



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0006664
 (43) 공개일자 2013년01월17일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 231/56</i> (2006.01) <i>C07D 403/12</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/416</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2012-7027019</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2011년02월18일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2012년10월16일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2011/025423</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2011/115725
 국제공개일자 2011년09월22일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/314,402 2010년03월16일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 다나-파버 캔서 인스티튜트 인크.
 미국 메사추세츠 02215 보스턴 브룩클린 애비뉴 450</p> <p>(72) 발명자
 그레이, 나다나엘
 미국, 메사추세츠 02130, 보스턴, 그린뷰 애비뉴 26
 주호우, 웬준
 미국, 메사추세츠 02135, 브라이튼 넘버2, 커먼웰스 애비뉴 1629
 뎡, 지안밍
 미국, 메사추세츠 02130, 자마이카 플레인, 아파트먼트 6, 퍼킨스 스퀘어 11</p> <p>(74) 대리인
 강명구</p> |
|--|--|

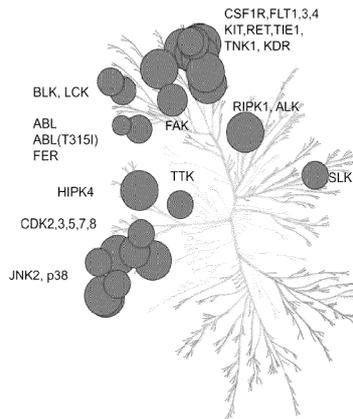
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 **인다졸 화합물 및 그의 용도**

(57) 요약

본 발명은 치료적 유기 화합물, 치료적 유기 화합물의 유효량을 포함하는 조성물; 및 치료적 유기 화합물의 유효량을 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 질병을 치료 및 예방하는 방법에 관한 것이다.

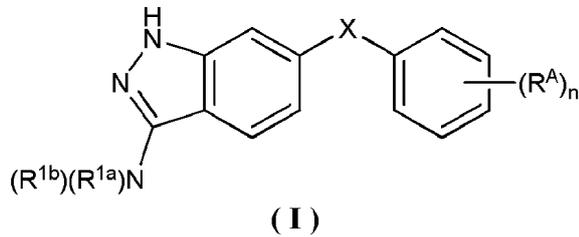
대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

식 I의 화합물:



및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 회전 이성질체, 호변 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 라세미체, 여기서:

X는 NR, O, S 또는 결합;

여기서 R는 H 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

R^{1a} 및 R^{1b}는 임의로, 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C(O)-C₃₋₆ 시클로알킬 및 C(O)-페닐로부터 선택되고;

여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C(O)-C₃₋₆ 시클로알킬 및 C(O)-페닐은 독립적으로 하나 또는 그 이상의 횟수로 헤테로시클릴, 또는 헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬로 치환될 수 있고;

R^A는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시 및 QR⁵로부터 선택되고, 단 적어도 하나의 경우의 R^A는 QR⁵이고;

여기서 Q는 -C(O)-, -C(O)N(H)-, -NHC(O)- 및 -N(H)C(O)N(H)-로부터 선택되고;

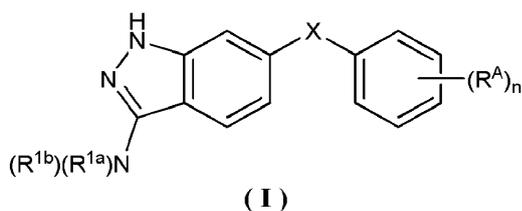
R⁵는 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, C₃₋₆ 시클로헤테로알킬, C₁₋₆ 알킬옥시, 헤테로시클릴, 또는 페닐 링으로부터 선택되고;

여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, C₃₋₆ 시클로헤테로알킬, C₁₋₆ 알킬옥시, 헤테로시클릴, 또는 페닐 링은 임의로, 독립적으로 하나 또는 그 이상의 횟수로 다음으로 치환되고: C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 헤테로알킬, C₁₋₆ 모노할로 알킬, C₁₋₆ 디할로알킬, C₁₋₆ 트리할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아틸, 헤테로아틸-C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알킬-헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬; 및

n는 1-5로부터 선택됨.

청구항 2

식 I의 화합물:



및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 회전 이성질체, 호변 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 라세미체, 여기서:

X는 NR, O, S 또는 결합;

여기서 R는 H 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

R^{1a} 및 R^{1b}는 임의로, 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C(O)-C₃₋₆ 시클로알킬 및 C(O)-페닐로부터 선택되고;

여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C(O)-C₃₋₆ 시클로알킬 및 C(O)-페닐은 독립적으로 하나 또는 그 이상의 횟수로 헤테로시클릴, 또는 헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬로 치환될 수 있고;

R^A는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시 및 QR⁵로부터 선택되고, 단 적어도 하나의 경우의 R^A는 QR⁵이고;

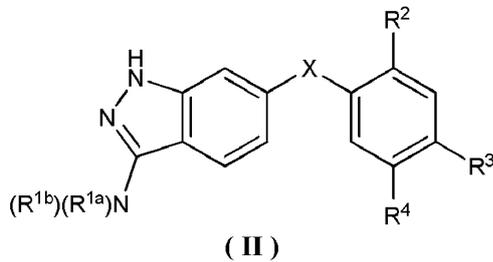
여기서 Q는 -C(O)N(H)-, -NHC(O)- 및 -N(H)C(O)N(H)-로부터 선택되고

R⁵는 임의로, 독립적으로 하나 또는 그 이상의 횟수로 다음으로 치환된 페닐 링이고: C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 헤테로알킬, C₁₋₆ 모노할로알킬, C₁₋₆ 디할로알킬, C₁₋₆ 트리할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알킬-헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬; 및

n는 1-5로부터 선택됨.

청구항 3

제 1항에 있어서, 식 II의 화합물:



및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 회전 이성질체, 호변 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 라세미체, 여기서:

X는 NR, O, S 또는 결합;

여기서 R는 H 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

R^{1a} 및 R^{1b}는 임의로, 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C(O)-C₃₋₆ 시클로알킬 및 C(O)-페닐로부터 선택되고;

여기서 상기 페닐은 독립적으로 하나 또는 그 이상의 횟수로 H, 헤테로시클릴, 또는 헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬로 치환될 수 있고;

R²는 H 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

R³ 및 R⁴는 임의로, 독립적으로 H 및 QR⁵로부터 선택되고, 단 R³ 및 R⁴ 중 하나는 H이고 나머지 하나는 QR⁵;

여기서 Q는 -C(O)N(H)-, -NHC(O)- 및 -N(H)C(O)N(H)-로부터 선택되고;

R⁵는 임의로, 독립적으로 하나 또는 그 이상의 횟수로 다음으로 치환된 페닐 링이고: H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 헤테로알킬, C₁₋₆ 모노할로알킬, C₁₋₆ 디할로알킬, 트리할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알킬-헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬;

여기서 상기 헤테로시클릴 모이어티는 치환되거나 또는 비치환될 수 있음.

청구항 4

선행하는 항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a}는 C(O)-페닐이고 상기 페닐은 비치환되어 있는 화합물.

청구항 5

제 3항 또는 제 4항에 있어서:

R²는 H 또는 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

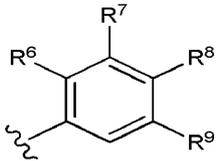
R³ 및 R⁴는 임의로, 독립적으로 H 및 QR⁵로부터 선택되고, 단 R³ 및 R⁴ 중 하나는 H이고 나머지 하나는 QR⁵이고;

여기서 Q는 -C(O)N(H)-, -NHC(O)- 및 -N(H)C(O)N(H)-로부터 선택되고;

R⁵은 임의로, 독립적으로 하나 또는 그 이상의 횟수로 다음으로 치환된 페닐 링이고: H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 헤테로알킬, C₁₋₆ 모노할로알킬, C₁₋₆ 디할로알킬, 트리할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알킬-헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬; 여기서 상기 헤테로시클릴 모이어티는 치환되거나 또는 비치환될 수 있는 화합물.

