



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0098581
(43) 공개일자 2008년11월11일

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)
A01N 43/38 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7013862

(22) 출원일자 2008년06월09일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년06월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/060537

국제출원일자 2007년01월14일

(87) 국제공개번호 WO 2007/084875

국제공개일자 2007년07월26일

(30) 우선권주장

11/647,823 2006년12월30일 미국(US)

60/759,601 2006년01월17일 미국(US)

(71) 출원인

챈, 구오싱, 폴

미국, 캘리포니아 91324, 놀스리지, 스트 238, 레
세다 블르버드 9135

(72) 발명자

챈, 구오싱, 폴

미국, 캘리포니아 91324, 놀스리지, 스트 238, 레
세다 블르버드 9135

(74) 대리인

허용록

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 스피로 화합물들과 그 사용 방법들

(57) 요 약

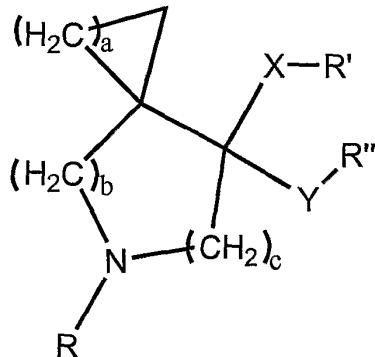
본 발명은 식 (I)의 스피로 화합물들, 그 제제 공정들, 상기 화합물들을 활성 성분으로 포함하는 약학 조성물들, 암과 같은 질병 상태를 단백질 티로신 키나아제류, 특히 상피세포 성장 인자(EGF)과 혈관 상피세포 성장 인자(VEGF)와 관련된 치료 방법 및 약제류로서 그 사용 방법 및 인간과 같은 항온 동물류에서 티로신 키나아제 감소 효과의 억제 생성에 사용할 목적의 약제류 제조에서의 사용 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 스피로 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



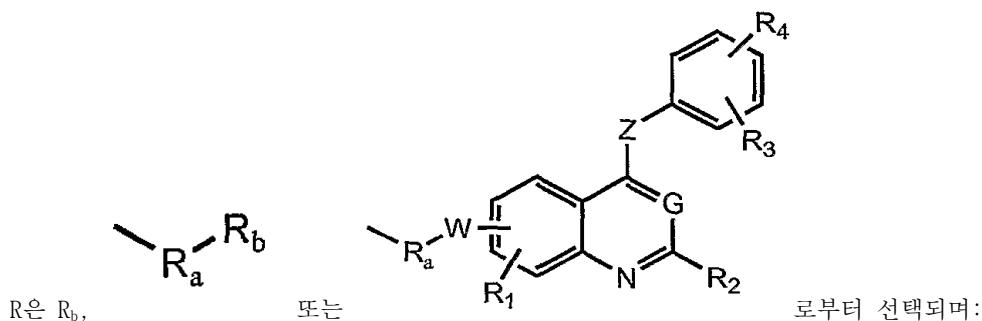
상기 식에서,

a는 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

b와 c는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

X 및 Y는, (i) X와 Y가 결합하여 산소 또는 메틸렌이 되거나, (ii) X는 수소이고, Y는 수소이거나, 또는 (iii) X가 수소이고, Y는 히드록시 또는 그의 광학이성질체인 경우; R'와 R''은 존재하지 않으며;

X 및 Y는, (iv) X는 수소이고, Y는 O, S 또는 그의 광학이성질체 위치이거나, (v) X와 Y는 모두 O 또는 S이거나, 또는 (vi) X는 O이고 Y는 S인 경우; R'와 R''는 각각 독립적으로 할로제노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 저급 알킬히드록시이며; 선택적으로 R'와 R''는 결합하여 X, Y 및 상기 스피로 탄소와 함께 5 내지 7원 고리를 형성하며, 상기 고리는 최대 3 개의 치환체들에 의하여 독립적으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;



상기 식에서,

R_a는 저급 알킬레닐, 저급 알켄레닐(alkenlenyl) 또는 저급 알킨레닐(alkynlenyl)이며;

R_b는 할로겐, 히드록시, 메탄설포네이트(methanesulfonate), 톨루엔설포네이트, 아릴 또는 헤테로사이클릴이며;

W는 O, S, -NR_c 또는 -CHR_c이며;

G는 N, -C-CN 또는 -CR_c이며;

Z는 O, S, -NR_d 또는 -CHR_d이며;

R_c는 H 또는 저급 알킬이며;

R_d 는 H, 저급 알킬, 아미노 또는 알킬아미노이며;

R_1 , R_3 와 R_4 는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 할로게노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시알콕시, 저급 알케닐 또는 저급 알키닐로부터 선택되며;

R_2 는 H, 할로겐, 할로게노-저급 알킬 또는 저급 알킬이다.

청구항 2

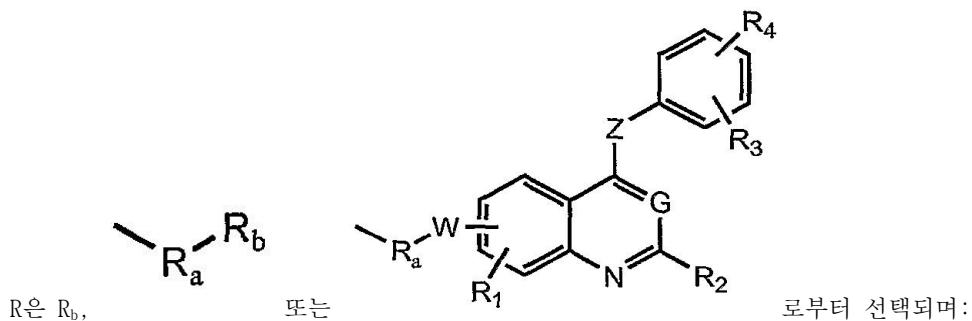
청구항 1에 있어서,

a는 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

b와 c는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

X 및 Y는, (i) X는 Y와 결합하여 산소 또는 메틸렌이 되거나, (ii) X는 수소이고, Y는 수소이거나, 또는 (iii) X가 수소이고, Y는 히드록시 또는 그의 광학이성질체인 경우; R' 와 R'' 은 존재하지 않으며; 이러한 모이어티들은 히드록시와 그 광학 이성질체들뿐만 아니라 케톤, 메틸렌으로부터 선택되며;

X 및 Y는, (iv) X는 수소이고, Y는 O, S 또는 그의 광학이성질체 위치이거나, (v) X와 Y는 모두 O 또는 S이거나, 또는 (vi) X는 O이고 Y는 S인 경우; R' 와 R'' 은 각각 독립적으로 할로게노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 저급 알킬히드록시이며; 선택적으로 R' 와 R'' 는 결합하여 X, Y 및 상기 스피로 탄소와 함께 5 내지 7원 고리를 형성하며, 상기 고리는 최대 3 개의 치환체들에 의하여 독립적으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;



상기 식에서,

R_a 는 저급 알킬레닐, 저급 알켄레닐 또는 저급 알킨레닐이며;

R_b 는 할로겐, 히드록시, 메탄설포네이트, 톨루엔설포네이트, 아릴 또는 헤테로사이클릴이며;

W는 O, S, $-NR_c$ 또는 $-CHR_c$ 이며;

G는 N, $-C-CN$ 또는 $-CR_c$ 이며;

Z는 O, S, $-NR_d$ 또는 $-CHR_d$ 이며;

R_c 는 H 또는 저급 알킬이며;

R_d 는 H, 저급 알킬, 아미노 또는 알킬아미노이며;

R_1 , R_3 와 R_4 는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 할로게노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시알콕시, 저급 알케닐 또는 저급 알키닐로부터 선택되며;

R_2 는 H, 할로겐, 할로게노-저급 알킬 또는 저급 알킬인,

화학식 I의 스피로 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

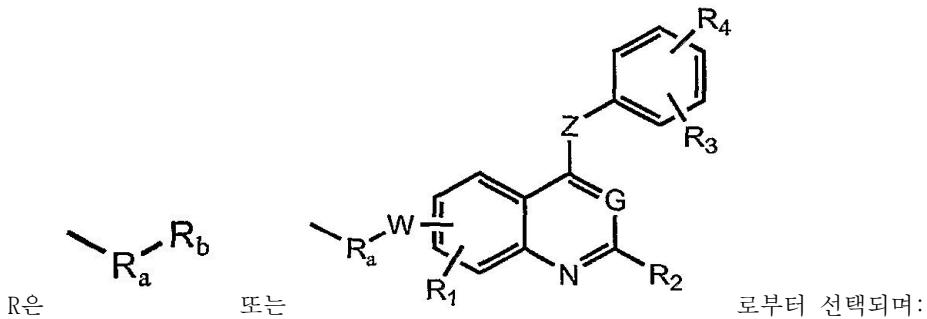
청구항 1에 있어서,

a는 1이며;

b와 c는 각각 독립적으로 1이며;

X 및 Y는, (i) X는 Y와 결합하여 산소 또는 메틸렌이 되거나, (ii) X는 수소이고, Y는 수소이거나, 또는 (iii) X가 수소이고, Y는 히드록시 또는 그의 광학이성질체인 경우; R'와 R''은 존재하지 않으며; 이러한 모이어티들은 히드록시와 그의 광학이성질체들뿐만 아니라 케톤, 메틸렌으로부터 선택되며;

X 및 Y는, (iv) X는 수소이고, Y는 O, S 또는 그의 광학이성질체 위치이거나, (v) X와 Y는 모두 O 또는 S이거나, 또는 (vi) X는 O이고 Y는 S인 경우; R'와 R''는 각각 독립적으로 할로제노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 저급 알킬히드록시이며; 선택적으로 R'와 R''는 결합하여 X, Y 및 상기 스피로 탄소와 함께 5 내지 7원 고리를 형성하며, 상기 고리는 최대 3 개의 치환체들에 의하여 독립적으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;



상기 식에서,

R_a는 저급 알킬레닐이며;

R_b는 할로겐 또는 히드록시이며;

W는 O, S, -NR_c 또는 -CHR_c이며;

G는 N, -C-CN 또는 -CR_c이며;

Z는 O, S, -NR_d 또는 -CHR_d이며;

R_c는 H, 저급 알킬이며;

R_d는 H, 저급 알킬, 아미노 또는 알킬아미노이며;

R₁, R₃와 R₄는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 할로제노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시알콕시, 저급 알케닐 또는 저급 알키닐로부터 선택되며;

R₂는 H, 할로겐, 할로제노-저급 알킬 또는 저급 알킬로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

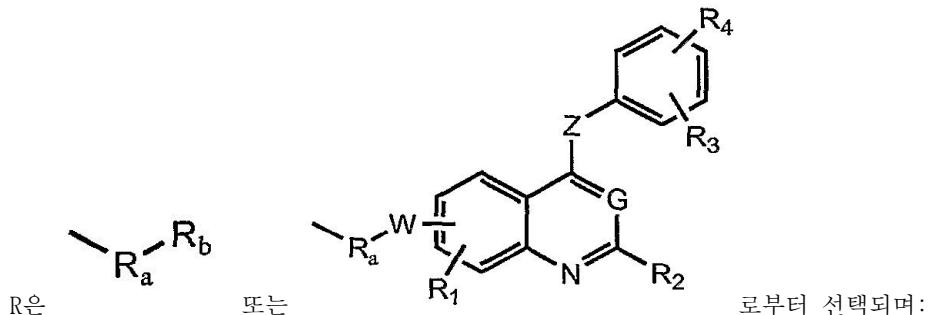
청구항 1에 있어서,

a는 1이며;

b와 c는 각각 독립적으로 1이며;

X와 Y가 (i) X는 Y와 결합하여 산소 또는 메틸렌이 되거나, (ii) X는 수소이고, Y는 수소이거나, 또는 (iii) X가 수소이고, Y는 히드록시 또는 그의 광학이성질체인 경우; R'와 R''은 존재하지 않으며; 이러한 모이어티들은 히드록시와 그의 광학이성질체들뿐만 아니라 케톤, 메틸렌으로부터 선택되며;

X와 Y가 (iv) X는 수소이고, Y는 O, S 또는 그의 광학이성질체 위치이거나, (v) X와 Y는 모두 O 또는 S이거나, 또는 (vi) X는 O이고 Y는 S인 경우; R'와 R''는 각각 독립적으로 할로게노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 저급 알킬히드록시이며; 선택적으로 R'와 R''는 결합하여 X, Y 및 상기 스피로 탄소와 함께 5 내지 7 원 고리를 형성하며, 상기 고리는 최대 3 개의 치환체들에 의하여 독립적으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;



상기 식에서,

R_a는 저급 알킬레닐이며;

R_b는 할로겐 또는 히드록시이며;

W는 O이며;

G는 N이며;

Z는 O, S, -NR_d 또는 -CHR_d로부터 선택되며;

R_d는 H, 저급 알킬, 아미노 또는 알킬아미노로부터 선택되며;

R₁, R₃와 R₄는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 할로게노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시알콕시, 저급 알케닐 또는 저급 알키닐로부터 선택되며;

R₂는 H, 할로겐, 할로게노-저급 알킬 또는 저급 알킬로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

