



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년07월29일
(11) 등록번호 10-1540421
(24) 등록일자 2015년07월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/02 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 401/02 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7019020
(22) 출원일자(국제) 2008년02월24일
심사청구일자 2013년02월14일
(85) 번역문제출일자 2009년09월11일
(65) 공개번호 10-2009-0120483
(43) 공개일자 2009년11월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/054817
(87) 국제공개번호 WO 2008/112408
국제공개일자 2008년09월18일
(30) 우선권주장
12/036,245 2008년02월23일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
US20060111375 A1
US7129252 A
WO2005044302 A1
WO2005063739 A1

(73) 특허권자
어드밴체 라보라토리스, 엘엘씨
미국, 캘리포니아 93021, 무어파크, 스윗 에이,
887 패트리엇 드라이브
(72) 발명자
천 구오칭 폴
미국 캘리포니아 93021 무어파크 블루 럽지 웨이
13687
(74) 대리인
리엔목특허법인

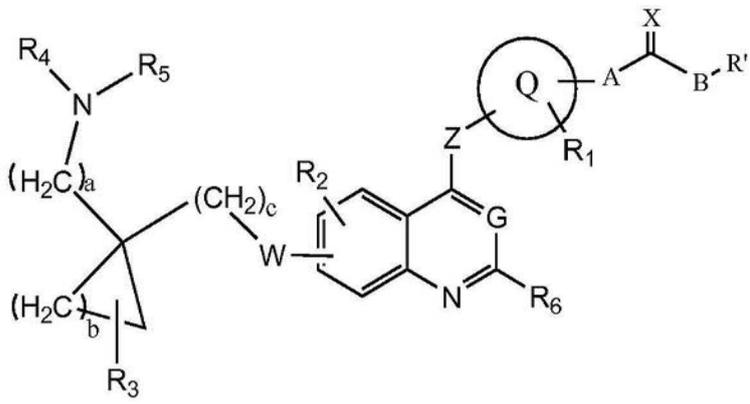
전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 **혈관신생 저해제로서 스피로 치환된 화합물**

(57) 요약

본 발명은 스피로(테트라카르본)로 치환된 화학식 I의 화합물, 그의 제조 방법, 활성 성분으로 그를 포함하는 약학적 조성물, 단백질 티로신 키나제와 관련된 암과 같은, 혈관신생과 관련된 질병 상태의 치료 방법, 인간과 같은 온혈 동물에서 티로신 키나제를 감소시키는 효과 저해의 생성에 사용되는 약제로써 그의 용도에 관한 것이다.



(I)

(30) 우선권주장

60/894,693 2007년03월14일 미국(US)

60/941,699 2007년06월04일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

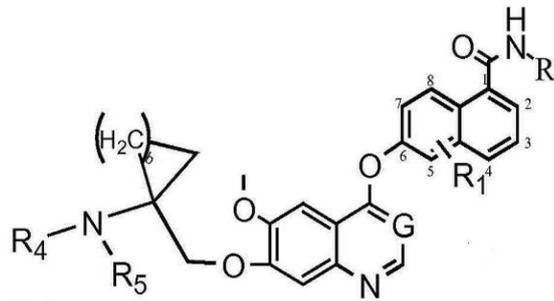
삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

하기 화학식 IV로 표시되는 화합물로서,



화학식 IV

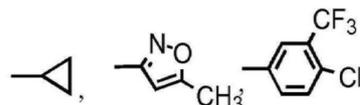
상기 R₁은 H 또는 5-F로부터 선택되고;

상기 R₄는 H 또는 CH₃이며;

상기 R₅는 H, CH₃, CH₃CO-, Bz₁₀CO- 또는 t-BuOCO-기로부터 선택되고;

상기 b는 1, 2 또는 3으로부터 선택되며;

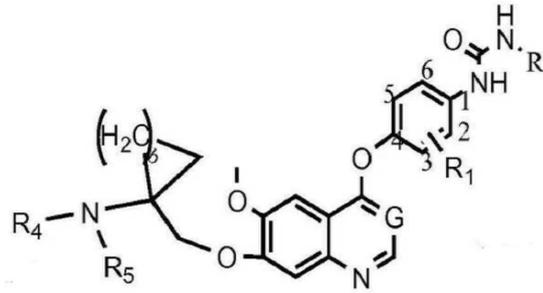
상기 G는 CH 또는 N이고;



상기 R'는 H, CH₃, , , 으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

하기 화학식 V로 표시되는 화합물로서,



화학식 V

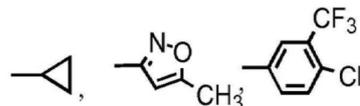
상기 R₁은 H, 3-F 또는 2-Cl로부터 선택되고;

상기 R₄는 H 또는 CH₃이며;

상기 R₅는 H, CH₃, CH₃CO-, Bz1OCO- 또는 t-BuOCO-기로부터 선택되고;

상기 b는 1, 2 또는 3으로부터 선택되며;

상기 G는 CH 또는 N이고;

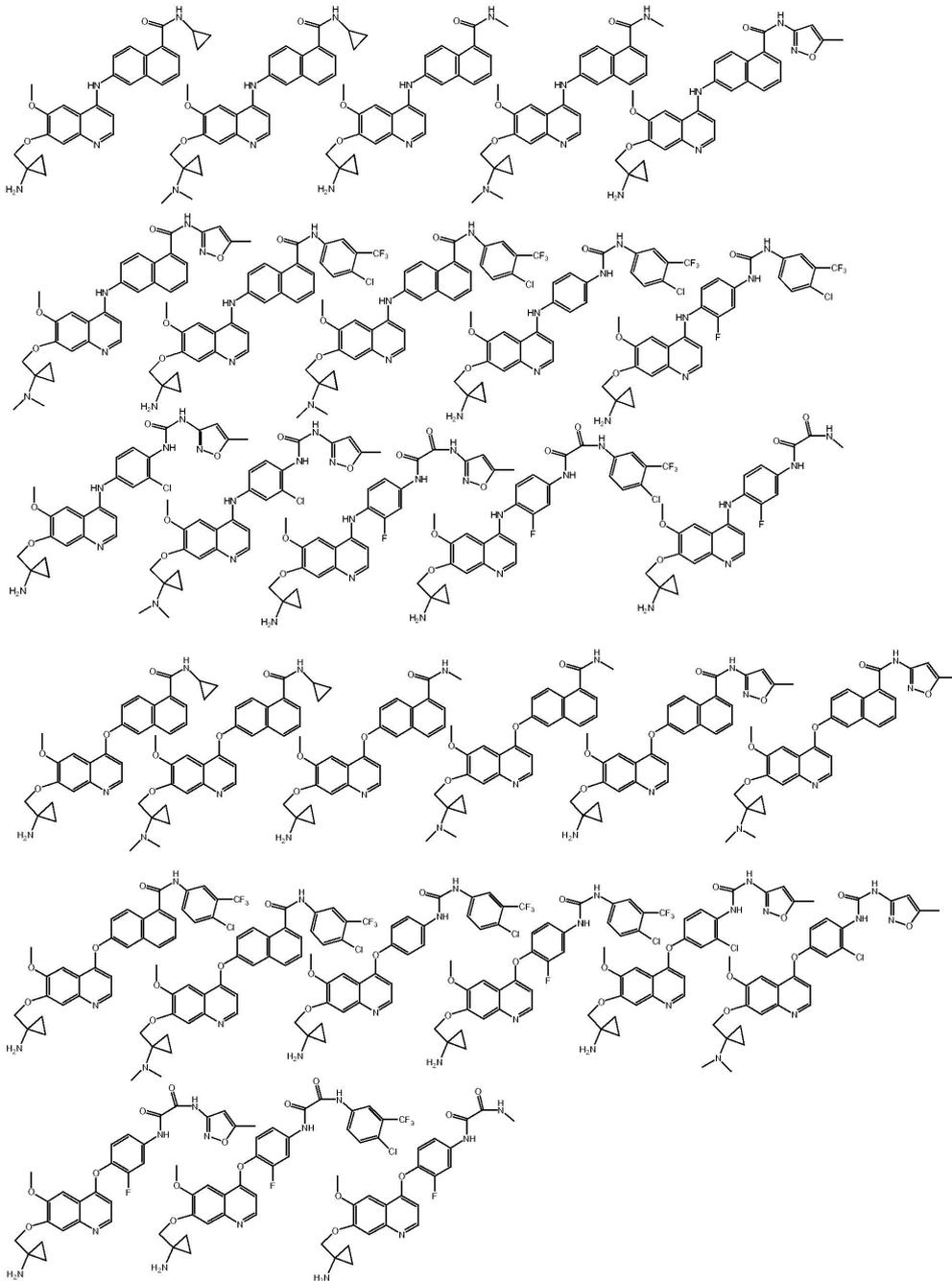


상기 R'는 H, CH₃,

으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 9

하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

벤질 1-((6-메톡시-4-(5-(메틸카르바모일)나프탈렌-2-일옥시)퀴놀린-7-일옥시)메틸)시클로-프로필카르바메이트

벤질 1-((4-(5-(시클로프로필카르바모일)나프탈렌-2-일옥시)-6-메톡시퀴놀린-7-일옥시)메틸)-시클로프로필카르바메이트

6-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-메틸-1-나프트아미드

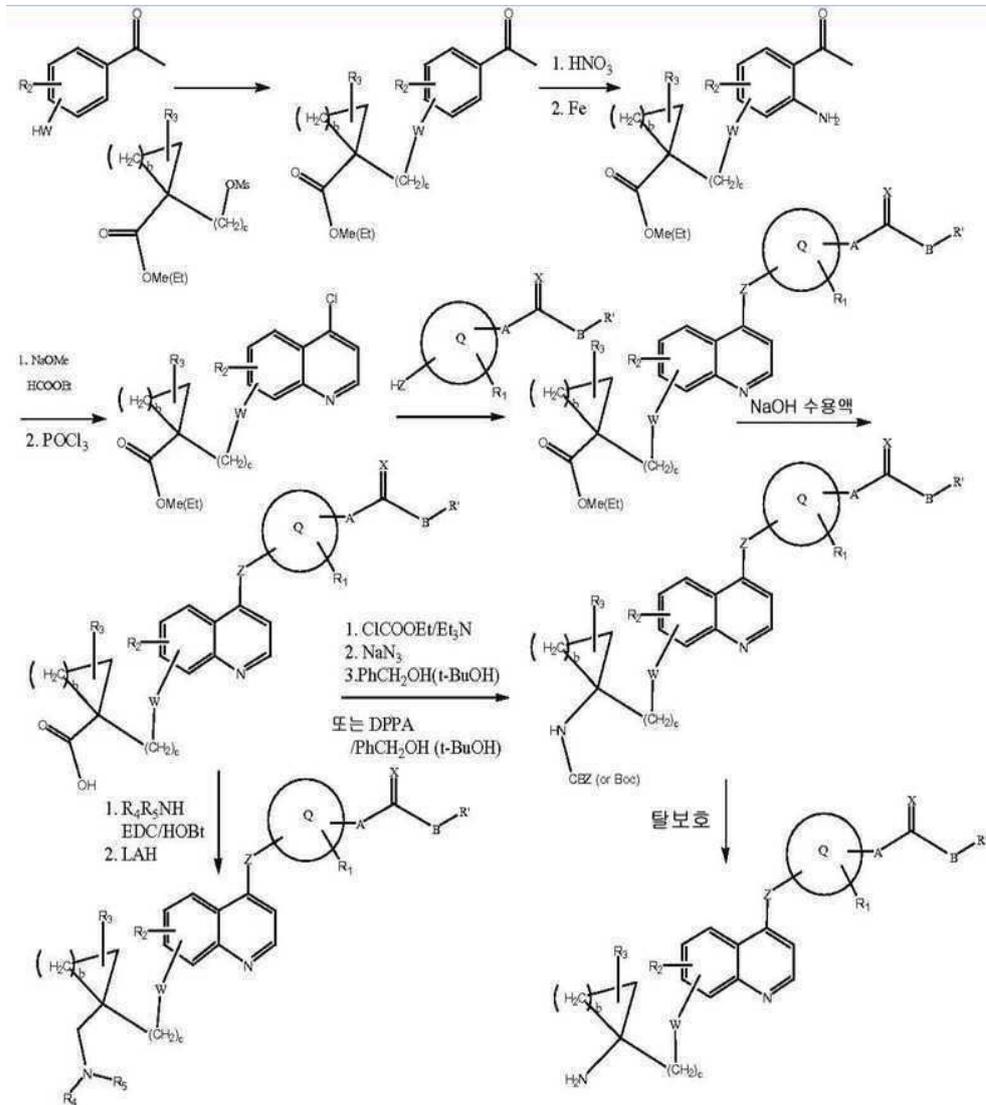
6-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-메틸-1-나프트아미드

- 6-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-시클로프로필-1-나프트아미드
- N-시클로프로필-6-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-1-나프트아미드
- 6-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)-1-나프트아미드
- 6-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)-1-나프트아미드
- 6-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-(3-메틸이소옥사졸-5-일)-1-나프트아미드
- 6-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-(3-메틸이소옥사졸-5-일)-1-나프트아미드
- 6-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)-페닐)-1-나프트아미드
- N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-1-나프트아미드
- 6-(7-((1-(시클로프로필메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-메틸-1-나프트아미드
- 6-(7-((1-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-메틸-1-나프트아미드
- N-시클로프로필-6-(7-((1-(시클로프로필메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-1-나프트아미드
- N-시클로프로필-6-(7-((1-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-1-나프트아미드
- N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(7-((1-(시클로프로필메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-1-나프트아미드
- N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(7-((1-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)시클로프로필)-메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-1-나프트아미드
- 6-(7-((1-(시클로프로필메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)-1-나프트아미드
- 6-(7-((1-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)-1-나프트아미드
- 1-(4-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아
- 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-3-플루오로페닐)우레아
- 1-(4-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(5-메틸이소옥사졸-3-일)우레아
- 1-(4-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(5-메틸이소옥사졸-3-일)우레아
- 1-(4-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-2-클로로페닐)-3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아
- 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-클로로-4-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)페닐)우레아
- 1-(4-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-2-클로로페닐)-3-(5-메틸이소옥사졸-3-일)우레아

1-(2-클로로-4-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)페닐)-3-(5-메틸이소옥사졸-3-일)우레아.