청구항 6

제 3항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는:



이고, 여기서 R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹는 각각, 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 헤테로알킬, C₁₋₆ 모노할로알킬, C₁₋₆ 디할로알킬, C₁₋₆ 트리할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알킬-헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬인 화합물.

청구항 7

제 3항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 H 또는 C₁₋₆ 알킬인 화합물.

청구항 8

제 3항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, R³는 H 또는 QR⁵인 화합물.

청구항 9

제 3항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 H 또는 QR⁵인 화합물.

청구항 10

제 6항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶는 H인 화합물.

청구항 11

제 6항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷는 H, C₁₋₆ 할로알킬, 또는 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬인 화합물.

청구항 12

제 6항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서, R⁸는 H 또는 C₁₋₆ 알킬-헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬인 화합물.

청구항 13

제 6항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, R⁹는 H, C₁₋₆ 할로알킬, 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬인 화합물.

청구항 14

제 6항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서:

X는 NR, O, S 또는 결합이고;

여기서 R는 H 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

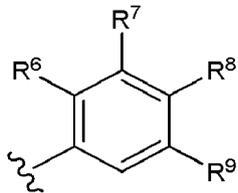
R^{1a} 및 R^{1b}는 임의로, 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C(O)-C₃₋₆ 시클로알킬, C(O)-페닐 및 C(O)-페닐-피페라지닐-C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

R²은 H 또는 C₁₋₆ 알킬;

R³은 H 또는 QR⁵이고;

R⁴은 H 또는 QR⁵이고;

여기서 R⁵는:



여기서 R⁶는 H;

R⁷는 H, C₁₋₆ 트리할로알킬, 및 헤테로시클릴-C₁₋₆로부터 선택되고;

R⁸는 H 및 C₁₋₆ -헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

R⁹는 H, C₁₋₆ 트리할로알킬, 및 헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬로부터 선택되는 화합물.

청구항 15

제 6항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 있어서:

X는 NR, O, S 또는 결합이고;

R은 H;

R^{1a}은 H, CH₃, C(O)-시클로프로필, C(O)Ph 또는 C(O)Ph-피페라지닐-CH₃;

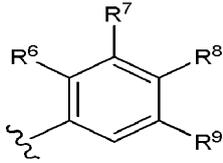
R^{1b}은 H;

R²은 H 또는 CH₃;

R₃은 H 또는 C(O)N(H)-R⁵;

R⁴은 H 또는 QR⁵이고;

여기서 R⁵는:



여기서 R⁶는 H;

R⁷는 H, CF₃, 및 이미다졸릴-CH₃로부터 선택되고;

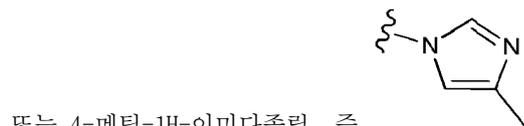
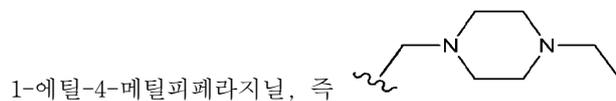
R⁸는 H, -CH₂-피페라지닐-CH₃ 및 -CH₂-피페라지닐-CH₂CH₃로부터 선택되고;

R⁹는 H, CF₃, 및 이미다졸릴-CH₃로부터 선택되는 화합물.

청구항 16

제 6항 내지 제 15항 중 어느 한 항에 있어서:

R⁸ 및 R⁹는 각각, 독립적으로, H, CF₃,



인 화합물.

청구항 17

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, X는 NR인 화합물.

청구항 18

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, X은 O인 화합물.

청구항 19

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, X은 S인 화합물.

청구항 20

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, X은 결합인 화합물.

청구항 21

제 6 내지 20항 중 어느 한 항에 있어서:

R^{1a}는 H 및 C(O)-시클로프로필로부터 선택되고;

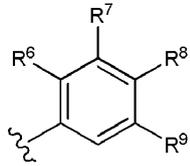
R^{1b}는 H;

R^2 는 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

R^3 및 R^4 는 각각, 독립적으로 H 또는 QR^5 이고;

단, R^3 및 R^4 중 하나는 H이고 나머지 하나는 QR^5 이고;

여기서 R^5 는:



여기서 R^6 은 H;

R^7 은 CF_3 ;

R^8 는 H 및 1-에틸-4-메틸피페라지닐로부터 선택되고;

R^9 는 H 및 4-메틸-1H-이미다졸릴로부터 선택되는 화합물.

청구항 22

제 6 내지 21항 중 어느 한 항에 있어서:

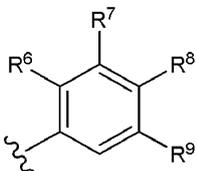
R^{1a} 은 $C(O)$ -시클로프로필;

R^{1b} 은 H;

R^2 은 H;

R^3 및 R^4 는 각각, 독립적으로 H 또는 QR^5 , 단 R^3 및 R^4 중 하나는 H이고 나머지 하나는 QR^5 이고;

여기서 R^5 는:



여기서 R^6 은 H;

R^7 은 CF_3 ;

R^8 은 H 또는 1-에틸-4-메틸피페라지닐;

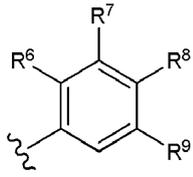
R^9 은 H 또는 4-메틸-7H-이미다졸릴인 화합물.

청구항 23

제 6 내지 22항 중 어느 한 항에 있어서:

R^4 은 $C(O)N(H)-R^5$;

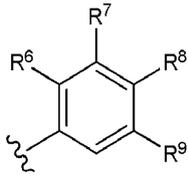
여기서 R⁵는:



R⁸은 1-에틸-4-메틸피페라지닐이고 R⁹은 H; 또는

R⁴는 C(O)N(H)-R⁵;

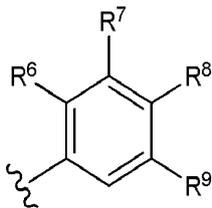
여기서 R⁵는:



여기서 R⁸는 H이고 R⁹는 4-메틸-1H-이미다졸릴; 또는

R⁴는 N(H)C(O)-R⁵;

여기서 R⁵는:



여기서 R⁸는 1-에틸-4-메틸피페라지닐이고 R⁹는 H인 화합물.

청구항 24

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 식 I의 화합물은 표 A에서 나열된 화합물로부터 선택되는 화합물.

청구항 25

제 1 내지 24항 중 어느 한 항의 화합물을 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법.

청구항 26

제 25항에 있어서, 상기 암은 선암, 다발성 골수증, 만성 골수성 백혈병, 췌장암, 비-소세포 폐암, 폐암, 유방암, 대장암, 난소암, 자궁경부암, 자궁암, 전립선암, 악성 흑색종, 비-흑색종 피부암, 소화관 간질 종양, 혈액학적 종양, 혈액학적 종양, 소아 백혈병, 소아 림프종, 다발성 골수증, 호지킨병, 림프구 기원의 림프종, 피부 기원의 림프종, 급성 백혈병, 만성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 원형질 세포 신생물, 림프 신생물 및 AIDS와 관련된 암으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 27

제 25항 또는 제 26항에 있어서, 상기 암은 췌장암 또는 비-소세포 폐암인 방법.

청구항 28

제 25항 내지 제 27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 소화관 간질 종양 또는 만성 골수성 백혈병인 방법.

청구항 29

제 25항 내지 제 28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 글리백(Gleevec) 또는 이마티니브를 사용한 치료에 대해 내성이 있는 방법.

청구항 30

제 29항에 있어서, 치료-내성은 Abl 키나제, BCR-Abl 키나제 도메인, c-kit 키나제, EML4-ALK 키나제, TEL-ALK 키나제, Src 키나제 또는 PDGFR 키나제에서의 하나 또는 그 이상의 점-돌연변이에 기인하는 방법.

