

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷

A61K 31/4725
A61K 31/472
A61P 35/00

(11) 공개번호 10-2005-0108383

(43) 공개일자 2005년11월16일

(21) 출원번호 10-2005-7016936

(22) 출원일자 2005년09월09일

번역문 제출일자 2005년09월09일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/002460

(87) 국제공개번호 WO 2004/080464

국제출원일자 2004년03월10일

국제공개일자 2004년09월23일

(30) 우선권주장 60/453,624 2003년03월11일 미국(US)

(71) 출원인 노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라제 35

(72) 발명자 바트, 데이비드, 브라이언트
미국 08807 뉴저지주 브리지워터 스톤 브룩 579
볼드, 귀도
스위스 체하-5073 기프-오베르프릭 블로이마트회에 16
김, 선규
미국 07204 뉴저지주 로셀르 파크 페이투트 애비뉴 438
랩지, 티모시, 마이클
미국 07871 뉴저지주 스파르타 웨스트 쇼어 트레일 699
사비오, 마이클, 로이드
미국 07869 뉴저지주 랜돌프 센터 그로브 로드 46 아파트 유-414

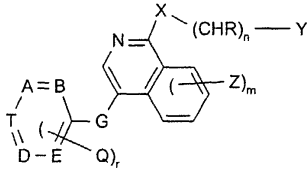
(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 이소퀴놀린 유도체의 암 및 MAP 키나제 관련 질병의 치료를 위한 용도

요약

본 발명은 화학식 I의 화합물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 의해, 이상 MAP 키나제 신호전달 경로를 특징으로 하는 질병을 치료하는 방법에 관한 것인데, 화학식 I의 각각의 치환기는 본 발명에서 정의된다. 본 발명의 방법은 특히 돌연변이 RAF 키나제를 갖는 암, 특히 흑색종의 치료에 유용하다.



색인어

이소퀴놀린 유도체, RAF 키나제, 저해제, 암, 흑색종

명세서

기술분야

본 발명은 특정 화합물이 MAP 키나제 신호전달 경로에서 작용하는 RAF 키나제, 세린/트레오닌 키나제를 저해한다는 발견과, 이 화합물의 MAP 키나제 신호전달 경로에서의 과도한 신호전달을 특징으로 하는 질병, 예를 들면 특정 암과 같은 증식성 질병을 치료하기 위한 용도에 관한 것이다.

배경기술

세포의 핵은 다양한 국면의 세포외 환경과 다양한 신호전달 경로를 사용하는 것에 의해 소통한다. 이러한 신호들 대부분은 포스페이팅의 전달에 의해 다양한 인자를 활성화시키는 단백질 키나제에 의해 전달된다. 메실레이트 염 형태로 상표명 글리벡(GLEEVEC)(미국) 또는 글리벡(GLIVEC)으로 시판되고 있는, bcr-abl 키나제의 저해제인 이마티닙에 의해 증명된 바와 같이, 적절한 키나제 활성의 저해에 의해 신호전달을 파괴하는 것은 임상적 이점을 가질 수 있다.

MAP 키나제 신호 경로는 성장 인자들의 증식 신호를 세포외 환경으로부터 세포 핵으로 전달하는 성장 인자에 대한 경로들 중 하나로서 당업계에 알려져 있다. 성장 인자는 세포 표면에 위치하는 막 수용체를 활성화시키며 이것은 RAS를 활성화시키고 RAF 키나제를 막으로 보내고 여기에서 활성화시킨 다음 다시 MEK 키나제를 활성화시키고 이것은 다시 ERK 키나제를 활성화시키는 일련의 단계적인 반응을 시작한다. 활성화된 ERK 키나제는 핵으로 이동할 수 있고 여기에서 이것은 다양한 유전자 전사 인자를 활성화시킨다. 이러한 경로의 변형은 세포자멸사의 잘못된 조절과 증식 및 혈관형성 신호의 잘못된 전달에 의해 변경된 유전자 전사, 세포 성장을 야기하고 종양 형성에 기여할 수 있다. RAF 키나제의 저해제들은 MAP 키나제 신호전달 경로를 통한 신호전달을 차단하는 것으로 증명되었다.

RAF 키나제 패밀리는 RAF-1으로도 알려져 있는 C-RAF, B-RAF 및 A-RAF로 명명된 3종의 구성원을 갖는 것으로 알려져 있다. B-RAF 키나제는 통상적으로, 59%의 시험된 흑색종 세포주를 포함하는 인간 암에 있어서 수개의 체성 점 돌연변이들(Somatic point mutations) 중 하나에 의해 활성화되는 것으로 보고되어 있다. 데이비스, 에이취.(Davies, H.) 등의 문헌[Nature 417, 949-954(2002)]을 참고한다. 놀랍게도, 본 발명에 이르러 본 발명에 기술되는 방법에 이용되는 화합물들이 RAF 키나제, 특히 C-RAF 키나제 및 야생 및 돌연변이 B-RAF 키나제, 특히 V599E 돌연변이 B-RAF 키나제의 효과적인 저해제라는 사실이 발견되었다.

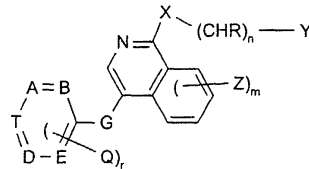
본 치료 방법에 이용되는 화합물들은, 예를 들면 제 WO 00/94495 호, 미국 공개 출원 제 2002-0010191 호 및 제 WO 01/58899 호에 혈관 내피 성장 인자를 저해하는 그의 성능으로 인해 항혈관형성제로서 기술되어 있으며, 상기 문헌들은 참고문헌으로 인용된다. 그러나 이들 문헌들 어느 것도 이소퀴놀론 화합물들이 RAF 키나제 저해 성질들을 갖는다는 것을 제안하지 않았으며 이 화합물들이 RAF 키나제 저해 성질들과 연관된 치료적 이점을 가질 것이라는 점을 제안하지 않았다.

이 화합물들의 RAF 키나제 저해 성질들로 인해서 이들은 이상 MAP 키나제 신호전달 경로를 특징으로 하는 증식성 질병, 특히 RAF 키나제의 과발현 또는 RAF 키나제의 돌연변이 활성화를 특징으로 하는 많은 종류의 암, 예컨대 돌연변이 B-RAF가 V599E 돌연변이인 돌연변이 B-RAF를 갖는 흑색종의 치료제로서 유용하다. 본 발명은 또한 이상 MAP 키나제 신호전달 경로를 특징으로 하는 다른 증상들, 특히 B-RAF가 돌연변이인, 예를 들면 돌연변이된 B-RAF를 갖는 양성 모반 기태(benign Nevi moles)를 화합물로 치료하는 방법도 제공한다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 RAF 키나제 저해 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 N-옥사이드 또는 제약학적으로 허용 가능한 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, MAP 키나제 경로를 통한 과도한 신호전달을 특징으로 하는 질병을 앓고 있는 환자의 치료 방법에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식에서,

r은 0 내지 2이고;

n은 0 내지 2이며;

m은 0 내지 4이고;

A, B, D, E 및 T는 각각 서로 독립적으로 N 또는 CH인데, 단 A, B, D, E 및 T 중 1개 이상, 그러나 3개 이하는 N이고며;

G는 저급 알킬렌, -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-NH-, -SO₂-, 옥사(-O-), 티아(-S-) 또는 -NR-이거나, 아실옥시, 옥소, 할로겐 또는 히드록시에 의해 치환된 저급 알킬렌이고,

Q는 저급 알킬, 특히 메틸이며;

R은 H 또는 저급 알킬이고;

X는 Y, -N(R)-, 옥사 또는 티오이며; 바람직하게는 -NH이고;

Y는 H, 비치환 또는 치환 저급 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 비치환 또는 치환 시클로알킬이며;

Z는 아미노, 1- 또는 2-치환 아미노, 할로겐, 알킬, 치환 알킬, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 니트로, 시아노, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 알카노일, 카르바모일, N-1- 또는 N,N-2-치환 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 메르캅토, 술포, 페닐티오, 페닐-저급 알킬티오, 알킬페닐티오, 페닐술피닐, 페닐-저급 알킬술피닐, 알킬페닐술피닐, 페닐술포닐, 페닐-저급 알칸술포닐 또는 알킬페닐술포닐이고, 1개 이상의 라디칼 Z가 존재한다면(m≥2) 치환기 Z는 동일하거나 다르다.

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 MAP 키나제 신호전달 경로를 통한 과도한 신호전달을 특징으로 하는 질병 치료용 약제의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.

환자는 MAP 키나제 경로를 통한 과도한 신호전달을 특징으로 하는 질병을 앓고 있는 포유류, 일반적으로 인간이다. 이것은 웨스턴 블롯(Western blot) 분석 또는 면역조직화학과 같은 방법에 의해 경로 구성원에 대한 활성화 상태 특이성 항체에 의해 측정할 수 있다. 상기 방법들은 당업계 숙련인에게 잘 알려져 있다.

일반적으로 MAP 키나제 신호전달 경로를 통한 과도한 신호전달을 특징으로 하는 질병은 증식성 질병, 특히 상승된 RAF 키나제 활성도를 특징으로 하는 암, 예를 들면 야생형 B- 또는 C-RAF 키나제를 과발현하는, 또는 돌연변이 RAF 키나제,

예를 들어 돌연변이 B-RAF 키나제를 발현하는 암이다. 돌연변이 RAF 키나제가 검출된 암은 흑색종, 결장직장암, 난소암, 신경아교종, 생암종, 육종, 유방암 및 간암을 포함한다. 돌연변이 B-RAF 키나제는 특히 많은 종류의 흑색종에 있어서 많이 존재한다.

본 발명에 따르면, 생검 또는 절제에 의해 환자로부터 질병이 있는 조직 샘플을 얻고, 조직이 돌연변이 RAF 키나제, 예컨대 돌연변이 B-RAF 키나제를 생산하는지 또는 야생형 RAF 키나제, 예컨대 야생형 B- 또는 C-RAF 키나제를 과발현하는지를 측정하기 위해 시험한다. 시험이 질병이 있는 조직에서 돌연변이 RAF 키나제가 생산되거나 RAF 키나제가 과생산된다는 것을 지시하면, RAF 저해 유효량의 본 발명에서 기술되는 RAF 저해제 화합물을 투여하는 것에 의해 환자를 치료한다.

본 발명에 따르면, 본 발명에 기술된 화학식 I의 화합물의 (a) 환자의 흑색종 조직을 시험해서 흑색종 조직이 돌연변이 RAF 키나제를 발현하는지 또는 야생형 RAF 키나제를 발현하는지를 측정하고, (b) 흑색종 조직이 야생형 RAF 키나제를 과발현하거나 활성화 돌연변이 B-RAF 키나제를 발현하는 것으로 발견되면 RAF 키나제 저해 유효량의 화학식 I의 화합물에 의해 환자를 치료하는 것을 포함하는, 흑색종 치료용 약제의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.

그러나, 일련의 단계적인 반응에서 또 다른 키나제가 경로 중에 과도한 신호전달을 유발한다면 MAP 키나제 신호전달 경로를 RAF 키나제 저해 화합물로 통제하는 것도 가능하다. 그러므로 본 발명은 또한 RAF 키나제의 활성화 돌연변이 또는 과발현이 아닌 다른 요인에 의한 MAP 키나제 신호전달 경로에서의 과도한 신호전달을 특징으로 하는 질병의 치료에 관한 것이다.

조직 샘플은 당업계에 일반적으로 알려져 있는 방법으로 시험한다. 예를 들면, B-RAF 돌연변이는 대립유전자 특이성 PCR, DHPLC, 질량 분광분석법 및 면역조직화학, 면역형광법 또는 웨스턴 블롯 분석법에 의해 검출된 야생형 B- 또는 C-RAF의 과발현에 의해 검출한다. B-RAF 돌연변이를 검출하는 특히 유용한 방법은 실시예 D1에 기술된 방법을 기초로 하는 폴리머라제 연쇄 반응이다. 유사한 방법들을 사용해서 일련의 단계적인 반응에서 다른 키나제가 돌연변이인지 또는 과발현되는지를 측정한다.

본 발명의 특히 중요한 국면은 (a) 환자의 흑색종 조직을 시험해서 흑색종 조직이 돌연변이 RAF 키나제를 발현하거나 야생형 RAF 키나제를 과발현하는지를 측정하고, (b) 흑색종 조직이 야생형 RAF 키나제를 과발현하거나 활성화 돌연변이 B-RAF 키나제를 발현하는 것으로 발견되면 본 발명에 기술된 RAF 키나제 저해 유효량의 RAF 저해 화합물로 환자를 치료하는 것을 포함하는, 흑색종 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명의 한 중요한 국면은 (a) 환자의 흑색종 조직을 시험해서 흑색종 조직이 B-RAF 키나제를 과발현하는지 또는 C-RAF 활성을 측정하고, (b) 흑색종 조직이 B-RAF 키나제를 과발현하는 것으로 또는 C-RAF 키나제 활성이 측정되면 본 발명에 기술된 RAF 키나제 저해 유효량의 RAF 저해 화합물로 환자를 치료하는 것을 포함하는, 흑색종 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 하나의 중요한 국면은 (a) 환자의 흑색종 조직을 시험해서 흑색종 조직이 돌연변이 B-RAF 키나제를 발현하는지를 측정하고, (b) 흑색종 조직이 돌연변이 B-RAF 키나제를 발현하는 것으로 발견되면 본 발명에 기술된 RAF 키나제 저해 유효량의 RAF 키나제 저해 화합물로 환자를 치료하는 것을 포함하는, 흑색종 치료 방법에 관한 것이다.

일반적으로 B-RAF 키나제 돌연변이는 상기 언급된 데이비스 등의 문헌에 기술되어 있는 것들 중 하나이다. 이들 돌연변이는 하기 표 1에 요약되어 있다.

B-RAF 돌연변이	단백질 변경
G1388A	G463E
G1388T	G463V
G1394C	G465A
G1394A	G465E
G1394T	G465V
G1403C	G468A
G1403A	G468E
G1753A	E585K
T1782G	F594L
G1783C	G595R
C1786G	L596V
T1787G	L596R
T1796A	V599E
TG1796-97AT	V599D

그러므로 본 발명은 특히 환자의 조직 샘플 중 B-RAF 키나제 유전자 또는 단백질에서 돌연변이를 검출하고 유효한 B-RAF 키나제 저해 화합물, 특히 본 발명에 기술된 화합물로 환자를 치료하는 것을 포함하는, 활성화된 돌연변이 B-RAF 키나제를 특징으로 하는 질병의 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명의 중요한 국면은 돌연변이 B-RAF 키나제가 표 1에 기술된 돌연변이, 특히 V599E 돌연변이를 나타내는 경우들을 포함한다.

본 발명의 특히 중요한 국면은 질병이 흑색종이고 돌연변이 B-RAF 키나제가 표 1에 기술된 돌연변이, 특히 V599E 돌연변이를 나타내는 경우들을 포함한다.

따라서 본 발명은 환자의 조직 샘플에서, RAF 키나제 단백질의 G1388A, G1388T, G1394C, G1394A, G1394T, G1403C, G1403A, G1753A, T1782G, G1783C, C1786G, T1787G, T1796A 및 TG1796-97AT, 또는 상응하는 돌연변이로부터 선택된 B-RAF 키나제 유전자의 돌연변이를 검출하고, 환자를 본 발명에 기술된 유효한 B-RAF 키나제 저해 화합물로 치료하는 것을 포함하는, 돌연변이 B-RAF 키나제를 특징으로 하는 질병의 치료 방법을 포함한다.

본 발명의 명세서에 있어서, 본 발명에서 사용되는 화학식 I의 화합물을 기술하기 위해 사용되는 일반적인 용어는 특별한 언급이 없다면 다음과 같은 의미를 갖는다.

용어 "저급"은 최대 7, 특히 최대 4까지의 탄소수를 갖는 라디칼을 지칭하는데, 문제의 라디칼은 비분지쇄이거나 1회 이상 분지화된 것이다.

화합물, 염 등을 복수로 지칭하는 것은 1종의 화합물, 1종의 염 등을 포함하는 것으로 항상 이해해야 한다.

존재할 수 있는 비대칭 탄소(예를 들면 n=1이고 R은 저급 알킬인 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)에 있어서)는 (R), (S) 또는 (R,S) 형태, 바람직하게는 (R) 또는 (S) 형태를 가질 수 있다. 이중 결합 또는 고리의 치환기는 시스(=Z) 또는 트랜스(=E) 형태일 수 있다. 따라서, 본 화합물은 이성질체 혼합물의 형태 또는 순수한 이성질체의 형태, 바람직하게는 거울상으로 순수한 부분입체이성질체의 형태일 수 있다.

지수 r은 바람직하게는 0 또는 1이다.

지수 n은 바람직하게는 0 또는 1, 특히 0이다. 2일 수도 있다.

지수 m은 바람직하게는 0, 1 또는 2, 특히 0, 또는 1이다.

화학식 I의 고리 구성원 A, B, D, E 및 T 중에서 3개 이하는 N이어야 하고, 다른 것들은 CH 또는 CQ이다. 바람직하게는, 고리 구성원 A, B, D 및 E는 각각 CH 또는 CQ이고 T는 N이다.

G가 2가 기 $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$ 또는 $-CH_2-NH-$ 일 때, 메틸렌기는 각각의 경우에 고리 구성원 A, B, D, E 및 T를 갖는 고리에 결합되며, 헤테로 원자(O, S 또는 NH)는 화학식 I의 이소퀴놀린 고리에 결합된다.

저급 알킬렌 G는 분지쇄 또는 바람직하게는 비분지쇄일 수 있고, 특히 분지쇄 또는 바람직하게는 비분지쇄 C_1-C_4 알킬렌, 특히 메틸렌($-CH_2-$), 에틸렌($-CH_2-CH_2-$), 트리메틸렌($-CH_2-CH_2-CH_2-$) 또는 테트라메틸렌($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$)이다. G는 바람직하게는 메틸렌이다. 저급 알킬렌 G는 바람직하게는 비치환이지만, 아실옥시, 옥소, 할로젠 또는 히드록시에 의해 치환될 수 있다.