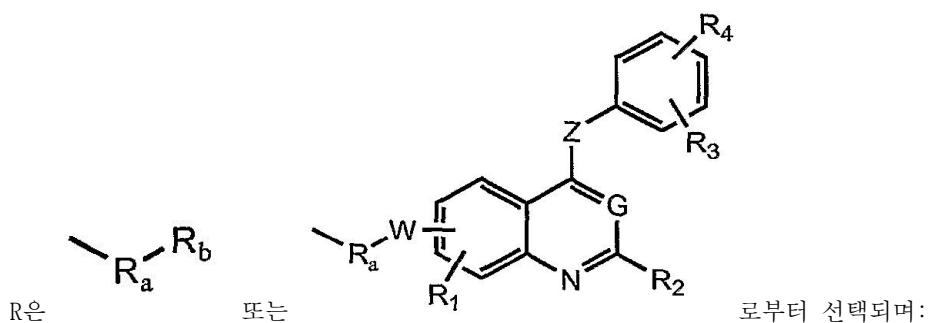
청구항 1에 있어서,

a는 1이며;

b와 c는 각각 독립적으로 1이며;

X와 Y가 (i) X는 Y와 결합하여 산소 또는 메틸렌이 되거나, (ii) X는 수소이고, Y는 수소이거나, 또는 (iii) X가 수소이고, Y는 히드록시 또는 그의 광학이성질체인 경우; R'와 R''은 존재하지 않으며; 이러한 모이어티들은 히드록시와 그의 광학이성질체들뿐만 아니라 케톤, 메틸렌으로부터 선택되며;

X와 Y가 (iv) X는 수소이고, Y는 O, S 또는 그의 광학이성질체 위치이거나, (v) X와 Y는 모두 O 또는 S이거나, 또는 (vi) X는 O이고 Y는 S인 경우; R'와 R''는 각각 독립적으로 할로게노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 저급 알킬히드록시이며; 선택적으로 R'와 R''는 결합하여 X, Y 및 상기 스피로 탄소와 함께 5 내지 7 원 고리를 형성하며, 상기 고리는 최대 3 개의 치환체들에 의하여 독립적으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;



상기 식에서,

R_a 는 저급 알킬레닐이며;

R_b 는 할로겐 또는 히드록시이며;

W는 0이며;

G 는 N 이며;

Z 는 $-NR_d$ 이며;

R_d 는 H^∞ 이며;

R_1 , R_3 와 R_4 는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 할로케노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시알콕시, 저급 알케닐 또는 저급 알키닐로부터 선택되며;

R_2 는 H, 할로겐, 할로게노-저급 알킬 또는 저급 알킬로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

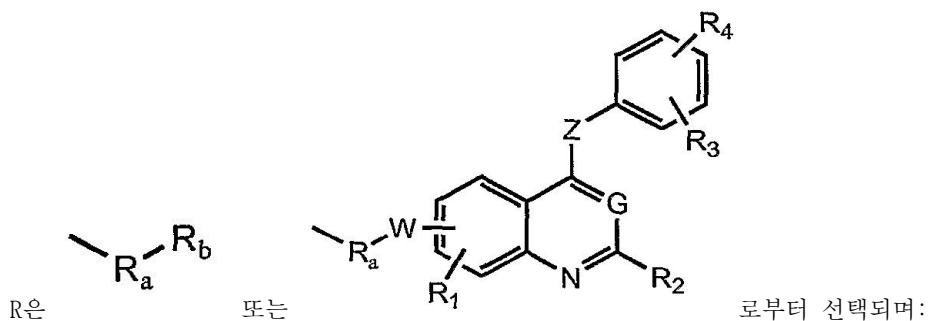
청구항 1에 있어서,

a는 1이며;

b와 c는 각각 독립적으로 1이며;

X 및 Y는, (i) X는 Y와 결합하여 산소 또는 메틸렌이 되거나, (ii) X는 수소이고, Y는 수소이거나, 또는 (iii) X가 수소이고, Y는 히드록시 또는 그의 광학이성질체인 경우; R' 와 R'' 은 존재하지 않으며; 이러한 모이어티들은 히드록시와 그의 광학이성질체들뿐만 아니라 케톤, 메틸렌으로부터 선택되며;

X 및 Y는, (iv) X는 수소이고, Y는 0, S 또는 그의 광학이성질체 위치이거나, (v) X와 Y는 모두 0 또는 S이거나, 또는 (vi) X는 0이고 Y는 S인 경우; R'와 R''는 각각 독립적으로 할로게노-저금 알킬, 저금 알킬, 저금 알콕시, 히드록시, 저금 알킬히드록시이며; 선택적으로 R'와 R''는 결합하여 X, Y 및 상기 스피로 탄소와 함께 5 내지 7원 고리를 형성하며, 상기 고리는, 저금 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴로 치환되지 않거나 치환될 수 있는, 알콕시나 그의 광학이성질체들 및 알킬 또는 사이클릭 케탈, 티오케탈, 티옥소란으로부터 선택된다;



상기 식에서,

R_a 는 저급 알킬레닐이며;

R_b 는 할로겐 또는 히드록시이며;

W 는 0이며;

G 는 N이며;

Z 는 $-NR_dO]$ 이며;

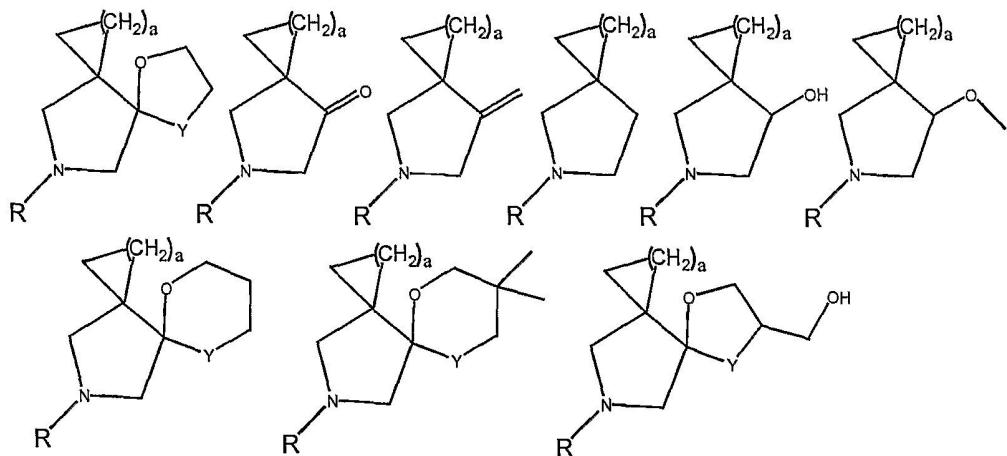
R_1 , R_3 와 R_4 는 각각 독립적으로 할로겐, 저급 알킬 또는 저급 알콕시이며;

R_2 는 H 또는 플루오린인 것

을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

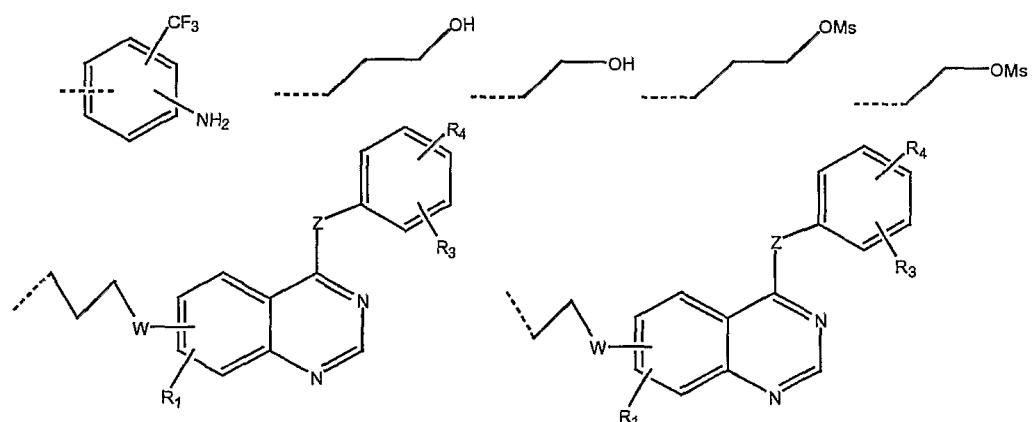
청구항 7

청구항 1에 있어서,



상기 식에서, a 는 1, 2 또는 3이며; Y 는 0 또는 S이며;

R 은 하기로부터 선택된다:



상기 식에서,

-----는 치환 위치를 나타내며;

W 는 0이며;

Z 는 NH 또는 O이며;

R_1 은 $-OMe$ 이며;

R_3 은 2-F, 4-F 또는 2,4-디-플루오로(Di-Fluoro)이며;

R_4 는 3-Cl 또는 4-Br인

것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

청구항 1에 있어서,

10-(2-히드록시에틸)-5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸,

10-(3-히드록시프로필)-5,8-Dioxa-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸,

5-(2-히드록시에틸)-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온,

5-(3-히드록시프로필)-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온,

5-(2-히드록시에틸)-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온,

5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온,

2-(5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)에탄온,

3-(5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)프로판-1-온,

5-벤질-7-메톡시-5-아자스피로[2.4]헵탄,

7-메톡시-5-아자스피로[2.4]헵탄,

10-벤질-5,8-옥사티올란-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸,

5,8-옥사티올란-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸,

5,9-디옥사-11-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸,

5,9-디옥사-7,7-디메틸-11-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸,

11-(2-히드록시에틸)-5,9-디옥사-11-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸,

11-(2-히드록시에틸)-5,9-디옥사-7,7-디메틸-11-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸,

10-(3-아미노-5-트리플루오로-페닐)-5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸,

5-(3-아미노-5-트리플루오로-페닐)-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온,

5-(3-아미노-5-트리플루오로-페닐)-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온,

5-벤질-7-메틸렌-5-아자스피로[2.4]헵탄,

7-메틸렌-5-아자스피로[2.4]헵탄,

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)프로폭시]퀴나졸린-4-아민,

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민,

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온)프로폭시]퀴나졸린-4-아민,

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온)프로폭시]퀴나졸린-4-아민,

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온)에톡시]퀴나졸린-4-아민,

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온)에톡시]퀴나졸린-4-아민,

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(7-메톡시-5-아자스피로[2.4]헵탄)프로폭시]퀴나졸린-4-아민,
 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(7-메톡시-5-아자스피로[2.4]헵탄)에톡시]퀴나졸린-4-아민,
 N-(3-에티닐페닐)-7-메톡시-6-[2-(5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민,
 N-(3-에티닐페닐)-7-메톡시-6-[2-(5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온)에톡시]퀴나졸린-4-아민,
 N-(3-에티닐페닐)-7-메톡시-6-[2-(5-아자스피로[2.4]헵탄-7-올)에톡시]퀴나졸린-4-아민,
 N-(3-트리플루오로메틸페닐)-7-메톡시-6-[2-(5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민,
 N-(3-브로모페닐)-7-메톡시-6-[2-(5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민,
 N-(3,4-디클로로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민,
 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(5,8-옥사티올란-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)프로폭시]퀴나졸린-4-아민,
 N-(2-플루오로-4-브로모페닐)-6-메톡시-7-[3-(5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)프로폭시]퀴나졸린-4-아민,
 N-(2-플루오로-4-브로모페닐)-6-메톡시-7-[2-(5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민,
 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5,8-옥사티올란-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민,
 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5,9-디옥사-11-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민,
 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5,9-디옥사-7,7-디메틸-11-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민,
 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(5,9-디옥사-11-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸)프로폭시]퀴나졸린-4-아민,
 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(5,9-디옥사-7,7-디메틸-11-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸)프로폭시]퀴나졸린-4-아민,
 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(5-아자스피로[2.4]헵탄)프로폭시]퀴나졸린-4-아민, 및
 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5-아자스피로[2.4]헵탄)에톡시]퀴나졸린-4-아민으로 구성된 군으로부터 선택되는 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물의 수화물 또는 용매화물을 활성성분으로, 그리고 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