청구항 10

하기 화학적 방법을 사용하여 표시되는, 제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물을 생산하는 방법:



청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 출원은, 2007년 3월 14일에 출원된 미국 가출원 번호 60/894,693 및 2007년 6월 4일에 출원된 미국 가출원 번호 60/941,699의 우선권 주장에 의한 출원이다.

[0002] 본 발명은 스피로(spiro)(테트라카르본)로 치환된 화합물, 그의 제조 방법, 활성 성분으로 그를 포함하는 약학적 조성물, 단백질 티로신 키나제와 관련된 암과 같은, 혈관신생과 관련된 질병 상태의 치료 방법, 인간과 같은 온혈 동물에서 티로신 키나제를 감소시키는 효과(tyrosine kinase reducing effects) 저해의 생성에 사용되는 약제로써 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 수용체 티로신 키나제는 세포막에 걸쳐있는 큰 효소이며, 성장 인자에 대한 세포의 결합 도메인, 막투과 도메인 및 키나제로 기능을 하여, 단백질 내의 특이적인 티로신 잔기를 인산화시킴으로써 세포 증식에 영향을 미치는 세포내 부분을 가진다. 티로신 키나제는 성장 인자 수용체 (예를 들어, EGFR, PDGFR, FGFR 및 erbB2) 또는 비-수용체 (예를 들어, c-src 및 bcr-abl) 키나제로 분류될 수 있다. 이러한 키나제는 유방암, 대장암, 직장암 또는 위암과 같은 위장관암, 백혈병 및 난소암, 기관지암 또는 췌장암과 같은 일반적인 인간의 암에서 비정상적으로 발현될 수 있다. 비정상적인 erbB2 활성은 유방암, 난소암, 비소세포폐암, 췌장암, 위암 및 대장암에 관련되어 왔다.

[0004] 정상적인 혈관신생은 배발생, 상처 치유 및 여성 생식 기능의 여러 가지 요소를 포함한 다양한 과정에서 중요한 역할을 한다. 원하지 않는 또는 병에 의한 혈관신생은 당뇨병성 망막증, 건선, 암, 류마티스 관절염, 죽종(atheroma)을 포함한 질병 상태와 관련이 있다. 종양 혈관신생, 새로운 혈관의 형성 및 그의 투과성은 (종양-유래) 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)에 의해 주로 조절되며, VEGF-R1 (Flt-1); 및 VEGF-R2 (KDR, Flk-1)의 2 이상의 서로 다른 수용체를 통해 작용한다. 상기 VEGF KDR 수용체는 혈관 내피 세포에 대해 매우 특이적이다 (Endocr. Rev. 1992, 13, 18; FASEB J. 1999, 13, 9).

[0005] 많은 인간 종양, 특히 신경교종 및 암종은 VEGF 및 그의 수용체를 높은 수준으로 발현시킨다. 이는 종양 세포에 의해 분비되는 VEGF가 국소 분비(paracrine) 방법으로 모세 혈관의 성장 및 종양 내피의 증식을 증진시키고 향상된 혈액의 공급을 통해, 종양의 성장을 가속시킨다는 가설을 야기하였다. 인 비보에서 종양 혈관신생 요소로써 VEGF 역할의 직접적인 증거는 VEGF 발현 또는 VEGF 활성이 저해되는 연구에서 나타난다. 이는 항-VEGF 항체, 신호 전달을 저해하는 우성-음성 VEGFR-2 돌연변이체 및 안티센스-VEGF RNA 기법에 의해 달성되었다. 상기 모든 접근기법은 저해된 종양 혈관신생의 결과로써 인 비보에서 신경교종 세포주 또는 기타 종양 세포주의 성장이 감소하도록 하였다.

[0006] 종양에 대한 혈관신생 저해제의 활성에서 3가지 주요 기작이 중요한 역할을 한다: 1) 세포 사멸과 증식 사이에 달성되는 평형으로 인해 종양의 순(net) 성장이 일어나지 않는 결과를 야기하는 혈관, 특히 모세 혈관의 혈관 휴면 종양으로의 성장 저해, 2) 종양으로 및 종양으로부터 혈액 흐름의 부재로 인한 종양 세포의 이전 방지; 및 3) 일반적으로 혈관을 배열하는 내피 세포에 의해 주변의 조직에 영향을 미치는 국소 분비 성장-자극 효과의 회피로 인한, 내피 세포 증식의 저해.

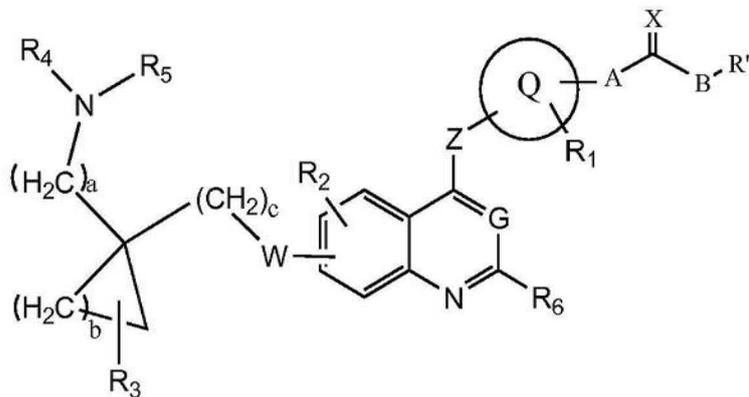
[0007] 본 발명은 암, 당뇨, 건선, 류마티스 관절염, 카포시 육종, 혈관종, 급성 및 만성 신병증, 죽종, 동맥 재협착, 자가면역질환, 급성 염증, 과도한 상처형성(scarformation) 및 유착, 림프부종, 자궁내막증, 기능성 자궁 출혈 및 망막 혈관 증식에 의한 안구 질환과 같은 혈관신생 및/또는 증가된 혈관 투과성과 관련된 질병 상태의 치료에서 가치있는 특성인, VEGF의 효과를 놀랍게도 저해하는 화합물의 발견에 기초한다.

[0008] 이하 기재되는, 스피로 치환된 화학식 I의 화합물은 유리한 약리적 성질을 가지며, VEGFr, EGFr, c-kit, PDGF, FGF, SRC 등과 같은 단백질 티로신 키나제의 활성을 저해하는 새로운 종류의 화합물로 발견되었다. 상기 화합물은 또한 단백질 티로신 키나제의 비가역적인 저해제이다.

[0009] 본 발명의 화합물과 구조적으로 유사한 화합물의 예는 하기 문헌에 개시되어 있다: WO9717329, WO9722596, WO0047212, WO2002032872, WO2004018430, WO2005073224, WO2005080377, WO2005097134, WO2005097137, WO2005114219, WO2005070891, WO05021553, WO2005063739.

발명의 상세한 설명

[0010] 본 발명은 스피로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로,



[0011]
[0012] 화학식 I

- [0013] 상기 화학식 I에서, 상기 A는 직접 결합 또는 -N(R')-기로부터 선택되고;
- [0014] 상기 B는 직접 결합, O, -N(R')-, -C(=X)-, -C(=X)N(R')-, 저급 알킬레닐-C(=X)- 또는 저급 알킬레닐-C(=X)N(R')-기로부터 선택되며;
- [0015] 상기 X는 O 또는 S로부터 선택되고;
- [0016] 상기 R'는 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시알콕시, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아미노, 알킬아미노, 알콕시아미노, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 저급 아릴, 헤테로시클릴 또는 저급 헤테로시클릴기로부터 선택되며;
- [0017] 상기 R1, R2 및 R3는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시알콕시, 저급 알케닐, 또는 저급 알키닐기로부터 선택되고;
- [0018] 상기 R4 및 R5는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시알콕시, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알킬-OC(=O)-, 아릴-OC(=O)-, 아릴 저급 알킬레닐-OC(=O)-, 저급 알킬-C(=O)-, 아릴-C(=O)-, 아릴 저급 알킬레닐-C(=O)-, 저급 알킬-SO2-, 아릴-SO2-, 아릴 저급 알킬레닐-SO2-, 저급 알킬-C(=O)-, 아릴-C(=O)-, 아릴 저급 알킬레닐-C(=O)-, 저급 알킬-N(R)C(=O)-, 아릴-N(R)C(=O)-, 또는 아릴 저급 알킬레닐-N(R)C(=O)-기로부터 선택되고; R4 및 R5는 함께 연결되어 그와 결합되어 있는 질소와 함께 3-8 원 포화 또는 불포화 고리를 형성하며;
- [0019] 상기 R6는 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬기로부터 선택되고;
- [0020] 상기 W 및 Z는 각각 독립적으로 O, S, N-R 또는 CH-R로부터 선택되며;
- [0021] 상기 G는 C-R, C-(CN) 또는 N으로부터 선택되고;
- [0022] 상기 a 및 c는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되며;
- [0023] 상기 b는 1, 2, 3, 4 또는 5로부터 선택되고;
- [0024] 상기 고리 Q는 5 내지 13-원 모노시클, 비시클 또는 트리시클 모이어티로, 상기 모이어티는 포화 또는 불포화일 수 있고, 방향족 또는 비-방향족일 수 있으며, 선택적으로 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 포함한다.
- [0025] 본 발명은 단백질 티로신 키나제를 저해할 수 있는 신규한 화합물, 그를 필요로 하는 포유동물에서 과도한 또는 부적절한 혈관신생에 의하여 야기되는 종양 또는 증식 또는 만성 염증 또는 혈관신생 질병의 치료에서 혈관신생의 저해를 위한 이들 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0026] 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염에서,
- [0027] 상기 A는 직접 결합 또는 -N(R')-기로부터 선택되고; 바람직하게는 직접 결합 또는 -NH-기이며;

- [0028] 상기 B는 직접 결합, O, -N(R')-, -C(=X)-, -C(=X)N(R')-, 저급 알킬레닐-C(=X)- 또는 저급 알킬레닐-C(=X)N(R')-기로부터 선택되고; 바람직하게는 -NH-, -C(=O)-, 또는 -C(=O)NH-기이며;
- [0029] 상기 X는 O 또는 S로부터 선택되고; 바람직하게는 O이며;
- [0030] 상기 R'는 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시알콕시, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아미노, 알킬아미노, 알콕시아미노, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 저급 알킬 아릴, 저급 알킬 헤테로시클릴 또는 저급 헤테로시클릴기로부터 선택되고; 바람직하게는 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬, 아릴, 저급 아릴, 헤테로시클릴 또는 저급 헤테로시클릴기로부터 선택되며;
- [0031] 상기 R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시알콕시, 저급 알케닐, 또는 저급 알키닐기로부터 선택되고; 바람직하게는 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시알콕시기로부터 선택되며;
- [0032] 상기 R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시알콕시, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알킬-OC(=O)-, 아릴-OC(=O)-, 아릴 저급 알킬레닐-OC(=O)-, 저급 알킬-C(=O)-, 아릴-C(=O)-, 아릴 저급 알킬레닐-C(=O)-, 저급 알킬-SO₂-, 아릴-SO₂-, 아릴 저급 알킬레닐-SO₂-, 저급 알킬-C(=O)-, 아릴-C(=O)-, 아릴 저급 알킬레닐-C(=O)-, 저급 알킬-N(R)C(=O)-, 아릴-N(R)C(=O)-, 또는 아릴 저급 알킬레닐-N(R)C(=O)-기로부터 선택되고; 바람직하게는 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알콕시, t-부틸-OC(=O)-, 벤질-OC(=O)- 또는 CH₂C(=O)-로부터 선택되며; R₄ 및 R₅는 함께 연결되어 그와 결합되어 있는 질소와 함께 3-8원 포화 또는 불포화 고리를 형성하고; 바람직하게는 R₄ 및 R₅는 그와 결합되어 있는 질소와 함께 4-6원 고리를 형성하며;
- [0033] 상기 R₆는 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬기로부터 선택되고; 바람직하게는 H이며;
- [0034] 상기 W 및 Z는 각각 독립적으로 O, S, N-R 또는 CH-R기로부터 선택되고; 바람직하게는 W 및 Z는 O 또는 N-R기로부터 선택되며;
- [0035] 상기 G는 C-R, C-(CN) 또는 N으로부터 선택되고; 바람직하게는 C-R 또는 N이며;
- [0036] 상기 a 및 c는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되고; 바람직하게는 0, 1 또는 2이며;
- [0037] 상기 b는 1, 2, 3, 4 또는 5로부터 선택되고; 바람직하게는 1, 2 또는 3이며;
- [0038] 상기 고리 Q는 5 내지 13-원 모노시클, 비시클 또는 트리시클 모이어티로, 상기 모이어티는 포화 또는 불포화일 수 있고, 방향족 또는 비-방향족일 수 있으며, 선택적으로 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 포함하고; 바람직하게는 고리 Q는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 헤테로원자를 포함하는 아릴 또는 9-10-원 헤테로방향족 비시클 모이어티이다.
- [0039] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "할로젠"은, 달리 표시되지 않는 한, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요도를 포함한다. 예를 들면, 플루오로 및 클로로이다.
- [0040] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "할로젠노-저급 알킬"은, 달리 표시되지 않는 한, 트리플루오로메틸과 같은, 1 내지 6개의 할로젠으로 치환된 알킬을 포함한다.
- [0041] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "저급 알킬"은, 달리 표시되지 않는 한, 직쇄 또는 분지쇄 모이어티를 갖는 1 내지 6개의 포화된 1가의 탄화수소 라디칼을 포함하며, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 섹스-부틸, 테르트-부틸 등을 포함하나, 이에 한정하지 않는다.
- [0042] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "저급 알케닐"은, 달리 표시되지 않는 한, -CH₂-CH=CH₂와 같이 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는, 상기 정의된 바와 같은, 저급 알킬기를 포함한다.
- [0043] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "저급 알키닐"은, 달리 표시되지 않는 한, -CH₂-C≡CH 와 같이 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는, 상기 정의된 바와 같은, 저급 알킬기를 포함한다.
- [0044] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "저급 알콕시"는, 달리 표시되지 않는 한, 메톡시 및 에톡시와 같은 -O- 저급 알킬기를 포함하고, 상기 저급 알킬은 상기 정의된 바와 같다.