청구항 31

대상에서의 암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 제 1항 내지 24항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 32

제 31항에 있어서, 상기 암은 다발성 골수증, 만성 골수성 백혈병, 췌장암, 비-소세포 폐암, 폐암, 유방암, 대장암, 난소암, 전립선암, 악성 흑색종, 비-흑색종 피부암, 소화관 간질 종양, 혈액학적 종양, 혈액학적 종양, 소아 백혈병, 소아 림프종, 호지킨병, 림프구 기원의 림프종, 피부 기원의 림프종, 급성 백혈병, 만성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 원형질 세포 신생물, 림프 신생물 및 AIDS 와 관련된 암으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 용도.

청구항 33

제 31항 또는 제 32항에 있어서, 상기 암은 췌장암 또는 비-소세포 폐암인 용도.

청구항 34

제 31항 내지 제 33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 소화관 간질 종양 또는 만성 골수성 백혈병인 용도.

청구항 35

제 1항 내지 24항 중 어느 한 항의 화합물을 사용하는 것을 포함하는 키나제의 활성을 저해하는 방법.

청구항 36

제 1항 내지 24항 중 어느 한 항의 화합물을 사용하는 것을 포함하는 키나제의 활성을 저해하는 방법, 여기서 상기 키나제는 Abl, Abl (T315I), BCR-Abl, ALK, BLK, CDK5, CDK2, CDK3, CDK7, CDK8, CSF1R, EML4-ALK, FAK, FER, FLT1, FLT3, FLT4, HIPK4, JNK2, KDR, kit, LCK, p38, RET, RIPK1, SLK, TEL-ALK, TIE1, TNK1, TTK로부터 선택됨.

청구항 37

제 1항 내지 24항 중 어느 한 항의 화합물을 사용하는 것을 포함하는 Abl 키나제, BCR-Abl 키나제, 및 c-kit 키나제의 활성을 저해하는 방법.

청구항 38

제 1항 내지 24항 중 어느 한 항의 화합물을 사용하는 것을 포함하는 대상에서의 질환을 치료하는 방법, 여기서 상기 질환의 병인학 또는 진행은 적어도 부분적으로 Abl 키나제, BCR-Abl 키나제 도메인, c-kit 키나제, EML4-ALK 키나제, TEL-ALK 키나제, NPM-ALK, Src 키나제 또는 PDGFR 키나제의 활성에 의해 매개됨.

청구항 39

제 1항 내지 21항 중 어느 한 항의 화합물을 약제학적으로 효과적인 양의 부가적 항암제와 조합하여 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법.

청구항 40

제 39항에 있어서, 상기 다른 항암제는 이마티니브 또는 닐로티니브인 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본출원은 2010년 3월 10일에 출원된 USSN 61/314,402에 대해 우선권의 이익을 주장한다. 이 출원의 내용은 참고로서 본명세서에 포함된다.

[0002] 정부 지원

[0003] 본 발명은 국립 과학 재단(National Science Foundation)에 의해 수여된 등록번호 # 074441-3 및 미국 국립 보건원(National Institutes of Health)에 의해 수여된 R01 등록번호 하에서의 정부 지원으로 행해졌다.

배경기술

[0004] 미국 암 학회(American Cancer Society)가 수집한 데이터에 따르면, 2008년에 미국에서 143만명 이상의 사람들이 암으로 진단받았다. 비록 조기 진단과 치료법 향상으로 5년 생존율이 보통 정도로 증가하는 것이 가능했지만, 10만명당 전체적인 사망율은 동일한 기간에 걸친 여러 타입의 암의 발병 증가로 인해 1950년대 이후로 단지 5% 감소에 불과하였다. (SEER Cancer Statistics Review 1975-2004, NCI "55 -Year Trends in U.S. Cancer Death Rates").

[0005] 암 세포 증식 및 생존의 메커니즘을 겨냥한 연구자는 단백질 키나제의 탈조절을 시사하였다. 따라서, 소분자 물질의 사용을 포함하는 키나제 활성을 조절 또는 저해하는 방법은 종양학 발전에 있어서 희망적인 방향을 나타낸다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 따라서, 단백질 키나제는 암 치료에 있어서 유용할 것으로 기대될 수 있기 때문에, 하나 또는 그 이상의 단백질 키나제의 활성을 저해하는 화합물에 대한 필요성이 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 발명의 요약

[0008] 본 발명은 화합물, 그러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 비정상적 또는 탈조절된 키나제 활성과 관련된 질환 또는 장애, 특히 Abl, BCR-Abl, EML4-AL, TEL-ALK, Src 또는 PDGFR 키나제의 비정상적 활성화를 수반하는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위해 그러한 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 그러한 질환은 예를 들면, 암, 예를 들면 췌장암, 비-소세포 폐암, 소화관 간질 종양, 또는 만성 골수성 백혈병을 포함한다.

[0009] 따라서, 하나의 양상에서 본 명세서에서 제공되는 것은 식 I의 화합물이다. 하나의 구체예에서, 식 I은 식 II로서 나타내어진다.

[0010] 또다른 양상에서, 본 명세서에서 제공되는 것은 식 I의 화합물을 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법이다. 상기 암은 선암, 다발성 골수증, 만성 골수성 백혈병, 췌장암, 비-소세포 폐암, 폐암, 유방암, 대장암, 난소암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁암, 악성 흑색종, 비-흑색종 피부암, 소화관 간질 종양, 혈액학적 종양, 혈액학적 악성 종양, 소아 백혈병, 소아 림프종, 호지킨병, 림프구 기원의 림프종, 피부 기원의 림프종, 급성 백혈병, 만성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 원형질 세포 신생물, 림프 신생물 및 AIDS와 관련된 암으로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다. 또다른 구체예에서, 상기 암은 췌장암 또는 비-소세포 폐암이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 암은 소화관 간질 종양 또는 만성 골수성 백혈병이다. 상기 암은 글리벡(Gleevec) 또는 이마티니브를 사용한 치료에 대해 내성일 수 있고, 여기서 치료-내성은 Abl 키나제, BCR-Abl 키나제 도메인, c-kit 키나제, EML4-AL 키나제, TEL-ALK 키나

제, Src 키나제 또는 PDGFR 키나제에서의 하나 또는 그 이상의 점-돌연변이에 기인할 수 있다.

[0011] 또다른 양상에서, 본 명세서에서 제공되는 것은 대상에서의 암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 식 I의 화합물의 용도이다.

[0012] 역시 또다른 양상에서, 본 명세서에서 제공되는 것은, 식 I의 화합물을 사용하는 것을 포함하는 키나제의 활성을 저해하는 방법이다. 하나의 구체예에서, 상기 키나제는 Abl, Abl (T315I), BCR-Abl, ALK, BLK, CDK5, CDK2, CDK3, CDK7, CDK8, CSF1R, EML4-ALK, FAK, FER, FLT1, FLT3, FLT4, H1PK4, JNK2, KDR, kit, LCK, p38, RET, RIPK1, SLK, TEL-ALK, TIE1, TNK1, TTK 또는 Src로부터 선택되고 식 I의 화합물을 사용하는 것을 포함한다.

[0013] 또다른 양상에서, 본 명세서에서 제공되는 것은 식 I의 화합물을 사용하는 것을 포함하는 Abl 키나제, BCR-Abl 키나제, c-kit 키나제, EML4-ALK 키나제, TEL-ALK 키나제, PDGFRA 또는 PDGFRB 키나제, 또는 Src 키나제의 활성을 저해하는 방법이다. 역시 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 것은 식 I의 화합물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서의 질환을 치료하는 방법이고, 여기서 상기 질환의 병인학 또는 진행은 적어도 부분적으로 Abl 키나제, BCR-Abl 키나제, c-kit 키나제, Src 키나제, EML4-ALK 키나제, TEL-ALK 키나제 또는 PDGFR 키나제의 활성화에 의해 매개된다. 여전히 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 것은 식 I의 화합물을 치료를 필요로 하는 대상에게 약제학적으로 효과적인 양의 부가적 항암제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법이다. 상기 부가적 항암제는 이마티니브 또는 닐로티니브일 수 있다.

