는 각각 동일하거나 상이하고 상기 T로 정의된 것과 동일하고;

q3 및 q4가 각각 1이며;

D는 이미드이고;

V는 1 내지 3개의 환, 각 환당 5 내지 8개의 원자, 및 각 환당 1 내지 3개의 N, O, 또는 S 원자를 갖는 헤테로알리사이클릭 또는 헤테로아로마틱 그룹이며;

q5는 0 내지 5의 정수이고;

각 R^{3a}, $R^{3b,}$ R^{3c}, R^{3d} 및 R^{3e} 가 동일하거나 상이할 수 있다는 조건으로 각 R^{3a}, $R^{3b,}$ R^{3c}, R^{3d} 및 R^{3e} 는 상기 정의된 R^1과 동일하며;

Het^1 및 Het^2는 각각 독립적으로 N, O 또는 S이고, 동일하거나 상이하며;

각 Ar^{2a}, $Ar^{2b,}$ Ar^{2c} 및 Ar^{2d} 는 독립적으로 1 내지 3개의 환 및 6 내지 18개의 탄소 환 원자를 갖는 카보사이클릭 아릴, 또는 1 내지 3개의 환, 각 환당 3 내지 8개의 환 원자, 및 1 내지 3개의 N, O 또는 S 원자를 갖는 헤테로아릴이고, 동일하거나 상이하며;

q6는 0 내지 5의 정수이고;

q7은 q6+ q7이 5보다 크지 않다는 조건으로 q6와 동일하거나, 또는 0 내지 5의 정수이며;

q8은 0 내지 5의 정수이고;

q9는 q7+ q8이 5보다 크지 않다는 조건으로 q8과 동일하며;

q10은 0 내지 5의 정수이고;

q11과 q12는 q10+ q11+ q12가 5보다 크지 않다는 조건으로 각각 독립적으로 q10과 동일하며;

q13은 0 내지 5의 정수이고;

q14는 q13+ q14가 5보다 크지 않다는 조건으로 q13과 동일하며;

R^{3f}는 5 내지 8개의 탄소를 갖는 사이클로알킬 그룹일 수 있다는 조건으로 R^{3f} 가 상기 정의된 R^1 과 동일하고, R^{3f} 는 상기에서 정의된 각각의 R^{3a}, $R^{3b,}$ R^{3c}와 동일하거나 상이할 수 있고;

q15는 0 내지 2의 정수이며;

m4는 0 내지 4의 정수이고;

각 (V^{2a}) 및 (V^{2b})가 동일하거나 상이한 조건으로, 또한 V^{2a} 및 V^{2b} 모두가 0은 아니라는 조건으로 각 (V^{2a}) 및 (V^{2b})는 독립적으로 상기 정의된 V와 동일하며;

m6는 0 내지 4이고;

Ar^3은 상이한 1 내지 3개의 환 및 6 내지 18개의 탄소 환 원자를 갖는 카보사이클릭 아릴, 또는 1 내지 3개의 환, 각 환당 3 내지 8개의 환 원자, 및 1 내지 3개의 N, O 또는 S 원자를 갖는 헤테로아릴이며;

m7은 0 내지 4의 정수이고;

단, 화학식 X에서, 각 X, Y 및 Het는 X와 Y가 카보닐 그룹을 형성하기 위하여 또한 같이 참여할 수 있다는 조건 하에서 상기 정의된 X, Y 및 Het와 같고;

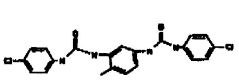
화학식 X I 에서, R^1, R^2, R^3, X 및 Y는 각각 독립적으로 상기 정의된 R^1과 같을 수 있거나, R^1, R^2 는 함께 1 내지 3개의 환, 각 환당 3 내지 8개의 환 원자를 갖는 카보사이클릭 아릴; 1 내지 3개의 환, 각 환당 3 내지 8개의 환 원자를 갖는 알리

사이클릭; 1 내지 3개의 환, 각 환당 3 내지 8개의 환 원자, 및 각 환당 1 내지 3개의 N, O, 또는 S 원자를 갖는 헤테로알리사이클릭; 또는 1 내지 3개의 환, 각 환당 3 내지 8개의 환 원자, 및 각 환당 1 내지 3개의 N, O, 또는 S 원자를 갖는 헤테로아로마틱 그룹을 형성할 수 있으며; Het는 산소, N, S, S(O) 또는 $S(O)_2$이고; x는 1 내지 4이며;

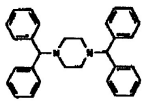
화학식 XⅡ에서, x는 1 내지 10의 정수이고;

상기 정의된 카보사이클릭 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬아미노, 알카노일, 아르알킬, 알리사이클릭, 헤테로알리사이클릭 및 이미드는 플루오르, 염소, 브롬, 요오도, 시아노, 하이드록실, 니트로, 아지도, 설프하이드릴, C_{1-6} 알카노일, 카복스아미도, C_{1-12} 알킬, C_{2-12} 알케닐, C_{2-12} 알키닐, C_{1-12} 알콕시, 페녹시, C_{1-12} 알킬티오, C_{1-12} 알킬설피닐, C_{1-12} 알킬설포닐, C_{1-12} 아미노알킬, 1 내지 3개의 환 및 6 내지 18개의 탄소 환 원자를 갖는 카보사이클릭 아릴, 1 내지 3개의 환 및 6 내지 18개의 탄소 환 원자를 갖는 아르알킬, 1 내지 3개의 환 및 6 내지 18개의 탄소 환 원자를 갖는 아르알콕시, 1 내지 3개의 환을 갖고 각 환당 3 내지 8 원자 및 하나 이상의 N, O 또는 S 원자를 갖는 헤테로아로마틱, 및 1 내지 3개의 환을 갖고 각 환당 3 내지 8 원자 및 하나 이상의 N, O 또는 S 원자를 갖는 헤테로알리사이클릭로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 비치환되며,

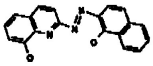
단, 하기 화합물 9, 10 및 12는 포함하지 않는다:



화합물 9



화합물 10



화합물 12

청구항 2.

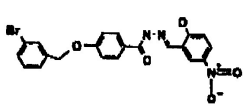
제1항에 있어서, 화합물이 TF/Ⅶa-의존적 인자 X 활성화를 측정하는 표준 분석에서 100 μM 미만의 IC_{50}을 나타내는 화합물.

청구항 3.

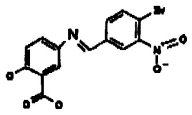
제1항에 있어서, 화합물이 TF/Ⅶa-의존적 인자 Ⅸ 활성화를 측정하는 표준 분석에서 200 μM 이하의 IC_{50}을 나타내는 화합물.

청구항 4.

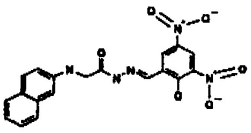
하기 구조 중 어느 하나인 화합물:



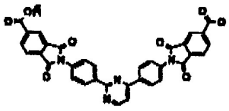
화합물 1



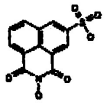
화합물 2



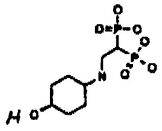
화합물 3



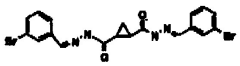
화합물 4



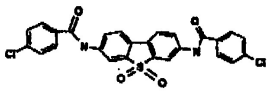
화합물 5



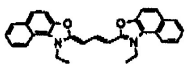
화합물 6



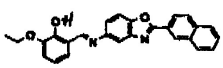
화합물 7



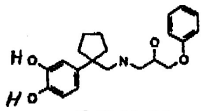
화합물 8



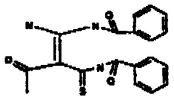
화합물 11



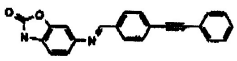
화합물 13



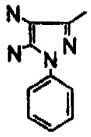
화합물 14



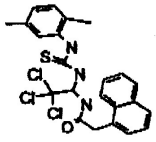
화합물 15



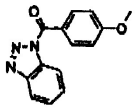
화합물 16



화합물 17



화합물 18



화합물 19

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 약제학적으로 활성인 화합물 및 이런 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 치료학적 방법에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 화합물은 바라지 않는 혈전증(thrombosis)의 치료 또는 예방에 유용하다. 본 발명은 혈전증의 치료 또는 예방을 위한 후보 화합물들의 스크리닝에서의 사용을 포함하여 넓은 범위에 적용된다.

혈액 응고는 혈액 손실을 최소함으로써 지혈을 돕는다. 일반적으로, 혈액 응고는 혈관 손상에 의하여 시작되고 혈소판 응집, 응고 인자 및 섬유소분해(fibrinolysis)의 억제를 필요로 한다. 응고 인자는 혈관 손상을 혈액 응고 형성과 관련시키는 일련의 단계적 반응을 통하여 작용한다 (일반적으로 L. Stryer, *Biochemistry*, 3rd Ed, W. H. Freeman Co., New York; and A. G. Gilman *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics,* 8th Edition, McGraw Hill Inc., New York, pp.1311-1331 참조).

조직 인자(TF), 263개의 아미노산의 구성(integral) 세포막 단백질은 응고 프로테아제(protease) 캐스케이드의 시작을 담당한다. 혈관 손상은 혈액을 내피하의(subendothelial) 세포 표면상에 발현되는 조직 인자에 노출시키고, 혈장(plasma) 인자 Ⅶ(FⅦ) 또는 활성화된 인자 Ⅶ(FⅦa)와 함께 칼슘-의존적인, 고-친화성 복합체의 형성을 야기한다. TF에의 결합은 인자 Xa, 또는 트롬빈과 같은 수많은 프로테아제에 의한 자이모겐(zymogen) FⅦ의 활성적인 세린 프로테아제 FⅦa로의 급속한 단백질 가수분해를 촉진한다. TF는 또한 단백질 기질 인자 Ⅸ 및 Ⅹ에 대한 FⅦa의 촉매 효율을 매우 증가시킴으로써 FⅦa를 위한 필수적인 보조인자(cofactor)로서 기능한다. TF/Ⅶa 복합체는 제한된 단백질 가수분해를 통하여 인자 Ⅸ (FⅨ) 및 Ⅹ(FⅩ)를 활성화 시키고, 궁극적으로 트롬빈 생성 및 피브린 침전을 야기한다. 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis) 또는 미세혈관 이식(microvascular graft), 혈관 형성 수술(angioplasty), 이식 장치의 배치(deployment of an implanted device)(예를 들어, 스텐트, 도뇨관 또는 동정맥 션트), 또는 동맥내막 절제술(endarterectomy)과 같은 침입성 외과 수술(invasive surgical procedure)과 같은 병리학적 증상 하에서, TF-개시 응고는 예를 들어, 심장 발작, 발작, 불안정한 안지나(angina), 이식 실패 또는 다른 심장 질병을 일으킬 수 있는 혈전증을 야기할 수 있다.

혈전증은 또한 각각 폐의 색전증(예를 들어, 색전화(embolization)와 함께 심방 섬유성 연축, 피하 정맥 혈전증 등) 및 분산된 혈관내 응고와 같은 다양한 혈전색전증 및 응고증(coagulopathies)을 수반할 수 있다. 체액의 조작은 바람직하지 않은 혈전, 특히 수혈 또는 혈액 샘플링뿐만 아니라, 체외 순환(예를 들어, 심폐의 대체 혈관 수술) 및 투석을 포함하는 과정을 결과한다.

어떤 항응고제는 혈전증과 연관된 혈액 응고를 경감하거나 피하기 위하여 사용되었다. 혈액 응고는 종종 하나 이상의 쿠마린(coumarin) 유도체(예를 들어, 워핀(warfin) 및 디쿠마롤(dicumarol)) 또는 전하를 띤 중합체(예를 들어, 헤파린, 히루딘 또는 히룰로그)를 포함하는, 적절한 항응고제 또는 그의 혼합물을 투여함으로써 최소화하거나 제거할 수 있다. 예를 들어, Gilman *et al.*, *supra*, R. J. Beigering *et al., Ann. Hemathol.*, 72:177(1996);J. D. Willerson, *Circulation*, 94:866 (1996)를 참조하라.