아실-치환 저급 알킬렌 G 치환기 중의 아실은 바람직하게는 아릴카르보닐옥시인데, 여기에서 아릴은 이하 정의하는 바와 같으며, 특히 벤조일옥시 또는 저급 알카노일옥시, 보다 특히 벤조일옥시이고; 아실옥시-치환 저급 알킬렌은 특히 벤조일옥시-치환 메틸렌이다.

히드록시-치환 저급 알킬렌으로서의 G는 바람직하게는 히드록시메틸렌($-CH(OH)-$)이다.

바람직한 옥소-치환 저급 알킬렌 G 치환기는 카르보닐($-C(O)-$)이다.

할로젠-치환 저급 알킬렌 G 치환기는 모노할로 내지 퍼할로 치환 알킬렌, 예컨대 디플루오로메틸렌이다.

저급 알킬은 특히 C_1-C_4 알킬, 예를 들면 n-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-프로필, 이소프로필 또는 특히, 메틸 또는 에틸인데, 저급 알킬로서의 Y의 경우에 있어서, 이것은 특히 이소펜틸일 수 있다.

아릴은 바람직하게는 탄소수 6 내지 14의 방향족 라디칼, 예컨대 페닐, 비페닐, 나프틸, 플루오레닐 또는 페난트레닐, 특히 페닐인데, 아릴 라디칼은 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 3개까지, 특히 1 또는 2개의 치환기, 특히 아미노, 1- 또는 2-치환 아미노, 할로젠, 알킬, 치환 알킬, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 니트로, 시아노, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 알카노일, 카르바모일, N-1- 또는 N,N-2-치환 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 메르캅토, 술포, 페닐티오, 페닐-저급 알킬티오, 알킬페닐티오, 페닐술피닐, 페닐-저급 알킬술피닐, 알킬페닐술피닐, 페닐술포닐, 페닐-저급 알칸술포닐, 알킬페닐술포닐, 저급 알케닐, 예컨대 에테닐, 페닐, 아릴알킬, 예컨대 벤질 또는 1-메틸-1-페닐-에틸, 저급 알킬티오, 예컨대 메틸티오, 저급 알킬 실릴, 예컨대 트리메틸실릴, 저급 알카노일, 예컨대 아세틸, 비치환 또는 치환 시클로알킬, 저급 알킬메르캅토, 예컨대 메틸메르캅토($-S-CH_3$), 할로-저급 알킬메르캅토, 예컨대 트리플루오로메틸메르캅토($-S-CF_3$), 저급 알칸술포닐, 할로-저급 알칸술포닐, 예컨대 특히 트리플루오로메탄술포닐, 디히드록시보라($-B(OH)_2$), 헤테로시클릴 및 고리의 인접한 탄소 원자들에 결합되거나 2개의 인접한 위치들이 알킬렌 또는 알케닐렌에 의해 치환되어서 아릴 고리에 융합된 5 내지 7원 고리를 형성하는 저급 알킬렌디옥시, 예컨대 메틸렌디옥시로부터 선택된 치환기에 의해 치환되며; 아릴은 바람직하게는 비치환되거나 상기한 기들, 특히 할로젠, 특히 불소 또는 염소; 저급 알킬, 특히 메틸, 에틸, 프로필 또는 t-부틸; 할로-저급 알킬, 특히 트리플루오로메틸; 히드록시; 저급 알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시; 페닐-저급 알콕시; 저급 알카노일, 예컨대 아세틸, 페닐옥시, 할로-저급 알킬옥시, 예컨대 트리플루오로메톡시 또는 1,1,2,2-테트라플루오로에틸옥시, 저급 알콕시카르보닐, 예컨대 에톡시카르보닐, 저급 알킬메르캅토, 예컨대 메틸메르캅토, 할로-저급 알킬메르캅토, 예컨대 트리플루오로메틸메르캅토, 할로-저급 알킬, 예컨대 히드록시-메틸, 저급 알칸술포닐, 예컨대 메탄술포닐, 할로-저급 알칸술포닐, 예컨대 트리플루오로메탄술포닐, 페닐술포닐로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 다른 치환기; 보다 특히 1개 또는 2개의 동일하거나 다른 비치환 또는 치환 저급 알킬, 특히 메틸, t-부틸 또는 트리플루오로메틸 및 할로젠, 특히 불소 또는 염소로부터 선택된 치환기에 의해 치환된 페닐이다.

헤테로아릴은 바람직하게는 결합 고리 중의 불포화 헤테로시클릭 라디칼이며 바람직하게는 모노- 또는 비- 또는 트리-시클릭인데; 여기에서 적어도 화학식 I의 분자의 라디칼로의 고리 결합에 있어서, 해당 아릴 라디칼의 1개 이상, 바람직하게는 1개 내지 4개, 특히 1개 또는 2개의 탄소 원자는 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 헤테로 원자로 치환되고, 결합 고리는 바람직하게는 4 내지 12개, 특히 5 내지 7개의 고리 원자를 가지며; 여기에서 헤테로아릴은 비치환되거나 1개 이상, 특히 1 내지 3개의 동일하거나 다른, 상기 아릴의 치환기로서 언급한 치환기들로 구성된 군으로부터 선택된

치환기로 치환되며; 특히 이미다졸일, 티에닐, 푸릴, 피라닐, 티안트레닐, 이소벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 크로메틸, 2H-피롤릴, 피롤릴, 저급 알킬 치환 이미다졸일, 벤즈이미다졸일, 피라졸일, 티아졸일, 이소티아졸일, 옥사졸일, 이속사졸일, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌일, 3H-인돌일, 인돌일, 인다졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 푸리닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살일, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 카르바졸일, 페탈리리디닐, 아크리디닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐 및 푸라자닐로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로아릴 라디칼이며, 이들 라디칼들 각각은 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 고리를 통해 화학식 I의 분자의 라디칼로 결합되고; 피리딜이 특히 바람직하다.

1- 또는 2-치환 아미노는 특히 저급 알킬, 예컨대 메틸; 히드록시-저급 알킬, 예컨대 2-히드록시에틸; 페닐-저급 알킬; 저급 알카노일, 예컨대 아세틸; 벤조일; 치환 벤조일(여기에서, 페닐 라디칼은 비치환이거나, 특히 1개 이상, 바람직하게는 1개 또는 2개의 니트로 및 아미노로부터, 또는 할로젠, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알카노일 및 카르바모일로부터 선택된 치환기로 치환된다); 및 페닐-저급 알콕시카르보닐(여기에서, 페닐은 비치환되거나, 특히 1개 이상, 바람직하게는 1개 또는 2개의 니트로 및 아미노로부터, 또는 할로젠, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알카노일 및 카르바모일로부터 선택된 치환기로 치환된다)로부터의 1개 또는 2개의 동일하거나 다른 라디칼로 치환된 아미노이며; 바람직하게는 N-저급 알킬아미노, 예컨대 N-메틸아미노, 히드록시-저급 알킬아미노, 예컨대 2-히드록시에틸아미노, 페닐-저급 알킬아미노, 예컨대 벤질아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-페닐-저급 알킬-N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬페닐아미노, 저급 알카노일아미노, 예컨대 아세틸아미노이거나, 또는 벤조일아미노 및 페닐-저급 알콕시카르보닐아미노로 구성된 군으로부터 선택된 치환기인데, 여기에서 각각의 경우에 페닐 라디칼은 비치환이거나 또는 특히, 니트로 또는 아미노에 의해, 또는 할로젠, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알카노일에 의해 또는 카르바모일, 또는 상기 라디칼의 대안으로 또는 그에 더해, 아미노카르보닐아미노에 의해 치환된다.

할로젠은 특히 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 보다 특히 불소, 염소 또는 브롬, 특히 불소 및 염소이다.

알킬은 바람직하게는 탄소수 최대 12이고 특히 저급 알킬, 보다 특히 메틸 또는 에틸, n-프로필, 이소프로필 또는 t-부틸이다.

치환 알킬은 특히 저급 알킬, 바람직하게는 메틸인데, 이것은 1개 이상, 특히 3개까지의, 특히 할로젠, 특히 불소(예를 들면, 전체가 트리플루오로메틸 또는 퍼플루오로알킬), 및 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐 및 페닐-저급 알콕시카르보닐로 구성된 군으로부터 선택된 치환기를 포함할 수 있다. 트리플루오로메틸이 중요한 치환 알킬이다.

에테르화 히드록시는 특히 C₈-C₂₀알킬옥시, 예컨대 n-데실옥시, 저급 알콕시(바람직하다), 예컨대 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시 또는 n-펜틸옥시, 페닐-저급 알콕시, 예컨대 벤질옥시, 또는 페닐옥시, 또는 상기 기에 대해 대안으로 또는 추가적으로, C₈-C₂₀알킬옥시, 예컨대 n-데실옥시, 할로-저급 알콕시, 예컨대 트리플루오로메틸옥시 또는 1,1,2,2-테트라플루오로에톡시이다.

에스테르화 히드록시는 특히 저급 알카노일옥시, 벤조일옥시, 저급 알콕시카르보닐옥시, 예컨대 t-부톡시카르보닐옥시, 또는 페닐-저급 알콕시카르보닐옥시, 예컨대 벤질옥시카르보닐옥시이다.

에스테르화 카르복시는 특히 저급 알콕시카르보닐, 예컨대 t-부톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐, 페닐-저급 알콕시카르보닐 또는 페닐옥시카르보닐이다.

알카노일은 특히 알킬-카르보닐, 보다 특히 저급 알카노일, 예를 들면 아세틸이다.

N-1- 또는 N,N-2-치환 카르바모일은 특히 말단 질소에서 1 또는 2개의 치환기 저급 알킬, 페닐-저급 알킬 또는 히드록시-저급 알킬로 치환된다.

알킬페닐티오는 특히 저급 알킬페닐티오이다.

알킬페닐술피닐은 특히 저급 알킬페닐술피닐이다.

알킬페닐술포닐은 특히 저급 알킬페닐술포닐이다.

피리딜 Y는 바람직하게는 3- 또는 4-피리딜이다.

비치환 또는 치환 시클로알킬은 바람직하게는 비치환되거나, 아릴, 특히 페닐에 대해 정의한 것과 동일한 방식으로 치환된 C₃-C₈시클로알킬이다. 바람직하게는 시클로헥실, 또는 시클로펜틸 또는 시클로프로필이다. 바람직하게는 4-저급 알킬-시클로헥실, 예컨대 4-t-부틸시클로헥실이다.

존재한다면, Z는 바람직하게는 아미노, 히드록시-저급 알킬아미노, 예컨대 2-히드록시에틸아미노, 저급 알카노일아미노, 예컨대 아세틸아미노, 니트로벤조일아미노, 예컨대 3-니트로벤조일아미노, 아미노벤조일아미노, 예컨대 4-아미노벤조일아미노, 페닐-저급 알콕시카르보닐아미노, 예컨대 벤조일옥시카르보닐아미노, 또는 할로젠, 예컨대 브롬이고; 바람직하게는 단지 한개의 치환기(m=1), 특히 마지막으로 언급한 치환기들 중 하나, 특히 할로젠이 존재한다. 매우 바람직하게는 Z가 존재하지 않는(m=0) 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)이다.

헤테로시클릴은 특히 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는 5원 또는 6원 헤테로사이클인데, 이 헤테로사이클은 불포화이거나 완전 또는 부분 포화일 수 있고, 비치환되거나, 특히 저급 알킬, 예컨대 메틸로 치환되고; 바람직하게는 2-메틸-피리미딘-4-일, 옥사졸-5-일, 2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일, 1H-피라졸-3-일 및 1-메틸-피라졸-3-일로부터 선택된 라디칼이다.

2개의 인접한 탄소 원자에 결합된 저급 알킬렌디옥시, 예컨대 메틸렌디옥시로 치환된 페닐 형태의 아릴은 바람직하게는 3,4-메틸렌디옥시페닐이다.

화학식 I의 화합물의 N-옥사이드는 이소퀴놀린 고리 질소 또는 고리 구성원 A, B, D 및 E를 갖는 고리 중의 질소가 산소 원자를 포함하거나, 상기 질소 원자들 중 하나 이상이 산소 원자를 포함하는 N-옥사이드이다.

염은 특히 화학식 I의 화합물의 제약학적으로 허용 가능한 염(또는 그의 N-옥사이드)이다.

염은, 예를 들면 염기성 질소 원자를 갖는 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)에 의해, 바람직하게는 유기 또는 무기산에 의한 산부가염으로서, 특히 제약학적으로 허용 가능한 염으로서 형성된다. 적합한 무기산은, 예를 들면 할로젠화수소산, 예컨대 염산; 황산; 또는 인산이다. 적합한 유기산은 예를 들면 카르복실, 포스폰, 술폰 또는 술폰산, 예를 들면 아세트산, 프로피온산, 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 글리콜산, 락트산, 2-히드록시부티르산, 글루콘산, 글루코스모노카르복실산, 푸마르산, 숙신산, 아디프산, 피멜산, 수베르산, 아젤라산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 글루카르산, 갈락타르산, 아미노산, 예컨대 글루탐산, 아스파르트산, N-메틸글리신, 아세틸아미노아세트산, N-아세틸아스파라긴, N-아세틸시스테인, 피루브산, 아세토아세트산, 포르포세린, 2- 또는 3-글리세로포스포산, 말레산, 히드록시말레산, 메틸말레산, 시클로헥산카르복실산, 벤조산, 살리실산, 1- 또는 3-히드록시나프틸-2-카르복실산, 3,4,5-트리메톡시벤조산, 2-페녹시벤조산, 2-아세톡시벤조산, 4-아미노살리실산, 프탈산, 페닐아세트산, 글루쿠론산, 갈락투론산, 메탄- 또는 에탄-술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 에탄-1,2-디술폰산, 벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 1,5-나프탈렌디술폰산, N-시클로헥실술폰산, N-메틸, N-에틸 또는 N-프로필-술폰산 또는 기타 유기 양성자산, 예컨대 아스코르브산이다.

음으로 하전된 라디칼, 예컨대 카르복시 또는 술폰이 존재할 때 염기과의 염이 형성될 수 있는데, 예를 들면 금속 또는 암모늄 염, 예컨대 알칼리금속 또는 알칼리토금속 염, 예를 들면 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염, 또는 암모니아 또는 적절한 유기 아민, 예컨대 3차 모노아민, 예를 들면 트리에틸아민 또는 트리(2-히드록시에틸)아민, 또는 헤테로시클릭 염기, 예를 들면 N-에틸피페리딘 또는 N,N'-디메틸피페라진과의 암모늄 염이다.

염기성기 및 산기가 동일한 분자 중에 존재할 때, 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)은 내부 염도 형성할 수 있다.

분리 또는 정제용으로 제약학적으로 허용 불가능한 염, 예를 들면 피크레이트 또는 퍼콜레이트를 사용할 수 있다. 제약학적으로 허용 가능한 염 또는 유리 화합물(임의로 제약학적 조성물 형태)만이 치료적으로 사용되므로 이들이 바람직하다.

유리 형태 및 예를 들면, 신규 화합물의 정제 또는 그의 동정에서 중간체로서 사용될 수 있는 염들을 포함하는 그의 염 형태의 신규 화합물들간의 밀접한 관련성으로 인해서, 상기 및 하기의 유리 화합물에 대한 모든 설명은 상응하는 염을 포함하는 것으로 적절하게 그리고 편리하게 이해되기도 한다.

본 발명은 또한 RAF 키나제를 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, RAF 키나제의 저해 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, RAF 키나제는 B- 또는 C-RAF 키나제, 또는 돌연변이 RAF 키나제, 특히 돌연변이 B-RAF 키나제, 특히 V599E 돌연변이이다. RAF 키나제는 분리되어 있거나 세포 환경 중에 존재할 수 있다.

화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)는 상기한 바와 같은 가치 있는 약리학적 성질들을 갖는다.

화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)은 그 자체만 또는 1종 이상의 기타 치료제와 함께 투여될 수 있는데, 고정된 혼합물이 사용될 수 있고, 또는 본 발명에 따른 화합물 및 1종 이상의 기타 치료제가 시차를 두고 또는 서로 독립적으로 투여될 수 있고, 또는 고정된 혼합물과 1종 이상의 기타 치료제와의 혼합 투여도 가능하다. 특히, 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)의 종양 치료를 위한 투여는 화학요법(1종 이상의 기타 화학치료제, 특히 세포증식억제제, 또는 호르몬 또는 호르몬 유사 활성을 갖는 화합물과 함께), 방사선요법, 면역치료법, 수술 치료 또는 그의 조합과 함께 또는 그에 더해서 수행될 수 있다. 장시간 요법도 가능한데, 상기한 방법들과 같은 기타 치료법과의 보조 요법으로서이다. 종양 절개 후에 환자의 상태를 유지하기 위한 치료, 또는 심지어 예를 들어 위험성이 있는 환자인 경우의 화학예방 치료도 가능하다.

본 발명에 따른 화합물과 함께 사용될 수 있는 치료제로서 특히 1종 이상의 항증식제, 세포증식억제제 또는 세포독성 화합물, 예를 들면 폴리아민 생합성의 저해제, 여러 단백질 키나제, 특히 단백질 키나제 C, 또는 티로신 단백질 키나제, 예컨대 상피 성장 인자 수용체 단백질 키나제의 저해제, 성장 인자, 예컨대 혈관 상피 성장 인자의 저해제, 시토킨, 음성 성장 조절제, 예컨대 TGF- β 또는 IFN- β , 아로마타제 저해제, 호르몬 또는 호르몬 유사체 및 통상적인 세포증식억제제를 포함하는 군으로부터 선택된 1종 이상의 화학요법제를 고려할 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 인간의 (예방적 및 바람직하게는, 치료적) 치료뿐만 아니라 기타 온혈 동물, 예를 들면 상업적으로 유용한 동물, 예를 들어 설치류, 예컨대 생쥐, 토끼 또는 쥐, 또는 기니아 피그의 치료를 위한 것이다.

일반적으로, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)의 RAF 키나제 활성을 저해하는 용도에 관한 것이다.

화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)은 또한, 예를 들어 원래 "숙주"인 온혈 동물, 특히 인간으로부터 얻고 생쥐에 이식된 종양에 대해, 상기 화합물을 첨가한 후에 성장이 줄어드는지를 측정해서, 해당 화합물에 대한 그들의 민감도를 측정하기 위한 진단 목적으로도 사용될 수 있으므로, 원래 숙주의 종양 치료를 위한 가능한 방법을 보다 잘 확인하고 검증할 수 있다.