도면의 간단한 설명

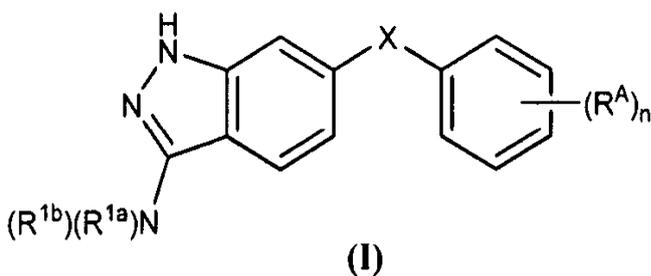
[0014] 도 1

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명의 화합물

[0016] 본 발명은 화합물, 그의 중간체 및 그의 유도체, 그리고 단백질 키나제-관련된 장애의 치료에 사용하기 위한 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물은 상기 키나제 효소 c-Abl, c-kit, BCR-Abl, PDGFR, EML4-ALK, TEL-ALK, Src 및 그의 조합의 저해제로서 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물은 암, 예를 들면 췌장암, 비-소세포 폐암, 소화관 간질 종양, 또는 만성 골수성 백혈병의 치료에서 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 부가적 항암제와 조합하여 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물을 사용하여 세포에서 단백질 키나제 활성을 저해하는, 또는 암의 하나 또는 그 이상의 증상을 치료, 예방 또는 경감하는 방법에 관한 것이다.

[0017] 하나의 양상에서, 본 발명은 식 I의 화합물:



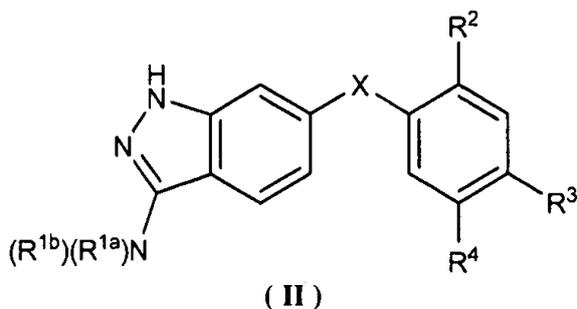
[0018] 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 회전 이성질체, 호변 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 라세미체를 제공하는데, 여기서

[0020] X는 NR, O, S 또는 결합이고;

[0021] 여기서 R는 H 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

[0022] R^{1a} 및 R^{1b}는 임의로, 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C(O)-C₃₋₆ 시클로알킬 및 C(O)-페닐로부터 선택되고, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C(O)-C₃₋₆ 시클로알킬 및 C(O)-페닐은 독립적으로 하나 또는 그 이상의 횡수로 헤테로시클릴, 또는 헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬로 치환될 수 있고;

- [0023] R^A 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 및 QR^5 로부터 선택되고, 단 적어도 하나의 경우의 R^A 는 QR^5 이고;
- [0024] 여기서 Q는 $-C(O)-$, $-C(O)N(H)-$, $-NHC(O)-$ 및 $-N(H)C(O)N(H)-$ 로부터 선택되고;
- [0025] R^5 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로헤테로알킬, C_{1-6} 알킬옥시, 헤테로시클릴, 또는 페닐 링으로부터 선택되고;
- [0026] 여기서 상기 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로헤테로알킬, C_{1-6} 알킬옥시, 헤테로시클릴, 또는 페닐 링은 임의로, 독립적으로 하나 또는 그 이상의 횟수로 다음으로 치환되고: C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 모노할로알킬, C_{1-6} 디할로알킬, C_{1-6} 트리할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬-헤테로시클릴- C_{1-6} 알킬; 및
- [0027] n는 1-5로부터 선택된다.
- [0028] 식 I의 하나의 구체예에서,
- [0029] X는 NR, O, S 또는 결합이고;
- [0030] 여기서 R는 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0031] R^{1a} 및 R^{1b} 는 임의로, 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, $C(O)-C_{3-6}$ 시클로알킬 및 $C(O)$ -페닐로부터 선택되고,
- [0032] 여기서 C_{1-6} 알킬, $C(O)-C_{3-6}$ 시클로알킬 및 $C(O)$ -페닐은 독립적으로 하나 또는 그 이상의 횟수로 헤테로시클릴, 또는 헤테로시클릴- C_{1-6} 알킬로 치환될 수 있고;
- [0033] R^A 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 및 QR^5 로부터 선택되고, 단 적어도 하나의 경우의 R^A 는 QR^5 이고;
- [0034] 여기서 Q는 $-C(O)N(H)-$, $-NHC(O)-$ 및 -
- [0035] $N(H)C(O)N(H)-$ 로부터 선택되고;
- [0036] R^5 는 임의로, 독립적으로 하나 또는 그 이상의 횟수로 다음으로 치환된 페닐 링이고: C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 모노할로알킬, C_{1-6} 디할로알킬, C_{1-6} 트리할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬-헤테로시클릴- C_{1-6} 알킬; 및
- [0037] n는 1-5로부터 선택된다.
- [0038] 하나의 구체예에서, 식 I은 식 II:

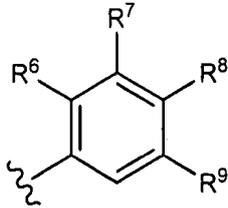


- [0039] 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 회전 이성질체, 호변 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 라세미체로서 나타내어지고, 여기서:
- [0041] X는 NR, O, S 또는 결합,
- [0042] 여기서 R는 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

- [0043] R^{1a} 및 R^{1b} 는 임의로, 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C(O)- C_{3-6} 시클로알킬 및 C(O)-페닐로부터 선택되고;
 - [0044] 여기서 상기 페닐은 독립적으로 하나 또는 그 이상의 횃수로 헤테로시클릴, 또는 헤테로시클릴- C_{1-6} 알킬로 치환될 수 있고;
 - [0045] R^2 는 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
 - [0046] R^3 및 R^4 는 임의로, 독립적으로 H 및 QR^5 로부터 선택되고, 단 적어도 R^3 및 R^4 중 하나는 QR^5 이고;
 - [0047] 여기서 Q는 -C(O)N(H)-, -NHC(O)- 및 -N(H)C(O)N(H)-로부터 선택되고;
 - [0048] R^5 은 임의로, 독립적으로 하나 또는 그 이상의 횃수로 다음으로 치환된 페닐 링이고: H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 모노할로알킬, C_{1-6} 디할로알킬, C_{1-6} 트리할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬-헤테로시클릴- C_{1-6} 알킬;
 - [0049] 여기서 상기 헤테로시클릴 모이어티는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 식 I 또는 II의 또다른 구체예에서, R^{1a} 은 C(O)-페닐이고 상기 페닐은 비치환되어 있다.
 - [0050] 식 II의 하나의 구체예에서, R^2 는 H 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; R^3 및 R^4 는 임의로, 독립적으로 H 및 QR^5 로부터 선택되고, 단 적어도 R^3 및 R^4 중 하나는 QR^5 이고; 여기서 Q는 -C(O)N(H)-, -NHC(O)- 및 -N(H)C(O)N(H)-로부터 선택되고, 여기서 R^5 는 임의로, 독립적으로 하나 또는 그 이상의 횃수로 다음으로 치환된 페닐 링이고: H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 모노할로알킬, C_{1-6} 디할로알킬, C_{1-6} 트리할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬-헤테로시클릴- C_{1-6} 알킬, 여기서 상기 헤테로시클릴 모이어티는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.
 - [0051] 식 II의 또다른 구체예에서, R^5 는:
-
- [0052]
 - [0053] ;여기서 R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 각각, 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 모노할로알킬, C_{1-6} 디할로알킬, C_{1-6} 트리할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬-헤테로시클릴- C_{1-6} 알킬이다.
 - [0054] 식 II의 또다른 구체예에서, R^2 는 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.
 - [0055] 식 II의 또다른 구체예에서, R^3 는 H 또는 QR^5 이다.
 - [0056] 식 II의 또다른 구체예에서, R^4 는 H 또는 QR^5 이다.
 - [0057] 식 II의 또다른 구체예에서, R^6 는 H이다.
 - [0058] 식 II의 또다른 구체예에서, R^7 는 H, C_{1-6} 할로알킬, 또는 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬이다.
 - [0059] 식 II의 또다른 구체예에서, R^8 는 H 또는 C_{1-6} 알킬-헤테로시클릴- C_{1-6} 알킬이다.