명세서

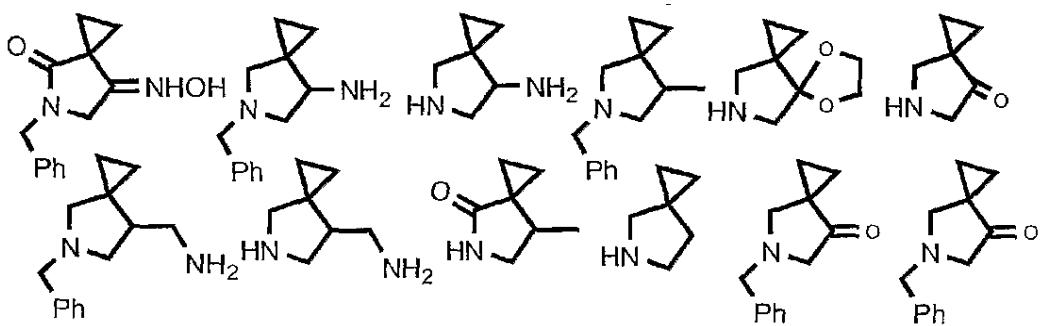
기술 분야

- <1> 본 출원은 2006년 1월 17일에 제출된 미합중국 가출원 60/759,601과 2006년 12월 30일에 제출된 미합중국 정규출원 11/647,823에 기초한 우선권을 주장한다.
- <2> 본 발명은 스피로 화합물들, 그 제제 공정들, 상기 화합물들을 활성 성분으로 포함하는 약학 조성물들, 암과 같은 질병 상태를 단백질 티로신 키나아제류, 특히 상피세포 성장 인자(EGF)과 혈관 상피세포 성장 인자(VEGF)와 관련된 치료 방법 및 약제류로서 그 사용 방법 및 인간과 같은 항온 동물류에서 티로신 키나아제 감소 효과의 억제 생성에 사용할 목적의 약제류 제조에서의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- <3> 단백질 티로신 키나아제류는 세포 조절의 중심적인 역할을 하는 것으로 인식되어 왔다. 이들은 면역, 내분비, 신경계 생리학 및 병리학에 관련되어 있으며, 수많은 암의 전개에서 중요하다고 여겨진다. 단백질 티로신 키나아제류는 막관통 수용체(transmembrane receptor) 키나아제류와 비수용체(nonreceptor) 티로신 키나아제류로도 알려진 가용성 세포질 효소류 양쪽 모두를 포함하는 다양하면서도 급속히 확장하는 단백질의 상과(superfamily)를 대표한다.
- <4> 수용체 티로신 키나아제류는 세포막까지 이르며, 상피 성장 인자(EGF)와 같은 성장 인자들에 대한 세포외 결합 영역과 키나아제로 작용하여 단백질들에서 티로신 아미노산류를 인산화시켜 세포 증식에 영향을 주는 세포간 부분을 가지는 크기가 큰 효소류이다. 티로신 키나아제 활성을 가진 상피세포 성장 인자 수용체(EGFR)는 돌연변이 되고/되거나 뇌, 폐, 편평 세포(squamous cell), 방광, 위, 유방, 머리와 목, 식도, 부인성(gynecological) 및 갑상선 종양과 같은 수많은 인간 암세포들 내에서 과다 발현한다고도 알려져 있다. EGFR은 EGFR, HER2(인간 EGF-관련 수용체), HER3 및 HER4라고 불리는 밀접하게 관련된 4 가지 수용체들로 구성된 수용체 티로신 키나아제 과의 전형적인 구성요소이다(Pinkas-Ramaski R, Eilam R, Ahoy I, Levkowitz G, Lonai P, Yarden Y. Differential expression of NDF/neuregulin receptors ErbB-3 and ErbB-4 and involvement in inhibition of neuronal differentiation. *Oncogene* 1997; 15:2803-2815). 이러한 막관통 수용체들 모두 다운스트림 신호 분자들(downstream signaling molecules) 상에서뿐만 아니라 수용체 그 자체 상에서 티로신 잔기들을 변형시키는 고유의 키나아제 활성을 포함한다. 성장 인자들의 EGF 과의 구성요소들이 수용체와 결합하는 경우에 이러한 키나아제 활성이 자극된다. 리간드-유도 EGFR 활성화는 유전자 발현을 활성화시키고 세포 주기 진행 또는 분화와 같은 세포 반응을 유도하는 신호 캐스케이드를 촉발시킨다. 이러한 고도로 조절된 신호 경로의 이상 활성화(aberrant activation)는 세포 증식 향상, 세포자살로부터의 보호, 종양 세포 침입 및 전이를 포함하는 수많은 종양형성 과정들에 기여하는 것으로 믿어진다(Huang SM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rational and preliminary clinical results. *Invest New Drugs* 1999; 17:259-269).
- <5> 각각의 수용체는 3 개 영역 즉, 세포외 리간드-결합 영역, 막관통 영역 및 세포간 티로신 키나아제 영역으로 구성된다. 활성 수용체는 동일한 수용체 쌍들(동종 이합체반응) 또는 상이한 수용체 쌍들(이종 이합체반응)을 조합하여 형성될 수 있는 이량체이다. EGFR은 두 가지 주요 리간드들인 상피세포 성장 인자(EGF)와 변형 성장 인자(TGF)를 가지고 있다. 한 개 리간드의 결합이 일어난 후에, 수용체는 이합체 반응하여 세포간 티로신 키나아제의 활성화가 일어나게 된다. 이는 세포간 신호 공정의 캐스케이드를 촉발하는 수많은 인산화 사건들(events)을 개시하게 된다.
- <6> 따라서, 수용체 티로신 키나아제류의 억제제들은 포유류 암 세포들의 성장의 선택적 억제제로서 유용하다는 것을 인식하게 되었다.
- <7> 정상적인 혈관형성은 배아 발달, 상처 치유 및 여성 생식 기능의 몇몇 구성요소들을 포함한 다양한 과정들에서 중요한 역할을 한다. 바람직하지 않거나 병든 혈관형성은 당뇨성 망막병증, 건선, 암, 류마티스성 관절염, 죽종을 포함하는 질병 상태와 관련되어 있다. 종양 혈관형성, 새로운 혈관 형성 및 그 투과성은 적어도 2 가지의 상이한 수용체들인 VEGF-R1(fms-유사 티로신 키나아제, Flt-1)과 VEGF-R2(키나아제 영역 구역(kinase domain region), KDR/태아 간 키나아제-1, Flk-1)을 통하여 작용하는 (종양-유도성) 혈관 상피세포 성장 인자(VEGF)에 의하여 주로 조절된다. VEGF KDR 수용체는 혈관 상피세포들에 대단히 특이적이다(Farrara et al. *Endocr. Rev.* 1992, 13, 18; Neufeld et al. *FASEB J.* 1999, 13, 9를 참조).
- <8> VEGF는 수용체 단백질 티로신 키나아제류의 다른 종류이다. 수많은 인간 종양들 중에서 특히 신경아교종(glioma)과 암종(carcinoma)류는 높은 수준의 VEGF와 그 수용체들을 발현시킨다. 이로 인하여 종양 세포들이 방출시킨 VEGF는 모세혈관들의 성장과 종양 상피세포의 증식을 주변분비(paracrine) 방식으로 자극하며, 혈액 공급의 개선을 통하여 종양 성장을 가속한다는 가설에 이르게 되었다.
- <9> 하기에 기재된 식 I의 스피로 화합물들은 유리한 약학적 특성을 가지며, 예를 들어, EGFR과 VEGFR 티로신 키나아제류의 활성, c-카트, PDGF, FGF, SRC 등과 같은 다른 수용체 티로신 키나아제류의 활성과 같은 티로신 키나아제류의 활성을 억제하는 것으로 알려져 있다.
- <10> 본 발명의 스피로 화합물들과 구조적으로 유사한 스피로 화합물들의 예가 하기의 문헌에 개시되어 있다: W09510519, W09639407, W00153273, W003014108, W020026073167, JP05221947, JP2004099609, EP0341493,

EP0357047, EP0623585, EP611137, 3344(1994), Tetrahedron Letter, 41, 8173-8176, JACS, 119, 7615-7616 및 Heterocycles, 52, 595-598이며, 하기는 그 구조들이다:



<11>

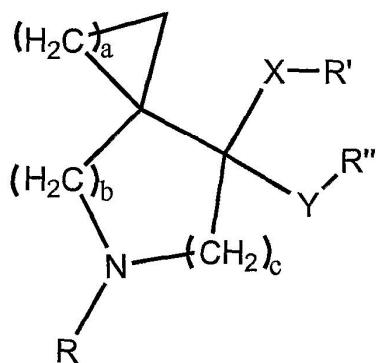
<12> 본 발명의 쿠나졸린(quinazoline) 유도체들과 구조적으로 유사한 쿠나졸린 유도체들의 비-스피로 화합물들이 하기의 특허 출원들에 개시되어 있다: EP0357047, EP 0566226, EP 0602851, EP 0635507, EP 0635498, EP 0520722, W09633980, W09738983, W09738994, W00047212, W00121596, W00132651 및 W0022092577.

발명의 상세한 설명

<13>

본 발명은 하기 화학식 I의 스피로 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 I



<14>

<15> 상기 식에서,

<16>

a는 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

<17>

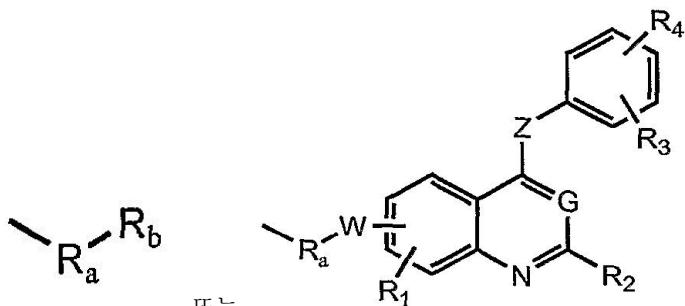
b와 c는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

<18>

X 및 Y는, (i) X와 Y가 결합하여 산소 또는 메틸렌이 되거나, (ii) X는 수소이고, Y는 수소이거나, 또는 (iii) X가 수소이고, Y는 히드록시 또는 그 광학 이성질체인 경우; R'와 R''은 존재하지 않으며;

<19>

X 및 Y는, (iv) X는 수소이고, Y는 O, S 또는 그의 광학이성질체 위치이거나, (v) X와 Y는 모두 O 또는 S이거나, 또는 (vi) X는 O이고 Y는 S인 경우; R'와 R''는 각각 독립적으로 할로게노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 저급 알킬히드록시이며; 선택적으로 R'와 R''는 결합하여 X, Y 및 상기 스피로 탄소와 함께 5 내지 7원 고리를 형성하며, 상기 고리는 최대 3 개의 치환체들에 의하여 독립적으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고;



<20> R은 H, R_b, 또는 R_a로부터 선택되며:

<21> 상기 식에서,

<22> R_a는 저급 알킬레닐, 저급 알켄레닐(alkenlenyl) 또는 저급 알킨레닐(alkynlenyl)이며;

<23> R_b는 할로겐, 히드록시, 메탄설포네이트(methanesulfonate), 툴루엔설포네이트, 아릴 또는 헤테로사이클릴이며;

<24> W는 O, S, -NR_c 또는 -CHR_c이며;

<25> G는 N, -C-CN 또는 -CR_c이며;

<26> Z는 O, S, -NR_d 또는 -CHR_d이며;

<27> R_c는 H 또는 저급 알킬이며;

<28> R_d는 H, 저급 알킬, 아미노 또는 알킬아미노이며;

<29> R₁, R₃와 R₄는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 할로게노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시알콕시, 저급 알케닐 또는 저급 알키닐로부터 선택되며;

<30> R₂는 H, 할로겐, 할로게노-저급 알킬 또는 저급 알킬이다.

실시예

<31> 본 발명은 단백질 티로신 키나아제류, 특히 EGFR과 VEGFR 티로신 키나아제류를 억제할 수 있는 신규한 화합물들 및 종양성이나 증식성이나 염증성 질병들 또는 티로신 키나아제류를 필요로 하는 포유류 내에서 과량이나 부적절한 티로신 키나아제류에 의해 발생되는 모든 이식 장애의 치료에서 티로신 키나아제류의 억제를 위한 이러한 화합물들의 사용 방법들에 관한 것이다.

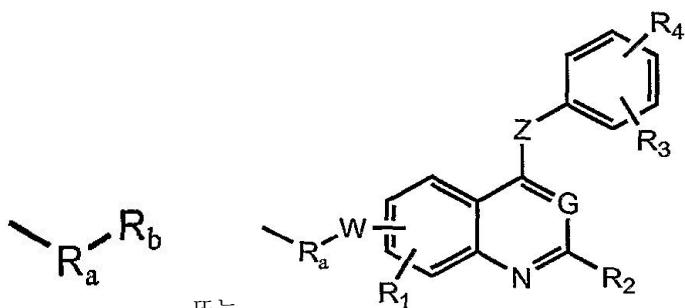
<32> 상기 화학식 I의 화합물에서:

<33> a는 1, 2, 3, 4 또는 5이며; 바람직하게는 1, 2 또는 3이다;

<34> b와 c는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이며; 바람직하게는 b와 c는 1 또는 2이다;

<35> X 및 Y는, (i) X는 Y와 결합하여 산소 또는 메틸렌이 되거나, (ii) X는 수소이고, Y는 수소이거나, 또는 (iii) X가 수소이고, Y는 히드록시 또는 그 광학 이성질체인 경우; R'와 R''은 존재하지 않으며; 이러한 모이어티들은 히드록시와 그 광학 이성질체들뿐만 아니라 케톤, 메틸렌으로부터 선택되며;

<36> X 및 Y는, (iv) X는 수소이고, Y는 O, S 또는 그 광학 이성질체 위치이거나, (v) X와 Y는 모두 O 또는 S이거나, 또는 (vi) X는 O이고 Y는 S인 경우; R'와 R''는 각각 독립적으로 할로게노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 저급 알킬히드록시이며; 선택적으로 R'와 R''는 결합하여 X, Y 및 상기 스피로 탄소와 함께 5 내지 7 원 고리를 형성하며, 상기 고리는 최대 3 개의 치환체들에 의하여 독립적으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고; 바람직하게는 이러한 모이어티들은, 저급 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴로 치환되거나 치환되지 않은, 알콕시나 그의 광학이성질체들, 및 알킬 또는 사이클릭 케탈, 티오케탈, 티옥소란(thioxolane)으로부터 선택된다;



<37> R은 H, R_b, 또는 R_a로부터 선택되며:

<38> 상기 식에서,

<39> R_a는 저급 알킬레닐, 저급 알켄레닐(alkenlenyl) 또는 저급 알킨레닐(alkynlenyl)이며, 바람직하게는 R_a는 저급 알킨레닐이며;

<40> R_b는 할로겐, 히드록시, 메탄설포네이트(methanesulfonate), 툴루엔설포네이트, 아릴 또는 헤테로사이클이며, 바람직하게는 R_b는 할로겐 또는 히드록시이며;

<41> W는 O, S, -NR_c 또는 -CHR_c이며, 바람직하게는 W는 O이며;

<42> G는 N, -C-CN 또는 -CR_c이며, 바람직하게는 G는 N이며;

<43> Z는 O, S, -NR_d 또는 -CHR_d이며, 바람직하게는 Z는 O 또는 -NR_d이며;

<44> R_c는 H 또는 저급 알킬이며, 바람직하게는 R_c는 H이며;

<45> R_d는 H, 저급 알킬, 아미노 또는 알킬아미노이며, 바람직하게는 R_d는 H이며;

<46> R₁, R₃와 R₄는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 할로게노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시알콕시, 저급 알케닐 또는 저급 알ки닐로부터 선택되며, 바람직하게는 R₁, R₃와 R₄는 각각 독립적으로 할로겐, 저급 알킬 또는 저급 알콕시이며;

<47> R₂는 H, 할로겐, 할로게노-저급 알킬 또는 저급 알킬이며, 바람직하게는 R₂는 H 또는 플루오린인, 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

<48> 여기에 사용된 "저급 알킬레닐(lower alkylényl)"이라는 용어는 달리 지시되지 않으면, 1 내지 6 개의 포화된 -CH₂- 라디칼들을 포함한다.