- [0045] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "저급 알콕시알콕시"는, 달리 표시되지 않는 한, $-OCH_2CH_2OCH_3$ 와 같은 $-O-$ 저급 알킬- $O-$ 저급 알킬기를 포함하고, 상기 저급 알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0046] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "저급 알킬레닐"은, 달리 표시되지 않는 한, 1 내지 6개의 포화 $-CH_2-$ 라디칼을 포함한다.
- [0047] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노"는, 달리 표시되지 않는 한, 메틸아민 및 디메틸아민과 같은 $-NH_2$ 기, $-NH-$ 저급 알킬기, 또는 $-N(\text{저급 알킬})_2$ 기를 포함하고, 상기 저급 알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0048] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "알키아미노"는, 달리 표시되지 않는 한, $-CH_2CH_2NHCH_3$ 와 같은 $-$ 저급 알킬- NH_2 기, $-$ 저급 알킬- $NH-$ 저급 알킬기, 또는 $-$ 저급 알킬- $N(\text{저급 알킬})_2$ 기를 포함하고, 상기 저급 알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0049] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "알콕시아미노"는, 달리 표시되지 않는 한, $-OCH_2CH_2NHCH_3$ 과 같은 $-O-$ 저급 알킬- NH_2 기, $-O-$ 저급 알킬- $NH-$ 저급 알킬기, 또는 $-O-$ 저급 알킬- $N(\text{저급 알킬})_2$ 기를 포함하고, 상기 저급 알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0050] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은, 달리 표시되지 않는 한, 페닐 또는 나프틸, 바람직하게는 페닐과 같은 하나의 수소가 제거된 방향족 탄화수소로부터 유래되고, 비치환이거나 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 시아노, 저급 알킬시아노, 히드록시, 저급 알콕시, 카르복시, 카르복시알킬, 아미노, 카르바모일, 카르바메이트, 우레이도, 머캅토, 술폰, 저급 알킬술폰, 저급 알칸술폰, 술폰아미드로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 유기 라디칼을 포함한다; 아릴은 테트라히드로나프틸과 같은 포화된 또는 부분적으로 포화된 고리와 같은 지방족 고리와 융합된 하나의 방향족 고리를 포함한다.
- [0051] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로시클릴"은, 달리 표시되지 않는 한, 각각의 고리에서 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택되는 4개 이하의 헤테로원자를 적절하게 포함하는 비-방향족, 단일 및 융합된 고리들을 포함하고, 상기 고리들은 비치환이거나 예를 들어, 3개 이하의 치환기에 의해 독립적으로 치환될 수 있다. 각각의 헤테로시클 고리는 적절하게 4 내지 7개, 바람직하게는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 융합된 헤테로시클 고리 시스템은 카르보시클 고리를 포함할 수 있으며, 필요하다면 부분적으로 포화되거나 또는 포화될 수 있는 오직 하나의 헤테로시클 고리를 포함한다. 상기 헤테로시클은 4개 이하, 바람직하게는 1 또는 2개의 O, N 및 S로부터 각각 선택되는 헤테로원자를 포함하는 모노, 비시클 및 트리시클 헤테로방향족 고리 시스템을 포함한다. 각각의 고리는 4 내지 7개, 바람직하게는 5 내지 6개의 고리 원자를 갖는다. 비시클 또는 트리시클 고리 시스템은 카르보시클 고리를 포함할 수 있다. 카르보시클 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 아릴 고리를 포함한다. 헤테로시클릴기의 예는 아제티딘, 피롤리딘, 피롤리디온, 피페리딘, 피페리디논, 피페라진, 모르폴린, 옥세탄, 테트라히드로퓨란, 테트라히드로피란, 이미다졸리딘, 피라졸리딘 및 히단토인, 피롤, 인돌, 피라졸, 인다졸, 트리azol, 벤조트리azol, 이미다azol, 벤조이미다azol, 티오펜, 벤조티오펜, 티오졸, 벤조티오졸, 퓨란, 벤조퓨란, 옥사졸, 벤즈옥사졸, 이소옥사졸, 테트라azol, 피리딘, 피리미딘, 트리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 인돌린, 인돌리논, 벤조테트라히드로퓨란, 테트라히드로퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 메틸렌-디옥시페닐을 포함하나, 이에 한정하지 않는다. 상기 헤테로시클 및 헤테로시클 고리는 선택적으로 치환될 수 있으며 치환기는 아릴에 대한 치환기로서 상기 정의된 기로부터 선택된다.
- [0052] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "시클로알킬"은, 달리 표시되지 않는 한, 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는 시클로 라디칼을 포함하고, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 포함하나, 이에 한정하지 않는다. 상기 시클로알킬기는 하나 이상 선택적으로 치환될 수 있고, 치환기는 아릴에 대한 치환기와 같이 상기 정의된 기로부터 선택되며, 바람직하게는 할로젠, 저급 알킬이다.
- [0053] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "시클로알케닐"은, 달리 표시되지 않는 한, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 상기 정의된 바와 같은, 시클로알킬기를 포함한다.
- [0054] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "저급 알킬아릴"은, 달리 표시되지 않는 한, 상기 저급 알킬 및 아릴이 상기 정의된 바와 같은 $-$ 저급 알킬-아릴기를 포함한다.
- [0055] 여기서 사용된 바와 같이, 용어 "저급 알킬헤테로시클릴"은, 달리 표시되지 않는 한, 저급 알킬 및 헤테로시클릴기가 상기 정의된 바와 같은 $-$ 저급 알킬-헤테로시클릴기를 포함한다.

[0056] Rewcastle, GW, J. Med. Chem. 1996, 39, 918-928 및 Edwards M, International Biotechnology Lab 5 (3), 19-25, 1987. Oncogene, 1990, 5 : 519-524. The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L. A. King 1992. Sambrook et al, 1989, Molecular cloning-A Laboratory Manual, 2nd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press. O'Reilly et al, 1992, Baculovirus Expression Vectors-A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, New York에 기재된 바에 따라 여러 인 비트로 티로신 키나제 저해 활성을 측정할 수 있다.

[0057] 수용체 티로신 키나제는 Carpenter et al., J. Biol. Chem., 1979, 254, 4884, Cohen et al., J. Biol. Chem., 1982, 257, 1523 및 Braun et al., J. Biol. Chem., 1984, 259, 2051에 개시된 것과 유사한 A-431 세포로부터 부분적으로 정제된 형태로 생성할 수 있다. 이들 실험의 일부는 스크리닝을 위해 Millipore Upstate Ltd와 약정을 할 수 있다.

[0058] 실시예에 열거된 화합물은 다양한 수용체 티로신 키나제에 대해 서브-나노몰 내지 마이크로몰 저해 활성의 IC50 범위를 갖는다. 예를 들면 다음과 같다:

[0059]

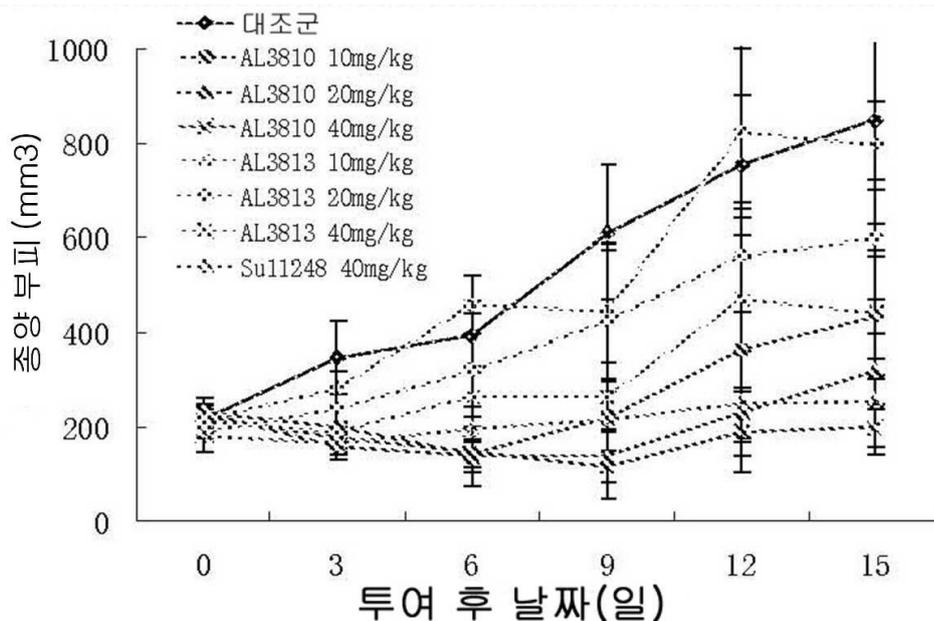
화합물	키나제	IC50(nM)
AL3810	cKit(h)	234
AL3810	c-RAF(h)	293
AL3810	Flt1(h)	4
AL3810	Flt4(h)	2
AL3810	KDR(h)	15
AL3810	PDGFR α (h)	219

[0060] 동물 항종양 활성 테스트는 다음과 같이 수행될 수 있다:

[0061] 상기 화합물을 트윈 80 및 0.5% CMC와 현탁물로서 혼합하였다. 자성 누드 마우스(17-19 g)를 사용하였다. 인간 LOVO 대장암 (또는 마우스 HAC 간암)의 복수(ascitic fluid)를 0.9%의 NaCl 용액 (1:4)으로 희석하고, 0.2 ml을 각각의 마우스에 피하 주입하였다. 상기 모든 동물(n = 12)을 임의로 실험군과 대조군으로 동등하게 나누었다. 실험군은 18일 동안 종양의 주입 후 2일 후부터 하루에 한번 0.5-500 mg/Kg의 투여량으로 약물을 구강 투여하였다. 상기 동물은 21일째에 희생시키고 각각의 종양을 추출하여 양 집단의 무게를 측정한다. 다음, 항종양 활성에 대한 백분율 차이를 계산하였다.

[0062] 다음은 동물 모델에서 SU11248 및 넥사바르(Nexavar)에 비해 우수한 효과를 나타내는 일부 활성을 나타낸다:

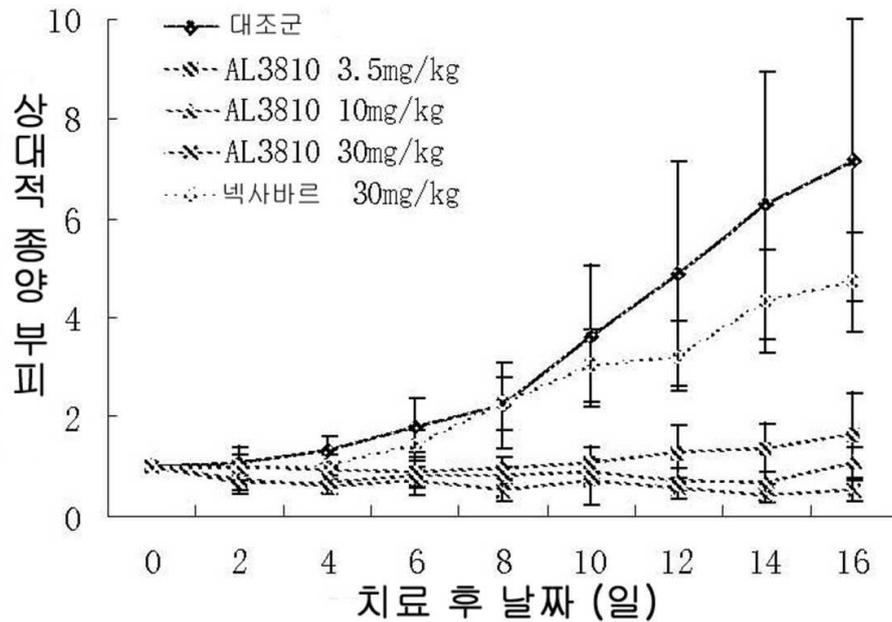
[0063] 인간 대장암 HT29 이종 이식 결과



[0064]

[0065]

