



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0082890
(43) 공개일자 2012년07월24일

(51) 국제특허분류(Int. C1.)	(71) 출원인
<i>C07D 495/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/4365</i>	알러간, 인코포레이티드 미합중국92612
(2006.01)	캘리포니아알바인두폰트드라이브2525
<i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01)	(72) 발명자
(21) 출원번호 10-2012-7008525	구오, 지아령 미합중국 캘리포니아주 92673, 샌 클레멘테, 칸
(22) 출원일자(국제) 2010년09월03일	토 드 로스 씨에르보 2912
심사청구일자 없음	주, 젠 미합중국 캘리포니아주 92610, 풋힐 랜치, 반양
(85) 번역문제출일자 2012년04월02일	12
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/047816	(74) 대리인
(87) 국제공개번호 WO 2011/029001	최경준
국제공개일자 2011년03월10일	
(30) 우선권주장	
61/239,603 2009년09월03일 미국(US)	
(뒷면에 계속)	

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **타이로신 카이네이스 조절체로서 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 타이로신 카이네이스 신호 전달을 조정, 조절 및/또는 억제할 수 있는 다수의 방향족 성분들을 가지는 신규한 화합물에 대한 것이다. 본 발명은 또한 세포 성장 장애, 대사 장애, 혈관 증식성 장애, 염증성 장애, 신경퇴행성 질환 및 면역 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 조절되지 않는 타이로신 카이네이스 신호 전달과 연관된 장애의 예방 및/또는 치료 방법에 대한 것이다.

(30) 우선권주장

61/306,616 2010년02월22일 미국(US)

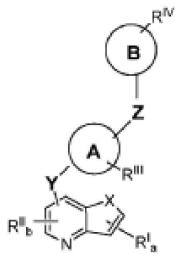
61/356,699 2010년06월21일 미국(US)

61/360,531 2010년07월01일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I로 나타나는 화합물:



화학식 I

여기서

X는 NR^1 , 0, $\text{S}(0)_n$ 로 이루어진 군에서 선택되고;

n은 0이거나 1 내지 2 중의 한 정수이고;

R^1 은 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시알킬, 및 알킬(NR^2R^3)로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 는 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로사이클설포닐로 이루어진 군에서 선택되고; 대안적으로 R^2 및 R^3 는 함께 연결되어 N를 갖는 5-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

R^1 은 수소, 할로겐, C_1 내지 C_8 알킬, $\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OSO}_2\text{R}^4$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{OSO}_2\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^5$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^5$, $\text{HNC}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{HN}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{S}(\text{O})_f$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^4$,

$(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$, 및 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 하이드록실, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, 아릴, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알콕시알킬로 이루어진 군에서 선택되고, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d$ 및 $\text{N}(\text{R}^4)_2$ 는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 5-플루오로피롤리딘, 피페리딘, 6-플루오로피페리딘, N-메틸피페라진, 모르폴린, 2,6-디메틸모르폴린, 티오모르폴린으로 이루어진 3-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 최대 3개의 R^5 로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 R^5 및 R^6 는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록실, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 하이드록시카르보닐, 하이드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬, 설포네이트로 이루어진 군에서 선택되고 CR^5R^6 는 5 내지 6개의 탄소로 된 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 나타낼 수 있거나 대안적으로, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d$ 및 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_e$ 는 3-7 원 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 고리는 하이드록실, 할로, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 하이드록시카르보닐, 하이드록시카르보닐알킬, 하이드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬 및 설포네이트 중의 최대 세 개로 임의로 치환될 수 있고;

a는 0이거나 1 내지 3 중의 한 정수이고;

d는 0이거나 1 내지 5 중의 한 정수이고;

e는 1 내지 4 중의 한 정수이고;

f는 0이거나 1 내지 2 중의 한 정수이고;

R^{11} 은 수소, 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알콕시, 하이드록시알킬, (NR^2R^3) 알콕시, (NR^2R^3) 알케닐, (NR^2R^3) 알킬, (NR^2R^3) 카르보닐알케닐, 및 (NR^2R^3) 카르보닐알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 는 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로사이클릴설포닐로 이루어진 군에서 선택되고; 대안적으로 R^2 및 R^3 는 함께 연결되어 N를 갖는 5-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

b는 0이거나 1 내지 2 중의 한 정수이고;

Y는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고

(a) $-(CH_2)g-0-(CH_2)h-$;

(b) $-(CH_2)g-NR^1-(CH_2)h-$;

(c) $-(CH_2)g-CO-(CH_2)h-$;

(d) $-(CH_2)g-C(O)NR^2-(CH_2)h-$;

(e) $-(CH_2)g-NR^2C(O)--(CH_2)h-$;

(f) $-(CH_2)g-(CH_2)h-$;

(g) $-(CH_2)g-CH(OH)-(CH_2)h-$;

(h) $-(CH_2)g-C=C-(CH_2)h-$;

및 (i) 단일 결합;

여기서

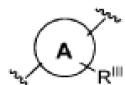
g는 0이거나 1 내지 3 중의 한 정수이고;

h는 0이거나 1 내지 3 중의 한 정수이고;

R^1 은 독립적으로 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시알킬, 및 알킬(NR^2R^3)로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 는 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로사이클릴설포닐로 이루어진 군에서 선택되고; 대안적으로 R^2 및 R^3 는 함께 연결되어 N를 갖는 5-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

R^2 는 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로사이클릴설포닐로 이루어진 군에서 선택되고;

여기서 고리 A는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고:



(i) 폐널;

(ii) 나프틸;

(iii) O, N 및 S로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-5 헤테로원자를 가지는 5 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 기;

및 (iv) O, N 및 S로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-6 헤테로원자를 가지는 8 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴 기;

R^{III} 는 임의로 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬, C_1-C_5 알콕시, 하이드록시, 아미노, C_1-C_5 알킬아미노, C_1-C_6 디알킬아미노, 할로겐, 시아노, 및 니트로로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-3 치환기를 나타내고;

Z는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고

(1') $(CH_2)_iN(R^7)C(O)N(R^8)(CH_2)_j;$

(2') $(CH_2)_iN(R^7)C(S)N(R^8)(CH_2)_j;$

(3') $(CH_2)_iN(R^7)C(O);$

(4') $C(O)N(R^8)(CH_2)_j;$

(5') $(CH_2)_iN(R^7)S(O)_2;$

및 (6') $S(O)_2N(R^8)(CH_2)_j;$

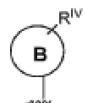
여기서:

i는 0 또는 1이고;

j는 0 또는 1이고;

R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

여기서 고리 B는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고:



(i') 페닐;

(ii') 나프틸;

(iii') O, N 및 S로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 5 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 기;

및 (iv') O, N 및 S로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 가지는 8 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴 기;

R^{IV} 는 임의로 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴옥시, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 니트로, 및 $-NR^9R^{10}$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-3 치환기를 나타내고; 여기서 R^9 및 R^{10} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤�테로사이클릴알킬로 이루어진 군에서 선택됨;

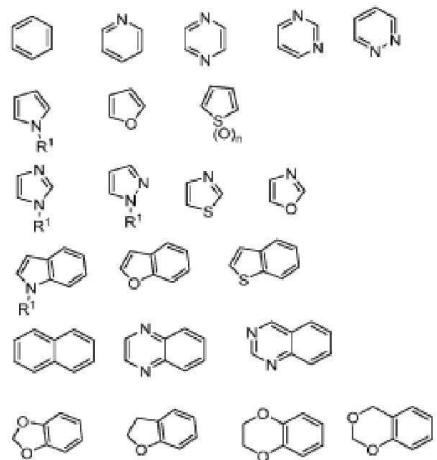
및 임의의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물.

청구항 2

제1항에 있어서, Z는 $(\text{CH}_2)_i\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)(\text{CH}_2)_j$, $(\text{CH}_2)_i\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)(\text{CH}_2)_j$ 및 $(\text{CH}_2)_i\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^8)(\text{CH}_2)_j$ 로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 고리 A 및 고리 B는 독립적으로 다음으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물



청구항 4

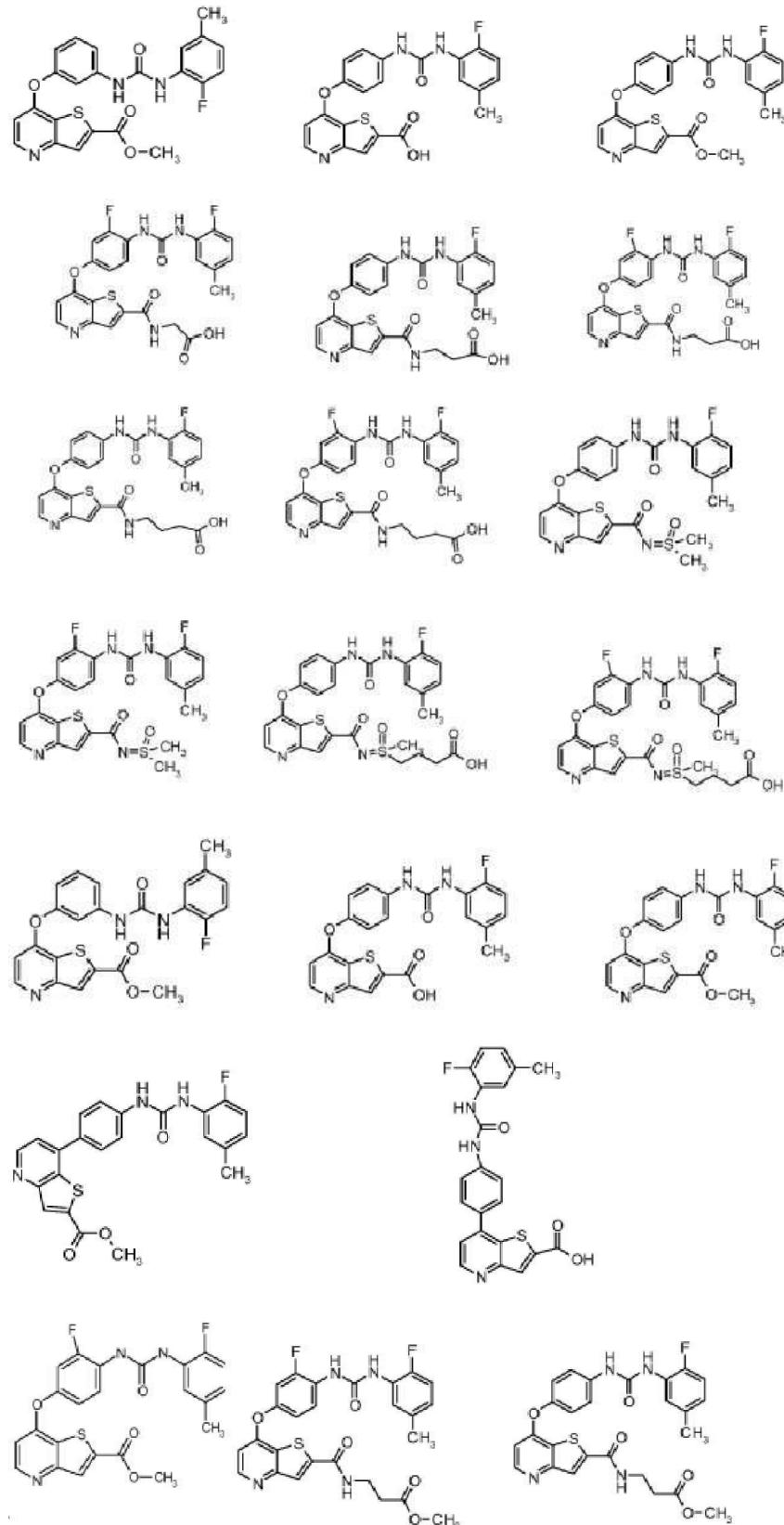
제1항에 있어서, X는 S인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 는 수소, 할로겐, C_1 내지 C_8 알킬, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$, $\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^5$, $\text{HNC}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{HN}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$, 및 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 하이드록실, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$ 알킬, 아릴, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$ 알콕시알킬로 이루어진 군에서 선택되고, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d$ 및 $\text{N}(\text{R}^4)_2$ 는 아제티딘, 아제티딘, 피롤리딘, 5-플루오로피롤리딘, 피페리딘, 6-플루오로피페리딘, N-메틸피페라진, 모르풀린, 2,6-디메틸모르풀린, 티오모르풀린으로 이루어진 3-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 최대 3개의 R^5 로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 R^5 및 R^6 는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록실, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$ 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 하이드록시카르보닐, 하이드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬, 설포네이트로 이루어진 군에서 선택되고 CR^5R^6 는 5 내지 6개의 탄소로 된 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 나타낼 수 있거나 대안적으로, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d$ 및 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_e$ 는 3-7 원 카르보사이클릭 또는 헤�테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 고리는 하이드록실, 할로, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$ 알킬, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$ 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 하이드록시카르보닐, 하이드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬 및 설포네이트 중의 최대 세 개로 임의로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 다음으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물