[0060] 식 II의 또다른 구체예에서, R⁹는 H, C₁₋₆ 할로알킬, 또는 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬이다.

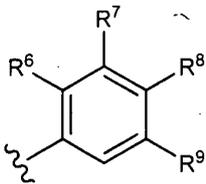
[0061] 식 II의 또다른 구체예에서, X는 NR, O, S 또는 결합이고, 여기서 R는 H 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고; R^{1a} 및 R^{1b}는 임의로, 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C(O)-C₃₋₆ 시클로알킬, C(O)-페닐 및 C(O)-피페라지닐-C₁₋₆로부터 선택되고; R²은 H 또는 C₁₋₆ 알킬; R³는 H 또는 QR⁵이고; R⁴는 H 또는 QR⁵이고; 여기서 R⁵는:



[0062] ;여기서 R⁶는 H; R⁷은 H, C₁₋₆ 트리할로알킬, 및 헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고; R⁸은 H 및 C₁₋₆-헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고; R⁹는 H, C₁₋₆ 트리할로알킬, 및 헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬로부터 선택된다.

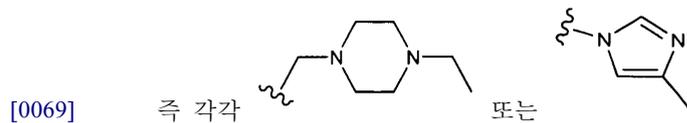
[0064] 식 II의 또다른 구체예에서, X는 NR, O, S 또는 결합; R^{1a}은 H, CH₃, C(O)-시클로프로필, C(O)Ph 또는 C(O)Ph-피페라지닐-CH₃; R^{1b}는 H; R²는 H 또는 CH₃;

[0065] R³는 H 또는 C(O)N(H)-R⁵; R⁴는 H 또는 QR⁵이고; 여기서 R⁵는:



[0066] ;여기서 R⁶는 H; R⁷은 H, CF₃, 및 이미다졸릴-CH₃로부터 선택되고; R⁸은 H, -CH₂-피페라지닐-CH₃ 및 -CH₂-피페라지닐-CH₂CH₃로부터 선택되고; R⁹는 H, CF₃, 및 이미다졸릴-CH₃로부터 선택된다.

[0068] 식 II의 또다른 구체예에서, R⁸ 및 R⁹는 각각, 독립적으로 H, CF₃, 1-에틸-4-메틸피페라지닐 또는 4-메틸-1H-이미다졸릴,



[0070] 이다.

[0071] 식 II의 또다른 구체예에서, X는 NR이다.

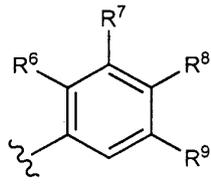
[0072] 식 II의 또다른 구체예에서, X은 O이다.

[0073] 식 II의 또다른 구체예에서, X은 S이다.

[0074] 식 II의 또다른 구체예에서, X은 결합이다.

[0075] 식 II의 또다른 구체예에서, R^{1a}는 H 및 C(O)-시클로프로필로부터 선택되고; R^{1b}는 H; R²는 H 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고; R³ 및 R⁴는 각각, 독립적으로 H 또는 QR⁵이고; 단 R³ 및 R⁴ 중 하나는 H이고 나머지 하나는 QR⁵ 여기서

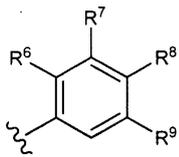
R⁵는:



[0076]

[0077] :여기서 R⁶는 H; R⁷는 CF₃; R⁸은 H 및 1-에틸-4-메틸피페라지닐로부터 선택되고; R⁹는 H 및 4-메틸-1H-이미다졸릴로부터 선택된다.

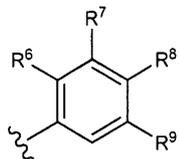
[0078] 식 II의 또다른 구체예에서, R^{1a}는 C(O)-시클로프로필; R^{1b}는 H; R²는 H; R³ 및 R⁴는 각각, 독립적으로 H 또는 QR⁵, 단 R³ 및 R⁴ 중 하나는 H이고 나머지 하나는 QR⁵이고; 여기서 R⁵는:



[0079]

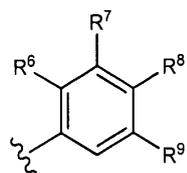
[0080] :여기서 R⁶는 H; R⁷는 CF₃; R⁸는 H 또는 1-에틸-4-메틸피페라지닐; R⁹는 H 또는 4-메틸-1H-이미다졸릴이다.

[0081] 식 II의 또다른 구체예에서, R⁴은 C(O)N(H)-R⁵; 여기서 R⁵는



[0082]

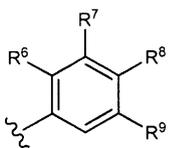
[0083] :여기서 R⁸는 1-에틸-4-메틸피페라지닐이고 R⁹는 H; 또는 R⁴는 C(O)N(H)-R⁵; 여기서 R⁵는:



[0084]

[0085] :여기서 R⁸는 H이고 R⁹는 4-메틸-1H-이미다졸릴; 또는 R⁴는

[0086] N(H)C(O)-R⁵; 여기서 R⁵는:



[0087]

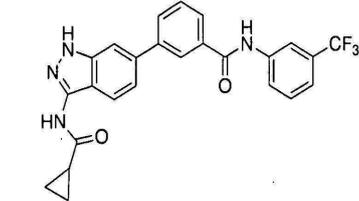
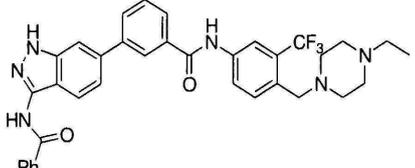
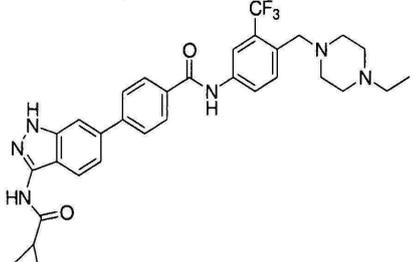
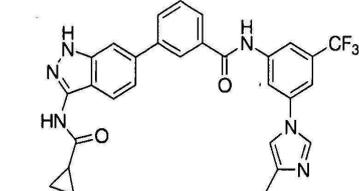
[0088] :여기서 R⁸는 1-에틸-4-메틸피페라지닐이고 R⁹는 H이다.

[0089] 또다른 구체예에서, 식 I 또는 II의 화합물은 표 A에서 나열된 화합물로부터 선택된다.

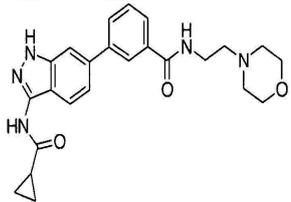
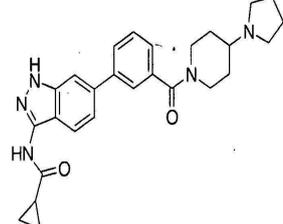
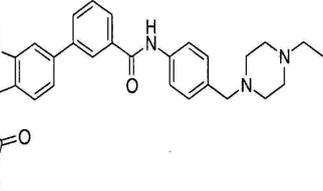
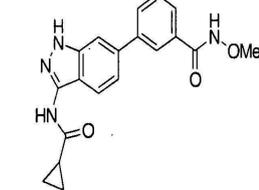
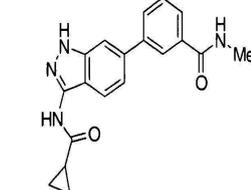
[0090] 식 I의 바람직한 구체예 (그의 약제학적으로 허용가능한 염, 그리고 그의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 회전 이성질체, 호변 이성질체, 부분입체 이성질체, 아트로프 이성질체 또는 라세미체를 포함하는)는 표 A에서 아래에서 나타내고 또한 "본 발명의 화합물"로 간주된다. "본 발명의 화합물은 또한 여기서 "단백질 키나제 저해제"로 칭한다.