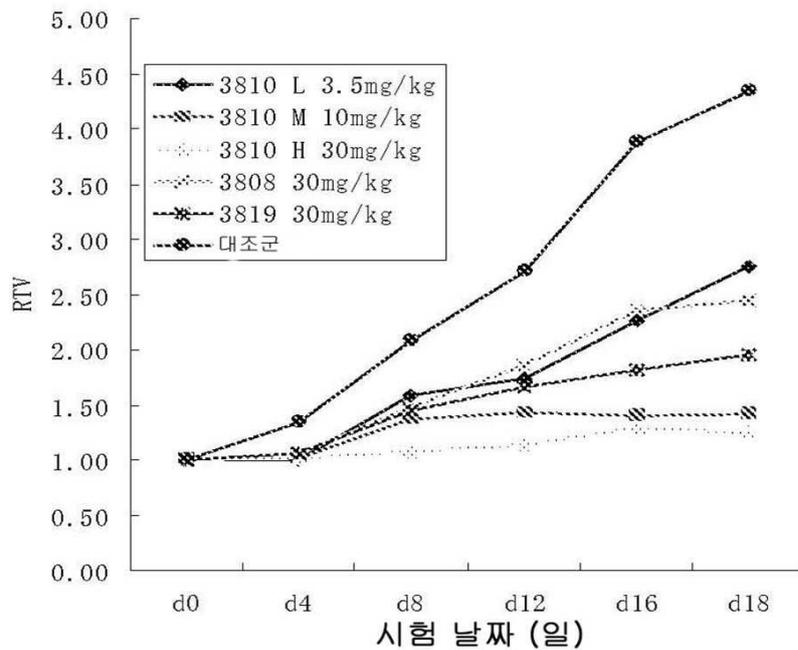
인간 간암 Bel-7402 이종 이식 결과



[0066]

[0067]

인간 유방암 MDA-MB-435 이종 이식에 대한 AL3810의 효과



[0068]

[0069]

본 발명의 화합물은 대상에서 암을 치료하는 방법에 사용될 수 있으며, 상기 방법은 상기 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0070]

본 발명의 화합물은 대상에서 혈관신생을 치료하는 방법에 사용될 수 있으며, 상기 방법은 상기 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0071]

화학식 I의 화합물은 단독 또는 하나 이상의 다른 치료제와 조합되어 투여될 수 있으며, 가능한 조합 치료요법은 고정 조합(fixed combination) 또는 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 치료제의 투여는 교대로(staggered) 이루어지거나 서로 독립적으로 이루어지는 것, 또는 고정 조합 및 하나 이상의 다른 치료제의 조합 투여의 형태를 취할 수 있다.

[0072]

화학식 I의 화합물은 따로(besides) 또는 부가하여(in addition) 투여될 수 있으며, 특히, 화학치료요법, 방사

선치료요법, 외과적 수술(surgical intervention), 또는 이들의 조합과 조합된 종양 치료를 위해 투여될 수 있다. 상기 기재된 바와 같은, 다른 치료 전략의 관계에서 보조 치료요법(adjvant therapy)과 같이, 장기 치료요법으로도 동등하게 가능하다. 기타 가능한 치료는 종양의 퇴화 후 환자의 상태를 유지하기 위한 치료요법, 또는 심지어 예를 들어 위험에 처한 환자들에서와 같은 화학적 예방 치료요법이다.

[0073] 본 발명에 따른 화합물은 인간의 치료(management)에 적용될 뿐만 아니라, 예를 들어, 상업적으로 유용한 동물과 같은 기타 온혈 동물의 치료에도 적용될 수 있다. 이러한 화합물은 또한 상기 기재된 테스트 시스템으로 다른 화합물과 비교하기 위한 참조 표준으로서 사용될 수 있다.

[0074] 염은 특히 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염이다. 적절한 약학적으로 허용가능한 염은 당업자에게 명백하며, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 또는 인산과 같은 무기산; 및 예를 들어, 숙신산, 말레산, 아세트산, 푸말산, 시트르산, 타르타르산, 벤조산, p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산 또는 나프탈렌술폰산과 같은 유기산과 형성된 산 부가 염과 같은, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19에 개시된 바를 포함한다. 다른 염들이 예를 들어 화학식 (I)의 화합물의 분리 또는 정제에 사용될 수 있으며, 이는 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0075] 본 발명의 화합물은 결정 또는 비-결정 형태일 수 있으며, 결정인 경우, 선택적으로 수화 또는 용매화될 수 있다. 본 발명은 화학량적인 수화물 및 다양한 양의 물을 포함하는 화합물 또한 본 발명의 범위 내에 포함한다.

[0076] 본 발명은 에난티오머 및 그의 혼합물, 예를 들면, 라세미체를 포함하는 화학식 (I)의 화합물의 입체이성질체 및 기하이성질체를 포함하는 모든 이성질체 형태로 확장된다. 서로 다른 이성질체 형태는 통상적인 방법에 의해 서로 분리되거나 또는 분할될 수 있으며, 또는 임의의 주어진 이성질체는 통상적인 합성 방법 또는 입체특이성 또는 비대칭 합성에 의해 생성될 수 있다.

[0077] 당업자는 약학적으로 허용가능한 비-독성의 화학식 I에 의해 포함되는 화합물의 전구 약물을 제조하는데 적용될 수 있는 다양한 합성 방법론을 인지할 수 있을 것이다. 당업자는 물, 에탄올, 미네랄 오일, 식물성 오일, 및 디메틸술폰과 같은 본 발명의 화합물의 용매화물을 제조하는데 사용될 수 있는 다양한 종류의 약학적으로 허용가능한 비-독성의 용매를 인지할 수 있을 것이다.

[0078] 상기 일반식 I의 화합물은 통상적인 비-독성의 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 및 비히클을 포함하는 용량 단위 제제로 경구 투여, 국부 투여, 비경구 투여, 흡입 또는 분무에 의한 투여 또는 향문 투여될 수 있다. 알약, 캡슐, 엘릭시르(elixir), 시럽, 로젠지(lozenge), 트로키(troche) 등의 형태의 경구 투여가 특히 바람직하다. 여기서 사용된 바와 같이, 용어 비경구(parenteral)는 피하 주사, 피내, 혈관 내 (예를 들면, 정맥 내), 근육내, 척수, 수강내(intrathecal) 주사 등의 주사 또는 주입 기법을 포함한다. 또한, 일반식 I의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 제제를 제공한다. 하나 이상의 일반식 I의 화합물은 하나 이상의 비-독성의 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 희석제 및/또는 보조제 및 원하는 경우 기타 활성 성분과 연합되어 존재할 수 있다. 상기 일반식 I의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 적절한 예를 들어, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁제, 분산 가능한 분말(disposable powder) 또는 과립화제, 유제(emulsion), 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르와 같은 경구 사용에 적절한 형태일 수 있다.

[0079] 경구용으로 사용되는 조성물은 약학적 조성물의 제조에 대한 당업계에 기타 알려진 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 약제학적으로 고상하고(elegant) 미감이 향상된(palatable) 조제를 제공하기 위해 감미제, 착향제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제(agent)를 포함할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적절한 비-독성의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 혼합한 활성 성분을 포함한다. 상기 부형제는 예를 들어, 칼슘 카르보네이트, 소듐 카르보네이트, 락토즈, 칼슘 포스페이트 또는 소듐 포스페이트와 같은 불활성 희석제; 예를 들어, 옥수수 전분, 또는 알긴산과 같은 과립화제 및 붕해제; 예를 들어, 전분, 젤라틴 또는 아카시아와 같은 결합제; 및 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크와 같은 윤활제일 수 있다. 정제는 코팅되어 있지 않거나 또는 위장관 분해 및 흡수를 지연시키기 위해 공지된 기법에 의해 코팅되어 오랜 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 적용될 수 있다.

[0080] 경구용 제제는 또한 상기 활성 성분이 예를 들어, 칼슘 카르보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 같은 불활성 고체 희석제와 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로 존재할 수 있으며, 또는 상기 활성 성분이 물 또는 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 같은 오일 매체와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수 있다.

[0081] 수성 현탁제는 수성 현탁제의 제조를 위해 적절한 부형제와 혼합된 활성 물질을 포함한다. 이러한 부형제는 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로오즈, 메틸셀룰로오즈, 히드로프로필메틸셀룰로오즈, 소듐 알지네이트, 폴리비닐피롤

리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검과 같은 현탁제; 분산화제 또는 습윤제는 예를 들어, 렉시틴과 같은 천연 포스파티드 또는 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트와 같은 지방산과 알킬렌 옥시드의 축합물, 또는 예를 들어 헵타데카 에틸렌옥시세타놀과 같은 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합물, 또는 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올리에이트와 같은 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 유래의 부분 에스테르의 축합물, 또는 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트와 같은 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르 축합물일 수 있다. 수성 현탁물은 또한 예를 들어 에틸, 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트와 같은 하나 이상의 보존제, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 착향제 및 수크로즈 또는 사카린과 같은 하나 이상의 감미제를 포함할 수 있다.

[0082] 유성 현탁제는 예를 들어 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일과 같은 식물성 오일, 또는 액체 파라핀과 같은 미네랄 오일 중에 활성 성분을 현탁시켜 제조될 수 있다. 상기 유성 현탁제는 농축제 (thickening agent), 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올과 같은 농축제를 포함할 수 있다. 미감이 향상된 경구 제제를 제공하기 위해 상기 설명한 바와 같은 감미제 및 착향제가 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 아스코르브산과 같은 항-산화제의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0083] 물의 첨가에 의한 수성 현탁물의 제조에 적절한 분산 가능한 분말 및 과립은 분산화제 또는 습윤제, 현탁화제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적절한 분산화제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기 언급된 바와 같이 예시되어 있다. 부가적인 부형제, 예를 들어, 감미제, 착향제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0084] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 물-중-오일 에멀션의 형태일 수 있다. 상기 오일상은 예를 들어, 올리브 오일 또는 아라키스 오일과 같은 식물성 오일, 또는 예를 들어, 액체 파라핀과 같은 미네랄 오일, 또는 그들의 혼합물일 수 있다. 적절한 유제화제는 천연의 검, 예를 들어 아카시아 검 및 트라가칸트 검, 천연의 포스파티드, 예를 들어, 대두, 렉시틴, 및 솔비탄 모노올리에이트와 같은 지방산 및 헥시톨, 무수물 유래의 에스테르 또는 부분적인 에스테르 및 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올리에이트와 같은 상기 부분적인 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합물일 수 있다. 상기 유제는 또한 감미제 및 착향제를 포함할 수 있다.

[0085] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 솔비톨 또는 수크로즈와 함께 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 또한 점화제(demulcent), 보존제 및 착향제 및 착색제를 포함할 수 있다.

[0086] 상기 화합물은 또한 상기 약물의 직장 또는 질내 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 일반 온도에서는 고체이나, 직장 또는 질내 온도에서 액체이므로 직장내 또는 질내에서 용해되어 약물을 방출하도록 하는 적절한 비-자극 부형제와 함께 약물을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0087] 상기 약학적 조성물은 멸균된 주사 가능한 수성 또는 유성(oleaginous) 현탁물의 형태일 수 있다. 상기 현탁물은 상기 언급된 적절한 분산화제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 상기 멸균된 주사 가능한 제제는 또한 비-독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균된 주사 가능한 용액 또는 현탁물, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중의 예는 물, 링거액 및 등장의 소듐 클로라이드 용액이다. 또한, 멸균된 고정유(fixed oil)는 일반적으로 용매 또는 분산매로 사용된다. 이 목적을 위하여 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 저자극성(bland) 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사 가능한 제제(injectables)의 제조에 사용된다.

[0088] 본 발명의 화합물은 또한 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 경피 투여될 수 있다 (예를 들어: Chien: "transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp et al. WO 94/04157 3 Mar 94 참조).

[0089] 일반식 I의 화합물은 멸균된 매질 중에서 비경구적으로 투여될 수 있다. 상기 약물은 사용된 비히클 및 농도에 의존하여, 비히클 중에 현탁되거나 또는 용해될 수 있다. 유리하게, 국소 마취제, 보존제 및 완충제와 같은 보조제가 비히클 중에 용해될 수 있다.

[0090] 비-인간 동물에게 투여하기 위해, 상기 조성물은 또한 동물 사료 또는 음용수에 첨가될 수 있다. 상기 동물이 음식과 함께 조성물의 적당한 양을 섭취하도록 이들 동물 사료 및 음용수 조성물을 제제화하는 것이 편리할 것이다. 또한, 사료 또는 음용수에 첨가하기 위한 프리믹스(premix)로서 상기 조성물을 제공하는 것이 편리할 것이다.