청구항 7

제1항에 있어서, 타이로신 카이네이스 억제제로서 사용하기 위한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 인간에서 결장암, 폐암, 혈액암, 신장암, 간암, 유방암, 당뇨망막병증, 황반변성, 연령관련 황반변성, 미숙아망막증, 안구 혈관신생, 망막부종, 망막 허혈, 당뇨황반부종, 낭포황반부종, 망막정맥폐쇄, 분지정맥폐쇄, 황반앞 혈관신생, 레이저-유도성 맥락막 혈관신생, 각막 이식과 연관된 각막혈관신생, 녹내장 및 안구 종양, 관절염, 재발협착증, 간경변, 죽상동맥경화증, 건선, 당뇨병, 상처치유, 염증, 신경퇴행성 질환 및 면역 장애로 이루어진 군에서 선택된 질환 또는 용태 중 하나의 치료를 위해 사용되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

치료적 유효량의 제1항의 화합물을 이의 약제학적으로 혼용가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 조성물은 정제, 캡슐, 정맥내 주사, 근육내 주사, 국부 주사, 국소 크림, 젤 및 연고, 점안액, 안연고, 안스프레이, 안과 혼탁액, 안과 애멀전, 유리체내 주사, 테논낭하 주사, 안과의 생분해성 이식물, 및 비-생분해성 안과 삽입물 및 데포(depot)로 이루어지는 것을 특징으로 하는 조성물.

명세서

기술 분야

[0001]

관련 출원의 교차참조

[0002]

본 발명은 35 U.S.C. 119(e)하에 미국 특허 출원, 2009년 9월 3일자로 출원된 제61/239,603호, 2010년 2월 22일자로 출원된 제61/306,616호, 2010년 6월 21일자로 출원된 제61/356,699호 및 2010년 7월 1일자로 출원된 제61/360,531호에 대한 우선권을 주장하며, 상기 모두는 분명하게 그 전문이 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

본 발명은 타이로신 카이네이스 신호 전달을 조정, 조절 및/또는 억제할 수 있는 다수의 방향족 성분들을 가지는 신규한 화합물에 대한 것이다. 본 발명은 또한 세포 성장 장애, 대사 장애, 혈관 증식성 장애, 염증성 장애, 신경퇴행성 질환 및 면역 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 조절되지 않는 타이로신 카이네이스 신호 전달과 연관된 장애의 예방 및/또는 치료 방법에 대한 것이다.

배경 기술

[0005]

발명의 배경

[0006]

단백질 타이로신 카이네이스("protein tyrosine kinase, PTK")는 세포 성장 및 분화의 조절에 있어서 중요한 역할을 담당한다. PTK는 효소 활성을 가지는 많고 다양한 종류의 단백질을 포함한다. PTK는 수용체-유형(세포 외, 막관통 및 세포내 영역을 가짐)이거나 비-수용체 유형(전적으로 세포내에 존재)일 수 있다. 예를 들어, 수용체 타이로신 카이네이스("receptor tyrosine kinase, RTK")에 의해 매개되는 신호 전달은 특정 성장 인자(즉, 리간드)와의 세포외 상호작용으로 개시되고, 이후 수용체 이합체화, 내인성 단백질 타이로신 카이네이스 활성의 일시적 촉진 및 인산화가 일어난다. 이를 통해 세포내 신호 전달 분자를 위한 결합 부위가 생성되고 적절한 세포 반응(예를 들면, 세포 분열, 대사 항상성, 및 세포외 미세환경에 대한 반응)을 용이하게 하는 다양한 세포질의 신호 분자와 복합체를 형성하게 된다.

[0007]

RTK와 관련하여, 타이로신 인산화 부위가 신호 분자의 SH2 (src 상동) 영역에 대한 고친화성(high-affinity) 결합 부위로서 기능한다는 것이 또한 알려졌다. RTK와 연합하는 여러 가지의 세포내 기질 단백질이 확인되었고 두 가지의 주요 군으로 나뉜다: (1) 촉매 영역을 가지는 기질; 및 (2) 촉매 영역을 갖지 않지만 수신체(adapter)로서 기능하고 촉매적으로 활성인 분자와 연합하는 기질. 수용체 또는 단백질과 이의 기질의 SH2 영역 사이의 상호 작용의 특이성은 인산화된 타이로신 잔기를 직접 둘러싸고 있는 아미노산 잔기에 의해 결정된다. SH2 영역과 특정 수용체의 포스포타이로신 잔기를 둘러싼 아미노산 서열간의 결합 친화성의 차이는 이들의 기질의 인산화 프로파일에서 관찰된 차이와 일치한다. 이들 관찰들은 각각의 RTK의 기능이 단지 이의 발현 패턴 및 리간드 이용성뿐 아니라, 특정한 수용체에 의해 활성화되는 하위 신호 전달 경로의 배열에 의해서도

결정됨을 암시한다. 따라서, 인산화는 특정한 성장 인자 수용체, 그리고 분화 인자 수용체에 의해 동원(recruiting)되는 신호 경로의 선택성을 결정하는 중요한 조절 단계를 제공한다.

[0008]

RTK는 다양한 생물학적 활성을 가지는 막관통 수용체의 거대 패밀리를 포함한다. RTK의 내인성 관능기는 리간드 결합으로 활성화되고, 이는 수용체 및 다수의 세포 기질의 인산화를 야기하고, 결과적으로 여러 다양한 세포 반응을 유발한다. 현재, 적어도 열아홉의 구분되는 RTK 서브패밀리(subfamily)가 확인되었다. HER 서브패밀리로 지칭되는 하나의 RTK 서브패밀리는 EGFR, HER2, HER3 및 HER4으로 이루어지는 것으로 생각된다. HER 서브패밀리의 수용체에 대한 리간드는 상피 성장 인자 (EGF), TGF- α , 앰피레귤린, HB-EGF, 베타셀룰린 및 헤레귤린을 포함한다. 인슐린 서브패밀리로 지칭되는 RTK의 두 번째 서브패밀리는 INS-R, IGF-IR 및 IR-R로 이루어진다. 세 번째 RTK 서브패밀리인 "PDGF" 패밀리는 PDGF α 및 β 수용체, CSFIR, c-kit 및 FLK-II를 포함한다. FLK 패밀리로 식별되는 RTK의 또 다른 서브패밀리는, 카이네이스 삽입 영역-수용체 태아기 간 카이네이스-1 (KDR/FLK-1), 태아기 간 카이네이스 4 (FLK-4) 및 fms-유사 타이로신 카이네이스 1 (f1t-1)으로 이루어지는 것으로 여겨진다. 각각의 이들 수용체는 초기에는 조혈 성장 인자의 수용체인 것으로 생각되었다. RTK의 두 가지 다른 서브패밀리들이 FGF 수용체 패밀리 (FGFR1, FGFR2, FGFR3 및 FGFR4) 및 Met 서브패밀리 (c-met 및 Ron)로 지칭되었다. PDGF와 FLK 서브패밀리 사이의 유사성으로 인해, 두 가지 서브패밀리는 흔히 함께인 것으로 간주되었다. 공지의 RTK 서브패밀리는 Plowman et al, 1994, DN&P 7(6): 334-339에서 확인되며, 상기 문현은 본 명세서에 참고문현으로 포함된다.

[0009]

비-수용체 타이로신 카이네이스는 세포외 및 막관통 서열이 없는 세포 효소의 집합을 대표한다. 현재, 열한 가지 서브패밀리 (Src, Frk, Btk, Csk, Ab1, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack 및 LIMK)를 포함하는 스물네 가지가 넘는 개별적인 비-수용체 타이로신 카이네이스가 확인되었다. 현재, 비-수용체 타이로신 카이네이스의 Src 서브패밀리는 가장 많은 수의 PTK로 이루어지며, Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr 및 Yrk을 포함한다. 효소의 Src 서브패밀리는 종양 형성 (oncogenesis)과 연관되어왔다. 비-수용체 타이로신 카이네이스에 대한 더욱 상세한 논의가 Bolen, 1993, Oncogen 8: 2025-2031에 제공되며, 상기 문현은 본 명세서에 참고문현으로 포함된다.

[0010]

많은 단백질 타이로신 카이네이스 (PTK)는, RTK이전 비-수용체 타이로신 카이네이스이전, 세포 신호 캐스케이드 (cascade) 및 암, 건선 및 초면역 반응 (hyperimmune response)과 같은 병원성 용태로 이어지는 세포 신호 경로에 관여하는 것으로 발견되었다. 세포 증식 및 비정상 세포 증식과 연관된 질환 및 장애의 통제, 조절 및 조정에 대한 PTK의 중요성의 관점에서, 돌연변이 리간드 (U.S. 특허 제 4,966,849호), 용해성 수용체 및 항체 (Kendall & Thomas, 1994, Proc. Nat'l Acad. Sci 90: 10705-09; Kim, et al, 1993, Nature 362: 841-844), RNA 리간드 (Jellinek, et al, Biochemistry 33: 10450-56); Takano, et al, 1993, Mol. Bio. Cell 4:358A; Kinsella, et al, 1992, Exp. Cell Res. 199: 56-62; Wright, et al, 1992, J. Cellular Phys. 152: 448-57) 및 타이로신 카이네이스 억제제 (U.S. 특허 제 5,330,992호; Mariani, et al, 1994, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 35: 2268)의 사용을 비롯한 다양한 접근법을 이용하여 수용체 및 비-수용체 타이로신 카이네이스 "억제제"를 밝히려는 많은 노력이 있어왔다.

[0011]

더욱 최근에는, 타이로신 카이네이스 억제제처럼 행동하는 소형 분자를 밝히려는 노력이 있어왔다. 예를 들어, 비스 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 헤테로사이클릭 아릴 화합물 (PCT 출원 제 WO 92/20642호), 비닐렌-아자인돌 유도체 (PCT 출원 제 WO 94/14808호) 및 1-사이클로프로필-4-페리딜-퀴놀론 (U.S. 특허 제 5,330,992호)가 일반적으로 타이로신 카이네이스 억제제로서 기재되었다. 스티릴 화합물 (U.S. 특허 제 5,217,999호), 스티릴-치환된 페리딜 화합물 (U.S. 특허 제 5,302,606호), 특정한 퀴나졸린 유도체 (EP 출원 제 0 566 266 A1호), 셀레오인돌 및 셀레나이드 (PCT 출원 제 WO 94/03427호), 트리사이클릭 폴리하이드록실릭 화합물 (PCT 출원 제 WO 92/21660호) 및 벤질포스포닉 애시드 화합물 (PCT 출원 제 WO 91/15495호)이 암의 치료에 사용되는 타이로신 카이네이스 억제제로서 사용하기 위한 화합물로서 기재되었다.

