

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 31/505 (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0089215

(43) 공개일자

2006년08월08일

(21) 출원번호 10-2006-7005903

(22) 출원일자 2006년03월24일

번역문 제출일자 2006년03월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/030682

(87) 국제공개번호

WO 2005/030216

국제출원일자 2004년09월17일

국제공개일자

2005년04월07일

(30) 우선권주장

60/505,487

2003년09월24일

미국(US)

(71) 출원인

와이어쓰 홀딩스 코포레이션

미합중국 뉴저지 07940 매디슨 파이프 지랄다-팜즈

(72) 발명자

장 난

미국 뉴욕주 11364 베이사이드 64번 애비뉴 214-10

아이탈-칼로우스티안 세미라미스

미국 뉴욕주 10591 테리타운 캐롤우드 드라이브 484

엔구엔 타이 히엵

미국 뉴저지주 07410 페어 로운 하틀리 플레이스 4-53

(74) 대리인

김영관

홍동오

심사청구 : 없음

(54) 항암제로서의 5-아릴피리미딘

요약

본 발명은 특정 5-아릴피리미딘 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 이러한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 조성물에 관한 것으로서, 상기 화합물은 포유동물의 암 치료에 유용한 항암제이다. 또한, 본 발명은 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법에 관한 것이며, 또한 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 상기 포유동물에서 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 MDR로 인해 내성이 있는 암성 종양의 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 미세관 중합의 촉진을 통해 상기 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법에 관한 것이다.

색인어

5-아릴피리미딘, 항암제, 암성 종양 세포, 다약물 내성, 미세관 중합

명세서

기술분야

본 발명은 특정 5-아릴피리미딘 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 이러한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 조성물에 관한 것으로서, 상기 화합물은 포유동물의 암 치료, 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 MDR로 인해 내성이 있는 암성 종양의 치료 또는 예방, 및 이러한 이를 필요로 하는 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 미세관 중합의 촉진을 통해 치료 또는 억제하는 데 유용한 항암제이다.

배경기술

현재 사용되고 있는 세포증식억제제(cytostatics)의 대부분은 화학요법용 치료 약물의 개발에 주요 표적이 DNA이기 때문에 DNA의 생합성에 필수적인 전구체의 형성을 억제하거나 DNA 폴리머라제를 차단하거나 또는 DNA의 주형 기능을 방해한다. 하지만, 이러한 DNA 생합성에 필수적인 전구체 형성의 억제 또는 DNA 폴리머라제 차단 또는 DNA 주형 기능의 방해는 정상 조직에도 영향을 미친다.

항미세관 약물은 항암제의 주요 범주에 속한다(Rowinsky, E.K., and Tolcher, A. W. Antimicrotubule agents. In : V.T. Devita, Jr., S. Hellman, and S. A. Rosenberg(eds.), Cancer Principles and Practice, Ed. 6, pp. 431-452. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001). 이 약물은 세포 미세관, 구체적으로 유사분열 방추사의 기능을 방해하는 작용을 한다. 정상 방추사 기능의 중단은 아포토시스(apoptosis) 세포사를 유도한다.

현재, 공지된 항미세관 약리학적 제제에는 3가지 주요 그룹이 있다. 각 그룹은 β -튜불린에 대한 결합 영역이 상이하고 미세관 기능에 미치는 효과 역시 다르다. 3 그룹은 다음과 같다: 1) 미세관 형성을 촉진하고 미세관을 안정시키는 탁산(taxane)-부위 제제; 2) 미세관을 동요시키고 종종 고농도에서 비정상 중합체 또는 응집물의 형성을 유도하는 빈카(vinca)/웹타이드 부위 제제; 및 3) 미세관을 동요시키고 일반적으로 다른 중합체를 유도하지 않는 콜히친(colchicine)-부위 제제(Hamel, E. Antimitotic natural products and their interactions with tubulin. Med. Res. Rev., 16: 207-231, 1996). 이러한 3 그룹의 부위 모두에 대한 리간드의 대부분은 천연 산물이거나 천연 산물의 반합성 유도체이다.

파클리탁셀 및 이의 반합성 유도체인 도세탁셀(Taxotere®)은 미세관 형성을 방해하고 미세관을 안정시킨다. 파클리탁셀(Taxol®)은 웨스턴주목(Pacific yew)(*Taxus brevifolia*)의 수피에서 분리된 디테르펜으로서, 탁산 고리계를 가진 새로운 치료제 그룹의 대표이다. 또한, 주목과의 다른 주목에서도 발견되는데, 그 예에는 캐나다 동부 가스페반도에서 발견되는 캐나다 주목(*Taxus canadensis*) 및 유럽에서 발견되는 서양 주목(*Taxus baccata*)이 있으며, 이들의 침엽에 파클리탁셀 및 이의 유사체가 함유되어 있어서, 파클리탁셀 및 유도체의 계속적인 공급원이 되고 있다. 미정제 추출물이 1960년대에 처음으로 시험되었고, 1971년에 그 활성 성분이 분리되었고, 화학 구조가 확인되었다(M.C.Wani et al., J.Am.Chem.Soc., 93, 2325(1971)). 또한, 추가 시험을 통해 흑색종 세포, 백혈병, 각종 암종, 육종 및 비호지킨 림프종 뿐만 아니라 다양한 동물의 충실성 종양에 대한 광범위한 활성이 확인되었다. 파클리탁셀 및 이의 유사체는 주목 침엽 및 줄기에서 수득되는 전구체인 10-테아세틸바카틴 III로부터 부분 합성에 의해 생산되거나 전체 합성(Holton, et al., J.Am.Chem.Soc. 116: 1597-1601 (1994) 및 Nicolaou, et al., Nature 367: 630-634 (1994))에 의해 생산되었다. 파클리탁셀은 항종양제 활성이 있는 것으로 증명되었다. 최근, 파클리탁셀의 항종양 활성은 미세관 중합의 촉진에 의한 것으로 밝혀져 있다[Kumar, N., J.Biol.Chem. 256: 10435-10441 (1981); Rowinsky, et al., J.Natl.Cancer Inst., 82: 1247-1259 (1990); 및 Schiff, et al., Nature, 277: 665-667 (1979)]. 파클리탁셀은 현재 임상 실험에서 여러 사람 종양에 효능이 있다는 것이 증명되어 있다[McGuire, et al., Ann. Int. Med., 111: 273-279 (1989); Holmes, et al., J. Natl. Cancer Inst., 83: 1797-1805 (1991); Kohn et al., J. Natl. Cancer Inst., 86: 18-24 (1994); 및 A. Bicker et al., Anti-Cancer Drugs, 4, 141-148 (1993)].

2가지 탁산 부위 제제(파클리탁셀 및 도세탁셀) 및 3가지 빈카/웹타이드 부위 제제(빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈)는 다양한 사람 암의 치료에 임상적으로 사용되고 있다. 탁산은 빈카 알칼로이드보다 충실성 종양(예, 폐, 유방, 난소)에 대한 효능이 큰 것으로 입증되었는데, 이는 미세관 형성을 촉진시키는 제제가 미세관을 동요시키는 제제에 비해 임상적으로 우수하다는 것을 암시한다. 콜히친 부위 제제는 치료요법적으로 사용되지 않는다.

파클리탁셀 및 도세탁셀의 다양한 임상 용도에도 불구하고, 이러한 약물은 개량 약제의 필요성을 제기하는 몇 가지 단점이 있다. 첫째, 많은 종양들은 본래 내성이 있거나(예, 결장암) 또는 여러 번 치료를 반복한 후에 적어도 부분적으로는 약물을 세포외로 배출시키는 암세포 막에 위치한 약물 수송체가 발현되어 그 효능을 감소시킴으로 인해 내성이 생긴다

(Gottesman, M. M. Mechanisms of cancer drug resistance. Annu. Rev. Med., 53: 615-627, 2002). 이러한 수송체 중에서 가장 잘 알려진 것은 P-당단백질이다. 따라서, 미세관 중합에 탁산과 유사한 효과가 있고, P-당단백질 또는 이러한 다른 펌프의 기질이 아닌 바, 환자의 탁산 내성의 이러한 원인을 극복할 수 있는 새로운 약물이 요구되고 있다.

둘째, 파클리탁셀 및 도세탁셀은 수용성이 낮아서, 파클리탁셀은 심각한 과민 반응을 유도하는 비히클인 크레모포르 (Cremophor) EL을 이용하여 조제해야 한다(Li, C. L., Newman, R. A., 및 Wallace, S. Reformulating paclitaxel. Science & Medicine, Jan/Feb: 38-47, 1999). 따라서, 이러한 독성을 최소화하기 위하여 파클리탁셀을 투여하기에 앞서 코르티코스테로이드 및 항히스타민제를 환자에게 사전투약하는 것이 일반적이다. 따라서, 미세관 중합에 탁산과 유사한 효과가 있고, 수용성이 크며 생리식염수 또는 다른 적당한 비독성 비히클을 이용하여 투약될 수 있는 새로운 제제가 요구되고 있다.

셋째, 파클리탁셀은 매우 복잡한 구조의 천연 산물이고, 도세탁셀은 밀접한 관련이 있는 반합성 유도체이다. 따라서, 합성을 통해 쉽게 입수할 수 있고, 탁산과 구조적으로 상이하며 미세관 중합에 대하여 탁산과 유사한 효과가 있는 화합물이 요구되고 있다.

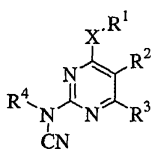
따라서, 당업계에는 암치료에 사용하기 위한 세포독성제가 여전히 필요한 실정이다. 구체적으로, 미세관 형성 과정을 방해하고 파클리탁셀과 유사한 효과가 있는, 종양 성장을 억제하거나 치료하는 세포독성제가 필요하다. 또한, 당업계에는 튜블린 중합을 촉진시키고 조립된 미세관을 안정시키는 약물이 요구된다.

따라서, 파클리탁셀 유사 항암 활성이 있는 화합물을 투여하여 포유동물의 세포 증식, 신생물 성장 및 악성 종양 성장을 치료하거나 억제하는 방법을 제공하는 신규 화합물을 제공하는 것이 바람직할 것이다.

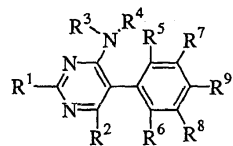
또한, 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 또는 MDR로 인해 내성인 암성 종양의 성장을 억제 또는 치료하는 방법을 제공하는 신규 화합물을 제공하는 것이 바람직할 것이다.

또한, 화학요법제 및 구체적으로 항유사분열제에 대한 선천적 또는 후천적 내성이 있는 포유동물의 암성 종양의 성장을 억제 또는 치료하는 방법을 제공하는 신규 화합물을 제공하는 것이 바람직할 것이다.

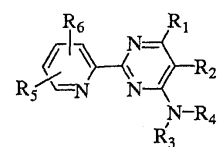
살진균제로서 다음과 같은 화학식으로 표시되는 5-페닐 치환된 2-(시아노아미노)피리미딘의 제법 및 용도에 대해서는 WO 01/96314 A1에 개시되어 있다:



살진균제로서 다음과 같은 화학식으로 표시되는 5-페닐피리미딘의 제법 및 용도에 대해서는 WO 02/074753 A2에 개시되어 있다:



살균제로서 다음과 같은 화학식으로 표시되는 4-아미노-2-(피린-2-일)피리미딘의 제법 및 용도에 대해서는 WO 02/074753 A2에 개시되어 있다:



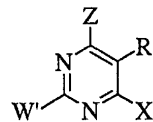
본 발명의 화합물은 전술한 필요성을 충족시키며 종래 공지된 항미세관 화합물 그룹과 상당한 측면에서 상이한 새로운 타산 유사 제제 그룹이다. 본 발명의 화합물은 β -튜불린의 빈카 부위에 결합하지만 타산과 유사하고 빈카 부위 제제와 상이한 많은 성질을 갖고 있다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은 파클리탁셀 및 도세탁셀과 유사한 방식으로, 낮은 화합물:튜불린 몰비에서 GTP의 존재 하에 미세관 결합 단백질(MAP)이 풍부한 튜불린의 중합을 촉진시킨다. 또한, 본 발명의 화합물은 타산의 특징적인 활성인, GTP 없이 적당한 실험 조건 하에서 고도 정제된 튜불린의 중합을 유도한다. 본 발명의 화합물은 다양한 사람 암세포주, 예컨대 막 수송체MDR(P-당단백질), MRP 및 MXR을 과잉발현하는 세포주에 대하여 배양물에서 강력한 세포독성을 나타내어, 파클리탁셀 및 빈크리스틴 내성인 세포주에 대해서도 활성을 나타낸다. 구체적으로, 본 발명의 대표적인 예는 매우 수용성이어서 식염수에 조제될 수 있다. 본 발명의 대표적인 예는 정맥내 또는 경구 투여 시, 폐 및 결장 암종, 흑색종 및 아교모세포종의 사람 종양 이종이식편을 보유한 무흉선 마우스에서 항종양제로서 활성을 나타낸다.

발명의 상세한 설명

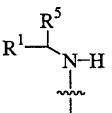
발명의 개요

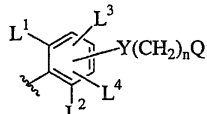
본 발명에 따르면, 하기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

화학식 I



상기 식에서,

Z는  및 C₆ 내지 C₈ 사이클로알킬 중에서 선택되고;

R은 잔기  이며;

n은 2, 3 또는 4의 정수이고;

L¹ 및 L²는 각각 독립적으로 H, F, Cl 또는 Br이며;

L³ 및 L⁴는 H이고;

X는 Cl 또는 Br이며;

Y는 O, S 또는 -NR²이고;

Q는 OH 또는 -NR³R⁴이며;

R¹은 H 또는 C₁ 내지 C₃ 알킬이고;

R²은 H 또는 C₁ 내지 C₃ 알킬이며;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 내지 C_3 알킬이거나; R^3 및 R^4 가 경우에 따라 각각 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R^7 로 치환되는 4 내지 6개 환 원자의 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

R^5 는 CF_3 또는 C_2F_5 이고;

W'는 $-NHR^6$; $-N(CN)R^6$; 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 아미노, C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 디알킬아미노, 포밀, C_1-C_3 알콕시카르보닐, 카르복실, C_1-C_3 알카노일, C_1-C_3 알킬티오, C_1-C_3 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된 탄소원자 6 내지 12의 아릴; 또는 S, O 및 N 중에서 선택되는 헤테로원자 1 내지 4개를 보유하고 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 아미노, C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 디알킬아미노, 포밀, C_1-C_3 알콕시카르보닐, 카르복실, C_1-C_3 알카노일, C_1-C_3 알킬티오, C_1-C_3 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된 환 원자 5 내지 10개의 헤테로아릴이며;

R^6 은 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 은 C_1-C_3 알킬이다.

정의

본 명세서에 사용된 '알킬'이란 용어는 탄소원자 1 내지 3개의 선형 또는 분지형 알킬 잔기를 의미한다.

본 명세서에 사용된 '알콕시'란 용어는 전술한 바와 같은 알킬기를 보유한 알킬-O- 기를 의미한다. 알콕시 기의 예에는 메톡시, 에톡시 및 n-프로폭시가 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.

본 명세서에 사용된 '알콕시카르보닐'이란 용어는 전술한 바와 같은 알킬 기를 보유한 $-C(O)(O)$ 알킬 잔기를 의미한다.

본 명세서에 사용된 바와 같은 '카르복실'이란 $-COOH$ 기를 의미한다.

본 명세서에 사용된 바와 같은 '알카노일'이란 전술한 바와 같은 알킬 기를 보유한 $-C(O)$ 알킬 기를 의미한다.

본 명세서에 사용된 바와 같은 '알킬티오'란 전술한 바와 같은 알킬 기를 보유한 알킬-S- 기를 의미한다.

본 명세서에 사용된 바와 같은 '알킬아미도'란 전술한 바와 같은 알킬 기를 보유한 $-C(O)NH$ 알킬 기를 의미한다.

본 명세서에 사용된 헤테로사이클릭 환은 환 내에 질소 원자 1 내지 2개, 산소 원자 0 내지 1개 및 황 원자 0 내지 1개를 함유하고, 경우에 따라 C_1-C_3 알킬로 치환되는, 4 내지 6원의 포화 환이다. 대표적인 예에는 모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진 및 아제티딘이 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.

본 명세서에 사용된 '아릴'은 탄소 원자 6 내지 12개를 보유하고, 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 아미노, C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 디알킬아미노, 포밀, C_1-C_3 알콕시카르보닐, 카르복실, C_1-C_3 알카노일, C_1-C_3 알킬티오, C_1-C_3 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된, 일환식 또는 이환식 방향족 환을 의미한다. 아릴의 바람직한 양태는 탄소 원자 6개의 방향족 환이다. 아릴의 대표 예에는 페닐, 1-나프틸 및 2-나프틸이 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.

본 명세서에 사용된 바와 같은 헤테로아릴은 S, O 및 N 중에서 선택되는 헤테로원자가 1 내지 4개이고, 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 아미노, C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 디알킬아미노, 포밀, C_1-C_3

알콕시카르보닐, 카르복실, C_1-C_3 알카노일, C_1-C_3 알킬티오, C_1-C_3 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기를 이에 국한됨이 없이 포함하는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환되는, 환 원자 5 내지 10개의 방향족 헤테로사이클릭 환 시스템(일환식 또는 이환식)이다. 헤테로아릴의 바람직한 양태는 질소 헤테로원자가 1 또는 2개이고 환 원자 5 또는 6개를 보유하는 방향족 헤테로사이클릭 환 시스템이다. 대표적인 헤테로아릴 예에는 1-피라졸릴, 2-피라지닐, 2-피리딜, 2-피리미디닐 및 3-이소퀴놀리닐이 있으며, 이에 국한되는 것은 아니다.

본 명세서에 사용된 사이클로알킬은 탄소 원자 6 내지 8개를 보유하고 경우에 따라 C_1-C_3 알킬이 치환되는, 탄소환 일환식 포화 환을 의미한다. 이의 대표 예에는 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸이 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.

본 명세서에 사용된 할로젠은 F, Cl 또는 Br을 의미한다.

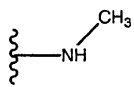
본 명세서에 사용된 페닐은 6원 탄소 방향족 환을 의미한다.

본 명세서에 사용된 페녹시는 전술한 바와 같은 페닐을 보유한 -O-페닐 기를 의미한다.

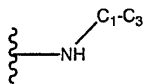
본 명세서에 사용된 벤질은 전술한 바와 같은 페닐을 보유한 -CH₂-페닐 기를 의미한다.

본 명세서에 사용된 벤질옥시는 전술한 바와 같은 페닐을 보유한 -O-CH₂-페닐 기를 의미한다.

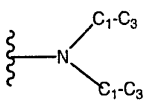
본 명세서에 사용된 N-메틸아민은 하기 화학식으로 표시되는 잔기를 의미한다:



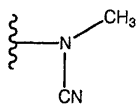
본 명세서에 사용된 알킬 아미노는 하기 화학식으로 표시되는 잔기를 의미한다:



본 명세서에 사용된 디알킬아미노는 하기 화학식으로 표시되는 잔기를 의미한다:



본 명세서에 사용된 N-메틸시안아미도는 하기 화학식으로 표시되는 잔기를 의미한다:



본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하여 이를 필요로 하는 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이들 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 튜블린 및 미세관과 상호작용에 의해 미세관 중합을 촉진시킴으로써 상기 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법을 제공한다. 튜블린 중합의 촉진 방법은 유효량의 본 발명의 화합물과 튜블린 함유 시스템을 접촉시킴을 포함한다.

또한, 본 발명은 이를 필요로 하는 포유동물에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하여, 상기 포유동물의 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 MDR로 인해 내성인 종양의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

추가로, 본 발명은 튜블린함유계를 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시켜 상기 튜블린함유계에서의 튜블린 중합을 촉진시키는 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 튜블린함유계를 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시킴을 포함하여, 상기 튜블린함유계에서 미세관을 안정화시키는 방법을 제공한다.

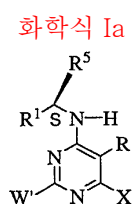
또한, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합되거나 결합된 화학식 I의 화합물을 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 하나 이상의 화학요법에 내성이 있는 상기 포유동물의 종양을 치료하거나, 성장을 억제하거나 또는 근절시키는 방법을 제공한다.

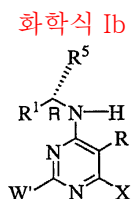
본 발명의 화합물은 비대칭 탄소원자를 함유할 수 있고, 이러한 본 발명의 화합물 일부는 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있어서, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체와 같은 입체이성질체가 발생될 수 있다. 본 발명의 입체이성질체는 칸-인골드-프리로그(Cahn-Ingold-Prelog) 시스템에 따라 명명했다. 화학식 I은 입체화학에 관계없이 표시하였지만, 본 발명은 각각 가능한 모든 입체이성질체; 뿐만 아니라 라세미 혼합물 및 R과 S 입체이성질체의 다른 혼합물(거울상이성질체의 불균등 양의 혼합물인 스칼레미(scalemic) 혼합물) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 따라서, 본 발명의 범위에는 키랄 중심을 보유한 화학식 I의 화합물의 (R) 및 (S) 이성질체 및 이의 라세미체, 구체적으로 화학식 Ia 및 화학식 Ib의 화합물이 포함된다. 본 발명의 바람직한 양태는 키랄 중심을 보유한 화학식 I의 화합물의 (S) 이성질체이다. 또 다른 본 발명의 바람직한 양태는 키랄 중심을 보유한 화학식 I의 화합물의 (R) 이성질체이다. 본 발명은 다른 입체이성질체의 존재 여부 또는 다른 입체이성질체와 임의의 비율로의 혼합 여부에 관계없이 화합물의 모든 입체이성질체를 포함하는 바, 예컨대 거울상이성질체의 라세미 혼합물은 물론 이성질체의 부분입체이성질체 혼합물도 포함한다. 모든 화합물의 절대 배열은 통상적인 X선 결정학으로 측정할 수 있다.