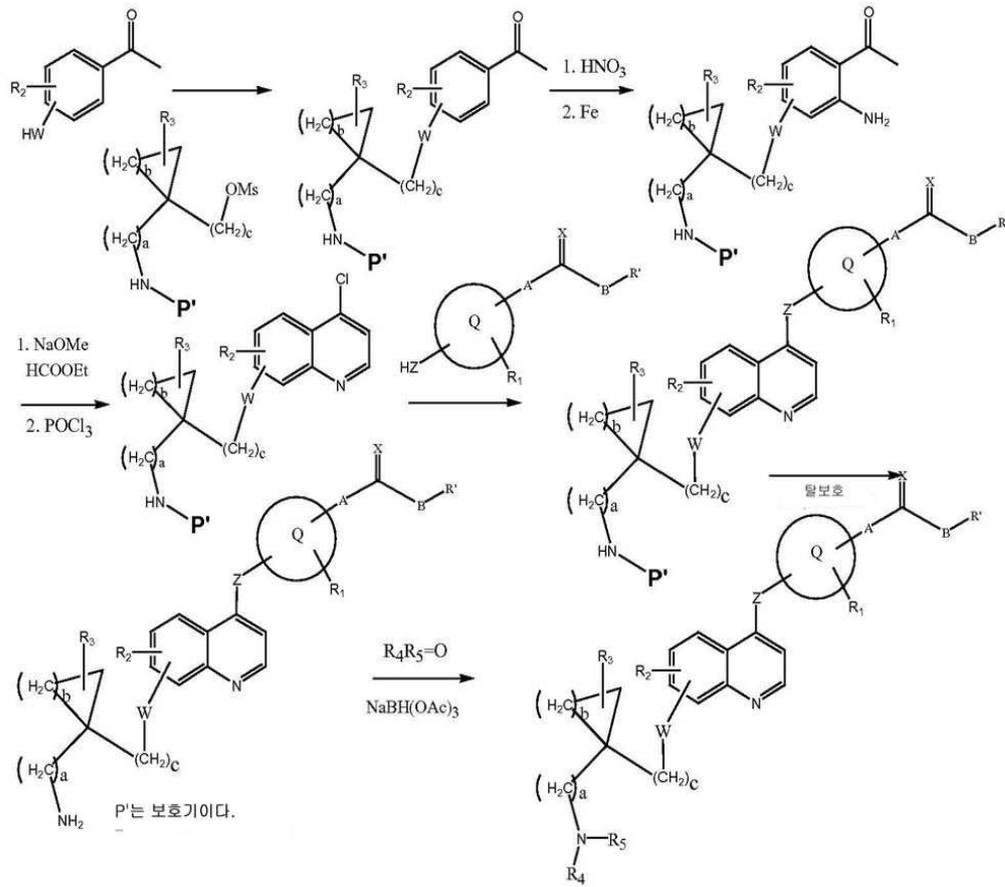
[0091] 화학식 I의 화합물에 대해 여기 개시된 용도의 모든 투여계획(regimen)에 대해, 1일당 경구 투여량 계획은 바람

직하게는 0.01 내지 200 mg/총 체중의 Kg이다. 정맥내, 근육내, 피하 및 비경구 주사를 포함한, 주사 및 주입 기법의 사용에 의한 투여를 위한 1일 용량은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/총 체중의 Kg이다. 직장 1일당 투여량 계획은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/총 체중의 Kg이다. 질 1일당 투여량 계획은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/총 체중의 Kg일 수 있다. 국부 1일당 투여량 계획은 바람직하게는 하루 1 내지 4회 투여되는 0.01 내지 200 mg일 수 있다. 경피 농도는 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/Kg의 1회 용량을 유지하기 위해 요구될 수 있다. 흡입의 경우 1일당 투여량 계획은 바람직하게는 0.01 내지 200 mg/총 체중의 Kg일 수 있다.

- [0092] 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특이적인 투여량 수준은 사용되는 특이적 화합물의 활성, 나이, 체중, 일반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 속도, 약물 조합 및 치료를 받는 특정 질병의 심각성을 포함하는 다양한 요소에 의존한다고 이해된다.
- [0093] 본 발명의 바람직한 화합물은 특정 약리적 특성을 가질 것이다. 이러한 특성은 경구 생체이용률, 낮은 독성, 낮은 혈청 단백질 결합 및 바람직한(desirable) 인 비트로 및 인 비보에서의 반감기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0094] 분석법은 이러한 바람직한 약리적 특성을 예측하는데 사용될 수 있다. 생체이용률을 예측하기 위해 사용되는 분석법은 Caco-2 세포 단층막을 포함하는 인간 내장세포 단층막을 가로지르는 수송을 포함한다. 배양된 간세포에 대한 독성이 화합물의 독성을 예측하는데 사용될 수 있다. 인간에서 화합물의 혈관뇌장벽의 침투는 상기 화합물이 정맥내로 주어진 실험실 동물에서 상기 화합물의 뇌 수준으로부터 예측될 수 있다.
- [0095] 혈청 단백질 결합은 알부민 결합 분석법으로부터 예측될 수 있다. 이러한 분석법은 Oravcova, 등. (Journal of Chromatography B (1996) volume 677, pages 1-27)에 의한 리뷰에 개시되어 있다.
- [0096] 화합물의 반감기는 화합물의 투여의 빈도에 대해 역으로 비례한다. 인 비트로에서 화합물의 반감기는 Kuhnz 및 Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volume 26, pages 1120-1127)에 의해 개시된 바와 같은, 마이크로솜 반감기의 분석법으로부터 예측될 수 있다.
- [0097] 본 발명의 제조법의 대표적인 도해를 도표(scheme) I 내지 도표 VI에 나타내었다. 당업자는 출발 물질이 다양할 수 있으며, 본 발명에 의해 포함되는 화합물을 생산하는데 부가적인 과정이 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0098]

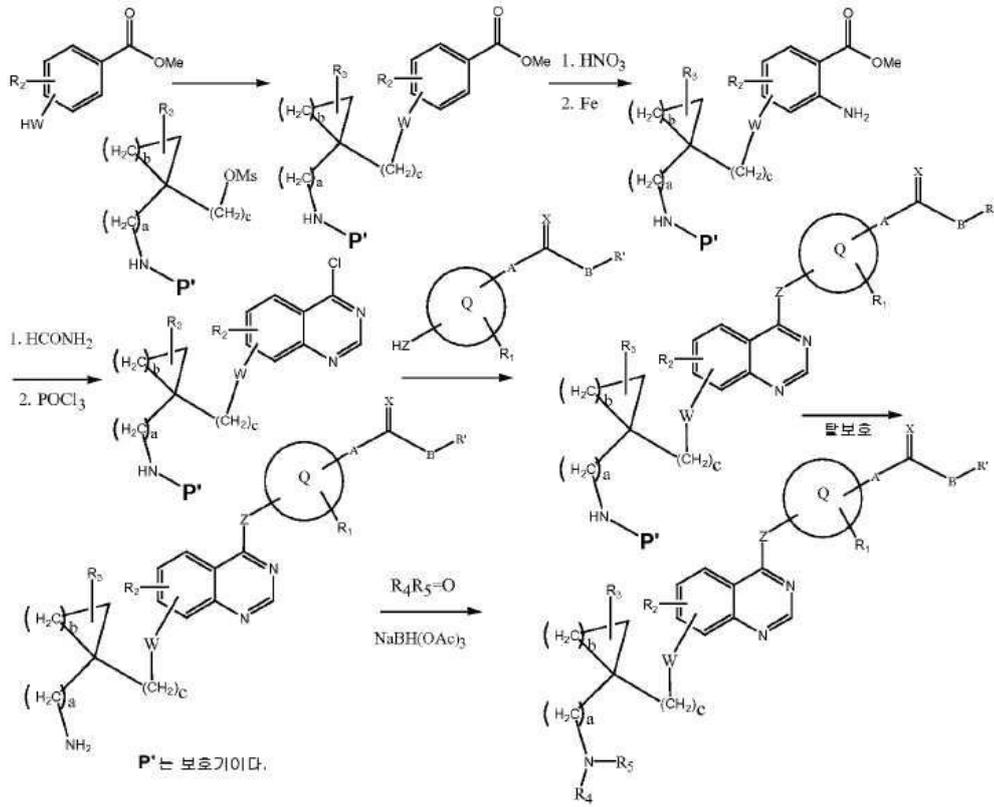
도표 I



[0099]

[0100]

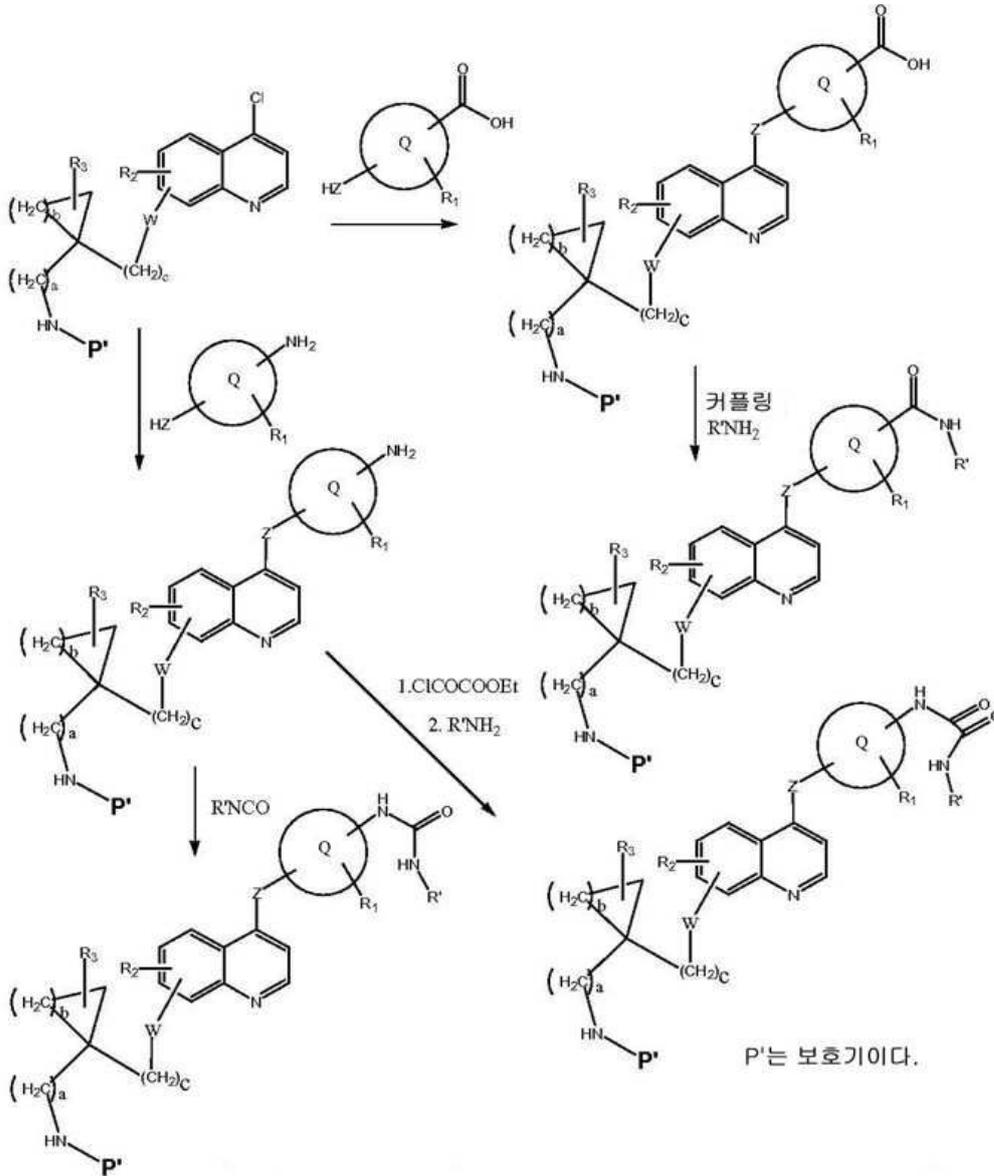
도표 II



[0101]

[0106]

도표 V



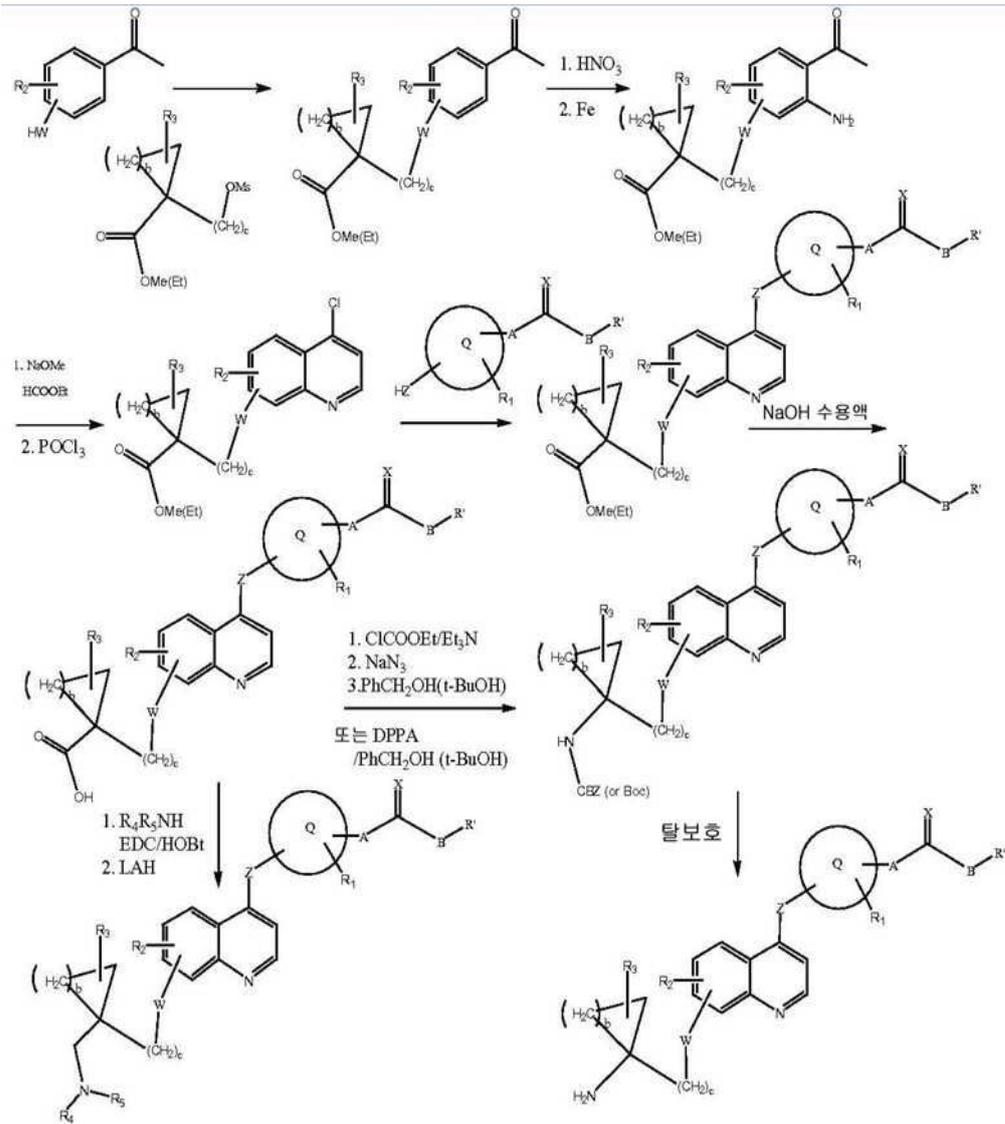
[0107]

[0108]

상기 모든 생성물은 그들의 상응하는 유도체를 생성하기 위해 탈보호화될 수 있다.