[0012]

또한, 다음 문현에 개시된 화합물과 같은 다른 소형 분자가 타이로신 카이네이스 억제제로서 연구되었다: U.S. 특허 제 6,765,012호; 제 6,541,504호; 제 6,747,025호; 제 5,792,783호; 제 5,834,504호; 제 5,883,113호; 제 5,883,116호 및 제 5,886,020호, 상기 모두는 그 전문이 참고문현으로 포함된다.

[0013]

수용체 및 비-수용체 타이로신의 활성을 조절하여 신호 전달을 특이적으로 억제하는 화합물의 증명 및 사용이 본 발명의 한 양태이다.

발명의 내용

[0014]

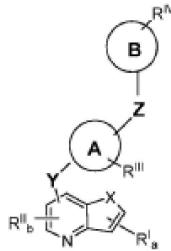
발명의 요약

[0015]

본 발명은 타이로신 카이네이스 신호 전달을 조정, 조절 및/또는 억제할 수 있는 화학식 I로 나타나는 화합물, 및 화합물의 용도 그리고 질환 치료 및 예방을 위한 화합물을 포함하는 조성물에 대한 것이다.

[0016]

본 발명의 화합물은 일반식 I로 발견될 수 있다:



[0017]

화학식 I

[0019]

여기서

[0020]

X는 NR, O, S(O)_n로 이루어진 군에서 선택되고;

[0021]

n은 0이거나 1 내지 2 중의 한 정수이고;

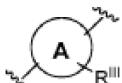
[0022]

R¹은 독립적으로 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF₃, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로사이클로 알킬, 하이드록시알킬, 및 알킬(N R² R³)로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R² 및 R³은 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로사이클설포닐로 이루어진 군에서 선택되고; 대안적으로 R² 및 R³은 함께 연결되어 N를 갖는 5-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0023]

R¹은 수소, 할로겐, C₁ 내지 C₈ 알킬, S(O)_fR⁴, (CR⁵R⁶)_dC(O)OR⁴, S(O)_f(CR⁵R⁶)_dC(O)OR⁴, (CR⁵R⁶)_dAr, NR⁴(CR⁵R⁶)_dAr, O(CR⁵R⁶)_dAr, S(O)_f(CR⁵R⁶)_dAr, (CR⁵R⁶)_dS(O)_fR⁴, NR⁴(CR⁵R⁶)_dS(O)_fR⁴, O(CR⁵R⁶)_dS(O)_fR⁴, S(O)_f(CR⁵R⁶)_eS(O)_fR⁴, (CR⁵R⁶)_dC(O)N(R⁴)₂, NR⁴(CR⁵R⁶)_dC(O)N(R⁴)₂, O(CR⁵R⁶)_dC(O)N(R⁴)₂, S(O)_f(CR⁵R⁶)_eC(O)N(R⁴)₂, (CR⁵R⁶)_dOR⁴, S(O)_f(CR⁵R⁶)_dOR⁴, (CR⁵R⁶)_dOSO₂R⁴, S(O)_f(CR⁵R⁶)_eOSO₂R⁴, (CR⁵R⁶)_dP(O)(OR⁴)₂, S(O)_f(CR⁵R⁶)_eP(O)(OR⁴)₂, OC(O)(CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂, C(O)(CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂, C(O)N=S(O)R⁵R⁶, NR²C(O)(CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂, (CR⁵R⁶)_dR⁵, S(O)_f(CR⁵R⁶)_dR⁵, HNC(O)R⁴, HN-C(O)OR⁴, (CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂, S(O)_f, (CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂, OC(O)OR⁴, (CR⁵R⁶)_dC(O)(CR⁵R⁶)_dOR⁴, 및 (CR⁵R⁶)_dC(O)(CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R⁴는 독립적으로 수소, 하이드록실, C₁-C₈ 알킬, 아릴, C₁-C₈ 하이드록시알킬, C₁-C₈ 알콕시알킬로 이루어진 군에서 선택되고, (CR⁵R⁶)_d 및 N(R⁴)₂는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 5-플루오로피롤리딘, 피페리딘, 6-플루오로피페리딘, N-메틸피페라진, 모르폴린, 2,6-디메틸모르폴린, 티오모르폴린으로 이루어진 3-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 헤�테로사이클릭 고리는 최대 3개의 R⁵로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소, 할로, 하이드록실, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 하이드록시알킬, C₁-C₈ 알콕시알킬, 알콕시카르보닐 알킬, 알콕시카르보닐, 하이드록시카르보닐, 하이드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬, 설포네이트로 이루어진 군에서 선택되고 CR⁵R⁶는 5 내지 6개의 탄소로 된 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 나타낼 수 있거나 대안적으로, (CR⁵R⁶)_d 및 (CR⁵R⁶)_e는 3-7 원 카르보사이클릭 또는 헤�테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 고리는 하이드록실, 할로, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 하이드록시알킬, C₁-C₈ 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 하이드록시카르보닐, 하이드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬 및 설포네이트 중의 최대 세 개로 임의로 치환될 수 있고;

- [0024] a는 0이거나 1 내지 3 중의 한 정수이고;
- [0025] d는 0이거나 1 내지 5 중의 한 정수이고;
- [0026] e는 1 내지 4 중의 한 정수이고;
- [0027] f는 0이거나 1 내지 2 중의 한 정수이고;
- [0028] R^{11} 은 독립적으로 수소, 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알콕시, 하이드록시알킬, $(NR^2R^3)AlOx$, $(NR^2R^3)AlOx$, $(NR^2R^3)AlOx$, $(NR^2R^3)AlOx$, $(NR^2R^3)AlOx$, 및 $(NR^2R^3)AlOx$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로사이클설포닐로 이루어진 군에서 선택되고; 대안적으로 R^2 및 R^3 은 함께 연결되어 N를 갖는 5-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성 할 수 있고;
- [0029] b는 0이거나 1 내지 2 중의 한 정수이고;
- [0030] Y는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고
- [0031] (1) $-(CH_2)g-0-(CH_2)h-$;
- [0032] (2) $-(CH_2)g-NR^1-(CH_2)h-$;
- [0033] (3) $-(CH_2)g-CO-(CH_2)h-$;
- [0034] (4) $-(CH_2)g-C(O)NR^2-(CH_2)h-$;
- [0035] (5) $-(CH_2)g-NR^2C(O)-(CH_2)h-$;
- [0036] (6) $-(CH_2)g-(CH_2)h-$;
- [0037] (7) $-(CH_2)g-CH(OH)-(CH_2)h-$;
- [0038] (8) $-(CH_2)g-C=C-(CH_2)h-$;
- [0039] 및 (9) 단일 결합;
- [0040] 여기서
- [0041] g는 0이거나 1 내지 3 중의 한 정수이고;
- [0042] h는 0이거나 1 내지 3 중의 한 정수이고;
- [0043] R^1 은 독립적으로 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로사이클로 알킬, 하이드록시알킬, 및 알킬(NR^2R^3)로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤�테로사이클설포닐로 이루어진 군에서 선택되고; 대안적으로 R^2 및 R^3 은 함께 연결되어 N를 갖는 5-7원 헤�테로사이클릭 고리를 형성 할 수 있고;
- [0044] R^2 는 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤�테로사이클설포닐로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0045] 고리 A는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고:



- [0046]

- [0047] (i) 폐닐;
- [0048] (ii) 나프틸;
- [0049] (iii) O, N 및 S로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-5 헤테로원자를 가지는 5 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 기;
- [0050] 및 (iv) O, N 및 S로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-6 헤�테로원자를 가지는 8 내지 10원 바이사이클릭 헤�테로아릴 기;
- [0051] R^{III} 는 임의로 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬, C_1-C_5 알콕시, 아미노, C_1-C_5 알킬아미노, C_1-C_6 디알킬아미노, 할로겐, 시아노, 및 니트로로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-3 치환기를 나타내고;
- [0052] Z는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고
- [0053] (1') $(CH_2)_iN(R^7)C(O)N(R^8)(CH_2)_j;$
- [0054] (2') $(CH_2)_iN(R^7)C(S)N(R^8)(CH_2)_j;$
- [0055] (3') $(CH_2)_iN(R^7)C(O);$
- [0056] (4') $C(O)N(R^8)(CH_2)_j;$
- [0057] (5') $(CH_2)_iN(R^7)S(O)_2;$
- [0058] 및 (6') $S(O)_2N(R^8)(CH_2)_j;$
- [0059] 여기서
- [0060] i는 0 또는 1이고;
- [0061] j는 0 또는 1이고;
- [0062] R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0063] 고리 B는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고:
- [0064] 
- [0065] (i') 폐닐;
- [0066] (ii') 나프틸;
- [0067] (iii') O, N 및 S로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-3 헤�테로원자를 가지는 5 또는 6원 모노사이클릭 헤�테로아릴 기;
- [0068] 및 (iv') O, N 및 S로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-3 헤�테로원자를 가지는 8 내지 10원 바이사이클릭 헤�테로아릴 기;
- [0069] R^{IV} 는 임의로 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴옥시, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 니트로, 및 $-NR^9R^{10}$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-3 치환기를 나타내고; 여기서 R^9 및 R^{10} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤�테로사이클릴알킬로 이루어진 군에서 선택된다.

[0070] 본 발명의 일부 구체예들이 다음 문단에 포함된다:

[0071] 1) 임의의 호변이성체, 입체이성체, 부분입체이성체 형태, 다형체 형태, 결정 형태, 용매화물, 수화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물, 상이한 입체이성체의 혼합물, 상이한 결정 형태의 혼합물을 비롯한, 화학식 I에 따른 화합물.

[0072] 2) 전구약물 형태의 화학식 I의 화합물.

[0073] 3) 문단 1에 따른 화합물, 여기서 Y는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고

[0074] (a) $-(\text{CH}_2)g-\text{C}=\text{C}-(\text{CH}_2)h-$;

[0075] (b) $-(\text{CH}_2)g-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)h-$;

[0076] (c) $-(\text{CH}_2)g-\text{CO}-(\text{CH}_2)h-$;

[0077] (d) $-(\text{CH}_2)g-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-(\text{CH}_2)h-$;

[0078] (e) $-(\text{CH}_2)g-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)h-$;

[0079] (f) $-(\text{CH}_2)g-(\text{CH}_2)h-$;

[0080] (g) $-(\text{CH}_2)g-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)h-$;

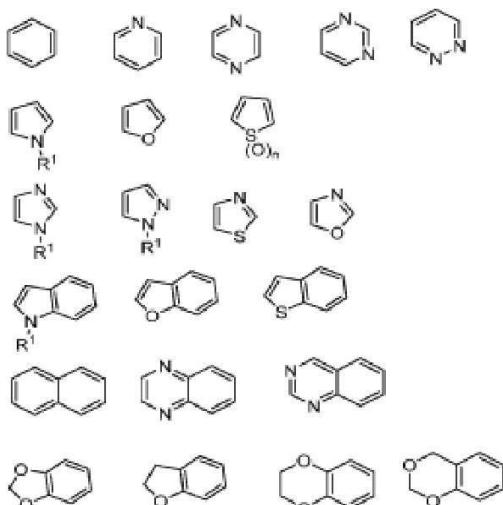
[0081] (h) $-(\text{CH}_2)g-\text{O}-(\text{CH}_2)h-$;

[0082] 및 (i) 단일 결합.