<49> 여기에 사용된 "저급 알켄레닐(alkenlenyl)"이라는 용어는 달리 지시되지 않으면, 상기 정의된 바와 같이 -CH₂-CH=CH-와 같은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 가지는 저급 알킬레닐 기들을 포함한다.

<50> 여기에 사용된 "저급 알킨레닐(alkynlenyl)"이라는 용어는 달리 지시되지 않으면, 상기 정의된 바와 같이 -CH₂-C≡C-와 같은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 가지는 저급 알킬레닐 기들을 포함한다.

<51> 여기에 사용된 "할로겐"이라는 용어는 달리 지시되지 않으면, 플루오로(fluoro), 클로로(chloro), 브로모(bromo) 또는 요오도(iodo)를 포함한다. 바람직한 할로겐류는 플로오로, 클로로 및 브로모이다.

<52> 여기에 사용된 "할로게노-저급 알킬"이라는 용어는 달리 지시되지 않으면, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸과 같은 1 개 내지 6 개의 할로겐으로 치환된 저급 알킬을 포함한다.

<53> 여기에 사용된 "저급 알킬"이라는 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 세크(sec)-부틸, 터트(te실온)-부틸 등을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는 직쇄(straight) 또는 분지된(branched) 모이어티를 가진 1 개 내지 6 개의 포화된 일가 탄화수소 라디칼들을 포함한다.

<54> 여기에 사용된 "저급 알케닐(alkenyl)"이라는 용어는 달리 지시되지 않으면, 상기 정의된 바와 같이 -CH₂-CH=CH-와 같은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 가진 저급 알킬 기들을 포함한다.

- <55> 여기에 사용된 "저급 알키닐(alkynyl)"이라는 용어는 달리 지시되지 않으면, 상기 정의된 바와 같이 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 와 같은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 가진 저급 알킬 기들을 포함한다.
- <56> 여기에 사용된 "저급 알킬히드록시"라는 용어는 달리 지시되지 않으면, 저급 알킬이 상기 정의된 바와 같은 -저급 알킬-OH 기들을 포함한다.
- <57> 여기에 사용된 "저급 알콕시"라는 용어는 달리 지시되지 않으면, 저급 알킬이 상기 정의된 바와 같은 -O-저급 알킬 기들을 포함한다.
- <58> 여기에 사용된 "저급 알콕시알콕시"라는 용어는 달리 지시되지 않으면, 저급 알킬이 상기 정의된 바와 같은, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 와 같은 -O-저급 알킬-O-저급 알킬 기들을 포함한다.
- <59> 여기에 사용된 "아릴"이라는 용어는 달리 지시되지 않으면, 하나의 수소를 제거하여 페닐 또는 나프틸, 바람직하게는 페닐인 방향족 탄화수소로부터 유도된 유기 라디칼을 포함하며, 이러한 아릴은 할로젠, 할로게노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 시아노(cyano), 저급 알킬시아노, 히드록시, 저급 알콕시, 카복시, 카복시알킬, 아미노, 카바모일, 카바메이트, 우레이도(ureido), 메르캅토, 설포(sulfo), 저급 알키설피닐, 저급 알칸설포닐, 설포아미드로부터 선택된 하나 또는 둘의 치환체들에 의해 치환되지 않거나 치환되며; 아릴은 테트라하이드로나프틸과 같은 포화되거나 부분적으로 포화된 고리와 같은 지방족 고리와 융합된(fused) 방향족 고리를 포함한다.
- <60> 여기에 사용된 "헤테로사이클릴(heterocyclyl)"이라는 용어는 달리 지시되지 않으면, 각 고리에 최대 4개의 헤테로원자(heteroatom)를 적절하게 포함하는 비방향족, 단일, 융합된 고리들을 포함하는데, 상기 각각의 헤테로원자는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되며, 상기 고리들은 독립적으로, 예를 들어 최대 3개의 치환체들에 의하여, 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 각각의 헤테로사이클릭 고리는 4 개 내지 7 개, 바람직하게는 5 개 또는 6 개의 고리 원자들을 적절하게 가진다. 융합된 헤테로사이클릭 고리 시스템은 카보사이클릭 고리들을 포함할 수 있으며, 포화되거나 부분적으로 포화될 수 있는 헤테로사이클릭 고리 하나만을 포함하는 것을 요구할 수 있다. 헤테로사이클릴은 O, N 및 S로부터 각각 선택된 최대 4 개, 바람직하게는 1 개 또는 2 개의 헤테로원자들을 포함하는 모노(mono), 바이사이클릭(bicyclic) 및 트리사이클릭(tricyclic) 헤테로원자 고리 시스템들을 포함한다. 각각의 고리는 4 개 내지 7 개, 바람직하게는 5 개 또는 6 개의 고리 원자들을 가질 수 있다. 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 시스템은 카보사이클릭 고리를 포함할 수 있다. 카보사이클릭 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐 또는 아릴 고리를 포함한다. 헤테로사이클릴 기의 예들은 아제티딘(azetidine), 피롤리딘, 피롤리돈, 피페리딘, 피페리디논, 피페라진, 모폴린, 옥세탄, 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran), 테트라하이드로피란(tetrahydropyran), 이미다졸리딘, 피라졸리딘과 히단토인(hydantoin), 피롤, 인돌, 피라졸, 인다졸, 트리졸, 벤조트리졸, 이미다졸, 벤조이미다졸, 티오펜, 벤조티오펜, 티오졸, 벤조티오졸, 퓨란(furan), 벤조퓨란, 옥사졸, 벤즈옥사졸, 아이속사졸, 테트라졸, 피리딘, 피리미딘, 트리진, 퀴놀린, 아이소퀴놀린(isoxazole), 퀴나졸린, 인돌린, 인돌리논, 벤조테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로퀴놀린, 테트라하이드로이소퀴놀린, 메틸렌-디옥시페닐을 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다. 상기 헤테로사이클릭과 헤테로사이클릭 고리들은 아릴에 대한 치환체들로 상기 정의된 군으로부터 선택된 치환체들에 의하여 선택적으로 치환될 수 있다.
- <61> Newcastle, GW, J. Med. Chem. 1996, 39, 918-928 and Edwards M, International Biotechnology Lab 5 (3), 19-25, 1987. Oncogene, 1990, 5 : 519-524. The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L. A. King 1992. Sambrook et al, 1989, Molecular cloning-A Laboratory Manual, 2nd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press. O'Reilly et al, 1992, Baculovirus Expression Vectors-A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, New York의 기재에 따라 몇몇 시험관 내 티로신 키나아제 억제 활성들이 측정될 수 있다.
- <62> 수용체 티로신 키나아제는 Carpenter et al., J. Biol. Chem., 1979, 254, 4884, Cohen et al., J. Biol. Chem., 1982, 257, 1523과 Braun et al., J. Biol. Chem., 1984, 259, 2051에 기재된 세포들과 유사한 A-431 세포들로부터 부분적으로 정제된 형태로 구해질 수 있다. 이러한 몇몇 테스트들은 Upstate Ltd와 계약하여 스크리닝도 할 수 있다.
- <63> 하기의 시험관 내 결과들은 MTT 분석법에서 인간 종양 NSCLC A549 세포계 및 결장 LOVO 세포계에 대한 본 발명에서의 몇몇 화합물들의 활성 결과들이다.

	A549(IC50, nM)	LOVO(IC50, nM)
예 20	0.0619	0.0375

예 21	0.0421	0.139
예 22	0.0359	0.0329
예 23	0.0893	0.219
예 24	0.0375	0.165
예 25	0.0573	0.0954
예 26	0.091	0.0376
예 27	0.212	0.0978
예 28	0.096	0.0376
예 29	0.104	0.0934
예 30	0.0749	0.0272
예 31	0.0546	0.098
예 32	0.028	0.032
예 33	0.0519	0.118
예 34	0.034	0.171
예 35	0.0402	0.0318
예 36	0.022	0.057
예 37	0.132	0.0553
예 38	0.073	0.143
예 39	0.023	0.03
예 40	0.042	0.029
예 41	0.075	0.129

<65>

동물 항종양 활성 시험은 하기와 같이 실시될 수 있다:

<66>

트윈 80과 0.5 % CMC를 혼탁액으로서 화합물들을 혼합하였다. Kunming(昆明) 수컷 쥐(19 내지 21 g)들을 사용하였다. 쥐 HAC 간암의 복수 유체(ascitic fluid)를 0.9 % 염화나트륨 용액으로 희석하였고(1:4), 각각의 쥐에게 피하로 0.2 ml 주사하였다. 전체 동물들(n = 20)을 무작위로 시험군과 대조군으로 고르게 분리시켰다. 상기 시험군에게는 종양을 주사 후 제 2 일째 되는 날로부터 7일 동안 매일 1 회씩 구강에 5 내지 500 mg/Kg의 투여량으로 약물을 투여하였다. 각각의 동물의 체중을 매일 모니터링하였다. 상기 동물들은 10일 후에 죽여서, 각각의 종양을 추출하여 양쪽 균들에 대하여 체중을 측정하고 항종양 활성에 대한 차이를 백분율로 계산하였다.

<67>

트윈 80과 0.5 % CMC를 혼탁액으로서 화합물들을 혼합하였다. Nude(裸) 암컷 쥐(17 내지 19 g)들을 사용하였다. 인간 LOVO 결장암의 복수 유체를 0.9 % 염화나트륨 용액으로 희석하였고(1:4), 각각의 쥐에게 피하로 0.2 ml 주사하였다. 전체 동물들(n = 12)을 무작위로 시험군과 대조군으로 고르게 분리시켰다. 상기 시험군에게는 종양을 주사 후 제 2 일째 되는 날로부터 18일 동안 매일 1 회씩 구강에 5 내지 500 mg/Kg의 투여량으로 약물을 투여하였다. 상기 동물들을 21 일째 되는 날에 죽여서, 각각의 종양을 추출하여 양쪽 균들에 대하여 체중을 측정하고 항종양 활성에 대한 차이를 백분율로 계산하였다.

<68>

화학식 I의 화합물을 단독으로나 하나 이상의 다른 치료제들을 조합하여 투여하되, 고정된 조합들의 형태를 취하거나 본 발명의 화합물의 투여 및 하나 이상의 다른 치료제들을 엇갈리게 하거나 서로 독립적으로 주어지거나 고정된 조합들 및 하나 이상의 다른 치료제들의 조합된 투여의 형태를 취하면서 투여될 수 있다.

<69>

화학식 I의 화합물도 특히 화학요법, 방사능요법, 외과적 처치 또는 이들을 조합한 종양 요법에 대하여 투여될 수 있다. 장기 요법은 상술한 다른 치료 전략들의 맥락에서 보조 요법으로 동등하게 가능하다. 다른 가능한 치료법들은 예를 들어, 위급한 환자들에게 종양 퇴행(tumor regression) 후 또는 심지어 화학예방 요법 후에 환자의 상태를 유지하는 요법이다.

<70>

본 발명에 따른 화합물은 인간들의 치료를 위해서만이 아니라, 예를 들어 상용 동물들과 같은 다른 항온 동물들의 치료를 위한 것이다. 그러한 화합물은 상술한 시험 시스템에서의 표준 시료(reference standard)로 사용되어 다른 화합물들과의 비교를 할 수도 있게 한다.

<71>

염류는 특히 화학식 I의 화합물들의 약학적으로 허용가능한 염류이다. 적절한 약학적으로 허용가능한 염류는 당 업자에게 명백할 것이며 예컨대, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 또는 인산과 같은 무기산; 및 예컨대 숙신산, 말산, 아세트산, 푸마르산, 시트르산, 타르타르산, 벤조산, p-톨루엔су폰산, 메탄설휠산 또는 나프탈렌설휠산과

같은 유기산류로 형성된 산 첨가 염류와 같은, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19에 기재된 염류를 포함한다. 다른 염류는 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물들의 분리나 정제에서 사용될 수 있으며, 본 발명의 범위 내에 포함된다.

<72> 본 발명의 화합물들은 결정질 또는 비결정질 형태일 수 있으며, 결정질이라면 선택적으로 수화되거나 용매화될 수 있다. 본 발명은 그 범위 내에 가변량의 물을 포함하는 화합물들뿐만 아니라 화학양론적 수화물류(stoichiometric hydrates)를 포함한다.