항혈소판 활성을 갖는 어떤 항체는 다양한 혈전증을 경감시키기 위하여 또한 사용되었다. 예를 들어, ReoPro^{TM}은 혈관 형성 수술, 심근 경색, 불안정한 안지나(angina) 및 심장 동맥 협착증으로부터 야기되는 것들과 같은 다양한 혈전색전증을 경감하기 위하여 일상적으로 투여되는 치료학적 항체이다. 또한, ReoPro^{TM}은 심근 경색 및 안지나의 위험을 줄이기 위한 예방약으로 사용될 수 있다(J. T. Willerson, *Circulation*, 94:886(1996); M. L. Simmons *et al., Circulation*, 89:596 (1994)).

하지만, 상기 항응고제의 사용은 종종 출혈, 재혈관폐색, "백색-응고(white-clot)" 증후군, 발작, 선천적 결손증, 혈소판 감소증 및 간 기능장애와 같은 부작용과 관련된다. 항응고제의 장기간의 투여는 생명에 위협적인 병의 위험을 증가시킨다(예를 들어 위의 Gilman *et al.* 참조).

단백질에 기초한 약제는 잠재적으로 더 안전하지만, 일반적으로 급성 증상의 치료에 한정되고 종종 비경구적 투여로 제한된다. 이러한 약제는 단백질 치료에 대한 면역 반응의 개연성의 증가, 상대적으로 높은 생산 가격 및/또는 제한된 경구 생체이용률 때문에 만성 질병(예를 들어 아테롬성 동맥 경화증, 심장 발작의 주요 원인)에 대한 장기간의 치료로서는 덜 적절하다고 생각된다.

따라서, 새로운 항응고제를 갖는 것이 요청될 것이다. 특히 아테롬성 동맥 경화증과 같은 만성 증상을 치료하기 위한 상대적으로 장기간 동안 투여될 수 있는 새로운 항응고제가 바람직할 것이다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

이제 바라지 않는 혈전증의 치료 및/또는 예방에서의 사용을 포함하는 넓은 범위의 용도를 갖는 약제학적 활성 성분 및 특히 조직 인자(TF) 길항제를 발견하였다. 본 발명의 바람직한 화합물은 인간 조직 인자/인자 VIIa 복합체에 의해 촉매되는 인간 인자 X 및 IX 활성화를 특이적으로 차단한다. 또한 본 명세서에 개시된 화합물 및 조성물을 사용하여 혈전증을 치료하거나 예방하는 방법이 발견되었다.

본 발명의 보다 특정적인 방법은 적어도 하나의 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 조성물의 투여를 포함한다. 화합물 또는 조성물은 전형적으로 바라지 않는 혈전증을 갖거나, 그로부터 고통받거나, 그로부터 회복된 인간 환자, 또는 조직 인자에 의해 영향을 받는 다른 질환 또는 장애, 예를 들어 심장혈관 질병, 세포 증식 질병, 수술후 합병증, 또는 면역 질병으로부터 고통받거나, 그로부터 회복되거나 그를 갖는 포유동물과 같은 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에게 주어진다. 바람직한 화합물 및 조성물은 본 명세서에 개시된 그런 특정적 질환과 같은 다양한 혈전증에 의해 영향을 받는 인식된 질환을 치료 또는 예방하기 위하여 또한 사용될 수 있다.

본 발명은 또한 인자 X 및/또는 인자 IX의 조직 인자-의존적 활성화를 차단하거나 억제하는 방법을 포함한다. 이런 방법들은 일반적으로 인자 X 또는 인자 IX와 조직 인자 또는 TF/VIIa가 기능적인 복합체를 형성하는 것을 억제하기 위하여 조직인자를 TF 차단 화합물에 접촉시키는 것을 포함한다. 바람직하게는 TF 차단 화합물은 조직 인자에 결합함으로써 기능적인 복합체의 형성을 억제한다. 본 발명에 따른 이런 복합체 형성의 억제 또는 예방은 이런 질병 또는 질환으로 고통받거나 걸릴 위험이 있는 포유동물, 특히 인간에서의 상기 질병 또는 질환의 치료를 포함해서, 매우 넓게 적용될 수 있다.

발명의 구성

본 발명의 바람직한 화합물은 일반적으로 TF-매개 혈액 응고를 검출 및 바람직하게는 측정하기 위한 하나 이상의 시험에서 우수한 차단 활성을 나타낸다. 보다 바람직한 시험은 분석이 TF 또는 인간 TF/VIIa 복합체와 같은 TF-관련 복합체의 존재 하에서 최적의 결과를 제공하는 것으로 인식되는, 특이적인 혈액 응고 인자의 활성을 측정하기 위한 표준 in vitro 분석이다. TF는 분석에서 재조합 분자 또는 대개 선택된 특이적 분석에 의존하는 자연 공급원으로부터 정제된 분자로서 제공될 수 있다.

보다 특정적인 *in vitro* 분석은 인간 TF 또는 인간 TF/VIIa 복합체의 존재 하에서 증진되는 인식되는 활성을 갖는 특이적인 혈액 응고 인자의 활성을 검출하고 측정한다. 인자 FXa에 대한 X 및 인자 FIXa에 대한 IX의 TF-의존적 활성화를 측정하는 표준 *in vitro* 분석이 더욱 흥미롭다. 때때로 이러한 분석은 화합물을 스크리닝하는 분석의 바람직한 사용을 표시하기 위하여 본 명세서에서 "일차 스크리닝 분석" 또는 "발견 방법"과 같은 관련 용어 또는 구로 언급될 것이다.

예를 들어, 특히 바람직한 본 발명의 화합물은 인자 FXa에 대한 X의 TF-의존적 활성화를 측정하기 위한 일차 스크리닝 분석에서 우수한 차단 활성을 나타낼 것이다. 또한 바람직한 화합물은 인자 FIXa에 대한 IX의 TF-의존적 활성화를 측정하기 위한 일차 스크리닝 분석에서 우수한 차단 활성을 나타낼 것이다.

구 "우수한 차단 활성" 또는 관련된 구는 인자 X의 FXa로의 및/또는 인자 IX의 FIXa로의 응고 활성화를 감소 또는 억제하는 본 발명의 화합물의 바람직한 사용을 의미한다고 인식될 것이다. 바람직한 화합물은 하기에 개시되는 소분자 화합물과 같은 합성 또는 반합성 화합물이다. 일차 스크리닝 분석과 관련된 보다 특정적인 개시는 하기와 같이 제공된다.

바람직한 본 발명의 소분자 화합물은 약 100μM 이하 및 바람직하게는 10μM 이하의 IC_{50}(적절한 대조군와 비교하여 약 50%의 인자 X의 활성화를 억제하는데 필요한 농도)을 나타낼 것이다. 또한 바람직한 화합물은 분석에서의 TF 또는 TF/VIIa 의존적 FX 활성화의 약 70% 억제 또는 그 이상을 나타낼 것이다. 바람직한 예에서, 일차 스크리닝 분석은:

1) 적절한 분석 용액에서 인자 Xa를 형성하게 하는 조건 하에서 TF/VIIa 복합체 및 인자 X를 혼합하고,

2) 검출가능하게 표지된 인자 Xa 기질과 용액을 접촉시키고,

3) 인자 X 활성화의 지표로서 용액에서의 표지된 생성물을 검출하는

모든 단계를 포함한다.

이 일차 스크리닝 분석의 바람직한 사용은 TF- 또는 TF/VIIa 의존적 인자 X의 활성화를 감소 또는 제거하기 위한 후보 화합물의 능력을 효율적으로 측정할 수 있다. 분석은 일반적으로 유연하고 화합물의 인자 X 활성화를 차단하는 능력을 시험하는데 필요하게 조작될 수 있다. 예를 들어, 후보 화합물은 상기의 하나 이상의 어떤 단계에서도 첨가될 수 있고 단계 1)에서의 화합물의 첨가는 많은 스크리닝 적용에 대하여 바람직하다.

본 방법에 사용되는 바람직한 TF/VIIa 복합체는 우수한 TF 차단 위치에 노출되게 하는 조건에 노출된 TF를 포함한다. TF를 분리하고 사용하는 보다 특이적인 조건은 하기에 제공된다.

상기와 같이, 다른 일차 스크리닝 분석은 TF 또는 TF/VIIa에 의한 인자 IX 활성화를 측정하기 위한 표준 *in vitro* 분석이다. 이 예에서, 바람직한 화합물은 분석에서 약 200μM 이하 및 바람직하게는 10μM 이하의 IC_{50}(분석에서 적절한 대조군와 비교하여 약 50%의 인자 IX의 활성화를 억제하는데 필요한 농도)을 나타낸다. 바람직한 예에서, 인자 IX 활성화를 측정하는 표준 분석은:

1) 적절한 분석 용액에서 인자 FIXa를 형성하게 하는 조건 하에서 TF/VIIa 복합체 및 인자 IX를 혼합하고,

2) 검출가능하게 표지된 FIXa 기질과 용액을 접촉시키고,

3) TF/VIIa에 의한 인자 IXa 활성화의 지표로서 용액에서의 표지된 생성물을 검출하는

모든 단계를 포함한다.

바람직한 예에서, 이러한 스크리닝 분석에 의하여 후보 화합물의 능력을 효과적으로 측정하여 인자 IX 활성화를 감소 또는 제거할 수 있다. 분석은 일반적으로 FIXa의 TF- 또는 TF/VIIa-의존적 형성에 민감하고 인자 IX 활성화를 차단하는 능력에 대하여 원하는 화합물을 시험하는 여러 가지 방법으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 추가로 시험되는 화합물은 상기의 하나 이상의 어떤 단계에서도 첨가될 수 있고 단계 1)에서의 화합물의 첨가는 다수의 스크리닝 적용에 대하여 바람직하다. 전형적으로 바람직한 본 발명의 화합물은 일차 스크리닝 분석의 이 예에서 우수한 차단 활성을 나타낼 것이다.

본 발명의 추가의 바람직한 일차 스크린은 외래 경로 응고를 측정하는 프로트롬빈 시간(PT) 시험 또는 분석이다. 이 시험은 본 분야에서 표준이고 혈장과 같은 생물학적 샘플에서 응고를 측정하는데 일상적으로 사용된다.

본 발명의 보다 특정적으로 바람직한 화합물은 PT 분석에서 우수한 억제 활성을 나타낼 것이다. 전형적으로 바람직한 화합물은 상대적으로 적절한 대조군와 비교하여 PT 분석에서의 혈장 응고 시간이 적어도 약 5% 내지 약 10%(초) 증가할 것이다. PT 분석의 바람직한 사용은 TF-매개 혈장 응고 시간을 측정할 수 있고

1) 적절한 분석 용액에서 혈장 응고가 되는 조건 하에서 시트레이트화된 혈장을 제공하고,

2) 혈장 응고를 시작하게 하는데 적절한 조건 하에서 적절한 조직 인자 제제 및 칼슘을 용액에 혼합하고,

3) 용액에서 프로트롬빈 응고 시간(PT)을 결정하는 응고 시간을 측정하여 수행한다.

PT 분석을 바람직하게 사용하면 프로트롬빈 응고 시간을 연장하기 위해 시험되는 화합물의 능력을 측정할 수 있다. PT 분석은 본 분야에서 주지이고 프로트롬빈 응고 시간을 증가 또는 차단하는 능력에 대하여 화합물을 시험하는 하나 또는 조합된 방법에서 사용될 수 있다.

본 발명의 특별히 바람직한 화합물은 적어도 하나의 상기 일차 분석에서 우수한 활성을 보여준다(인자 X, 인자 IX 활성화 및/또는 PT 시험).

적어도 많은 경우의 하나 이상의 상기 일차 스크리닝 분석에서 TF- 또는 TF/VIIa-의존적 활성화의 우수한 억제는 TF/VIIa 및/또는 FXa 활성화에 대한 화합물의 영향에 기인할 수 있다. 논의된 바와 같이, 본 발명의 바람직한 화합물은 TF-길항제이고 일반적으로 TF-매개 혈액 응고를 측정하기 위한 바람직한 in vitro 분석에서 우수한 차단 활성을 보인다. 따라서 대개 우수한 차단 활성화를 주는 화합물을 하나 이상의 상기 일차 스크리닝 분석 및 적어도 하나 및 바람직하게는 하나 초과

의 하기에서 논의되는 "이차 스크리닝 분석"으로 추가로 시험하는 것이 바람직하다. 이런 이차 분석은 예를 들어 화합물이 프로테아제 활성화에 영향을 주는 것과 같은 원하는 활성과는 다른 활성을 갖는 고려대상 화합물로부터 제거함으로써, 원하는 TF-길항제 활성을 갖는 후보 화합물의 동정 및 선택을 추가로 촉진할 수 있다.