[0083] 4) 문단 1 - 3에 따른 화합물, 여기서 Z는 $(\text{CH}_2)_i\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)(\text{CH}_2)_j$, $(\text{CH}_2)_i\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^8)(\text{CH}_2)_j$, $(\text{CH}_2)_i\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})$, 및 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)(\text{CH}_2)_j$ 로 이루어진 군에서 선택됨.

[0084] 5) 문단 1 - 4에 따른 화합물, 여기서 X는 NH임.

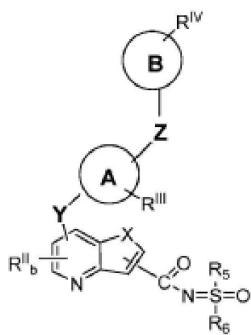
[0085] 6) 문단 1 - 5에 따른 화합물, 여기서 고리 A 및 고리 B는 독립적으로 다음으로 이루어진 군에서 선택됨



[0086]

7) 문단 6에 따른 화합물, 여기서 X는 S임.

[0088] 8) 임의의 호변이성체, 입체이성체, 부분입체이성체 형태, 결정 형태, 다형체 형태, 입체이성체의 혼합물, 다형체 형태의 혼합물, 결정 형태의 혼합물, 용매화물, 수화물, 대사산물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물을 비롯한, 화학식 II로 추가로 나타낼 수 있는 문단 1에 따른 화합물:



[0089]

화학식 II.

[0090]

9) 문단 1 - 8 에 따른 화합물, 여기서 R^1 는 수소, 할로젠, C_1 내지 C_8 알킬, $(CR^5R^6)_dC(O)OR^4$, $(CR^5R^6)_dAr$, $NR^4(CR^5R^6)_dAr$, $(CR^5R^6)_dC(O)N(R^4)_2$, $NR^4(CR^5R^6)_dC(O)N(R^4)_2$, $O(CR^5R^6)_dC(O)N(R^4)_2$, $(CR^5R^6)_dOR^4$, $OC(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, $C(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, $NR^2C(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, $(CR^5R^6)_dR^5$, $HNC(O)R^4$, $HN-C(O)OR^4$, $(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, $S(O)_f(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, $OC(O)OR^4$, $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dR^4$, $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dOR^4$, 및 $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$ 로이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 하이드록실, C_1-C_8 알킬, 아릴, C_1-C_8 하이드록시알킬, C_1-C_8 알콕시알킬로 이루어진 군에서 선택되고, $(CR^5R^6)_d$ 및 $N(R^4)_2$ 는 아제티딘, 아제티딘,

페롤리딘, 5-플루오로페롤리딘, 페페리딘, 6-플루오로페페리딘, N-메틸페페라진, 모르폴린, 2,6-디메틸모르폴린, 티오모르폴린으로 이루어진 3-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 헤테로사이클릭

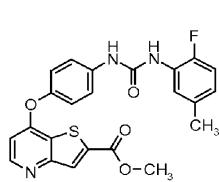
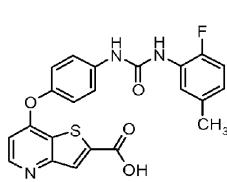
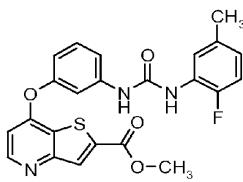
고리는 최대 3개의 R^5 로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 R^5 및 R^6 는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록실, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 하이드록시알킬, C_1-C_8 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 하이드록시카르보닐,하이드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬, 설포네이트로 이루어진 군에서 선택되고 CR^5R^6 는 5내지 6개의 탄소로 된 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 나타낼 수 있거나 대안적으로, $(CR^5R^6)_d$ 및 $(CR^5R^6)_e$ 는 3-7 원 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 고리는 하이드록실, 할로, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 하이드록시알킬, C_1-C_8 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 하이드

록시카르보닐, 하이드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬 및 설포네이트 중의 최대 세 개로

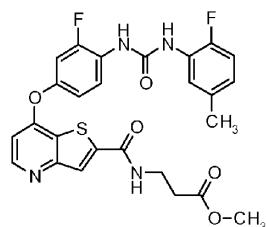
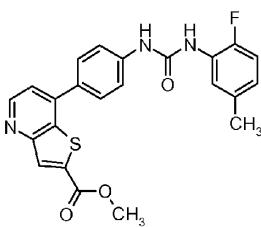
임의로 치환될 수 있음.

[0092]

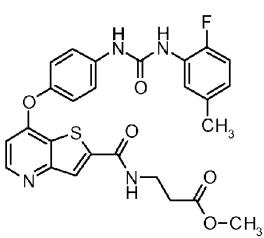
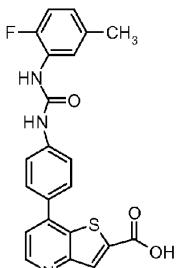
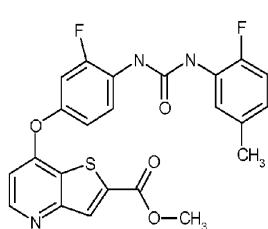
10) 다음으로 이루어진 군에서 선택된 화합물



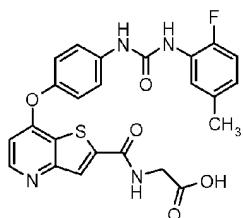
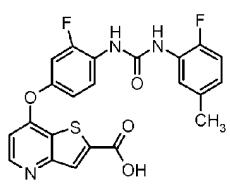
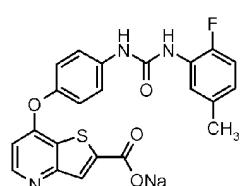
[0093]



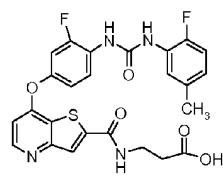
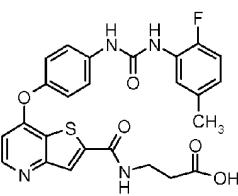
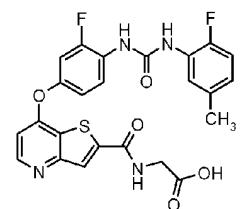
[0094]



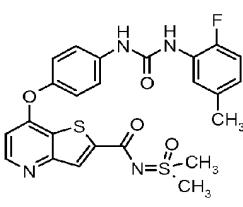
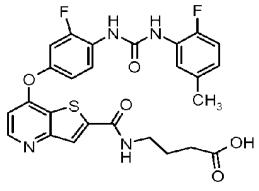
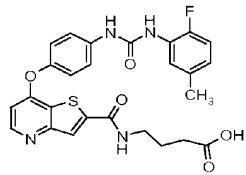
[0095]



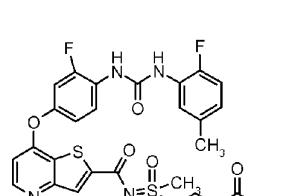
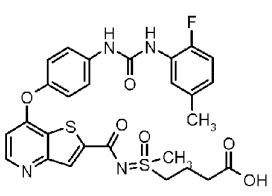
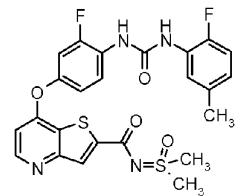
[0096]



[0097]



[0098]



[0099]

[0100] 11) 문단 1 - 10의 화합물의 사용 방법, 여기서 화합물은 타이로신 카이네이스 조절체로서 사용됨.

[0101] 12) 조절되지 않는 타이로신 카이네이스 활성에 연관된 질환 또는 용태의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서 문단 1 - 10의 화합물의 용도, 상기 용도는 치료적 유효량의 문단 1 - 10의 화합물을 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 투여하는 것을 포함함;

[0102] 13) 문단 12의 용도, 여기서 상기 질환 또는 용태는 세포 성장 및 대사 장애, 혈관 증식성 장애, 염증성 장애, 신경퇴행성 질환, 및 면역 장애로 이루어진 군에서 선택됨.

[0103] 14) 문단 12 - 13의 용도 여기서 상기 질환 또는 용태는 결장암, 폐암, 혈액암, 신장암, 간암, 유방암, 당뇨 망막병증, 황반변성, 연령관련 황반변성, 미숙아망막증, 안구 혈관신생, 망막부종, 망막 혀혈, 당뇨황반부종, 낭포황반부종, 망막정맥폐쇄, 분지정맥폐쇄, 황반앞 혈관신생, 레이저-유도성 맥락막 혈관신생, 각막 이식과 연관된 각막혈관신생, 녹내장 및 안구 종양, 관절염, 재발협착증, 간경변, 죽상동맥경화증, 건선, 당뇨병, 상처치유, 염증, 신경퇴행성 질환 및 면역 장애로 이루어진 군에서 선택됨.

[0104] 15) 전신, 장관외, 국부적 또는 국소의 수송을 위한 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 문단 1 - 10에 따른 치료적 유효량의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

[0105] 16) 경제, 캡슐, 정맥내 주사, 근육내 주사, 국부 주사, 국소 크림, 젤 및 연고, 점안액, 안과 용액, 안과 혼탁액, 안과 에멀전, 유리체내(intravitreal) 주사, 테논낭하 주사, 안과의 생분해성 이식물, 및 비-생분해성 안과 삽입물 또는 데포(depot)로 이루어진 군에서 선택된 형태로 된 문단 15의 약제학적 조성물.

[0106] 17) 질환 또는 용태를 치료하기 위한 의약의 제조에서 문단 10의 화합물의 용도, 여기서 상기 의약은 문단 15 및 16에 따른 약제학적으로 허용가능한 조성물을 포함함.

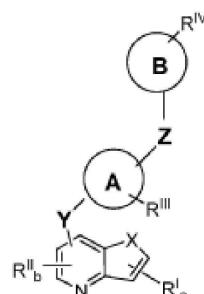
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 상세한 설명

[0108] 본 발명은 단백질 타이로신 카이네이스 억제제로서 유용한 다수의 방향족 성분을 가지는 일련의 화합물에 대한 것이다. 본 발명의 화합물은 조절되지 않는 타이로신 카이네이스 신호 전달과 연관된 질환, 예를 들어, 암, 혈관 증식성 장애, 섬유성 장애, 및 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 유용하다. 특히, 본 발명의 화합물은 결장암, 폐암, 혈액암, 신장암, 간암, 유방암, 당뇨망막병증, 황반변성, 연령관련 황반변성, 미숙아망막증, 안구 혈관신생, 망막부종, 망막 허혈, 당뇨황반부종, 낭포황반부종, 망막정맥폐쇄, 분지정맥폐쇄, 황반앞 각막혈관신생, 레이저-유도성 맥락막 각막혈관신생, 각막 이식과 연관된 각막혈관신생, 녹내장 및 안구 종양, 관절염, 재발협착증, 간경변, 죽상동맥경화증, 건선, 당뇨병, 상처치유, 염증, 신경퇴행성 질환 및 면역 장애를 치료하기 위해 유용하다.