광학 이성질체는 표준 분리 기술 또는 거울상이성질체 특정 합성법을 통해 순수 형태로 수득할 수 있다.

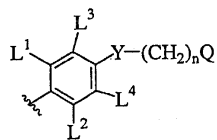
본 발명의 바람직한 양태는 하기 화학식 Ia로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



본 발명의 바람직한 양태는 하기 화학식 Ib로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

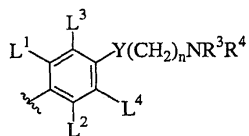


또 다른 바람직한 양태는 R이 하기 잔기로 표시되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



또한, Z가 C₆-C₈ 사이클로알킬인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염도 바람직하다.

화학식 Ia로 표시되는 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 더욱 바람직한 그룹 중에는 다음과 같이 정의되는 화합물이 있다:



R이 잔기 이고;

n이 3이며;

R¹이 H 또는 메틸이고;

R³ 및 R⁴가 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₃ 알킬이거나; 또는 R³과 R⁴가 경우에 따라 각각 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R⁷로 치환되는 환 원자 4 내지 6개의 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R⁵가 CF₃이고;

R⁷이 C₁-C₃ 알킬이며;

L¹이 F이고;

L²가 F이며;

L³이 H이고;

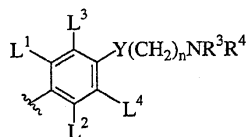
L⁴가 H이며;

X가 Cl이고;

Y가 O이며;

W'가 N-메틸아미노, N-메틸시안아미도, 1-피라졸릴, 2-피라지닐, 2-피리딜, 2-피리미디닐 또는 3-이소퀴놀리닐 기이다.

화학식 Ib로 표시되는 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 더욱 바람직한 그룹 중에서 다음과 같이 정의되는 화합물이 있다:



R이 잔기 이고;

n이 3이며;

R¹이 H 또는 메틸이고;

R³ 및 R⁴가 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₃ 알킬이거나; 또는 R³과 R⁴가 경우에 따라 각각 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R⁷로 치환되는 환 원자 4 내지 6개의 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R⁵가 CF₃이고;

R⁷이 C₁-C₃ 알킬이며;

L¹이 F이고;

L²가 F이며;

L³이 H이고;

L⁴가 H이며;

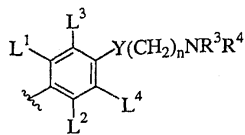
X가 Cl이고;

Y가 O이며;

W가 N-메틸아미노, N-메틸시안아미도, 1-피라졸릴, 2-피라지닐, 2-피리딜, 2-피리미디닐 또는 3-이소퀴놀리닐 기이다.

화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 더욱 더 바람직한 그룹에는 다음과 같이 정의되는 화합물이 있다:

Z가 C₆-C₈ 사이클로알킬이고;



R이 잔기 이며;

n이 3이며;

R³ 및 R⁴가 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₃ 알킬이거나; 또는 R³과 R⁴가 경우에 따라 각각 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R⁷로 치환되는 환 원자 4 내지 6개의 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R⁷이 C₁-C₃ 알킬이며;

L¹이 F이고;

L²가 F이며;

L³이 H이고;

L⁴가 H이며;

X가 Cl이고;

Y가 O이며;

W'가 N-메틸아미노, N-메틸시안아미도, 1-피라졸릴, 2-피라지닐, 2-피리딜, 2-피리미디닐 또는 3-이소퀴놀리닐 기이다.

화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물 중 바람직한 구체예로는 다음과 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 있다:

4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N²-메틸-N⁴-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-2,4-디아민,

(4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-{[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노}피리미딘-2-일)메틸시안아미드,

4-클로로-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,

{4-클로로-5-{4-[4-(디메틸아미노)부톡시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일}메틸시안아미드,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,2'-비피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

N-{3-[4-(4-클로로-6-사이클로헥실-2-피라진-2-일)피리미딘-5-일]-3,5-디플루오로페녹시}프로필}-N-메틸아민,

6-클로로-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[4-(디메틸아미노)부톡시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-퀴놀린-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민, 및

2-(5-아지도피리딘-2-일)-6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민.

화학식 Ia로 표시되는 본 발명의 화합물 중 바람직한 구체예로는 다음과 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 있다:

(4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[[1S]-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노)피리미딘-2-일)메틸시안아미드,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민, 및

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민.

화학식 Ib로 표시되는 본 발명의 화합물 중 바람직한 구체예로는 다음과 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 있다:

(4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[[1R]-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노)피리미딘-2-일)메틸시안아미드,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민, 및

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민.

본 발명은 다음을 제공한다:

(i) 유효량의 화학식 II의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하여 이를 필요로 하는 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법;

(ii) 유효량의 화학식 II의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 튜블린 및 미세관과 상호작용시켜 미세관 중합을 촉진시킴으로써 상기 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법;

(iii) 튜블린함유체를 유효량의 본 발명의 화합물과 접촉시킴을 포함하여, 튜블린 중합을 촉진시키는 방법;

(iv) 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 상기 포유동물에서 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 MDR로 인해 내성인 종양을 치료 또는 예방하는 방법;

(v) 튜블린함유계를 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시킴을 포함하여, 상기 튜블린함유계의 튜블린 중합을 촉진시키는 방법;

(vi) 미세관함유계를 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시킴을 포함하여, 상기 미세관함유계의 미세관을 안정시키는 방법;

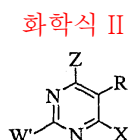
(vii) 유효량의 화학식 II의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 상기 포유동물에 존재하는 하나 이상의 화학요법제에 내성인 종양을 치료하거나 성장을 억제하거나 또는 근절시키는 방법.

또한, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합되거나 결합된 화학식 II의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 유효량의 화학식 II의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

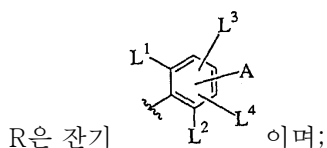
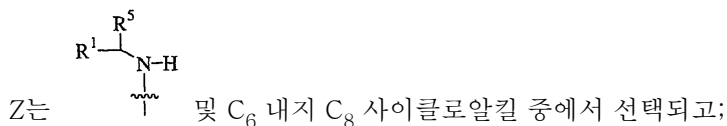
화학식 II의 화합물은 비대칭 탄소원자를 함유할 수 있고, 이러한 본 발명의 화합물 일부는 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있어서, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체와 같은 입체이성질체가 발생될 수 있다. 화학식 II의 입체이성질체는 칸-인골드-프리로그(Cahn-Ingold-Prelog) 시스템에 따라 명명했다. 화학식 II는 입체화학에 관계없이 표시하였지만, 본 발명은 각각 가능한 모든 입체이성질체 뿐만 아니라 라세미 혼합물 및 R과 S 입체이성질체의 다른 혼합물(거울상이성질체의 불균등 양의 혼합물인 스칼레미(scalemic) 혼합물) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 따라서, 본 발명의 범위에는 키랄 중심을 보유한 화학식 II의 화합물의 (R) 및 (S) 이성질체 및 이의 라세미체, 구체적으로 화학식 IIa 및 화학식 IIb의 화합물이 포함된다. 본 발명의 바람직한 양태는 키랄 중심을 보유한 화학식 II의 화합물의 (S) 이성질체이다. 또 다른 본 발명의 바람직한 양태는 키랄 중심을 보유한 화학식 II의 화합물의 (R) 이성질체이다. 본 발명은 다른 입체이성질체의 존재 여부 또는 다른 입체이성질체와 임의의 비율로의 혼합 여부에 관계없이 화합물의 모든 입체이성질체를 포함하는 바, 예컨대 거울상이성질체의 라세미 혼합물은 물론 이성질체의 부분입체이성질체 혼합물도 포함한다. 모든 화합물의 절대 배열은 통상적인 X선 결정학으로 측정할 수 있다.

광학 이성질체는 표준 분리 기술 또는 거울상이성질체 특정 합성법을 통해 순수 형태로 수득할 수 있다.

또한, 본 발명은 이를 필요로 하는 포유동물에게 하기 화학식 II의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하여 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법을 제공한다:



상기 식에서,



X는 Cl 또는 Br이고;

L¹, L², L³ 및 L⁴는 각각 독립적으로 H, F, Cl 또는 Br이며;

A는 H, F, Cl, Br 또는 $Y(CH_2)_nQ$ 이고;

Y는 O, S 또는 NR^2 이며;

n은 2, 3 또는 4의 정수이고;

Q는 OH 또는 $-NR^3R^4$ 이고;

R^1 은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

R^2 는 H 또는 C_1-C_3 알킬이며;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 내지 C_3 알킬이거나; 또는 R^3 및 R^4 가 경우에 따라 각각 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R^7 로 치환되는 4 내지 6개 환 원자의 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

R^5 는 CF_3 또는 C_2F_5 이고;

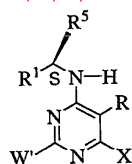
W'는 $-NHR^6$; $-N(CN)R^6$; 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 아미노, C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 디알킬아미노, 포밀, C_1-C_3 알콕시카르보닐, 카르복실, C_1-C_3 알카노일, C_1-C_3 알킬티오, C_1-C_3 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된 탄소원자 6 내지 12의 아릴; 또는 S, O 및 N 중에서 선택되는 헤테로원자 1 내지 4개를 보유하고 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 아미노, C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 디알킬아미노, 포밀, C_1-C_3 알콕시카르보닐, 카르복실, C_1-C_3 알카노일, C_1-C_3 알킬티오, C_1-C_3 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된 환 원자 5 내지 10개의 헤테로아릴이며;

R^6 은 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 은 C_1-C_3 알킬이다.

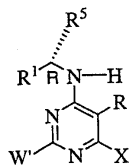
본 발명의 바람직한 양태는 하기 화학식 IIa로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법을 제공하는 것이다:

화학식 IIa

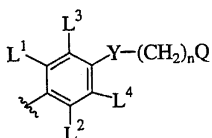


본 발명의 바람직한 양태는 하기 화학식 IIb로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법을 제공하는 것이다:

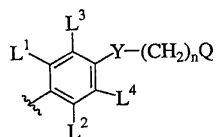
화학식 IIb



또 다른 본 발명의 바람직한 양태는 R이 하기 화학식으로 표시되는 잔기인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법을 제공하는 것이다:



본 발명의 더욱 바람직한 양태 중에는,



R이 잔기 이고;

n이 3이며;

Y가 O이고;

Q가 $-NR^3R^4$ 이며;

R^1 이 H 또는 메틸이고;

R^5 가 CF_3 이고;

R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나; 또는 R^3 과 R^4 가 경우에 따라 각각 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R^7 로 치환되는 환 원자 4 내지 6개의 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R^6 이 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 이 C_1-C_3 알킬이며;

L^1 이 F이고;

L^2 가 H 또는 F이며;

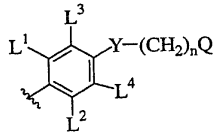
L^3 이 H이고;

L^4 가 H이며;

X가 Cl 또는 Br인,

화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법이 있다.

본 발명의 더욱 바람직한 양태 중에는



R이 잔기 이고;

n이 3이며;

Y가 O이고;

Q가 $-NR^3R^4$ 이며;

R^1 이 H 또는 메틸이고;

R^5 가 CF_3 이고;

R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나; 또는 R^3 과 R^4 가 경우에 따라 각각 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R^7 로 치환되는 환 원자 4 내지 6개의 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R^6 이 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 이 C_1-C_3 알킬이며;

L^1 이 F이고;

L^2 가 H 또는 F이며;

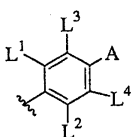
L^3 이 H이고;

L^4 가 H이며;

X가 Cl 또는 Br인,

화학식 IIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법이 있다.

본 발명의 더욱 바람직한 양태 중에는,



R이 잔기 이고;

A가 F이며;

R^1 이 H 또는 메틸이고;

R^5 가 CF_3 이고;

R^6 이 C_1-C_3 알킬이고;

L^1 이 F이고;

L^2 가 H 또는 F이며;

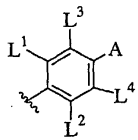
L^3 이 H이고;

L^4 가 H이며;

X가 Cl 또는 Br인,

화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 포유동물의 암 성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법이 있다.

본 발명의 더욱 바람직한 양태 중에는,



R이 잔기 이고;

A가 F이며;

R^1 이 H 또는 메틸이고;

R^5 가 CF_3 이고;

R^6 이 C_1-C_3 알킬이고;

L^1 이 F이고;

L^2 가 H 또는 F이며;

L^3 이 H이고;

L^4 가 H이며;

X가 Cl 또는 Br인,

화학식 IIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법이 있다.

이하에 예시되는 화합물 중에서 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법에 유용한 화학식 II로 표시되는 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 다음과 같다:

4-클로로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,
 4-클로로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2-일]에틸시안아미드,
 6-클로로-2-피라진-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)-2,2'-비피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-피리딘-4-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-피리딘-3-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-피리딘-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-피리딘-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-퀴놀린-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-이소퀴놀린-1-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-이소퀴놀린-3-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-티엔-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-(2-푸릴)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-(1H-피롤-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,
 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N²-메틸-N⁴-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-2,4-디아민,
 (4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-{[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노}피리미딘-2-일)메틸시안아미드,

4-클로로-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,

{4-클로로-5-{4-[4-(디메틸아미노)부톡시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일}메틸시안아미드,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,2'-비피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[4-(디메틸아미노)부톡시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-퀴놀린-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

N-{3-[4-(4-클로로-6-사이클로헥실-2-피라진-2-일)피리미딘-5-일]-3,5-디플루오로페녹시]프로필}-N-메틸아민,

6-클로로-2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(1H-피롤-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(4-메틸피리딘-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(5-니트로피리딘-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민, 및

2-(5-아지도피리딘-2-일)-6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민.

이하에 예시되는 화합물 중에서 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법에 유용한 화학식 IIa로 표시되는 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 다음과 같다:

6-클로로-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

(4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-{[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노}피리미딘-2-일)메틸시안아미드,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민, 및

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민.

이하에 예시되는 화합물 중에서 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법에 유용한 화학식 IIb로 표시되는 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 다음과 같다:

6-클로로-2-피라진-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

(4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-{[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노}피리미딘-2-일)메틸시안아미드,

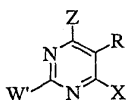
6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민, 및

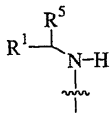
6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민.

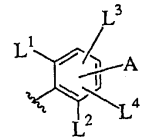
본 발명은 튜블린함유계를 하기 화학식 II로 표시되는 화합물의 유효량과 접촉시킴을 포함하여 튜블린함유계의 튜블린 중합을 촉진시키는 방법을 제공한다.

화학식 II



상기 식에서,

Z 는  및 C_6 내지 C_8 사이클로알킬 중에서 선택되고;

R 은 잔기  이며;

X 는 Cl 또는 Br이고;

L^1, L^2, L^3 및 L^4 는 각각 독립적으로 H, F, Cl 또는 Br이며;

A 는 H, F, Cl, Br 또는 $Y(CH_2)_nQ$ 이고;

Y 는 O, S 또는 $-NR^2$ 이며;

n 은 2, 3 또는 4의 정수이고;

Q 는 OH 또는 $-NR^3R^4$ 이고;

R^1 은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 내지 C_3 알킬이거나; 또는 R^3 및 R^4 가 경우에 따라 각각 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R^7 로 치환되는 4 내지 6개 환 원자의 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

R^5 는 CF_3 또는 C_2F_5 이고;

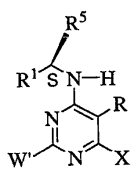
W' 는 $-NHR^6$; $-N(CN)R^6$; 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 아미노, C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 디알킬아미노, 포밀, C_1-C_3 알콕시카르보닐, 카르복실, C_1-C_3 알카노일, C_1-C_3 알킬티오, C_1-C_3 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된 탄소원자 6 내지 12의 아릴; 또는 S, O 및 N 중에서 선택되는 헤테로원자 1 내지 4개를 보유하고 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 아미노, C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 디알킬아미노, 포밀, C_1-C_3 알콕시카르보닐, 카르복실, C_1-C_3 알카노일, C_1-C_3 알킬티오, C_1-C_3 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된 환 원자 5 내지 10개의 헤테로아릴 이며;

R^6 은 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 은 C_1-C_3 알킬이다.

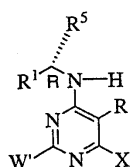
또한, 본 발명은 튜블린함유계를 하기 화학식 IIa로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉 시김을 포함하여, 상기 튜블린함유계에서의 튜블린 중합을 촉진시키는 방법을 제공한다:

화학식 IIa

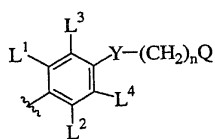


본 발명의 바람직한 양태는 튜블린함유계를 하기 화학식 IIb로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시킴을 포함하여, 상기 튜블린함유계에서의 튜블린 중합을 촉진시키는 방법을 제공하는 것이다:

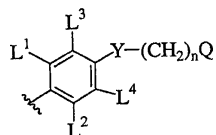
화학식 IIb



또 다른 본 발명의 바람직한 양태는 튜블린함유계를 R이 하기 화학식으로 표시되는 잔기인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시킴을 포함하여, 상기 튜블린함유계에서의 튜블린 중합을 촉진시키는 방법을 제공하는 것이다:



본 발명의 더욱 바람직한 양태는 튜블린함유계를,



R이 잔기 이고;

n이 3이며;

Y가 O이고;

Q가 $-NR^3R^4$ 이며;

R^1 이 H 또는 메틸이고;

R^5 가 CF_3 이고;

R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나; 또는 R^3 과 R^4 가 경우에 따라 각각 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R^7 로 치환되는 환 원자 4 내지 6개의 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R^6 이 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 이 C_1-C_3 알킬이며;

L^1 이 F이고;

L^2 가 H 또는 F이며;

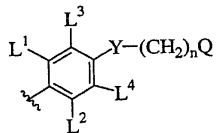
L^3 이 H이고;

L^4 가 H이며;

X가 Cl 또는 Br인,

화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시킴을 포함하여, 상기 튜블린함유계에서의 튜블린 중합을 촉진시키는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 더욱 바람직한 양태는 튜블린함유계를,



R이 잔기 이고;

n이 3이며;

Y가 O이고;

Q가 $-NR^3R^4$ 이며;

R^1 이 H 또는 메틸이고;

R^5 가 CF_3 이고;

R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나; 또는 R^3 과 R^4 가 경우에 따라 각각 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R^7 로 치환되는 환 원자 4 내지 6개의 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R^6 이 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 이 C_1-C_3 알킬이며;

L^1 이 F이고;

L^2 가 H 또는 F이며;

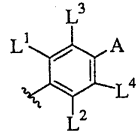
L^3 이 H이고;

L^4 가 H이며;

X가 Cl 또는 Br인,

화학식 IIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시킴을 포함하여, 상기 튜블린함유계에서의 튜블린 중합을 촉진시키는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 더욱 바람직한 양태는 튜블린함유계를,



R이 잔기 이고;

A가 F이며;

R¹이 H 또는 메틸이고;

R⁵가 CF₃이고;

R⁶이 C₁-C₃ 알킬이고;

L¹이 F이고;

L²가 H 또는 F이며;

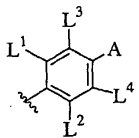
L³이 H이고;

L⁴가 H이며;

X가 Cl 또는 Br인,

화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시킴을 포함하여, 상기 튜블린함유계에서의 튜블린 중합을 촉진시키는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 더욱 바람직한 양태는 튜블린함유계를,



R이 잔기 이고;

A가 F이며;

R¹이 H 또는 메틸이고;

R⁵가 CF₃이고;

R⁶이 C₁-C₃ 알킬이고;

L^1 이 F이고;

L^2 가 H 또는 F이며;

L^3 이 H이고;

L^4 가 H이며;

X가 Cl 또는 Br인,

화학식 IIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시킴을 포함하여, 상기 튜블린함유계에서의 튜블린 중합을 촉진시키는 방법을 제공하는 것이다.

튜블린함유계를 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시킴을 포함하는 튜블린함유계에서의 튜블린 중합을 촉진시키는 방법에 유용한 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 이하에 예시되는 화합물 중에서 선택되는 것이다:

4-클로로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,
 4-클로로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2-일]에틸시안아미드,
 6-클로로-2-피라진-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)-2,2'-비피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-피리딘-4-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-피리딘-3-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-피리딘-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-피리딘-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-퀴놀린-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-이소퀴놀린-1-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-이소퀴놀린-3-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-티엔-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-(2-푸릴)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
 6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(1H-피롤-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N²-메틸-N⁴-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-2,4-디아민,

(4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸)아미노]피리미딘-2-일)메틸시안아미드,

4-클로로-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,

{4-클로로-5-{4-[4-(디메틸아미노)부톡시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일}메틸시안아미드,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,2'-비피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[4-(디메틸아미노)부톡시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-퀴놀린-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

N-{3-[4-(4-클로로-6-사이클로헥실-2-피라진-2-일)피리미딘-5-일]-3,5-디플루오로페녹시}프로필}-N-메틸아민,

6-클로로-2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(1H-피롤-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(4-메틸피리딘-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(5-니트로피리딘-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민, 및
2-(5-아지도피리딘-2-일)-6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민.

튜블린함유계를 화학식 IIa로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시킴을 포함하는 튜블린함유계에서의 튜블린 중합을 촉진시키는 방법에 유용한 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 이하에 예시되는 화합물 중에서 선택되는 것이다:

6-클로로-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

(4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노)피리미딘-2-일)메틸시안아미드,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민, 및

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민.