다양한 이차 분석은 일차 분석에서 동정된 화합물을 추가로 평가하는 예를 들어, 일차 분석에서 동정된 활성을 추가로 평가하거나 특정의 원하지 않은 활성의 존재를 결정하는 본 발명에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 추가로 바람직한 화합물은 TF-길항작용을 측정하는데 최적화되지 않은 다른 이차 스크리닝 분석에서 실질적인 감소 또는 무시할만한 활성화를 보일 것이다. 즉, 이런 이차 분석은 TF 의존적이 아닐 것이다. 이런 분석의 특정의 예는 트롬빈, 트립신, 또는 FXa, FIXa, 또는 FVIIa와 같은 활성화된 인자를 측정하기 위하여 포맷된 것들을 포함한다. 또한, 바람직한 화합물은 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(Activated Partial Thromboplastin Time; APTT) 시험 또는 분석에서 무시할만한 활성을 보인다. 이런 이차 스크리닝 분석의 보다 특이적인 예는 하기의 논의 및 실시예에 제공된다.

상기의 일차 스크린 및 이차 시험을 포함하는 본 명세서에 기재된 하나 또는 모든 분석에서, 후보 화합물은 분석에서 유일한 활성 약제로 제공될 수 있거나 본 발명의 다른 화합물 또는 조성물을 포함하는 시험되는 다른 약제와 배합될 수 있다. 이 예에서, 스크리닝 분석은 화합물, 약제 또는 조성물간의 상승작용을 검출하고 바람직하게는 정량하는데 특히 유용하다.

다양한 인간 조직 인자에 대한 억제제가 본 명세서에 개시된다. 이런 화합물은 본 발명의 치료 및 예방 뿐만 아니라 본 명세서에 기재된 스크리닝 분석에서 사용될 수 있다.

예를 들어, 때때로 "TF 길항제", "TF 차단 화합물" 또는 비슷한 구로 본 명세서에서 인용되는 특정 화합물을 본 명세서에 개시한다. 본 발명의 바람직한 화합물은 작은 분자이고 펩티드를 포함하지 않는다.

바람직한 TF 길항제는 1999년 9월 24일에 출원된 미국 출원 제 09/406269 호, 및 1999년 9월 24일에 출원된 대응 PCT 출원 제 PCT/US99/22238 호에 개시되어 있고, 두 출원서는 본 명세서에 참고로 인용된다. 그 출원서는 아릴-치환된 인산염 화합물을 포함하는, 특히 인산염 화합물을 개시한다.

이제 본 발명의 방법에서 유용한 추가의 TF 길항제 화합물을 발견하였다.

보다 특히, 본 발명의 바람직한 화합물은 하나 이상의 특정 극성 그룹, 특히 카복시(-COOH), 아미도(즉-C(=O)-N-, 비환 또는 환 그룹 모두에서, 및 그의 호변이성질체), 티오아미드(즉, -C(=S)-N-, 비환 또는 환 그룹 모두에서, 및 그의 호변이성질체), 설피닐(-S(O)-), 설포닐(-$S(O)_2$-), 설포노(SO_3) 또는 니트로(NO_2) 그룹을 포함한다. 본 발명의 바람직한 화합물은 방향족 부위, 특히 페닐, 나프틸 등과 같은 카보사이클릭 아릴 그룹, 또는 전형적으로 1 내지 3개의 분리되거나 융합된 환, 환마다 5 내지 8개의 원자 및 1-3 헤테로(N,O 또는 S)원자를 가지는 헤테로아릴 그룹과 함께 이런 극성 그룹을 포함한다. 본 발명은 또한 비방향족 화합물을 포함한다.

보다 특이적으로, 본 발명의 바람직한 화합물은 하기의 화학식 I 의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

$$Ar\text{-}(CXY)_m\text{-}(Het)_{0\text{ or }1}\text{-}(CX'Y')_n\text{-}C(Z)_p\text{-}(T)_{1\text{-}p}$$

I

Ar은 임의로 치환된 카보사이클릭 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

Het는 임의로 치환된 N, O 또는 S이고;

각 T는 독립적으로 아미도(즉-C(=O)-N-, 비환 또는 환 그룹 모두에서, 및 그의 호변이성질체), 티오아미드(즉, -C(=S)-N-, 비환 또는 환 그룹 모두에서, 및 그의 호변이성질체), 카복시, 설피닐, 설포닐, 설포닉(SO_3) 또는 니트로 그룹과 같은 극성 그룹이고;

각 X, 각 Y, 각 X', 각 Y' 및 각 Z는 각각 독립적으로 수소; 할로겐; 하이드록실; 설프하이드릴; 아미노; 바람직하게는 1 내지 약 12개의 탄소, 보다 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소를 갖는 임의로 치환된 알킬; 바람직하게는 약 2 내지 12개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 약 2 내지 6개의 탄소를 갖는 임의로 치환된 알케닐; 바람직하게는 약 2 내지 12개의 탄소 원

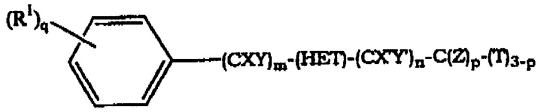
자, 보다 바람직하게는 약 2 내지 6개의 탄소를 갖는 임의로 치환된 알키닐; 바람직하게는 1 내지 약 12개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소를 갖는 임의로 치환된 알콕시; 바람직하게는 약 1 내지 12개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 약 1 내지 6개의 탄소를 갖는 임의로 치환된 알킬티오; 바람직하게는 약 1 내지 12개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 약 1 내지 6개의 탄소를 갖는 임의로 치환된 알킬설피닐; 바람직하게는 약 1 내지 12개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 약 1 내지 6개의 탄소를 갖는 임의로 치환된 알킬설포닐; 또는 바람직하게는 약 1 내지 12개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 약 1 내지 6개의 탄소를 갖는 임의로 치환된 알킬아미노이고;

m은 0 내지(원자가 직접적으로 아릴 그룹으로 치환됨) 4의 정수이고, 바람직하게는 0, 1, 2이고;

n은 0 내지 4의 정수이고, 바람직하게는 n은 1 또는 2이고;

p는 1(화합물이 두 개의 T 그룹을 가짐) 또는 2(화합물이 하나의 T 그룹을 가짐)이다.

추가의 바람직한 화합물은 하기 화학식 Ⅱ의 화합물과 같은 Ar이 카보사이클릭 아릴 그룹, 특히 페닐인 하기 화학식의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



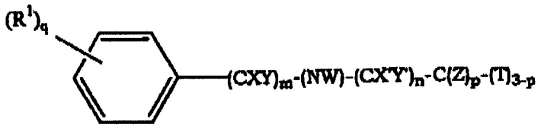
Ⅱ

여기서 X, Y, Het, T, X', Y', Z, m, 및 p는 상기 화학식 Ⅰ에서 정의된 바와 같고;

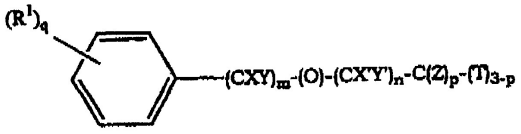
여기서 각 R^1은 독립적으로 할로겐(F, Cl, Br, I); 아미노; 하이드록시; 니트로; 카복시; 설프하이드릴; 바람직하게는 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 알킬; 바람직하게는 2 내지 약 20개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 알케닐; 바람직하게는 2 내지 약 20개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 알키닐; 바람직하게는 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 알콕시; 바람직하게는 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 알킬티오; 바람직하게는 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 알킬설피닐; 바람직하게는 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 알킬설포닐; 바람직하게는 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 알킬아미노; 바람직하게는 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 알카노일; 임의로 치환된 카보사이클릭 아릴; 또는 임의로 치환된 아르알킬이고;

q는 0(페닐 환 위치가 모두 수소로 치환됨) 내지 5의 정수이고, 바람직하게는 m은 0, 1, 2 또는 3이다.

상기 화학식 Ⅰ 및 Ⅱ의 화합물 중에서, 추가의 바람직한 화합물은 하기 화학식 Ⅲ 및 Ⅳ의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 같이, Het가 임의로 치환된 질소 또는 산소인 화합물을 포함한다;



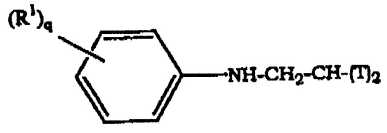
Ⅲ



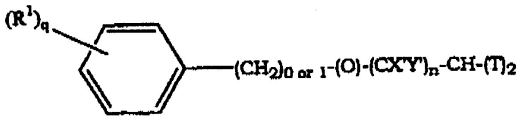
IV

여기서 화학식 Ⅲ 및 Ⅳ의 각각에서, T, R^1, X, Y, X', Y', Z, q, m, n 및 p는 상기 화학식 Ⅰ 및 Ⅱ에서 정의된 바와 같고; W는 수소; 바람직하게는 1 내지 약 8개의 탄소원자, 보다 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 알킬; 바람직하게는 2 내지 약 8개의 탄소원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 알케닐; 바람직하게는 2 내지 약 8개의 탄소원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 알키닐; 바람직하게는 1 내지 약 8개의 탄소원자, 보다 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 알콕시; 바람직하게는 1 내지 약 8개의 탄소원자, 보다 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 알킬티오; 바람직하게는 1 내지 약 8개의 탄소원자, 보다 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 알킬설피닐; 임의로 치환된 알킬설포닐; 임의로 치환된 알킬아미노; 바람직하게는 1 내지 약 8개의 탄소원자, 보다 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 임의로 치환된 알카노일; 임의로 치환된 카보사이클릭 아릴; 또는 임의로 치환된 아르알킬이다.

화학식 Ⅲ의 추가의 화합물은 질소 그룹이 직접적인(삽입된 탄소 또는 다른 원자가 아님) 페닐 환 치환기이고, 화학식 Ⅳ의 특히 바람직한 화합물은 산소가 직접적인 환 치환체이거나 하나의 메틸렌 그룹이 존재하는 그것을 포함하며, 예를 들어 하기의 화학식 Ⅲa 및 Ⅳa 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



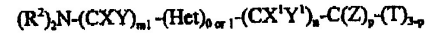
IIIa



IVa

여기서 T, R^1, X', Y', n 및 q는 상기 화학식 Ⅰ 및 Ⅱ에서 정의된 바와 같다.

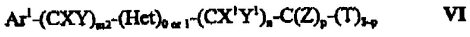
본 발명의 추가적인 바람직한 화합물은 하기 화학식 Ⅴ와 같은, 임의로 치환된 아민 부위를 갖는 화합물을 포함한다:



V

여기서 X, Y, Het, X', Y', Z, T, n, g, p의 각각은 상기 화학식 Ⅰ에서 정의된 바와 같고; 각 R^2는 독립적으로 수소 알킬, 전형적으로 C_{1-8} 알킬, 아릴, 전형적으로 페닐 또는 나프틸과 같은 카보사이클릭 아릴 등이고; m1은 0(원자가 직접적으로 아미노 그룹으로 치환됨) 내지 4의 정수이고, 바람직하게는 0, 1, 2이다. 화학식 Ⅴ에 따른 보다 바람직한 화합물은 X, Y, X' 및 Y' 각각이 독립적으로 수소이고; Het가 0이고; Z가 하이드록실 그룹이고; m1, n, 및 p의 각각이 1인 것을 포함한다. 화학식 Ⅴ에 보인 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 또한 포함한다.

본 발명의 추가의 바람직한 화합물은 적어도 두 개의 방향족 환 구조의 폴리사이클릭 그룹을 갖는 화합물을 포함한다. 하기 화학식 Ⅵ 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 갖는 화합물이 보다 바람직하다:



VI

여기서 X, Y, X', Y', Z, n 및 p의 각각은 상기 화학식 Ⅰ에서 정의한 바와 같고 Ar^1은 폴리사이클릭 방향족 그룹, 바람직하게는 나프틸, 아세나프틸 등과 같은 2 내지 약 3개의 방향족 환을 갖는 임의로 치환된 카보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 그룹이고, m2는 0(폴리사이클릭 그룹이 직접적으로 헤테로원자로 치환됨) 내지 4의 정수이고, 바람직하게는 0, 1, 2이다.