1. 본 발명의 화합물

[0110] 본 발명은 화학식 I의 화합물에 대한 것으로:



[0111]

[0112] 화학식 I

[0113] 여기서

[0114] X는 NR¹, O, S(O)_n로 이루어진 군에서 선택되고;

[0115] n은 0이거나 1 내지 2 중의 한 정수이고;

[0116] R¹은 독립적으로 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF₃, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시알킬, 및 알킬(N R²R³)로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R² 및 R³은 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로사이클릴설포닐로 이루어진 군에서 선택되고; 대안적으로 R² 및 R³은 함께 연결되어 N를 갖는 5-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

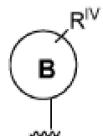
[0117] R¹은 수소, 할로겐, C₁ 내지 C₈ 알킬, S(O)_fR⁴, (CR⁵R⁶)_dC(O)OR⁴, S(O)_f(CR⁵R⁶)_dC(O)OR⁴, (CR⁵R⁶)_dAr, NR⁴(CR⁵R⁶)_dAr, O(CR⁵R⁶)_dAr, S(O)_f(CR⁵R⁶)_dAr, (CR⁵R⁶)_dS(O)_fR⁴, NR⁴(CR⁵R⁶)_dS(O)_fR⁴, O(CR⁵R⁶)_dS(O)_fR⁴, S(O)_f(CR⁵R⁶)_eS(O)_fR⁴, (CR⁵R⁶)_dC(O)N(R⁴)₂, NR⁴(CR⁵R⁶)_dC(O)N(R⁴)₂, O(CR⁵R⁶)_dC(O)N(R⁴)₂, S(O)_f(CR⁵R⁶)_eC(O)N(R⁴)₂, (CR⁵R⁶)_dOR⁴, S(O)_f(CR⁵R⁶)_dOR⁴, (CR⁵R⁶)_dOSO₂R⁴, S(O)_f(CR⁵R⁶)_dOSO₂R⁴, (CR⁵R⁶)_dP(O)(OR⁴)₂, S(O)_f(CR⁵R⁶)_dP(O)(OR⁴)₂, OC(O)(CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂, C(O)(CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂, C(O)N=S(O)R⁵R⁶, NR²C(O)(CR⁵R⁶)_dN(R⁴)₂, (CR⁵R⁶)_dR⁵, S(O)_f(CR⁵R⁶)_dR⁵,

HNC(O)R^4 , HN-C(O)OR^4 , $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, S(O)_f , $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, OC(O)OR^4 , $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C(O)(CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C(O)(CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$, 및 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C(O)(CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 하이드록실, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, 아릴, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알콕시알킬로 이루어진 군에서 선택되고, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d$ 및 $\text{N}(\text{R}^4)_2$ 는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 5-플루오로피롤리딘, 피페리딘, 6-플루오로피페리딘, N-메틸피페라진, 모르풀린, 2,6-디메틸모르풀린, 티오모르풀린으로 이루어진 3-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 헤테로사이클릭 고리는 최대 3개의 R^5 로 임의로 치환될 수 있고; 여기서 R^5 및 R^6 는 독립적으로 수소, 할로, 하이드록실, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 하이드록시카르보닐, 하이드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬, 설포네이트로 이루어진 군에서 선택되고 CR^5R^6 는 5 내지 6개의 탄소로 된 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 나타낼 수 있거나 대안적으로, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d$ 및 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_e$ 는 3-7 원 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 고리는 하이드록실, 할로, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 하이드록시알킬, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 하이드록시카르보닐, 하이드록시카르보닐알킬, 아미드, 알킬아미드, 아미도알킬 및 설포네이트 중의 최대 세 개로 임의로 치환될 수 있고;

- [0118] a는 0이거나 1 내지 3 중의 한 정수이고;
- [0119] d는 0이거나 1 내지 5 중의 한 정수이고;
- [0120] e는 1 내지 4 중의 한 정수이고;
- [0121] f는 0이거나 1 내지 2 중의 한 정수이고;
- [0122] R^{11} 은 독립적으로 수소, 알콕시, 알콕시알콕시, 알콕시알킬, 알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알콕시, 하이드록시알킬, $(\text{NR}^2\text{R}^3)_d$ 알콕시, $(\text{NR}^2\text{R}^3)_e$ 알케닐, $(\text{NR}^2\text{R}^3)_f$ 알킬, $(\text{NR}^2\text{R}^3)_g$ 카르보닐알케닐, 및 $(\text{NR}^2\text{R}^3)_h$ 카르보닐알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 는 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로사이클설포닐로 이루어진 군에서 선택되고; 대안적으로 R^2 및 R^3 는 함께 연결되어 N를 갖는 5-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;
- [0123] b는 0이거나 1 내지 2 중의 한 정수이고;
- [0124] Y는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고
- [0125] (1') $-(\text{CH}_2)_g\text{-O}-(\text{CH}_2)\text{h}-$;
- [0126] (2') $-(\text{CH}_2)_g\text{-NR}^1\text{-}(\text{CH}_2)\text{h}-$;
- [0127] (3') $-(\text{CH}_2)_g\text{-CO-(CH}_2)\text{h}-$;
- [0128] (4') $-(\text{CH}_2)_g\text{-C(O)NR}^2\text{-}(\text{CH}_2)\text{h}-$;
- [0129] (5') $-(\text{CH}_2)_g\text{-NR}^2\text{C(O)-}(\text{CH}_2)\text{h}-$;
- [0130] (6') $-(\text{CH}_2)_g\text{-}(\text{CH}_2)\text{h}-$;
- [0131] (7') $-(\text{CH}_2)_g\text{-CH(OH)-}(\text{CH}_2)\text{h}-$;
- [0132] (8') $-(\text{CH}_2)_g\text{-C=C-(CH}_2)\text{h}-$;
- [0133] 및 (9') 단일 결합;
- [0134] 여기서

- [0135] g는 0이거나 1 내지 3 중의 한 정수이고;
- [0136] h는 0이거나 1 내지 3 중의 한 정수이고;
- [0137] R^1 는 독립적으로 수소, 알케닐, 알콕시알킬, CF_3 , 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시알킬, 및 알킬(N^2R^3)로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R^2 및 R^3 는 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤테로사이클설포닐로 이루어진 군에서 선택되고; 대안적으로 R^2 및 R^3 는 함께 연결되어 N를 갖는 5-7원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;
- [0138] R^2 는 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로알킬설포닐, 및 헤�테로사이클설포닐로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0139] 고리 A는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고:
- [0140]
- [0141] (i) 폐닐;
- [0142] (ii) 나프틸;
- [0143] (iii) O, N 및 S로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-5 헤테로원자를 가지는 5 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 기;
- [0144] 및 (iv) O, N 및 S로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-6 헤테로원자를 가지는 8 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴 기;
- [0145] R^{III} 는 임의로 C_1-C_5 선형 또는 분지형 알킬, C_1-C_5 선형 또는 분지형 할로알킬, C_1-C_5 알콕시, 하이드록시, 아미노, C_1-C_5 알킬아미노, C_1-C_6 디알킬아미노, 할로겐, 시아노, 및 니트로로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-3 치환기를 나타내고;
- [0146] Z는 다음으로 이루어진 군에서 선택된다
- [0147] (1') $(CH_2)_iN(R^7)C(O)N(R^8)(CH_2)_j;$
- [0148] (2') $(CH_2)_iN(R^7)C(S)N(R^8)(CH_2)_j;$
- [0149] (3') $(CH_2)_iN(R^7)C(O);$
- [0150] (4') $C(O)N(R^8)(CH_2)_j;$
- [0151] (5') $(CH_2)_iN(R^7)S(O)_2;$
- [0152] 및 (6') $S(O)_2N(R^8)(CH_2)_j.$
- [0153] 여기서
- [0154] i는 0 또는 1이고;
- [0155] j는 0 또는 1이고;
- [0156] R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0157] 고리 B는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고



[0158]

(i') 폐널;

[0160]

(ii') 나프틸;

[0161] (iii') O, N 및 S로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-3 혼테로원자를 가지는 5 또는 6원 모노사이클릭 혼테로아릴 기;

[0162] 및 (iv') O, N 및 S로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-3 혼테로원자를 가지는 8 내지 10원 바이사이클릭 혼테로아릴 기;

[0163] R^IV 는 임의로 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알킬, 아릴옥시, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 니트로, 및 $-NR^9R^{10}$ 로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1-3 치환기를 나타내고; 여기서 R^9 및 R^{10} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 혼테로사이클릴, 및 혼테로사이클릴알킬로 이루어진 군에서 선택된다.

[0164] 달리 지시되지 않는 한, 화합물의 언급은 도시된 구조 또는 화학 명칭의 화학 독립체의 화합물, 약제학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 호변이성체, 입체이성체, 부분입체이성체, 대안적 고체 형태, 결정 형태, 다형체 형태, 수화물, 용매화물, 대사산물, 입체이성체의 혼합물, 결정 형태의 혼합물, 비-공유성 복합체, 및 이들의 조합을 광범하게 포함하는 것으로 간주되어야 한다.

[0165] 약제학적으로 허용가능한 염은 동물 또는 인간에게 투여하기에 적절한 모(parent) 화합물의 임의의 염이다. 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 산, 또 다른 염, 또는 산 또는 염으로 전환되는 전구약물의 투여의 결과로서 생체내(*in vivo*)에서 형성될 수 있는 임의의 염을 가리킨다. 염은 하나 이상의 상응하는 상대-이온과 연합하는, 공액(conjugate) 산 또는 염기와 같은 화합물의 하나 이상의 이온 형태를 포함한다. 염은 하나 이상의 탄양자화 산성 기(예컨대 카르복실산), 하나 이상의 양자화 염기성 기(예컨대 아민), 또는 두 가지 모두(예컨대 양쪽성 이온)로부터 형성되거나 이들을 포함할 수 있다.

[0166] "전구약물"은 개체(가령 포유동물)의 신체로 투여된 경우, 개체의 대사 경로에서 분해되어 화학식 I의 활성 화합물을 제공하는 화합물이다. 더욱 상세하게는, 전구약물은 개체 또는 환자에게 전구약물을 투여한 후에 가수분해, 대사 등과 같은 생체내(*in vivo*) 생리작용을 통해 본 발명의 화합물로 화학적으로 변형되는 활성이거나 비활성인 "은폐된(masked)" 화합물이다. 전구약물의 한 혼한 형태는 은폐된 카르복실산 기이다. 은폐된 카르복실레이트 음이온의 예는 다양한 에스테르, 가령 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸), 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로헥실), 아랄킬(예를 들어, 벤질, p-메톡시벤질), 및 알킬카르보닐옥시알킬(예를 들어, 피발로일옥시메틸)을 포함한다. 아민은 아릴카르보닐옥시메틸 치환된 유도체로서 은폐되었고 이는 생체내(*in vivo*)에서 에스테라아제에 의해 분해되어 유리 약물 및 포름알데히드를 방출한다(Bundgaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). 또한, 이미다졸, 이미드, 인돌 등과 같은 산성 NH 기를 포함하는 약물은 N-아실옥시메틸 기를 이용하여 은폐되었다(Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). 하이드록시 기는 에스테르 및 에테르로서 은폐되었다. EP 039,051(Sloan and Little, Apr. 11, 1981)는 만니히(Mannich)-염기 하이드록산 전구약물, 이의 제조 및 용도를 개시한다. 예를 들어, 전환은 에스테르 기 또는 일부 다른 생물학적으로 이치환성(labile) 기의 가수분해에 의해 발생할 수 있다. 전구약물의 제조는 당해 분야에 매우 공지이다. 예를 들어, Richard B. Silverman, *Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2d Ed., Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2004, pp. 496-557의 한 챕터인 "전구약물 및 약물 수송 시스템"이 이 내용을 더욱 자세히 제공한다.

[0167] 호변이성체는 또 다른 것과 빠른 평형으로 존재하는 이성체이다. 예를 들어, 호변이성체는 양성자, 수소원자, 또는 수소화물 이온의 전이에 의해 관련될 수 있다. 입체화학이 분명하고 명쾌하게 도시되지 않는 한, 구조는 모든 가능한 입체이성체를, 순수하거나 임의의 가능한 혼합물로서 모두 포함하는 것으로 간주된다.