[0109]

도표 VI



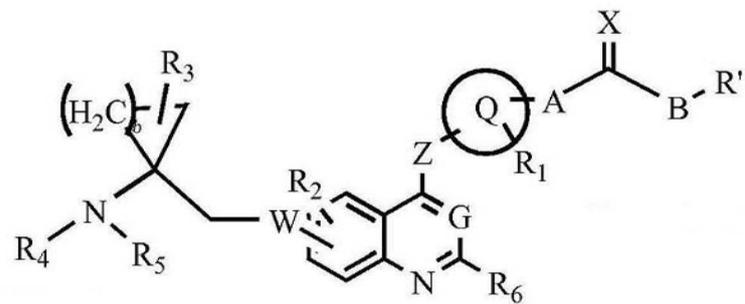
[0110]

[0111]

상기 퀴나졸린 스케폴드 유도체는 상기 기재된 화학적 방법(chemistry)에 따라 유사하게 제조될 수 있다.

[0112]

또한 하기 화학식 II 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 예는 도표 I-도표 VI에 개시된 상기 방법에 따라 유사하게 제조될 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.



[0113]

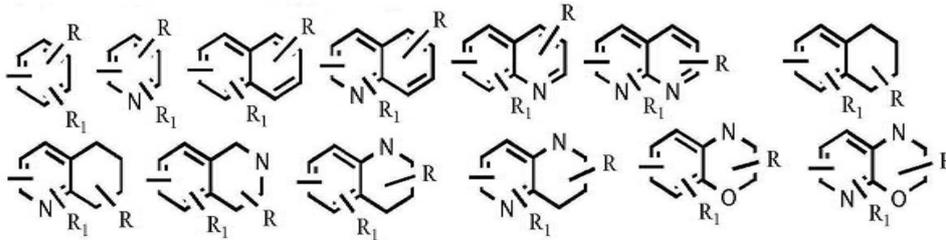
[0114]

화학식 II

[0115]

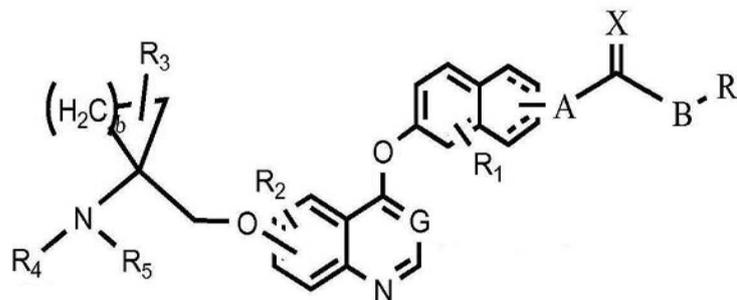
상기 화학식 II에 있어서, 상기 A는 직접 결합 또는 -N(R')-기로부터 선택되고;

- [0116] 상기 B는 직접 결합, -N(R')-, -C(=X)- 또는 -C(=X)N(R')-기로부터 선택되며;
- [0117] 상기 X는 O 또는 S로부터 선택되고;
- [0118] 상기 R'는 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴기로부터 선택되며;
- [0119] 상기 W 및 Z는 각각 독립적으로 O, 또는 N-R기로부터 선택되고;
- [0120] 상기 G는 C-R, 또는 N으로부터 선택되며;
- [0121] 상기 R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시기로부터 선택되고;
- [0122] 상기 R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시알콕시, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알킬-OC(=O)-, 아릴-OC(=O)-, 아릴 저급 알킬레닐-OC(=O)-, 저급 알킬-C(=O)-, 아릴-C(=O)- 또는 아릴 저급 알킬레닐-C(=O)-기로부터 선택되고;
- [0123] 상기 R₆는 H 또는 F이며;
- [0124] 상기 b는 1, 2 또는 3으로부터 선택되고;
- [0125] 상기 고리 Q는



- [0126] 의 군으로부터 선택된다.
- [0127]

[0128] 또한 하기 화학식 III 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 예는 도표 I-도표 VI에 개시된 상기 방법에 따라 유사하게 제조될 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.



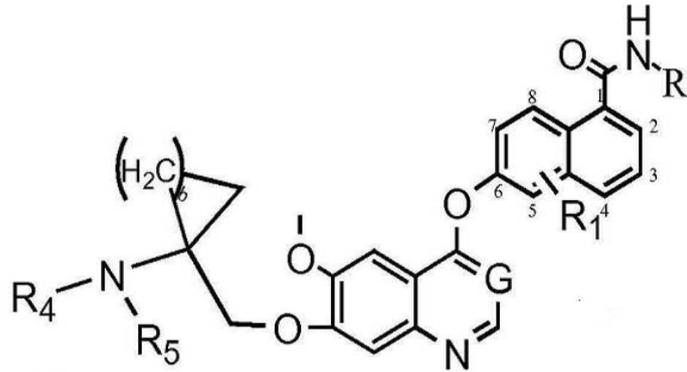
화학식 III

- [0129]
- [0130]
- [0131] 상기 화학식 III에 있어서, 상기 A는 직접 결합 또는 -N(R')-기로부터 선택되고;
- [0132] 상기 B는 -N(R)-, -C(=X)- 또는 -C(=X)N(R')-기로부터 선택되며;
- [0133] 상기 R'는 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴기로부터 선택되고;
- [0134] 상기 X는 O 또는 S로부터 선택되며;
- [0135] 상기 G는 C-R, 또는 N으로부터 선택되고;
- [0136] 상기 R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시기로부터 선택되고;

[0137] 상기 R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 할로젠노-저급 알킬, 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시알콕시, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알킬-OC(=O)-, 아릴-OC(=O)-, 아릴 저급 알킬레닐-OC(=O)-, 저급 알킬-C(=O)-, 아릴-C(=O)- 또는 아릴 저급 알킬레닐-C(=O)-기로부터 선택되며;

[0138] 상기 b는 1, 2 또는 3으로부터 선택된다.

[0139] 또한 하기 화학식 IV 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 예는 도표 I-도표 V에 개시된 상기 방법에 따라 유사하게 제조될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.



[0140]

[0141]

화학식 IV

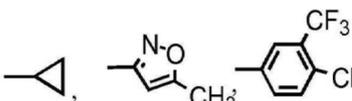
[0142] 상기 화학식 IV에 있어서, 상기 R₁은 H 또는 5-F로부터 선택되고;

[0143] 상기 R₄는 H 또는 CH₃이며;

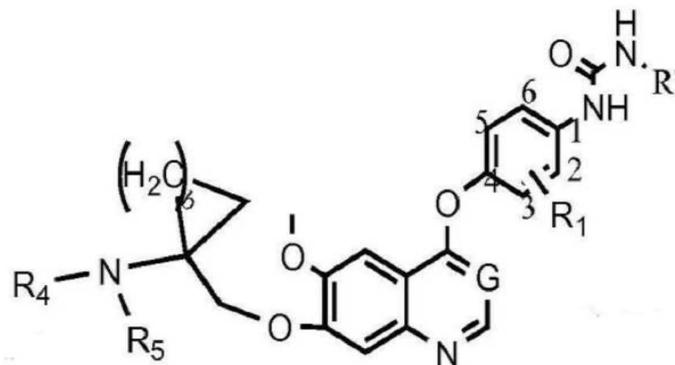
[0144] 상기 R₅는 H, CH₃, CH₃CO-, Bz10CO- 또는 t-BuOCO-기로부터 선택되고;

[0145] 상기 b는 1, 2 또는 3으로부터 선택되며;

[0146] 상기 G는 CH 또는 N이고;

[0147] 상기 R'는 H, CH₃,  으로부터 선택된다.

[0148] 또한 하기 화학식 V 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 예는 도표 I-도표 VI에 개시된 상기 방법에 따라 유사하게 제조될 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.



[0149]

[0150]

화학식 V

[0151] 상기 화학식 V에서, 상기 R₁은 H, 3-F 또는 2-Cl로부터 선택되고;

[0152]

상기 R₄는 H 또는 CH₃이며;

[0153]

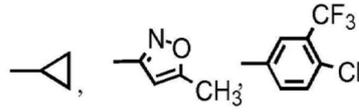
상기 R₅는 H, CH₃, CH₃CO-, Bz10CO- 또는 t-BuOCO-기로부터 선택되고;

[0154]

상기 b는 1, 2 또는 3으로부터 선택되며;

[0155]

상기 G는 CH 또는 N이고;

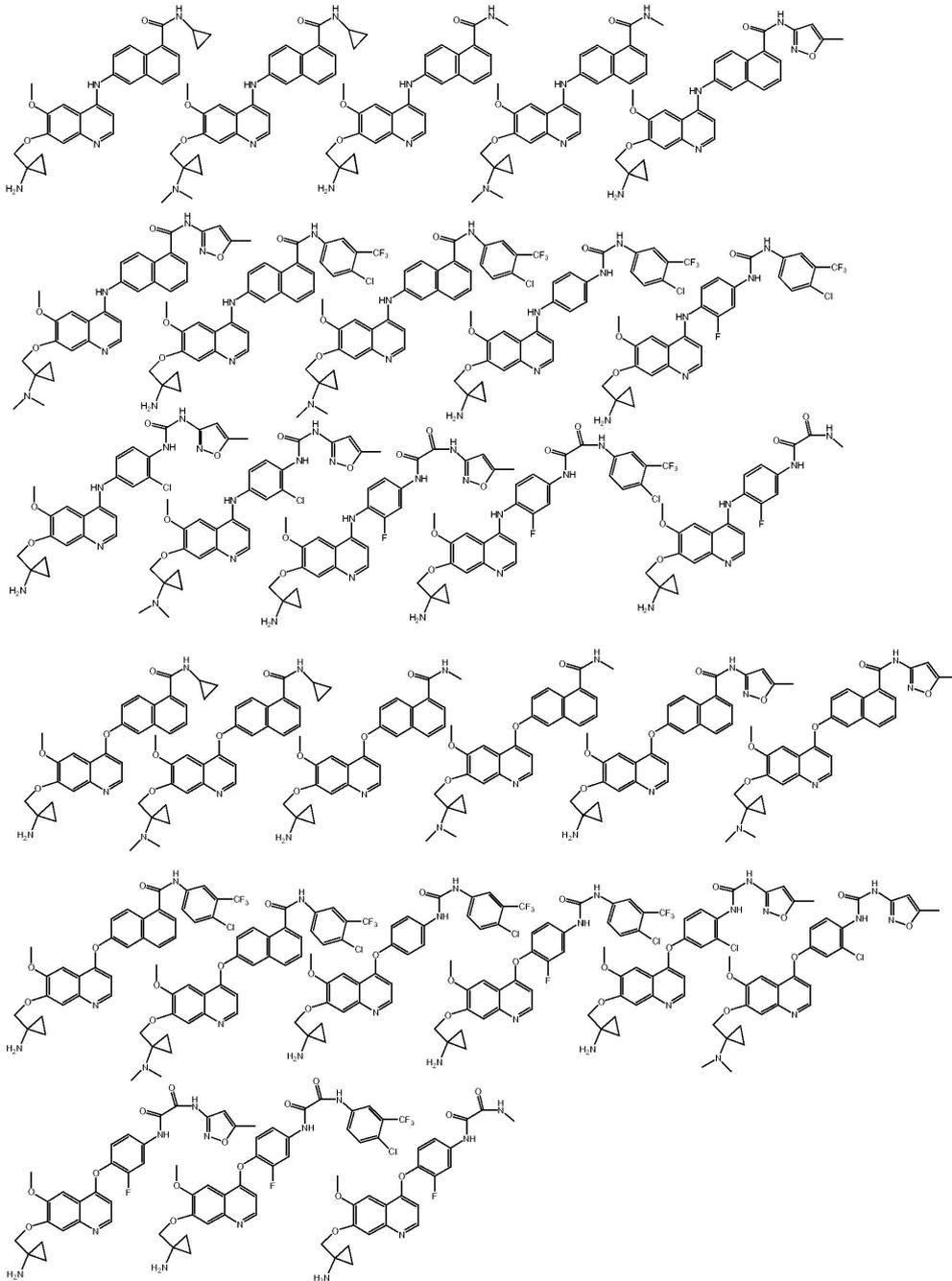


[0156]

상기 R'는 H, CH₃, , , 으로부터 선택된다.

[0157]

또한 하기 예는 도표 I-도표 VI에 개시된 상기 방법에 따라 유사하게 제조될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.