하기 화학식 I의 바람직한 화합물 군에 있어서는, 예를 들면 보다 일반적인 정의를 보다 구체적인, 또는 특히 바람직한 것으로 지시된 정의로 대체하기 위해 상기 일반적인 정의의 치환기의 정의를 적절하게 사용할 수 있으며; 바람직하게는 각 경우에 있어서 바람직한 것으로 상기한 바와 같이 지시되거나 예를 들어 언급된 정의이다.

바람직하게는,

r이 0 내지 2, 바람직하게는 0이고;

n은 0 또는 1이며;

m은 1 또는, 특히 0이고;

A, B 및 E는 각각 CH이고 T는 N이거나, A, D 및 E는 각각 CH이고 B 및 T는 N이거나, A, B, E 및 T는 CH이고 D는 N이거나, A, T, D 및 E는 CH이고 B는 N이며; 특히 A, B, D 및 E는 각각 CH이고 T는 N이거나, A, D 및 E는 각각 CH이고 B 및 T는 N이고,

G는 저급 알킬렌, 특히 메틸렌 또는 에틸렌(-CH₂-CH₂-), -CH₂-NH-, -CH₂-O-, 히드록시메틸렌 또는 벤조일옥시-메틸렌이며;

Q는 A에, D에, 또는 A 및 D에 결합된 메틸이고;

R은 H 또는 저급 알킬, 특히 H 또는 메틸이며;

X는 -NR-, 옥사 또는 티아, 특히 -NH-이고;

Y는 비치환, 또는 아미노; 저급 알카노일아미노, 특히 아세틸아미노; 할로젠, 특히 불소, 염소 또는 브롬; 비치환 또는 치환 저급 알킬, 특히 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸 또는 할로-저급 알킬, 특히 트리플루오로메틸; 히드록시; 저급 알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시; 페닐-저급 알콕시, 특히 벤질옥시; 시아노, 저급 알케닐, 예컨대 에테닐, C₈-C₁₂알콕시, 특히 n-데실 옥시, 저급 알콕시카르보닐, 예컨대 t-부톡시카르보닐, 카르바모일, 저급 알킬카르바모일, 예컨대 N-메틸- 또는 N-t-부틸-카르바모일, 저급 알카노일, 예컨대 아세틸, 페닐옥시, 할로-저급 알킬옥시, 예컨대 트리플루오로메톡시 또는 1,1,2,2-테트라플루오로에틸옥시, 저급 알콕시카르보닐, 예컨대 에톡시카르보닐, 저급 알킬메르캅토, 예컨대 메틸메르캅토, 할로-저급 알킬메르캅토, 예컨대 트리플루오로메틸메르캅토, 히드록시-저급 알킬, 예컨대 히드록시메틸 또는 1-히드록시메틸, 저급 알칸술포닐, 예컨대 메탄술포닐, 할로-저급 알칸술포닐, 예컨대 트리플루오로메탄술포닐, 페닐술포닐, 및 2개의 인접한 탄소 원자에 결합되거나 2개의 인접한 위치들이 알킬렌 또는 알케닐렌에 의해 치환되어서 페닐 고리에 융합된 5 내지 7원 고리를 형성하는 저급 알킬렌디옥시, 예컨대 메틸렌디옥시로 구성된 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 다른 치환기, 특히 할로젠, 예컨대 염소 또는 브롬, 비치환 저급 알킬, 예컨대 메틸, 및 할로-치환 저급 알킬, 예컨대 트리플루오로메틸로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 페닐이고, Y는 특히 페닐 또는 특히 1개 또는 2개의 동일하거나 다른 치환기, 특히 할로젠, 특히 불소 또는 염소, 및(또는) 비치환 또는 치환 저급 알킬에 의해 치환된 페닐이고,

Z는 아미노; N-저급 알킬아미노, 예컨대 N-메틸아미노; 히드록시-저급 알킬아미노, 예컨대 2-히드록시에틸아미노; 페닐-저급 알킬아미노, 예컨대 벤질아미노; N,N-디-저급 알킬아미노; N-페닐-저급 알킬-N-저급 알킬아미노; N,N-디-저급 알킬페닐아미노; 저급 알카노일아미노, 예컨대 아세틸아미노; 또는 벤조일아미노 및 페닐-저급 알콕시카르보닐아미노로 구성된 군으로부터 선택된 치환기인데, 여기에서 각각의 경우의 페닐 라디칼은 비치환되거나, 특히 니트로에 의해, 또는 아미노에 의해, 또는 할로젠, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알카노일에 의해, 또는 카르바모일에 의해 치환되며; 또는 Z는 할로젠, 특히 브롬; 보다 특히 아미노, 아세틸아미노, 니트로벤조일아미노, 아미노벤조아미노, 2-히드록시에틸아미노, 벤질옥시카르보닐아미노 또는 브롬인, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 N-옥사이드이다.

특히 바람직하게는,

r이 0이고;

n은 0이며;

m은 0이고;

B, D, E 및 T는 CH이고 A는 N(3-피리딜)이고, 특히 A, B, D 및 E가 각각 CH이고 T는 N(4-피리딜)이며;

G는 저급 알킬렌, 특히 메틸렌이고;

X는 -NR-, 특히 -NH-이며;

Y는 비치환되거나, 할로젠, 특히 불소, 또는 보다 특히 염소 또는 브롬; 저급 알킬, 특히 메틸; 및 할로-저급 알킬, 특히 트리플루오로메틸; 특히 4-클로로페닐, 2-, 3-, 또는 4-메틸페닐, 4-클로로-5-트리플루오로메틸페닐, 3-브로모-5-트리플루오로메틸페닐, 또는 보다 특히 3,5-디메틸페닐로 구성된 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 다른 치환기로 치환된 페닐; 또는 4-메틸-3-요도페닐, 3,4-비스(트리플루오로메틸)페닐 또는 3-브로모-4-에틸페닐인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이다.

특히 바람직하게는,

r이 0이고;

n은 0 내지 2이며;

m은 0이고;

A, B, D 및 E는 각각 CH이고 T는 N이며;

G는 메틸렌이고;

R은 H이며;

X는 -NR-, 특히 -NH-이고;

Y는 비치환되거나, 할로젠, 특히 불소 또는 염소, 또는 저급 알킬, 예컨대 메틸 또는 트리플루오로메틸, 저급 알콕시, 특히 메톡시로 치환된 페닐, 예컨대 4-클로로페닐, 4-메톡시페닐 또는 4-트리플루오로메톡시페닐; 나프틸; 비치환되거나 저급 알킬, 특히 t-부틸로 치환된 시클로헥실, 예컨대 4-t-부틸시클로헥실; 비치환되거나 할로젠, 특히 불소로 치환된 인돌일, 특히 6-플루오로인돌-3-일; 또는 저급 알킬, 특히 이소펜틸인 화학식 I의 화합물, 또는 염형성기가 존재하는 경우 그의 염이다.

특히 바람직하게는,

r은 0이고;

n은 0이며;

m은 0이고;

B, D, E 및 T는 CH이고 A는 N이거나, A, B, D 및 E는 각각 CH이고 T는 N이며;

G는 저급 알킬렌이고;

X는 -NH-이며;

Y는 비치환되거나, 할로젠 및 저급 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 다른 치환기로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다.

바람직하게는,

r이 0이고;

n은 0 내지 2이며;

m은 0이고;

A, B, D 및 E는 각각 CH이고 T는 N이며;

G는 메틸렌이고;

R은 H이고;

X는 -NR이며;

Y는 비치환되거나, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 비치환되거나 저급 알킬로 치환된 시클로헥실로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다.

특히 유용한 화합물은,

r이 0이고;

n은 0이며;

m은 0이고;

A, B, D 및 E는 각각 CH이고 T는 N이며;

G는 메틸렌이고;

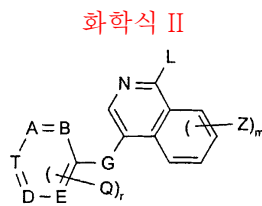
X는 -NH-이며;

Y는 할로겐 및 저급 알킬로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 다른 치환기로 치환된 페닐이다. 특히 바람직하게는 Y가 4위치에서 t-부틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 페닐인 화합물이다.

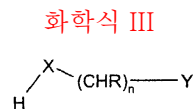
본 발명에 따른 화합물은 다른 화합물에 대해 알려져 있는 방법으로 제조할 수 있는데, 특히 다음과 같은 방법에 의해서이다.

a) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는데, 화학식 II의 화합물 및 화학식 III의 화합물 중의 반응에 참여하지 않는 작용기는 보호된 형태이고, 필요하다면, 존재하는 임의의 보호기를 제거하며, 여기에서 상기 방법 a)에 언급된 출발 화합물들은 염 형성기가 존재할 때는 염의 형태일 수 있으며 염 형태의 반응이 가능하고;

원한다면 화학식 I의 형성된 화합물, 또는 그의 N-옥사이드를 화학식 I의 다른 화합물 또는 그의 N-옥사이드로 전환시키고, 화학식 I의 유리 화합물 또는 그의 N-옥사이드를 염으로 전환시키고, 형성된 화학식 I의 화합물 또는 그의 N-옥사이드의 염을 유리 화합물 또는 다른 염으로 전환시키고(전환시키거나), 화학식 I의 화합물의 또는 그의 N-옥사이드의 이성질체 화합물 또는 혼합물을 개별적인 이성질체로 분리한다.



상기 화학식에서, r, m, A, B, D, E, T, G, Q 및 Z는 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같고, L은 핵융합 이탈기이다.



상기 화학식에서, n, R, X 및 Y는 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

변형 방법에 대한 상세한 설명:

다음과 같은 제조 방법의 보다 상세한 설명에 있어서, r, n, m, A, B, D, E, G, Q, R, X, Y 및 Z는 특별한 언급이 없는 한, 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

방법 a)

화학식 II의 화합물에 있어서, 핵융합 이탈기 L은 특히 할로젠, 보다 특히 브롬, 요오드, 또는 보다 특히 염소이다.

화학식 II의 화합물 및 화학식 III의 화합물간의 반응은 적합한 비활성 극성 용매, 특히 알콜, 예를 들면 저급 알칸올, 에컨대 메탄올, 프로판올 또는, 특히 에탄올 또는 n-부탄올 중에서 수행되거나, 특히 반응물 중 1종이 액체 형태인 경우에 용매 첨가없이 용융된 상태로 수행된다. 이러한 반응은 승온, 바람직하게는 대략 60°C 내지 환류 온도에서, 예를 들면 환류 조건 하에서 또는 대략 90 내지 대략 110°C의 온도에서 수행된다. 화학식 III의 화합물은 염 형태, 예를 들면 강산과의 산부가염 형태, 에컨대 할로젠화수소, 또는 염산염 형태로 사용될 수 있으며, 또는 해당 산, 예를 들면 염산을 적절한 용매, 예를 들면 에테르, 에컨대 디옥산 중에 첨가할 수 있다.

화학식 II 및(또는) III의 화합물 중에 1개 이상의 기타 작용기, 예를 들면 카르복시, 히드록시, 아미노 또는 메르캅토가 보호된 형태로 존재하거나 반응에 참여하지 않기 때문에 보호된 형태로 존재해야 하는 경우에 있어서, 보호기는 펩티드 화합물의 합성과 세팔로스포린 및 페니실린과 핵산 유도체 및 당의 제조에 통상적으로 사용되는 기이다. 보호기는 이미 전구체 중에 존재할 수 있고 바람직하지 않은 2차 반응, 에컨대 아실화, 에테르화, 에스테르화, 산화, 용매분해 등으로부터 문제의 작용기를 보호하기 위한 것이다. 출발 물질 중의 반응되지 않아야 할 작용기, 특히 카르복시, 아미노, 히드록시 및 메르캅토기에 대한 보호기는 펩티드 화합물, 세팔로스포린, 페니실린 또는 핵산 유도체와 당의 합성에 통상적으로 사용되는 보호기들(통상적인 보호기들)을 포함한다. 보호기는 이미 전구체 중에 존재할 수 있고 바람직하지 않은 2차 반응, 에컨대 아실화, 에테르화, 에스테르화, 산화, 용매분해 등으로부터 해당 작용기를 보호하기 위한 것이다. 특별한 경우에 있어서는 보호기는 반응이 선택적으로, 예를 들면 입체선택적으로 진행되도록 할 수 있다. 보호기는, 예를 들어 생리학적 조건과 유사한 조건하에서도 바람직하지 못한 2차 반응없이, 예를 들면 용매분해, 환원, 광분해에 의해 또는 효소적으로 용이하게 제거되며, 최종 생성물 중에 존재하지 않는다는 점을 특징으로 한다. 당업계 숙련인이라면 상기 및 하기에 설명되는 반응에 적합한 보호기에 대해 잘 알고 있으며 잘 선택할 수 있을 것이다.

상기 보호기에 의한 작용기의 보호, 보호기 자체, 및 그의 제거 반응들은, 예를 들면 표준 논문, 에컨대 제이. 에프. 더블유. 맥코미(J. F. W. McOmie)의 문헌["Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973], 티에이취. 더블유. 그린(Th. W. Greene)의 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981], 문헌["The Peptide"; Volume 3(이. 그로스(E. Gross) 및 제이. 마이엔호퍼(J. Meienhofer) 편집), Academic Press, London and New York 1981], 문헌["Methoden der organischen Chemie", Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974], 에이취. 디. 자쿠브크(H. D. Jakubke) 및 에이취. 제샤이트(H. Jeschkeit)의 문헌["Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach and Basle 1982] 및 조센 레만의 문헌["Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]에 기술되어 있다.

실시예에서는 언급되는 보호기들이 바람직하게는 도입되어 있으며, 필요하다면, 언급된 방법과 유사하게 제거된다.

추가 방법 단계

바람직하다면 수행되는 추가 방법 단계에 있어서, 반응에 참여하지 않은 출발 화합물 중의 작용기들은 비보호 형태 또는, 예를 들면 방법 a)에서 언급된 보호기들 중 하나 이상에 의해 보호된 보호 형태로 존재할 수 있다. 보호기들 중 모두 또는 약간의 방법 a)에 언급된 방법들 중 하나에 의해 제거된다.

염 형성기를 갖는 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)의 염은 알려진 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들면 화학식 I의 화합물 또는 그의 N-옥사이드의 산부가염은, 예를 들면 산 또는 적절한 음이온교환제의 처리에 의해 얻을 수 있다. 2개의 산 분자를 갖는 염(예를 들면 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)의 디할라이드)을 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드) 당 1개의 산 분자를 갖는 염(예를 들면 모노할라이드)으로 전환시킬 수도 있는데; 이것은, 예를 들면 용융된 상태로 가열하는 것에 의해, 또는 예를 들면 승온, 예를 들면 130 내지 170°C, 고진공에서 고체 형태로 가열하는 것에 의해, 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)의 분자당 1 분자의 산의 산을 방출시키는 것에 의해 수행될 수 있다.

염은 통상적인 방법, 예를 들면 적절한 염기성제, 예를 들면 알칼리금속 탄산염, 탄산수소염 또는 수산화물, 예를 들면 탄산칼륨 또는 수산화나트륨으로의 처리에 의해 유리 화합물로 전환될 수 있다.

입체이성질체 혼합물, 예를 들면 부분입체이성질체의 혼합물은 적합한 분리 과정의 알려진 방법으로 상응하는 이성질체로 분리될 수 있다. 예를 들면, 부분입체이성질체 혼합물을 분별 결정화, 크로마토그래피, 용매 분배 등에 의해 개별적인 부분입체이성질체로 분리시킬 수 있다. 분리는 출발 물질 중 1종의 단계 또는 화학식 I의 화합물 자체의 경우에 수행될 수 있다. 거울상이성질체는 부분입체이성질체 염의 형성에 의해, 예를 들면 거울상으로 순수한 키랄산과의 염 형성에 의해, 또는 크로마토그래피 방법, 예를 들면 크로마토그래피, 예컨대 HPLC에 의해, 키랄 리간드를 갖는 크로마토그래피 담체 물질 상에서 분리될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 상응하는 N-옥사이드로 전환될 수 있다. 이 반응은 적합한 산화제, 바람직하게는 과산화물, 예를 들면 m-클로로퍼벤조산에 의해, 적절한 용매, 예를 들면 할로젠화 탄화수소, 예컨대 클로로포름 또는 메틸렌 클로라이드 중에서, 또는 저급 알칸카르복실산, 예컨대 아세트산 중에서, 바람직하게는 0°C 내지 반응 혼합물의 비점, 특히 대략 실온에서 수행된다.

Z가 저급 알카노일아미노인 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)은 상응하는 아미노 화합물(Z=아미노)로, 예를 들면 무기산, 특히 염산(HCl)에 의한 가수분해에 의해, 수용액 중에서, 가수분해될 수 있는데, 바람직하게는 승온에서, 예를 들면 환류 하에서 다른 용매를 첨가할 수 있다.