[0168] 대안적 고체 형태는 본 명세서에 기재된 절차의 실시에서 야기될 수 있는 것들과는 상이한 고체 형태이다. 예

를 들어, 대안적 고체 형태는 비결정 형태, 결정 형태, 다형체, 및 이들의 혼합물일 수 있다.

비-공유성 복합체는 화합물과 하나 이상의 추가적인 화학종간에 형성될 수 있고, 화합물과 추가적인 화학종간에 공유결합 상호작용이 관여하지 않는 복합체이다. 이들은 화합물과 추가적인 화학종간에 구체적인 비율을 가질 수 있거나 가지지 않을 수 있다. 예는 용매화물, 수화물, 전하 전이 복합체, 등을 포함할 수 있다.

2. 용도, 제형화 및 투여

본 발명은 또한 단백질 타이로신 카이네이스 조절체 및 억제제로서 화합물의 용도에 대한 것이다. 이들 화합물은 조절되지 않는 타이로신 카이네이스 신호 전달에 관련된 질환, 예를 들어, 다양한 암, 혈관 중식성 장애, 섬유성 장애, 및 신경퇴행성 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 인간에서 결장암, 폐암, 혈액암, 신장암, 간암, 유방암, 당뇨망막병증, 황반변성, 연령관련 황반변성, 미숙아망막증, 안구 혈관신생, 망막부종, 망막 허혈, 당뇨황반부종, 낭포황반부종, 망막정맥폐쇄, 분지정맥폐쇄, 황반앞 각막혈관신생, 레이저-유도성 맥락막 각막혈관신생, 각막 이식과 연관된 각막혈관신생, 녹내장 및 안구 종양, 관절염, 재발협착증, 간경변, 죽상동맥경화증, 건선, 당뇨병, 상처치유, 염증, 신경퇴행성 질환 및 면역 장애를 치료 및/또는 예방하기 위해 유용하다.

본 발명은 또한 타이로신 카이네이스 수용체의 비정상 활성과 연관된 질환 및 용태의 치료 및 예방을 위한 의약의 제조에 대한 것이다. 의약은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을, 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적으로 허용가능한 조성물을 포함한다.

본 개시의 목적을 위해, "치료하다(treat)", "치료하는(treating)", 또는 "치료(treatment)"는 질환 또는 다른 바람직하지 않은 용태의 진단, 치유, 완화, 치료, 또는 예방을 가리킨다.

약제학적으로 허용가능한 조성물은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 포함한다. 이들 조성물은 의약으로서 사용될 수 있고 이를 필요로 하는 포유동물, 가령 사람에게 투여될 수 있다. 여러 상이한 유형의 적절한 투여 형태 및 의약이 당해 분야에 매우 공지이며, 전신, 장관외, 국부 및 국소 수송과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 본 발명의 화합물의 수송을 위해 쉽게 적합화될 수 있다. 투여 형태는 정제, 캡슐, 정맥내 주사, 근육내 주사, 국부 주사, 국소 크림, 젤 및 연고, 점안액, 안과 용액, 안과 혼탁액, 안과 에멀전, 유리체내 주사, 테논닝하 주사, 안과의 생분해성 이식물, 및 비-생분해성 안과 삽입물 또는 데포, 비강 스프레이 및 연고, 다양한 직장내 또는 질내 제조물일 수 있다.

3. 실시예

五 1

예시된 본 발명의 화합물

화합물	구조	MW	화학 명칭
F1		451	메틸 7-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노페녹시티에노[3,2-b]파리딘-2-카르복실레이트
F2		437	7-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노페녹시티에노[3,2-b]파리딘-2-카르복실릭 애시드
F3		451	메틸 7-[3-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노페녹시티에노[3,2-b]파리딘-2-카르복실레이트

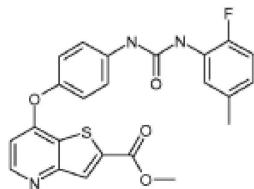
F4		435	메틸 7-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐]아미노)페닐]티에노[3,2-b]파리딘-2-카르복실레이트
F5		421	7-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐]아미노)페닐]티에노[3,2-b]파리딘-2-카르복실릭 애시드
F6		509	3-((7-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐)페녹시]티에노[3,2-b]파리딘-2-일]카르보닐)아미노]프로파노익 애시드
F7		527	3-((7-((3-플루오로-4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐)페녹시]티에노[3,2-b]파리딘-2-일]카르보닐)아미노]프로파노익 애시드
F8		455	7-((3-플루오로-4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐)페녹시]티에노[3,2-b]파리딘-2-카르복실릭 애시드
F9		469	메틸 7-((3-플루오로-4-((3-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레이도)페녹시]티에노[3,2-b]파리딘-2-카르복실레이트
F10		541	메틸 3-((7-((2-플루오로-4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐)아미노)페녹시]티에노[3,2-b]파리딘-2-일]카르보닐)아미노]프로파노에이트
F11		523	메틸 3-((7-((4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐)페녹시]티에노[3,2-b]파리딘-2-일]카르보닐)아미노]프로파노에이트

[0177] 3.1 화합물의 합성 및 특성

[0178] 화합물 F1

[0179] 메틸 7-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐)아미노)페녹시]티에노[3,2-b]파리딘-2-카르복실레이트

트



[0180]

[0181] 8ml의 DMSO에 섞인 메틸 7-브로모티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트(200mg, 0.74mmol)의 교반되는 용액에, CuBr (10mg, 0.074mmol), 에틸 2-사이클로헥사논카르복실레이트 (26mg, 0.15mmol), 세슘 카르보네이트 (500mg, 1.54mmol) 및 4-아미노페놀 (96mg, 0.88mmol)을 부가했다. 혼합물을 질소로 10 분 동안 퍼징(purging)하고, 이후 N₂ 하에 3 시간 동안 70°C로 가열했다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 100ml의 물에 부었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조하여 미정제 아닐린 중간체를 담록색 고체로서 제공했다(~140mg). 상기 미정제 물질을 10ml의 THF에 용해하고, 2-플루오로-5-메틸페닐 이소시아네이트 (70mg, 0.46mmol)를 부가했다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하고, 100ml의 물에 부었다. 갈색 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조하여 미정제 생성물을 제공하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피를 통해 2-3% MeOH/CHCl₃로 용리하여 정제하여 메틸 7-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노페녹시]티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트를 밝은 갈색 고체로서 제공했다. 수율: 90mg, 27%.

[0182]

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 9.25 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 11.4, 8.2 Hz, 1H), 6.71 – 6.85 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

[0183]

LR MS (ES+): 452 (M⁺), 474 (M+Na⁺)

[0184]

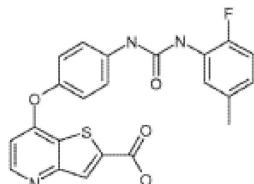
LR MS (ES-): 450 (M-H)

[0185]

화합물 F2

[0186]

7-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노페녹시]티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실릭 애시드



[0187]

[0188] MeOH(3ml)에 섞인 메틸 7-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노페녹시]티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트 (50mg, 0.11mmol)의 교반되는 혼탁액에, 0.4M LiOH/MeOH 용액 (10ml, 4.0mmol)을 부가했다. 혼합물을 7 시간 동안 50°C로 가열하고, 100ml의 물에 부었다. 1M HCl을 pH = 4가 될 때까지 부가했다. 수득된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서(*in vacuo*) 건조하여 7-[4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노페녹시]티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실릭 애시드를 밝은 회색 고체로서 제공했다. 수율: 40mg, 83%.

[0189]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 13.88 (br. s., 1H), 9.19 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.59 (m, 2H), 7.22 – 7.27 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 6.77 – 6.80 (m, 1H), 6.73 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H)

[0190]

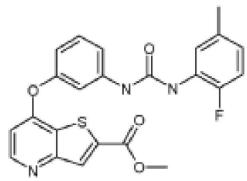
LR MS (ES-): 436 (M-H)

[0191]

화합물 F3

[0192]

메틸 7-[3-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노페녹시]티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트



[0193]

[0194] 는 화합물 F1과 유사한 절차를 이용하여 제조했다.

[0195]

^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.51 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 5.2, 2.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

[0196]

LR MS (ES $^+$): 452 (M H), 474 (M $+\text{Na}^+$)

[0197]

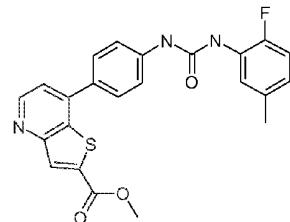
LR MS (ES $-$): 450 (M $-H$)

[0198]

화합물 F4

[0199]

메틸 7-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실레이트



[0200]

[0201] 8ml의 1,4-디옥산에 섞인 메틸 7-브로모티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실레이트 (68mg, 0.25mmol) 및 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레이 (102mg, 0.28mmol)의 혼합물에, PdCl₂(PPh₃)₂ (10mg, 0.014mmol) 및 1M Na₂CO₃ 수용액 (0.25ml, 0.5mmol)을 부가했다. 혼합물을 N₂하에 1 시간 동안 70°C로 가열하고, 실온으로 냉각하고 100ml의 물에 부었다. 갈색 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조하여 미정제 생성물을 제공하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피를 통해 2-3% MeOH/CHCl₃로 용리하여 정제하여 메틸 7-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실레이트를 밝은 황색 고체로서 제공했다. 수율: 30mg, 28%.

[0202]

^1H NMR (d₆-DMSO) δ : 9.38 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.60 – 8.06 (m, 6H), 7.06 – 7.19 (m, 1H), 6.82 (br. s., 1H), 3.93 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

[0203]

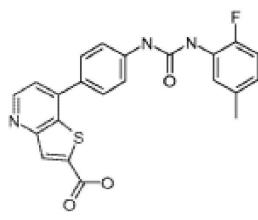
LR MS (ES $-$): 434 (M $-H$)

[0204]

화합물 F5

[0205]

7-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실릭 애시드



[0206]

[0207] THF/MeOH (5ml/5ml)에 섞인 메틸 7-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실레이트 (20mg, 0.046mmol)의 교반되는 용액에 1M NaOH (2.0ml, 2.0mmol)을 부가했다. 혼합물을 30분 동안 70°C로 가열하고, 실온으로 냉각하고 50ml의 물에 부었다. 1M HCl을 pH = 4가 될 때까지 부가하고 수득된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서(in vacuo) 건조하여 7-[4-({[(2-플루오로-5-메틸

페닐)아미노]카르보닐}아미노)페닐]티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실릭 애시드를 제공했다.

[0208] 수율: 20mg, 100%.

[0209] LR MS (ES-): 420 (M-H)

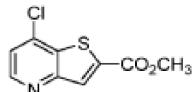
[0210] 7-클로로티에노[3,2-b]페리딘의 제조



[0211] [0212] 티에노[3,2-b]페리딘-7-올 (20 g, 0.132 mol)을 옥시염화인 (80.9 g, 0.528 mol)에 혼탁시키고 100°C에서 2시간 동안 교반했다. 용액을 실온으로 냉각하고 열음에 부었다. 수용액을 수산화나트륨으로 중화시키고 수득된 침전물을 여과하여 수집하고 물로 세척했다. 필터 케익을 디클로로메탄에 섞고 마그네슘 설페이트로 건조했다. 용액을 여과하고 여과액을 건조한 정도까지 농축하여 7-클로로티에노[3,2-b]페리딘을 갈색 액체로서 제공하고 이를 고진공하에 고체화하여 베이지색 고체를 제공했다. 수율: 20.4 g (91%);

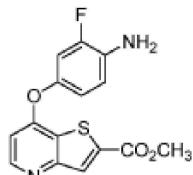
[0213] MS [M+H]⁺ 169.9; ¹HNMR (CDCl₃) δ: 8.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.3 (d, 1H) ppm.