상기 화학식 Ⅵ의 추가의 바람직한 화합물은 하기 화학식 Ⅵa를 갖는 바람직한 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 같은, Ar^1 그룹이 임의로 치환된 바이페닐 그룹을 나타내는 화합물을 포함한다:

$$(R^1)_{q1}\text{-}Ar^1\text{-}(CXY)_{m2}\text{-}(Het)_{0 \text{ or } 1}\text{-}(CX^1Y^1)_n\text{-}C(Z)_p\text{-}(T)_{3-p}$$

Ⅵa

여기서 R^1은 상기 화학식 Ⅱ에서 정의된 바와 같고; 각 X, Y, X', Y', Z, g, n 및 p는 상기 화학식 Ⅰ에서 정의된 바와 같고; m2는 상기 화학식 Ⅵ에서 정의된 바와 같고; q1은 0(바이페닐 그룹이 모두 수소로 치환됨) 내지 7의 정수이고, 바람직하게는 q1이 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

상기 화학식 Ⅵa의 보다 바람직한 예에서, Ar^1 은 치환된 바이페닐, R^1 은 하이드록실, m2 및 n은 각 0, Het는 질소 원자, Z는 수소, p는 1, 및 q1은 1, 2 또는 3이다.

본 발명의 추가의 바람직한 화합물은 하기 화학식 Ⅶ의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 같은, 알리사이클릭 또는 헤테로알리사이클릭 부위를 포함한다:

$$B\text{-}(CXY)_{m3}\text{-}(Het)_{0 \text{ or } 1}\text{-}(CX^1Y^1)_n\text{-}C(Z)_p\text{-}(T)_{3-p}$$

Ⅶ

여기서 B는 바람직하게는 약 5 내지 약 8개의 환 구성요소를 갖는 임의로 치환된 알리사이클릭 또는 헤테로 알리사이클릭 그룹이고, 환이 방향족이 아니라면, 하나이상의 엔도사이클릭(endocyclic) 이중 결합을 가질 수 있고; 각 T, X, Y, X', Y', Z, n 및 p는 상기 화학식 Ⅰ에서 정의한 것이고, m3는 0(헤테로 원자가 직접적으로 사이클릭 탄화수소 그룹으로 치환됨) 내지 4의 정수이고, 바람직하게는 0, 1 또는 2이다.

추가의 바람직한 화합물은 하기의 화학식 Ⅶa의 화합물과 같은 B 그룹이 바람직하게는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로펜타디에닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로펜티닐, 또는 사이클로헥시닐인 상기 화학식 Ⅶ의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

$$(R^1)_{q2}\text{-}B\text{-}(CXY)_{m3}\text{-}(Het)_{0 \text{ or } 1}\text{-}(CX^1Y^1)_n\text{-}C(Z)_p\text{-}(T)_{3-p}$$ Ⅶa

여기서 R^1은 상기 화학식 Ⅱ에서 정의된 바와 같고, 각 X, Y, X', Y', Z, g, n 및 p는 상기 화학식 Ⅰ에서 정의된 바와 같고, m3는 상기 화학식 Ⅶ에서 정의된 바와 같고; q2은 0(B 그룹 환 원자가 모두 수소로 치환됨) 내지 10의 정수이고, 바람직하게는 q2는 0, 1, 2, 또는 3이다.

상기 화학식 Ⅶa의 보다 바람직한 예에서, R^1은 하이드록실; B는 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸이고; m3 및 n은 각 0이고; g는 1이고; Het는 질소이고; Z는 수소이고; q2는 1이고; p는 2이고; 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

본 발명의 추가의 바람직한 화합물은 상기에서 정의된 그룹 T외에도, 숙신이미드 또는 프탈이미드와 같은, 이미드를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 바람직한 이미드 화합물은 하기 화학식 Ⅷ의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

$$(T')_{q3}\text{-}D\text{-}(T'')_{q4}$$

Ⅷ

여기서 T' 및 T"는 각각 동일하거나 상이하고 상기 화학식 Ⅰ에서 T로 정의된 것과 동일하다.

D는 임의로 D와 T' 또는 T"의 하나 또는 모두 간에 C_{1-6} 알킬렌 결합을 갖는, 숙신이미드, 프탈이미드 또는 나프탈산 이미드와 같은 임의로 치환된 이미드 그룹이다.

상기 화학식 Ⅷ의 특히 바람직한 화합물은 T'가 직접적으로 D 그룹의 질소에 결합된 산소를 함유하고; T"가 카복실, 설피닐 또는 설포닉 그룹이고; q3 및 q4가 각 1인 화합물을 포함한다.

본 발명의 추가의 바람직한 화합물은 하기 화학식 Ⅸ의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능함 염이다:

$$(V)\text{-}(C{=}O)\text{-}(Het)_{0 \text{ or } 1}\text{-}Ar\text{-}(R^{1})_{q5}$$

Ⅸ

여기서 V는 1 내지 3개의 분리되거나 융합된 환, 각 환마다 5 내지 약 8개의 원자, 및 각 환마다 1-3 헤테로(N, O, 또는 S) 원자를 갖는 헤테로알리사이클릭 또는 헤테로아로마틱 그룹이고; Ar, Het는 각각 상기 화학식 Ⅰ에 정의된 바와 같고; R^1은 상기 화학식 Ⅱ에 기재된 바와 같고; q5는 0(Ar 그룹이 모두 수소로 치환됨) 내지 5의 정수이고, 바람직하게는 q5는 0, 1, 2, 또는 3이다.

화학식 Ⅸ의 특히 바람직한 화합물은 V가 임의로 치환된 푸란, 이속사졸릴(isoxazolyl), 피롤, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티에닐, 이소티아졸일, 푸라자닐, 또는 트리아조벤젠 그룹; 및/또는 존재한다면, Het는 산소인 화합물을 포함한다.

본 발명의 더욱 바람직한 화합물은 하기 화학식 Ⅸa, Ⅸb, Ⅸc, 및 Ⅸd의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다;

$$(R^{3a})_{q6}\text{-}Ar^{2a}\text{-}(Het^{1})_{0 \text{ or } 1}\text{-}Ar^{2b}\text{-}(V)\text{-}Ar^{2c}\text{-}(Het^{2})_{0 \text{ or } 1}\text{-}Ar^{2d}\text{-}(R^{3c})_{q8} \qquad \text{Ⅸa}$$

$$(R^{3b})_{q7} \qquad\qquad (R^{3d})_{q9}$$

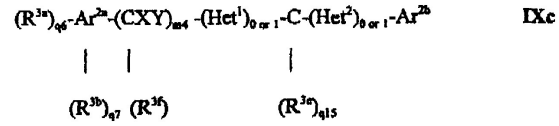
여기서 각 R^{3a}, $R^{3b,}$ R^{3c} 및 R^{3d} 가 동일하거나 상이할 수 있다는 조건으로 각 R^{3a}, $R^{3b,}$ R^{3c} 및 R^{3d} 는 상기 화학식 Ⅱ에서 정의된 R^1 그룹과 동일하고; Het^1 및 Het^2는 각각 독립적으로 N, O 또는 S로 동일하거나 상이하고; 각 Ar^{2a}, $Ar^{2b,}$ Ar^{2c} 및 Ar^{2d} 는 독립적으로 동일하거나 상이한 임의로 치환된 카보사이클릭 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 그룹이고; V는 상기 화학식 Ⅸ에서 정의된 바와 같고; q6는 0(Ar^{2a} 그룹이 수소로 치환됨) 내지 5의 정수이고, 바람직하게 q6는 0, 1, 2 또는 3이고; q7은 q6+ q7이 5보다 크지 않다는 조건으로 q6와 동일하고; q8은 0(Ar^{2b} 그룹이 수소로 치환됨) 내지 5의 정수이고, 바람직하게 q8은 0, 1, 2 또는 3이고; q9는 q7+ q8이 5보다 크지 않다는 조건으로 q8과 동일하다.

$$(R^{3e})_{q11}$$

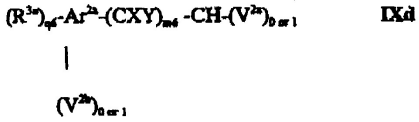
$$(R^{3a})_{q10}\text{-}Ar^{2a}\text{-}(V)\text{-}(Het^{1})_{0 \text{ or } 1}\text{-}CO\text{-}Ar^{2b}\text{-}(Het^{2})_{0 \text{ or } 1}\text{-}CO\text{-}Ar^{2c}\text{-}(R^{3d})_{q13} \qquad \text{Ⅸb}$$

$$(R^{3c})_{q12} \qquad\qquad (R^{3e})_{q14}$$

여기서 각 R^{3a}, $R^{3b,}$ R^{3c}, R^{3d} 및 R^{3e} 가 동일하거나 상이할 수 있다는 조건으로, R^{3e} 가 상기 화학식 Ⅱ에서 정의된 R^1 그룹과 동일하고; q10은 0(Ar^{2a} 그룹이 수소로 치환됨) 내지 5의 정수이고, 바람직하게 q10은 0, 1, 2 또는 3이고; q11과 q12가 각각 독립적으로 q10+ q11+ q12가 5보다 크지 않다는 조건으로 q10과 동일하고; q13은 0(Ar^{2b} 그룹이 수소로 치환됨) 내지 5의 정수이고, 바람직하게 q13은 0, 1, 2 또는 3이고; q14는 q13+ q14가 5보다 크지 않다는 조건으로 q13과 동일하다.



여기서 R^{3f} 가 또한 약 5 내지 약 8개의 탄소, 바람직하게는 약 5 내지 약 6개의 탄소를 갖는 임의로 치환된 사이클로알킬 그룹일 수 있다는 조건으로 R^{3f} 가 상기 화학식 Ⅱ에서 정의된 R^1 과 동일하고, R^{3f} 는 상기에서 정의된 각각의 R^{3a}, $R^{3b,}$ R^{3c}와 동일하거나 상이할 수 있고; q7은 0(Ar^{2a} 그룹이 수소로 치환됨) 내지 5의 정수이고, 바람직하게 q7은 화학식 Ⅸc의 q6+ q7이 5보다 크지 않다는 조건으로 0, 1, 2 또는 3이고; q15는 0(탄소 원자가 수소와 결합함) 내지 2의 정수이고; m4는 0(Ar^{2a} 그룹이 Het^1으로 치환되거나 (CXY) 그룹이 Ar^{2a}, Het^1 및 R^{3f}그룹과 결합한 탄소원자로 치환됨) 내지 4의 정수이고, 바람직하게 0, 1 또는 2이다.



여기서 각 (V^{2a}) 및 (V^{2b})가 동일하거나 상이한 조건 또한 V^{2a} 및 V^{2b} 모두가 0은 아니라는 조건으로 각 (V^{2a}) 및 (V^{2b})는 독립적으로 상기 화학식 Ⅸd에서 정의된 V와 동일하고; m6는 0(Ar^{2a} 그룹이 직접적으로 -CH- 그룹과 결합함) 내지 4이고, 바람직하게는 0, 1, 또는 2이다.

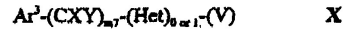
특히 바람직한 상기 화학식 Ⅸa의 화합물은 V가 임의로 치환된 카보사이클릭 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴, 바람직하게는 페닐 그룹으로 치환되는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 또는 트리아진 환을 포함하는 그런 화합물들을 포함한다.

특히 바람직한 상기 화학식 Ⅸb의 화합물은 Ar^{2a}, Ar^{2b} 및 Ar^{2c}가 각각 치환된 페닐이고; V가 임의로 치환된 4- 또는 5-피라졸론 그룹이고; 각 q10, q11, q12 및 q13이 1이고; 각 Het^1 및 Het^2가 질소 원자이고; R^{3a}, R^{3b} 및 R^{3c}가 각각 할로겐, 바람직하게는 염소이고; 각 R^{3d}, R^{3e}가 $-NO_2^+$ 그룹인 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염인 화합물을 포함한다.

특히 바람직한 상기 화학식 Ⅸc의 화합물은 Ar^{2a} 및 Ar^{2b} 가 각각 페닐이고; R^{1f} 가 임의로 치환된 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 그룹이고, 각 q1, q2, q3, q4, q5, q6가 1이고; 각 Het^1 및 Het^2가 질소 원자이고, X 및 Y가 모두 수소이고; m, m1 및 m2는 각각 1이고, R^{1a}, R^{1b} 및 R^{1c}가 각각 하이드록실인 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염인 화합물을 포함한다.