<73> 본 발명은 거울상 이성질체류 및 예컨대 라세미체류(racemates)와 같은 그 혼합물들을 포함하는 식 (I)의 화합물들의 입체이성질체류 및 기하학적 이성질체류를 포함하는 모든 이성질체 형태들까지 연장된다. 상이한 이성질체 형태들을 통상적인 방법들에 의하여 서로서로 분리되거나 용해되거나 주어진 임의의 이성질체는 통상적인 합성 방법들 또는 입체특이적이나 비대칭성 합성법들에 의하여 구해질 수 있다.

<74> 당업자는 화학식 I의 범주에 드는 화합물들의 비독성의 약학적으로 허용가능한 전구약물들을 제제하는 데 채용될 수 있는 다양한 합성 방법들을 인식할 것이다. 당업자는 물, 에탄올, 광유, 식물성 기름 및 디메틸실록시드와 같은 본 발명의 화합물들의 용매화합물류를 제제하는 데 사용될 수 있는 광범위한 비독성의 약학적으로 허용가능한 용매류를 인식할 것이다.

<75> 화학식화학식 통상적인 비독성의 약학적으로 허용가능한 담체류, 보조제류 및 운반체류를 포함하는 투여 단위 제형들(dosage unit formulations)로 구강, 국소적, 장관외성(parenterally), 흡입이나 스프레이 또는 직장으로 투여될 수 있다. 환제, 캡슐, 엘릭서제(elixir), 시럽, 함당정제(lozenge), 구내정(troche) 등의 형태로 구강 투여가 특히 바람직하다. 여기에 사용된 장관외성이라는 용어는 피하 주사류, 피내, 혈관내(예컨대, 정맥내), 근육내, 척추, 척수강내 주사 등의 주사 기법이나 주입 기법을 포함한다. 또한, 화학식 I와 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 제형이 제공된다. 화학식 I의 하나 이상의 화합물들은 하나 이상의 비독성의 약학적으로 허용가능한 담체류 및/또는 희석제류 및/또는 보조제류 및 원한다면 다른 활성 성분들과 함께 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물들을 포함하는 약학 조성물들은 예를 들어, 정제류(tablets), 구내정류, 함당정제류, 수용성 또는 유성 혼탁액류, 분산성 분말류 또는 과립류, 유탁액(emulsion), 경 또는 연 캡슐류 또는 시럽류나 엘릭서제류와 같은 구강 사용 목적에 적절한 형태일 수 있다.

<76> 구강 사용 목적의 조성물들은 약학 조성물들의 제조 업계에 알려진 임의의 방법에 따라서 제제될 수 있으며, 그러한 조성물들은 약학적으로 우수하고 입맛에 맞는 제제류를 제공하기 위한 감미제류, 향미료류, 착색제류 및 보존제류로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용제류(agents)를 포함할 수 있다. 정제류는 정제류의 제조에 적합한 비독성의 약학적으로 허용가능한 부형제류와 부가혼합(admixture)된 활성 성분을 포함한다. 이러한 부형제류는 예를 들어, 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 젖산, 인산 칼슘 또는 인산 나트륨과 같은 비활성 희석제류; 예를 들어, 옥수수 전분이나 알긴산과 같은 과립화제류 및 봉해제류; 예를 들어, 전분, 젤라틴 또는 아카시아와 같은 결합제류 및 예를 들어, 스테아린산 마그네슘, 스테아르산 또는 활석과 같은 윤활제류일 수 있다. 정제류는 비코팅성일 수 있거나 위장관 내에서 봉해 및 흡수를 지연시켜 더 오랜 기간에 걸쳐서 지속적인 작용을 제공하는 알려진 기법들에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 모노스테아르산 글리세릴(glycerol monostearate)이나 디스테아르산 글리세릴과 같은 시간 지연 물질을 사용할 수 있다.

<77> 구강 사용 목적의 제형류도 활성 성분이 예를 들어, 탄산 칼슘, 인산 칼슘 또는 고령토와 같은 비활성 고체 희석제와 혼합되는 경 젤라틴 캡슐류로서 또는 활성 성분이 물이나 예를 들어 낙화생 유, 액체 파라핀이나 올리브유와 같은 유성 매질과 혼합되는 연 젤라틴 캡슐류로서도 제시될 수 있다.

<78> 수용성 혼탁액은 수용성 혼탁액의 제조에 적합한 부형제류와 부가혼합된 활성 물질들을 포함한다. 그러한 부형제류는 예를 들어, 카복시메틸셀룰로오스 나트륨, 메틸셀룰로오스, 하이드로프로필메틸셀룰로오스, 알긴산 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 겸과 아카시아 겸과 같은 혼탁제이며; 분산 또는 습윤제류는 예를 들어, 레시틴과 같은 자연발생적 인지질, 또는 예를 들어, 스테아르산 폴리옥시에틸렌과 같은 지방산류와 산화 알킬렌의 축합제들, 또는 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올과 같은 장쇄 지방족 알코올류와 산화 에틸렌의 축합제들, 또는 지방산류와 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트과 같은 헥시톨로부터 유도된 부분적 에스테르류와 산화 에틸렌의 축합제들, 또는 지방산류 및 예를 들어 모노올레아르산 폴리에틸렌 소르비탄과 같은 헥시톨 무수화물류로부터 유도된 부분적 에스테르류와 산화 에틸렌의 축합제들일 수 있다. 수용성 분산액은 예를 들어 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조산염과 같은 하나 이상의 보존제류, 하나 이상의 착색제류, 하나 이상의 향미료류 및 설탕 또는 사카린과 같은 하나 이상의 감미제류를 포함할 수 있다.

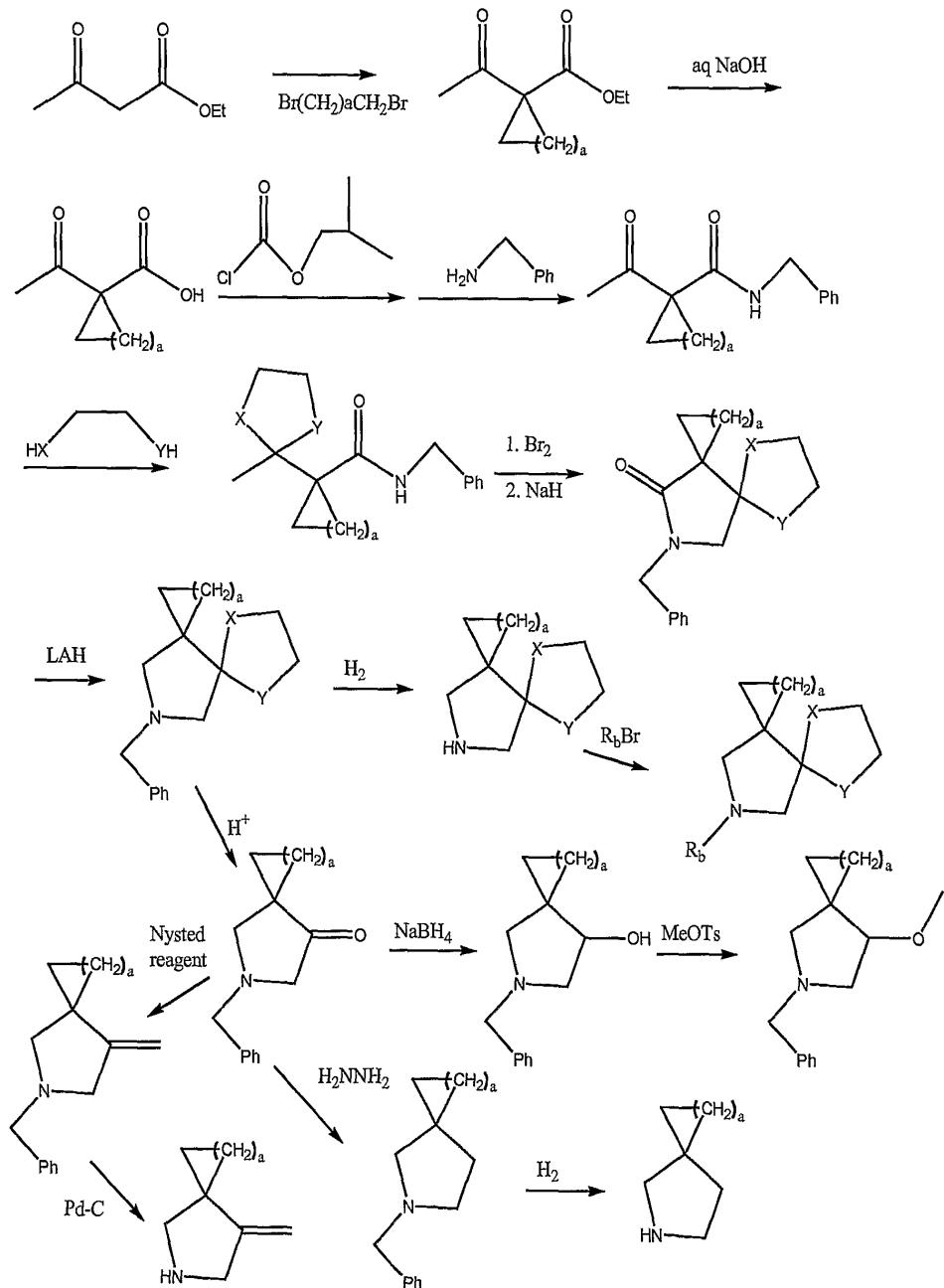
- <79> 유성 혼탁액은 예를 들어, 낙화생 유, 올리브 유, 참기름 또는 코코넛 유와 같은 식물성 기름 내에서나 액체 파라핀과 같은 광유 내에서 활성 성분을 혼탁시켜 제형될 수 있다. 상기 유성 혼탁액은 예를 들어, 밀랍, 경 파라핀 또는 세틸 알코올과 같은 점증제를 포함할 수 있다. 상술한 감미제류 및 향미료류를 첨가하여 입맛에 맞는 구강 제제들을 제공할 수 있다. 이러한 조성물들은 아스코르브산과 같은 항산화제를 첨가하여 보존될 수 있다.
- <80> 물을 첨가하여 수용성 혼탁액의 제제에 적절한 분산성 분말류 및 과립류는 분산 또는 습윤제 및 하나 이상의 보존제류를 부가혼합한 활성제를 제공한다. 적절한 분산 또는 습윤제류 및 혼탁제류는 상술한 사항들에 의하여 예시된다. 예를 들어, 감미제, 향미료 및 착색제류와 같은 다른 부형제류도 존재할 수 있다.
- <81> 본 발명의 약학 조성물들은 수중유적형 유탁액의 형태일 수도 있다. 상기 유상(oily phase)은 예를 들어, 올리브 유 또는 낙화생 유와 같은 식물성 기름 또는 예를 들어, 액체 파라핀과 같은 광유 또는 이들의 혼합물들일 수 있다. 적절한 유화제류는 예를 들어, 아카시아 검이나 트라가칸트 검과 같은 자연발생적 검류, 예를 들어, 대두, 레시틴과 지방산류와 헥시톨로부터 유도된 에스테르류나 부분적 에스테르류와 같은 자연발생적 인지질류, 예를 들어 소르비탄 모노올레이트(sorbitan monooleate)와 같은 무수물류 및 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트와 같은 산화 에틸렌과 상기 부분적 에스테르류의 축합제들일 수 있다. 유탁액은 감미제 및 향미료도 포함할 수 있다.
- <82> 시럽류와 엘릭서류는 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨이나 설탕과 같은 감미제류로 제형될 수 있다. 그러한 제형들은 점활제(demulcent), 보존제 및 향미료와 착색제류도 포함할 수 있다.
- <83> 화합물들은 약물의 직장이나 질 내 투여용 좌약의 형태로도 투여될 수 있다. 상온에서는 고체이지만, 직장이나 질 내의 온도에서는 액체이기 때문에 직장이나 질 내에서 녹아 약물을 방출하는 적절한 비자극성 부형제와 약물을 혼합시켜 이러한 조성물들이 제제될 수 있다. 그러한 물질들은 코코아 버터와 폴리에틸렌 글리콜류를 포함한다.
- <84> 약학 조성물들은 멸균 주사용 수용성 또는 유성 혼탁액의 형태일 수 있다. 상술한 적절한 분산성 또는 습윤제류 및 혼탁제류를 이용하는 알려진 기술에 따라 이러한 혼탁액이 제형될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비독성인 장관외성으로 허용가능한 희석제나 용매로서 예를 들어, 1,3-부탄디올로 된 용액과 같은 멸균 주사용 용액이나 혼탁액일 수도 있다. 채용될 수 있는 허용가능한 운반체류 및 용매류로는 물, 림커 용액과 등장성 염화 나트륨 용액이다. 또한, 멸균 지방유(fixed oil)는 용매나 혼탁 매질로서 통상적으로 채용된다. 이러한 목적을 위하여 임의의 완화성 지방유는 합성 모노글리세라이드류나 디글리세라이드류를 포함하여 채용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산류는 주사용 제제에 그 사용을 찾을 수 있다.
- <85> 본 발명의 화합물들은 당업자에게 알려진 방법들을 이용하여 경피적으로 투여될 수도 있다(예를 들어, Chien; "transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp et al. WO 94/04157 3 Mar 94 참조).
- <86> 화학식 I의 화합물들은 멸균 매질 내에 장관외성으로 투여될 수 있다. 사용된 운반체와 농도에 따라 약물이 운반체 내에서 혼탁되거나 용해될 수 있다. 국소 마취제류와 같은 보조제류, 보존제류 및 완충제류가 운반체 내에서 용해될 수 있다.
- <87> 인간이 아닌 동물들에 투여할 목적으로 상기 조성물이 동물 사료나 음용수에 첨가될 수도 있다. 동물이 그 식사와 같이 적절한 양의 조성물을 섭취할 수 있도록 이러한 동물 사료와 음용수 조성물들을 제형하는 것이 편리할 것이다.
- <88> 화학식 I의 화합물을 위하여 여기에 개시된 모든 사용 방식(regimen of use)들에 대하여, 일일 구강 투여법은 바람직하게는 체중 1 Kg당 0.01 내지 200 mg이다. 정맥내, 근육내, 피하 및 장관외성 주사를 포함한 주사에 의한 일일 투여법과 주입 기법의 사용은 바람직하게는 체중 1 Kg당 0.01 내지 200 mg일 것이다. 일일 직장(rectal) 투여법은 바람직하게는 체중 1 Kg당 0.01 내지 200 mg일 것이다. 일일 질(vaginal) 투여법은 바람직하게는 체중 1 Kg당 0.01 내지 200 mg일 것이다. 일일 국소적 투여법은 바람직하게는 일일 1 회 내지 4 회 사이에 투여되는 0.01 내지 200 mg일 것이다. 경피성 농도는 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/Kg의 일일 투여량을 유지하는 데 필요한 농도일 것이다. 일일 흡입(inhalation) 투여량은 바람직하게는 전체 체중 1 Kg당 0.01 내지 200 mg일 것이다.
- <89> 그러나, 임의의 특정한 환자에 대한 특이적 투여량 수준은 채용되는 특이적 화합물의 활성, 연령, 체중, 총체적 건강, 성, 식사, 투여 시간, 투여 경로 및 배설 속도(rate of excretion), 약물 조합 및 치료를 요하는 특정한