[0091]

표 A

화합물 번호	구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 600 MHz and/or MS (m/z)
1		¹ H NMR 600 MHz (CD ₃ OD) δ 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (t, 7.8 Hz, 2H), 7.93 (d, 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (t, 7.8 Hz, 1H), 7.56 (t, 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, 7.8 Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.04 (s, 2H), 0.94 (m, 2H), MS m/z : 465.15 (M + 1).
2		¹ H NMR 600 MHz (DMSO-d ₆) δ 11.52 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.76 (d, 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, 8.4 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (dd, 8.4, 1.8 Hz, 1H), 5.98 (q, 4.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.86 (d, 4.8 Hz, 3H), 2.3 - 2.5 (m, 10H), 0.97 (t, 7.2 Hz, 3H), MS m/z : 537.25 (M + 1).
3		MS m/z : 627.26 (M + 1).
4		MS m/z : 591.26 (M + 1).
6		MS m/z : 545.18 (M + 1).

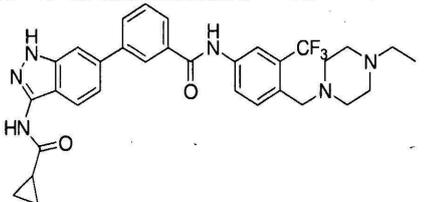
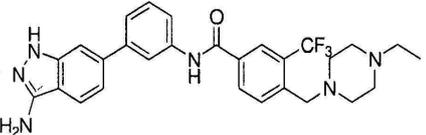
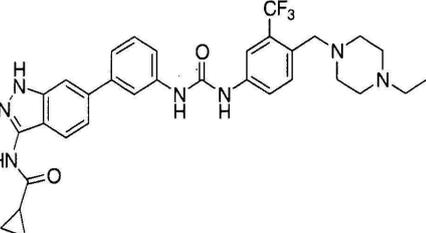
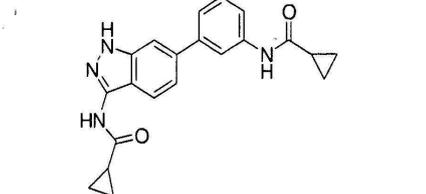
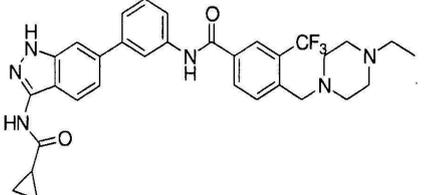
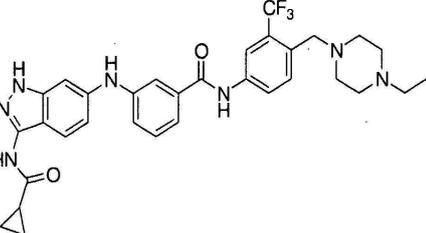
[0092]

화합물 번호	구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 600 MHz and/or MS (m/z)
7		MS m/z : 434 (M + 1).
8		MS m/z : 458 (M + 1).
9		MS m/z : 523 (M + 1).
10		MS m/z : 361 (M + 1).
11		MS m/z : 351 (M + 1).
12		MS m/z : 335 (M + 1).

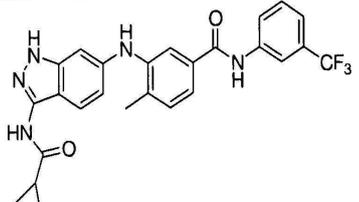
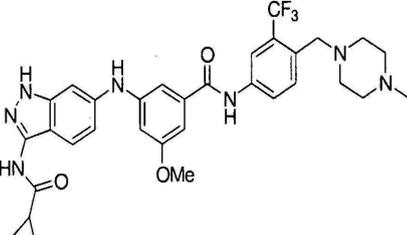
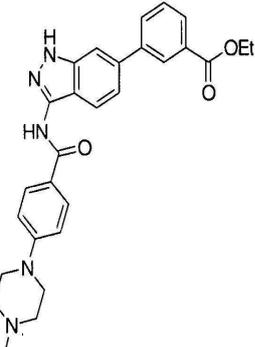
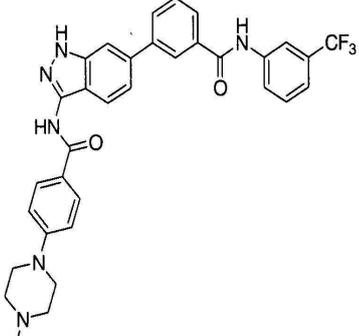
[0093]

화학물질 번호	구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 600 MHz and/or MS (m/z)
13		MS m/z : 605 (M + 1).
14		MS m/z : 537 (M + 1).
15		MS m/z : 479 (M + 1).
16		MS m/z : 559 (M + 1).
17		MS m/z : 523.23 (M + 1).
18		MS m/z : 491.17 (M + 1).

[0094]

화합물 번호	구조	물리적 데이터 'H NMR 600 MHz and/or MS (m/z)
19		MS m/z : 591.26 (M + 1).
20		MS m/z : 523.23 (M + 1).
21		MS m/z : 606.27(M + 1).
22		MS m/z : 361.16 (M + 1).
23		MS m/z : 591.26 (M + 1).
24		MS m/z : 606.27 (M + 1).

[0095]

화합물 번호	구조	물리적 데이터 ¹ H NMR 600 MHz and/or MS (m/z)
25		MS m/z : 494 (M + 1).
26		MS m/z : 622 (M + 1).
27		MS m/z : 484 (M + 1).
28		MS m/z : 599 (M + 1).

[0096]

[0097] 치료 방법

[0098] 본 발명의 화합물은 단백질 키나제-관련된 장애의 치료에 유용하다.

[0099] 여기서 사용된 바와 같은, 용어 "단백질 키나제-관련된 장애"는 단백질 키나제의 활성과 관련된 장애 및 상태 (예를 들면, 질환 상태)를 포함한다. 단백질 키나제-관련된 장애의 비-제한적 예시는 단백질 키나제-관련된 암, 바이러스성 감염, 진균 감염, 자가면역 질환 및 신경퇴행성 장애를 포함하는 비정상적 세포 증식을 포함한다.

[0100] 단백질-키나제 관련된 장애의 비-제한적 예시는 증식성 질환, 가령 바이러스성 감염, 자가면역 질환, 진균 질환, 암, 건선, 아테롬성 동맥 경화증과 관련된 혈관 평활근 세포 증식, 폐섬유증, 관절염 사구체신염, 만성 염증, 신경퇴행성장애, 가령 알츠하이머병, 및 수술후 협착 및 재협착을 포함한다. 단백질 키나제-관련된 장애는, 두경부, 유방, 난소, 자궁경부, 전립선, 고환, 식도, 위, 피부, 폐, 뼈, 대장, 췌장, 갑상선, 담도, 구강 및 인두 (경구), 후두, 입술, 혀, 입, 소장, 대장-직장, 대장, 직장, 전립선, 두뇌 및 중추신경계의 암, 교아 종, 신경아 세포종, 각질극 세포종, 표피암, 대 세포 암, 선암, 선종, 여포 암, 미분화 암, 유두암, 정상피종, 흑색종, 육종, 방광암, 간 암, 신장암, 골수 장애, 림프 장애, 호지킨병, 모발상세포 백혈병, 및 백혈병을 포함

하지만 이에 제한되지는 않는 비정상적 세포 증식과 관련된 질환을 또한 포함한다.