[0158]

- [0159] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0160] 일부 경우에서 특정한 반응성 기능기의 보호는 상기 변형(transformation)의 일부를 달성하기 위해 필요할 수 있다. 일반적으로, 이러한 보호기에 대한 필요성과 보호기의 첨가 및 제거에 필요한 조건은 유기 합성을 하는 당업자에게 자명할 것이다. 당업자는 상기 변형의 일부를 달성하기 위해 특정한 경우에는 다른 용매 또는 시약을 사용할 필요가 있음을 인지할 것이다.
- [0161] 본 명세서에 개시된 특허를 포함한, 모든 논문 및 참조 문헌은 그 전체로 여기에 원용에 의해 삽입된다.
- [0162] 본 발명은 하기 실시예에 의해 더 구체적으로 설명되며, 실시예에 개시된 특이적인 과정에 본 발명의 범위 또는 정신(spirit)이 제한되는 것으로 해석될 수 없다.
- [0163] 출발 물질 및 다양한 중간 물질은 상업적 출처로부터 얻거나, 상업적으로 이용 가능한 유기 화합물로부터 제조하거나, 또는 잘 알려진 합성 방법을 이용하여 제조하였다.
- [0164] 본 발명의 중간 물질을 제조하는 대표적인 방법은 하기 실시예에서 설명한다.
- [0165] 하기 약어가 사용되었으며, 나머지는 모두 표준 화학의 화학식 표기이다.
- [0166] EtOH: 에탄올, MeOH: 메탄올, RT: 상온, DMA: N,N-디메틸아세트아미드, DIPEA: 디이소프로필에틸아민, DCM: 디클로로메탄, DMF: N,N-디메틸포름아미드, DMAP: 디메틸아미노피리딘, EtOAc: 에틸아세테이트, HOBT: 1-히드록시벤조트리아졸 수화물, EDC: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드, MsCl: 메탄술폰닐 클로라이드, eq: 당량, g: 그램, mg: 밀리그램, ml: 밀리리터, μ l: 마이크로리터

실시예

- [0167] 실시예 1
- [0168] 벤질 1-((6-메톡시-4-(5-(메틸카르바모일)나프탈렌-2-일옥시)퀴놀린-7-일옥시)메틸)시클로-프로필카르바메이트
- [0169] 방법 A:
- [0170] 6-히드록시-1-나프토산(1 g)을 무수 초산(5 ml) 및 황산(5 방울)과 혼합하였다. 상기 혼합물을 3 시간 동안 환류시키고 RT에서 10 시간 동안 냉각한 다음, 물(15 ml)과 혼합하였다. 상기 고체를 여과하고 물 및 차가운 MeOH로 세척하여 DCM (25 ml) 중의 EDC (1.5 eq), HOBT (1 eq), MeNH₂-HCl (2.5 eq, 메틸아민 히드로클로라이드) 및 DIPEA (2.5 eq)와 혼합된 6-아세트옥시-1-나프토산 (900 mg)로서 생성물을 형성하였다. 상기 반응물을 RT에서 밤새 교반하고 NaHCO₃ 용액으로 세척한 다음, 건조시켰다. 상기 용액을 증발시키고 MeOH (10 ml) 중의 15% KOH (2 ml)와 혼합한 다음 추가로 30분 동안 RT에서 교반하였다. 상기 용매를 증발시키고, 잔여물을 2N HCl로 약산성이 되도록 조정한 다음, 상기 고체를 여과하고, 물 2회 및 차가운 MeOH로 세척하여 6-히드록시-N-메틸-1-나프트아미드 (720 mg)를 생성하였다.
- [0171] 7-벤질옥시-6-메톡시-퀴놀린-4-올(WO2006108059) (1 g)을 3 시간 동안 POCl₃ (8 ml)과 환류시켰다. 얼음물에 이어 염수로 세척한 상기 반응물을 증발시키고, DCM (80 ml)에 용해시켰다. 상기 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 건조 증발시켜 진노란색의 고체 4-클로로-7-벤질옥시-6-메톡시-퀴놀린을 생성하였으며, 이를 디옥산 (40 ml) 중의 6-히드록시-N-메틸-1-나프트아미드 (600 mg), DMAP (1.5 eq)와 혼합하였다. 상기 반응물을 3일 동안 환류시키고 EtOAc, 물로 희석한 다음, EtOAc로 3회 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 물, 염수로 세척하고 건조시켰다. 상기 용액을 증발시키고, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 6-(7-(벤질옥시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-메틸-1-나프트아미드(210 mg)을 생성하였다. 이 생성물을 EtOH (20 ml) 중의 Pd/C (120 mg, 10%), HCONH₄ (210 mg)와 혼합하였다. 상기 혼합물을 1 시간 동안 환류시키고 증발시킨 다음, 물 (2 ml)과 혼합하였다. 상기 고체를 여과하고 물로 2회 및 차가운 MeOH으로 세척하여 추가 정제 없이 다음 과정을 위한 6-(7-히드록시-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-메틸-1-나프트아미드를 생성하였다.
- [0172] (JMC 31, 2004, 1998에 따라 유사하게 제조된) N-CBZ-아미노-1-(히드록시메틸)시클로프로판 (250 mg)을 DIPEA (250 μ l)와 함께 DCM (25 ml)에 용해시키고 0°C에서 15 분 동안 교반하였다. 상기 반응물에 MsCl (1.1 eq)를 첨가하고 30 분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 NaHCO₃ 용액, 물, 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 상기 용액을 증발시켜 흰색(off white) 고체의 N-CBZ-아미노-1-메틸술폰닐옥시메틸)시클로프로판을 생성하였다. 상기

고체를 DMA (4 ml) 중의 상기 6-(7-히드록시-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-메틸-1-나프트아미드 및 Cs₂CO₃ (250 mg)와 혼합하였다. 상기 반응물을 10 시간 동안 100℃에서 가열하고, EtOAc 및 물과 혼합한 다음, 여과하고, 추가로 EtOAc으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 증발시키고, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 상기 표제 생성물을 생성하였다. 질량: (M + 1), 578

[0173] 방법 B:

[0174] 4-클로로-7-벤질옥시-6-메톡시-퀴놀린 (3 g)을 DMSO (11 ml) 중의 6-히드록시-1-나프토산(2 g) 및 KOH (2.5 g)와 혼합하였다. 상기 혼합물을 130℃에서 5 시간 동안 가열하고 RT까지 냉각하였다. 이후 상기 반응물을 교반된 수용액(60 ml)에 천천히 부어 침전물을 생성하였고, 이를 여과하여 6-(7-(벤질옥시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-1-나프토산(2.8 g)을 생성하였다. 상기 생성물을 DCM (80 ml) 중의 MeNH₂-HCl (2 g), EDC (3.3 g), HOBt (2 g) 및 DIPEA (4 ml)와 혼합하였다. 상기 반응물을 RT에서 밤새 교반하고 NaHCO₃ 용액으로 세척한 다음, 건조시켰다. 상기 용액을 증발시키고, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 6-(7-(벤질옥시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-메틸-1-나프트아미드를 생성하였다. 이후 상기 표제 화합물을 방법 A에서 기재된 동일한 방법에 따라 제조하였다.

[0175] 방법 C:

[0176] 디메틸 1,1-시클로프로판디카르복실레이트 (5 ml)를 MeOH (40 ml)/물 (4 ml) 중의 NaOH (1.4 g)와 혼합하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고, 상기 용매를 증발시켰다. 상기 잔여물에 에테르 (50 ml) 및 물 (50 ml)을 첨가하고 1회 추출하였다. 수성층을 6N HCl로 산성화시키고 에테르로 3회 추출한 다음, 상기 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 1-(메톡시카르보닐)시클로프로판디카르복실산 (4 g)을 생성하였다.

[0177] 상기 생성물을 THF 중의 DIPEA (1.2 eq)와 혼합하고 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 상기 반응물에 에틸클로로포르메이트(1 eq)를 천천히 첨가하고, 추가로 0℃부터 RT까지 1.5 시간 동안 교반하였다. 0℃에서 냉각된 상기 반응물에 NaBH₄ (1.5 eq)에 이어 MeOH (2 eq)을 천천히 첨가한 다음, 2 시간 동안 0℃에서 RT까지 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc, 물로 희석하고 EtOAc로 3회 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 물, 염수로 세척하고 건조시켰다. 상기 용액을 증발시키고, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 메틸 1-(히드록시메틸)시클로-프로판디카르복실레이트 (2.5 g)를 생성하였다.

[0178] 상기 생성물을 DIPEA (4 ml)와 함께 DCM (40 ml)에 용해시키고 0℃에서 15 분 동안 교반하였다. 상기 반응물에 MsCl (1.1 eq)를 첨가하고 30 분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 NaHCO₃ 용액, 물, 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 상기 용액을 증발시키고 DMF (20 ml) 중의 4-히드록시-3-메톡시-아세트페논 (0.9 eq) 및 K₂CO₃ (1.5 eq)과 혼합하였다. 상기 반응물을 100℃에서 6 시간 동안 가열하고, EtOAc, 물로 희석한 다음, EtOAc로 3회 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 물, 염수로 세척하고 건조시킨 후, 추가로 증발시켜 메틸 1-((4-아세틸-2-메톡시페녹시)메틸)시클로프로판-카르복실레이트(1.8 g)를 생성하였다. 상기 생성물을 아세트산 (5 ml)에 용해시키고 RT에서 교반한 다음, 상기 반응물에 질산 (8 ml, 60%)을 매우 천천히 첨가하고 RT에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 얼음물에 붓고 EtOAc로 3회 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 물, 염수로 세척하고 건조시켰다.

[0179] 상기 용액을 증발시키고 EtOH/H₂O (80 ml, 9/1) 중의 철 분말 (1.5 g) 및 NH₄Cl (150 mg)과 혼합하였다. 상기 반응물을 3 시간 동안 환류시키고 세라이트(Celite)를 통해 여과하고, 이어 증발시켰다. 상기 잔여물 EtOH/H₂O와 혼합하고 EtOAc로 3회 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 물, 염수로 세척하고 건조시켰다. 상기 용액을 증발시키고, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 메틸 1-((5-아미노-4-아세틸-2-메톡시페녹시)메틸)-시클로프로판디카르복실레이트 (1 g)를 생성하였다.

[0180] 상기 생성물을 새로 준비한 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (30 ml) 중의 NaOMe (2 eq)와 혼합하고 RT에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 HCOOEt (3 eq)을 첨가하고, 상기 반응물을 RT에서 밤새 교반한 다음 6N HCl로 중성화시켰다. 상기 반응물을 실리카 겔로 증발시켜 건조하고, DCM/MeOH을 용리액으로 하여 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 메틸 1-((4-히드록시-6-메톡시퀴놀린-7-일옥시)메틸)시클로프로판디카르복실레이트 (600 mg)를 생성하였다. 상기 생성물을 POCl₃ (4 ml)과 3 시간 동안 환류시키고 증발시킨 다음, DCM에 용해시켰다. 상기 용액을 얼음물에 이어 염수로 세척하였다. 상기 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 증발시켜 메틸 1-((4-클로로-6-메톡시

퀴놀린-7-일옥시)메틸)시클로프로판카르복실레이트 (500 mg)을 생성하였다.

- [0181] 상기 생성물을 디옥산 (20 ml) 중의 DMAP (1.5 eq), 6-히드록시-N-메틸-1-나프트아미드 (300 mg)와 혼합하였다. 상기 반응물을 3일 동안 환류시키고 EtOAc, 물로 희석한 다음, EtOAc로 3회 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 물, 염수로 세척하고 건조시켰다. 상기 용액을 증발시키고, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 메틸 1-((6-메톡시-4-(5-(메틸카르바모일)나프탈렌-2-일옥시)퀴놀린-7-일옥시)메틸)-시클로프로판카르복실레이트 (200 mg)를 생성하였다. 상기 생성물을 MeOH (15 ml) 중의 15% NaOH (3 eq)와 혼합하고 30 분 동안 환류시켰다. 상기 반응물을 증발시키고, PH=6으로 조정한 다음, EtOAc, 물로 희석하고 EtOAc로 3회 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 1-((6-메톡시-4-(5-(메틸카르바모일)나프탈렌-2-일옥시)퀴놀린-7-일옥시)메틸)시클로프로판카르복실산 (120 mg)을 생성하였다.
- [0182] 상기 생성물을 0°C에서 아세톤 (5 ml) 중의 DIPEA (0.3 ml)와 혼합하였다. 상기 반응물에 ClCOOCH₂CH(CH₃)₂ (100 l)를 천천히 첨가하고, 0°C부터 RT까지 2 시간 동안 교반하였다. NaN₃(0.2 g)/H₂O(0.5 ml)를 상기 반응물에 첨가하고 30 분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc, 물로 희석하고 EtOAc로 3회 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 물, 염수로 세척하고, 추가 정제없이 건조, 증발시켰다. 상기 잔여물을 톨루엔 (10 ml) 중의 벤질 알콜 (150 l)과 혼합하고 1.5 시간 동안 환류시켰다. 상기 반응물을 증발시키고, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 표제 생성물을 생성하였다. 질량: (M + 1), 578
- [0183] 실시예 2
- [0184] 벤질 1-((4-(5-(시클로프로필카르바모일)나프탈렌-2-일옥시)-6-메톡시퀴놀린-7-일옥시)메틸)- 시클로프로필카르바메이트
- [0185] 상기 표제 화합물은 실시예 1과 유사한 방법으로 제조하며, 메틸아민 히드로클로라이드 대신 시클로- 프로필아민을 사용하였다. 질량: (M + 1), 604
- [0186] 실시예 3
- [0187] 6-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-메틸-1-나프트아미드
- [0188] 실시예 1의 생성물 (100 mg)을 EtOH (30 ml) 중의 Pd/C (10%, 40 mg)와 혼합하고 50 psi에서 12 시간 동안 수소화시켰다. 상기 반응물을 세라이트를 통해 여과하고 증발시켜 상기 표제 생성물을 생성하였다. 질량: (M + 1), 444
- [0189] 실시예 1의 생성물 (100 mg)을 아세트산 (1 ml) 및 33% HBr/아세트산 (0.6 ml)과 혼합하였다. 상기 반응물을 RT에서 1 시간 동안 교반하고 EtOAc/H₂O로 희석한 다음 Na₂CO₃로 염기성화시켰다. 상기 유기층을 건조시키고, 증발시킨 다음, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 상기 표제 생성물을 생성하였다. 질량: (M + 1), 444
- [0190] 실시예 4
- [0191] 6-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-메틸-1-나프트아미드
- [0192] 실시예 3의 생성물 (60 mg)을 DCM (5ml) 중의 HCHO (30 l, H₂O 중 37%), NaBH(OAc)₃ (2 eq)와 혼합하고 RT에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 증발시키고, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 상기 표제 생성물을 생성하였다. 질량: (M + 1), 472
- [0193] 실시예 5
- [0194] 6-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-시클로프로필-1-나프트아미드
- [0195] 상기 표제 화합물은 실시예 2의 화합물로부터 출발하여 실시예 3과 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 470
- [0196] 실시예 6
- [0197] N-시클로프로필-6-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-1- 나프트아미드
- [0198] 상기 표제 화합물은 실시예 5의 화합물로부터 출발하여 실시예 4와 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 498