튜블린함유계를 화학식 IIb로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시킴을 포함하는 튜블린함유계에서의 튜블린 중합을 촉진시키는 방법에 유용한 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 이하에 예시되는 화합물 중에서 선택되는 것이다:

6-클로로-2-피라진-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

(4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노)피리미딘-2-일)메틸시안아미드,

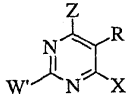
6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민, 및

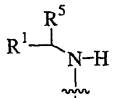
6-클로로-5-(2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐)-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민.

또한, 본 발명은 튜블린함유계를 하기 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시켜 튜블린함유계에 존재하는 미세관을 안정시키는 방법을 제공한다.

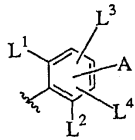
화학식 II



상기 식에서,



Z는 및 C₆ 내지 C₈ 사이클로알킬 중에서 선택되고;



R은 잔기 이며;

X는 Cl 또는 Br이고;

L¹, L², L³ 및 L⁴는 각각 독립적으로 H, F, Cl 또는 Br이며;

A는 H, F, Cl, Br 또는 Y(CH₂)_nQ이고;

Y는 O, S 또는 -NR²이며;

n은 2, 3 또는 4의 정수이고;

Q는 OH 또는 -NR³R⁴이고;

R¹은 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H 또는 C₁ 내지 C₃ 알킬이거나; 또는 R³ 및 R⁴가 경우에 따라 각각 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R⁷로 치환되는 4 내지 6개 환 원자의 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

R⁵는 CF₃ 또는 C₂F₅이고;

W'는 -NHR⁶; -N(CN)R⁶; 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, 아미노, C₁-C₃ 알킬아미노, C₁-C₃ 디알킬아미노, 포밀, C₁-C₃ 알콕시카르보닐, 카르복실, C₁-C₃ 알카노일, C₁-C₃ 알킬티오, C₁-C₃ 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된 탄소원자 6 내지 12의 아릴; 또는 S, O 및 N 중에서 선택되는 헤테로원자 1 내지 4개를 보유하고 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, 아미노, C₁-C₃ 알킬아미노, C₁-C₃ 디알킬아미노, 포밀, C₁-C₃

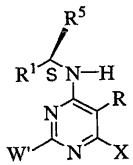
알콕시카르보닐, 카르복실, C_1-C_3 알카노일, C_1-C_3 알킬티오, C_1-C_3 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된 환 원자 5 내지 10개의 헤테로아릴이며;

R^6 은 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 은 C_1-C_3 알킬이다.

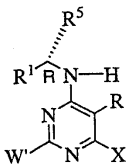
또한, 본 발명의 바람직한 양태는 튜블린함유계를 하기 화학식 IIa로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시켜, 튜블린함유계에 존재하는 미세관을 안정시키는 방법을 제공하는 것이다:

화학식 IIa

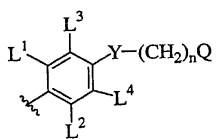


본 발명의 바람직한 양태는 튜블린함유계를 하기 화학식 IIb로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시켜 튜블린함유계에 존재하는 미세관을 안정시키는 방법을 제공하는 것이다:

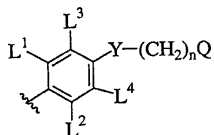
화학식 IIb



또 다른 본 발명의 바람직한 양태는 튜블린함유계를 R이 하기 화학식으로 표시되는 잔기인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시켜, 튜블린함유계에 존재하는 미세관을 안정시키는 방법을 제공하는 것이다:



본 발명의 더욱 바람직한 양태는 튜블린함유계를,



R이 잔기 이고;

n이 3이며;

Y가 O이고;

Q가 $-NR^3R^4$ 이며;

R^1 이 H 또는 메틸이고;

R^5 가 CF_3 이고;

R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나; 또는 R^3 과 R^4 가 경우에 따라 각각 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R^7 로 치환되는 환 원자 4 내지 6개의 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R^6 이 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 이 C_1-C_3 알킬이며;

L^1 이 F이고;

L^2 가 H 또는 F이며;

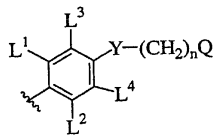
L^3 이 H이고;

L^4 가 H이며;

X가 Cl 또는 Br인,

화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시켜, 튜블린함유계에 존재하는 미세관을 안정시키는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 더욱 바람직한 양태는 튜블린함유계를,



R이 잔기 이고;

n이 3이며;

Y가 O이고;

Q가 $-NR^3R^4$ 이며;

R^1 이 H 또는 메틸이고;

R^5 가 CF_3 이고;

R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나; 또는 R^3 과 R^4 가 경우에 따라 각각 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R^7 로 치환되는 환 원자 4 내지 6개의 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R^6 이 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 이 C_1-C_3 알킬이며;

L^1 이 F이고;

L^2 가 H 또는 F이며;

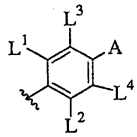
L^3 이 H이고;

L^4 가 H이며;

X가 Cl 또는 Br인,

화학식 IIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시켜, 튜블린함유계에 존재하는 미세관을 안정시키는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 더욱 바람직한 양태는 튜블린함유계를,



R이 잔기 이고;

A가 F이며;

R^1 이 H 또는 메틸이고;

R^5 가 CF_3 이고;

R^6 이 C_1-C_3 알킬이고;

L^1 이 F이고;

L^2 가 H 또는 F이며;

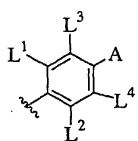
L^3 이 H이고;

L^4 가 H이며;

X가 Cl 또는 Br인,

화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시켜, 튜블린함유계에 존재하는 미세관을 안정시키는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 더욱 바람직한 양태는 튜블린함유계를,



R이 잔기 이고;

A가 F이며;

R¹이 H 또는 메틸이고;

R⁵가 CF₃이고;

R⁶이 C₁-C₃ 알킬이고;

L¹이 F이고;

L²가 H 또는 F이며;

L³이 H이고;

L⁴가 H이며;

X가 Cl 또는 Br인,

화학식 IIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시켜, 튜불린함유계에 존재하는 미세관을 안정시키는 방법을 제공하는 것이다.

튜불린함유계를 화학식 II로 표시되는 화합물의 유효량과 접촉시켜 튜불린함유계에 존재하는 미세관을 안정시키는 방법에 유용한 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 이하에 예시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

4-클로로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,

4-클로로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2-일]에틸시안아미드,

6-클로로-2-피라진-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)-2,2'-비피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-4-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-3-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-퀴놀린-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-이소퀴놀린-1-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-이소퀴놀린-3-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-티엔-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(2-푸릴)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

- 6-클로로-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-(1H-피롤-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,
- 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N²-메틸-N⁴-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-2,4-디아민,
- (4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸)아미노]피리미딘-2-일)메틸시안아미드,
- 4-클로로-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,
- {4-클로로-5-{4-[4-(디메틸아미노)부톡시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일}메틸시안아미드,
- 6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,2'-비피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{4-[4-(디메틸아미노)부톡시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-퀴놀린-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,
- N-{3-[4-(4-클로로-6-사이클로헥실-2-피라진-2-일)피리미딘-5-일]-3,5-디플루오로페녹시]프로필}-N-메틸아민,

6-클로로-2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(1H-피롤-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(4-메틸피리딘-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(5-니트로피리딘-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민, 및

2-(5-아지도피리딘-2-일)-6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민.

튜불린함유계를 화학식 IIa로 표시되는 화합물의 유효량과 접촉시켜 튜불린함유계에 존재하는 미세관을 안정시키는 방법에 유용한 본 발명의 더욱 바람직한 양태는 이하에 예시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

6-클로로-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

(4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노)피리미딘-2-일)메틸시안아미드,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민, 및

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민.

튜불린함유계를 화학식 IIb로 표시되는 화합물의 유효량과 접촉시켜 튜불린함유계에 존재하는 미세관을 안정시키는 방법에 유용한 본 발명의 더욱 바람직한 양태는 이하에 예시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

6-클로로-2-피라진-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

(4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노)피리미딘-2-일)메틸시안아미드,

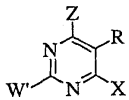
6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민, 및

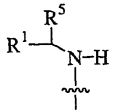
6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민.

또한, 본 발명은 하기 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 상기 포유동물에서 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 또는 MDR로 인해 내성인 종양을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다:

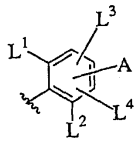
화학식 II



상기 식에서,



Z는 및 C₆ 내지 C₈ 사이클로알킬 중에서 선택되고;



R은 잔기 이며;

X는 Cl 또는 Br이고;

L¹, L², L³ 및 L⁴는 각각 독립적으로 H, F, Cl 또는 Br이며;

A는 H, F, Cl, Br 또는 Y(CH₂)_nQ이고;

Y는 O, S 또는 -NR²이며;

n은 2, 3 또는 4의 정수이고;

Q는 OH 또는 -NR³R⁴이고;

R¹은 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H 또는 C₁ 내지 C₃ 알킬이거나; 또는 R³ 및 R⁴가 경우에 따라 각각 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R⁷로 치환되는 4 내지 6개 환 원자의 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

R⁵는 CF₃ 또는 C₂F₅이고;

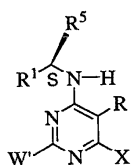
W'는 $-NHR^6$; $-N(CN)R^6$; 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 아미노, C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 디알킬아미노, 포밀, C_1-C_3 알콕시카르보닐, 카르복실, C_1-C_3 알카노일, C_1-C_3 알킬티오, C_1-C_3 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된 탄소원자 6 내지 12의 아릴; 또는 S, O 및 N 중에서 선택되는 헤테로원자 1 내지 4개를 보유하고 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 아미노, C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 디알킬아미노, 포밀, C_1-C_3 알콕시카르보닐, 카르복실, C_1-C_3 알카노일, C_1-C_3 알킬티오, C_1-C_3 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된 환 원자 5 내지 10개의 헤테로아릴 이며;

R^6 은 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 은 C_1-C_3 알킬이다.

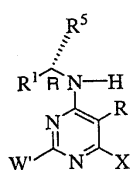
또한, 본 발명의 바람직한 양태는 하기 화학식 IIa로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 상기 포유동물에서 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 MDR로 인해 내성인 종양을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다:

화학식 IIa

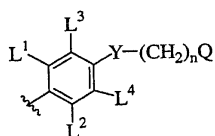


또한, 본 발명의 바람직한 양태는 하기 화학식 IIb로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 상기 포유동물에서 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 MDR로 인해 내성인 종양을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다:

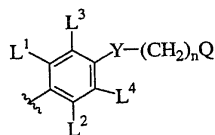
화학식 IIb



또한, R이 하기 화학식으로 표시되는 잔기인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 바람직하다:



본 발명의 더욱 바람직한 양태는,



R이 잔기 이고;

n이 3이며;

Y가 O이고;

Q가 $-NR^3R^4$ 이며;

R^1 이 H 또는 메틸이고;

R^5 가 CF_3 이고;

R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나; 또는 R^3 과 R^4 가 경우에 따라 각각 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R^7 로 치환되는 환 원자 4 내지 6개의 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R^6 이 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 이 C_1-C_3 알킬이며;

L^1 이 F이고;

L^2 가 H 또는 F이며;

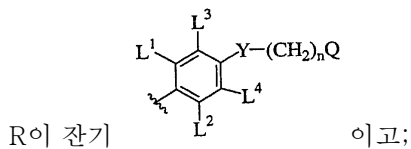
L^3 이 H이고;

L^4 가 H이며;

X가 Cl 또는 Br인,

화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 상기 포유동물에서 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 또는 MDR로 인해 내성인 종양을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 더욱 바람직한 양태는,



n이 3이며;

Y가 O이고;

Q가 $-NR^3R^4$ 이며;

R^1 이 H 또는 메틸이고;

R^5 가 CF_3 이고;

R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나; 또는 R^3 과 R^4 가 경우에 따라 각각 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R^7 로 치환되는 환 원자 4 내지 6개의 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R^6 이 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 이 C_1-C_3 알킬이며;

L^1 이 F이고;

L^2 가 H 또는 F이며;

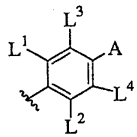
L^3 이 H이고;

L^4 가 H이며;

X가 Cl 또는 Br인,

화학식 IIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 상기 포유동물에서 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 또는 MDR로 인해 내성인 종양을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 더욱 바람직한 양태는,



R이 잔기 이고;

A가 F이며;

R^1 이 H 또는 메틸이고;

R^5 가 CF_3 이고;

R^6 이 C_1-C_3 알킬이고;

L^1 이 F이고;

L^2 가 H 또는 F이며;

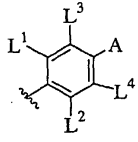
L^3 이 H이고;

L^4 가 H이며;

X가 Cl 또는 Br인,

화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 상기 포유동물에서 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 또는 MDR로 인해 내성인 종양을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 더욱 바람직한 양태는,



R이 잔기 이고;

A가 F이며;

R¹이 H 또는 메틸이고;

R⁵가 CF₃이고;

R⁶이 C₁-C₃ 알킬이고;

L¹이 F이고;

L²가 H 또는 F이며;

L³이 H이고;

L⁴가 H이며;

X가 Cl 또는 Br인,

화학식 IIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 상기 포유동물에서 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 또는 MDR로 인해 내성인 종양을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다.

종양 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물에서 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 또는 MDR로 인해 내성인 종양을 치료 또는 예방하는 방법에 유용한 화학식 II로 표시되는 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 다음과 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

4-클로로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,

4-클로로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2-일]에틸시안아미드,

6-클로로-2-피라진-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)-2,2'-비피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-4-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-3-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

- 6-클로로-2-피리딘-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-피리딘-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-퀴놀린-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-이소퀴놀린-1-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-이소퀴놀린-3-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-티엔-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-(2-푸틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-(1H-피롤-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,
- 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N²-메틸-N⁴-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-2,4-디아민,
- (4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸)아미노]피리미딘-2-일)메틸시안아미드,
- 4-클로로-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,
- {4-클로로-5-{4-[4-(디메틸아미노)부톡시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일}메틸시안아미드,
- 6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,2'비피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{4-[4-(디메틸아미노)부톡시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-퀴놀린-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

N-{3-[4-(4-클로로-6-사이클로헥실-2-피라진-2-일)피리미딘-5-일]-3,5-디플루오로페녹시}프로필}-N-메틸아민,

6-클로로-2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(1H-피롤-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(4-메틸피리딘-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(5-니트로피리딘-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민, 및

2-(5-아지도피리딘-2-일)-6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민.

종양의 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물에서 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 또는 MDR로 인해 내성인 종양을 치료 또는 예방하는 방법에 유용한 화학식 IIa로 표시되는 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 다음과 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

6-클로로-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

(4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노)피리미딘-2-일)메틸시안아미드,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민, 및

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민.

종양의 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물에서 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 또는 MDR로 인해 내성인 종양을 치료 또는 예방하는 방법에 유용한 화학식 IIb로 표시되는 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 다음과 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

6-클로로-2-피라진-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

(4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-{[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노}피리미딘-2-일)메틸시안아미드,

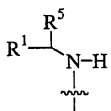
6-클로로-5-(2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐)-2-피라진-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-(2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐)-2-피리딘-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민, 및

6-클로로-5-(2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐)-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민.

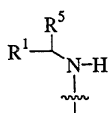
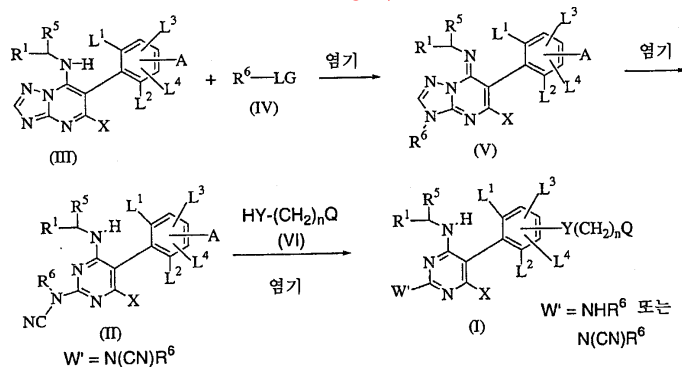
발명의 상세한 설명

본 발명의 화합물은 (a) 시판용 출발 물질; (b) 문헌에 기술된 절차에 따라 제조할 수 있는 공지의 출발 물질; 또는 (c) 본 명세서에 기술된 실험 절차 및 반응식에 기술된 신규 중간체를 사용하여 제조할 수 있다. 반응은 사용된 시약 및 물질에 적당하고 실시되는 전환에 적합한 용매에서 실시한다. 유기 합성분야의 당업자에게는 자명하듯이, 분자에 존재하는 각종 작용기는 제안된 화학적 전환에 일치되는 것이어야 한다. 이는 합성 단계의 순서에 대한 판단이 필요함을 의미한다. 불필요한 부반응을 방지하기 위해서는 반응성 작용기의 보호에 관한 적당한 고찰이 수행되어야 한다. 출발 물질의 치환기는 일부 반응 조건에 적합하지 않을 수 있다. 이와 같이 반응 조건에 적합한 치환기에 대한 제한은 당업자라면 잘 알고 있을 것이다. 반응은 적당하다면 불활성 대기 하에서 수행했다.



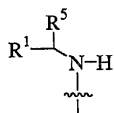
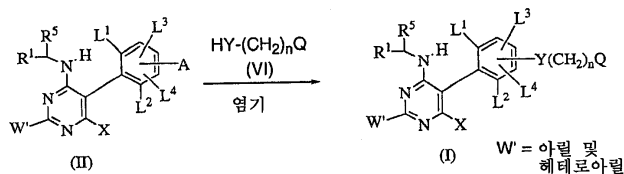
Z가 $\begin{array}{c} R^5 \\ | \\ R^1 - N - H \\ | \\ \sim \end{array}$ 이고 W가 $-NHR^6$ 또는 $-N(CN)R^6$ 인 화학식 I 및 화학식 II로 표관되는 본 발명의 화합물은 화학식 III의 화합물(여기서, R^5 , R^1 , L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , A 및 X는 전술한 바와 같다)을 알킬화제 R^6-LG (화학식 IV)[여기서, LG는 할로 기 또는 잔기 $-OSO_2R^5$ 이며, R^6 은 전술한 바와 같다]로 처리하는 것을 포함하는, 반응식 I에 도시된 방법에 따라 제조할 수 있다. 화학식 V의 화합물은 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아미드 등을 포함하는 비양성자성 용매의 존재 하에 알칼리 금속 수산화물, 알칼리 금속 탄산염 및 알칼리 수소화물, 예컨대 수소화나트륨을 포함하는 강염기로 처리하면 화학식 II의 시아노 화합물을 생산한다. 이러한 화학식 II의 화합물(여기서, A는 이탈기, 특히 불소 원자이다)을, 알칼리 금속 수산화물, 알칼리 금속 탄산염 및 알칼리 수소화물(예컨대, 수소화나트륨)을 포함하는 강염기 및 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아미드 등을 포함하는 비양성자성 용매의 존재하에 화학식 VI의 화합물(여기서, Y, n 및 Q는 전술한 바와 같다)로 처리하면 화학식 I의 화합물이 생산된다. 이 반응은 약 0°C 내지 약 100°C 범위의 온도에서 실시되는 것이 적당하다.

반응식 I



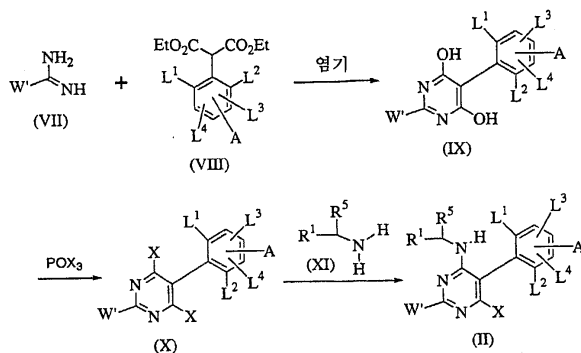
Z 가 이고 Y 가 O, S 또는 $-NR^2$ 이며, W' 가 전술한 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물에 포함되는 본 발명의 화합물은 A가 이탈기(구체적으로 불소 원자)인 화학식 II의 화합물을 화학식 VI의 화합물(여기서, Y, n 및 Q 는 전술한 바와 같다)로, 알칼리 금속 수산화물, 알칼리 금속 탄산염 및 알칼리 수소화물(예컨대, 수소화나트륨)을 포함하는 강염기 및 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아미드 등을 포함하는 비양성자성 용매의 존재 하에 처리하는 것을 포함하는, 반응식 II에 도시된 방법에 따라 제조할 수 있다. 이 반응은 약 $0^\circ C$ 내지 약 $100^\circ C$ 범위의 온도에서 적당하게 실시된다.

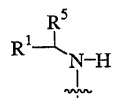
반응식 II



Z 가 잔기 이고, W' 가 전술한 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물은 반응식 III에 도시된 바에 따라 제조할 수 있다. $190^\circ C$ 이하의 온도에서 트리부틸아민과 같은 3차 아민 염기의 존재 하에 디에스테르(VIII, US 6,156,925)를 카르복사미딘(VII)으로 처리하면 화합물 (IX)가 생산된다. 할로젠화제 POX_3, PX_3 또는 PX_5 , 예컨대 옥시염화인 또는 옥시브롬화인으로 할로젠화하면 화합물 (X)가 생산된다. 할로젠 중 하나를 적당한 용매, 예컨대 염화메틸렌, 디메틸설폭사이드 또는 디메틸포름아미드 중의 과량의 아민 (XI)로 치환시키면 화합물 (II)가 생산된다.