Z가 저급 알킬, 히드록시-저급 알킬 및 페닐 저급 알킬로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 다른 라디칼로 치환된 아미노인 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)은, 예를 들면 저급 알킬 할라이드, 필요하다면 히드록시 보호된(상기 방법 a) 참고) 히드록시-저급 알킬 할라이드, 또는 페닐-저급 알킬 할라이드와의 반응에 의해 상기 방법 a)에 언급된 조건과 유사한 반응 조건하에서 아미노기에서 상응하도록 치환된 화합물로 전환될 수 있다. 아미노기 Z에 2-히드록시-저급 알킬 치환기를 도입하기 위해, 에폭시드(예를 들면 에틸렌 옥사이드)로부터의 출발도 가능하다. 첨가는 특히 수용액 중 및(또는) 극성 용매, 예컨대 알콜, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 에틸렌 글리콜, 에테르, 예컨대 디옥산, 아미드, 예컨대 디메틸 포름아미드, 또는 페놀, 예컨대 페놀 존재하에, 무수 조건 하에서, 무극성 용매, 예컨대 벤젠 및 톨루엔 중에서, 또는 벤젠/물 유탁액 중에서, 임의로 산 또는 염기성 촉매, 예를 들면 알칼리성 용액, 예컨대 수산화나트륨 존재하에, 또는 히드라진 도핑 고체 상 촉매, 예컨대 산화알루미늄 존재하에, 에테르, 예를 들면 디에틸 에테르 중에서, 일반적으로 대략 0°C 내지 해당 반응 혼합물의 비점, 바람직하게는 20°C 내지 환류 온도에서, 적절하다면 승압에서, 예를 들면 비점을 초과할 수도 있는 볼브 튜브(bomb tube) 중에서, 및(또는) 비활성 기체, 예컨대 질소 또는 아르곤 하에서 수행된다. 아미노기 Z의 저급 알칸알데히드, 페닐-저급 알칸알데히드 또는 필요하다면 히드록시 보호된 히드록시-저급 알칸알데히드와의 환원 알킬화도 가능하다. 환원 알킬화는 바람직하게는 촉매, 특히 바람직하게는 지지체 물질, 예컨대 탄소에 결합된 귀금속 촉매, 예컨대 백금, 또는 특히 팔라듐, 또는 증금속 촉매, 예컨대 라니(Raney) 니켈 존재하에, 정상 압력 또는 0.1 내지 10메가파스칼(MPa)의 압력에서의 수소화에 의해, 또는 착물 수소화물, 예컨대 수소화붕소, 특히 알칼리금속 시아노보로하이드라이드, 예를 들면 나트륨 시아노보로하이드라이드에 의한, 적절한 산, 바람직하게는 비교적 약산, 예컨대 저급 알칸카르복실산, 또는 특히 술폰산, 예컨대 p-톨루엔술폰산 존재하에; 통상적인 용매, 예를 들면 알콜, 예컨대 메탄올 또는 에탄올, 또는 에테르, 예를 들면 시클릭 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서, 물 부재 또는 존재하에서의 환원에 의해 수행된다.

화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)에 있어서, 아미노기 Z는 아실화에 의해 저급 알카노일, 벤조일, 치환 벤조일 또는 페닐 라디칼이 비치환 또는 치환 페닐-저급 알콕시카르보닐에 의해 치환된 아미노기로 전환될 수 있다. 상응하는 산은 유리 카르복시기를 포함하거나 그의 반응성 산 유도체의 형태, 예를 들면 유도된 활성화 에스테르 또는 반응성 무수물, 또는 반응성 시클릭 아미드의 형태이다. 반응성 산 유도는 또한 자체적으로 형성될 수도 있다. 활성화 에스테르는 특히 에스테르화되는 라디칼의 연결 탄소 원자가 에스테르화되는 에스테르, 예를 들면 비닐 에스테르 유형, 예컨대 비닐 에스테르(예를 들면 상응하는 에스테르의 비닐 아세테이트에 의한 트랜스에스테르화; 활성화 비닐 에스테르 방법에 의해 얻을 수 있다), 카르바모일 에스테르(예를 들면 상응하는 산의 이속사졸륨 시약; 1,2-옥사졸륨으로의 처리 또는 우드워드(Woodward) 방법에 의해 얻을 수 있다), 또는 1-저급 알콕시비닐 에스테르(예를 들면 상응하는 산의 저급 알콕시아세틸렌으로의 처리; 에톡시아세틸렌 방법에 의해 얻을 수 있다), 또는 아미디노 유형의 에스테르, 예컨대 N,N'-2치환 아미디노 에스테르(예를 들면 상응하는 산의 적절한 N,N'-2치환 카르보디이미드, 예를 들면 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 또는, 특히 N-(2-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드로의 처리; 카르보디이미드 방법에 의해 얻을 수 있다) 또는 N,N-2치환 아미디노 에스테르(예를 들면, 상응하는 산의 N,N-2치환 시안아미드로의 처리; 시안아미드 방법에 의해 얻을 수 있다), 적절한 아릴 에스테르, 특히 친전자성 치환기로 적절하게 치환된 페닐 에스테르(예를 들면, 상응하는 산의 적절하게 치환된 페놀, 예를 들면 4-니트로페놀, 4-메틸술폰페놀, 2,4,5-트리클로로페놀, 2,3,4,5,6-펜타클로로페놀 또는 4-페닐디아조페놀로의, 축합제, 예컨대 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 존재하의 처리; 활성화 아릴 에스테르 방법에 의해 얻을 수 있다), 시아노메틸 에스테르(예를 들면 상응하는 산의 클로로아세토니트릴로의 염기 존재하의 처리; 시아노메틸 에스테르 방법에 의해 얻을 수 있다), 티오에스테르, 특히 비치환 또는 치환, 예를 들면 니트로 치환된, 페닐티오 에스

테르(예를 들면, 상응하는 산의 비치환 또는 치환된, 예를 들면 니트로 치환, 티오펜놀로의 처리, 특히 무수물 또는 카르보디이미드 방법; 활성화 티올에스테르 방법에 의해 얻을 수 있다), 또는 특히 아미노 또는 아미도 에스테르(예를 들면, 상응하는 산의 N-히드록시아미노 또는 N-히드록시아미도 화합물, 예를 들면 N-히드록시숙신이미드, N-히드록시피페리딘, N-히드록시프탈이미드, N-히드록시-5-노르보르넨-2,3-디카르복실산 이미드, 1-히드록시벤조트리아졸 또는 3-히드록시-3,4-디히드로-1,2,3-벤조트리아진-4-온으로의 처리, 예를 들면 무수물 또는 카르보디이미드 방법; 활성화 N-히드록시 에스테르 방법에 의해 얻을 수 있다)이다. 내부 에스테르, 예를 들면 γ -락톤도 사용될 수 있다. 산들의 무수물은 대칭일 수 있으며, 또는 산들의 혼합된 무수물, 예를 들면 무기산과의 무수물, 예컨대 산 할라이드, 특히 산 클로라이드(예를 들면 상응하는 산의 티오닐 클로라이드, 인 펜타클로라이드, 포스겐 또는 옥살릴 클로라이드로의 처리; 산 클로라이드 방법에 의해 얻을 수 있다), 아지드(예를 들면 상응하는 산 에스테르로부터 상응하는 히드라지드를 통해 그리고 그의 질산으로의 처리; 아지드 방법에 의해 얻을 수 있다), 카르보산 반에스테르와의 무수물, 예를 들면 카르보산 저급 알킬 반에스테르(예를 들면 클로로포름 산 메틸 에스테르)(예를 들면, 상응하는 산의 클로로포름산 저급 알킬 에스테르 또는 1-저급 알콕시카르보닐-2-저급 알콕시-1,2-디히드로퀴놀린에 의한 처리; 혼합 O-알킬카르보산 무수물 방법에 의해 얻을 수 있다), 또는 디할로젠화, 특히 이염화 인산과의 무수물(예를 들면 상응하는 산의 인 옥시클로라이드로의 처리; 인 옥시클로라이드 방법에 의해 얻을 수 있다), 기타 인산 유도체와의 무수물(예를 들면 페닐 N-페닐포스포르아미도클로리데이트에 의해, 또는 알킬포스포르산 아미드를, 술폰산 무수물 및(또는) 라세미화 환원 첨가제, 예컨대 N-히드록시벤조트리아졸 존재하에, 또는 시아노포스폰산 디에틸 에스테르 존재하에 반응시키는 것으로 얻을 수 있는 것들) 또는 인산 유도체와의 무수물, 또는 유기산과의 무수물, 예컨대 유기 카르복실산과의 무수물(예를 들면, 상응하는 산의 비치환 또는 치환 저급 알칸- 또는 페닐-저급 알칸-카르복실산 할라이드, 예를 들면 페닐아세트산, 피발산 또는 트리플루오로아세트산 클로라이드로의 처리; 혼합 카르복실산 무수물 방법에 의해 얻을 수 있다) 또는 유기 술폰산과의 무수물(예를 들면 상응하는 산의 염, 예컨대 알칼리금속염의 적절한 유기 술폰산 할라이드, 예컨대 저급 알칸- 또는 아릴-, 예를 들면 메탄- 또는 p-톨루엔-술폰산 클로라이드로의 처리; 혼합 술폰산 무수물 방법에 의해 얻을 수 있다)과 대칭 무수물(예를 들면 상응하는 산의 카르보디이미드 또는 1-디메틸아미노프로핀 존재하의 축합; 대칭 무수물 방법에 의해 얻을 수 있다)의 혼합 무수물일 수 있다. 적합한 시클릭 아미드는 특히 방향족 성질의 5원 디아자사이클과의 아미드, 예컨대 이미다졸과의 아미드, 예를 들면 이미다졸(예를 들면 상응하는 산의 N,N'-카르보닐디이미다졸로의 처리; 이미다졸 방법에 의해 얻을 수 있다), 또는 피라졸, 예를 들면 3,5-디메틸피라졸(예를 들면 산 히드라지드의 아세틸아세톤으로의 처리; 피라졸리드 방법에 의해 얻을 수 있다)이다. 상기한 바와 같이 아실화제로서 사용되는 카르복실산의 유도체도 자체 형성될 수 있다. 예를 들면 화학식 I의 출발 물질 및 아실화제로서 사용되는 산의 혼합물을 적절한 N,N'-2치환 카르보디이미드, 예를 들면 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드, 또는 특히 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 존재하에 반응시키는 것에 의해 N,N'-2치환 아미도 에스테르가 자체적으로 형성될 수 있다. 게다가, 아실화제로서 사용되는 산의 아미노 또는 아미도 에스테르는 아실화되는 화학식 I의 출발 물질의 존재하에 형성될 수 있는데, 상응하는 산 및 아미노 출발 물질의 혼합물을 N,N'-2치환 카르보디이미드, 예를 들면 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 및 N-히드록시아민 또는 N-히드록시아미드, 예를 들면 N-히드록시숙신이미드 존재하에, 임의로 적절한 염기, 예를 들면 4-디메틸아미노피리딘 존재하에 반응시키는 것에 의한다. 게다가, 활성화는 N,N,N',N'-테트라알킬우로늄 화합물, 예컨대 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라-메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, O-(1,2-디히드로-2-옥소-1-피리딜)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔-(1,5,5) 존재 또는 부재) 또는 O-(3,4-디히드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아졸린-3-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트와의 반응에 의해 자체적으로 달성될 수 있다. 최종적으로, 카르복실산의 인산 무수물은 알킬인산 아미드, 예컨대 헥사메틸인산 트리아미드를, 술폰산 무수물, 예컨대 4-톨루엔술폰산 무수물 존재하에, 염, 예컨대 테트라플루오로보레이트, 예를 들면 나트륨 테트라플루오로보레이트와, 또는 다른 헥사메틸포스포르산 트리아미드의 유도체, 예컨대 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오라이드와, 바람직하게는 라세미화 환원 첨가제, 예컨대 N-히드록시벤조트리아졸 존재하에 반응시키는 것에 의해 자체 제조될 수 있다. 원한다면, 유기 염기를 첨가하는데, 바람직하게는 3차 아미드, 예를 들면 트리-저급 알킬아민, 특히 에틸디소프로필아민 또는 보다 특히 트리에틸아민 및(또는) 헤테로시클릭 염기, 예를 들면 4-디-메틸아미노피리딘 또는 바람직하게는 N-메틸모르폴린 또는 피리딘이다. 축합은 바람직하게는 비활성, 무극성, 바람직하게는 무수 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들면 카르복실산 아미드, 예를 들면 포름아미드 또는 디메틸포름아미드, 할로젠화 탄화수소, 예를 들면 메틸렌 클로라이드, 카본 테트라클로라이드 또는 클로로벤젠, 케톤, 예를 들면 아세톤, 시클릭 에테르, 예를 들면 테트라히드로퓨란 또는 디옥산, 에스테르, 예를 들면 에틸 아세테이트, 또는 니트릴, 예를 들면 아세토니트릴 중에서, 또는 그의 혼합물 중에서, 적절하다면 감온 또는 승온에서, 예를 들면 대략 -40°C 내지 대략 +100°C, 바람직하게는 대략 -10°C 내지 대략 +70°C에서, 아릴술폰닐 에스테르도 사용되는 경우에는 대략 +100°C 내지 +200°C에서, 특히 10 내지 30°C에서, 적절하다면 비활성 기체 대기, 예를 들면 질소 또는 아르곤 대기 중에서 수행된다. 수성의, 예를 들며 알콜성의 용매, 예를 들면 에탄올, 또는 방향족 용매, 예를 들면 벤젠 또는 톨루엔도 가능하다.

화학식 I의 화합물 중의 니트로기 Z는 아미노기로, 예를 들면 금속에 의한 수소화 또는 선택적 수소화; 예를 들면 황산 마그네슘/암모늄과의 물/알콜 혼합물, 예컨대 메탄올/물 중에서의 승온, 예를 들면 30 내지 60°C에서의 반응에 의해(문헌 [Synth. Commun. 25(2), 4025-4028(1995)] 참고); 아연/보로히드라이드와의 산 아미드, 예컨대 디메틸포름아미드 중

에서의, 실온 미만, 예를 들면 대략 0°C에서의 반응에 의해; 1,1'-디옥틸-4,4'-비피리디늄 디브로마이드/나트륨 테트라티오네이트/탄산 칼륨과의, 물/할로젠화 탄화수소 혼합물, 예를 들면 물/메틸렌 클로라이드 혼합물 중에서의, 승온, 예를 들면 25 내지 35°C에서의 반응에 의해(문헌[Tetrahedron Lett. 34(46), 7445-7446(1993)] 참고); 디옥산 중 나트륨 보로히드라이드에 의해; 알콜, 예컨대 메탄올/물 중의 염화물 형태의 앰버라이트(Amberlyte) IRA-400 이온 교환기 상의 나트륨 보로히드라이드에 의해, 0 내지 40°C의 바람직한 온도에서(문헌 [Synthetic Commun. 19(5/6), 805-811(1989)] 참고); 할로젠화 탄화수소/알콜 혼합물, 예를 들면 메틸렌 클로라이드/메탄올 중의 칼륨 보로히드라이드에 의해, 10 내지 35°C의 바람직한 온도에서(문헌 [Synthetic Commun. 19(17), 3047-3050(1989)] 참고); 알콜 중 Pd/d 존재하에서의 0 내지 35°C의 바람직한 온도에서의 그리고 포름산암모늄 존재하에서의 수소화에 의해(문헌[Tetrahedron Lett. 25(32), 3415-3418(1989)] 참고); 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란 중 티타늄 테트라클로라이드/리튬 알루미늄 히드라이드 또는 티타늄 테트라클로라이드/마그네슘에 의해(문헌[Bull. Chem. Soc. Belg. 97(1), 51-53(1988)] 참고); 또는 승온에서, 바람직하게는 환류 하에서의 철 암모늄 클로라이드/물에 의해(문헌[Synth. Commun. 22, 3189-3195(1992)] 참고) 환원될 수 있다.

G가 아실옥시 치환 저급 알킬이고 다른 라디칼들은 화학식 I에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 있어서, 아실 라디칼을 가수분해에 의해 제거해서, G가 히드록시 치환 저급 알킬렌인 화학식 I의 상응하는 화합물을 얻을 수 있다. 가수분해는 바람직하게는 통상적인 조건에서, 예를 들면 산 또는 염기, 예컨대 HCl 또는 NaOH 존재하에, 수용액 또는 적합한 용매 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다.

G가 아실옥시 치환 저급 알킬인 화학식 I의 화합물로부터 G가 저급 알킬렌인 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다. 그러한 경우의 반응은 바람직하게는 촉매 수소화(적합한 촉매 존재 하의 수소)에 의해 통상적인 용매 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다.

일반적인 방법 조건

본 명세서에 언급된 모든 방법 단계들은 알려져 있는 반응 조건 하에서, 바람직하게는 구체적으로 언급된 조건하에서, 바람직하게는 사용되는 시약에 대해 비활성이고 그에 대한 용매인 용매 또는 희석제 존재하에, 촉매, 촉매제 또는 중화제, 예를 들면 이온교환제, 예컨대 예를 들면 H⁺ 형태의 양이온 교환제의, 반응 및(또는) 환원되는 반응물의 성질에 따른 존재 또는 부재하의, 감온, 표준 온도 또는 승온에서, 예를 들면 대략 -100°C 내지 대략 190°C, 바람직하게는 대략 -80°C 내지 대략 150°C, 예를 들면 -80 내지 -60°C의 범위의 온도에서, 실온에서, -20 내지 40°C에서, 또는 사용되는 용매의 비점에서, 대기압 하에서 또는 폐쇄된 반응기 중에서, 적절하다면 가압하에서, 및(또는) 비활성 대기 중에서, 예를 들면 아르곤 또는 질소 대기 중에서 수행될 수 있다.

모든 출발 물질 및 중간체 화합물에 있어서, 염 형성기가 존재할 때 염이 존재할 수 있다. 반응이 영향을 받지 않는다면, 염 또한 상기 화합물의 반응 도중에 존재할 수도 있다.

예를 들면 "추가 방법 단계들"에 기술된 방법들과 유사하게, 모든 방법 단계들에서, 형성되는 이성질체 혼합물은 개별적인 이성질체들, 예를 들면 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체, 또는 이성질체의 임의의 바람직한 혼합물, 예를 들면 라세미 화합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 분리될 수 있다.

특정한 경우, 예를 들면 수소화의 경우에 있어서, 개별적인 이성질체를 보다 용이하게 얻을 수 있도록 하는 입체선택성 반응들을 달성할 수 있다.

특정 반응에 대해 적합한 것으로 선택될 수 있는 용매들은, 특별한 언급이 없는 한, 예를 들면 물, 에스테르, 예컨대 저급 알킬 알카노에이트, 예를 들면 디에틸 아세테이트, 에테르, 예컨대 지방족 에테르, 예를 들면 디에틸 에테르, 또는 시클릭 에테르, 예를 들면 테트라히드로푸란, 액체 방향족 탄화수소, 예컨대 벤젠 또는 톨루엔, 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 1- 또는 2-프로판올, 니트릴, 예컨대 아세토니트릴, 할로젠화 탄화수소, 예컨대 메틸렌 클로라이드, 산 아마이드, 예컨대 디메틸포름아미드, 염기, 예컨대 헥사메틸로시클릭 질소 염기, 예를 들면 피리딘, 카르복실산, 예컨대 저급 알칸카르복실산, 예를 들면 아세트산, 카르복실산 무수물, 예컨대 저급 알칸산 무수물, 예를 들면 아세트산 무수물, 시클릭, 선형 또는 분지쇄 탄화수소, 예컨대 시클로헥산, 헥산 또는 이소펜탄, 또는 이들 용매의 혼합물, 예를 들면 수용액을 포함한다. 상기 용매 혼합물은, 예를 들면 크로마토그래피 또는 분배에 의한 작업에도 사용될 수 있다.