특히 바람직한 상기 화학식 Ⅸd의 화합물은 Ar^{3a} 가 치환된 페닐이고; R^{3a} 가 할로겐, 바람직하게는 브롬이고; X 및 Y가 모두 수소이고; m6가 1이고; 각 V^{1a} 및 V^{1b}는 적어도 하나의 질소 원자, 바람직하게는 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸, 또는 트리아조벤젠 그룹인 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

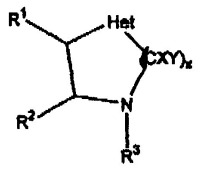
추가의 바람직한 본 발명의 TF 길항제 화합물은 하기 화학식 X 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 같은, 방향족 및 알리사이클릭 그룹을 모두 포함한다:



여기서 Ar^3은 임의로 치환된 카보사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 그룹, 바람직하게는 임의로 치환된 퀴놀린 그룹이고; 각 X, Y 및 Het는 X와 Y가 카보닐 그룹을 형성하기 위하여 또한 같이 참여할 수 있다는 조건 하에서 상기 화학식 Ⅰ에서 정의된 바와 같고; m7은 0(Ar^3이 직접적으로 Het와 결합함) 내지 4의 정수이고, 바람직하게는 0, 1, 또는 2이고; V는 상기 화학식 Ⅸa에서 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 방향족 치환을 포함하지 않는 포스포네이트 화합물을 포함한다. 이런 포스포네이트 화합물은 또한 상기의 1999년 9월 24일 출원한 미국 출원 제 09/406269 호에 개시되어 있다. 바람직한 비방향족 포스포네이트 화합물은 하나 이상의 비방향족 이중 또는 삼중 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합, 전형적으로 0, 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 갖는 비환성 및/또는 알리사이클릭 부위로서, 1, 2 또는 3개의 포스포네이트 그룹(즉, PO_3), 및 3, 4, 5, 또는 6 내지 약 25개의 탄소 원자를 가진다. 예를 들어, 상기 미국 출원 제 09/406269 호에 개시된 바와 같이, 알렌드론산(Fosamax)은 효과적인 TF 길항제 화합물이다.

본 발명의 바람직한 화합물은 또한 질소 환 화합물, 특히 적어도 하나의 추가의 원자(N, O 또는 S)를 포함하는, 전형적으로 하나는 그런 추가적인 원자이고 다른 환 원(member)는 탄소인 질소 환 화합물을 포함한다. 전형적으로 환 화합물은 그것이 방향족 또는 비방향족인 하나 이상의 추가의 분리된 또는 결합된 환을 포함한다고 할지라도, 비방향족일 것이다. 전형적으로, 질소 함유 환은 5 내지 약 10개의 환 원자, 보다 전형적으로는 5, 6, 7, 또는 8개의 환 원자 더욱더 전형적으로는 5 내지 6개의 환 원자를 가질 것이다. 이런 질소 환 화합물은 하기 화학식 ＸＩ의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



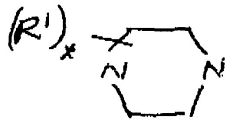
XI

여기서 R^1, R^2, R^3, X 및 Y는 각각 독립적으로 상기 화학식 Ⅱ의 R^1으로 정의한 것과 같을 수 있거나; 화학식 ＸＩ의 R^1, R^2 는 함께 1-3개의 융합되거나 분리된 환을 갖는 결합된 카보사이클릭 아릴(예를 들어, 페닐 또는 나프틸), 알리사이클릭(예를 들어, 사이클로헥실), 헤테로알리사이클릭 또는 헤테로아로마틱 그룹을 형성할 수 있다. 헤테로알리사이클릭 또는 헤테로아로마틱 그룹은 적절한 헤테로아로마틱 또는 헤테로아릴 그룹을 가질 것이고, 1 내지 3개의 환, 각 환마다 3 내지 8개의 환 원(member) 및 1 내지 약 3개의 헤테로 원자(N, O, 또는 S)를 가질 것이고, 예를 들어 쿠마리닐, 퀴놀리닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 벤조푸라닐, 및 벤조티아졸을 포함하고;

Het는 산소, 임의로 치환된 N, S, S(O) 또는 $S(O)_2$, 및 바람직하게는 산소이고;

X는 1(5-원(member)의 환), 2(6-원(member)의 환), 3(7-원(member)의 환), 또는 4(8-원(member)의 환)이다.

본 발명의 바람직한 화합물은 하기의 화학식 ＸⅡ의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 같은, 치환된 피페라진 화합물을 또한 포함한다:



XII

여기서 각 R^1은 독립적으로 상기 화학식 Ⅱ의 R^1 으로 정의한 것과 같고; x는 1 내지 10의 정수이다.

본 발명의 추가의 화합물은 조직 인자(TF)에 결합하여, FX는 효율적으로 그의 활성화형(FXa)로 전환되지 않음에 의해 FX가 효율적으로 TF/인자 Ⅶa 복합체와 결합할 수 없게 된다. 본 발명의 바람직한 화합물은 효율적으로 TF 분자에 대한 접근하여 결합하는 것을 차단함으로써 TF 기능을 억제할 수 있다. 본 명세서에서의 용어 "본 발명의 화합물"은 화학식 Ⅰ 내지 ＸⅡ의 화합물을 포함한다.

바람직한 면에서, 본 발명은 포유동물에서 혈액 응고 및 혈액 응고물 형성을 억제하는 방법, 포유동물에서 트롬빈의 생성을 억제하는 방법, 및 포유동물에서 혈전색전증을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 일반적으로 특히 인간과 같은, 포유동물에게 약제학적 유효 용량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

본 발명의 화합물은 조직 인자(TF)에 영향받는 다양한 질병을 완화하는데 특히 유용하다. 용어 "영향받는"은 질병의 정도 또는 계속기간이 인지된 분석 또는 시험에 따른 TF의 존재에 의하여 증가한다는 것을 의미한다. 특정 질병은 특별히 재협착증(restenosis)을 예방하거나 억제하기 위하여, 혈전증, 또는 정형 또는 다른 외과와 관련된 피하 정맥 혈전증의 예방을 포함하는, 심방 또는 심장 수술(예를 들어, 혈관 형성 수술)과 같은 침입성 의료 수술에 이은 다른 혈전증을 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 의료 도구(예를 들어, 도뇨관, 스텐트 또는 다른 의료 기구)의 사용으로 야기되는 혈액 응고를 줄이거나 효율적으로 제거하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 심근 경색의 장기간의 위험에 대한 예방으로서 이용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 급성 전골수세포성 백혈병, 당뇨병, 다중 골수종, 패혈증성 쇼크와 관련된 분산 혈관내 응고, 감염과 관련된 자반병 풀미나나스(fulminanas), 성인성 호흡곤란 증후군, 불안정한 안지나, 및 대동맥 판막 또는 혈관 인공보철물과 관련된 혈전증 합병증에 관련될 수 있는 혈전증 치료에 유용할 것이다.

본 발명의 추가의 용도는 아테롬성 동맥경화증, 염증의 예방 및 치료에서의 사용, 및 특히 암, 특히 폐, 가슴, 간, 뇌 또는 다른 조직에 존재하는 암과 같은 고체성 암을 치료하기 위한 항-혈관형성제로서의 사용을 포함한다.

본 발명의 화합물은 또한 포유로, 특히 인간의 체외 순환에서의 항응고제로서 사용될 수 있다. 이러한 방법에서, 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포유동물에게 심폐 혈관이식 수술, 기관 이식 수술 또는 다른 연장 수술으로 일어날 수 있는 체외 순환의 이전 또는 그 동안에 혈액 응고를 억제하는데 충분한 양으로 투여된다.

본 발명의 화합물은 또한 환자의 *in vivo* 화상진단을 포함하는 *in vivo* 진단 방법에 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 *in vitro* 분석에서, 예를 들어 인자 X 활성화를 선택적으로 억제하기 위하여 사용될 수 있다. 본 발명의 이런 분석은 혈액 응고를 갖는 환자의 존재 또는 가능성을 결정하는데 사용될 수 있을 것이다.

하나 이상의 유효 용량의 본 발명의 약제학적 화합물을 포함하는 조성물 및 약제학적으로 허용가능한 염이 또한 제공된다.

본 발명의 다른 면은 아래에서 논의된다.

논의된 바와 같이, 본 발명은 약제학적 활성화 화합물과 같은 화합물 및 특히 하나 이상의 이런 화합물을 이용하거나 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 바람직한 화합물은 본 명세서에 개시된 표준 *in vitro* 스크리닝 분석에 의해 결정되는 유효한 TF 길항제이다. 특히 바람직한 화합물은 원하지 않는 혈전증의 치료 또는 예방에 아주 유용하다. 본 발명은 우수한 TF-길항 작용을 갖는 후보 화합물의 스크리닝에서의 사용을 포함하는 넓은 범위로 적용된다.

논의된 바와 같이, 본 발명의 바람직한 화합물 및 조성물은 적어도 하나의 및 바람직하게는 모든 일차 스크리닝 분석에서 (인자 X 또는 인자 IX의 TF- 또는 TF/VIIa-의존적 활성화, 및 PT 분석) 우수한 차단 활성을 보이는 우수한 TF 길항제이다. 특히 바람직한 화합물은 상기에서 논의된 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(Activated Partial Thromoplastin Time; APTT) 분석에서 우수한 차단 활성을 보이지 않는다. 하기에서 논의되는 트립신, 트롬빈, 인자 Xa, 인자 IXa, 및 인자 VIIa 활성화의 측정을 위한 분석과 같은 다른 이차 분석에서 놀라운 활성화를 보이는 본 발명의 조성물이 더욱 바람직하다.

본 명세서에서 개시되는 표준 *in vitro* 분석은 본 분야에서 주지이고 일반적으로 유연하다. 또한, 분석은 필요에 따라 TF-길항 활성을 검출 및 정량화 하도록 편리하게 조작될 수 있다. 분석은 전형적으로 우수한 항-혈소판, 항-혈전용해성, 항-응고성 작용을 하는 다른 치료학적 또는 실험적 약제의 존재하에서 본 발명의 화합물 또는 조성물을 시험하는 것과 양립가능하다. 게다가, 분석은 인식된 항-TF 항체로 효과를 시험하는데 사용될 수 있다. 이 예에서, 표준 *in vitro* 분석은 특히 본 발명의 화합물 또는 조성물에 의해 나타나는 놀라운 공동작용 또는 상승효과를 검출하고 바람직하게는 측정하는데 유용하다.

상기에서 논의된 일차 스크리닝 분석의 보다 특정적인 예는 하기와 같다. 분석은 TF/VIIa-의존적 인자 X 활성화를 측정하는데 있어 표준이다. 바람직한 화합물은 분석에서 약 100μM 미만 및 바람직하게는 본 분석에서 우수한 차단 활성을 예증하는 약 10μM 미만의 IC_{50}을 나타낸다. 보다 바람직한 예에서, 일차 스크리닝은 바람직하게는 하기의 단계를 포함한다.

1) 적절한 분석 용액에 약 0.1nM의 인간 재조합 TF/VIIa 복합체(지질화), 약 180nM 인간 FX, 및 약 0.5μl 내지 약 10μl의 적어도 하나의 시험되는 화합물(물 또는 디메틸설폭시드(DMSO)와 같은 적절한 담체에 임의로 용해됨)을 혼합하고 몇 분에서 약 한시간 이상 동안 37℃에서 반응물을 배양하고,

2) 인자 X 활성화를 정지시키기 위하여 용액을 에틸렌디아민테트라 아세트산(EDTA)과 같은 적절한 킬레이팅제(chelating agent)와 접촉시키고,

3) 용액을 검출가능한 양의 FXa(예를 들어, Spectrozyme FXa 또는 S-2765)에 특이적인 발색성 기질과 접촉시키고 37℃에서 상기 물질을 배양하고,

4) 인자 X 활성화의 지표로서 용액에서 생산된 크로모포어(chromophore)를 검출한다.

본 명세서에서 사용하는 "TF/VIIa-의존적 인자 X 활성화를 측정하는 표준 분석" 또는 비슷한 구문은 바람직하게는 상기 단계 1)~4)를 말할 것이다. 분석에 관한 보다 상세한 개시는 TF/VIIa-의존적 인자 X 활성화를 측정하기 위한 표준 분석이 특이적으로 405nm에서 FXa 생산된 크로모포어의 분광광도 검출로 적용되는 하기 실시예 1에서 발견된다.