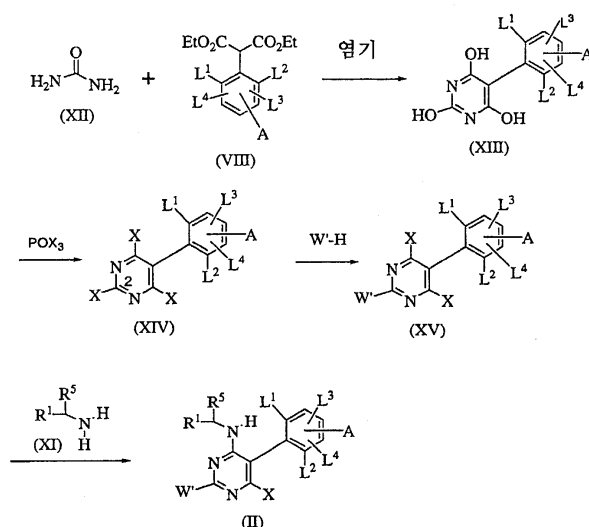
반응식 III





또는, 반응식 IV에 도시된 바와 같이, Z가 이고 W가 질소 헤테로원자 1 내지 4개를 보유한 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물은 헤테로아릴 시약 W'-H의 반응으로, 하나의 질소 원자가 상기 헤테로아릴 시약 W'-H의 수소 원자에 결합되고, 상기 질소 헤테로원자가 이후에 헤테로아릴 시약 W'-H와 화합물 (XIV)의 반응에 의해 화합물 (XV)의 피리미딘 환에 연결되며, 그 다음 화학식 II의 화합물로 전환됨으로써 제조될 수 있다. 190°C 이하의 온도에서 트리부틸아민과 같은 3차 아민 염기의 존재 하에 화합물(VIII, US 6,156,925)의 우레아(XII)로의 처리는 화합물 (XIII)을 생산한다. 할로젠화제 POX₃, PX₃ 또는 PX₅, 예컨대 옥시염화인 또는 옥시브롬화인으로 할로젠화하면 화합물 (XIV)가 생산된다. 헤테로아릴 시약 W'-H과의 반응에 의해 화합물 XIV의 2-할로젠이 치환되면 화합물(XV)가 생산된다. 염화메틸렌, 디메틸설폭사이드 또는 디메틸포름아미드와 같은 적당한 용매에서 과량의 아민(XI)으로 화합물(XV)의 다른 할로젠을 치환시키면 화학식 II의 화합물이 생산된다.

반응식 IV

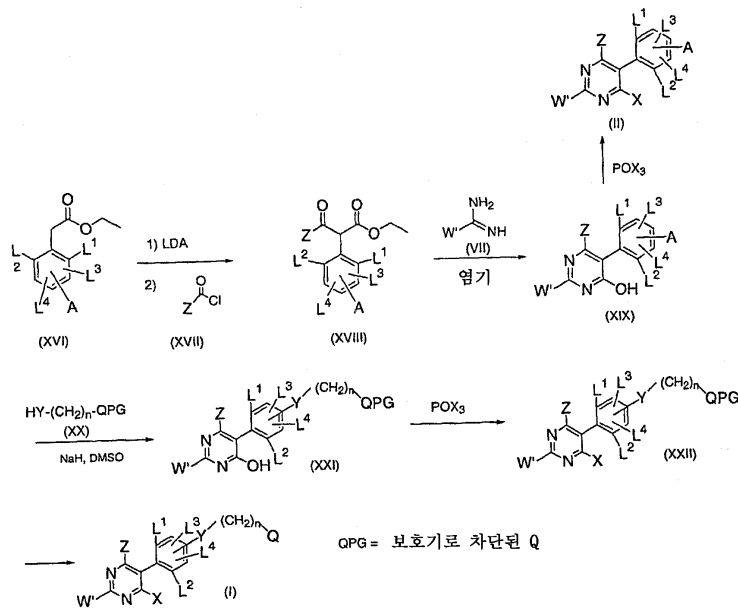


Z가 C₆-C₈ 사이클로알킬이고 Y가 O, S 또는 -NR²이며 W'가 전술한 바와 같은 화학식 I 및 II에 포함되는 본 발명의 화합물은 반응식 V 및 반응식 VI에 도시된 방법에 따라 제조할 수 있으며, 여기서, L¹, L², L³, L⁴, A, X 및 n은 전술한 바와 같다.

에스테르(XVI)는 Z가 C₆-C₈ 사이클로알킬인 해당 카르복실산으로부터 제조된 산염화물(XVII)과 리튬 디이소프로필아미드(LDA)의 존재 하에 반응시키면 케토에스테르(XVIII)가 생산되고, 그 다음 3차 아민 염기, 예컨대 트리부틸아민의 존재 하에 190°C 이하의 온도에서 카르복사미딘(VII)과 반응시키면 화합물(XIX)이 생산된다. A가 이탈기, 구체적으로 불소 원자일 때, Q가 -OH 또는 -NR³R⁴(여기서, R³ 또는 R⁴ 중 적어도 하나는 수소이다)이고, Q가 -OH인 경우에는 4-메톡시벤질 기로서 또는 Q가 -NR³R⁴인 경우에는 3급-부톡시 카르보닐(t-BOC) 기로서 Q가 보호된 화합물 (XX)과, 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아미드 등을 포함하는 비양성자성 용매 중의 강염기, 예컨대 알칼리 금속 수소화물, 알칼리 금속 탄산염 및 알칼리 수소화물, 예컨대 수소화나트륨의 존재 하에 반응시키면 화합물 (XXI)이 생산된다. 화합물 (XXI)을 불활성 염기의 존재 하에 할로젠화제 POX₃, PX₃ 또는 PX₅, 예컨대 옥시염화인 또는 옥시브롬화인과 반응시키면, X가 전술한 바와 같은 화합물 (XXII)가 생산된다. 보호기가 4-메톡시벤질인 경우에는 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(DDQ), 또는 보호기가 3급-부톡시 카르보닐(t-BOC)인 경우에는 트리플루오로아세트산을 이용하여 Q 상의 보호기를 제거하면 Z가 C₆-C₈ 사이클로알킬인 화합물 (I)이 생산된다.

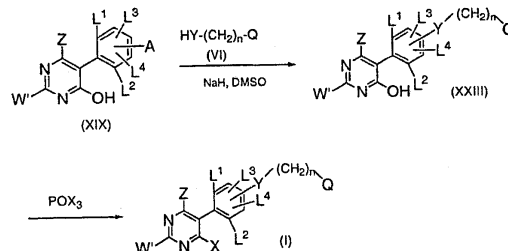
화합물 (XIX)를 불활성 염기의 존재 하에 할로젠화제 POX₃, PX₃ 또는 PX₅, 예컨대 옥시염화인 또는 옥시브롬화인과 반응시키면, X가 전술한 바와 같고 A가 H, F, Cl, Br 또는 Y(CH₂)_nQ(여기서, Q는 -NR³R⁴이고, R³ 및 R⁴는 독립적으로 탄소 원자 1 내지 3개의 알킬이다)인 화합물 (II)가 생산된다.

반응식 V



반응식 VI에 도시된 바와 같이, A가 이탈기, 구체적으로 불소 원자인 경우, 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아미드 등을 포함하는 비양성자성 용매 중의 강염기(예컨대, 알킬리 금속 수소화물, 알칼리 금속 탄산염 및 알칼리 수소화물, 예컨대 수산화나트륨)의 존재 하에 화합물 (VI)(여기서, Q는 -NR³R⁴이고 R³ 및 R⁴는 독립적으로 알킬이다)과의 반응은 화합물 (XXIII)을 생산한다. 이러한 화합물 (XXIII)을 불활성 염기의 존재 하에 할로겐화제 POX₃, PX₃ 또는 PX₅, 예컨대 옥시염화인 또는 옥시브롬화인과 반응시키면, X가 전술한 바와 같은 화합물 I이 생산된다.

반응식 VI



물론, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 모든 결정 형태 및 수화물 형태를 포함한다. 본 발명에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 유기 및 무기 약제학적으로 허용되는 염 형성 산, 예컨대 젯산, 구연산, 아세트산, 타르타르산, 푸마르산, 숙신산, 말레산, 말론산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, L-아스파르트산, R 또는 S-만델산, 팔미트산 및 이와 유사한 공지의 허용성 산 및 또 다른 트리플루오로아세트산(TFA) 등의 산 등에서 유래되는 것이다. 구체적으로, 염산염, 푸마르산염 및 숙신산염이 바람직하다.

따라서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 본 발명의 화합물(화학식 I 또는 화학식 II을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

표준 약리 검사의 결과를 기초로 할 때, 본 발명의 화합물은 이를 필요로 하는 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료, 억제 또는 제어하는 제제로서 유용하다. 본 발명의 화합물은 튜블린 및 미세관과 상호작용시켜 미세관 중합을 촉진시킴으로써, 이를 필요로 하는 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료, 억제 또는 제어하는 제제로서 유용하다. 본 발명의 화합물은 미세관을 안정시켜 암성 종양을 치료 또는 예방하는데 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 또는 MDRO로 인해 내성인 암성 종양의 치료 또는 예방에 유용하다.

구체적으로, 튜블린함유체를 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물과 접촉시키면, 미세관 중합이 촉진되고 미세관이 안정되며, 이러한 미세관 중합의 촉진 미세관 안정에 의해 상기 화학식 I 및 II의 화합물은 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환의 치료, 억제 또는 제어에 유용한 제제로서 사용된다. 또한, 화학식 I 및 II의 화합물은 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 또는 MDR로 인해 내성인 암성 종양의 치료 또는 예방에 유용하다. 튜블린함유체는 종양 세포일 수 있으며, 따라서 본 발명에 기술된 화합물의 유효량의 투여는 종양 질환을 억제할 수 있다. 포유동물이 치료될 수 있고, 특히 사람을 치료할 수 있다. 또한, 상기 튜블린 함유체는 환자내에 존재할 수 있다. 암 치료의 경우에, 화학식 I 및 II의 화합물의 유효량을 투여하여 효과적으로 치료할 수 있는 암에는 백혈병, 폐암, 결장암, 갑상선암, 난소암, 신장암, 전립선암 및 유방암과 같은 다양한 종양이 포함될 것으로 생각된다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 암이란 용어는 모든 종류의 암, 또는 신생물 또는 양성 또는 악성 종양을 의미한다. 본 발명에 제시된 방법을 사용하여 치료할 수 있는 바람직한 암에는 암종, 육종, 림프종 또는 백혈병이 있다. 암종이란 양성 또는 악성 상피 종양을 의미하는 것으로서, 유방 암종, 전립선 암종, 비소(non-small) 폐 암종, 결장 암종, 흑색종 암종, 난소 암종 또는 신장 암종을 포함하며, 이에 국한되는 것은 아니다. 바람직한 숙주는 사람이다.

사용된 활성 성분의 유효 투약량은 사용된 특정 화합물, 투여 방식 및 치료되는 질병의 병도에 따라 달라질 수 있다. 하지만, 본 발명의 화합물이 약 0.10 내지 약 100mg/kg(체중)/일 범위의 양으로 투여되면 일반적으로 만족스러운 결과가 수득된다. 최적 결과의 바람직한 요법은 약 1mg 내지 약 20mg/kg(체중)/일 범위이고, 이러한 투약량 단위는 체중이 약 70kg 인 검체에게 총 약 70mg 내지 약 1400mg의 활성 화합물을 24시간내에 투여함으로써 제공된다.

포유동물을 치료하기 위한 투약 요법은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조정할 수 있다. 예를 들어, 여러 분할 용량을 매일 투여할 수도 있고, 또는 치료 상황이 긴박 상황으로 표출되면 용량을 비례적으로 감소시킬 수 있다. 분명한 실제적인 장점은 본 발명의 활성 화합물이 경구, 정맥내, 근육내 또는 피하 경로 등과 같은 임의의 편리한 방식으로 투여될 수 있다는 점이다. 활성 화합물은 불활성 희석제 또는 흡수될 수 있는 식용 담체 등을 통해 경구 투여되거나, 또는 외피가 경질 또는 연질인 젤라틴 캡슐에 밀봉되거나 또는 정제로 압착되거나 또는 식이용 음식물에 직접 혼합될 수도 있다. 경구 치료 투여 시, 활성 화합물은 부형제와 혼합되어 섭취용 정제, 협착 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁제, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 적어도 0.1%의 활성 화합물을 함유해야 한다. 물론, 조성물 및 제제의 백분율은 달라질 수 있고, 단위 중량당 약 2% 내지 약 60% 사이인 것이 편리하다. 이러한 치료요법적 유효 조성물에 존재하는 활성 화합물의 양은 적당한 투약량이 수득될 정도의 양이다. 본 발명에 따른 조성물 또는 제제는 경구 투약 단위가 10 내지 1000mg의 활성 화합물을 함유하도록 제조하는 것이 바람직하다. 또한, 정제, 트로키, 환제, 캡슐 등은 다음과 같은 성분을 추가로 함유할 수 있다: 검 트라가칸트, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 인산이칼슘과 같은 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등과 같은 붕괴제; 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제; 슈크로스, 락토스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 윈터그린유 또는 체리향과 같은 향미제. 투약 단위 형태가 캡슐인 경우에는 전술한 형태의 물질 외에도 액체 담체를 함유할 수 있다. 다른 다양한 물질이 코팅으로서 또는 다른 투약 단위의 물리적 형태를 변화시키기 위해 제공될 수 있다. 예를 들어, 정제, 환제 또는 캡슐은 셀락, 당 또는 이 둘 모두로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 활성 화합물, 감미제로서 슈크로스, 보존제로서 메틸 및 프로필 파라벤, 염료 및 체리향이나 오렌지향과 같은 향미제를 함유할 수 있다. 물론, 임의의 투약 단위 형태를 제조하는데 사용되는 모든 물질은 약학적으로 순수하고 사용된 양에서 실질적으로 비독성이어야 한다. 또한, 이러한 활성 화합물은 서방형 제제 및 제형에 포함될 수도 있다.

이들 활성 화합물은 비경구 또는 복강내로 투여될 수 있다. 유리 염기 또는 약리학적으로 허용성 염인 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 하이드록시프로필셀룰로스와 같은 계면활성제가 적당한 혼합된 물로 제조할 수 있다. 또한, 분산액은 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 오일 중의 혼합물을 이용하여 제조할 수도 있다. 이러한 제제들은 통상적인 보관 및 사용 조건하에서 미생물의 성장 방지를 위해 보존제를 함유한다.

주사용으로 적당한 의약 형태에는 멸균 수성 용액 또는 분산액 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 즉석 제조될 수 있는 멸균 분말이 포함된다. 모든 경우마다, 제형은 멸균되어야 하고 용이한 주사가 가능할 정도로 유동성이어야 한다. 또한, 제조 및 보관 조건에서 안정적이어야 하고 세균 및 진균과 같은 미생물 오염 작용에 대비하여 제조되어야 한다. 담체는 물, 에탄올, 폴리올(예, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 이의 적당한 혼합물, 및 식물성 오일 등을 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

정맥내 투여는 본 발명의 화합물을 투여하기에 바람직한 방식이다. 정맥내 투여를 위한 적당한 담체의 비제한적 예에는 생리 식염수, 세균증식억제성 수(bacteriostatic water), Cremophor ELTM(BASF, Parsippany, N.J.) 또는 인산염 완충 식염수(PBS)가 포함된다. 이 조성물은 살균되어야 하고, 용이한 주사가 가능할 정도로 유동성이어야 한다. 또한, 제조 및 보관 조건에서 안정적이어야 하고 세균 및 진균과 같은 미생물 오염 작용에 대하여 보존적이어야 한다. 담체는 물, 에탄올, 폴리올(예, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 이의 적당한 혼합물을 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예컨대 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로

살 등을 사용하여 수득할 수 있다. 대부분의 경우마다, 등장제, 예컨대 당, 폴리알코올, 예컨대 만니톨, 소비톨, 염화나트륨을 조성물에 포함하는 것이 바람직하다. 주사성 조성물의 지속 흡수는 조성물에 흡수 지연 제제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 첨가하여 제공할 수 있다.

본 발명에 사용된 바와 같은 '유효량의 화합물을 제공하는'이란 표현은 상기 화합물을 직접 투여하거나, 체내에서 유효량의 화합물을 형성할 수 있는 전구약물, 유도제 또는 유사체를 투여하는 것을 의미한다.

전술한 용도 외에도, 본 발명의 화합물 일부는 본 발명의 다른 화합물의 제조에 사용될 수도 있다.

본 발명의 예는 본 발명의 화합물이 미세관 중합의 촉진제로서 상당한 활성이 있고 항종양제임을 입증하는 몇몇 표준 약리 시험 절차로 평가한다. 표준 약리 시험 절차에서 확인된 활성을 기초로 할 때, 본 발명의 화합물은 항암제로서 유용하다.

관련 암에는 유방, 결장, 폐, 전립선, 흑색종, 상피, 백혈병, 신장, 방광, 구강, 후두, 식도, 위, 난소, 췌장, 간, 피부 및 뇌로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것이 있다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은 파클리탁셀과 유사한 효과가 있는 것이다. 사용된 시험 절차 및 수득된 결과는 다음과 같다.

재료 및 방법

1. 세포 배양 배지 및 시약

배지는 L-글루타민, 보강제로서 10% 열불활성화된 태내송아지 혈청, 100 유닛/ml 페니실린 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신을 함유하는 RPMI-1640 배지(Gibco, Grand Island, NY)이다. 튜블린이 약 70%이고 미세관 결합 단백질(MAP)이 30%인 MAP-풍부한 튜블린(#ML113) 및 고도 정제된 튜블린(>99% 순도, #TL238)(모두 소 뇌에서 유래된 것임)은 사이토스켈레톤, 인크.(Cytoskeleton, Inc.)(콜로라도 덴버 소재)에서 입수했다. PEM 완충액(80mM 피페라진-N,N'-비스[2-에탄설포산], pH 6.9, 1mM 에틸렌 글리콜-비스(β -아미노에틸 에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산, 1mM 염화마그네슘) 및 구아노신 5'-트리포스페이트(GTP) 역시 사이토스켈레톤사에서 입수했다. 비활성이 14.7Ci/mmol인 [3 H]파클리탁셀은 모라벡 바이오케미칼스(Moravak Biochemicals)(캘리포니아 브레아 소재)에서 구입했다. 비활성이 9.60Ci/mmol인 [3 H]빈블라스틴 및 MicroSpin G-50 컬럼은 아머샴 바이오사이언스(Amersham Biosciences)(뉴저지 피스카타웨이 소재)에서 입수했다. 비활성이 76.5Ci/mmol인 [3 H]콜히친은 뉴잉글랜드 뉴클리어(매사추세츠 보스턴 소재)에서 입수했다. 다른 시약은 시그마(Sigma)(미주리 세인트루이스 소재)에서 입수했다.

2. 세포주

다른 표시가 없는 한, 사람 암세포주는 아메리칸 타입 컬처 컬렉션(American Type Culture Collection)(매릴랜드 록빌 소재)에서 입수했다. 다음과 같은 약물 감수성 모세포주 및 이로부터 유도된 약물 내성 변형주는 다음과 같은 기원으로부터 입수했다: (a) S1(사람 결장 암종 세포주 LS174T의 서브클론 유래의 모세포주) 및 이로부터 유도된 MXR 약물 수송체 단백질을 발현하는 S1-M1-3.2(본 명세서에서 S1-M1으로도 표기함)는 L.그린버거 박사(와이어스 연구소, Rabindran, S.K., He, H., Singh, M., Brown, E., Collins, K.I., Annable, T., and Greenberger, L. M. Reversal of a novel multidrug resistance mechanism in human colon carcinoma cells by fumitremorgin C. Cancer Res., 58: 5850-5858, 1998)로부터 제공받고; (b) HL-60 사람 전골수구 백혈병 모세포주 및 이로부터 유도된 MRP1 약물 수송체 단백질을 발현하는 HL-60/ADR은 와이어스 연구소의 엘.그린버거 박사를 통해 엠. 센터 박사(유니버시티 오브 캔자스, McGrath, T., and Center, M.S. Adriamycin resistance in HL60 cells in the absence of detectable P-glycoprotein. Biochem. Biophys. Res. Commun., 145: 1171-1176, 1987)로부터 제공받았으며; (c) KB-3-1 모세포(본 명세서에서 KB라고도 명명함, 사람 편평세포암종으로부터 클로닝된 것) 및 이로부터 유도된 MDR1(P-당단백질) 약물 수송체 단백질을 각각 중간 수준과 매우 높은 수준으로 발현하는 세포주 KB-8-5 및 KB-V1은 와이어스 연구소의 L. 그린버거 박사를 통해 M. 고츠만 박사(국립암연구소, Shen, D. W., Cardarelli, C., Hwang, J., Cornwell, M., Richert, N., Ishii, S., Pastan, I., and Gottesman, M. M. Multiple drug-resistant human KB carcinoma cells independently selected for high-level resistance to colchicine, adriamycin, or vinblastine show changes in expression of specific proteins. J. Biol. Chem., 261: 7762-7770, 1986)로부터 제공받았다.

3. 세포독성 표준 약리학적 시험 절차

프로메가(위스콘신 매디슨 소재; CellTiter 96 AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay)에서 키트 형태로 시판되고 있는 분석법은 죽은 세포가 아닌 살아있는 세포에 의해 테트라졸륨 염인 MTS(3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-5-

(3-카르복시메톡시페닐)-2-(4-설포페닐)-2H-테트라졸륨, 내부염)를 분광법으로 측정되는 수용성 유색 포마잔(formazan)으로 전환시키는 것을 기초로 하고 있다. 화합물의 IC₅₀ 값을 측정하기 위하여 9가지 농도로 시험했다. 시험 절차를 위해, 세포를 트립신처리로 수거하고, 세척한 뒤, 계수한 다음, 96웰 평면 바닥 미량역가 평판의 웰에 배지 200 μ l 당 1000개 세포/웰의 농도로 배분했다. 또한, 다른 평판의 웰 한 줄에는 전술한 바와 같은 세포만을 제공했다("시간 0" 평판). 모든 평판을 5% CO₂를 함유한 가습 대기 중에서 약 24시간 동안 37℃에서 항온배양했다.