본 발명은 또한 임의의 단계에서 중간체로서 얻어질 수 있는 화합물이 출발 물질로서 사용되고 나머지 단계들이 수행되는 형태의 방법들, 또는 방법의 임의의 단계에서 중지되고, 또는 출발 물질이 반응 조건하에서 형성되거나 반응성 유도체

또는 염의 형태로 사용되고, 또는 본 발명에 따른 방법에 의해 얻어질 수 있는 화합물이 방법 조건 하에서 제조되고 더 가공되는 형태의 방법들에 관한 것이다. 상기 바람직한 것으로, 특히 바람직한 것으로, 보다 특히 바람직한 것으로 및(또는) 매우 특히 바람직한 것으로 기술된 화합물을 유도하는 출발 물질들이 바람직하게 사용된다.

화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)의 제조는 바람직하게는 실시예에 언급된 방법 및 방법 단계들과 유사하게 수행된다.

그의 염을 포함하는, 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)는 수화물 형태로 얻어질 수도 있으며, 그의 결정은, 예를 들면 결정화를 위해 사용된 용매를 포함할 수 있다(용매화물 형태로 존재).

제약학적 조성물, 방법 및 용도

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)을 활성 성분으로 포함하고 특히 앞에서 언급한 질병 치료에 사용될 수 있는 제약학적 조성물에 관한 것이다. 특히 바람직하게는 온혈 동물, 특히 인간에게 장내, 예컨대 비내, 구강내, 직장내 또는 특히 경구, 및 비경구, 예컨대 정맥내, 근육내 또는 피하 투여하기 위한 조성물에 관한 것이다. 이 조성물은 활성 성분만을, 또는 바람직하게는 제약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함한다. 활성 성분의 투여량은 치료되는 질병 및 중, 그의 연령, 중량 및 개별적인 상태, 개별적인 약물동태학적 데이터 및 투여 방식에 따라 변화된다.

본 발명은 인간 또는 동물의 신체를 예방적으로, 또는 치료적으로 치료하는 방법에 사용하기 위한 제약학적 조성물, 그의 제조 방법(특히 중앙 치료용 조성물의 형태) 및 상기 질병, 특히 중앙 질병, 보다 특히 상기 언급한 것들의 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명은 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)을 포함하는 제약학적 조성물의 제조를 위한, 방법, 및 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)의 용도에 관한 것이다.

바람직하게는 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드), 또는 염 형성기가 존재하는 경우의 제약학적으로 허용 가능한 염을, RAF 키나제, 특히 돌연변이 RAF 키나제를 저해하는데 유효한 양으로, 1종 이상의 제약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는, 이상 MAP 키나제 신호전달 경로를 특징으로 하는 질병, 특히 중앙 질병, 가장 특히 흑색종을 앓고 있는 온혈 동물, 특히 인간 또는 상업적으로 유용한 포유류에 투여하기 적합한 제약학적 조성물에 관한 것이다.

바람직하게는 화학식 I의 신규 화합물(또는 그의 N-옥사이드), 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염을 활성 성분으로서, 상기 질병에 대해 예방학적으로, 또는 특히 치료적으로 유효한 양으로 포함하는, 상기 치료를 필요로 하는, 특히 상기 질병에 걸린 온혈 동물, 특히 인간 또는 상업적으로 유용한 포유류의 중앙 질병 및 기타 증식성 질병을 예방 또는 특히 치료 목적으로 치료하기 위한 제약학적 조성물에 관한 것이다.

제약학적 조성물은 대략 1% 내지 대략 95%의 활성 성분을 포함하는데, 1회 투여 형태인 투여 형태는 바람직하게는 대략 20% 내지 대략 90%의 활성 성분을 포함하고, 1회 투여 형태가 아닌 투여 형태는 바람직하게는 대략 5% 내지 대략 20%의 활성 성분을 포함한다. 1회 투여 형태는, 예를 들면 당의정, 정제, 앰플(ampoule), 바이알(vial), 좌약 또는 캡슐이다. 기타 투여 형태는, 예를 들면 연고, 크림, 페이스트, 발포물, 팅크제, 립스틱, 점적제, 분무제, 분산제 등의 형태이다. 예를 들면 대략 0.05g 내지 1.0g의 활성 성분을 포함하는 캡슐이다.

본 발명에 따른 제약학적 조성물은 알려진 방법으로, 예를 들면 통상적인 혼합, 과립화, 조제, 용해 또는 동결건조 방법에 의해 제조된다.

현탁액 또는 분산액, 특히 등장성 수용액 분산액 또는 현탁액에 더해서, 활성 성분의 용액이 바람직하게 사용되는데, 예를 들면 활성 성분을 단독으로 또는 담체, 예를 들면 만니톨과 함께 포함하는 동결건조 조성물의 경우에 있어서는, 이것은 사용 이전에 제조될 수 있다. 제약학적 조성물은 안정화되고(안정화되거나) 부형제, 예를 들면 보존제, 안정제, 습윤제 및(또는) 유화제, 용해화제, 삼투압을 조절하기 위한 염 및(또는) 완충제를 포함할 수 있으며, 알려진 방법, 예를 들면 통상적인 용해 또는 동결건조 방법에 의해 제조된다. 상기 용액 또는 현탁액들은 점도 상승 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 텍스트란, 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴, 또는 용해화제, 예를 들면 트윈(Tween) 80(폴리옥시에틸렌(20)소르비탄 모노올레이트; ICI 아메리카스, Inc(ICI Americas, Inc)의 상표명, 미국)을 포함할 수 있다.

유 중 현탁액(suspension in oil)은 유성 성분으로서 주사 목적에 통상적인 식물성, 합성 또는 반합성 기름을 포함한다. 특히 액체 지방산 에스테르를 언급할 수 있는데, 이것은 산 성분으로서 탄소수 8 내지 22, 특히 12 내지 22의 장쇄 지방산,

예를 들면 라우르산, 트리데실산, 미리스탄, 펜타데실산, 팔미트산, 마르가르산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산, 또는 상응하는 불포화 산, 예를 들면 올레산, 엘라이드산, 에루크산, 브라시드산 또는 리놀레산을, 임의로 항산화제, 예를 들면 비타민 E, β -카로텐 또는 3,5-디-*t*-부틸-4-히드록시톨루엔과 함께 포함한다. 이들 지방산 에스테르의 알콜 성분은 최대 탄소수 6이고 1가 또는 다가, 예를 들면 1가, 2가 또는 3가인 알콜, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 또는 펜탄올 또는 그의 이성질체이지만, 특히 글리콜 및 글리세롤이다. 그러므로 예로 언급할 수 있는 지방산 에스테르의 예는: 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, "라브라필(Labrafil) M 2375"(폴리옥시에틸렌글리세롤 트리올레이트, 가테포스(Gattefosse), 파리), "라브라필 M 1944CS"(살구씨 기름의 알콜분해에 의해 제조되고 글리세라이드 및 폴리에틸렌 글리콜 에스테르로 구성된 불포화 폴리글리콜라이즈드 글리세라이드; 가테포스, 프랑스), "라브라졸"(TCM의 알콜분해에 의해 제조되고 글리세라이드 및 폴리에틸렌 글리콜 에스테르로 구성된 포화 폴리글리콜라이즈드 글리세라이드; 가테포스, 프랑스) 및(또는) "미글리올(Miglyol) 812"(C₈ 내지 C₁₂의 사슬 길이를 갖는 포화 지방산의 트리글리세라이드, 훌스 AG(Huls AG), 독일)이지만, 특히 식물성 기름, 예컨대 면실유, 아몬드유, 올리브유, 피마자유, 참기름, 콩기름 및 보다 특히 땅콩기름이다.

주사 조성물의 제조와 그것의 앰플 또는 바이알로의 도입 및 용기의 밀봉은 통상적인 방법으로 멸균 조건 하에서 수행된다.

경구 투여용 제약학적 조성물은, 예를 들면 활성 성분을 1종 이상의 고체 담체와 합하고, 형성된 혼합물을 과립화하고, 적절하다면 혼합물 또는 과립을, 적절하다면 추가 부형체를 첨가하면서, 정제 또는 당의정 중심으로 가공하는 것에 의해 얻을 수 있다.

적합한 담체는 특히 충전제, 예컨대 당, 예를 들면 유당, 사카로스, 만니톨 또는 소르비톨, 셀룰로스 제제 및(또는) 인산칼슘, 예를 들면 인산삼칼슘 또는 인산수소칼슘, 및 결합제, 예컨대 전분, 예를 들면 옥수수, 밀, 쌀 또는 감자 전분, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및(또는) 폴리비닐피롤리돈, 및(또는), 원한다면 붕해제, 예컨대 상기 전분, 또는 카르복시메틸 전분, 가교결합 폴리비닐피롤리돈, 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 나트륨 알기네이트이다. 추가 부형체는 특히 유동 조절제 및 윤활제, 예를 들면 실리산, 탈크, 스테아르산 또는 그의 염, 예컨대 스테아르산 마그네슘 또는 칼슘, 및(또는) 폴리에틸렌 글리콜, 또는 그의 유도체이다.

당의정 중심에는 적절하게, 임의로 장용피 코팅이 제공될 수 있는데, 그 중에서 특히 아라비아 고무, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및(또는) 이산화티탄을 포함할 수 있는 농축 당 용액, 또는 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물 중의 코팅 용액, 장용피 제조를 위한 적합한 셀룰로스 제제, 예컨대 아세틸셀룰로스 프탈레이트 또는 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트의 용액이 제공될 수 있다. 정제 또는 당의에, 예를 들면 활성 성분의 목적을 표시하거나 다른 투여량을 표시하기 위해 착색제 또는 안료를 첨가할 수 있다.

경구 투여를 위한 제약학적 조성물은 또한 경질 젤라틴 캡슐 및 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 구성된 연질 밀봉 캡슐이다. 경질 젤라틴 캡슐은 과립 형태의 활성 성분을, 예를 들면 충전제, 예컨대 옥수수 전분, 결합제 및(또는) 미끄럼제(slidant), 예컨대 탈크 또는 스테아르산 마그네슘, 및 임의로 안정제와 함께 포함할 수 있다. 연질 캡슐에 있어서 활성 성분은 바람직하게는 적합한 액체 부형제, 예컨대 지방 기름, 파라핀 기름 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 또는 에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르 중에 용해 또는 현탁되는데, 예를 들면 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르 유형의 안정제 및 세제를 첨가할 수도 있다.

직장으로 투여 가능한 적합한 제약학적 조성물은, 예를 들면 활성 성분의 좌약 베이스와의 혼합물로 구성된 좌약이다. 적합한 좌약 베이스는, 예를 들면 천연 또는 합성 트리글리세라이드, 파라핀 탄화수소, 폴리에틸렌 글리콜 또는 고급 알칸올이다.

비경구 투여에는, 특히 수용성 형태, 예를 들면 수용성 염 형태의 활성 성분의 수용액 또는 점도 상승 물질, 예를 들면 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 소르비톨 및(또는) 텍스트란 및 바람직하다면 안정제를 포함하는 수성 주사 현탁액이다. 활성 성분은 임의로 부형제와 함께, 동결건조물의 형태일 수도 있고 비경구 투여 직전에 적절한 용매의 첨가에 의해 용액으로 만들어질 수 있다.

비경구 투여를 위한 용액은 또한 주입 용액으로서 사용될 수 있다.

바람직한 보존제는, 예를 들면 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 또는 항균제, 예컨대 소르브산 또는 벤조산이다.

본 발명은 특히 이상 MAP 키나제 신호전달 경로를 특징으로 하는 병적 증상, 특히 RAF 키나제의 저해에 반응성인 질병, 특히 해당 종양 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물(또는 그의 N-옥사이드)을 그 자체로 또는 제약학적 조성물의 형태로, 바람직하게는 상기 질병에 대해 효과적인 양으로, 상기 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예를 들면 인간에게 예방 또는 치료 목적으로 투여할 수 있는데, 사용되는 화합물은 특히 제약학적 조성물의 형태이다. 체중이 대략 70kg인 경우에 있어서, 대략 0.1g 내지 대략 5g, 바람직하게는 대략 0.5g 내지 대략 2g의 의 1일 투여량으로 본 발명의 화합물이 투여된다.

각각의 특별한 경우에 사용되는 제약학적 배합물(약품)의 바람직한 투여량, 조성물 및 제조는 상기한 바와 같다.

출발 물질

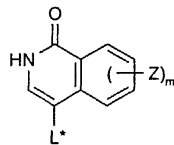
사용되는 출발 물질 및 선택된 반응 조건들은 바람직하게는 바람직한 것으로 언급된 화합물이 얻어지도록 하는 것들이다.

화학식 II 및 III의 출발 물질들은 이미 알려져 있으며, 알려진 방법에 의해 제조될 수 있고, 상업적으로 구입할 수 있는데; 특히 실시예에 언급되어 있는 것들과 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다.

출발 물질의 제조에 있어서, 필요하다면 반응에 참여하지 않는 임의의 작용기가 보호된 형태로 존재할 수 있다. 바람직한 보호기, 그의 도입 및 그의 제거는 방법 a) 또는 실시예에 기술된다. 해당 출발 물질 및 중간체 대신에, 염 형성기가 존재하는 경우에는 그의 염을 반응시킬 수 있고 해당 반응 또한 염을 사용할 수 있다. 그러므로 임의의 출발 물질에 대한 상기 및 하기 설명은 편리하게 그리고 가능한 경우에, 그의 염을 포함한다.

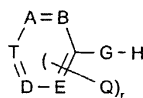
G가 -CH₂O-, -CH₂-S-, -CH₂-NH-, 옥사, 티아 또는 -NR-이고 기타 부호는 화학식 I에 대해 정의한 바와 같은 화학식 II의 화합물은, 예를 들면 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과, 바람직하게는 방법 a)에서 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물과의 반응에 대해 언급된 조건과 유사한 조건에서, Pd⁰에 의한, 예를 들면 테트라키스(트리페닐포스피닐)팔라듐 착물, 팔라듐(0)-P-(o-톨릴)₃ 착물, 비스(포스핀)을 킬레이트화하는 팔라듐(0) 착물(예를 들면 문헌 [J. Org. Chem. 61, 7240-7241(1996)] 참고) 등에 의한, 바람직하게는 알칼리금속 카르보네이트, 예컨대 K₂CO₃ 존재하의 Pd⁰에 의한 팔라듐 촉매 작용에 의해, 적절한 용매, 예컨대 톨루엔 중에서, 승온에서, 바람직하게는 환류하에 반응시키는 것에 의해 제조될 수 있다. 그 다음에 하기 화학식 II*의 화합물이 얻어진다.

화학식 IV



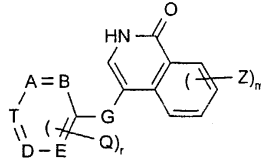
상기 화학식에서, L*은 핵융합 이탈기, 특히 할로, 예컨대 브로모이고, m 및 Z와 곡선으로 표시된 결합은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다(특히 m=0일 때, 즉 Z가 존재하지 않을 때-L*이 브로모인 화학식 IV의 해당 화합물은 스펙스 & 바이오스펙스(SPECS & BIOSPECS), 네덜란드 리지스퀴즈크로부터 상업적으로 구입할 수 있다).

화학식 V



상기 화학식에서, G는 $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 또는 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 이거나, 옥사, 티아 또는 $-\text{NR}-$ 이고, A, B, D, E, T, Q 및 r은 화학식 I의 화합물에 정의된 바와 같다.

화학식 II*



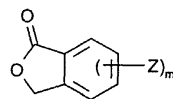
상기 화학식에서 m 및 Z와 곡선으로 표시된 결합들, 및 A, B, D, E, T, Q 및 r은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같으며, 여기에서 G는 $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 또는 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 이거나, 옥사, 티아 또는 $-\text{NR}-$ 이다.

화학식 II의 상응하는 화합물은 상응하는 산 무수물을 사용해서, 예를 들면 $\text{L}=\text{Cl}$ 도입을 위해서는 포스포릴 클로라이드 (POCl_3)을 사용하거나 화학식 XII의 화합물의 화학식 II의 화합물로의 전환을 위한 하기하는 다른 시약을 사용하는 것에 의해 화학식 II에 정의된 바와 같은 핵융합기 L을 도입하는 것에 의해 그로부터 제조할 수 있다.

화학식 IV 및 V의 출발 물질들은 알려져 있으며, 알려진 방법에 의해 제조하거나 상업적으로 구입할 수 있다.

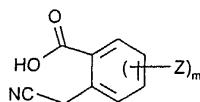
G가 메틸렌이고 다른 부호는 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같은 화학식 II의 화합물은, 예를 들면 하기 화학식 VI의 락톤을 알칼리 금속 시아나이드, 특히 칼륨 시아나이드와 승온에서, 예를 들면 100°C 내지 200°C 에서 반응시켜서(문헌 [Org. Synthesis, Coll. Vol. 3, 174] 참고), 하기 화학식 VII의 시아노메틸벤조산을 얻고; 적절한 용매, 예를 들면 할로-저급 알칸, 예컨대 디클로메탄 중의 화학식 VII의 화합물에, 예를 들면 적절한 디-저급 알킬포름아미드 디-저급 알킬아세틸, 예컨대 디메틸포름아미드 디메틸아세틸을 첨가하는 것에 의해 화학식 VII의 화합물을 디-저급 알킬아세틸로 전환시키고, 혼합물을, 바람직하게는 0 내지 60°C , 예를 들면 대략 실온에서 교반해서 반응을 완결하는 것에 의해 제조할 수 있다. 하기 화학식 VIII의 상응하는 저급 알킬 에스테르를 얻는다.

화학식 VI



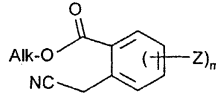
상기 화학식에서, Z 및 m은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

화학식 VII



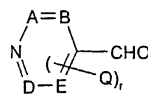
상기 화학식에서, 라디칼들은 화학식 VI에서 정의한 바와 같다.