본 방법에서의 사용을 위한 바람직한 TF/VIIa 복합체는 우수한 TF 차단 위치를 나타내는 적절한 조건으로 노출된 TF를 포함한다. 이런 TF 분자는 하나의 접근 법 또는 접근법을 조합하여 얻어진다. 한 방법에서, 인간 TF는 과잉생산되는 무한증식 세포주 또는 인간 뇌에서 유래되는 아세톤 분말로부터 얻을 수 있다. TF는 바람직하게는 염 및 pH의 적절한 조건, 예를 들어 100mM NaCl 및 pH 8.0의 조건하에서 TRITON^{R} X-100 (폴리옥시에틸렌 (10) 이소옥틸페닐 에테르)와 같은 적어도 하나의 비이온성 세제 하에서 분리된다. 비이온성 세제의 바람직한 양은 사용 용도에 따라 변할 것이지만 일반적으로 약 0.05% 내지 약 0.5%(w/v)의 양일 것이다. 인간 TF를 분리하는 것에 관한 보다 특이적인 정보를 위하여 하기 실시예 1을 참고하라.

추가적으로 바람직한 TF는 TF/VIIa-의존적 인자 X 활성화를 측정하는 표준 분석에서의 조건에 노출된다. 표준 분석에 대한 보다 특이적인 개시를 위하여 하기 실시예 1을 참고하라.

본 발명의 추가적으로 바람직한 화합물은 TF/VIIa-의존적 인자 IX 활성화를 측정하는 다른 일차 스크리닝 분석에서 우수한 차단 작용을 나타낸다. 바람직한 화합물은 이 분석에서 우수한 차단 작용을 예증하는 약 200μM 이하 바람직하게는 약 10μM 이하의 분석에서의 IC_{50}을 나타낸다. 보다 특정적인 예에서, 표준 분석은 바람직하게는 하기 단계를 포함한다:

1) 적절한 분석 용액에서 약 0.7nM의 TF/VIIa 복합체를 300 nM 인자 IX 및 1000nM 인자 X, 및 약 0.5μl 내지 약 10μl의 적어도 하나의 시험되는 화합물(물 또는 디메틸설폭시드(DMSO)와 같은 적절한 담체에 임의로 용해함)을 혼합하고 몇 분에서 약 한시간 이상까지 동안 37℃에서 FIXa 및 FXa를 형성하기에 적절한 조건 하에서 반응물을 배양하고,

2) FIX 활성화를 정지시키기 위하여 용액을 EDTA와 같은 적절한 킬레이팅제(chelating agent)와 접촉시키고,

3) 용액을 FXa(예를 들어, Spectrozyme FXa)에 특이적인 발색성 기질과 접촉시키고 37℃에서 상기 물질을 배양하고,

4) 용액에서 인자 IX 활성화의 지표로서 크로모포어(chromophore)를 검출한다.

본 명세서에서 사용하는 "TF/VIIa-의존적 인자 IX 활성화를 측정하는 표준 분석" 또는 비슷한 구문은 특이적으로 상기 단계 1)~4)를 말한다. 405nm에서 바람직한 크로모포어의 분광광도 검출을 위해 적용된 표준 분석의 보다 특이적인 예시로서 하기 실시예 1을 참조하라.

논의된 바와 같이, 추가적으로 바람직한 본 발명의 화합물은 PT 분석에서 우수한 응고 시간 억제, 바람직하게는 적절한 대조군에 비하여 약 20% 내지 최소한 100%까지, 및 보다 바람직하게는 약 20% 내지 최소한 500%의 응고 시간의 증가를 나타낸다. 응고 시간은 일반적으로 초 단위로 측정된다. 바람직한 PT 분석은 전형적으로 적절한 양(예를 들어, 약 1 내지 3 nM)의 리피데이티드(lipidated) 조직 인자를 통상적으로 구연산 첨가된 혈장을 포함하는 분석 용액에 첨가함으로써 수행된다. PT 분석은 TF-매개 혈장 응고 시간을 측정하고 바람직하게는 하기의 단계를 행함으로써 수행된다:

1) 적절한 분석 용액에 약 0.1ml의 구연산 첨가 혈장에 제공하고, 상기 물질을 약 0.5μl 내지 10μl의 적어도 하나의 시험되는 화합물(물 또는 디메틸설폭시드(DMSO)와 같은 담체에 임의로 용해함)과 결합 시키고 약 3 내지 10분동안 실온에서 동일물을 배양하고,

2) 혈장 응고를 시작하게 하기 위하여 용액에 약 0.2ml(약, 1-3nM 재조합 인간 조직 인자) 및 약 5-10mM의 칼슘을 혼합하고,

3) 프로트롬빈 응고 시간(PT)을 측정하기 위하여 혈장 응고 시간을 측정한다.

본 명세서의 "표준 PT 분석" 또는 비슷한 구 또는 용어는 특이적으로 상기 단계 1)-3)을 말할 것이다. PT 분석을 수행하는데 관련되는 보다 특이적인 개시를 위해서, 또한 [*Williams Hematology*, 5th Ed.(Beutler, E. et al. Eds.) McGraw-Hill, Inc. Health Professions Div., New York]을 참조하라.

기재된 바와 같이, 본 발명은 우수한 TF 작용을 길항하는 본 발명의 바람직한 화합물의 능력을 검출 및 바람직하게는 측정하는 다양한 분석을 제공한다. 또한 논의된 바와 같이, 특정 표준 *in vitro* 스크리닝 분석은 때때로 상기에서 언급된 하나 이상 또는 모든 일차 스크리닝 분석에서 바람직한 사용을 나타내는 "이차 스크리닝 분석"으로서 언급된다. 하나 이상의 일차 스크리닝 분석과 함께 이런 특정적인 이차 스크리닝 분석을 실행하는 것은 우수한 항-TF 작용을 특징으로 하는 넓은 범위의 유용한 화합물을 제공한다.

이차 스크리닝 분석은 본 명세서에 개시되고 인자 Ⅶa(FⅦa), 인자 Ⅸa(FⅨa), 인자 Ⅹa(FⅩa), 트롬빈, 트립신, 또는 러셀의 독사 독(RVV)의 촉매 활동을 검출 및 바람직하게는 측정하는 데 활용되는 것을 포함한다. 대개 경우에서, 이 분석의 최적의 실행은 추가의 TF를 필요로 하지 않는다. 본 발명의 바람직한 화합물은 특이적인 TF-길항제이고 일반적으로 본 분석에서 실질적으로 감소된 또는 무시할만한 활성을 보일 것이다. 상기에서 논의된 일차 및 바람직한 이차 스크리닝 분석과 함께 이차 스크리닝 시험을 실행하는 것은 고도의 특이적인 항-TF 작용을 보이는 바람직한 화합물의 선별을 촉진할 것이다. 본 명세서에서 사용하는 이차 스크리닝 분석에 관한 "감소된" 또는 "무시할만한" 작용은 물 또는 DMSO와 같은 적절한 대조군에 의하여 나타나는 약 2% 내지 약 10%의 활성을 나타내는 것을 의미한다.

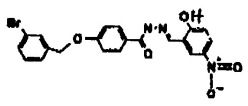
상기에서 논의된 바와 같이, 본 발명은 원하지 않는 혈전증을 치료하고 예방하는데 유용한 넓은 범위의 약제학적 활성 화합물 및 조성물을 제공한다. 바람직한 화합물은 조직 인자(TF) 길항제이고 바람직하게는 인간 조직 인자/인자 Ⅶa 복합체에 의하여 촉매되는 인간 인자 X 및 Ⅸ 활성화를 특이적으로 차단할 수 있다. 본 발명의 예시적 화합물은 상기의 화학식의 화합물을 포함하여, 상기 개시된 화합물을 포함한다.

상기 화학식에서, 본 발명의 화합물의 할로겐 치환된 그룹은(예를 들어 화학식 Ⅰ 내지 ⅩⅡ의 화합물을 포함하고, 상기에서 정의된 "하부" 화학식 Ⅲa, Ⅳa, Ⅵa, Ⅶa, Ⅸa. Ⅸb, Ⅸc, Ⅸd를 포함한다)은 F, Cl, Br 및 I이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 다르게 수정되지 않으면 용어 알킬은 사이클릭 그룹이 적어도 세개의 탄소 환 원자를 포함할지라도, 사이클릭 및 비사이클릭 그룹을 말한다. 알리사이클릭 알킬 그룹이 일반적으로 바람직하다. 본 발명의 화합물의 알케닐 및 알키닐 그룹은 하나 이상의 비포화 결합, 전형적으로 1 내지 약 3 또는 4개의 비포화 결합을 갖는다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 용어 알케닐 및 알키닐은 비록 직쇄 또는 측쇄 비사이클릭 그룹이 일반적으로 보다 바람직하다고 할지라도, 사이클릭 및 비사이클릭 그룹 모두를 말한다. 본 발명의 화합물의 알콕시 그룹은 하나 이상의 산소 결합, 전형적으로 1 내지 약 5 또는 6개의 산소 결합을 갖는다. 본 발명의 화합물의 알킬티오 그룹은 하나 이상의 티오에테르 결합, 전형적으로는 1 내지 약 5 또는 6개의 티오에테르 결합을 갖는다. 본 발명의 화합물의 알킬설피닐 그룹은 하나 이상의 설피닐(SO) 결합, 전형적으로는 1 내지 약 5 또는 6개의 설피닐 결합을 갖는다. 본 발명의 화합물의 알킬설포닐 그룹은 하나 이상의 설포닐(SO_2) 결합, 전형적으로는 1 내지 약 5 또는 6개의 설포닐 결합을 갖는다. 본 발명의 화합물의 바람직한 알킬아미노 그룹은 하나 이상의 일차, 이차 및/또는 삼차 아민 그룹, 바람직하게는 1 내지 약 3 또는 4개의 아민 그룹을 갖는 그룹을 포함한다. 적절한 알카노일 그룹은 하나 이상의 카보닐 그룹, 전형적으로는 1 내지 약 4 또는 5개의 카보닐 그룹을 갖는다. 알콕시, 알킬티오, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알카노일 및 다른 그룹은 적절하게 선형 또는 측쇄형일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 카보사이클릭 아릴은 1 내지 3개의 분리 또는 융합된 환 및 6 내지 약 18개의 탄소 환 원(member)을 갖는 비-헤테로 방향족 그룹을 말하고 예를 들어 페닐, 나프틸, 비페닐, 아세나프틸, 페난트라실 등을 포함할 수 있다. 페닐 및 나프틸이 종종 바람직하다. 적절한 헤테로아로마틱 또는 헤테로아릴 그룹은 1 내지 3개의 환, 각 환 중 3 내지 8개의 환 원 및 1 내지 약 3개의 헤테로원자(N, O 또는 S)를 가질 것이다. 특히 적절한 헤테로 아로메틱 또는 헤테로 아릴 그룹은 예를 들어 쿠르마리닐, 퀴놀리닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 벤조푸라닐, 및 벤조티아졸을 포함한다.

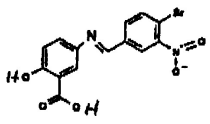
상기에서 논의된 바와 같이, 상기 화학식의 화합물의 다양한 치환 그룹은 임의로 치환될 수 있다. "치환된" 부위에 존재할 수 있는 적절한 그룹은 예를 들어 플루오르, 염소, 브롬 및 요오도와 같은 할로겐; 시아노; 하이드록실; 니트로; 아지도; 설프하이드릴; 알카노일, 예를 들어 아세틸 등과 같은 C_{1-6} 알카노일 그룹; 카복스아미도; 1 내지 약 12 탄소 원자, 바람직하

게는 1 내지 약 6 탄소 원자를 갖는 알킬 그룹을 포함하는 알킬 그룹; 하나 이상의 불포화 결합 및 2 내지 약 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 그룹을 포함하는 알케닐 및 알키닐 그룹; 하나 이상의 산소 결합 및 1 내지 약 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 부위를 포함하는 알콕시 그룹; 페녹시와 같은 아릴옥시; 하나 이상의 티오에테르 결합 및 1 내지 약 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 부위를 포함하는 알킬티오 그룹; 하나 이상의 설피닐 결합 및 1 내지 약 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 부위를 포함하는 알킬설피닐 그룹; 하나 이상의 설포닐 결합 및 1 내지 약 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 부위를 포함하는 알킬설포닐 그룹; 하나 이상의 N 원자 및 1 내지 약 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 그룹과 같은 아미노알킬 그룹; 6개 이상의 탄소를 갖는 카보사이클릭 아릴, 특히 페닐; 페녹시와 같은 아릴옥시; 벤질이 바람직한 그룹인, 1 내지 3개의 분리되거나 융합된 환 및 6 내지 약 18개의 탄소 환 원자를 갖는 아르알킬; O-벤질이 바람직한 그룹인, 1 내지 3개의 분리된 또는 결합된 환 및 6 내지 약 18개의 탄소 환 원자를 갖는 아르알콕시; 1 내지 3 분리되거나 융합된 환을 갖고 환 당 3 내지 약 8 원(member) 및 하나 이상의 N, O 또는 S 원자를 갖는 헤테로아로마틱 또는 헤테로알리사이클릭 그룹, 예를 들어 쿠마리닐, 퀴놀리닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미딜, 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 모르폴리노 및 피롤리디닐을 포함한다. "치환된" R', W, X, Y 및 Z 치환체, 또는 본 발명의 화합물의 다른 치환체는 하나 이상의 이용가능한 위치, 전형적으로 1, 2 또는 3 위치에서, 바로 위에서 열거한 것들과 같은 하나 이상의 적절한 그룹으로 치환할 수 있다.