2일째, 시험 화합물을 희석하고 웰에 첨가했다. 화합물을 DMSO에 10mg/ml 농도로 용해시켰다. 각 화합물마다, 일련의 2배 희석물 9개를 DMSO에 제조했다. DMSO 중의 각 희석물 10 μ l를 배지 100 μ l에 첨가하고, 잘 혼합한 뒤, 이 희석물 5 μ l를 세포 함유 웰에 4반복으로 주입했다. 각 화합물의 가장 높은 최종 농도는 일반적으로 5 μ M이었다. 평판을 다시 항온배양기에 3일 동안 넣어두었다. 실험 평판에 약물을 첨가하는 시점에서 MTS 분석을 실시했다. 이는 약물 첨가 시점에서의 웰당 생세포 수와 관련 있는 "시간 0 MTS 값"을 제공한다.

시험 화합물과 배양 3일 후(총 5일), 모든 실험 평판의 웰에 대하여 MTS 분석을 실시했다. 4반복 시료 웰의 흡광도를 평균한 뒤, "시간 0" 값의 평균으로 나누었다. 약물을 첨가하지 않은 대조군 웰의 평균을 "시간 0" 값의 평균으로 나누어, 최종 3일 배양 중의 세포 성장에 기인하는 MTS 염착 농도(color yield)의 최대 상대적 증가를 제공한다. 또한, 높은 약물 농도를 첨가한 대조군 웰의 평균을 "시간 0" 값으로 나누어, 완전 사멸한 세포에 대한 최소 상대적 염착 농도를 제공한다. 각 화합물에 대한 9가지 값을 농도 대비로 플롯팅하고, 최대와 최소 사이의 1/2 상대적 염착 농도를 제공하는 농도를 IC₅₀ 값으로 취한다. 가장 효능있는 화합물은 IC₅₀ 값이 가장 낮은 것이다.

4. 튜불린 중합의 표준 약리학적 시험 절차

MAP가 풍부한 튜불린을 1mM GTP(GPEM 완충액) 1.3mg/ml 농도로 함유하는 빙냉 PEM 완충액에 용해했다. 이 용액을 사용하기 직전에 4℃의 에펜도르프 모델 5415C 마이크로원심분리기(Brinkmann Instruments, 뉴욕 웨스트베리 소재)에서 최고 속도로 10분 동안 원심분리했다. 이러한 튜불린 용액을 당해 화합물이 담겨있는 1/2 에어리어 96웰 평판(Costar No. 3696, Corning Inc., 뉴욕 코닝 소재)의 웰에 첨가했다. 각 화합물을 웰 당 110 μ l의 부피에 0.3 μ M의 최종 농도로 이반복으로 시험했다. 모든 웰의 최종 DMSO 농도는 0.3%였다. 화합물 용매만을 첨가한 대조군 반응은 4반복으로 실시했다. 평판을 24℃로 자동 온도 조절되는 SpectraMax Plus 평판 판독기(Molecular Devices Corp. 캘리포니아 서니베일 소재)에 넣고, 각 웰의 흡광도를 튜불린 중합체 형성에 의한 혼탁도 발생의 척도로서 60분 동안 매분마다 측정했다. 각 웰의 시간 0에서의 흡광도를 그 웰의 후속 흡광도 판독값 각각에서 감하고, 이반복 값의 평균을 수득했다.

5. 경쟁적 결합의 표준 약리학적 시험 절차

고도로 정제된 튜불린에 대한 본 발명의 화합물 예의 결합은 경쟁적 억제 방법으로 조사했다. $\alpha\beta$ -튜불린 이중이량체는 주요 미세관 활성 약리학적 제제 3 그룹, 즉 타산, 빈카/췌타이드 부위 제제 및 콜히친 부위 제제에 대한 결합 부위를 함유한다. 빈카/췌타이드 및 콜히친 부위에서의 경쟁 반응의 가능성을 조사하기 위하여, 중합에 유리하지 않은 조건 하에서 항온배양을 수행했는데, 그 이유는 빈블라스틴 및 콜히친이 미중합 이중이량체에 우선적으로 결합하기 때문이다. 한편, 타산 부위에서의 경쟁 결합의 가능성에 대한 조사에는 중합된 튜불린(미세관)을 사용했는데, 그 이유는 파클리탁셀이 미세관에 우선적으로 결합하기 때문이다.

고도로 정제된 튜불린을 GTP 없이 PEM 완충액에 용해하고, 1.0 내지 1.3mg/ml(10 내지 13 μ M)의 최종 농도로 사용했다. 튜불린 용액의 일정량에 각종 경쟁인자(4반복)를 100 μ M 최종 농도로 첨가하고, 각각 최종 농도 100nM 또는 50nM의 [³H]빈블라스틴 또는 [³H]콜히친을 첨가했다. 이러한 용액을 24℃에서 1시간 동안 항온배양한 다음, MicroSpin G-50 컬럼에 적용하고, 에펜도르프 5415C 마이크로원심분리기에서 3000rpm 하에 2분 동안 원심분리했다. 각 컬럼 배출액(튜불린 및 결합된 방사능리간드 함유)의 일정량을 섬광액과 혼합하고 액체 섬광분광계로 계수했다. 대조군은 경쟁인자 없는 시료, 및 표지되지 않은 빈크리스틴, 콜히친 또는 파클리탁셀을 보유한 시료를 포함한다. 4반복 값을 평균하여, 방사능리간드의 결합을 억제하는 경쟁인자의 능력을 경쟁인자 무첨가된 대조군 결합의 백분율로서 나타냈다.

[³H]파클리탁셀과의 경쟁 실험에는, 고도로 정제된 튜불린을 0.75M 글루탐산염 및 25 μ M 디데옥시-GTP를 함유하는 PEM 완충액에 최종 단백질 농도가 0.25 내지 0.35mg/ml(2.5 내지 3.5 μ M)이 되게 용해시켰다. 이러한 조건은 단기간에 안정된 미세관 중합체의 급속한 형성을 촉진시킨다(Hamel, E., del Campo, A. A., and Lin, C. M. Stability of tubulin polymers formed with dideoxyguanosine nucleotides in the presence and absence of microtubule-associated proteins. J. Biol. Chem., 259: 2501-2508, 1984). 이러한 용액을 37℃에서 30분 동안 항온배양하여 미세관이 형성되게

했다. 그 다음, [^3H]파클리탁셀(최종 농도 $2.1\mu\text{M}$, 1.2Ci/mmol) 및 경쟁인자(최종 농도 $20\mu\text{M}$, 단, 미표지된 파클리탁셀은 $5\mu\text{M}$)를 일정량의 중합된 튜블린 용액에 첨가하고, 37°C 에서 추가 30분 동안 항온배양했다. 대조군에는 경쟁인자 없는 시료, 표지되지 않은 빈크리스틴, 콜히친 또는 파클리탁셀을 보유한 시료가 포함된다. 이러한 반응액을 에펜도르프 5415C 마이크로원심분리기에서 실온에서 20분 동안 최고 속도로 원심분리하여 미세관 단백질을 침전시켰다. 각 상청액의 3반복 일정량을 섬광액과 혼합하고, 액체섬광분광계로 계수했다. 상청액의 방사성 양과 측정된 전체 초기 방사성 양으로부터, 침전된 미세관 단백질 펠릿에 결합된 [^3H]파클리탁셀의 양을 계산했다. 단백질 펠릿에 방사성리간드 결합을 억제하는 각 경쟁인자의 능력은 경쟁인자가 첨가되지 않은 대조군의 백분율로서 나타냈다.

6. 사람 종양 이종이식편을 보유한 무흉선 마우스에서의 항종양 활성에 대한 표준 약리학적 시험 절차

동물의 종양 성장을 억제하는 본 발명의 화합물의 효능은 이종이식편을 보유하는 무흉선 마우스에서 표준 약리학적 시험으로 조사했다. 이계교배된 알비노 계(outbred albino background)의 nu/nu 마우스 암컷은 찰스 리버(Charles River) 실험실(매사추세츠 윌밍턴 소재)에서 입수했다. 동물의 연구리로 목적하는 종양 세포 현탁액을 피하 주사했다. 수 일이 지난 후, 주사 맞은(조사 받는) 마우스 중에서 종양이 약 100mm^3 인 마우스를 선발하고 무작위로 5 내지 10 그룹으로 배분했다. 조사 시작 일을 0일로 정했다. 식염수에 조제된 본 발명의 화합물을 표에 기재된 바와 같이 0일 또는 1일부터 각 스케줄에 따라 정맥내 주사 또는 경구 급식으로 동물에게 투여했다. 각 실험의 대조군에게는 동일한 스케줄대로 비히클을 투여했다. 종양 크기는 2개의 직교 방향의 치수를 캘리퍼스로 3 내지 7일마다 측정하고, 종양 부피는 부피= $[(\text{길이} \times \text{너비}^2)/2]$ 의 식에 따라 계산했다.

종양/대조군(T/C)은 각 측정일에 처리군의 평균 종양 부피를 대조군의 평균 종양 부피로 나누어 수득했다. 처리 용량은 T/C가 통계적으로 유의적인 0.50 이하라면 활성으로 정의했다. 일측(one-side) 스튜던츠 t-검정으로 측정된 p값 ≤ 0.05 는 통계 유의성에 필요하다. 화합물 관련 독성으로 인해 동물이 30%가 넘게 죽는다면 처리 용량은 독성으로 정의했다.

결과

1. 세포독성 표준 약리학적 시험 절차

1.1 COLO 205 세포

COLO 205는 본 발명의 예와 여러 참조 화합물을 비교 시험하는데 유용한 사람 결장 암종 세포주이다. 이 세포주는 파클리탁셀 및 빈크리스틴에 민감하다. 예를 들어, 실시예 32a는 표 1에 도시된 바와 같이 IC_{50} 값이 파클리탁셀 및 빈크리스틴과 비슷한 2.4nM 이다.

[표 1a]

COLO 205 세포를 이용한 MTS 세포독성 표준 약리학적 시험 절차에서 측정된
본 발명의 화합물 대표 실시예와 참조예 화합물의 활성¹

실시에 또는 참조예 화합물	염	IC ₅₀ (nM)	SD	n
1		214	41	9
2		304	153	2
3		51	2	3
4		84	11	5
5		265	-	1
6		7050	-	1
7		3930	373	2
8		39	8	5
9		29	6	4
10		250	23	2
11		4680	251	2
12		119	4	2
13		3465	-	1
14		232	-	1
15		3030	111	3
16		53	5	5
17		19	6	4
18		7080	-	1
19		52	12	8
20a	TFA 염	56	3	2
21		36	10	4
22		532	-	1
23		229	-	1
24		6.9	2.2	5
24a	HCl 염	8.9	0.7	4
25		22	5	9
25a	HCl 염	18	3	4
26		49	-	1
27		128	47	3
28		32	14	3
29a	HCl 염	5.2	1.3	4
30		7.4	-	1
31		682	232	2
32a	HCl 염	2.4	0.3	10

[표 1b]

표 1 (계속)				
실시에 또는 참조예 화합물	염	IC ₅₀ (nM)	SD	n
33a	TFA 염	8.2	0.6	2
34		77	22	2
35		7027		1
36		109		1
37		132	24	2
38		23		1
파클리탁셀		3.3	1.0	20
빈크리스틴		2.6	0.5	7

¹IC₅₀ 값과 표준 편차는 각 실험의 결과에서 얻은 값이다.

1.2 KB 세포, KB-8-5 세포 및 KB-V1 세포

KB 세포주는 파클리탁셀 및 빈크리스틴을 비롯한 다양한 세포독성 화합물의 작용에 내성을 유발하는 P-당단백질(MDR1) 막 펌프를 다양한 양으로 발현한다. KB 모세포주는 P-당단백질을 발현하지 않지만, KB-8-5 세포 및 KB-V1 세포는 P-

당단백질을 각각 중간 농도 및 매우 높은 농도로 발현한다. 잠재적 세포독성제를 인식하고 배출시키는 P-당단백질의 효능은 상기 세포주들에 대한 IC₅₀ 값의 변화로부터 유추될 수 있다(Loganzo, F., Discafani, C.M., Annable, T., Beyer, C., Musto, S., Hari, M., Tan, X., Hardy, C., Hernandez, R., Baxter, M., Singanalore, T., Khafizova, G., Poruchynsky, M.S., Fojo, T., Nieman, J.A., Ayral-Kaloustian, S., Zask, A., Andersen, R.J., and Greenberger, L.M. HTI-286, a synthetic analogue of the tripeptide hemiasterlin, is a potent antimicrotubule agent that circumvents P-glycoprotein-mediated resistance in vitro and in vivo. *Cancer Res.*, 63: 1838-1845, 2003). 화합물이 P-당단백질에 의해 인식된다면 그 화합물의 IC₅₀ 값은 KB에서 KB-8-5로, 이보다 KB-V1으로 갈수록 실질적으로(수백배) 증가할 것이다. 화합물이 인식되지 않는다면, 3 세포주의 IC₅₀ 값은 유사할 것이다(3배 이하의 차이). 예를 들어, 표 2에 제시한 바와 같이, KB-8-5 세포는 파클리탁셀(11배), 빈크리스틴(26배), 콜히친(4.7배) 및 독소루비신(6.8배)에 대해 보통의 내성을 나타낸다. 이에 반해, 본 발명의 여러 대표 실시예(화합물 19, 20a, 21, 25a, 30 및 33a)는 IC₅₀ 값의 3배 미만의 변화를 나타낸다.

각종 종양 유래의 임상 치료에서 전형적으로 관찰되는 것보다 많은 P-당단백질 농도를 발현하는 KB-V1 세포주에서는 P-당단백질과 화합물의 약간의 상호작용이 측정될 수도 있다(Goldstein, L.J., Galski, H., Fojo, T., Willingham, M., Lai, S.L., Gazdar, A., Pirker, R., Green, A., Crist, W., Brodeur, G.M., Lieber, M., Cossman, J., Gottesman, M.M., and Pasta, I. Expression of a multidrug resistance gene in human cells. *J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda)*, 81: 116-124, 1989). 또한, KB-V1 세포는 표 2에 제시된 바와 같이, 파클리탁셀(822배), 빈크리스틴(925배), 콜히친(92배) 및 독소루비신(>79배)에 대해 높은 내성을 나타낸다. 이에 반해, 본 발명의 두 화합물(화합물 19 및 30)은 KB 모세포주에 비해 3배 미만의 IC₅₀ 값의 변화를 나타낸다. 이는, 이 화합물들이 P-당단백질에 의해 전혀 인식되지 않아서, P-당단백질을 매개로 한 세포 사멸 내성을 완전히 극복한 화합물이라는 것을 시사한다. 본 발명의 다른 대표 실시예(화합물 20a, 21, 25a 및 33a)는 P-당단백질에 의해 인식되기는 하지만, 파클리탁셀 및 빈크리스틴에 의한 것보다는 훨씬 적게 인식되었다.

[표 2]

KB 세포, KB-8.5 세포 및 KB-V1 세포를 이용한 MTS 세포독성 표준 약리학적 시험 절차에서 측정된 본 발명의 대표 실시예 및 참조예 화합물의 활성

실시에 또는 참조예	염	IC ₅₀ (nM) ¹			비 ²	
		KB	KB 8.5	KB VI	8.5/KB	VI/KB
19		63	69	176	1.1	2.8
20a	TFA	26	57	140	2.2	5.5
21		24	59	82	2.5	3.5
24a	HCl	7.0	24	405	3.5	58
25a	HCl	20	24	99	1.2	4.9
29a	HCl	6.2	21	423	3.4	69
30		60	68	82	1.1	1.4
32a	HCl	2.4	32	569	14	242
33a	TFA	6.8	7.5	91	1.1	13
파클리탁셀		2.5	26	2014	11	822
빈크리스틴		2.2	58	2036	26	925
콜히친		13	61	1195	4.7	92
미토크산트론		132	256	401	1.9	3.0
독소루비신		38	255	>300	6.8	>79

¹IC₅₀ 값은 2 가지 독립 실험의 평균값이다.

²비 = KB 8.5 또는 KB VI 세포에서의 IC₅₀/KB 세포에서의 IC₅₀. 비가 약 1 이면 내성이 없음을 나타낸다.

1.3 HL-60 세포 및 HL-60/ADR 세포

HL-60/ADR 세포는 일부 화학요법에 대한 내성을 매개하는 다약물 내성 단백질 MRP1을 과잉발현한다(Gottesman, M.M., Fojo, T., and Bates, S.E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nature Rev. Cancer*, 2: 48-58, 2002). HL-60/ADR에서의 본 발명의 대표 실시예 및 참조예 화합물의 IC₅₀ 값을 감수성인 HL-60 모세포주에서의 IC₅₀ 값과 비교했다. 표 3에 제시된 결과는 HL-60/ADR 세포가 빈크리스틴(9.6배), 콜히친(8.7배), 미토크

산트론(15배) 및 독소루비신(>75배)에 대해 내성을 보이는 반면, 본 발명의 대표 실시예에 대해서는 전혀 내성을 나타내지 않음을 보여준다. 이는 본 발명의 화합물이 MRP1에 의해 인식되지 않고, 따라서 이 수송체에 의해 매개되는 세포 내성이 해소된 화합물임을 시사한다.

[표 3]

HL-60 및 HL-60/ADR 세포를 이용한 MTS 세포독성 표준 약리학적 시험
절차에서 측정된 본 발명의 대표 실시예 및 참조에 화합물의 활성

실시예 또는 참조예	염	IC ₅₀ (nM) ¹		Ratio ²
		HL-60	HL-60/ADR	
19		66	60	0.9
20a	TFA	72	68	0.9
21		58	37	0.6
24a	HCl	6.6	6.3	1.0
25a	HCl	23	21	0.9
29a	HCl	6.9	6.8	1.0
30		88	71	0.8
32a	HCl	2.6	2.2	0.8
33a	TFA	6.9	6.1	0.9
파클리탁셀		3.0	3.5	1.2
빈크리스틴		2.5	24	9.6
콜히친		21	182	8.7
미토크산트론		17	259	15
독소루비신		40	>3000	>75

¹IC₅₀ 값은 2 가지 독립 실험의 평균값이다.

²비 = HL-60/ADR 세포에서의 IC₅₀/HL-60 세포에서 IC₅₀.

비가 약 1 이면 내성이 없음을 나타낸다.

1.4 S1 세포 및 S1-M1 세포

S1-M1 세포는 일부 화학요법제에 대한 내성을 매개하는 MXR 수송체를 과잉발현한다(Gottesman, M.M., Fojo, T., and Bates, S.E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nature Rev. Cancer, 2: 48-58, 2002). S1-M1 세포에서의 본 발명의 대표 실시예 뿐만 아니라 참조에 화합물의 IC₅₀ 값은 감수성인 S1 모세포주에 대한 값과 비교했다. 표 4에 제시된 결과는 S1-M1 세포가 미토크산트론(>120배) 및 독소루비신(47배)에 대해 내성을 나타내는 반면, 어떠한 실시예 화합물에 대해서도 내성을 나타내지 않음을 보여준다. 이는 본 발명의 화합물이 MXR에 의해 인식되지 않으며, 따라서 이 수송체에 의해 매개되는 세포 내성이 해소된 화합물임을 시사한다.

[표 4]

S1 세포 및 S1-M1 세포를 이용한 MTS 세포독성 표준 약리학적 시험 절차에서
측정된 본 발명의 대표 실시예 및 참조예 화합물의 활성

실시예 또는 참조예	염	IC ₅₀ (nM) ¹		비 ²
		S1	S1-M1	
19		88	88	1.0
20a	TFA	95	82	0.9
21		66	76	1.2
24a	HCl	20	53	2.7
25a	HCl	27	36	1.3
29a	HCl	7.9	21	2.7
30		138	201	1.5
32a	HCl	9.9	8.7	0.9
33a	TFA	8.5	12	1.4
파클리탁셀		4.2	2.7	0.6
빈크리스틴		14	7.9	0.6
콜히친		37	109	2.9
미토크산트론		25	>3000	>120
독소루비신		61	2875	47

¹IC₅₀ 값은 2 가지 독립 실험의 평균값이다.

²비 = S1-M1 세포에서의 IC₅₀/S1 세포에서의 IC₅₀.

비가 약 1 이면 내성이 없음을 나타낸다.

2. 시험관내 MAP가 풍부한 튜불린 중합에 미치는 화합물의 효과

본 분석에서 MAP 풍부한 튜불린의 대조군 반응은 3단계를 특징으로 하는 S형 흡광도 프로필을 나타낸다. 1단계는 흡광도 변화가 일어나지 않는 지체 단계; 2단계는 흡광도가 증가하는 중합 단계; 3단계는 흡광도가 최대에 도달하여 더 이상 변화가 거의 또는 전혀 일어나지 않는 플레토(plateau) 단계이다. 파클리탁셀 및 도세탁셀과 같은 중합 증강제는 지체 단계를 단축시키거나 제거하고, 중합 단계 속도를 증가시키며, 종종 플레토 높이를 증가시킨다. 빈크리스틴 및 콜히친과 같은 중합 억제제는 흡광도 증가를 감소시키거나 억제한다. 본 발명의 대표 화합물은 중합 반응에 타산과 유사한 효과를 나타낸다. 이는 20분째 각 시료의 평균 A₃₄₀을 20분째 대조군의 평균 A₃₄₀으로 나누어 대조군 대비 증강 배수를 획득하여 표 5에 정량적으로 나타냈다. 파클리탁셀은 증강 계수가 2.4이고 도세탁셀은 8.6이다. 본 발명의 대부분의 실시예는 계수가 2.3 내지 6.1 사이인 반면, 실시예 33a는 0.5였다. 이에 반해, 빈크리스틴과 콜히친은 MAP 풍부한 튜불린의 중합을 억제하기 때문에 각각 증강 계수가 0.2 및 0.5이다.