화학식 VIII



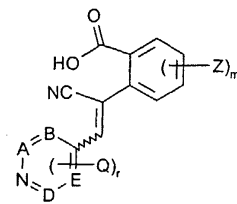
상기 화학식에서, Alk는 저급 알킬, 특히 메틸이고 기타 라디칼들은 화학식 VI에 대해 정의한 바와 같다. 이 에스테르를 적절한 용매, 예를 들면 에테르, 예컨대 테트라히드로푸란, 또는 에스테르, 예컨대 에틸 프로피오네이트, 또는 그의 혼합물 중에서, 하기 화학식 IX의 알데히드와, 알콜, 예컨대 메탄올, 및 그의 상응하는 알콜레이트, 예컨대 알칼리금속 메탄올레이트, 예를 들면 나트륨 메탄올레이트 존재하에, 바람직하게는 0°C 내지 환류 온도, 바람직하게는 대략 5 내지 30°C의 온도에서 반응시켜서, 하기 화학식 X의 화합물을 얻고; 이 화합물을 (화학식 VIII의 저급 알킬 에스테르의 제조에 대한 조건과 유사한 조건하에서) 화학식 XI의 상응하는 저급 에스테르로 전환시킨다.

화학식 IX



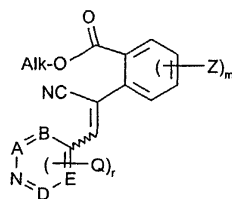
상기 화학식에서, A, B, D, E, Q 및 r은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

화학식 X



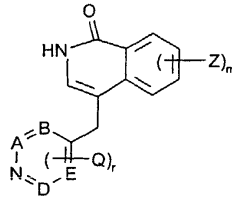
상기 화학식에서, 라디칼 A, B, D, E, Q 및 Z와 지수 r 및 m은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

화학식 XI



상기 화학식에서 Alk는 저급 알킬, 특히 메틸이고, 기타 라디칼들은 화학식 X에 대해 정의한 바와 같다. 이어서 적합한 촉매, 특히 프레임워크(framework) 촉매, 예컨대 라니 코발트 또는 특히, 라니 니켈 존재하에, 적합한 용매, 예컨대 에테르, 예를 들면 테트라히드로푸란, 또는 알콜, 예컨대 메탄올 또는 그의 혼합물 중에서, 10 내지 80°C의 바람직한 온도에서, 0.5 내지 100바아의 압력, 특히 대략 정상 압력에서 수소화시켜서, 하기 화학식 XII의 이소퀴놀린 화합물을 얻는다.

화학식 XII



상기 화학식에서, A, B, D, E, Q 및 Z와 지수 r 및 m은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

그 다음에 화학식 XII의 화합물을 화학식 II의 상응하는 화합물, 또는 그의 염으로, 핵융합 이탈기의 도입을 위한 적절한 시약, 예를 들면 포스포릴 할라이드 또는 포스포러스 펜타할라이드, 특히 포스포릴 클로라이드(POCl₃) 또는 포스포릴 펜타클로라이드에 의해, 용매없이 또는 적합한 용매, 예를 들면 아세트니트릴 중에서, 상응하는 산 부재하에 또는 바람직하게는 상응하는 산, 예를 들면 할로젠화수소산, 예컨대 염산 존재하에, 40℃ 내지 환류 온도의 바람직한 온도에서, 바람직하게는 대략 40 내지 60℃에서 전환시킨다.

유사한 방식으로, 화학식 IX의 화합물과 유사하지만, -CHO-기 대신에 상응하는 저급 알칸알데히드가 도입된 화합물을 사용하고, 화학식 X 내지 XII와 동일하지만 메틸렌기(화학식 X,XI) 대신에 또는 메틸렌기(화학식 XII) 대신에 상응하는 저급 알킬렌 또는 저급 알킬렌기를 갖는 화합물을 경유해서, G가 저급 알킬렌인 화학식 II의 상응하는 화합물을 제조할 수 있다.

다른 출발 물질들도 알려져 있으며, 알려진 방법에 의해 제조할 수 있거나, 상업적으로 구입할 수도 있고, 특히 실시예에서 언급된 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

하기 실시예는 본 발명을 그의 범위를 제한하지 않고 설명하기 위한 것이다.

합성 실시예

실시예 S1: 1-(3,5-디메틸아닐리노)-4-[(피리딘-4-일)-메틸]-이소퀴놀린(=N-(3,5-디메틸-페닐)-[4-(피리딘-4-일)-메틸]-이소퀴놀린-1-일]-아민)

수분을 포함시키지 않으면서, 100mg(0.825mmol)의 3,5-디메틸-아닐린을 4ml의 에탄올에 용해시키고, 196μl(0.784mmol)의 HCl(디옥산 중 4N)을 첨가했다. 200mg(0.785mmol)의 1-클로로-4-[(피리딘-4-일)-메틸]-이소퀴놀린을 첨가한 후에, 혼합물을 90℃에서 8시간 동안 가열했다. 증발에 의한 농축을 수행하고; 잔류물을 4ml의 물, 1ml의 포화 암모니아 용액 및 20ml의 CH₂Cl₂에 취하고, 유기상을 분리하고 Na₂SO₄(무수)로 건조시키고 증발에 의해 다시 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂; 에틸 아세테이트/헥산 3:1) 및 에틸 아세테이트/헥산으로부터의 결정화에 의해 표제 화합물을 얻었다: 융점 156-158℃; FAB-MS: (M+H)⁺ 340; 분석 계산치(C₂₃H₂₁N₃·0.1H₂O) C 80.95%, H 6.26%, N 12.31%; 실측치 C 80.9%, H 6.2%, N 12.4%.

출발 물질은 다음과 같이 제조했다:

S1a) 2-시아노메틸-벤조산 메틸 에스테르

약하게 가열하면서, 175g(0.08몰)의 2-시아노메틸-벤조산(제조에 대해서는 문헌[Org. Synthesis, Coll, Vol.3, 174]참고)을 1.7리터의 CH₂Cl₂에 용해시키고; 242ml(~90%, 1.6몰)의 디메틸포름아미드 디메틸아세탈을 실온에서 적가하고, 교반을 38시간 동안 수행해서 반응을 완결했다. 반응 혼합물을 2x1.2리터의 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척했다. 수성 상을 2부분의 CH₂Cl₂를 사용해서 추출하고, 유기 상을 건조(Na₂SO₄)시키고 증발에 의해 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂; 에틸 아세테이트/헥산 1:4, 에틸 아세테이트/헥산/CH₂Cl₂ 중에서 건다)에 의해 표제 화합물을 얻었다: 융점 49-50℃ 분석 계산치(C₁₀H₉NO₂) C 68.56%, H 5.18%, N 8.00%; 실측치 C 68.56%, H 5.1%, N 8.00%; 실측치 C 68.5%, H 5.1%, N 7.9%.

S1b) 2-[(1-시아노-2-(피리딘-4-일)-비닐)-벤조산

공기를 포함시키지 않고, 127.7ml(1.35몰)의 피리딘-4-카르보알데히드(플루카(Fluka), 스위스 부쉬)를 1.8리터의 THF 중의 215.6g(1.23몰)의 2-시아노메틸-벤조산 메틸 에스테르의 용액에 첨가했다. 혼합물을 8-9°C로 냉각하고, 297ml(1.6몰)의 메탄올 중 나트륨 메탄올레이트의 5.4M 용액을 20분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 10에서 15°C로 1.5시간 동안 교반했다. 대략 350ml의 4N HCl을 사용해서 혼합물의 pH를 6.0으로 조정한다. 다음에 5°C에서 1시간동안 교반했다. 표제 화합물이 결정화되었으며 석전에 의해 여과하고 THF/물 2:1 및 THF로 완전히 세척했다; 융점 218-219°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 251$; 분석 계산치($C_{15}H_{10}N_2O_2$) C 71.99%, H 4.03%, N 11.19%; 실측치 C 71.9%, H 4.1%, N 11.1%.

S1c) 2-[(1-시아노-2-(피리딘-4-일)-비닐)-벤조산 메틸 에스테르

수분을 포함시키지 않고, 211g(0.843몰)의 2-[(1-시아노-2-(피리딘-4-일)-비닐)-벤조산을 3.3리터의 CH_2Cl_2 에 현탁시키고; 169ml(~90%, 1.1몰)의 디메틸포름아미드 디메틸아세탈(플루카, 스위스 부쉬)을 실온에서 첨가하고, 교반을 22시간 동안 수행해서 반응을 완결시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 로 완전히 세척하고 버렸다. 여액의 증발에 의한 농축, 크로마토그래피(SiO_2 ; 에틸 아세테이트) 및 에틸 아세테이트/헥산으로부터의 결정화에 의해 표제 화합물을 얻었다; 융점 102-104°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 265$; 분석 계산치($C_{16}H_{12}N_2O_2$) C 72.72%, H 4.58%, N 10.60%; 실측치 C 72.7%, H 4.8%, N 10.5%.

S1d) 4-(피리딘-4-일-메틸)-2H-이소퀴놀린-1-온

5x40g의 라니 니켈 존재하에(간격을 두고 첨가), 163g(617mmol)의 2-[(1-시아노-2-(피리딘-4-일)-비닐)-벤조산 메틸 에스테르를 3리터의 THF 중에서 40°C에서 90시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발에 의해 농축시키고 아세트니트릴/에틸 아세테이트로부터 결정화시켰다(->표제 화합물). 크로마토그래피에 의해 모액으로부터 추가 생성물을 얻을 수 있었다(SiO_2 ; 에틸 아세테이트->아세톤); 융점 189-190°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 237$; 분석 계산치($C_{15}H_{12}N_2O \cdot 0.05H_2O$) C 75.96%, H 5.14%, N 11.81%; 실측치 C 75.8%, H 5.2%, N 11.9%.

S1e) 1-클로로-4-(피리딘-4-일메틸)-이소퀴놀린

공기를 포함시키지 않고, 32.7g(139mmol)의 4-(피리딘-4-일-메틸)-2H-이소퀴놀린-1-온을 560ml의 아세트니트릴 중 슬러리로 만들고, 69.2ml(277mmol)의 디옥산 중 4N HCl 및 31.7ml(346mmol)의 $POCl_3$ 을 첨가했다. 혼합물을 22시간동안 50°C에서 교반한 다음에 빙욕 중에서 냉각시키고, 1.67리터의 물 중 128.6g의 $NaHCO_3$ 의 용액을 30분동안 첨가했다. 첨가 도중에, 먼저 투명한 용액이 형성된 다음에 표제 화합물이 침전되고, 15분 후에, 여과하고, 물 및 에테르로 완전히 세척하고, 고 진공, 60°C에서 건조시켰다; 융점 119-120°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 255$.

실시에 S2: 1-(3-클로로벤질아미노)-4-[(피리딘-4-일)-메틸]-이소퀴놀린

수분을 포함시키지 않고, 1.6ml(13.1mmol)의 3-클로로벤질아민 및 800mg(3.14mmol)의 1-클로로-4-(피리딘-4-일-메틸)-이소퀴놀린(실시에 1e)을 150°C에서 2시간동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 현탁시키고, 1ml의 진한 암모니아 용액을 첨가하고, 물 및 염수로의 세척을 수행하고, 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발에 의해 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 ; 에틸 아세테이트)에 의해 표제 화합물을 얻었다; 융점 141-142°C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 360$; 분석 계산치($C_{22}H_{18}N_3Cl$) C 73.43%, H 5.04%, N 11.68%, Cl 9.85%; 실측치 C 73.2%, H 5.1%, N 11.6%, Cl 9.9%.

실시에 S3: 1-(4-t-부틸아닐리노)-4-[(피리딘-4-일)-메틸]-이소퀴놀린

수분을 포함시키지 않고, 27.5ml(172.7mmol)의 4-t-부틸-아닐린 및 7.0g(27.5mmol)의 1-클로로-4-(피리딘-4-일-메틸)-이소퀴놀린(실시에 1e)을 80°C, 질소 차폐 하에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 냉각하고 5%(w/v) $NaHCO_3$ (수성) 및 에틸 아세테이트 사이에서 분배시켰다. 에틸 아세테이트 상을 $MgSO_4$ 로 건조시키고 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래

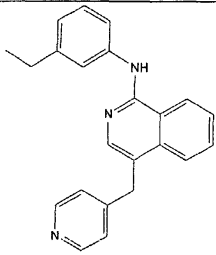
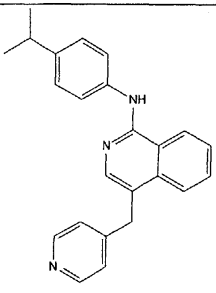
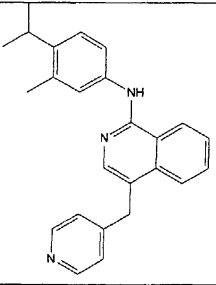
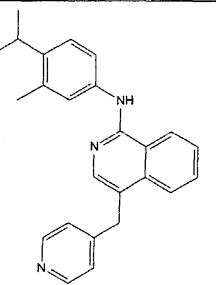
피(실리카 겔, 50%(v/v) 에틸 아세테이트/헥산) 후에 드라이 아이스/이소프로필 알콜 욕 중에서의 헥산으로부터의 결정화에 의해 8.6g의 연황색 분말을 얻었다, 융점 157-159°C; 분석 계산치 C 81.71%, H 6.86%, N 11.43%; 실측치 C 81.88%, H 6.85%, N 11.43%.

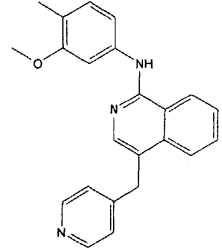
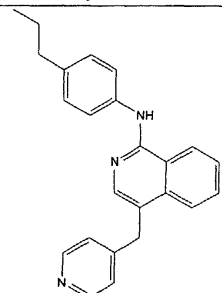
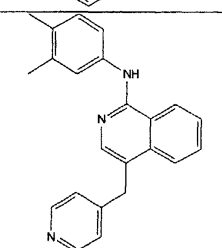
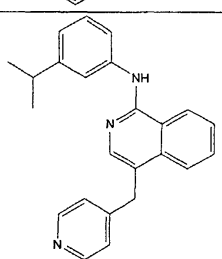
생물학적 실시예

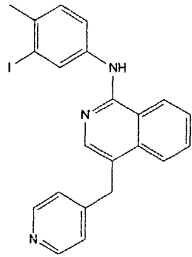
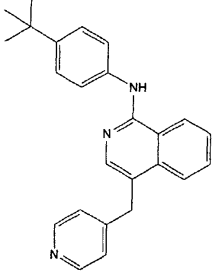
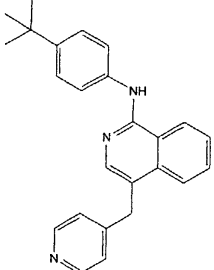
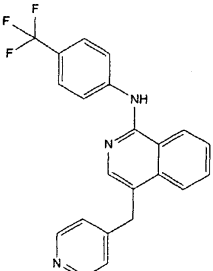
활성 B-Raf, C-Raf 및 V599E B-Raf 인간 단백질 서열을 배칼로바이러스 발현 시스템을 사용해서 곤충 세포로부터 정제했다. Raf 저해제 IκB-α로 코팅되고 수퍼블록(Superblock)으로 차단된 96-웰 마이크로플레이트 중에서 시험했다. 세린 36에서의 IκB-α의 포스포릴화를 포스포-IκB-α 특이성 항체(셀 시그널링(Cell Signaling) #9246), 항-생쥐 IgG 알칼리성 포스파타제 접합 2차 항체(피얼스(Pierce) #31320), 및 알칼리성 포스파타제 기질, 아토포스(ATTOPHOS)(프로메가(Promega), #S101)를 사용해서 검출했다.

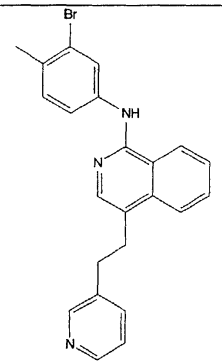
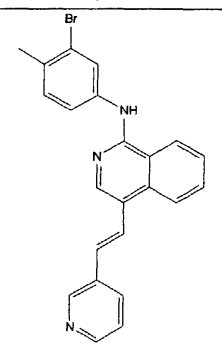
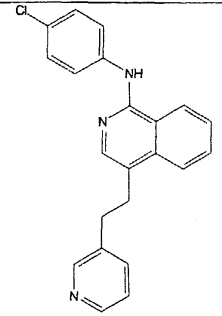
각각의 하기 화합물은 야생형 C-RAF를 0.01 내지 3.5마이크로몰/리터의 IC₅₀으로 저해했고(저해했거나) 야생형 B-RAF를 0.03 내지 3.7마이크로몰/리터의 IC₅₀으로 저해했고(저해했거나) 돌연변이 B-RAF(V599E)를 0.01 내지 3.4마이크로몰/리터의 IC₅₀으로 저해했다.