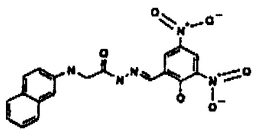
본 발명의 특히 바람직한 화합물은 화합물 1 내지 19(바로 아래에 묘사된 구조의 화합물의 번호) 및 그 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 이 화합물 명칭은 본 개시의 다른 곳에서 사용되며, 바로 아래에 보인 구조의 특정인 화합물을 말한다.



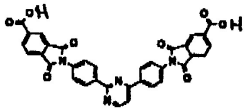
화합물 1



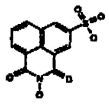
화합물 2



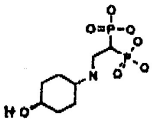
화합물 3



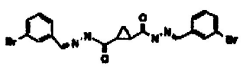
화합물 4



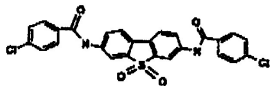
화합물 5



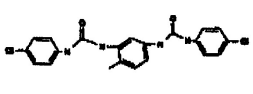
화합물 6



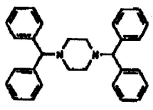
화합물 7



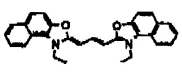
화합물 8



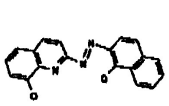
화합물 9



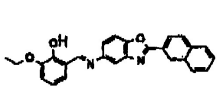
화합물 10



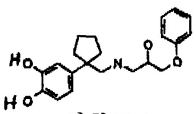
화합물 11



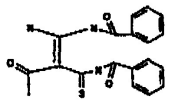
화합물 12



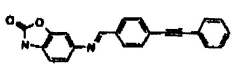
화합물 13



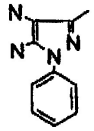
화합물 14



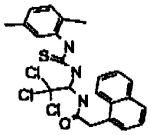
화합물 15



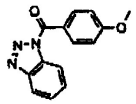
화합물 16



화합물 17



화합물 18



화합물 19

본 발명의 화합물은 본 분야에서 일반적으로 공지인 과정에 의해 제조될 수 있다. [March, A*dvanced Organic Chemistry,* (4th Ed. 1992)]를 참조하라. 예를 들어, 화학식 Ⅰ 내지 Ⅳ의 화합물(화학식 ⅢA 및 ⅣA를 포함함)은 방향족 화합물의 극성 그룹으로의 적절한 치환, 예를 들어 페놀, 아닐린 또는 벤질 화합물의 치환, 또는 예를 들어, 치환반응에 적절한 친전자성 그룹을 갖는 다른 치환된 방향족 화합물의 극성 그룹으로의 적절한 치환에 의하여 합성될 수 있다. 본 발명의 다른 화합물은 비슷하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 Ⅷ의 이미드 화합물은 상업적으로 시판되는 화합물의 직접적인 치환에 의하여 합성될 수 있다.

본 명세서에서 사용되는 "TF 차단 화합물", "TF 길항제" 또는 관련된 용어는 일반적으로 FX 활성화 분석 또는 PT 분석과 같은 적어도 하나의 일차 스크리닝 분석에서 우수한 차단 작용을 보이는 본 명세서에 개시된 화합물들을 포함한다. 더욱 특히 TF 차단 화합물은 특이적으로 TF에 결합한다. 이론에 속박되길 바라지 않으면, 화합물은 FX 또는 FIX에 대한 활성화를 감소 또는 차단하는데 충분한 방법으로 각각, FX 또는 FIX가 TF에 결합하는 것을 차단하는 것으로 믿어진다.

본 명세서에서 사용되는 본 발명의 "치료학적 유효 용량"은 포유동물 및 특히 인간 환자와 같은 영장류와 같은 숙주에서 원하는 효과를 생산하는 정도이다. 바람직하게는 효과는 본 분야의 당업자에게 공지인 여러 경계점(end-points)을 사용하여 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 하나의 원하는 효과는 예를 들어, 증가된 심장 기능 및 특히 대상 혈관내의 혈액 흐름에 의해, 측정되는 심장혈관 기능의 증가 또는 안정화이다. 이런 영향은 치료학적 효과, 예를 들어, 향상된 심장혈관 기능, 손상된 심장 기능 또는 관련된 혈관 또는 다른 특정의 생리학적 분석의 기능을 지시하는 하나 이상의 증상의 완화에 관하여 모니터링될 수 있고 일반적으로 측정된다. 이런 특이적인 방법은 포함하도록 의도되지 않고 트롬빈, 암, 또는 아테롬성 동맥경화증과 같은 특이적인 적용에 적합도록 의도되는 추가의 방법은 본 분야의 당업자에게 명백할 것이다.

상기에서 논의된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 혈전증을 예방 또는 감소시키기 위하여, 포유동물, 특히 인간과 같은 영장류에게 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 사용될 요법은 정맥 혈전증 및 폐 색전증, 동맥 혈전증 예를 들어 심근 국소빈혈, 심근 경색, 불안정한 안지나, 혈전증과 관련된 발작, 및 말초 동맥 혈전증의 치료 또는 예방을 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 아테롬성 동맥경화증 예를 들어 관상 동맥 질병, 뇌 동맥 질병 및 말초 동맥 질병의 치료 또는 예방에 유용할 것이다. 본 발명의 화합물은 또한 인공 기관, 심장 판막, 의료적 이식(예를 들어, 도뇨관, 스텐드 등과 같은 내재 기구) 등을 포함하는 항응고 치료에 유용할 것이다. 본 발명의 화합물은 또한 다른 질병 또는 혈액 응고와 관련된 질병, 예를 들어 암, 염증성 질병 특히 관절염, 당뇨병으로 관련될 수 있는 질병의 치료에 유용할 것이다.

하나 이상의 TF 길항제 화합물은 또한 특정의 프로토콜에서 유일한 치료제로서 투여될 수 있거나, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 스트렙토키나제, tPA, 우로키나제 및 응고를 용해하는 다른 약제와 같은 혈액 응고 기작에서 상호작용을 목표로 하는 약제학적 다른 치료제와 함께 투여될 수도 있다. 본 발명의 화합물은 하나 이상의 다른 항응고제(예를 들어, 헤파린, 히루딘, 또는 히룰로그) 또는 항혈소판제(예를 들어, ReoPro 또는 아스피린)와 같은 다른 약제와 함께 투여될 수 있다. 이런 조합 요법에서, 본 발명의 화합물은 원하는 항응고 작용을 증가시키거나 연장하는 하나 이상의 다른 적절한 항응고제, 항혈소판제, 혈전용해성 또는 다른 약제의 투여 전 또는 후에 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 코, 경구 또는 주사로, 예를 들어, 근육내, 복막내, 피하 또는 정맥 주사, 또는 피부로, 안구로, 장으로의 수단으로 투여될 수 있다. 정맥내 또는 비경구 투여는 예를 들어 피부내, 복막내 또는 근육내 투여를 포함한다. 일반적으로 경구 투여가 바람직하다. 최적의 복용량은 통상적인 방법으로 결정할 수 있다. 본 발명의 화합물은 적합하게 양자화된(protonated) 수용성 형태로, 예를 들어, 유기 또는 무기산의 약제학적으로 허용가능한 염, 예를 들어, 하이드로클로라이드, 설페이트, 헤미-설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 시트레이트, 말리레이트, 메실레이트 등으로 대상에게 투여된다.

본 발명의 화합물은 단독으로 또는 통상적인 부형제, 즉, 활성 화합물과 유독하게 반응하지 않고 그의 복용자에게 해롭지 않은 비경구, 장내 또는 코내로의 적용에 적합한 약제학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 담체 물질과 혼합하여 약제학적 조성물로서, 상기 논의된 하나 이상의 다른 치료학적 약제와 배합하여 사용될 수 있다.

적절한 약제학적으로 허용가능한 담체는 물, 염 용액, 알콜, 식물유, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 아밀로스, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 실리식 산, 점성의 파라핀, 방향 오일, 지방산 모노글리세리드 및 디글리세리드, 펜트로에트랄 지방산 에스테르, 하이드록시메틸-셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하지만, 여기에 한정되는 것은 아니다. 약제학적 제제는 멸균될 수 있고 원한다면 활성 화합물과 유독하게 반응하지 않는 보조제, 예를 들어, 윤활제, 방부제, 안정제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 주는 염, 완충제, 착색체, 향료 및/또는 방향 물질 등을 혼합할 수 있다.

본 명세서에서 사용하는 약제학적으로 허용가능한 카운터-이온은 화합물과 이온 결합을 형성할 수 있는 음으로 또는 양으로 전하된 원자 또는 분자를 의미한다. 허용가능한 음으로 전하된 원자 또는 분자의 예는 염소, 브롬, 요오드화물, 아세테이트, 시트레이트, 옥살레이트, 말레이트 등을 포함한다. 예시적인 약제학적으로 허용가능한 양으로 전하된 원자 및 분자는 나트륨, 칼슘, 및 암모늄 이온을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 카운터-이온의 추가적인 예를 위하여, 하기의 *Remington's Pharmaceutical Sciences*를 보라.

비경구 투여를 위하여, 약제, 바람직하게는 유성 또는 수성 약제뿐만 아니라 현탁제, 유제, 또는 좌제를 포함하는 삽입물(implants)이 특히 적절하다. 앰플은 편리한 단위 제형이다.

장내 투여를 위하여, 활석(talc) 및/또는 탄수화물 담체, 바람직하게는 락토스 및/또는 옥수수 전분 및/또는 감자 전분인 담체 결합제 등을 갖는 정제, 당의정 또는 캡슐이 특히 적절하다. 감미성 담체가 사용되는 시럽, 엘릭시르(elixir) 등이 사용될 수 있다. 지속형 방출 조성물은 활성 성분이 예를 들어, 미세캡슐화, 다중 코팅 등에 의한 구별하여 분해할 수 있는 코팅으로 보호되는 것을 포함해서 제형화될 수 있다.

일반적으로, 적절한 투여 제제의 논의를 위하여, *Remington's* Pharmaceutical Sciences, (Mack Publishing Co., Easton PA, (1980))을 참조하라.

주어진 요법에서 사용되는 활성 화합물의 실제로 바람직한 양은 이용되는 특정 화합물, 제형화되는 특정 조성물, 적용의 방법, 투여되는 특정 위치 등에 따라서 변하는 것이 인식될 것이다. 주어진 투여의 프로토콜을 위한 최적의 투여는 상기 지침에 따라서 수행되는 통상적인 복용량 결정 시험을 사용하여 본 분야의 당업자에 의하여 쉽게 확인될 수 있다. 일반적으로, 하나 이상의 화학식 Ⅰ의 화합물의 적절한 유효량은 하루당 복용자 체중의 kg당 약 0.01 내지 100 mg의 범위일 것이고, 바람직하게는 하루당 복용자 체중의 kg당 약 0.01 내지 20 내지 50 mg의 범위일 것이다.

본 명세서에서 언급된 모든 문서는 전체로 참고문헌으로 기재된다. 하기의 제한되지 않는 실시예는 본 발명의 예시이다.