[표 5]

MAP 풍부한 튜불린을 이용한 튜불린 중합 표준 약리학적 시험 절차에서
측정된 본 발명의 대표 실시예 및 참조예 화합물의 활성

실시예 또는 참조예 화합물	염	$\frac{A_{340} \text{ 화합물}}{A_{340} \text{ 대조군}}$
21		6.1
24a	HCl	2.3
29a	HCl	2.4
32a	HCl	2.3
33a	TFA	0.5
파클리탁셀		2.4
도세탁셀		8.6
빈크리스틴		0.2
콜히친		0.5
대조군		1.0

3. 튜불린에 대한 화합물의 결합성

본 발명의 화합물이 결합하는, 고도 정제된 소 뇌 튜블린의 부위는 방사성활성 리간드 [^3H]빈블라스틴, [^3H]콜히친 및 [^3H]파클리탁셀을 이용한 경쟁적 억제 연구를 이용하여 측정한다. 그 결과는 표 6에 제시했는데, 이는 시험된 모든 화합물이 튜블린 이중이량체에 대한 [^3H]빈블라스틴의 결합은 억제하지만, 튜블린 이중이량에 대한 [^3H]콜히친의 결합 또는 미세관에 대한 [^3H]파클리탁셀의 결합은 억제하지 않음을 보여준다. 이는 시험된 화합물들이 콜히친 또는 타산 부위가 아닌 튜블린의 빈카/췌타이드 부위에 결합한다는 강력한 증거이다. 시험된 대조군 화합물 중에서, 빈크리스틴은 [^3H]콜히친이 아닌 [^3H]빈블라스틴 결합을 억제하고, 콜히친은 [^3H]빈블라스틴이 아닌 [^3H]콜히친 결합을 억제한다. 빈크리스틴 및 콜히친은 또한 미세관에 대한 [^3H]파클리탁셀의 결합을 억제하는 것으로 나타났지만, 이는 [^3H]파클리탁셀이 결합하는 미세관에 대한 경쟁 결합 때문이 아니라 미세관의 해중합반응 때문인 것으로 생각된다. 본 발명의 실시예 19는 미세관에 대한 [^3H]파클리탁셀 결합을 감소시키지 않는데, 이는 이 화합물이 [^3H]파클리탁셀과 결합 경쟁을 일으키지도 않고 [^3H]파클리탁셀이 결합하는 미세관을 해중합반응시키지도 않음을 시사한다.

【표 6】

경쟁 결합 표준 약리학적 시험 절차에서 측정된 본 발명의 대표 실시예 및
참조에 화합물의 활성¹

경쟁인자	방사성활성 리간드					
	[^3H] 빈블라스틴		[^3H] 콜히친		[^3H] 파클리탁셀	
	평균 ²	SD ²	Mean ²	SD ²	Mean ³	SD ³
대조군	100		100		100	
실시예 1	30	1.8	47	3.1	-	-
실시예 19	22	4.7	116	4.6	103	3.1
실시예 21	12	1.8	105	6.3	-	-
빈크리스틴	5	1.0	99	7.9	22	0.9
콜히친	125	12.6	6	1.9	19	0.2
파클리탁셀	92	7.8	93	12.3	35	1.6

¹ 결과는 경쟁인자 없는 대조군에 대한 결합 백분율로서 나타났다.

² 데이터는 1 가지(4 반복) 또는 2 가지(8 반복) 독립 실험에서 얻은 값이다.

³ 데이터는 1 내지 4 가지 독립 실험(3 내지 12 반복)에서 얻은 값이다.

4. 화합물의 생체내 항종양 활성

생체내에서 종양 성장을 억제하는 본 발명에 따른 화합물의 효능을 평가하기 위하여 무흉선 마우스에 존재하는 사람 종양 이중이식편을 가지고 여러 실험을 수행했다. 표 7은 H157 비소(non-small)세포 폐 암종(NSCLC)을 보유한 마우스를 이용한 실시예 21a의 실험 결과이다. 이 화합물은 1일과 8일째 5mg/kg/용량으로 정맥내 투여했을 때 종양 성장을 억제했다.

실시예 24a는 5mg/kg 용량을 1일째 정맥내 투여했을 때 U87-MG 아교모세포종 이중이식편의 성장을 억제하였다. 하지만, 화합물 독성이 약간 관찰되었다(표 8). 이 실시예는 또한 1일과 7일에 5mg/kg/용량 또는 1mg/kg/용량을 경구 투여했을 때 H157 NSCLC 이중이식편의 성장을 억제했다(표 9).

실시예 25a는 10, 5 또는 2.5mg/kg의 용량으로 0일째 정맥내 투여했을 때 H157 NSCLC 이중이식편의 성장을 억제했다(표 10). 하지만, 최고 용량에서 화합물 독성이 약간 관찰되었다.

실시예 29a는 0일째 2.5mg/kg의 용량을 정맥내 투여했을 때, 그리고 0일째 5mg/kg의 용량을 경구 투여했을 때 H157 NSCLC 이중이식편의 성장을 억제했다(표 11).

실시에 32a는 0일과 7일째 3 또는 1.5mg/kg/용량을 정맥내 투여했을 때, 표 12에 제시한 바와 같이 H157 NSCLC 이종 이식편의 성장을 억제했다. 실시예 24a 및 29a는 또한 약물 수송체 P-당단백질의 고농도 발현으로 인해 파클리탁셀 및 빈 블라스틴에 내성이 있는 고도 내성형 DLD1 결장 암종 이종이식편에 대해서도 시험했다. 실시예 24a는 1일과 7일째 10mg/kg/용량으로 경구 투여했을 때 상기 종양의 성장을 억제했다(표 13).

[표 7]

H157 사람 비소세포 폐 암종 보유 마우스를 이용한 사람 종양 이종이식편 표준 약리학적 시험 절차에서 측정된 실시예 21a의 생체내 활성

화합물	스케줄 (일)	경로	용량 (mg/kg)	각 날짜의 T/C			
				0	4	7	11
실시예 21a, HCl 염	1, 8	IV	10	1.01	0.87	0.73	0.73
			5	0.99	0.49*	0.44*	0.38*
			1	0.97	0.76	0.70	0.67

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

비히클은 일반 식염수이다.

[표 8]

U87-MG 사람 아교모세포종 보유 마우스를 이용한 사람 종양 이종이식편 표준 약리학적 시험 절차에서 측정된 실시예 24a의 생체내 활성

화합물	스케줄 (일)	경로	용량 (mg/kg)	각 날짜의 T/C			
				0	3	7	10
실시예 24a, HCl 염	1	IV	10	1.04	0.31**	Toxic	-
			5	1.04	0.41**	0.21**	0.17**
			1	1.03	0.71*	0.75	0.86

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

비히클은 일반 식염수이다.

주: 그룹내 동물 10마리 중에서 3마리는 5mg/kg 용량이 투여되었을 때 화합물 독성으로 인해 죽었다.

[표 9]

H157 사람 비소세포 폐 암종 보유 마우스를 이용한 사람 종양 이종이식편 표준 약리학적 시험 절차에서 측정된 실시예 24a의 생체내 활성

화합물	스케줄 (일)	경로	용량 (mg/kg)	각 날짜의 T/C				
				0	4	7	10	13
실시예 24a, HCl 염	1, 7	PO	5	0.98	0.64**	0.51**	0.16**	0.12**
			1	0.96	0.73*	0.70	0.58	0.50*

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

비히클은 일반 식염수이다.

[표 10]

H157 사람 비소세포 폐 암종 보유 마우스를 이용한 사람 종양 이종이식편 표준
약리학적 시험 절차에서 측정된 실시예 25a의 생체내 활성

화합물	스케줄 (일)	경로	용량 (mg/kg)	각 날짜의 T/C				
				0	3	7	10	13
실시예 25a, HCl 염	0	IV	10	1.01	0.49**	0.36**	0.22**	0.12**
			5	1.02	0.69*	0.44**	0.29**	0.23**
			2.5	1.05	0.84	0.51*	0.48*	0.43*

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

비히클은 일반 식염수이다.

주: 그룹내 동물 10 마리 중에서 1 마리는 10mg/kg 용량이 투여되었을 때 화합물
독성으로 인해 죽었다.

[표 11]

H157 사람 비소세포 폐 암종 보유 마우스를 이용한 사람 종양 이종이식편 표준
약리학적 시험 절차에서 측정된 실시예 29a의 생체내 활성

화합물	스케줄 (일)	경로	용량 (mg/kg)	각 날짜의 T/C				
				0	2	7	9	14
실시예 29a, HCl 염	0	IV	5	1.03	0.34**	Toxic	-	-
			2.5	0.99	0.51**	0.55**	0.32**	0.27**
			1.25	1.01	0.59**	0.72	0.67	0.68
	0	PO	5	1.02	0.43**	0.37**	0.33**	0.25**

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

비히클은 일반 식염수이다.

[표 12]

H157 사람 비소세포 폐 암종 보유 마우스를 이용한 사람 종양 이종이식편 표준
약리학적 시험 절차에서 측정된 실시예 32a의 생체내 활성

화합물	스케줄 (일)	경로	용량 (mg/kg)	각 날짜의 T/C			
				0	4	7	13
실시예 32a, HCl 염	0, 7	IV	3	0.95	0.72	0.46**	0.10**
			1.5	0.95	0.89	0.63*	0.48*

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

비히클은 일반 식염수이다.

[표 13]

DLD1 사람 결장 암종 보유 마우스를 이용한 사람 종양 이종이식편 표준
약리학 시험 절차에서 측정된 실시예 24a 및 29a의 생체내 활성

화합물	스케줄 (일)	경로	용량 (mg/kg)	각 날짜의 T/C		
				0	7	14
실시예 24a, HCl 염	1, 7	PO	10	1.0	0.82	0.28**
			5	1.0	1.07	0.85
			2.5	1.0	0.87	0.80
실시예 24a, HCl 염	1, 7	IV	10	1.0	Toxic	-
			5	1.0	0.24**	Toxic
			2.5	1.0	1.14	0.91
실시예 29a, HCl 염	1, 7	PO	5	1.0	0.79	0.59*
			2.5	1.0	1.33	1.10
			1	1.0	1.40	1.02
실시예 29a, HCl 염	1, 7	IV	5	1.0	0.22**	Toxic
			2.5	1.0	0.66*	0.62*
			1	1.0	0.63*	0.71*

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

비히클은 일반 식염수이다.

주: 그룹내 동물 5 마리 중에서 1 마리는 실시예 24a 가 10mg/kg 용량으로 경구
투여되었을 때 화합물 독성으로 인해 죽었다.

본 발명의 화합물은 약물 수송체 과잉발현으로 인해 파클리탁셀 및 빈크리스틴에 대해 내성이 있는 세포주를 비롯하여, 여러 사람 암세포주 배양물에서 강력한 세포독성 활성을 나타낸다. 본 화합물은 튜불린의 빈카/헵타이드 부위에 결합한다는 사실에도 불구하고 빈카 알칼로이드 및 콜히친과 같은 해중합반응제의 억제 효과와는 상이하고 탁산을 암시하는 방식으로 MAP 풍부한 튜불린 중합의 초기 속도를 증강시킨다. 대표적인 화합물들은 정맥내 및 경구 투여 시 무흉선 마우스의 사람 종양 이종이식편의 성장 뿐만 아니라 P-당단백질 과잉발현으로 인해 파클리탁셀 및 빈블라스틴에 대해 내성인 종양의 성장도 억제한다.

실시예

다음 참조예는 미세관 중합체의 촉진제이자 항암제로서 유용한 본 발명의 화합물에 대한 비제한적인 대표예의 제조에 유용한 것이다.

참조예 1

(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸아민 하이드로젠 클로라이드

산물 (1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸아민 하이드로젠 클로라이드는 US 5,986,135 및 US 6,204,269에 개시된 조건에 따라 제조했다.

참조예 2

5,7-디클로로-6-(2,4,6-트리플루오로페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘

산물 5,7-디클로로-6-(2,4,6-트리플루오로페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘은 US 6,117,876 및 US 6,297,251에 개시된 조건에 따라 제조했다.

참조예 3

디에틸 2-(2,4,6-트리플루오로페닐)말로네이트

산물 디에틸 2-(2,4,6-트리플루오로페닐)말로네이트는 US 6,156,925에 개시된 조건에 따라 제조했다.

참조에 4

3-(메틸아미노)프로판-1-올

산물 3-(메틸아미노)프로판-1-올은 문헌[J.Org.Chem. 44, 2718(1979)]에 개시된 조건에 따라 제조했다.

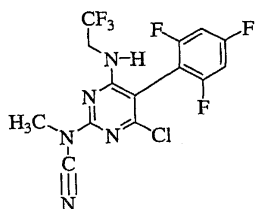
참조에 5

5-니트로피리딘-2-카르보니트릴

산물 5-니트로피리딘-2-카르보니트릴은 문헌[J.Med.Chem. 37, 18(1994)]에 개시된 조건에 따라 제조했다.

실시예 1

4-클로로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2-일(메틸)시안아미드



단계 A: 5-클로로-6-(2,4,6-트리플루오로페닐)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민

5-클로로-6-(2,4,6-트리플루오로페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘(3.19g, 10mmol), 2,2,2-트리플루오로에틸아민(3.0g, 30mmol) 및 트리에틸아민(3.0g, 30mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 30ml에 혼합한 혼합물을 질소 대기 하에 실온에서 1시간 동안 교반했다. 이 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석했다. 유기층을 염화나트륨 포화용액(x3)으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤, 농축시켰다. 잔류물을 함수 규산마그네슘을 통해 여과했다. 농축 결과, 5-클로로-6-(2,4,6-트리플루오로페닐)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민이 연황색 고체로서 수득되었다(3.70g). MS:m/z 381.9(M+ H).

단계 B: N-[5-클로로-3-메틸-6-(2,4,6-트리플루오로페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7(3H)-일리덴]-2,2,2-트리플루오로에탄아민

5-클로로-6-(2,4,6-트리플루오로페닐)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7-아민(300mg, 0.78mmol)을 실온에서 디메틸설폭사이드 4ml에 용해시킨 용액에 요오도메탄(146 μ l, 2.34mmol)을 첨가한 뒤, 수소화나트륨(광유 중에 60%, 31mg, 0.78mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 그 다음 실온에서 18시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석했다. 유기층을 물 및 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(용출제, hexan 중의 20% 에틸 아세테이트)을 통해 크로마토그래피시켰다. 농축 결과, N-[5-클로로-3-메틸-6-(2,4,6-트리플루오로페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7(3H)-일리덴]-2,2,2-트리플루오로에탄아민을 백색 고체로서 수득했다(76mg). MS: m/z 396.0(M+ H).

단계 C: 4-클로로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2-일(메틸)시안아미드

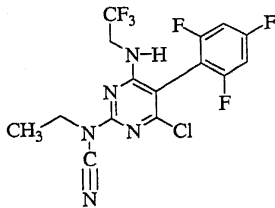
N-[5-클로로-3-메틸-6-(2,4,6-트리플루오로페닐)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7(3H)-일리덴]-2,2,2-트리플루오로에탄아민(345mg, 0.87mmol)을 실온에서 디메틸설폭사이드 1ml에 용해시킨 용액에 수소화나트륨(광유 중에 60%, 35mg, 0.87mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 그 다음 실온에서 2시간 동안 교반한 뒤, 에틸아세테이트로 희석했다.

유기층을 물과 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤, 농축시켰다. 잔류물을 용출제로서 헥산 중의 10% 에틸아세테이트를 이용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 농축 결과, 4-클로로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2-일(메틸)시안아미드가 백색 고체(157mg)로서 수득되었다. MS: m/z 396.1(M+H).

실시예 2는 실시예 1과 유사하게 합성했다.

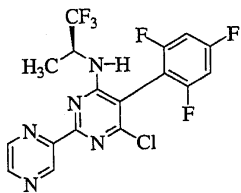
실시예 2

4-클로로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2-일]에틸시안아미드; 410.0 (M+H)



실시예 3

6-클로로-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민;



단계 A: 2-피라진카르복스아미딘 염산염

교반 중인 메틸알코올 20ml에 나트륨(109mg, 4.74mmol)을 첨가했다. 고체가 사라진 후, 2-피라진카르보니트릴(5.0g, 47.6mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 염화암모늄(2.8g, 52.3mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 그 다음 실온에서 18시간 동안 교반했다. 이 반응 혼합물에 디에틸 에테르(50ml)를 첨가하고, 침전물을 여과 수거했다. 고체를 디에틸 에테르(x2)로 세척한 뒤, 진공 오븐에서 건조하여 2-피라진카르복스아미딘 염산염을 백색 고체로서 수득했다(6.5g). MS: m/z 123.1(M+H).

또는, 2-피라진카르복스아미딘 염산염은 다음과 같이 제조할 수 있다: 메틸알코올 10ml 및 디에틸에테르 120ml의 혼합물에 용해된 2-피라진카르보니트릴(21g, 200mmol) 용액을 0℃에서 염화수소 기체로 처리했다. 이 혼합물을 그 다음 5℃에서 3일 동안 보관했다. 침전물을 여과 수거하고 건조했다. 수득된 고체를 그 다음 메틸알코올 100ml에 현탁시키고, 이 혼합물을 암모늄 기체로 0℃에서 처리했다. 이 혼합물을 그 다음 5℃에서 4일 동안 보관하고 여과했다. 여과액을 농축하여 2-피라진카르복스아미딘 염산염을 황갈색 고체로서 수득했다(2.8g).

단계 B: 4,6-디클로로-2-피라진-2-일-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘

디에틸 2-(2,4,6-트리플루오로페닐)말로네이트(US 6,156,925)(870mg, 3.0mmol), 2-피라진카르복스아미딘 염산염(500mg, 3.15mmol) 및 트리부틸아민 600mg의 혼합물을 질소 대기 하에 180℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온까지 냉각시켰다. 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후, 1.0N 염산염으로 처리했다. 침전물을 여과 수거하고, 물로 세척한 뒤, 건조하여 2-피라진-2-일-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4,6-디올을 황갈색 고체(401mg)로서 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용했다.

2-피라진-2-일-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4,6-디올(401mg)을 옥시염화인 5ml와 2,6-루티딘 1ml에 용해시킨 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열했다. 과량의 옥시염화인을 진공 하에 제거하고, 수득되는 잔류물을 에틸아세테이트에 용해시켰다. 유기층을 물 및 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤 농축시켰다. 잔류물을 용출제로서 헥산 중의 20% 에틸아세테이트-헥산 중의 33% 에틸아세테이트 구배를 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 농축 결과, 4,6-디클로로-2-피라진-2-일-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘을 적색 고체로서 수득했다(201mg). MS: m/z 356.9(M+H).

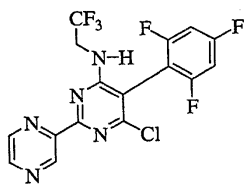
단계 C: 6-클로로-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민

4,6-디클로로-2-피라진-2-일-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘(205mg, 0.57mmol), (1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸아민 하이드로젠 클로라이드(298mg, 2mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(258mg, 2mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 5ml에서 혼합한 혼합물을 밀봉된 튜브에 담아 90℃에서 18시간 동안 교반했다. 이 반응 혼합물을 에틸아세테이트 및 염화나트륨 포화용액으로 분할시켰다. 유기 층은 염화나트륨 포화용액(x3)으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤, 농축했다. 잔류물은 용출제로서 헥산 중의 20% 에틸아세테이트-헥산 중의 50% 에틸아세테이트 구배를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 농축 결과, 6-클로로-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민을 연황색 고체로서 수득했다(111mg). MS: m/z 434.1(M+H).

실시예 4 내지 14는 실시예 3과 유사하게 합성했다.

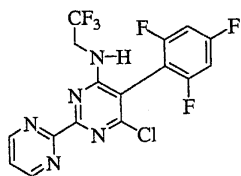
실시예 4

6-클로로-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민; 419.9(M+H)



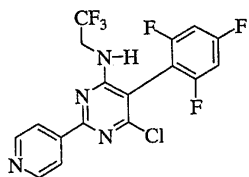
실시예 5

6-클로로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)-2,2'-비피리미딘-4-아민; 420.0(M+H).