- [0199] 실시예 7
- [0200] 6-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)-1-나프트아미드
- [0201] 6-아세트옥시-1-나프토산(실시예 1로부터의 200 mg)을 THF 중의 DIPEA (1.2 eq)와 혼합하고 0°C에서 10 분 동안 교반한 다음, 상기 반응물에 에틸 클로로 포르메이트(1 eq)를 천천히 첨가하고, 추가로 1.5 시간 동안 0°C부터 RT까지 교반하였다. 상기 반응물에 DIPEA (1.2 eq) 및 3-아미노-5-메틸이소옥사졸 (1.2 eq)을 첨가하고, 상기 반응물을 RT에서 12시간 동안 교반한 다음, EtOAc/H₂O과 혼합하고, 추가로 EtOAc로 추출한 후, 건조시켰다. 상기 용액을 증발시키고 MeOH (10 ml) 중의 15% KOH (2 ml)과 혼합한 다음, 추가로 RT에서 30분 동안 교반하였다. 상기 용매를 증발시키고 상기 2N HCl로 약산성이 되도록 조정한 다음, 상기 고체를 여과하고 물로 2회 및 차가운 MeOH로 세척하여 6-히드록시-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)-1-나프트아미드 (90 mg)를 생성하였다.
- [0202] 이후, 6-히드록시-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)-1-나프트아미드를 사용함으로써, 실시예 1, 실시예 3과 유사한 방법에 의해 상기 표제 화합물을 제조하였다. 질량: (M + 1), 511
- [0203] 실시예 8
- [0204] 6-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)-1-나프트아미드
- [0205] 상기 표제 화합물은 실시예 7의 화합물로부터 출발하여 실시예 4와 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 539
- [0206] 실시예 9
- [0207] 6-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-(3-메틸이소옥사졸-5-일)-1-나프트아미드
- [0208] 상기 표제 화합물은 3-아미노-5-메틸이소옥사졸 대신 5-아미노-3-메틸이소옥사졸을 사용하여 실시예 7과 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 511
- [0209] 실시예 10
- [0210] 6-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-(3-메틸이소옥사졸-5-일)-1-나프트아미드
- [0211] 상기 표제 화합물은 실시예 4와 유사한 방법으로 제조하였다. 실시예 9의 화합물로부터 출발하여 질량: (M + 1), 539
- [0212] 실시예 11
- [0213] 6-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)-페닐)-1-나프트아미드
- [0214] 상기 표제 화합물은 3-아미노-5-메틸이소옥사졸 대신 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린을 사용하여 실시예 7과 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 608
- [0215] 실시예 12
- [0216] N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-1-나프트아미드
- [0217] 상기 표제 화합물은 실시예 11의 화합물로부터 출발하여 실시예 4와 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 636
- [0218] 실시예 13
- [0219] 6-(7-((1-(시클로프로필메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-메틸-1-나프트아미드
- [0220] 실시예 3의 화합물 (100 mg)을 EtOH (8 ml) 중의 시클로프로판카르바알데히드 (2 eq)와 4 시간 동안 환류시켰다. 상기 반응물에 NaBH₄ (2.2 eq)를 첨가하였고, 상기 반응물을 20분 동안 환류한 다음 증발시켰다. 상기 잔여물을 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 표제 생성물 (40 mg)을 생성하였다. 질량: (M + 1), 498
- [0221] 실시예 14

- [0222] 6-(7-((1-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-메틸-1-나프트아미드
- [0223] 실시예 13의 화합물 (40 mg)을 DCM (5 ml) 중의 HCHO (2 eq, H₂O 중 37%), NaBH(OAc)₃ (2 eq)와 혼합하고 3시간 동안 RT에서 교반하였다. 상기 반응물을 증발시키고, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 상기 표제 생성물 (20 mg)을 생성하였다. 질량: (M + 1), 512
- [0224] 실시예 15
- [0225] N-시클로프로필-6-(7-((1-((시클로프로필메틸)아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-1-나프트아미드
- [0226] 상기 표제 화합물은 실시예 5의 화합물로부터 출발하여 실시예 13과 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 524
- [0227] 실시예 16
- [0228] N-시클로프로필-6-(7-((1-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-1-나프트아미드
- [0229] 상기 표제 화합물은 실시예 15의 화합물로부터 출발하여 실시예 14와 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 538
- [0230] 실시예 17
- [0231] N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(7-((1-((시클로프로필메틸)아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-1-나프트아미드
- [0232] 상기 표제 화합물은 실시예 11의 화합물로부터 출발하여 실시예 13과 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 662
- [0233] 실시예 18
- [0234] N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-6-(7-((1-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)시클로프로필)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-1-나프트아미드
- [0235] 상기 표제 화합물은 실시예 17의 화합물로부터 출발하여 실시예 14와 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 676
- [0236] 실시예 19
- [0237] 6-(7-((1-((시클로프로필메틸)아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)-1-나프트아미드
- [0238] 상기 표제 화합물은 실시예 7의 화합물로부터 출발하여 실시예 13과 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 565
- [0239] 실시예 20
- [0240] 6-(7-((1-((시클로프로필메틸)(메틸)아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-N-(5-메틸이소옥사졸-3-일)-1-나프트아미드
- [0241] 상기 표제 화합물은 실시예 19의 화합물로부터 출발하여 실시예 14와 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 579
- [0242] 실시예 21
- [0243] 1-(4-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아
- [0244] 메틸 1-((4-히드록시-6-메톡시퀴놀린-7-일옥시)메틸)시클로프로판카르복실레이트 (실시예 1로부터의 600 mg)를 아세토니트릴/DMF (20 ml, 1/1) 중의 Cs₂CO₃ (2 eq) 및 1,2-디플루오로-4-니트로벤젠 (1.2 eq)과 혼합하였다. 상기 반응물을 60°C에서 1시간 동안 가열하고, EtOAc/H₂O로 희석한 다음, EtOAc으로 3회 추출하였다. 상기 조

합된 유기층을 건조시키고, 증발시킨 다음 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 메틸 1-((4-(2-플루오로-4-니트로-페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일옥시)메틸)시클로프로판카르복실레이트 (300 mg)를 생성하였다. 상기 생성물을 EtOH/H₂O (20 ml, 9/1) 중의 철 분말 (300 mg) 및 NH₄Cl (30 mg)과 혼합하였다. 상기 반응물을 3 시간 동안 환류시키고, 세라이트를 통해 여과한 다음 증발시켰다. 상기 잔여물을 EtOAc/H₂O와 혼합하고 EtOAc로 3회 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 물, 염수로 세척하고 건조시켰다. 상기 용액을 증발시키고, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 메틸 1-((4-(2-플루오로-4-아미노-페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일옥시)메틸)시클로프로판카르복실레이트 (150 mg)를 생성하였다.

- [0245] 상기 생성물을 DCM (10 ml) 중의 DIPEA (1.5 eq)와 혼합하고 0°C에서 냉각하였다. 상기 반응물에 트리포스젠 (0.5 eq)을 첨가하고 1 시간 동안 0°C에서 교반하였다. 이후 상기 반응물에 DIPEA (1.5 eq) 및 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린 (1.1 eq)을 첨가하고, 추가로 4 시간 동안 RT에서 교반한 다음 증발시켰다. 이를 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 메틸 1-((4-(4-(3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)-2-플루오로페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일옥시)메틸)시클로프로판카르복실레이트를 생성하였다.
- [0246] 다음으로 상기 표제 화합물은 상기 생성물로부터 출발하여 실시예 1의 방법 C와 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 591
- [0247] 실시예 22
- [0248] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시-퀴놀린-4-일옥시)-3-플루오로페닐)우레아
- [0249] 상기 실시예 21의 화합물 (40 mg)을 DCM (5 ml) 중의 HCHO (2 eq, H₂O 중 37%), NaBH(OAc)₃ (2 eq)와 혼합하고, RT에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 증발시키고, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 표제 생성물을 생성하였다(15 mg). 질량: (M + 1), 619
- [0250] 실시예 23
- [0251] 1-(4-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(5-메틸-이소옥사졸-3-일)우레아
- [0252] 상기 표제 화합물은 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린 대신 3-아미노-5-메틸이소옥사졸을 사용하여 실시예 21과 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 494
- [0253] 실시예 24
- [0254] 1-(4-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(5-메틸이소옥사졸-3-일)우레아
- [0255] 상기 표제 화합물은 실시예 23의 화합물로부터 출발하여 실시예 22와 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 522
- [0256] 실시예 25
- [0257] 1-(4-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-2-클로로페닐)-3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아
- [0258] 상기 표제 화합물은 1,2-디플루오로-4-니트로벤젠 대신 1-플루오로-3-클로로-4-니트로벤젠을 사용하여 실시예 21과 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 607
- [0259] 실시예 26
- [0260] 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-클로로-4-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)페닐)우레아
- [0261] 상기 표제 화합물은 실시예 25의 화합물로부터 출발하여 실시예 22와 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 635
- [0262] 실시예 27

- [0263] 1-(4-(7-((1-아미노시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)-2-클로로페닐)-3-(5-메틸-이소옥사졸-3-일)우레아
- [0264] 상기 표제 화합물은 3-트리플루오로메틸-4-클로로아닐린 대신 3-아미노-5-메틸이소옥사졸을 사용하여 실시예 25와 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 510
- [0265] 실시예 28
- [0266] 1-(2-클로로-4-(7-((1-(디메틸아미노)시클로프로필)메톡시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)페닐)-3-(5-메틸이소옥사졸-3-일)우레아
- [0267] 상기 표제 화합물은 실시예 27의 화합물로부터 출발하여 실시예 22와 유사한 방법으로 제조하였다. 질량: (M + 1), 538
- [0268] 염 형성의 실시예:
- [0269] 실시예 3-28로부터 선택된 화합물 (100 mg)을 EtOAc (1 ml)과 혼합하고 상기 용액에 2N HCl/에테르 용액 (0.5 ml)을 첨가하였다. 상기 용액을 증발시켜 그의 HCl 염으로서 흰색의 고체를 생성하였다.
- [0270] 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 염; 또는 숙신산, 말레산, 아세트산, 푸말산, 시트르산, 타르타르산, 벤조산, p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 나프탈렌술폰산 염과 같은 기타 약학적으로 허용가능한 염이 유사한 방법으로 제조될 수 있다. 상기 염은 EtOH, MeOH 또는 이소프로판올 및 기타 약학적으로 허용가능한 용매와 함께 더 높은 온도에서 생성될 수 있다.
- [0271] 제제의 실시예:
- [0272] 하기는 제제의 실시예로서, 이들은 단순한 설명에 불과하며, 제한적으로 해석되어서는 안된다.
- [0273] 제제 실시예 1:
- [0274] 각각의 캡슐은 다음을 포함한다:
- | | | |
|--------|--|---------------|
| [0275] | 실시예 21의 화합물 | 100.0 mg |
| [0276] | (또는 실시예 24, 또는 실시예 25, 또는 실시예 27, 또는 실시예 28) | |
| [0277] | 옥수수 전분 | 23.0 mg |
| [0278] | 칼슘 카르복시메틸 셀룰로즈 | 22.5 mg |
| [0279] | 히드록시프로필메틸 셀룰로즈 | 3.0 mg |
| [0280] | 마그네슘 스테아레이트 | <u>1.5 mg</u> |
| [0281] | | 150.0 mg |
- [0282] 제제 실시예 2:
- [0283] 용액은 다음을 포함한다:
- | | | |
|--------|--|-----------------------|
| [0284] | 실시예 20의 화합물 | 1 내지 10 g |
| [0285] | (또는 실시예 24, 또는 실시예 25, 또는 실시예 27, 또는 실시예 28) | |
| [0286] | 아세트산 또는 소듐 히드록시드 | 0.5 내지 1 g |
| [0287] | 에틸 p-히드록시벤조에이트 | 0.1 g |
| [0288] | 정제된 물 | <u>88.9 내지 98.4 g</u> |

- [0289] 100.0 g
- [0290] 제제 실시예 3 :
- [0291] 사료(feedstuff)와 혼합하기 위한 분말은 다음을 포함한다:
- [0292] 실시예 20의 화합물 1 내지 10 g
- [0293] (또는 실시예 24, 또는 실시예 25, 또는 실시예 27, 또는 실시예 28)
- [0294] 옥수수 전분 98.5 내지 89.5 g
- [0295] 경무수 규산 0.5 g
- [0296] 100.0 g