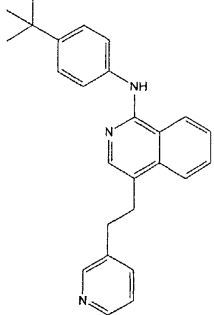
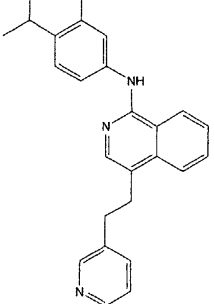
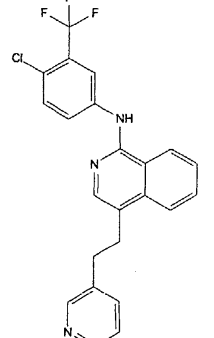
실시예 번호		융점 (°C)	MS (M+H) ⁺
1.		182-183	346
2.		205-206	441
3.		144-145	340

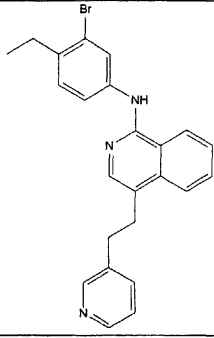
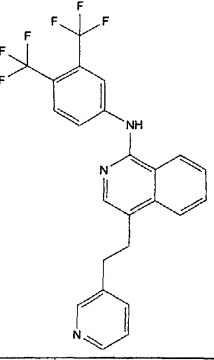
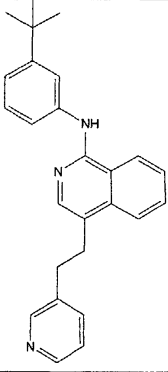
실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
4.		146-148	340
5.		158-159	354
6.			368
7.			368

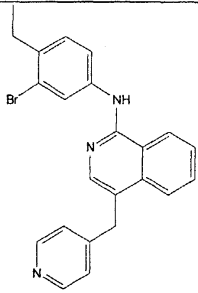
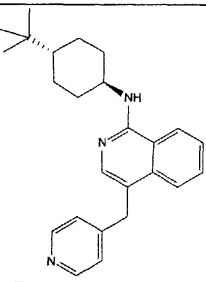
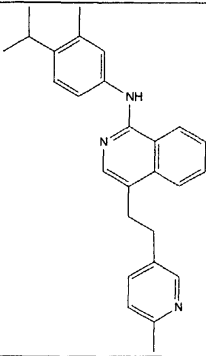
실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
8.			356
9.		118-119	354
10.		144-145	340
11.		143-145	354

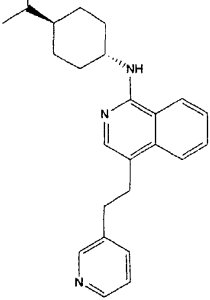
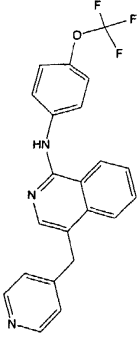
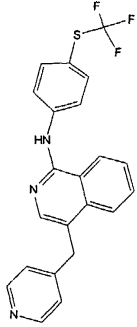
실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
12.		149-150	452
13.		-	-
14.		158-159	368
15.		160-161	380

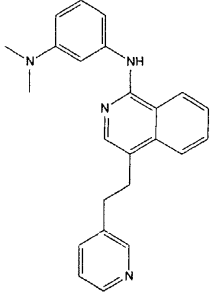
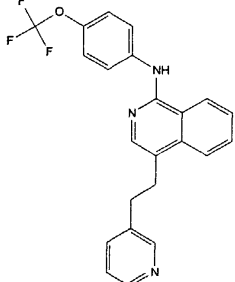
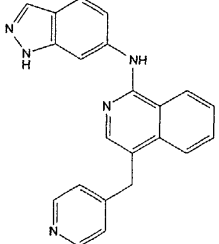
실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
16.		167-168	404/406
17.			416
18.			359

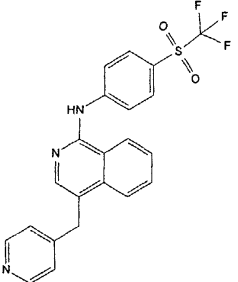
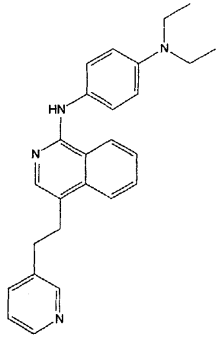
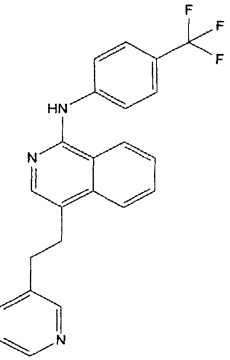
실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
19.		81	
20.		133-134	
21.			159

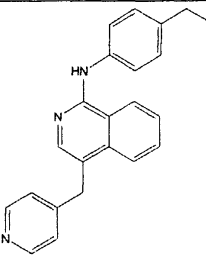
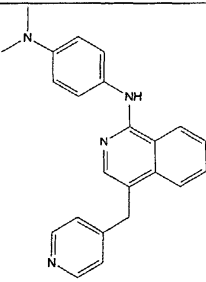
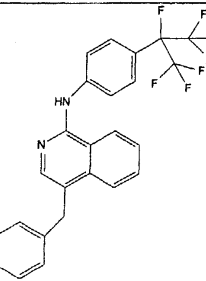
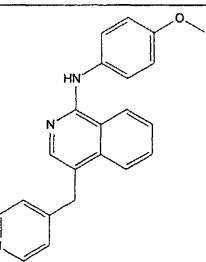
실시예 번호		융점 (°C)	MS (M+H) ⁺
22.			119
23.		124-125	
24.		133-134	

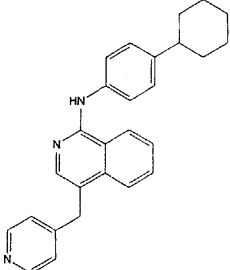
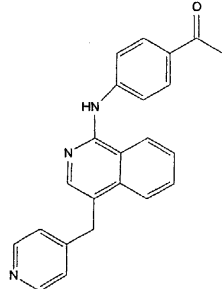
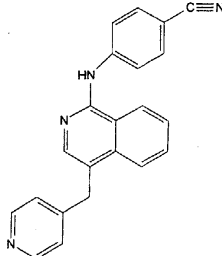
실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
25.			418/420
26.			374
27.			oil

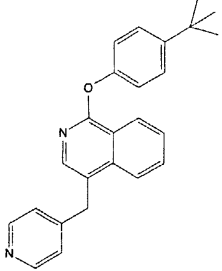
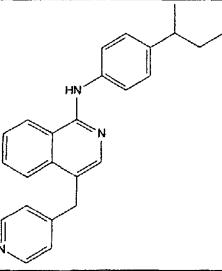
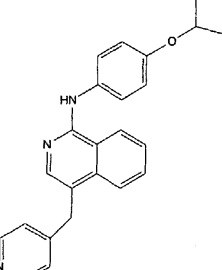
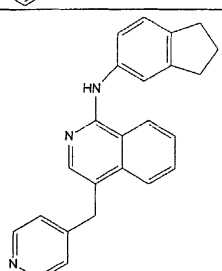
실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
28.		89-92	
29.			396
30.			412

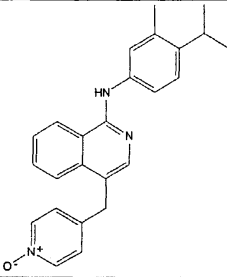
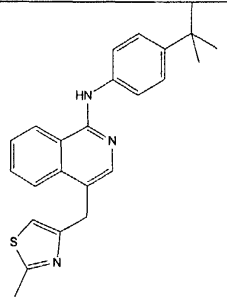
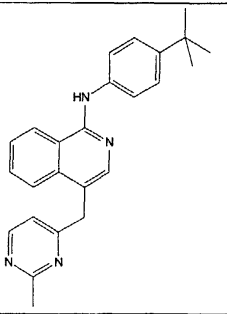
실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
31.			369
32.			410
33.			332

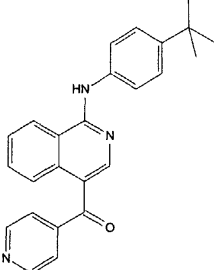
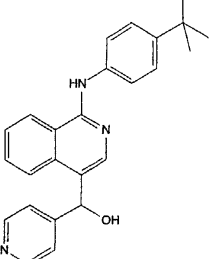
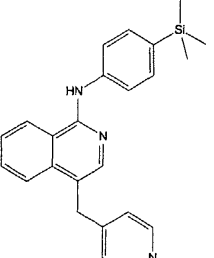
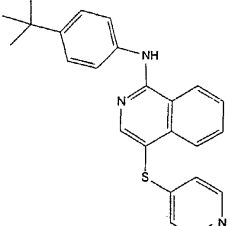
실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
34.			444
35.			397
36.			394

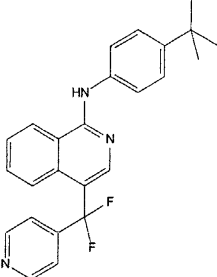
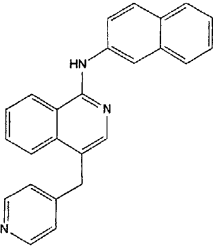
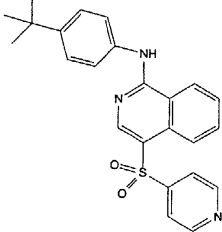
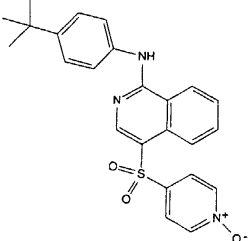
실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
37.			340
38.			355
39.			480
40.			342

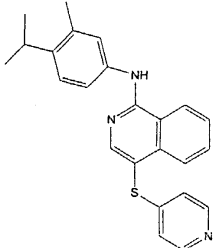
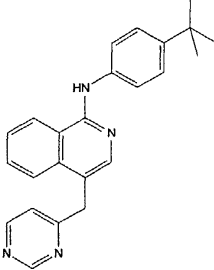
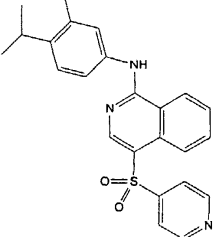
실시예 번호		융점 (°C)	MS (M+H) ⁺
41.			394
42.			354
43.			337

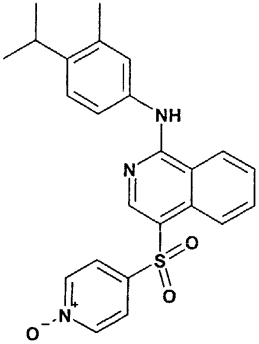
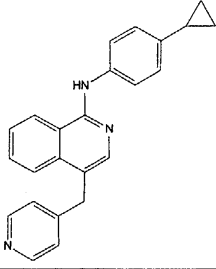
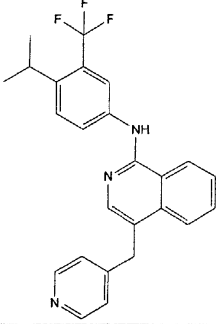
실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
44.			369
45.			368
46.			370
47.			352

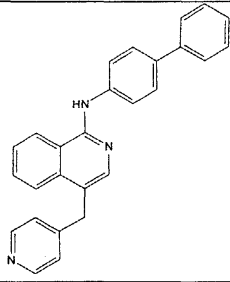
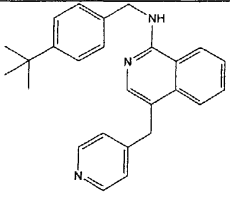
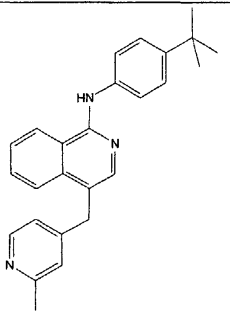
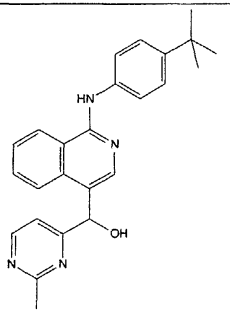
실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
48.			384
49.			388
50.			383

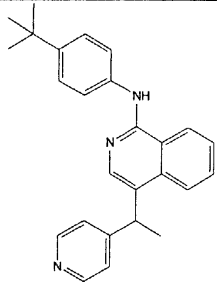
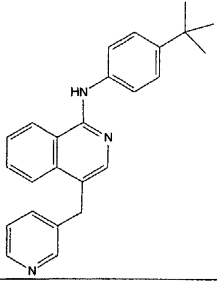
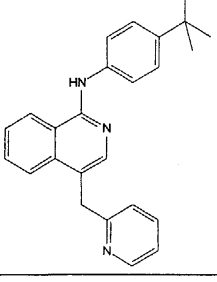
실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
51.			382
52.			384
53.			384
54.			386

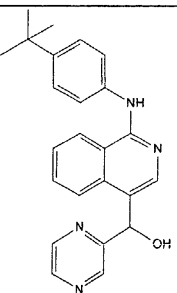
실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
55.			404
56.			362
57.			418
58.			434

실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
59.			386
60.			369
61.			418

실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
62.			433
63.			351
64.			422

실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
65.			387
66.			382
67.			382
68.			399

실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
69.			382
70.			368
71.			368

실시예 번호		용점 (°C)	MS (M+H) ⁺
72.			384

실시예 D1

인간 B-Raf 유전자 중의 T1796A 돌연변이의 검출

검출 프라이머 : GATTTTGGTCTAGCTACAGA

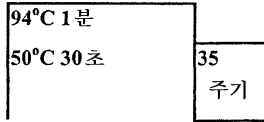
제2 프라이머 : GACTTTCTAGTAACTCAGCAG

계놈 DNA를 인간 세포의 흑색종 세포주로부터 제네루트(GENELUTE) 포유동물 계놈 DNA 키트(시그마 cat# G1N 350)를 사용해서 분리했다. PCR 반응은 PCR 기계(엠펙시 리서치(MJ Research), 모델 PTC100)에서 50마이크로리터의

총 부피로 로세(Roche)의 PCR 코어 키트(cat # 1578 553)를 사용해서 수행했다. PCR 반응 혼합물은 5마이크로리터의 10X 반응 완충액, 1마이크로리터의 10mM의 dNTP, 100-1000ng의 주형 DNA, 0.5마이크로리터의 Taq 폴리머라제 (2.5-5유닛), 각 프라이머의 1마이크로리터의 31uM 스톱을 포함했다.

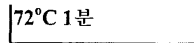
PCR 조건은 다음과 같았다.

95°C 3분



72°C 10분

4°C



증폭 후에, 8마이크로리터의 PCR 반응 혼합물을 2마이크로리터의 핵산 샘플 로딩 완충액[바이오라드(BioRad) cat #161-0767]과 혼합했다. 10마이크로리터 샘플을 0.3ug/ml의 에티뒀 브로마이드[피얼스 cat #17898]를 포함하는 1.5% 아가로스[지브코-비알엘(GIBCO-BRL) cat #15510-027] 겔에 걸었다. 분자량 표준[100bp DNA 래더, 인비트로젠(Invitrogen) cat #10380-012]을 인접한 레인에 걸었다. DNA를 TAE 완충액(0.04M 트리스-아세테이트, 0.01M EDTA, 0.02M 빙초산 pH 8.4)[로세(Roche) cat #1666690] 중에서의 전기영동에 의해 분리했다. 전기영동 조건은 120 볼트에서 30-40분이었다. 분리 후에, 겔을 UV 광에 노출시키고 사진을 알파이미저2000 다큐멘테이션 시스템 (AlphaImager2000 documentaion System)에서 사진을 찍었다.

일반적으로, 2개의 밴드가 겔에서 검출되었다. 보다 빠르게 이동하는 밴드는 100bp 마커를 앞섰으며 프라이머를 나타내었다. T1796A 돌연변이 특이성 PCR 증폭으로부터 형성된 DNA는 152bp의 예측된 치수를 가졌으며 예측된 바와 같이 100bp 표준 및 200bp 표준 사이에서 이동했다. PCR 증폭 생성물을 서열화에 의해 확인했다. PCR 증폭 생성물의 존재는 주형 DNA 중에 T1796A 돌연변이가 존재한다는 것을 증명했다. PCR 증폭 생성물의 부재는 조직 샘플 중에서 돌연변이가 일어나지 않았다는 것에 대한 증거이다.

기타 B-RAF 돌연변이는 하기 표에서 돌연변이를 지시하는 검출 프라이머 및 2차 프라이머를 이용하는 방법에 의해 검출했다:

서열 번호	검출 프라이머 올리고뉴클레오티드 단편 (5'→3')	B-RAF 돌연변이
1	ACAGTGGGACAAAGAATTGA	G1388A
2	ACAGTGGGACAAAGAATTGT	G1388T
3	GGACAAAGAATTGGATCTGC	G1394C

4	GGACAAAGAATTGGATCTGA	G1394A
5	GGACAAAGAATTGGATCTGT	G1394T
6	ATTGGATCTGGATCATTTC	G1403C
7	ATTGGATCTGGATCATTGA	G1403A
8	GAGTAATAATATATTCTTCAT A	G1753A
9	CAGTAAAAATAGGTGATTG	T1782G
10	CAGTAAAAATAGGTGATTTTC	G1783C
11	GTAAAAATAGGTGATTTGGTG	C1786G
12	GTAAAAATAGGTGATTTGGTC G	T1787G
13	GATTTGGTCTAGCTACAGA	T1796A
14	GATTTGGTCTAGCTACAGAT	TG1796-97AT

시열 번호	2차 프라이머 올리고뉴클레오티드 단편 (5'→3')	B-RAF 돌연변이
15	TGTCACCACATTACATACTTAC C	G1388A
16	TGTCACCACATTACATACTTAC C	G1388T
17	TGTCACCACATTACATACTTAC C	G1394C
18	TGTCACCACATTACATACTTAC C	G1394A
19	TGTCACCACATTACATACTTAC C	G1394T
20	TGTCACCACATTACATACTTAC C	G1403C
21	TGTCACCACATTACATACTTAC C	G1403A

22	GACTTTCTAGTAACTCAGCAG	G1753A
23	GACTTTCTAGTAACTCAGCAG	T1782G
24	GACTTTCTAGTAACTCAGCAG	G1783C
25	GACTTTCTAGTAACTCAGCAG	C1786G
26	GACTTTCTAGTAACTCAGCAG	T1787G
27	GACTTTCTAGTAACTCAGCAG	T1796A
28	GACTTTCTAGTAACTCAGCAG	TG1796-97AT

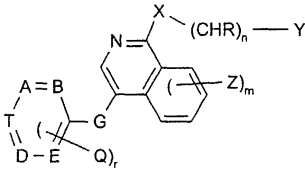
이들 실시예는 본 발명을 보다 상세하게 설명하기 위한 것이지 제한하기 위한 것이 아니다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

RAF 키나제 저해 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 N-옥사이드 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, MAP 키나제 신호전달 경로를 통한 과도한 신호전달을 특징으로 하는 질병을 앓고 있는 환자의 치료 방법.