- [0101] 단백질 키나제-관련된 장애는 암, 바이러스성 감염, 자가면역 질환 및 신경퇴행성 장애를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 아토피시스와 관련된 질환을 또한 포함한다.
- [0102] 단백질 키나제-관련된 암의 예시는 암종, 림프 혈통의 조혈종양, 골수 혈통의 조혈 종양, 간엽성 기원의 종양, 중추 및 말초 신경계의 종양, 흑색종, 정상피종, 기형암, 골육종, 색소성 피부건조증, 각질극세포종, 갑상선 여포 암 및 카포시 육종을 포함한다.
- [0103] 단백질-키나제 관련된 장애의 부가적 비-제한적 예시는 종양 혈관형성 및 전이를 포함한다. 단백질-키나제 관련된 장애의 비-제한적 예시는 아테롬성 동맥 경화증과 관련된 혈관 평활근 증식, 수술후 혈관협착 및 재협착, 및 자궁내막증을 또한 포함한다.
- [0104] 단백질-키나제 관련된 장애의 비-제한적 예시는 치료를 필요로 하는 환자에서의 바이러스성 감염을 포함하고, 여기서 상기 바이러스성 감염은 HIV, 인간 유두종 바이러스, 헤르페스 바이러스, 폭스바이러스, 엡스타인-바르 바이러스, 신드비스 바이러스 및 아데노바이러스를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0105] 단백질-키나제 관련된 장애의 추가의 비-제한적 예시는 이스트, 곰팡이, 원생동물 기생충 가령 플라스모듐 팔시파름(Plasmodium falciparum), 및 DNA 및 RNA 바이러스를 포함하는 염증성 물질과 관련된 것들을 포함한다.
- [0106] 본 발명의 화합물은 암의 치료에 유용하고, 여기서 상기 암은 다발성 골수증, 만성 골수성 백혈병, 췌장암, 비소세포 폐암, 폐암, 유방암, 대장암, 난소암, 전립선암, 악성 흑색종, 비-흑색종 피부암, 소화관 간질 종양, 혈액학적 종양, 혈액학적 종양, 소아 백혈병, 소아 림프종, 다발성 골수증, 호지킨병, 림프구 기원의 림프종, 피부 기원의 림프종, 급성 백혈병, 만성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 원형질 세포 신생물, 림프 신생물 및 AIDS와 관련된 암으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0107] 또다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 Abl, ATK, BCR-Abl, Blk, Brk, Btk, BRAF, c-fms, e-kit, c-met, c-src, CDK, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, EML4-ALK, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, DDR-1, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, fit-1, flt-3, flt-4, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gst-Flk1, Hck, Her-2, Her-4, HIPK-1, IGF-1R, INS-R, Jak, JNK, KDR, Lck, LOK, Lyn, MEK, p38, panHER, PDGFR, PLK, PKC, PYK2, Raf, Rho, ros, SRC, TEL-ALK, TRK, TYK2, UL97, VEGFR, Yes, Zap70, Aurora-A, GSK3-alpha, HIPK1, HIPK2, HIP3, IRAK1, JNK1, JNK2, JNK3, TRKB, CAMK1I, CK1, CK2, RAF, GSK3Beta, MAPK1, MKK4, MKK7, MST2, NEK2, AAK 1, PKCalpha, PKD, RET, RIPK2, ROCK-II, 및 TIE2로 구성된 그룹으로부터 선택되는 단백질 키나제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 단백질 키나제의 활성을 조절하기 위해 사용된다.
- [0108] 여기서 사용된 바와 같은, 용어 "조절하는" 또는 "조절"는 단백질 키나제의 촉매 활성의 변경을 말한다. 특히, 조절은 상기 단백질 키나제가 노출된 상기 화합물 또는 염의 농도에 따른 단백질 키나제의 촉매 활성의 활성화, 바람직하게는 단백질 키나제의 촉매 활성의 활성화 또는 저해, 또는 더욱 바람직하게는, 단백질 키나제의 촉매 활성 저해를 말한다. 여기서 사용된 바와 같은 용어 "촉매 활성"은 단백질 키나제의 직접 또는 간접 영향 하에서의 티로신, 세린 또는 트레오닌의 인산화 비율을 말한다.
- [0109] 키나제 활성의 약물학적 저해제를 분류하는 세가지 주요 부류는 (1) 타입 I, 즉 ATP 결합 부위에서 ATP와 직접 경쟁하는 "DFG-인(in)" ATP 경쟁적 저해제 (즉 듀얼 Src, ABL 저해제 다사티니브), (2) 타입 II, 즉 ATP 결합 부위에 결합할 뿐만 아니라 상기 키나제가 불활성화된 구성일 때만 접근가능한 소수성 결합 부위와도 또한 결합하는 "DFG-아웃" ATP 경쟁적 저해제, (즉 상기 활성화 루프는 기질 결합을 방해하는 형태로 배향됨) (즉 이마티니브, 닐로티니브), 및 (3) 상기 키나제의 활성에 영향을 미치는 상기 ATP 결합 부위의 외측의 부위에 결합하는 비-ATP 경쟁적 저해제 (즉 GNF-2).
- [0110] 2세대 Abl 저해제, 가령 다사티니브, 및 닐로티니브는 이마티니브-내성 백혈병에 대해 고도로 활성이다. 두 물질 모두는 이마티니브보다 BCR-Abl에 대해 상당히 더욱 강력하고, 많은 이마티니브-내성 BCR-Abl 돌연변이에 대해 활성이다. 그렇지만, 두 물질은 모두 잔기 315 (T315I, "게이트키퍼" 위치)에서 트레오닌의 이소류신으로의 돌연변이로 인해 이마티니브 내성을 넘지 못한다. 이 고도로 만연하고 고도로 이마티니브-내성인 돌연변이는 Abl의 뉴클레오티드 결합 클레프트 내에서 중심에 위치한다. 다사티니브 및 닐로티니브 모두는 T315의 측쇄 히드록시기와 수소 결합 상호작용을 하고, 이는 상기 이소부틸 측쇄의 직접적 입체적 침입 및 수소-결합 상호작용의 상기 ATP-클레프트 중간에서의 소실로 인해 이들 화합물에 대해 내성이기 때문이다.
- [0111] BCR-Abl T315I에 부가하여, 이마티니브-내성 질환에서 필수적인 역할을 하는 다른 게이트키퍼 잔기는 다음을 포

함한다: c-kit-T6701, c-kit-T6701은 초기 전이 및 더 짧은 진행-없는 생존을 특징으로 하는 이마티니브-내성 소화관 간질 종양과 관련되고; 이 돌연변이는 c-kit의 상기 결합 포켓을 실질적으로 변형시키고, 이마티니브 요법의 선택적인 압력 하에서만 일어나고, FIPILI-PDGFR 키나제 도메인 내에서만 발견되고, 특발성 과호산구증(HES)에서 이마티니브 내성을 일으키는 PDGFRA-T674M/I, 및 PDGFRB-T681 M/I. 본 발명의 화합물은 다양한 크기의 아미노산 측쇄를 수용하는 방식으로 상기 게이트키퍼 위치를 가로지르는 타입 II 부류 키나제 저해제이다.