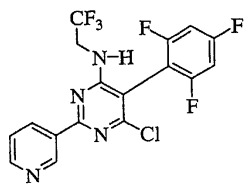
실시예 6

6-클로로-2-피리딘-4-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민; (419.0)



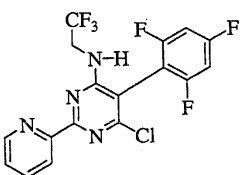
실시예 7

6-클로로-2-피리딘-3-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민; 419.1(M+ H)



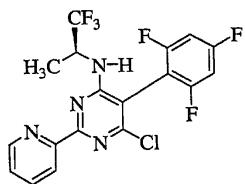
실시예 8

6-클로로-2-피리딘-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민; 419.0(M+ H)



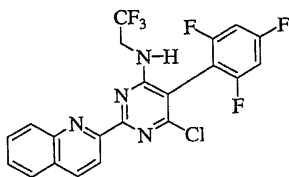
실시예 9

6-클로로-2-피리딘-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민; 433.0(M+ H)



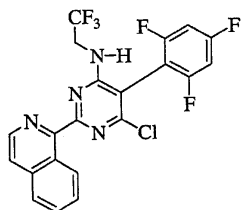
실시예 10

6-클로로-2-퀴놀린-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민; 469.0(M+ H)



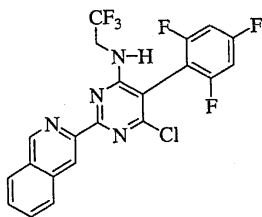
실시예 11

6-클로로-2-이소퀴놀린-1-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민; 469.0 (M+ H)

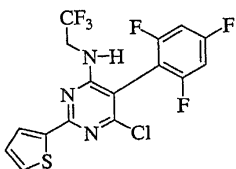


실시예 12

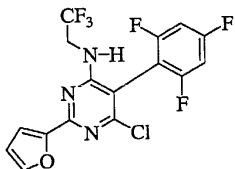
6-클로로-2-이소퀴놀린-3-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민; 469.0 (M+H)

실시예 13

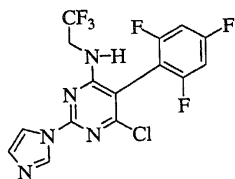
6-클로로-2-티엔-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민; 424.0(M+H)

실시예 14

6-클로로-2-(2-푸릴)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민; 408.0(M+H)

실시예 15

6-클로로-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민;



단계 A: 5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2,4,6-트리올

디에틸 2-(2,4,6-트리플루오로페닐)말로네이트(580mg, 2.0mmol, US 6,156,925) 및 우레아(360mg, 6.0mmol)를 실온에서 에틸알코올 10ml에 혼합시킨 혼합물에 수소화나트륨(광유 중의 60%, 160mg, 4.0mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 그 다음 80℃에서 3일 동안 가열하고, 실온까지 냉각한 다음, 에틸아세테이트와 1N 염산으로 분할했다. 수성층을 에틸아세테이트로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤, 농축시켰다. 잔류물을 용출제로서 에틸아세테이트-에틸아세테이트 중의 10% 메틸 알코올 구배를 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 농축 결과, 5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2,4,6-트리올을 연황갈색 고체로서 수득했다(148mg). MS: m/z 257.0(M-H).

단계 B: 4,6-디클로로-2-(1H-이미다졸-1-일)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘

5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2,4,6-트리올(258mg, 1.0mmol)을 옥시염화인 2.5ml와 2,6-루티딘 0.5ml에 혼합시킨 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 가열했다. 과량의 옥시염화인을 진공 제거하고, 수득되는 잔류물을 염화메틸렌과 hexan의 1:1 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 함수 규산마그네슘을 통해 여과하고, 여과액을 농축하여 미정제 2,4,6-트리클로로-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘을 암색 고체(104mg)로서 수득했다.

상기 2,4,6-트리클로로-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘(104mg), 이미다졸(23mg, 0.33mmol) 및 탄산칼륨(92mg, 0.66mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 2ml에 혼합시킨 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 이 혼합물을 에틸아세테이트와 염화나트륨 포화용액으로 분할했다. 유기층을 염화나트륨 포화용액(x4)으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤, 농축했다. 잔류물을 용출제로서 hexan-hexan 중의 50% 에틸아세테이트 구배를 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 농축 결과, 4,6-디클로로-2-(1H-이미다졸-1-일)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘을 황갈색 고체로서 수득했다(71mg, mp 72-74℃). MS: m/z 345.2(M+H).

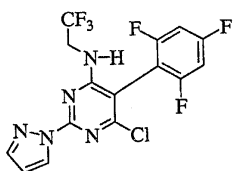
단계 C: 6-클로로-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민

4,6-디클로로-2-(1H-이미다졸-1-일)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘(35mg, 0.10mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸아민(50mg, 0.5mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 2ml에 용해시킨 용액을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 염화나트륨 포화용액을 첨가하고, 산물을 에틸아세테이트로 추출했다. 유기 용액은 염화나트륨 포화용액(x4)으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤, 농축했다. 잔류물을 용출제로서 hexan 중의 20% 에틸아세테이트-hexan 중의 50% 에틸아세테이트 구배를 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 농축 결과, 6-클로로-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민을 연황갈색 고체(36mg, mp 168-170℃)로서 수득했다. MS: m/z 408.2(M+H).

실시에 16 내지 18은 실시에 15와 유사하게 합성했다.

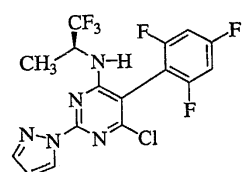
실시에 16

6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민; 407.9 (M+H)



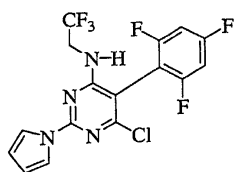
실시에 17

6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민; 422.0(M+H)

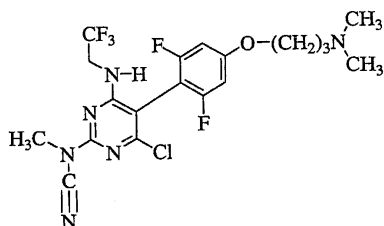


실시에 18

6-클로로-2-(1H-피롤-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민; 407.1 (M+H)

실시예 19

4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드;



수소화나트륨(광유 중의 60%, 12mg, 0.30mmol)을 디메틸설폭사이드 2ml에 교반 혼합한 혼합물에 3-디메틸아미노-1-프로판올(27 μ l, 0.23mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 그 다음 실온에서 1시간 동안 교반했다. 4-클로로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2-일(메틸)시안아미드(60mg, 0.152mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 가열한 뒤, 에틸아세테이트로 희석했다. 유기층을 물 및 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤, 농축했다. 잔류물을 용출제로서 에틸아세테이트 대 에틸아세테이트 중의 50% 메틸 알코올의 구배를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 농축 결과, 4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드를 연황색 반고상 고체로서 수득했다(20mg). MS: m/z 479.3(M+H).

실시예 19a

4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드 하이드로겐 클로라이드;

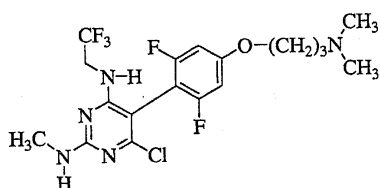
4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드(165mg)를 염화메틸렌에 용해한 뒤, 여과했다. 여과액에 염화수소 기체를 주입시켰다. 농축하여 염화수소염을 적색 고체로서 수득했다(170mg).

실시예 19b

4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드 트리플루오로아세트산 염

실시예 20

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N²-메틸-N⁴-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-2,4-디아민;



실시예 20a

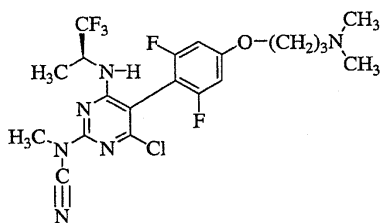
6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N²-메틸-N⁴-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-2,4-디아민 트리플루오로아세트산 염

수소화나트륨(광유 중의 60%, 308mg, 7.7mmol)을 디메틸설폭사이드 10ml에 교반 혼합시킨 혼합물에 3-디메틸아미노-1-프로판올(0.91ml, 7.7mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 그 다음 실온에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음, 4-클로로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2-일(메틸)시안아미드(762mg, 1.93mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 가열한 뒤, 에틸아세테이트로 희석했다. 유기층은 물 및 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤, 농축시켰다. 잔류물을 용출제로서 에틸아세테이트 대 에틸아세테이트 중의 50% 메틸 알코올-메틸 알코올 구배를 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 농축 결과, 연황색 고체가 수득되었고, 추가로 HPLC 정제하여 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N²-메틸-N⁴-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-2,4-디아민 트리플루오로아세트산 염을 백색 고체(8mg)로서(MS: m/z 454.3 (M+H)), 4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드 트리플루오로아세트산염을 백색 고체(50mg)으로서(MS: m/z 479.3(M+H)) 수득했다.

실시예 21 내지 23은 실시예 19와 유사하게 합성했다.

실시예 21

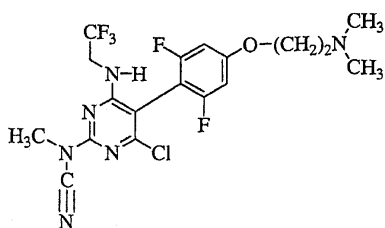
(4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노]피리미딘-2-일)메틸시안아미드; 493.2(M+H)

실시예 21a

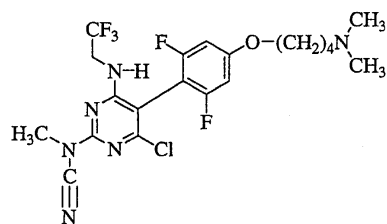
(4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노]피리미딘-2-일)메틸시안아미드 염산염; 493.2(M+H)

실시예 22

4-클로로-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드; 465.2(M+H)

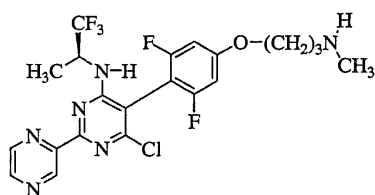
실시예 23

{4-클로로-5-{4-[4-(디메틸아미노)부톡시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일}메틸시안아미드; 493.2(M+H)



실시예 24

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민;



6-클로로-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민 (251mg, 0.58mmol) 및 3-(메틸아미노)프로판-1-올(267mg, 3.0mmol)을 실온에서 디메틸설폭사이드 3ml에 용해시킨 용액에 수소화나트륨(광유 중의 60%, 120mg, 3.0mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 후, 에틸아세테이트와 염화나트륨 포화용액 사이에 분배했다. 유기층을 염화나트륨 포화용액(x3)으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤 농축시켰다. 잔류물을 용출제로서 에틸아세테이트 대 에틸아세테이트 중의 50% 메틸알코올을 구배를 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 농축 결과, 6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민을 연황갈색 고체로서 수득했다(181mg, mp 48-50℃). MS: m/z 503.1(M+H).

실시예 24a

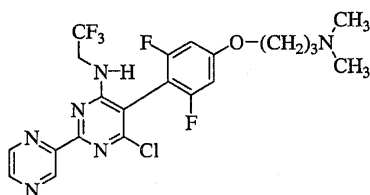
6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민 하이드로젠 클로라이드

수득된 산물을 염화메틸렌에 용해시키고 여과했다. 여과액에 염화수소 기체를 주입했다. 농축 결과, 염화수소염을 적색 고체로서 수득했다(210mg).

실시예 25 내지 30은 실시예 24와 유사하게 합성했다.

실시예 25

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민; 503.0(M+H)

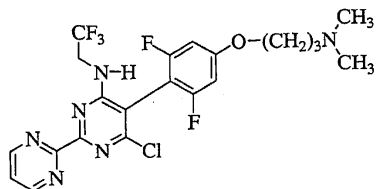


실시예 25a

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민 하이드로젠 클로라이드; 503.0(M+ H).

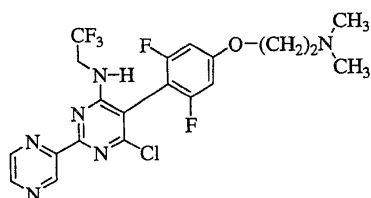
실시예 26

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,2'-비피리미딘-4-아민; 503.1(M+ H)



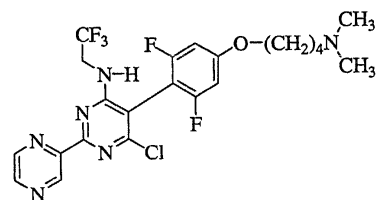
실시예 27

6-클로로-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민; 489.2(M+ H)



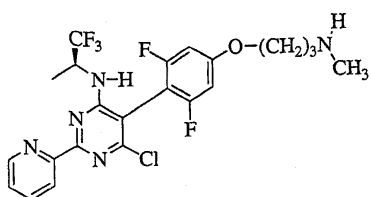
실시예 28

6-클로로-5-{4-[4-(디메틸아미노)부톡시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민; 517.2(M+ H)



실시예 29

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민; 502.1(M+ H)

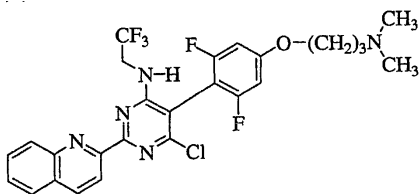


실시예 29a

6-클로로-5-(2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐)-2-피리딘-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민 하이드로젠 클로라이드

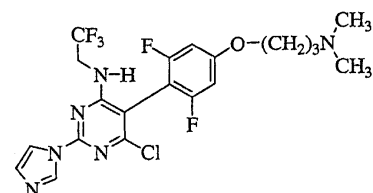
실시예 30

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-퀴놀린-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민; 552.1(M+H)



실시예 31

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민;

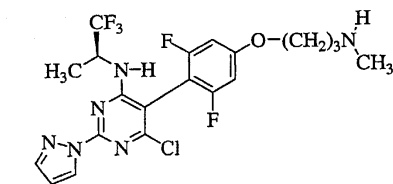


6-클로로-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민 (20mg, 0.05mmol) 및 3-디메틸아미노-1-프로판올(103mg, 1.0mmol)을 실온에서 디메틸설폭사이드 3ml에 용해시킨 용액에 수소화나트륨(광유 중에 60%, 40mg, 1.0mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각한 뒤, 에틸아세테이트와 염화나트륨 포화용액 사이에 분배시켰다. 유기층을 염화나트륨 포화용액(x3)으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤, 농축했다. 잔류물을 용출제로서 에틸아세테이트 대 에틸아세테이트 중의 50% 메틸알코올 구배로 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 농축 결과, 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민을 연황갈색 고체로서 수득했다(16mg, mp 47-49℃). MS: m/z 491.1(M+H).

실시예 32는 실시예 24 내지 실시예 31과 유사하게 합성했다.

실시예 32

6-클로로-5-(2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐)-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민; 491.0(M+H)

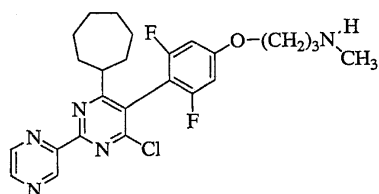


실시예 32a

6-클로로-5-(2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐)-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민 하이드로젠 클로라이드; 491.0(M+H).

실시예 33

N-{3-[4-(4-클로로-6-사이클로헥틸-2-피라진-2-일피리미딘-5-일)-3,5-디플루오로페녹시]프로필}-N-메틸아민;



실시예 33a

N-{3-[4-(4-클로로-6-사이클로헥틸-2-피라진-2-일피리미딘-5-일)-3,5-디플루오로페녹시]프로필}-N-메틸아민 트리플루오로아세트산 염;

단계 A: 에틸 3-사이클로헥틸-3-옥소-2-(2,4,6-트리플루오로페닐)프로파노에이트

2,4,6-트리플루오로페닐아세트산(570mg, 3.0mmol), 요오도에탄(1.56g, 10mmol) 및 탄산칼륨(1.38g, 10mmol)을 디메틸설폭사이드 5ml에 혼합시킨 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 디에틸에테르와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 물과 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤, 함수 규산마그네슘을 통해 여과했다. 여과액을 농축하여 에틸 2,4,6-트리플루오로페닐아세테이트를 연황색 오일로서 수득했다(581mg, 2.66mmol). 사이클로헥탄카르복실산(5.0g, 35.2mmol)을 티오닐 클로라이드 25ml에 혼합시킨 혼합물을 1시간 동안 환류시키고 농축했다. 수득된 미정제 사이클로헥탄카르복실산 클로라이드를 다음 단계에 바로 사용했다. 에틸 2,4,6-트리플루오로페닐아세테이트(436mg, 2.0mmol)를 테트라하이드로퓨란 3ml에 용해시킨 용액을 -78℃로 냉각하고, 교반하면서 리튬 디소프로필아미드(헵탄/테트라하이드로퓨란/에틸벤젠 중의 2.0M, 1.0ml, 2.0mmol)를 적가했다. 이 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 사이클로헥탄카르복실산 클로라이드(321mg, 2.0mmol)를 적가했다. 이 혼합물을 실온으로 가온하고 1.0N 염산 2ml로 산성화했다. 산물을 에틸아세테이트로 추출했다. 유기층을 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤, 농축했다. 잔류물을 용출제로서 헥산-헥산 중의 10% 에틸아세테이트 구배를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 농축 결과, 에틸 3-사이클로헥틸-3-옥소-2-(2,4,6-트리플루오로페닐)프로파노에이트가 무색 오일로서 수득되었다(410mg). MS: m/z 341.2(M+H).

단계 B: 6-사이클로헥틸-2-피라진-2-일-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-올;

에틸 3-사이클로헥틸-3-옥소-2-(2,4,6-트리플루오로페닐)프로파노에이트(649mg, 1.9mmol) 및 2-피라진카르복사미딘 염산염(452mg, 2.85mmol)을 트리부틸아민 1.5ml에 혼합시킨 혼합물을 160℃의 질소 대기 하에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 과량의 트리부틸아민을 따라내었다. 잔류물을 헥산으로 세척하고, 용출제로서 에틸아세테이트 중의 10% 메탄올을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 농축 결과, 6-사이클로헥틸-2-피라진-2-일-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-올을 연황색 고체로서 수득했다. MS: m/z 401.2(M+H).

단계 C: 3급-부틸{3-([4-(4-사이클로헥틸-6-하이드록시-2-피라진-2-일피리미딘-5-일)-3,5-디플루오로페녹시]프로필)메틸카바메이트};

수소화나트륨(광유 중의 60%, 102mg, 2.55mmol)을 실온에서 디메틸설폭사이드 4ml에 혼합시킨 혼합물에 3-(메틸아미노)프로판-1-올(224mg, 2.51mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 6-사이클로헥틸-2-피라진-2-일-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-올(336mg, 0.84mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 60℃에서 14시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각했다. 디-3급-부틸 디카보네이트(550mg, 2.5mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸아세테이트로 희석했다. 유기층을 물과 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤, 농축했다. 잔류물을 용출제로서 에틸아세테이트 중의 10% 메탄올을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 농축 결과, 3급-부틸{3-[4-(4-사이클로헥틸)-6-하이드록시-2-피라진-2-일피리미딘-5-일)-3,5-디플루오로페녹시]프로필}메틸카바메이트를 연황색 고체(320mg)로서 수득했다. MS: m/z 570.3(M+H).

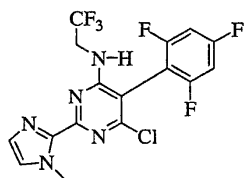
단계 D: N-{3-[4-(4-클로로-6-사이클로헥틸-2-피라진-2-일)피리미딘-5-일]-3,5-디플루오로페녹시]프로필}-N-메틸아민;

3급-부틸{3-[4-(4-사이클로헥틸)-6-하이드록시-2-피라진-2-일)피리미딘-5-일]-3,5-디플루오로페녹시]프로필}메틸카바메이트(130mg, 0.23mmol)에 옥시염화인 2.0ml 및 2,6-루티딘 1.0ml를 첨가한 뒤, 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 가열했다. 과량의 옥시염화인을 진공 하에 제거하고, 수득되는 잔류물을 용출제로서 헥산 중의 30% 에틸아세테이트를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 농축 결과, 3급-부틸{3-[4-(6-클로로-4-사이클로헥틸-2-피라진-2-일)피리미딘-5-일]-3,5-디플루오로페녹시]프로필}메틸카바메이트를 연황색 반고체로서 수득했다(23mg). MS: m/z 588.0(M+H). 이 산물을 염화메틸렌 2ml에 용해하고 트리플루오로아세트산 2.3ml를 첨가했다. 이 혼합물을 40℃에서 20시간 동안 교반하고, 진공 농축하여 N-{3-[4-(4-클로로-6-사이클로헥틸-2-피라진-2-일)피리미딘-5-일]-3,5-디플루오로페녹시]프로필}-N-메틸아민을 연황색 반고체 트리플루오로아세트산 염으로서 수득했다(24mg). MS: m/z 488.2 (M+H).

실시예 34 내지 37은 실시예 3과 유사하게 합성했다.

실시예 34

6-클로로-2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민; 422.0(M+H)



단계 A: 1-메틸-2-이미다졸 카르보니트릴

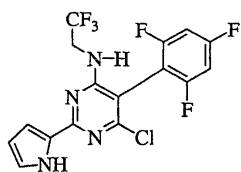
1-메틸-2-이미다졸 카르복스알데하이드(1.7g, 15.4mmol)를 메틸알코올 10ml에 넣고 교반했다. 그 다음, N,N-디메틸하이드라진(1.4g, 23.3mmol)을 첨가했다. 혼합물을 5시간 동안 교반하고, 수득되는 하이드라존 용액을 메틸알코올 20ml 중의 마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트 6수화물(23.9g, 80%, 38.6mmol) 용액에 적가했다. 수득되는 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온까지 승온시키고 농축했다. 잔류물을 물로 희석한 다음, 염화메틸렌(x3)으로 추출했다. 유기층을 합하여 염화나트륨 포화용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 뒤, 농축했다. 잔류물을 용출제로서 헥산 중의 40% 에틸아세테이트를 사용하여 크로마토그래피한 결과, 1-메틸-2-이미다졸 카르보니트릴을 황색 오일로서 수득했다.

단계 B: 1-메틸-2-이미다졸 카르복스아미딘 염산염

뚜껑이 있는 시험관에 담긴 메틸알코올 10ml에 교반 하에 수소화나트륨(440mg, 11mmol)을 첨가했다. 그 다음, 1-메틸-2-이미다졸 카르보니트릴(1.18g, 11mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 염화암모늄(588mg, 11mmol)을 첨가했다. 그 다음, 시험관의 뚜껑을 닫고 80℃에서 8시간 동안 교반한 뒤, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축했다. 잔류물을 디에틸 에테르 중의 1% 메틸 알코올로 처리하고, 침전물을 여과 수거한 뒤 건조하여 1-메틸-2-이미다졸 카르복스아미딘 염산염을 회색 고체로서 수득했다(1.6g). MS: m/z 125.2(M+H).