[0214] 메틸 7-클로로티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실레이트의 제조



[0215] [0216] 7-클로로티에노[3,2-b]페리딘 (19.7 g, 0.116 mol)을 THF (400 mL)에 섞고 대략 -70°C로 냉각했다. n-부틸리튬 (1.6M, 80 mL, 0.128 mol)을 질소 대기하에 교반하면서 점진하여 부가했다. 용액을 -70°C에서 1시간 동안 교반하고 이때 순수(neat) 메틸 클로로포르메이트를 점진 부가를 통해 부가했다. 반응 혼합물을 서서히 실온으로 가온하고 주말 내내 교반했다. 반응 혼합물을 25 mL의 메탄올로 처리하고 이후 건조한 정도까지 농축하여 고동색 잔여물을 남겼다. 미정제 고체를 디클로로메탄에 섞고 1:1 헥산/에틸 아세테이트로 용리하여 실리카겔 컬럼을 통과시켰다. 생성물을 포함하는 분획물을 조합하고 농축하여 적색 고체를 제공했다. 9:1 헥산/디에틸 에테르로 불순물 분별용해(Trituration)하여 메틸 7-클로로티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실레이트를 여과 후 풍크색 고체로서 얻었다. 수율: 14.5 g (55%); MS [M+H]⁺ 227.9; ¹HNMR (CDCl₃) δ: 8.7 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.4 (d, 1H) ppm.

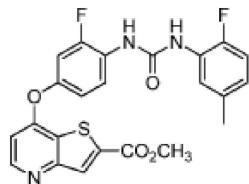
[0217] 메틸 7-(4-아미노-3-플루오로페녹시)티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실레이트의 제조



[0218] [0219] 메틸 7-클로로티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실레이트 (5 g, 0.022 mol) 및 4-아미노-3-플루오로페놀 (3.3 g, 0.026 mol)를 세슘 카르보네이트 (14.8 g, 0.045 mol), 에틸-2-사이클로헥사논 카르복실레이트 (0.73 g, 0.004 mol), 및 코페 (I) 클로라이드 (0.22 g, 0.002 mol)를 포함하는 등근 바닥 플라스크에 부가했다. 혼합물을 DMSO (250 mL)로 희석하고 질소 대기하에 2시간 동안 70°C에서 교반했다. 짙은 색의 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 격렬하게 흔들면서 에틸 아세테이트 (500 mL)/ 물 (1 L)에 부었다. 혼합물을 셀라이트(celite)를 통해 여과하고 여과액의 유기 부분을 분리하고 마그네슘 설페이트로 건조했다. 용액을 여과하고 여과액을 농축하여 보라색의 점성 액체를 제공했다. 미정제 생성물을 디클로로메탄에 섞고 1:1 헥산/에틸 아세테이트로 용리하여 실리카겔 컬럼을 통과시켰다. 생성물을 포함하는 분획물을 조합하고 농축하여 메틸 7-(4-아미노-3-플루오로페녹시)티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실레이트를 적색 고체로서 얻었다. 수율: 1.62 g (23%); MS [M+H]⁺ 319.1

[0220] 화합물 F9

[0221] 메틸 7-(3-플루오로-4-(3-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레이도)페녹시)티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실레이트

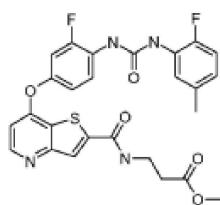


[0222]

[0223] 메틸 7-(4-아미노-3-플루오로페녹시)티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실레이트 (1.62 g, 5.1 mmol)를 55 mL의 에틸 아세테이트에 섞고 이후에 5 mL 에틸 아세테이트에 섞인 2-플루오로-5-메틸페닐 이소시아네이트 (0.85 g, 5.6 mmol)를 점액하여 부가했다. 용액을 밤새 실온에서 교반하여 연보라색 고체를 얻었다. 고체를 여과하여 수집하고 디에틸 에테르로 세척하여 메틸 7-(3-플루오로-4-(3-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레이도)페녹시)티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실레이트를 회백색 고체로서 제공했다. 수율: 1.75 g (73 %); MS $[M+H]^+$ 470.1; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.2 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.3 (t, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 2.1 (s, 3H) ppm.

[0224] 화합물 F10

[0225] 메틸 3-[({7-[3-플루오로-4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]티에노[3,2-b]페리딘-2-일}카르보닐)아미노]프로파노에이트



[0226]

[0227] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.10 (br. s., 1H), 9.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.96 (br. s., 1H), 8.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 7.06 – 7.16 (m, 2H), 6.74 – 6.84 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.48 – 3.55 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)

[0228]

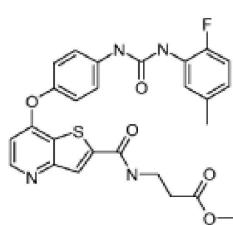
LR MS (ES+): 563 ($M+Na^+$)

[0229]

LR MS (ES-): 539 ($M-H$)

화합물 F11

[0231] 메틸 3-[({7-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]티에노[3,2-b]페리딘-2-일}카르보닐)아미노]프로파노에이트



[0232]

[0233] 무수 THF (10mL)에 섞인 7-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실릭 애시드 (120mg, 0.27mmol), HATU (122mg, 0.32mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (105mg, 0.81mmol)의 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 이후에 (R)-3-페롤리디놀 (56mg, 0.40mmol)을 부가했다. 혼합물을 60°C에서 30 분 동안 가열하고 교반한 뒤 100mL의 물에 부었다. 2M HCl을 pH = 4가 될 때 까지 점액하여 부가했다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 (*in vacuo*) 건조하여 메틸 3-[({7-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]티에노[3,2-b]페리딘-2-일}카르보닐)아미노]프로파노에이트를 백색 고체로서 제공했다. 수율: 128mg, 90%.

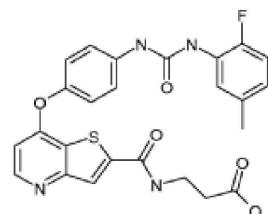
[0234] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.18 (s, 1H), 9.01 (t, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.47 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.95 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 11.0, 8.7 Hz, 1H), 6.78 (br. s., 1H), 6.69 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.46 – 3.55 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)

[0235] LR MS (ES+): 545 (M+Na⁺)

[0236] LR MS (ES-): 521 (M-H)

화합물 F6

[0238] 3-[({7-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]티에노[3,2-b]페리딘-2-일}카르보닐)아미노]프로파노익 애시드



[0239]

[0240] THF/MeOH 용매의 혼합물 (10m1/10m1)에 섞인 메틸 3-[({7-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]티에노[3,2-b]페리딘-2-일}카르보닐)아미노]프로파노에이트 (98mg, 0.19mmol)의 교반되는 용액에 2m1의 1M NaOH (2mmol) 용액을 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 100m1의 물에 부었다. 2M HCl을 pH = 4이 될 때까지 부가했다. 수득된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 (*in vacuo*) 건조하여

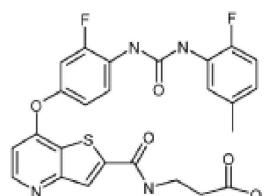
3-[({7-[4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]티에노[3,2-b]페리딘-2-일}카르보닐)아미노]프로파노익 애시드를 회백색 고체로서 제공했다. 수율: 90mg, 95%.

[0241] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.25 (br. s., 1H), 9.18 (s, 1H), 8.99 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.47 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 11.0, 8.4 Hz, 1H), 6.78 (br. s., 1H), 6.68 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.42 – 3.53 (m, 2H), 2.53 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)

[0242] LR MS (ES-): 507 (M-H)

화합물 F7

[0244] 3-[({7-[3-플루오로-4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]티에노[3,2-b]페리딘-2-일}카르보닐)아미노]프로파노익 애시드



[0245]

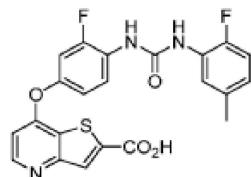
[0246] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.26 (br. s., 1H), 9.09 (br. s., 1H), 9.00 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 8.96 (br. s., 1H), 8.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.44 (m, 1H), 7.05 – 7.16 (m, 2H), 6.71 – 6.85 (m, 2H), 3.42 – 3.54 (m, 2H), 2.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)

[0247] LR MS (ES-): 525 (M-H)

화합물 F8

[0249] 7-[3-플루오로-4-({[(2-플루오로-5-메틸페닐)아미노]카르보닐}아미노)페녹시]티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복

실릭 애시드

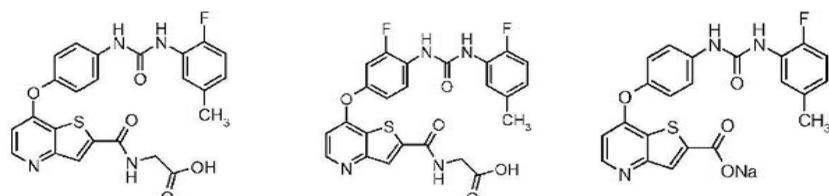


[0250]

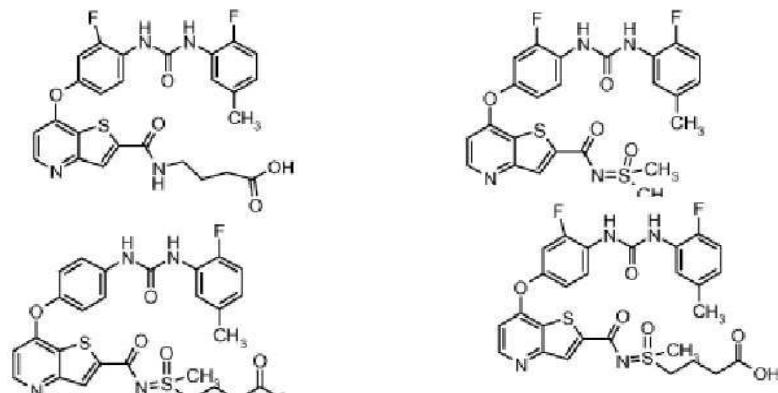
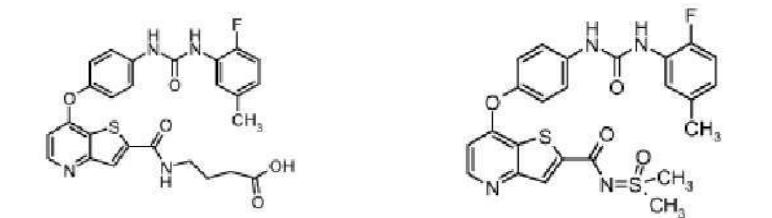
[0251] 메틸 7-(3-플루오로-4-(3-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레이도)페녹시)티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실레이트 (1.84 g, 3.92 mmol)를 100 mL THF에 섞고 이후에 1N 수산화나트륨 (4.8 mL, 4.8 mmol)을 점적하여 부가했다. 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 이때 추가적인 2.4 mL의 1N 수산화나트륨을 부가했다. 용액을 밤새 실온에서 교반하고 수득된 혼합물을 75 mL의 물로 희석한 뒤 1N HCl을 이용하여 산성화했다. 불용성 물질을 여과하여 분리하고 필터 케이크를 에틸 아세테이트에 혼탁시킨 뒤 몇 분간 교반한 후 여과했다. 필터 케이크를 여러 번 에틸 아세테이트로 세척하고 고진공하에 건조하여 7-[3-플루오로-4-((2-플루오로-5-메틸페닐)아미노)카르보닐]아미노)페녹시]티에노[3,2-b]페리딘-2-카르복실릭 애시드를 회백색 고체로서 제공했다. 수율: 1.6 g (90 %); MS $[M+H]^+$ 456.1; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 13.9 (bs, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.3 (t, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 2.1 (s, 3H) ppm.