질병을 심화 정도를 포함하는 다양한 인자들에 의존할 것이다.

- <90> 본 발명의 바람직한 화합물들은 몇몇 약학적 특성들을 가질 것이다. 그러한 특성들은 구강 생체이용도, 저독성, 낮은 혈청 단백질 결합 및 원하는 시험관 내 및 생체 내 반감기를 포함하지만, 여기에 제한되지 않는다.
- <91> 이러한 원하는 약학적 특성들을 예측하는 데 분석법들이 이용될 수 있다. 생체이용도를 예측하는 데 사용되는 분석법들은 카코(Caco)-2 세포 단일층들을 포함하는 인간 창자 세포 단일층들을 가로지르는 수송을 포함한다. 배양된 간세포들에 대한 독성은 화합물 독성을 예측하는 데 사용될 수 있다. 인간 내에서 화합물의 혈액 두뇌 장벽의 침투는 정맥 내로 화합물이 주어진 실험 동물들에서 화합물의 뇌 수준들로부터 예측될 수 있다.
- <92> 혈청 단백질 결합은 일부만 결합 분석법들로부터 예측될 수 있다. 그러한 분석법들은 Oravcova, et al.에 의한 리뷰에 기재되어 있다(Journal of Chromatography B (1996) volume 677, pages 1-27).
- <93> 화합물 반감기는 화합물의 투여 횟수에 반비례한다. 화합물들의 시험관 내 반감기들을 Kuhnz와 Gieschen이 기재한 미소체(microsomal) 반감기의 분석법들로부터 예측될 수 있다(Drug Metabolism and Disposition, (1998) volume 26, pages 1120-1127).
- <94> 본 발명의 제제의 대표적인 도해설명들(illustrations)이 도식(scheme) I과 도식 II에 주어져 있다. 본 발명에 의한 범주에 드는 화합물들을 생성하기 위하여 시작 물질들은 바뀔 수 있으며 다른 단계들이 채용될 수 있음을 당업자는 인식할 것이다.

<95>

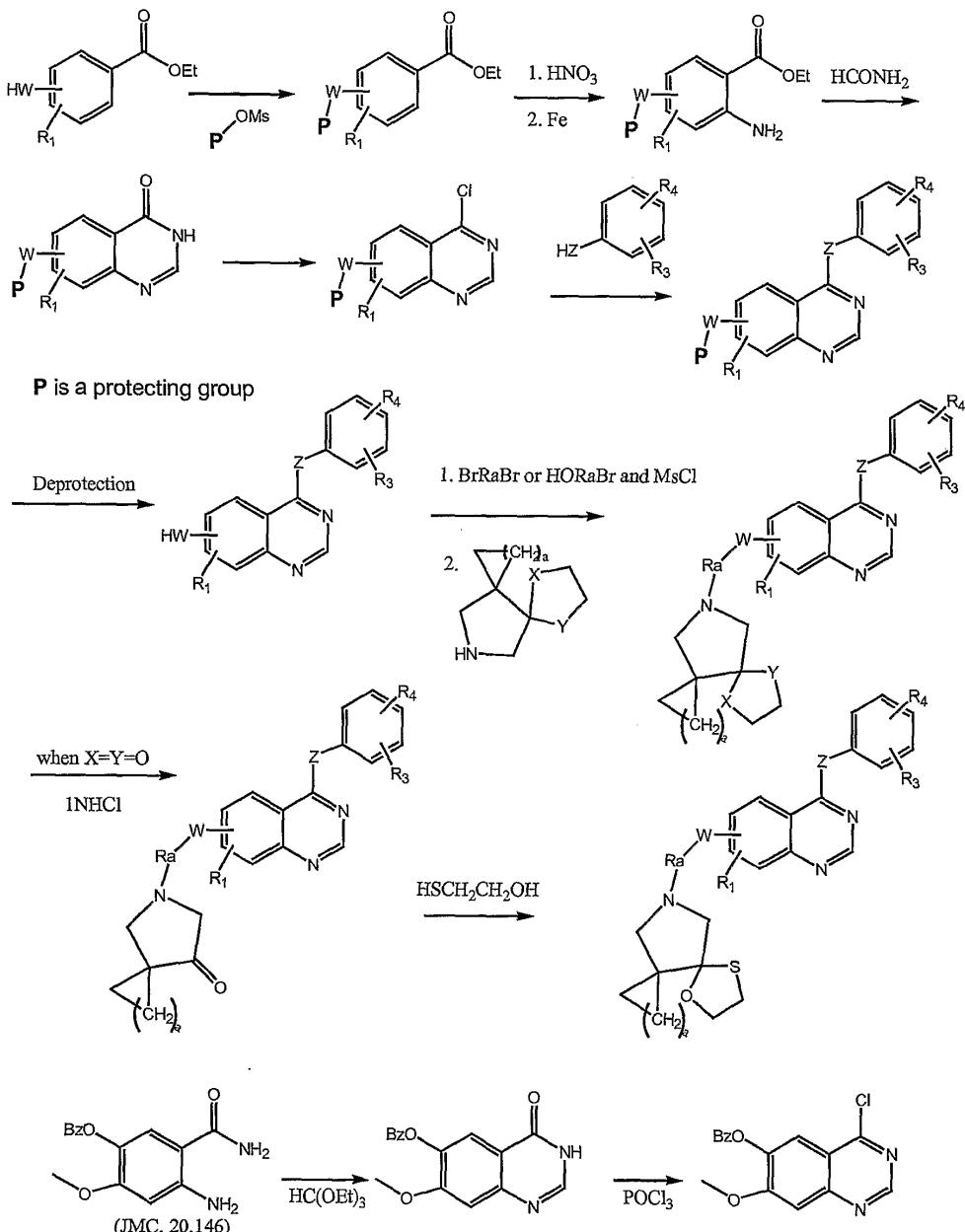
도식 I



<96>

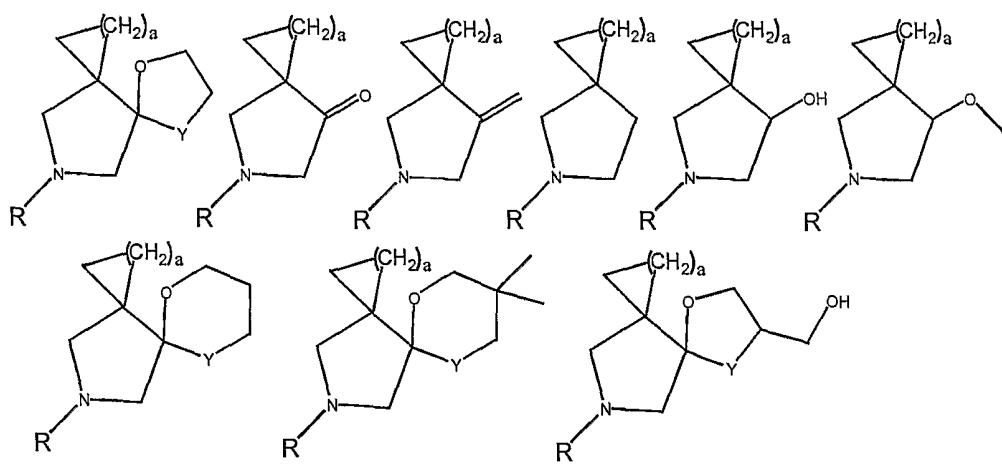
<97>

도식 II



<98>

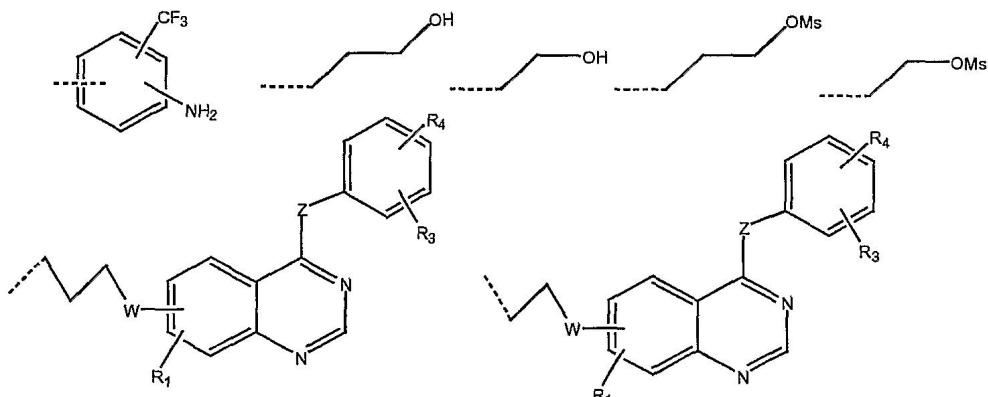
화학식 I로부터 선택되었지만, 여기에 제한되지 않는 하기의 예들은 도식 I와 도식 II에 기재된 방법들에 의하여 유사하게 제제될 수 있다.



<100>

상기 식에서, a 는 1, 2 또는 3이며; Y 는 0 또는 5이며;

R은 하기로부터 선택된다:



상기 식에서,

-----는 치환 위치를 나타내며;

W는 0이면;

Z 는 NH 또는 O 이며;

R_1 은 $-OMe$ 이며;

R_3 은 2-F, 4-F 또는 2,4-디-플루오로(Di-Fluoro)이며;

R_4 는 3-Cl 또는 4-Br이다.

어떤 경우에는 몇몇 반응성 작용기들을 보호하여 상기 변형들 중 몇 가지를 달성할 수 있다. 일반적으로 그러한 보호기들은 그러한 보호기들의 부착 및 제거에 필요한 조건들뿐만 아니라 그러한 보호기들에 대한 필요가 유기 합성의 당업자들에게 명백할 것이다. 당업자는 몇몇 경우들에 있어서 상이한 용매류나 시약류를 사용하면 상기 변형들 중 몇 가지를 달성할 수 있을 것이라고 인식할 것이다.

특허를 포함한, 모든 항목들과 참고문헌들을 출원한 본 출원의 개시물들은 여기에 그대로 참고로 포함된다.

본 발명은 하기의 예들에서 더 도면설명되는데, 거기에 기재된 특이적 절차들에 본 발명의 범위와 사상을 제한하는 것으로 해석해서는 안 된다.

시작 물질들과 다양한 중간물질들은 상업적 소스로부터 구입하거나, 상용 유기 화합물로부터 제조되거나 잘 알려진 합성 방법들을 이용하여 제작될 수 있다.

본 발명의 중간물질들을 제제하는 대표적인 방법들은 하기의 예들에서 설명된다.

하기의 약어들을 사용하였으며 기타 사항들은 모두 표준 화학 식 표현이다.

실온: 실온 TSA: p-톨루엔설폰산

DIPEA; 디이소프로필에틸아민

DCM: 디클로로 메탄

EtOAc: 에틸 아세테이트

DMF: N,N-디메틸포름아미드

MsCl: 메탄설포닐 클로라이드

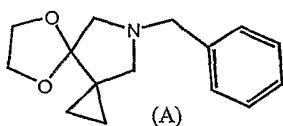
TsOMe: 메틸 4-메틸벤젠설포네이트

eq: 당량(equivalent)

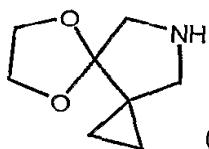
g: 그램(g)

m1: 밀리리터

μ L: 마이크로리터



<124> 10-벤질-5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸



<125> 5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸

<126> 예 1

<127> 10-(2-히드록시에틸)-5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸

<128> 10-벤질-5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸(A)(1.0 g, JMC 37, 3344에 따라 유사하게 제조된다)를 EtOH(40 ml)내에서 Pd-C(100 %, 600 mg)과 혼합하여 50 psi의 수소 하에서 5 시간 동안 수소화시켰다. 상기 반응물을 셀라이트(Celite)를 거쳐 여과시키고 기화시켜 5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸 (B)를 생성하였다.