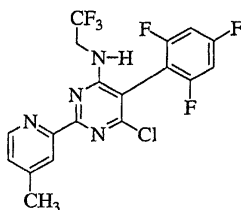
실시예 35

6-클로로-2-(1H-피롤-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민; 407.0 (M+H).



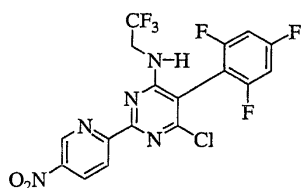
실시예 36

6-클로로-2-(4-메틸피리딘-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민;
433.0(M+H)



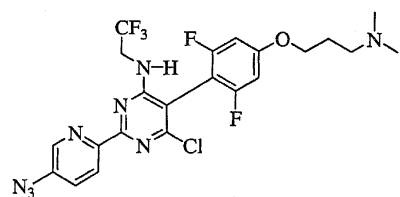
실시예 37

6-클로로-2-(5-니트로피리딘-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민;
464.0(M+H)



실시예 38

2-(5-아지도피리딘-2-일)-6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민;



단계 A: 2-(5-아미노피리딘-2-일)-6-클로로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민

6-클로로-2-(5-니트로피리딘-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민 (101mg, 0.22mmol) 및 철 분말(256mg, 4.58mmol)을 메틸 알코올 2ml 및 아세트산 1ml에 혼합시킨 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸아세테이트로 희석했다. 유기층을 중탄산나트륨 포화용액 및 그 다음 염화나트륨 포화용액으로 세척한 뒤, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과한 뒤, 농축하고, 감압 하에 건조하여 2-(5-아미노피리딘-2-일)-6-클로로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민을 연황색 오일로서 수득했다(100mg). MS: m/z 434.2(M+H). 이 산물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

단계 B: 2-(5-아미노피리딘-2-일)-6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민

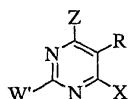
디메틸설파이드 2ml 중의 수소화나트륨(33.6mg, 0.84mmol) 혼합물에 N,N-디메틸아미노프로판-1-올(99 μ l, 0.84mmol)을 천천히 첨가했다. 30분 후, 2-(5-아미노피리딘-2-일)-6-클로로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민(100mg, 단계 A 산물)을 첨가하고, 수득되는 반응 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸아세테이트로 희석했다. 유기층을 물 및 그 다음 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하여 농축한 뒤, 감압 하에 건조하여 2-(5-아미노피리딘-2-일)-6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민을 황색 반고체로서 수득했다(60mg). MS: m/z 517.3(M+H). 이 산물을 추가 정제없이 다음 단계에 사용했다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하여 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법.

화학식 II



상기 식에서,

Z는 및 C₆ 내지 C₈ 사이클로알킬 중에서 선택되고;

R은 잔기 이며;

X는 Cl 또는 Br이고;

L¹, L², L³ 및 L⁴는 각각 독립적으로 H, F, Cl 또는 Br이며;

A는 H, F, Cl, Br 또는 Y(CH₂)_nQ이고;

Y는 O, S 또는 -NR²이며;

n은 2, 3 또는 4의 정수이고;

Q는 OH 또는 -NR³R⁴이고;

R¹은 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

R^2 는 H 또는 C_1-C_3 알킬이며;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 내지 C_3 알킬이거나; 또는 R^3 및 R^4 가 경우에 따라 각각 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R^7 로 치환되는 4 내지 6개 환 원자의 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

R^5 는 CF_3 또는 C_2F_5 이고;

W'는 $-NHR^6$; $-N(CN)R^6$; 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 아미노, C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 디알킬아미노, 포틸, C_1-C_3 알콕시카르보닐, 카르복실, C_1-C_3 알카노일, C_1-C_3 알킬티오, C_1-C_3 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된 탄소원자 6 내지 12의 아릴; 또는 S, O 및 N 중에서 선택되는 헤테로원자 1 내지 4개를 보유하고 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 아미노, C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 디알킬아미노, 포틸, C_1-C_3 알콕시카르보닐, 카르복실, C_1-C_3 알카노일, C_1-C_3 알킬티오, C_1-C_3 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된 환 원자 5 내지 10개의 헤테로아릴이며;

R^6 은 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 은 C_1-C_3 알킬이다.

청구항 2.

튜블린함유계를 제1항에 기재된 바와 같은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시킴을 포함하여, 상기 튜블린함유계에 존재하는 미세관의 중합을 촉진시키는 방법.

청구항 3.

튜블린함유계를 제1항에 기재된 바와 같은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시켜 튜블린함유계에 존재하는 미세관을 안정시키는 방법.

청구항 4.

제1항에 기재된 바와 같은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 상기 포유동물에서 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 또는 MDR로 인해 내성인 종양을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 5.

제1항에 기재된 바와 같은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 하나 이상의 화학요법제에 내성인, 상기 포유동물의 종양을 치료, 성장 억제 또는 근절시키는 방법.

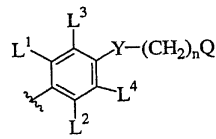
청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, X가 Cl인 방법.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, W'가 N-메틸아미노, N-메틸시안아미도, 1-피라졸릴, 2-피라지닐, 2-피리딜, 2-피리미디닐 또는 3-이소퀴놀리닐인 방법.

청구항 8.



제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R이

인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 9.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, n이 3인 방법.

청구항 10.

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 O인 방법.

청구항 11.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Q가 $-NR^3R^4$ 인 방법.

청구항 12.

제11항에 있어서, R^3 이 메틸이고 R^4 가 H 또는 메틸인 방법.

청구항 13.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, A가 F인 방법.

청구항 14.

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이 F이고 L^2 가 H 또는 F인 방법.

청구항 15.

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, L^3 및 L^4 가 H인 방법.

청구항 16.

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 H 또는 메틸인 방법.

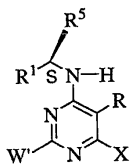
청구항 17.

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 CF_3 인 방법.

청구항 18.

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 II가 하기 화학식 IIa로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

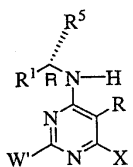
화학식 IIa



청구항 19.

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 II가 하기 화학식 IIb로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

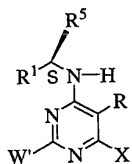
화학식 IIb



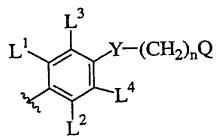
청구항 20.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 II가 하기 화학식 IIa로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

화학식 IIa



상기 식에서,



R이 잔기 이고;

n이 3이며;

Y가 O이고;

Q가 -NR³R⁴이며;

R¹이 H 또는 메틸이고;

R⁵가 CF₃이고;

R³ 및 R⁴가 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₃ 알킬이거나; 또는 R³과 R⁴가 경우에 따라 각각 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R⁷로 치환되는 환 원자 4 내지 6개의 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R⁶이 C₁-C₃ 알킬이고;

R⁷이 C₁-C₃ 알킬이며;

L¹이 F이고;

L²가 H 또는 F이며;

L³이 H이고;

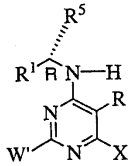
L⁴가 H이며;

X가 Cl 또는 Br이다.

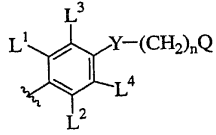
청구항 21.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 II가 하기 화학식 IIb로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

화학식 IIb



상기 식에서,



R이 잔기 이고;

n이 3이며;

Y가 O이고;

Q가 $-NR^3R^4$ 이며;

R^1 이 H 또는 메틸이고;

R^5 가 CF_3 이고;

R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나; 또는 R^3 과 R^4 가 경우에 따라 각각 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R^7 로 치환되는 환 원자 4 내지 6개의 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R^6 이 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 이 C_1-C_3 알킬이며;

L^1 이 F이고;

L^2 가 H 또는 F이며;

L^3 이 H이고;

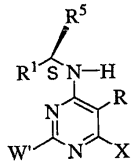
L^4 가 H이며;

X가 Cl 또는 Br이다.

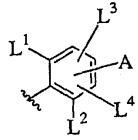
청구항 22.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 II가 하기 화학식 IIa로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

화학식 IIa



상기 식에서,



R이 잔기 이고;

A가 F이며;

R¹이 H 또는 메틸이고;

R⁵가 CF₃이고;

R⁶이 C₁-C₃ 알킬이고;

L¹이 F이고;

L²가 H 또는 F이며;

L³이 H이고;

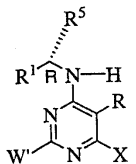
L⁴가 H이며;

X가 Cl 또는 Br이다.

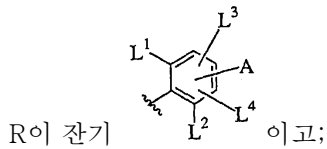
청구항 23.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 II가 하기 화학식 IIb로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

화학식 IIb



상기 식에서,



A가 F이며;

R¹이 H 또는 메틸이고;

R⁵가 CF₃이고;

R⁶이 C₁-C₃ 알킬이고;

L¹이 F이고;

L²가 H 또는 F이며;

L³이 H이고;

L⁴가 H이며;

X가 Cl 또는 Br이다.

청구항 24.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이,

4-클로로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,

4-클로로-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-2-일]에틸시안아미드,

6-클로로-2-피라진-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)-2,2'-비피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-4-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-3-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-퀴놀린-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-이소퀴놀린-1-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

- 6-클로로-2-이소퀴놀린-3-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-티엔-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-(2-푸틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-2-(1H-피롤-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,
- 4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,
- 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N²-메틸-N⁴-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-2,4-디아민,
- (4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸)아미노]피리미딘-2-일)메틸시안아미드,
- 4-클로로-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드,
- {4-클로로-5-{4-[4-(디메틸아미노)부톡시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일}메틸시안아미드,
- 6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,2'-비피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{4-[4-(디메틸아미노)부톡시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,
- 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-퀴놀린-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

N-{3-[4-(4-클로로-6-사이클로헥실-2-피라진-2-일)피리미딘-5-일]-3,5-디플루오로페녹시]프로필}-N-메틸아민,

6-클로로-2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(1H-피롤-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(4-메틸피리딘-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(5-니트로피리딘-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민, 및

2-(5-아지도피리딘-2-일)-6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민,

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택되는 방법.

청구항 25.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이,

6-클로로-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

(4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-{[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노}피리미딘-2-일)메틸시안아미드,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민, 및

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민;

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택되는 방법.

청구항 26.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이,

6-클로로-2-피라진-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-피리딘-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)피리미딘-4-아민,

(4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-{[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노}피리미딘-2-일)메틸시안아미드,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민,

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민, 및

6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민;

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중에서 선택되는 방법.

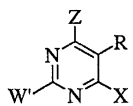
청구항 27.

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 함께 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물.

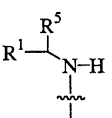
청구항 28.

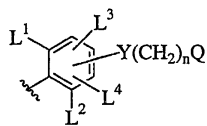
하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 I



상기 식에서,

Z는  및 C₆ 내지 C₈ 사이클로알킬 중에서 선택되고;



R은 잔기 이며;

n은 2, 3 또는 4의 정수이고;

L¹ 및 L²는 각각 독립적으로 H, F, Cl 또는 Br이며;

L³ 및 L⁴는 H이고;

X는 Cl 또는 Br이며;

Y는 O, S 또는 -NR²이고;

Q는 OH 또는 -NR³R⁴이며;

R¹은 H 또는 C₁ 내지 C₃ 알킬이고;

R²는 H 또는 C₁ 내지 C₃ 알킬이며;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H 또는 C₁ 내지 C₃ 알킬이거나; R³ 및 R⁴가 경우에 따라 각각 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R⁷로 치환되는 4 내지 6개 환 원자의 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

R⁵는 CF₃ 또는 C₂F₅이고;

W'는 -NHR⁶; -N(CN)R⁶; 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, 아미노, C₁-C₃ 알킬아미노, C₁-C₃ 디알킬아미노, 포밀, C₁-C₃ 알콕시카르보닐, 카르복실, C₁-C₃ 알카노일, C₁-C₃ 알킬티오, C₁-C₃ 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된 탄소원자 6 내지 12의 아릴; 또는 S, O 및 N 중에서 선택되는 헤테로원자 1 내지 4개를 보유하고 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, 아미노, C₁-C₃ 알킬아미노, C₁-C₃ 디알킬아미노, 포밀, C₁-C₃ 알콕시카르보닐, 카르복실, C₁-C₃ 알카노일, C₁-C₃ 알킬티오, C₁-C₃ 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된 환 원자 5 내지 10개의 헤테로아릴 이며;

R⁶은 C₁-C₃ 알킬이고;

R⁷은 C₁-C₃ 알킬이다.

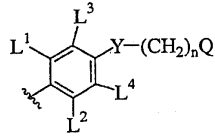
청구항 29.

제28항에 있어서, X가 Cl인 화합물.

청구항 30.

제28항 또는 제29항에 있어서, W'가 N-메틸아미도, N-메틸시안아미도, 1-피라졸릴, 2-피라지닐, 2-피리딜, 2-피리미디닐 또는 3-이소퀴놀리닐인 화합물.

청구항 31.



제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R이 인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 32.

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, n이 3인 화합물.

청구항 33.

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 O인 화합물.

청구항 34.

제28항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, Q가 $-NR^3R^4$ 인 화합물.

청구항 35.

제34항에 있어서, R^3 이 메틸이고 R^4 가 H 또는 메틸인 화합물.

청구항 36.

제28항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 이 F이고 L^2 가 H 또는 F인 화합물.

청구항 37.

제28항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 H 또는 메틸인 화합물.

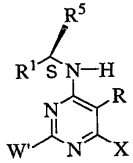
청구항 38.

제28항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 CF_3 인 화합물.

청구항 39.

제28항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 II가 하기 화학식 IIa로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

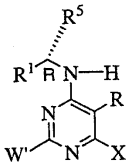
화학식 IIa



청구항 40.

제28항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 II가 하기 화학식 IIb로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

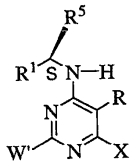
화학식 IIb



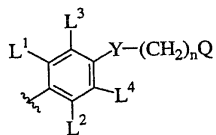
청구항 41.

제28항에 있어서, 화학식 II가 하기 화학식 IIa로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

화학식 IIa



상기 식에서,



R이 잔기 이고;

n이 3이며;

Y가 O이고;

Q가 $-NR^3R^4$ 이며;

R^1 이 H 또는 메틸이고;

R^5 가 CF_3 이고;

R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나; 또는 R^3 과 R^4 가 경우에 따라 각각 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R^7 로 치환되는 환 원자 4 내지 6개의 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R^6 이 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 이 C_1-C_3 알킬이며;

L^1 이 F이고;

L^2 가 H 또는 F이며;

L^3 이 H이고;

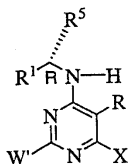
L^4 가 H이며;

X가 Cl 또는 Br이다.

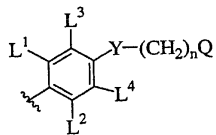
청구항 42.

제28항에 있어서, 화학식 II가 하기 화학식 IIb로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

화학식 IIb



상기 식에서,



R이 잔기 이고;

n이 3이며;

Y가 O이고;

Q가 $-NR^3R^4$ 이며;

R^1 이 H 또는 메틸이고;

R^5 가 CF_3 이고;

R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나; 또는 R^3 과 R^4 가 경우에 따라 각각 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R^7 로 치환되는 환 원자 4 내지 6개의 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

R^6 이 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 이 C_1-C_3 알킬이며;

L^1 이 F이고;

L^2 가 H 또는 F이며;

L^3 이 H이고;

L^4 가 H이며;

X가 Cl 또는 Br이다.

청구항 43.

제28항에 있어서, 4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 44.

제28항에 있어서, 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}- N^2 -메틸- N^4 -(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-2,4-디아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 45.

제28항에 있어서, (4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-{[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노}피리미딘-2-일)메틸시안아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 46.

제28항에 있어서, 4-클로로-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일(메틸)시안아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 47.

제28항에 있어서, {4-클로로-5-{4-[4-(디메틸아미노)부톡시]-2,6-디플루오로페닐}-6-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]피리미딘-2-일}메틸시안아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 48.

제28항에 있어서, 6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 49.

제28항에 있어서, 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 50.

제28항에 있어서, 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-2,2'-비피리미딘-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 51.

제28항에 있어서, 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-(1H-이미다졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 52.

제28항에 있어서, 6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 53.

제28항에 있어서, N-{3-[4-(4-클로로-6-사이클로헥틸)-2-피라진-2-일]피리미딘-5-일}-3,5-디플루오로페녹시]프로필}-N-메틸아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 54.

제28항에 있어서, 6-클로로-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 55.

제28항에 있어서, 6-클로로-5-{4-[4-(디메틸아미노)부톡시]-2,6-디플루오로페닐}-2-피라진-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 56.

제28항에 있어서, 6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 57.

제28항에 있어서, 6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-2-퀴놀린-2-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 58.

제28항에 있어서, 2-(5-아지도피리딘-2-일)-6-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리미딘-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 59.

제28항에 있어서, (4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-{[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노}피리미딘-2-일)메틸시안아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 60.

제28항에 있어서, 6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 61.

제28항에 있어서, 6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 62.

제28항에 있어서, 6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 63.

제28항에 있어서, (4-클로로-5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-2,6-디플루오로페닐}-6-{[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]아미노}피리미딘-2-일)메틸시안아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 64.

제28항에 있어서, 6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피라진-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 65.

제28항에 있어서, 6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-(1H-피라졸-1-일)-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 66.

제28항에 있어서, 6-클로로-5-{2,6-디플루오로-4-[3-(메틸아미노)프로폭시]페닐}-2-피리딘-2-일-N-[(1R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]피리미딘-4-아민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 67.

제28항 내지 제66항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 투여하여, 포유동물의 암성 종양 세포의 성장 및 관련 질환을 치료 또는 억제하는 방법.

청구항 68.

튜블린함유계를 제28항 내지 제66항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시켜, 튜블린 중합을 촉진시키는 방법.

청구항 69.

튜블린함유계를 제28항 내지 제66항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 접촉시켜, 미세관을 안정시키는 방법.

청구항 70.

제28항 내지 제66항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 상기 포유동물에서 다약물 내성(MDR)을 나타내거나 또는 MDR로 인해 내성이 있는 종양을 치료 또는 예방하는 방법.

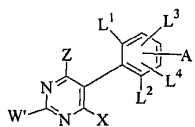
청구항 71.

제28항 내지 제66항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량과 함께 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 72.

하기 화학식 1의 화합물을 화학식 $HY-(CH_2)_nQ$ 의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 상응하는 화합물을 수득하는 단계, 및 필요하다면 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서 분리하는 단계를 포함하여, 제28항에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.

화학식 1



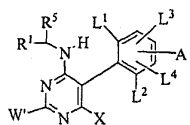
상기 식에서,

W, X, Z, L¹, L², L³ 및 L⁴는 제28항에 기재된 바와 같고, A는 이탈기이다.

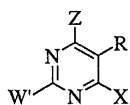
청구항 73.

하기 화학식 2의 화합물을 강염기의 존재 하에, 경우에 따라 비양성자성 용매 중에서, 화학식 HY-(CH₂)_nQ의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계, 및 필요하다면 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서 분리하는 단계를 포함하여, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.

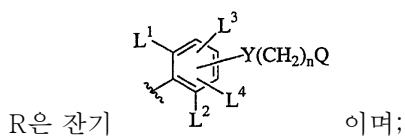
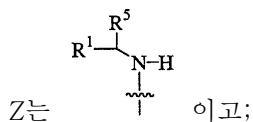
화학식 2



화학식 I



상기 식에서,



n은 2, 3 또는 4의 정수이고;

L¹ 및 L²는 각각 독립적으로 H, F, Cl 또는 Br이며;

L³ 및 L⁴는 H이고;

X는 Cl 또는 Br이며;

Y는 O, S 또는 -NR²이고;

Q는 OH 또는 -NR³R⁴이며;

R^1 은 H 또는 C_1 내지 C_3 알킬이고;

R^2 는 H 또는 C_1 내지 C_3 알킬이며;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1 내지 C_3 알킬이거나; R^3 및 R^4 가 경우에 따라 각각 결합하고 있는 질소 원자와 함께, 경우에 따라 R^7 로 치환되는 4 내지 6개 환 원자의 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

R^5 는 CF_3 또는 C_2F_5 이고;

W'는 $-NHR^6$; $-N(CN)R^6$; 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 아미노, C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 디알킬아미노, 포밀, C_1-C_3 알콕시카르보닐, 카르복실, C_1-C_3 알카노일, C_1-C_3 알킬티오, C_1-C_3 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된 탄소원자 6 내지 12개의 아릴; 또는 S, O 및 N 중에서 선택되는 헤테로원자 1 내지 4개를 보유하고 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 하이드록시, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 아미노, C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 디알킬아미노, 포밀, C_1-C_3 알콕시카르보닐, 카르복실, C_1-C_3 알카노일, C_1-C_3 알킬티오, C_1-C_3 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤족시, 푸릴 및 사이클로프로필 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 경우에 따라 치환된 환 원자 5 내지 10개의 헤테로아릴이며;

R^6 은 C_1-C_3 알킬이고;

R^7 은 C_1-C_3 알킬이고;

A는 이탈기이다.

청구항 74.

제73항에 있어서, 이탈기 A가 F이고 Y가 O인 방법.

청구항 75.

제73항 또는 제74항에 있어서, 강염기가 알칼리 금속 수산화물, 알칼리 금속 탄산염 및 알칼리 수소화물 중에서 선택되는 방법.

청구항 76.

제73항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 비양성자성 용매가 디메틸설폭사이드 및 디메틸포름아미드 중에서 선택되는 방법.