[0252]

본 출원의 교시에 따라 만들어질 수 있는 다른 화합물은 다음을 포함한다:



[0253]



[0254]

4. 생물학적 검사

[0255]

본 발명의 화합물에 대한 생물학적 데이터가 하나 이상의 다음 분석을 사용하여 만들어졌다.

[0256]

시험관에서(in Vitro) VEGF 촉진된 Ca^{++} 신호

[0257]

자동화 FLIPR (형광계측 이미지화 플레이트 판독기, Fluorometric Imaging Plate Reader) 기술이 형광 염료로 딩된 내피 세포에서 VEGF 유도된 세포내 칼슘 수준 증가의 억제제의 선별을 위해 사용되었다. HUVEC (인간 제대 정맥 내피 세포, human umbilical vein endothelial cells) (Clonetics)를 96-웰 파이브로넥틴 코팅된

검은벽(black-walled) 플레이트에 37°C/5% CO₂에서 밤새 배양했다. 세포를 37°C에서 45분 동안 칼슘 표시자 Fluo-4로 로딩했다. 세포외 염료를 제거하기 위해 세포를 4 번 세척했다(오리지널 셀 워시, Labsystems). 검사 화합물을 100% DMSO에 복원하고 세포에 부가하여 0.1%의 최종 DMSO 농도를 제공했다. 선별을 위해, 세포를 검사 시약으로 30분 동안 단일 농도 (10 μ M)에서 또는 0.01 내지 10.0 μ M 범위의 농도에서 선-배양하고, VEGF 촉진 (5 ng/mL)했다. 냉각 CCD 카메라를 이용하여 모든 96 웰에서 동시에 516 nm에서 형광의 변화를 측정했다. 촉진되지 않은 샘플, 촉진된 샘플, 및 약물 처리된 샘플에 대해 최대-최소 형광 수준을 결정하여 데이터를 만들었다. 억제제의 부재에서 VEGF 촉진된 반응의 억제%로부터 검사 화합물에 대한 IC₅₀ 값을 계산했다.

[0259] VEGFR2 카이네이스 분석

인간 VEGF 수용체 (VEGFR-2)의 세포질 영역은 His 조작된 바콜로바이러스를 이용하여 곤충 세포를 감염시킨 후에 히스티딘-태깅된(tagged) 융합 단백질로서 발현된다. SDS-PAGE로 측정되는 균일성을 위해 His-VEGFR-2는 니켈 수지 크로마토그래피를 이용하여 정제했다. 카이네이스 분석을 10 mM (포스페이트 완충 식염수, Phosphate Buffered Saline, PBS), pH 7.2-7.4에 섞인 30 μ g의 폴리-Glu-Tyr (4:1)로 밤새 코팅한 96 웰 마이크로티터 플레이트에서 수행했다. 플레이트를 1% BSA를 이용하여 배양하고 이후 반응을 시작하기 전에 PBS로 네 번 세척했다. 반응을 카이네이스 완충액(50 mM 헤페스(Hepes) 완충액 pH 7.4, 20 mM MgCl₂, 0.1 mM MnCl₂ 및 0.2 mM Na₃ VO₄)에 섞인 3.6 μ M ATP를 함유하는 120 μ L 반응 부피에서 수행했다. 검사 화합물을 100% DMSO에 복원하고 반응물에 부가하여 5%의 최종 DMSO 농도를 제공했다. 0.5 ng의 정제 단백질을 부가하여 반응을 개시했다. 25°C에서 10분 동안 배양한 후에, 반응물을 0.05% Tween-20을 포함하는 PBS로 네 번 세척했다. 100 μ l의 단일클론 항-포스포타이로신 항체-페옥시레이스 결합체(conjugate)를 PBS-Tween-20에 1:10000로 희석하고 웰에 30분 동안 부가했다. PBS-Tween-20으로 네 번 세척한 후에, 우레아 과산화수소를 포함하는 100 μ l의 포스페이트-시트레이트 완충액에 섞인 0-페닐렌디아민 디하이드로클로라이드를 페옥시레이스에 대한 비색(colorimetric) 기질로서 웰에 7 분 동안 부가했다. 100 μ l의 2.5N H₂SO₄를 각각의 웰에 부가하여 반응을 종료시키고 마이크로플레이트 ELISA 판독기 세트를 이용하여 492 nm에서 판독했다. 화합물 억제에 대한 IC₅₀ 값은 공시험값(blank value)을 제거한 후의 광학 밀도(임의 단위) 대비 화합물 농도의 그래프로부터 직접 산출했다.

[0261] 기니 피그에서 VEGF-유도된 피부 일혈 (마일즈(Miles) 분석)

수컷 하틀리(Hartley) 기니 피그(300-600 g)를 이소플루오란으로 마취시키고, 두 무리로 나눈 뒤, 약물의 단일 투여량 또는 개별적인 비히클을 제공했다. 기니 피그는 표 3에서 달리 지시하지 않은 한 경구 투여되었다. 약물 처리가 끝나기 10분 전에, 기니 피그를 이소플루오란으로 마취시키고, PBS (EBD의 투여 Kg당 13-15 mg)에 섞인 0.5% 에반스 블루 염료(Evans blue dye, EBD)를 정맥내로 주사했다. 5분 후에, 100 μ l PBS에 섞인 100 ng rhVEGF₁₆₅ 및 단독 100 μ l PBS를 피내 주사로 삼중복으로 옆구리에 투여했다. 20 분 후에, 각 동물을 펜토졸(Pentosol)로 안락사시키고, 피내 주사 부위가 포함된 피부를 영상 분석을 위해 제거해냈다. PC에 연결된 아날로그 비디오 카메라를 이용하여, 각각의 광투시(trans-illuminated) 피부 샘플의 영상을 찍고, 각 주사 부위의 통합 광학 밀도를 ImagePro 4를 이용하여 측정했다. 각각의 피부 샘플에 대해, VEGF 부위의 평균 광학 밀도 및 PBS 부위의 평균 광학 밀도 간의 차이가 해당 동물에서 VEGF-유도된 EBD 일혈의 척도이다. 이들 측정 값을 연구군당 평균내어 각 실험 조건에 대한 평균 VEGF-유도된 EBD 일혈을 결정하고, 이후 군의 평균을 비교하여 비히클-처리된 대조에 비한 약물-처리군에서의 VEGF-유도된 EBD 일혈의 억제를 평가했다. 50% 억제 (ID₅₀)를 위해 필요한 투여량을 결정하기 위해, 마이크로소프트 엑셀 소프트웨어에 포함된 '최적합(best-fit)' 분석을 이용하여 억제 백분율 데이터를 경구 투여의 함수로 도시했다. 도시된 데이터를 이용하여 ID₅₀값을 시각적으로 확인했다(50% y 값으로부터의 수평선과 최적합선에서 x 축 (투여량)으로의 수직선의 교점에서).

[0263] 래트(Rat)에서 레이저-유도성 맥락막 각막혈관신생(CNV) (CNV 분석)

이 모델에서 CNV는 앞서 기재된 바와 같이 유도되고 정량되었다(Edelman and Castro. Exp. Eye Res. 2000; 71:523-533). 실험 0일에, 수컷 갈색 노르웨이 래트(200-300 g)를 100 mg/kg 케타민(Ketamine) 및 10 mg/kg 차일라진(Xylazine)으로 마취시키고, 동공을 1% 트로피카미드(Tropicamide)로 확장시켰다. 코히런트 노부스 아르곤 레이저(Coherent Novus Argon Laser)의 블루-그린 설정을 이용하여, 3가지 레이저 화상(90 mW를 0.1초 동안; 100 μ m 지름)을 각각의 눈에 시신경유두를 둘러싼 망막 혈관 사이로 가했다. 래트는 지정된 비히클에

섞인 검사 화합물로 하루에 한 번 경구 투여되었다.

[0265] 실험 10일에, 래트를 100% CO₂로 희생시키고, 혈관을 10 mg/ml FITC-렉스트란 (MW 2 x 10⁶)을 이용하여 혈관 판류하여 라벨링(labeling)했다. 스팟 디지털 카메라 및 PC에 연결된 표면형광(epifluorescence) 현미경을 이용하여(20 x), 영상을 각 눈의 RPE-맥락막-공막의 플랫 마운트(flat mount)로부터 얻었고, 각각의 레이저 병소 내의 초파형광(hyperfluorescent) 신생혈관이 위치하는 부위를 ImagePro 4 소프트웨어를 이용하여 측정했다.

[0266] 50% 억제 (ID₅₀)를 위해 필요한 투여량을 결정하기 위해, 마이크로소프트 엑셀 소프트웨어에 포함된 '최적합(best-fit)' 분석을 이용하여 억제 백분율 데이터를 경구 투여의 함수로 도시했다. 도시된 데이터를 이용하여 ID₅₀값을 시작적으로 확인했다(50% y 값으로부터의 수평선과 최적합선에서 x 축 (투여량)으로의 수직선의 교점에서).

토끼 눈 VEGF 투과성 모델

[0268] 사용된 분석은 Jeffrey Edelman, 등의 Exp. Eye. Res. 80(2005), Pg 249-258에 상세하게 기재되었다.

시험관에서(in Vitro) PDGF 촉진된 Ca²⁺ 신호

[0270] 자동화 FLIPR (형광계측 이미지화 플레이트 관독기) 기술이 형광 염료 로딩된 내피 세포에서 PDGF 유도된 세포내 칼슘 수준 증가의 억제제의 선별을 위해 사용되었다. NHDF-Ad (일반 인간 피부 섬유아세포, Normal human dermal fibroblasts) (Lonza)를 384-웰 파이브로네틴 코팅된 검은벽(black-walled) 플레이트에 37°C/5% CO₂에서 밤새 배양했다. 세포를 37°C에서 45분 동안 칼슘 표시자 Fluo-4로 로딩했다. 세포외 염료를 제거하기 위해 세포를 4 번 세척했다 (ELx405-CW, Bio-Tek). 검사 화합물을 100% DMSO에 복원하고 세포에 부가하여 0.1%의 최종 DMSO 농도를 제공했다. 선별을 위해, 세포를 검사 시약으로 30분 동안 단일 농도 (10 μM)에서 또는 0.001nM 내지 10 μM 범위의 농도에서 선-배양하고, 이어서 PDGF 촉진 (10 ng/mL)했다. 냉각 CCD 카메라를 이용하여 모든 384 웰에서 동시에 515 nm에서 형광의 변화를 측정했다. 촉진되지 않은 샘플, 촉진된 샘플, 및 약물 처리된 샘플에 대해 최대-최소 형광 수준을 결정하여 데이터를 만들었다. 억제제의 부재에서 PDGF 촉진된 반응의 억제%로부터 검사 화합물에 대한 IC₅₀ 값을 계산했다.

표 2

본 발명의 화합물의 생물학적 활성

화합물	세포 VEGFR2 IC ₅₀ (nM)	효소 VEGFR2 IC ₅₀ (nM)	효소 VEGFR1 IC ₅₀ (nM)	생체내(in vivo) 토끼 눈 VEGF 투과성
F1	2	18		
F2	29	20	16	효과적
F3	35	21		
F4	10 ⁴	10 ⁴		
F5	10 ⁴	10 ⁴		
F6		11		
F7		10		
F8		11		