실시예

실시예 Ⅰ: 스크리닝

이 실시예에서, 정제된 인간 인자 Ⅶa, Ⅸ 및 Ⅹ, 트롬빈, 및 러셀의(Russell's) 독사 독은 Enzyme Research Laboratories Inc.로부터 구입하였다. 트립신은 Boehriger Mannheim으로부터 구입하였다. 발색성(chromogenic) 기질 S-2222, S-2288, S-2238 및 S-2765는 DiaPharma Group Inc.로부터 구입하였고, Spectrozyme FXa는 American Diagnostica Inc.로부터 구입하였다. 끝이 잘려진(truncated) 재조합 인간 조직 인자(예를 들어 243 아미노산으로 구성됨)는 *E. coli*에서 발현되고, 면역유연성(immunoaffinity) 크로마토그래피에 의해 정제되었다. 바람직한 끝이 잘려진 재조합 인간 조직

인자는 세포질 부분이 없다. 원형의(native) 인간 TF를 0.1M NaCl, 1mM EDTA, 0.3% Triton X-100을 함유하는 50 mM Tris-HCl, pH 8.0으로 인간 암종 세포주 J82로부터 추출하였다. 다른 공급원으로부터의 원형의 TF는 동일한 완충제로 동물 뇌 아세톤 분말로부터 추출한다. 모든 다른 시약은 Sigma로부터 구입하였다.

조직 인자/인자 VIIa(TF/VIIa)를 억제하는 화합물의 일차 스크리닝은 TF/VIIa-의존적 FX 활성화 분석에 기초한다(도 1에서의 흐름도를 참조). 이 분석에서, FX를 활성화시키는 TF/VIIa 복합체의 능력은 두 불연속 단계에서 결정된다. 첫 번째 단계에서(FX 활성화), 비활성화 FX는 인지질 및 칼슘의 존재하에서 TF/VIIa에 의하여, 활성화 효소 형, FXa로 전환된다. 두 번째 단계에서(FXa 활성화 분석), EDTA는 지시된 시간에서 칼슘을 킬레이트 하기 위하여 FX 활성화 혼합물에 첨가하고, 따라서 FX->FXa 전환의 종결을 야기한다. 칼슘은 TF/VIIa 활성화에 필요하다. 다음 FXa의 활성화은 S-2222, S-2765, 또는 Spectrozyme FXa와 같은 FXa-특이적인 발색성 기질에 의하여 측정된다. 일차 스크리닝에서, 이미 제조된 화학 라이브러리로부터의 화합물은 잠재적 TF 경로 길항제의 히트(hits)을 동정하는 TF/VIIa-의존적 FX 활성화 분석에서 상대적으로 고농도에서(~0.833 mM) 처음으로 시험되었다(도 1 참조). 하지만, 이 효소가 결합된 분석에서 화합물에 의한 TF/VIIa-의존적 FX 활성화의 억제는 TF/VIIa 및/또는 FXa 활성화에 대한 화합물의 효과에 기인할 수 있다는 것이 분명하다. 따라서, 이차 스크리닝 시험은 억제가 발생하는 방법 및 억제 기작을 결정하도록 계획된다. 이차 스크리닝 실험에서, 일차 스크리닝으로부터 동정된 그 화합물의 효과는 인자 VIIa(FVIIa), 인자 IXa(FIXa), 인자 Xa(FXa), 트롬빈, 러셀의 독사 독(RVV), 및 트립신의 촉매 작용에 대하여 시험된다. TF/VIIa-의존적 인자 IX 활성화 분석 및 프로트롬빈 시간(PT) 분석과 같은 추가의 시험은 원하는 작용을 확인하기 위하여 수행되었고, 이차 시험은 우수한 TF-길항성 작용을 갖고 원하지 않는 작용을 보이지 않는 화합물을 추가로 선별하기 위하여 수행하였다.

A. 일차 스크리닝 : TF/VIIa-의존적 FX 활성화

일차 스크리닝은 TF/VIIa-의존적 FX 활성화 분석을 사용하여 96-웰 플레이트에서 두 번 실행하였다. 스크리닝하고자 하는 모든 화합물은 디메틸 설폭사이드(DMSO)에 용해하였고, 다른 시약은 25 mM HEPES-NaOH, 5 mM $CaCl_2$, 150 mM NaCl, 0.1 % BSA, pH 7.5 으로 제조하거나 희석하였다. TF가 사용되는 분석을 위하여, 우선 정제된 인간 재조합 TF(100 nM)를 37℃에서 30분 동안 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 0.1% 송아지 혈청 알부민(BSA)에서 포스파티딜콜린(0.07 mg/ml) 및 포스파티딜세린(0.03 mg/ml)으로 지질화했다. 다음 TF/VIIa 복합체의 스탁 용액을 동일한 부피의 100 nM 지질화 TF 및 100 nM FVIIa를 배합하여 제조하였다. 복합체를 37℃에서 30분동안 배양시키고 다음 분취하고(aliquoted) 계속 사용하기 위해 -70℃에서 저장하였다.

스크리닝 분석을 위하여, 5μl의 각 화합물(DMSO중 약 10 mM) 또는 DMSO를 96-웰 플레이트의 각 웰에 넣고, 45μl의 TF/VIIa 복합체(0.1 nM)를 첨가하였다. 각 웰의 성분들을 30초 동안 피펫 팁으로 또는 랩-라인 티터 플레이트 쉐이커 상에서 플레이트를 흔들어서 혼합하였다. 37℃에서 약 15분 동안 플레이트를 배양한 후에 10μl의 인간 FX(180 nM)를 각 웰에 첨가하고 상기와 같이 혼합하였다. 다음 플레이트를 3 내지 15분 동안 37℃에서 배양하고, FX 활성화를 정지시키기 위하여 각 웰에 10 μl의 EDTA(144 mM HEPES, 864 mM NaCl, 0.576% BSA, (pH 7.5로 조정)중 400 mM)를 첨가하였다. 10 마이크로미터의 FXa 기질 (5 mM Spectrozyme FXa, 또는 3.2 mM S-2765)을 FXa 활성을 측정하기 위하여 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 상기와 같이 혼합하고, 37℃에서 약 15분 동안 배양 한 후에, FXa 활성화은 20μl의 50% 아세트산으로 정지시켰다. 405 nm에서의 흡광도는 ELISA 리더로 읽었다. OD_{405nm} 수치는 마이크로 엑셀 파일로 전송시키고 TF/VIIa-의존적 FX 활성화의 억제율(%)을 하기의 식에 의하여 계산하였다:

$$억제율(\%) = 100-(100\times A/B)$$

여기서 A 및 B는 각각 화합물의 존재 및 부재에서의 OD 수치이다. TF/VIIa-의존적 FX 활성화의 70% 이상의 억제율을 보이는 어떤 화합물도 이차 스크리닝 시험을 위한 후보로 지정되었다.

B. 이차 스크리닝

일차 스크리닝에서 동정된 화합물을 10-, 50-, 또는 100-배 희석된 농도로서 TF/VIIa-의존적 FX 활성화 분석에서 재시험하였다(도 1의 흐름도 참조). 억제가 비특이적이거나 매우 약함을 나타내는, 희석된 농도에서 우수한 억제를 나타내지 않는 화합물은 더 이상 시험되지 않았다. 희석된 농도에서 TF/VIIa-의존적 FX 활성화를 억제시키는 화합물을 하기의 프로테아제, 트립신, RVV, 트롬빈, FXa, FVIIa, 및 FIXa의 활성화를 억제하는 능력에 대하여 추가로 시험하였다. 목표는 FX(및 FIX)가 TF/VIIa 복합체에 결합하는 것을 특이적으로 방해하거나 TF 및 VIIa와의 상호작용을 방해하여 FX(및 FIX) 활성화이 차단되도록 하는 화합물을 동정하는 것이었다. 하지만, 여러 프로테아제 활성화를 억제시키는 넓은 능력(비특이적)을 갖는 이런 화합물은 더 이상 조사되지 않았다. 구조가 상기에서 보여진, 화합물 1 내지 19를 포함하여, 특정 기준을 만

족시키는, 즉, 낮은 농도에서(<0.1 mM) TF/VIIa-의존적 FX 활성화를 억제하지만 프로테아제 활성화에 대한 실질적인 효과는 없는 화합물을 선별하고, 강한 TF 길항제로 동정하고 추가로 조사하였다. 그 화합물들에 대한 시험 데이터는 도면의 도 2의 표 1에 나타냈다.

본 발명은 그의 바람직한 예를 참고문헌으로서의 기재와 함께 자세하게 개시되었다. 하지만, 본 분야의 당업자가, 개시를 숙고하면, 본 발명의 의도와 범위 내에서 수정 및 개선할 수 있음이 인식될 것이다.

발명의 효과

논의된 바와 같이, 본 발명은 약제학적 활성화 화합물과 같은 화합물 및 특히 하나 이상의 이런 화합물을 이용하거나 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 바람직한 화합물은 본 명세서에 개시된 표준 *in vitro* 스크리닝 분석에 의해 결정되는 유효한 TF 길항제이다. 특히 바람직한 화합물은 원하지 않는 혈전증의 치료 또는 예방에 아주 유용하다. 본 발명은 우수한 TF-길항 작용을 갖는 후보 화합물의 스크리닝에서의 사용을 포함하는 넓은 범위로 적용된다.

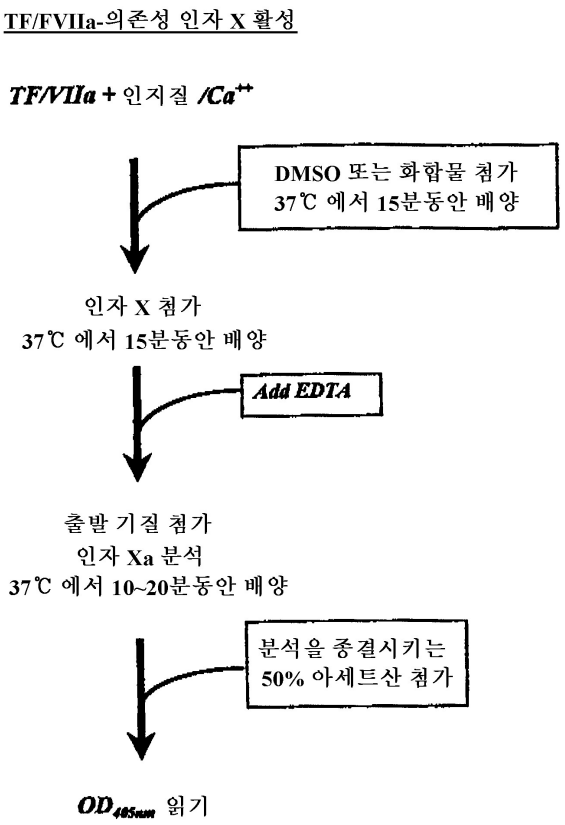
도면의 간단한 설명

도 1은 하기 실시예에서 사용되는 스크리닝 분석의 흐름도이다.

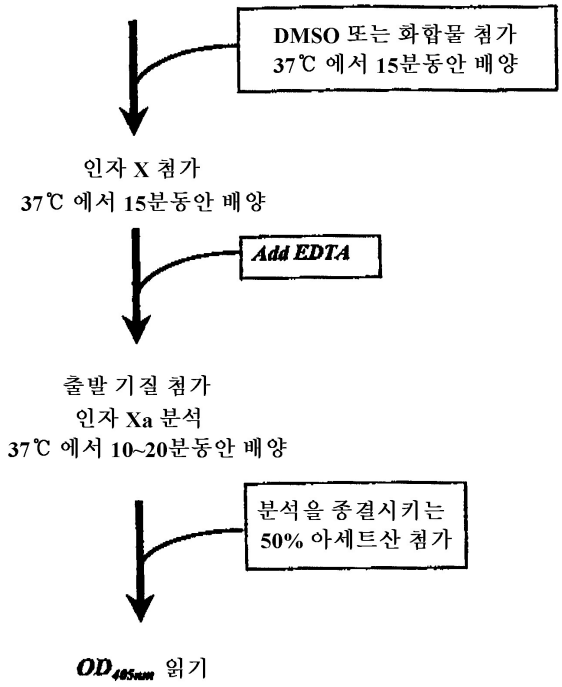
도 2(표 1)는 본 발명의 여러 화합물에 대한 시험 데이터를 보여준다.

도면

도면1



도면2


TF/FVIIa-의존성 인자 X 활성
TF/VIIa + 인지질 /Ca++
DMSO 또는 화합물 첨가
37℃ 에서 15분동안 배양
인자 X 첨가
37℃ 에서 15분동안 배양
Add EDTA
출발 기질 첨가
인자 Xa 분석
37℃ 에서 10~20분동안 배양
분석을 종결시키는
50% 아세트산 첨가
OD485nm 읽기