<화학식 I>



상기 화학식에서,

r은 0 내지 2이고;

n은 0 내지 2이며;

m은 0 내지 4이고;

A, B, D, E 및 T는 각각 서로 독립적으로 N 또는 CH인데, 단 A, B, D, E 및 T 중 1개 이상, 그러나 3개 이하는 N이고;

G는 저급 알킬렌, $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-NH-$, $-SO_2-$, 옥사($-O-$), 티아($-S-$) 또는 $-NR-$ 이거나, 아실옥시, 옥소, 할로겐 또는 히드록시에 의해 치환된 저급 알킬렌이고,

Q는 저급 알킬, 특히 메틸이며;

R은 H 또는 저급 알킬이고;

X는 Y, $-N(R)-$, 옥사 또는 티오이며; 바람직하게는 $-NH$ 이고;

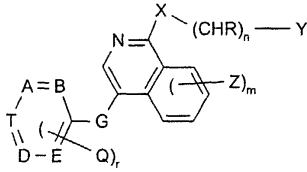
Y는 H, 비치환 또는 치환 저급 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 비치환 또는 치환 시클로알킬이며;

Z는 아미노, 1- 또는 2-치환 아미노, 할로겐, 알킬, 치환 알킬, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 니트로, 시아노, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 알카노일, 카르바모일, N-1- 또는 N,N-2-치환 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 메르캅토, 술포, 페닐티오, 페닐-저급 알킬티오, 알킬페닐티오, 페닐술피닐, 페닐-저급 알킬술피닐, 알킬페닐술피닐, 페닐술포닐, 페닐-저급 알칸술포닐 또는 알킬페닐술포닐이고, 1개 이상의 라디칼 Z가 존재한다면($m \geq 2$) 치환기 Z는 동일하거나 다르다.

청구항 2.

MAP 키나제 신호전달 경로를 통한 과도한 신호전달을 특징으로 하는 질병 치료용 약제제품 제조를 위한, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 N-옥사이드 또는 제약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

<화학식 I>



상기 화학식에서,

r은 0 내지 2이고;

n은 0 내지 2이며;

m은 0 내지 4이고;

A, B, D, E 및 T는 각각 서로 독립적으로 N 또는 CH인데, 단 A, B, D, E 및 T 중 1개 이상, 그러나 3개 이하는 N이고;

G는 저급 알킬렌, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{SO}_2-$, 옥사($-\text{O}-$), 티아($-\text{S}-$) 또는 $-\text{NR}-$ 이거나, 아실옥시, 옥소, 할로젠 또는 히드록시에 의해 치환된 저급 알킬렌이고,

Q는 저급 알킬, 특히 메틸이며;

R은 H 또는 저급 알킬이고;

X는 Y, $-\text{N}(\text{R})-$, 옥사 또는 티오이며; 바람직하게는 $-\text{NH}$ 이고;

Y는 H, 비치환 또는 치환 저급 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 비치환 또는 치환 시클로알킬이며;

Z는 아미노, 1- 또는 2-치환 아미노, 할로젠, 알킬, 치환 알킬, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 니트로, 시아노, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 알카노일, 카르바모일, N-1- 또는 N,N-2-치환 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 메르캅토, 술포, 페닐티오, 페닐-저급 알킬티오, 알킬페닐티오, 페닐술피닐, 페닐-저급 알킬술피닐, 알킬페닐술피닐, 페닐술폰닐, 페닐-저급 알칸술폰닐 또는 알킬페닐술폰닐이고, 1개 이상의 라디칼 Z가 존재한다면($m \geq 2$) 치환기 Z는 동일하거나 다르다.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

r은 0 내지 2이고;

n은 0 또는 1이며;

m은 0 또는 1이고;

A, B, D 및 E는 각각 CH이고 T는 N이거나, A, D 및 E는 각각 CH이고 B 및 T는 N이거나, A, B, E 및 T는 CH이고 D는 N이거나, A, T, D 및 E는 CH이고 B는 N이며; 특히 A, B, D 및 E는 각각 CH이고 T는 N이거나, A, D 및 E는 각각 CH이고 B 및 T는 N이고,

G는 저급 알킬렌, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, 히드록시메틸렌 또는 벤조일옥시-메틸렌이고;

Q는 메틸이고;

R은 H 또는 저급 알킬이며;

X는 -NR-, 옥사 또는 티아이고;

Y는 비치환, 또는 아미노; 저급 알카노일아미노; 할로젠; 비치환 또는 치환 저급 알킬; 히드록시; 저급 알콕시; 페닐-저급 알콕시; 시아노, 저급 알케닐, C₈-C₁₂알콕시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, 저급 알킬카르바모일, 저급 알카노일, 페닐옥시, 할로-저급 알킬옥시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬메르캅토, 할로-저급 알킬메르캅토, 히드록시-저급 알킬, 저급 알칸술포닐, 할로-저급 알칸술포닐, 페닐술포닐 및 2개의 인접한 탄소 원자에 결합되거나 2개의 인접한 위치들이 알킬렌 또는 알케닐렌에 의해 치환되어서 페닐 고리에 융합되는 5 내지 7원 고리를 형성하는 저급 알킬렌디옥시로 구성된 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 다른 치환기에 치환된 페닐이고,

Z는 아미노; N-저급 알킬아미노; 히드록시-저급 알킬아미노; 페닐-저급 알킬아미노; N,N-디-저급 알킬아미노; N-페닐-저급 알킬-N-저급 알킬아미노; N,N-디-저급 알킬페닐아미노; 저급 알카노일아미노; 벤조일아미노 및 페닐-저급 알콕시카르보닐아미노인데, 여기에서 각각의 경우의 페닐 라디칼은 비치환되거나, 니트로, 아미노, 할로젠, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알카노일, 카르바모일, 2-히드록시에틸아미노, 벤질옥시카르보닐아미노 또는 브롬에 의해 치환되는 것인 방법 또는 용도.

청구항 4.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

r이 0이고;

n은 0이며;

m은 0이고;

B, D, E 및 T는 CH이고 A는 N이거나, A, B, D 및 E가 각각 CH이고 T는 N이며;

G는 저급 알킬렌이고;

X는 -NH-이며;

Y는 비치환, 또는 할로젠 및 저급 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 다른 치환기에 의해 치환된 페닐인 방법 또는 용도.

청구항 5.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

r은 0이고;

n은 0 내지 2이며;

m은 0이고;

A, B, D 및 E는 각각 CH이고 T는 N이며;

G는 메틸렌이고;

R은 H이며;

X는 -NR'이고;

Y는 비치환되거나, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 비치환되거나 저급 알킬에 의해 치환된 시클로헥실에 의해 치환된 페닐인 방법 또는 용도.

청구항 6.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

r은 0이고;

n은 0이며;

m은 0이고;

A, B, D 및 E는 각각 CH이고 T는 N이며;

G는 메틸렌이고;

X는 -NH-이며;

Y는 할로젠 및 저급 알킬로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 다른 치환기에 의해 치환된 페닐인 방법 또는 용도.

청구항 7.

제 6 항에 있어서, Y가 4-위치에서 t-부틸에 의해 치환된 페닐인 방법 또는 용도.

청구항 8.

제 6 항에 있어서, Y가 4-위치에서 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐인 방법 또는 용도.

청구항 9.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, MAP 키나제 신호전달 경로를 통한 과도한 신호전달을 특징으로 하는 질병이 암인 방법 또는 용도.

청구항 10.

제 9 항에 있어서, 암이 흑색종, 결장직장암, 난소암, 신경아교종, 생암종, 육종, 유방암 및 간암인 방법 또는 용도.

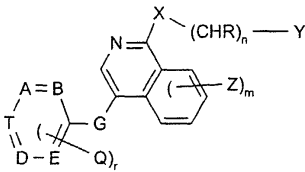
청구항 11.

제 10 항에 있어서, 암이 흑색종인 방법 또는 용도.

청구항 12.

(a) 환자의 흑색종 조직을 시험해서 흑색종 조직이 돌연변이 RAF 키나제를 발현하거나 야생형 RAF 키나제를 과발현하는지를 측정하고, (b) 흑색종 조직이 야생형 RAF 키나제를 과발현하거나 활성화 돌연변이 B-RAF 키나제를 발현하는 것으로 발견되면 RAF 키나제 저해 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 N-옥사이드 또는 제약학적으로 허용 가능한 염으로 환자를 치료하는 것을 포함하는, 흑색종 환자의 치료 방법.

<화학식 I>



상기 화학식에서,

r은 0 내지 2이고;

n은 0 내지 2이며;

m은 0 내지 4이고;

A, B, D, E 및 T는 각각 서로 독립적으로 N 또는 CH인데, 단 A, B, D, E 및 T 중 1개 이상, 그러나 3개 이하는 N이고;

G는 저급 알킬렌, -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-NH-, -SO₂-, 옥사(-O-), 티아(-S-) 또는 -NR-이거나, 아실옥시, 옥소, 할로겐 또는 히드록시에 의해 치환된 저급 알킬렌이고,

Q는 저급 알킬, 특히 메틸이며;

R은 H 또는 저급 알킬이고;

X는 Y, -N(R)-, 옥사 또는 티오이며; 바람직하게는 -NH이고;

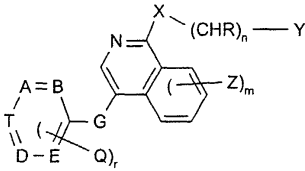
Y는 H, 비치환 또는 치환 저급 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 비치환 또는 치환 시클로알킬이며;

Z는 아미노, 1- 또는 2-치환 아미노, 할로겐, 알킬, 치환 알킬, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 니트로, 시아노, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 알카노일, 카르바모일, N-1- 또는 N,N-2-치환 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 메르캅토, 술포, 페닐티오, 페닐-저급 알킬티오, 알킬페닐티오, 페닐술피닐, 페닐-저급 알킬술피닐, 알킬페닐술피닐, 페닐술포닐, 페닐-저급 알칸술포닐 또는 알킬페닐술포닐이고, 1개 이상의 라디칼 Z가 존재한다면(m≥2) 치환기 Z는 동일하거나 다르다.

청구항 13.

(a) 환자의 흑색종 조직을 시험해서 흑색종 조직이 돌연변이 RAF 키나제를 발현하거나 야생형 RAF 키나제를 과발현하는지를 측정하고, (b) 흑색종 조직이 야생형 RAF 키나제를 과발현하거나 활성화 돌연변이 B-RAF 키나제를 발현하는 것으로 발견되면 RAF 키나제 저해 유효량의 화학식 I의 화합물로 환자를 치료하는 것을 포함하는 흑색종 치료용 약제의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 N-옥사이드 또는 제약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

<화학식 I>



상기 화학식에서,

r은 0 내지 2이고;

n은 0 내지 2이며;

m은 0 내지 4이고;

A, B, D, E 및 T는 각각 서로 독립적으로 N 또는 CH인데, 단 A, B, D, E 및 T 중 1개 이상, 그러나 3개 이하는 N이고;

G는 저급 알킬렌, -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-NH-, -SO₂-, 옥사(-O-), 티아(-S-) 또는 -NR-이거나, 아실옥시, 옥소, 할로젠 또는 히드록시에 의해 치환된 저급 알킬렌이고,

Q는 저급 알킬, 특히 메틸이며;

R은 H 또는 저급 알킬이고;

X는 Y, -N(R)-, 옥사 또는 티오이며; 바람직하게는 -NH이고;

Y는 H, 비치환 또는 치환 저급 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 비치환 또는 치환 시클로알킬이며;

Z는 아미노, 1- 또는 2-치환 아미노, 할로젠, 알킬, 치환 알킬, 히드록시, 에테르화 또는 에스테르화 히드록시, 니트로, 시아노, 카르복시, 에스테르화 카르복시, 알카노일, 카르바모일, N-1- 또는 N,N-2-치환 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 메르캅토, 술포, 페닐티오, 페닐-저급 알킬티오, 알킬페닐티오, 페닐술피닐, 페닐-저급 알킬술피닐, 알킬페닐술피닐, 페닐술포닐, 페닐-저급 알칸술포닐 또는 알킬페닐술포닐이고, 1개 이상의 라디칼 Z가 존재한다면(m≥2) 치환기 Z는 동일하거나 다르다.

청구항 14.

제 12 항 또는 제 13 항에 있어서,

r은 0 내지 2이고;

n은 0 또는 1이며;

m은 0 또는 1이고;

A, B, D 및 E는 각각 CH이고 T는 N이거나, A, D 및 E는 각각 CH이고 B 및 T는 N이거나, A, B, E 및 T는 CH이고 D는 N이거나, A, T, D 및 E는 CH이고 B는 N이며; 특히 A, B, D 및 E는 각각 CH이고 T는 N이거나, A, D 및 E는 각각 CH이고 B 및 T는 N이고,

G는 저급 알킬렌, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, 히드록시메틸렌 또는 벤조일옥시-메틸렌이고;

Q는 메틸이고;

R은 H 또는 저급 알킬이며;

X는 $-\text{NR}-$, 옥사 또는 티아이고;

Y는 비치환, 또는 아미노; 저급 알카노일아미노; 할로젠; 비치환 또는 치환 저급 알킬; 히드록시; 저급 알콕시; 페닐-저급 알콕시; 시아노, 저급 알케닐, C_8-C_{12} 알콕시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, 저급 알킬카르바모일, 저급 알카노일, 페닐옥시, 할로-저급 알킬옥시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알킬메르캅토, 할로-저급 알킬메르캅토, 히드록시-저급 알킬, 저급 알칸술포닐, 할로-저급 알칸술포닐, 페닐술포닐 및 2개의 인접한 탄소 원자에 결합되거나 2개의 인접한 위치들이 알킬렌 또는 알케닐렌에 의해 치환되어서 페닐 고리에 융합되는 5 내지 7원 고리를 형성하는 저급 알킬렌디옥시로 구성된 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 다른 치환기에 치환된 페닐이고,

Z는 아미노; N-저급 알킬아미노; 히드록시-저급 알킬아미노; 페닐-저급 알킬아미노; N,N-디-저급 알킬아미노; N-페닐-저급 알킬-N-저급 알킬아미노; N,N-디-저급 알킬페닐아미노; 저급 알카노일아미노; 벤조일아미노 및 페닐-저급 알콕시카르보닐아미노인데, 여기에서 각각의 경우의 페닐 라디칼은 비치환되거나, 니트로, 아미노, 할로젠, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알카노일, 카르바모일, 2-히드록시에틸아미노, 벤질옥시카르보닐아미노 또는 브롬에 의해 치환되는 것인 방법 또는 용도.

청구항 15.

제 12 항 또는 제 13 항에 있어서,

r이 0이고;

n은 0이며;

m은 0이고;

B, D, E 및 T는 CH이고 A는 N이거나, A, B, D 및 E가 각각 CH이고 T는 N이며;

G는 저급 알킬렌이고;

X는 $-\text{NH}-$ 이며;

Y는 비치환 또는 할로젠 및 저급 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 다른 치환기에 의해 치환된 페닐인 방법 또는 용도.

청구항 16.

제 12 항 또는 제 13 항에 있어서,

r은 0이고;

n은 0 내지 2이며;

m은 0이고;

A, B, D 및 E는 각각 CH이고 T는 N이며;

G는 메틸렌이고;

R은 H이며;

X는 -NR이고;

Y는 비치환되거나 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 또는 비치환되거나 저급 알킬에 의해 치환된 시클로헥실에 의해 치환된 페닐인 방법 또는 용도.

청구항 17.

제 12 항 또는 제 13 항에 있어서,

r은 0이고;

n은 0이며;

m은 0이고;

A, B, D 및 E는 각각 CH이고 T는 N이며;

G는 메틸렌이고;

X는 -NH-이며;

Y는 할로겐 및 저급 알킬로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 다른 치환기에 의해 치환된 페닐인 방법 또는 용도.

청구항 18.

제 17 항에 있어서, Y는 4-위치에서 t-부틸로 치환된 페닐인 방법 또는 용도.

청구항 19.

제 12 항 또는 제 13 항에 있어서, 흑색종이 돌연변이 RAF 키나제를 발현하는 방법 또는 용도.

청구항 20.

제 19 항에 있어서, 돌연변이 RAF 키나제가 G1388A, G1388T, G1394C, G1394A, G1394T, G1403C, G1403A, G1753A, T1782G, G1783C, C1786G, T1787G, T1796A 및 TG1796-97AT로부터 선택된 B-RAF 키나제 유전자 돌연변이에 해당하는 방법 또는 용도.

청구항 21.

제 18 항에 있어서, 흑색종이 돌연변이 RAF 키나제를 발현하는 방법 또는 용도.

청구항 22.

제 21 항에 있어서, 돌연변이 RAF 키나제가 V599E 돌연변이인 방법 또는 용도.

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG

<120> Method Of Treatment

<130> 4-32905A

<160> 28

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

acagtgggac aaagaattga 20

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

acagtgggac aaagaattgt 20

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

ggacaaagaa ttggatctgc 20

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4
ggacaaagaa ttggatctga 20

<210> 5
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 5
ggacaaagaa ttggatctgt 20

<210> 6
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 6
attggatctg gatcatttgc 20

<210> 7
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 7
attggatctg gatcatttga 20

<210> 8
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 8
gagtaataat atatttcttc ata 23

<210> 9
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 9
cagtaaaaat aggtgatttg 20

<210> 10

<211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 10
 cagtaaaaat aggtgatttt c 21

 <210> 11
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 11
 gtaaaaatag gtgatttttg tg 22

 <210> 12
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 12
 gtaaaaatag gtgatttttg tcg 23

 <210> 13
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 13
 gattttggtc tagctacaga 20

 <210> 14
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 14
 gattttggtc tagctacaga t 21

 <210> 15
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 15
 tgtcaccaca ttacatactt acc 23

<210> 16
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 16
 tgtcaccaca ttacatactt acc 23

 <210> 17
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 17
 tgtcaccaca ttacatactt acc 23

 <210> 18
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 18
 tgtcaccaca ttacatactt acc 23

 <210> 19
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 19
 tgtcaccaca ttacatactt acc 23

 <210> 20
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 20
 tgtcaccaca ttacatactt acc 23

 <210> 21
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 21
 tgtcaccaca ttacatactt acc 23

<210> 22
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 22
 gactttctag taactcagca g 21

 <210> 23
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 23
 gactttctag taactcagca g 21

 <210> 24
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 24
 gactttctag taactcagca g 21

 <210> 25
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 25
 gactttctag taactcagca g 21

 <210> 26
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 26
 gactttctag taactcagca g 21

 <210> 27
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 27
 gactttctag taactcagca g 21

<210> 28
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 28
gactttctag taactcagca g

21