<129> 화합물(B)(100 mg)를 아세토나이트릴내에서 2-브로모에탄올(100 mg)과 K_2CO_3 (120 mg)를 혼합시켰다. 상기 반응물을 하룻밤 동안 환류시키고 여과하였으며, 이렇게 나온 여과액을 기화시키고 실리카 겔 칼럼 상에서 정제하여 상기 제목의 생성물을 생성하였다. 질량: ($M + 1$), 200

<130> 예 2

<131> 10-(3-히드록시프로필)-5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸

<132> 화합물(B)(100 mg)를 아세토나이트릴내에서 3-브로모프로파놀(120 mg)과 K_2CO_3 (120 mg)와 혼합시켰다. 상기 반응물을 하룻밤 동안 환류시키고 여과하였으며, 이렇게 나온 여과액을 기화시키고 실리카 겔 칼럼 상에서 정제하여 상기 제목의 생성물을 생성하였다. 질량: ($M + 1$), 214

<133> 예 3

<134> 5-(2-히드록시에틸)-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온(one)

<135> 상기 예 1의 생성물(100 mg)을 1 N 염산(4 ml)과 아세톤(20 ml)과 혼합시켰다. 상기 반응물을 하룻밤 동안 환류시키고 여과하였다. 상기 용액을 2 N 수산화 나트륨으로 염기성화 하였으며, EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기 층을 물로 세척하고 그후 식염수로 세척하였으며, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 기화시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 상기 제목의 생성물을 생성하였다. 질량: ($M + 1$), 156

<136> 예 4

<137> 5-(3-히드록시프로필)-5-아자스피로[2.4]-7-온

<138> 예 2의 화합물로부터 시작하여 예 3과 유사한 방법으로 상기 제목의 생성물을 제제하였다. 질량: ($M + 1$), 170

<139> 예 5

<140> 5-(2-히드록시에틸)-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-올(ol)

<141> 5-(2-히드록시에틸)-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온(100 mg)을 메탄올(8 ml)에 용해시켜 실온에서 교반시켰다. 상기 반응물에 $NaBH_4$ (100 mg)를 첨가하여 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 기화시키고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 상기 제목의 생성물을 생성하였다. 질량: ($M + 1$), 158

<142> 예 6

<143> 5-아자스피로[2.4]헵탄-7-올

<144> 10-벤질-5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸(A)로부터 시작하여 예 3과 유사한 방식으로 5-벤질-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온을 제제하였다. 이후 5-벤질-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온(100 mg)을 메탄올(8 ml)에 용해

시키고 실온에서 교반시켰다. 상기 반응물에 NaBH_4 (100 mg)를 첨가하여 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 기화시키고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-벤질-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-올을 생성하고, 이를 EtOH (15 ml) 내에서 Pd-C (10 %, 100 mg)과 혼합하여 50 psi의 수소 하에서 5 시간 동안 수소화시켰다. 상기 반응물을 셀라이트를 거쳐 여과시켜 기화시켜 상기 제목의 화합물을 기름 형태로 생성하였다. 질량: ($M + 1$), 115

<145> 예 7

<146> 2-(5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)에탄올

<147> 5-벤질-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온(300 mg)을 물(2 ml) 내에서 히드라진(600 mg)과 NaOH (300 mg)과 혼합시켰다. 상기 혼합물을 하룻밤 동안 환류시키고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-벤질-5-아자스피로[2.4]헵탄을 생성하였고 이를 EtOH (15 ml) 내에서 Pd-C (10 %, 100 mg)과 혼합하여 50 psi의 수소 하에서 하룻밤 동안 수소화시켰으며, 이후 셀라이트를 거쳐 여과시켜 5-아자스피로[2.4]헵탄을 생성하였다. 이 생성물을 아세토나이트릴 내에서 2-브로모에탄올과 K_2CO_3 와 혼합하였다. 상기 반응물을 하룻밤 동안 환류시키고 여과하였으며, 이렇게 나온 여과액을 기화시키고 실리카 젤 칼럼 상에서 정제하여 상기 제목의 생성물을 생성하였다. 질량: ($M + 1$), 142

<148> 예 8

<149> 3-(5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-1-프로판올

<150> 3-브로모프로판올을 사용하여 예 7과 유사한 방식으로 상기 제목의 화합물을 제제하였다. 질량: ($M + 1$), 156

<151> 예 9

<152> 5-벤질-7-메톡시-5-아자스피로[2.4]헵탄

<153> 5-벤질-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-올(200 mg)을 DMF (4 ml)에 용해시켜 0 °C에서 냉각하였다. 상기 반응물에 NaH (120 mg)를 첨가하여 10 분 동안 교반시켰다. 상기 반응물에 TsOMe (200 mg)를 첨가하고, 상기 용액을 80 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 물로 퀸칭하였고 EtOAc 로 추출한 이후 물로 세척한 다음 식염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 기화시켜 상기 제목의 생성물을 생성하였다. 질량: ($M + 1$), 158

<154> 예 10

<155> 7-메톡시-5-아자스피로[2.4]헵탄

<156> 예 9의 화합물로 시작하여, 예 1과 유사한 방식으로 상기 제목의 화합물을 제제하였다. 질량: ($M + 1$), 128

<157> 예 11

<158> 10-벤질-5,8-옥사티올란-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸

<159> 5-벤질-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온(100 mg)을 틀루엔 내에서 2-메르캅토에탄올(300 mg)과 TSA (10 mg)와 혼합하였다. 상기 반응물을 딘-스타크(Dean-Stark) 어댑터로 하룻밤 동안 환류시켰다. 상기 반응물을 NaHCO_3 용액으로 세척하였고, 기화시켰으며, 실리카 젤 칼럼 상에서 정제하여 상기 제목의 생성물을 생성하였다. 질량: ($M + 1$), 262

<160> 예 12

<161> 5,8-옥사티올란-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸

<162> 10-벤질-5,8-옥사티올란-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸(100 mg)을 EtOH 내에서 Pd-C (80 mg, 10 %)와 HCOONH_4 (110 mg)과 혼합하였다. 상기 반응물을 1.5 시간 동안 환류시키고 셀라이트를 거쳐 여과시켜 기화시켰다. 잔류물을 실리카 젤 층을 거쳐 세척하여 상기 제목의 생성물을 생성하였다. 질량: ($M + 1$), 172

<163> 예 13

<164> 5,9-디옥사-11-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸

<165> 5-벤질-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온(100 mg)을 틀루엔 내에서 1,3-프로판디올(200 mg)과 TSA (10 mg)와 혼합하

였다. 상기 반응을 딘-스타크 어댑터로 하룻밤 동안 환류시켰다. 상기 반응을 NaHCO_3 용액으로 세척하였고, 기화시켰으며, 실리카 젤 칼럼 상에서 정제하여 11-벤질-5,9-디옥사-1-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸을 생성하였다. 이를 예 1과 유사하게 수소화시켜 상기 제목의 생성물을 생성하였다. 질량: ($M + 1$), 170

<166> 예 14

<167> 5,9-디옥사-7,7-디메틸-11-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸

<168> 상기 제목의 화합물을 2,2-디메틸-1,3-프로판디올의 화합물로 시작하여 예 13과 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: ($M + 1$), 198

<169> 예 15

<170> 11-(2-히드록시에틸)-5,9-디옥사-11-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸

<171> 5,9-디옥사-11-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸(100 mg)을 아세토나이트릴 내에서 2-브로모에탄올(100 mg)과 K_2CO_3 (120 mg)와 혼합하였다. 상기 반응을 하룻밤 동안 환류시키고 여과하였으며, 이렇게 나온 여과액을 기화시키고 실리카 젤 칼럼 상에서 정제하여 상기 제목의 생성물을 생성하였다. 질량: ($M + 1$), 242

<172> 예 16

<173> 11-(2-히드록시에틸)-5,9-디옥사-7,7-디메틸-11-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸

<174> 5,9-디옥사-7,7-디메틸-11-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸(100 mg)을 아세토나이트릴 내에서 2-브로모에탄올(100 mg)과 K_2CO_3 (120 mg)와 혼합하였다. 상기 반응을 하룻밤 동안 환류시키고 여과하였으며, 이렇게 나온 여과액을 기화시키고 실리카 젤 칼럼 상에서 정제하여 상기 제목의 생성물을 생성하였다. 질량: ($M + 1$), 242

<175> 예 17

<176> 10-(3-아미노-5-트리플루오로-페닐)-5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸

<177> 3-브로모-5-트리포우로아닐린(trifluoroaniline)(200 mg)을 0 °C DCM(10 ml) 내에서 DIPEA(1.5 eq)와 혼합하였다. 상기 반응물에 벤질클로로포르메이트(1.1 eq)를 첨가하였고 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 물로 세척한 다음 식염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 이후에 기화시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물(190 mg)을 생성하고 이를 톨루엔(15 ml) 내에서 5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸(75 mg), Pd(dbda)(16 mg), X-Phos(28 mg) 및 t-BuONa(50 mg)과 혼합하였다. 상기 반응물을 60 °C에서 하룻밤 동안 가열하였고 기화시켰으며 실리카 젤 상에서 정제하여 10-(3-CBZ-아미노-5-트리플루오로-페닐)-5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸(80 mg)을 생성하였다. 이 생성물을 Pd-C(40 mg, 10 %), HCOONH_4 (160 mg) 및 MeOH(10 ml)와 혼합하였다. 상기 반응물을 한 시간 동안 환류시켜 셀라이트를 거쳐 여과시켜 기화하였다. 잔류물을 물과 혼합하고 EtOAc로 추출한 이후에 실리카 젤 칼럼으로 정제하여 상기 제목의 생성물을 생성하였다. 질량: ($M + 1$), 315

<178> 예 18

<179> 5-(3-아미노-5-트리플루오로-페닐)-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-온

<180> 상기 제목의 화합물을 예 17의 화합물로 시작하여 예 3과 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: ($M + 1$), 271

<181> 예 19

<182> 5-(3-아미노-5-트리플루오로-페닐)-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-올

<183> 상기 제목의 화합물을 예 18의 화합물로 시작하여 예 3과 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: ($M + 1$), 273

<184> 예 20

<185> N-(3-아미노-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)프로폭시]퀴나졸린-4-아민

<186> 2-아미노-4-메톡시-5-벤질옥시벤즈아미드(JMC, 20, 146)(5 g)을 트리에틸오르토포르메이트(15 ml)와 혼합하여 하룻밤 동안 환류시켰다. 상기 반응 용액을 냉각시키고 EtOAc(40 ml)로 가루로 빻은(triturate) 이후에 여과시켜 7-메톡시-6-벤질옥시퀴나졸론(3.2 g)을 생성하였다. 이 생성물을 DIPEA(15 ml)와 혼합하고 이 용액에

POCl₃(3 ml)를 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 30 분 동안 환류시켜 냉각시키고, 이후 얼음과 CHCl₃의 교반된 혼합물 속으로 부었다. 상기 용액을 CHCl₃로 3 회 더 추출하였고 물로 세척한 다음 식염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 이후에 기화시켜 다음 단계를 위하여 정제를 더 하지 않으면서 염화물로서의 옅은 갈색 고체를 생성하였다.

<187> 상기 염화물(2 g)을 2-프로판올(30 ml) 내에서 3-클로로-4-플루오로아닐린(1.3 g)과 혼합하고 상기 반응물을 2 시간 동안 환류시켜 실온로 냉각하였다. 침전물을 여과시키고 TFA(4 ml)로 혼합하여 1 시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압 하에서 기화시켜 잔류물을 EtOAc로 세척하여 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-히드록시-퀴나졸린-4-아민(1.3 g)을 생성해 내고 이를 DMF(5 ml) 내에서 K₂CO₃(1.1 g)과 3-브로모프로판올(850 μ l)과 혼합하였다. 상기 반응물을 80 °C에서 하룻밤 동안 가열하여 물에 부어 침전물을 여과시켜 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(2-히드록시에톡시)-퀴나졸린-4-아민(1 g)을 생성하였다. 이러한 히드록시 화합물(350 mg)을 DCM 내에서 DIPEA(350 μ l)과 혼합하고 0 °C에서 냉각하였으며, 상기 혼합물에 MsCL(85 μ l)를 첨가하고 2 시간 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 실리카 젤(2 g)로 기화시켜 실리카 젤 칼럼으로 정제한 이후, 2-프로판올(10 ml) 내에서 5,8-디옥사-10-아자디스페로[2.0.4.3]운데칸(B)(120 mg)와 DIPEA(120 μ l)과 혼합하였다. 상기 반응물을 하룻밤 동안 환류시키고 기화시킨 이후 실리카 젤 칼럼으로 정제하여 상기 제목의 생성물을 생성하였다. 질량: (M + 1), 515

<188> 예 21

<189> N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5,8-디옥사-10-아자디스페로[2.0.4.3]운데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민

<190> 상기 제목의 화합물을 3-브로모프로판올 대신에 2-브로모에탄올을 사용하여 예 20과 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 501

<191> 예 22

<192> N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(5-아자스페로[2.4]헵탄-7-온)프로포시]퀴나졸린-4-아민

<193> 상기 제목의 화합물을 예 20의 화합물로 시작하여, 예 3과 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 471

<194> 예 23

<195> N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5-아자스페로[2.4]헵탄-7-온)에톡시]퀴나졸린-4-아민

<196> 상기 제목의 화합물을 예 21의 화합물로 시작하여, 예 3과 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 457

<197> 예 24

<198> N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(5-아자스페로[2.4]헵탄-7-올)프로포시]퀴나졸린-4-아민

<199> 상기 제목의 화합물을 예 22의 화합물로 시작하여, 예 5와 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 473

<200> 예 25

<201> N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5-아자스페로[2.4]헵탄-7-올)에톡시]퀴나졸린-4-아민

<202> 상기 제목의 화합물을 예 23의 화합물로 시작하여, 예 5와 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 459

<203> 예 26

<204> N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(7-메톡시-5-아자스페로[2.4]헵탄)프로포시]퀴나졸린-4-아민

<205> 상기 제목의 화합물을 예 24의 화합물로 시작하여, 예 9와 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 487

<206> 예 27

<207> N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(7-메톡시-5-아자스페로[2.4]헵탄)에톡시]퀴나졸린-4-아민

<208> 상기 제목의 화합물을 예 25의 화합물로 시작하여, 예 9와 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 473

<209> 예 28

- <210> N-(3-에티닐페닐)-7-메톡시-6-[2-(5,8-디옥사-10-아자디스페로[2.0.4.3]운데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민
- <211> 에틸렌 글리콜(30 ml)을 피리딘(8 ml)과 혼합하여 0 °C에서 냉각하였다. 상기 혼합물에 벤зол 클로라이드(benzol chloride)을 첨가하여 4 시간 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 EtOAc와 혼합하였고 2 N 염산으로 산성화시킨 이후 물로 세척한 다음 식염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 이후에 다음 단계를 위하여 더 정제하지 않으면서 기화시켰다.
- <212> 상기 생성물(4.6 g)을 DCM 내에서 DIPEA(6.1 ml)와 혼합하였고 0 °C에서 15 분 동안 냉각하였다. MsCl(2.3 ml)을 상기 용액에 첨가하고 40 분 동안 교반시켰으며, 상기 반응물을 NaHCO₃ 용액으로 세척한 이후에 물로 세척한 다음 식염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 이후에 기화시켜 다음 단계를 위하여 더 정제하지 않으면서 메실레이트를 생성하였다. 에틸 3-히드록시-4-메톡시벤조에이트(3.4 g)을 DMF(20 ml) 내에서 상기 메실레이트 생성물과 K₂CO₃와 혼합하였고, 상기 반응물을 2 시간 동안 80 °C에서 가열하였다. 상기 용매를 감압 하에서 제거하고 EtOAc로 추출한 이후 물로 세척한 다음 식염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 이후에 기화시켜 다음 단계를 위하여 더 정제하지 않으면서 3-(2-벤조일옥시)에톡시-4-메톡시-에틸 벤조에이트(4 g)을 생성하였다.
- <213> 상기 벤조에이트(2.5 g)를 아세트산(4 ml)에 용해시켜 0 °C에서 교반시켰다. 상기 반응물에 HNO₃(60 %, 8 ml)를 첨가하였고 0 °C에서 15 분 동안 냉각한 이후에 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 염음-물 속에 부었고 침전물을 여과시켜 노란색 고체를 생성한 다음 이를 EtOH(30 ml) 내에서 철 분말(2 g)과 NH₄Cl(250 mg) 와 혼합하였다. 상기 반응물을 2 시간 동안 환류시키고 셀라이트를 거쳐 여과시키고 기화시킨 이후에, EtOAc로 추출한 이후 물로 세척한 다음 식염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 이후에 기화시켜 다음 단계를 위하여 더 정제하지 않으면서 에틸 2-아미노-4-메톡시-5-(2-벤조일옥시)에톡시 벤조에이트(2 g)을 생성하였다. 이 벤조 에이트 화합물(2 g)을 HCONH₂(3 ml) 내에서 HCOONH₄(1.5 g)와 혼합하였고 170 °C에서 하룻밤 동안 가열하였다. 상기 반응물을 냉각시키고 물(15 ml)에 부었고 상기 고체를 여과시켜 120 °C에서 4 시간 동안 건조시킨 이후에 DIPEA(10 ml)와 혼합한 다음 상기 용액에 POCl₃(2 ml)를 천천히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 30 분 동안 환류시키고 냉각시킨 이후에, 염음과 CHCl₃로 섞인 혼합물에 부었다. 상기 용액을 CHCl₃로 3 회 더 추출한 이후 물로 세척한 다음 식염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 이후에 기화시켜 다음 단계를 위하여 더 정제하지 않으면서 6-(2-벤조일옥시)에톡시-7-메톡시-4-클로로 퀴나졸린을 생성하였다.
- <214> 상기 염화물(1 g)을 2-프로판올(10 ml) 내에서 3-에티닐아닐린(0.5 g)과 혼합하였고 상기 반응물을 2 시간 동안 환류시키고 실온로 냉각하였다. 상기 침전물을 여과시키고 KOH(500 mg), 물(1 ml) 및 MeOH(10 ml)와 혼합한 다음 실온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 기화시키고 EtOAc로 추출한 이후 물로 세척한 다음 식염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 실리카 젤 칼럼으로 정제하여 N-(3-에티닐페닐)-7-메톡시-6-(2-히드록시)에톡시-퀴나졸린-4-아민(400 mg)을 생성하였다. 이 화합물(350 mg)을 DCM(10 ml) 내에서 DIPEA(350 μl)와 혼합하고 0 °C에서 냉각하였고, 상기 혼합물에 MsCl(85 μl)를 첨가하였고 2 시간 동안 교반시켰다. 상기 반응물을 실리카 젤(2 g)으로 기화시키고 실리카 젤 칼럼으로 정제한 이후 2-프로판올(10 ml) 내에서 5,8-디옥사-10-아자디스페로[2.0.4.3]운데칸(B)(120 mg) 및 DIPEA(120 μl)와 혼합하였다. 상기 반응물을 하룻밤 동안 환류시키고 기화시킨 이후에 실리카 젤 칼럼으로 정제하여 상기 제목의 생성물을 생성하였다. 질량: (M + 1), 473 예 29
- <216> N-(3-에티닐페닐)-7-메톡시-6-[2-(5-아자스페로[2.4]헵탄-7-온)에톡시]퀴나졸린-4-아민
- <217> 상기 제목의 화합물을 예 28의 화합물로 시작하여, 예 3과 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 429
- <218> 예 30
- <219> N-(3-에티닐페닐)-7-메톡시-6-[2-(5-아자스페로[2.4]헵탄-7-올)에톡시]퀴나졸린-4-아민
- <220> 상기 제목의 화합물을 예 29의 화합물로 시작하여, 예 5와 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 431
- <221> 예 31
- <222> N-(3-트리플루오로메틸페닐)-7-메톡시-6-[2-(5,8-디옥사-10-아자디스페로[2.0.4.3]운데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민

- <223> 상기 제목의 화합물을, 3-클로로-4-플루오로아닐린 대신에 3-트리플루오로메틸아닐린을 사용하여 예 21과 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 517
- <224> 예 32
- <225> N-(3-브로모페닐)-7-메톡시-6-[2-(5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민
- <226> 상기 제목의 화합물을 3-클로로-4-플루오로아닐린 대신에 3-브로모아닐린을 사용하여 예 21과 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 527
- <227> 예 33
- <228> N-(3,4-디클로로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민
- <229> 상기 제목의 화합물을 3-클로로-4-플루오로아닐린 대신에 3,4-디클로로아닐린을 사용하여 예 21과 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 517
- <230> 예 34
- <231> N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(5,8-옥사티올란-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)프로폭시]퀴나졸린-4-아민
- <232> 상기 제목의 화합물을 예 22의 화합물로 시작하여, 예 11과 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 515
- <233> 예 35
- <234> N-(2-플루오로-4-브로모페닐)-6-메톡시-7-[3-(5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)프로폭시]퀴나졸린-4-아민
- <235> 상기 제목의 화합물을 2-아미노-5-메톡시-4-벤질옥시벤즈아미드(JMC, 20, 146)의 화합물로 시작하여 2-플루오로-4-브로모아닐린을 사용하여 예 20과 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 559
- <236> 예 36
- <237> N-(2-플루오로-4-브로모페닐)-6-메톡시-7-[2-(5,8-디옥사-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민
- <238> 상기 제목의 화합물을 2-브로모에탄올을 사용하여 예 35와 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 545
- <239> 예 37
- <240> N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5,8-옥사티올란-10-아자디스피로[2.0.4.3]운데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민
- <241> 상기 제목의 화합물을 예 23의 화합물로 시작하여 예 34와 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 517
- <242> 예 38
- <243> N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5,9-디옥사-11-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민
- <244> 상기 제목의 화합물을 예 23의 화합물로 시작하여 예 13과 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 515
- <245> 예 39
- <246> N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5,9-디옥사-7,7-디메틸-11-아자스피로[2.0.4.3]도데칸)에톡시]퀴나졸린-4-아민
- <247> 상기 제목의 화합물을 예 23의 화합물로 시작하여 예 14와 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 543
- <248> 예 40
- <249> N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(5,9-디옥사-11-아자디스피로[2.0.4.3]도데칸)프로폭시]퀴나졸린-4-아민
- <250> 상기 제목의 화합물을 예 22의 화합물로 시작하여 예 14와 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 557

- <251> 예 41
- <252> N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(5,9-디옥사-7,7-디메틸-11-아자디스페로[2.0.4.3]도테칸)프로포시]퀴나졸린-4-아민
- <253> 상기 제목의 화합물을 예 22의 화합물로 시작하여 예 14와 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 557
- <254> 예 42
- <255> N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(5-아자스페로[2.4]헵탄)프로포시]퀴나졸린-4-아민
- <256> 이 화합물을 5,8-디옥사-10-아자디스페로[2.0.4.3]운데칸(B) 대신에 5-아자스페로[2,4]헵탄을 사용하여 예 20과 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 457
- <257> 예 43
- <258> N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[2-(5-아자스페로[2.4]헵탄)에톡시]퀴나졸린-4-아민
- <259> 이 화합물을 5,8-디옥사-10-아자디스페로[2.0.4.3]운데칸(B) 대신에 5-아자스페로[2,4]헵탄을 사용하여 예 21과 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 443
- <260> 예 44
- <261> 5-벤질-7-메틸렌-5-아자스페로[2.4]헵탄
- <262> 5-벤질-5-아자스페로[2.4]헵탄-7-온(300 mg)을 무수 테트라하이드로퓨란(10 ml)에 용해시키고 Nysted 시약(1.5 eq, 20 % 용액)을 상기 반응물에 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 2 일 동안 흔들었고 NH₄Cl 용액으로 퀸칭 하였으며 EtOAc로 추출한 이후 물로 세척한 다음 식염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 실리카 겔 칼럼으로 정제하여 상기 제목의 화합물을 생성하였다. 질량: (M + 1), 200
- <263> 예 45
- <264> 7-메틸렌-5-아자스페로[2.4]헵탄
- <265> 상기 제목의 화합물을 5-벤질-7-메틸렌-5-아자스페로[2.4]헵탄의 화합물로 시작하여 예 12와 유사한 방식으로 제제하였다. 질량: (M + 1), 110
- <266> 염 형성의 예들:
- <267> 예 20(100 mg)의 화합물을 EtOAc(1 ml)에 용해시키고 상기 용액에 2 N 염산/에테르 용액(0.5 ml)을 첨가하였다. 상기 용액을 기화시켜 염산 염으로서 백색 고체를 방출하였다.
- <268> 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산; 또는 숙신산, 말산, 아세트산, 푸마르산, 시트르산, 타르타르산, 벤조산, p-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 나프탈렌설폰산 염과 같은 다른 약학적으로 허용가능한 염류는 유사한 방식으로 제제될 수 있다.
- <269> 제형의 예들:
- <270> 하기는 상기 제형들의 예들이며, 이것들은 순전히 예시적으로서 결코 제한적으로 해석되어서는 안된다.
- <271> 제형 예 1:
- <272> 각각의 캡슐은 하기를 포함한다:
- | | |
|------------------------|---------------|
| <273> 예 20의 화합물 | 100.0 mg |
| <274> 옥수수 전분 | 23.0 mg |
| <275> 칼슘 카복시메틸 셀룰로오스 | 22.5 mg |
| <276> 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 | 3.0 mg |
| <277> 스테아린산 마그네슘 | <u>1.5 mg</u> |
| <278> | 150.0 mg |

<279> 제형 예 2:

<280> 용액은 하기를 포함한다:

<281> 예 20의 화합물 1 내지 10 g

<282> 아세트산 또는 수산화 나트륨 0.5 내지 1 g

<283> 에틸 p-하이드록시벤조에이트 0.1 g

<284> 정제수 88.9 내지 98.4 g

<285> 100.0 g

<286> 제형 예 3:

<287> 사료와 부가혼합을 위한 분말은 하기를 포함한다:

<288> 예 20의 화합물 1 내지 10 g

<289> 옥수수 전분 98.5 내지 89.5 g

<290> 경질 무수 규산 0.5 g

<291> (Light anhydrous silicic acid) 100.0 g