- [0112] 상기 나열된 단백질 키나제는 상기 힌지 영역의 돌연변이, 상기 P-루프의 돌연변이, 및 상기 A-루프의 돌연변이를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 하나 또는 그 이상의 점 돌연변이를 나타낼 수 있다.
- [0113] 바람직한 구체예에서, 상기 단백질 키나제는 돌연변이화된 또는 비-돌연변이화된 Abl, 돌연변이화된 또는 비-돌연변이화된 c-kit, 돌연변이화된 또는 비-돌연변이화된 BCR-Abl, 돌연변이화된 또는 비-돌연변이화된 PDGFR, 돌연변이화된 또는 비-돌연변이화된 Src 및 어느 그의 조합로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 특히 바람직하게는 구체예에서, 상기 단백질 키나제는 돌연변이화된 또는 비-돌연변이화된 c-kit, 돌연변이화된 또는 비-돌연변이화된 BCR-Abl, 돌연변이화된 또는 비-돌연변이화된 PDGFR, 돌연변이화된 또는 비-돌연변이화된 Src, 돌연변이화된 또는 비-돌연변이화된 TEL-ALK 및 돌연변이화된 또는 비-돌연변이화된 EML4-ALK로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0114] 하나의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 단백질 키나제, 예를 들면, BCR-Abl 및/또는 c-kit 및/또는 PDGFR의 저해제 조합인 것을 특징으로 한다.
- [0115] 특정의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 단백질 키나제-관련된 질환에 대해, 및/또는 어느 하나 또는 그 이상의 단백질 키나제의 저해제로서 사용된다. 사용은 상기 단백질 키나제의 하나 또는 그 이상의 이소형태의 저해를 수반할 수 있다고 생각된다.
- [0116] 키나제 저해제 가령 이마티니브, 다사티니브 및 닐로티니브의 치료적 효능은 전형적으로 특정 질환 상태와 관련된 하나 또는 그 이상의 키나제 표적에 대한 그의 친화도와 상호관련되어 있다. 자연적으로 또는 화학요법의 선택적 압력 하에서 일어날 수 있는 점-돌연변이는 그의 키나제 표적에 대한 상기 화학요법의 친화도를 감소시키고, 이에 의해 이들 요법에 대해 내성을 부여한다.
- [0117] 본 발명의 화합물은 또한 상기 키나제 효소 Abl, BCR-Abl, c-kit PDGFR, EML4-ALK, TEL-ALK 또는 Src의 돌연변이화된 또는 비-돌연변이화된 형태의 저해제이고, 이는 암, 예를 들면 췌장암, 비-소세포 폐암, 소화관 간질 종양, 또는 만성 골수성 백혈병과 관련된 특정의 질환 상태에서 시사된다. BCR-Abl는 많은 세포 주기-조절 단백질 및 효소를 활성화시키고, 세포 분할을 촉진하고 DNA 수복을 저해하고, 따라서 게놈 불안정성 및, 잠재적으로, CML에서의 아구 악화를 유발한다. c-kit의 변형 활성화가 대부분의 소화관 간질 종양에서 관찰되고, 한편 PDGFR의 효과는 세포 증식 및 혈관형성을 포함한다. 이론에 얽매이지 않고, 상기 키나제 효소 Abl, BCR-Abl, c-kit, PDGFR, EML4-ALK, TEL-ALK 및 Src의 저해는 아폽토시스를 촉진하고, 암 세포 증식을 저해하고 종양 성장을 저해한다고 생각된다.
- [0118] 본 발명은 암, 예를 들면 췌장암, 비-소세포 폐암, 소화관 간질 종양, 또는 만성 골수성 백혈병의 하나 또는 그 이상의 증상, 그리고 단백질 키나제-관련된 장애 가령 상기한 것들의 치료를 또한 포함하지만, 본 발명은 상기 화합물이 질병의 치료의 의도된 기능을 행하는 방식에 제한되는 것을 의도하지 않는다. 본 발명은 치료가 일어나는 것을 허용하는 어느 방식으로 본 명세서에서 기술된 질환의 치료를 포함한다.
- [0119] 특정의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 치료적 물질, 예를 들면 이마티니브, 닐로티니브 또는 다사티니브와 조합하여 사용된다.
- [0120] 또다른 구체예에서, 본 발명은 어느 본 발명의 화합물의 약제학적 조성물을 제공한다. 관련된 구체예에서, 본 발명은 어느 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제의 약제학적 조성물을 제공한다. 특정의 구체예에서, 본 발명은 신규한 화학 성분으로서 상기 화합물을 포함한다.
- [0121] 다른 구체예에서, 본 발명은 단백질 키나제의 활성을 저해하기 위한 방법을 제공한다. 상기 방법은 세포를 어느 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다. 관련된 구체예에서, 상기 방법은 상기 화합물이 단백질 키나제의 활성을 선택적으로 저해하기 위해 효과적인 양으로 존재하는 것을 추가로 제공한다.
- [0122] 부가적으로, 본 발명의 방법은 효과적인 양의 단백질 키나제-조절 본 발명의 화합물, 예를 들면, 단백질 키나제-조절 식 I의 화합물, 그리고 표 A의 화합물 (그의 약제학적으로 허용가능한 염, 그리고 그의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 회전 이성질체, 호변 이성질체, 부분입체 이성질체, 아트로프 이성질체 또는 라세미체를 포함하

는)을 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

- [0123] 다른 구체예에서, 본 발명은 암을 치료하는 의약의 제조를 위한 어느 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0124] 다른 구체예에서, 본 발명은 대상의 치료를 위한 어느 본 발명의 화합물의 제제화를 포함하는 의약의 제조 방법을 제공한다.
- [0125] 하나의 구체예에서 본 명세서에서 제공되는 것은 췌장암이 치료되도록 치료를 필요로 하는 대상에게 화합물 6을 투여하는 것을 포함하는, 췌장암을 치료하는 방법이다.
- [0126] 또다른 구체예에서 본 명세서에서 제공되는 것은 비-소세포 폐암이 치료되도록 치료를 필요로 하는 대상에게 화합물 6을 투여하는 것을 포함하는, 비-소세포 폐암을 치료하는 방법이다.
- [0127] 역시 또다른 구체예에서 본 명세서에서 제공되는 것은 소화관 간질 종양이 치료되도록 치료를 필요로 하는 대상에게 화합물 6을 투여하는 것을 포함하는, 소화관 간질 종양을 치료하는 방법이다.
- [0128] 여전히 또다른 구체예에서 본 명세서에서 제공되는 것은 만성 골수성 백혈병이 치료되도록 치료를 필요로 하는 대상에게 화합물 6을 투여하는 것을 포함하는, 만성 골수성 백혈병을 치료하는 방법이다.
- [0129] 또다른 구체예에서 본 명세서에서 제공되는 것은 만성 골수성 백혈병이 치료되도록 치료를 필요로 하는 대상에게 화합물 6을 투여하는 것을 포함하는, 만성 골수성 백혈병을 치료하는 방법이다.
- [0130] 또다른 구체예에서 본 명세서에서 제공되는 것은 췌장암이 치료되도록 치료를 필요로 하는 대상에게 화합물 19을 투여하는 것을 포함하는, 췌장암을 치료하는 방법이다.
- [0131] 또다른 구체예에서 본 명세서에서 제공되는 것은 비-소세포 폐암이 치료되도록 치료를 필요로 하는 대상에게 화합물 19을 투여하는 것을 포함하는, 비-소세포 폐암을 치료하는 방법이다.
- [0132] 역시 또다른 구체예에서 본 명세서에서 제공되는 것은 소화관 간질 종양이 치료되도록 치료를 필요로 하는 대상에게 화합물 19을 투여하는 것을 포함하는, 소화관 간질 종양을 치료하는 방법이다.
- [0133] 여전히 또다른 구체예에서 본 명세서에서 제공되는 것은 만성 골수성 백혈병이 치료되도록 치료를 필요로 하는 대상에게 화합물 19을 투여하는 것을 포함하는, 만성 골수성 백혈병을 치료하는 방법이다.
- [0134] 하나의 구체예에서 본 명세서에서 제공되는 것은 치료를 필요로 하는 대상에서 췌장암의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화합물 6의 용도이다.
- [0135] 또다른 구체예에서 본 명세서에서 제공되는 것은 치료를 필요로 하는 대상에서 비-소세포 폐암의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화합물 6의 용도이다.
- [0136] 역시 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 것은 치료를 필요로 하는 대상에서 소화관 간질 종양의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화합물 6의 용도이다.
- [0137] 여전히 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 것은 치료를 필요로 하는 대상에서 만성 골수성 백혈병의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화합물 6의 용도이다.
- [0138] 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 것은 치료를 필요로 하는 대상에서 췌장암의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화합물 19의 용도이다.
- [0139] 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 것은 치료를 필요로 하는 대상에서 비-소세포 폐암의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화합물 19의 용도이다.
- [0140] 역시 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 것은 치료를 필요로 하는 대상에서 소화관 간질 종양의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화합물 19의 용도이다.
- [0141] 여전히 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 것은 치료를 필요로 하는 대상에서 만성 골수성 백혈병의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화합물 19의 용도이다.
- [0142] 정의
- [0143] 용어 "치료하는," "치료되는," "치료하는" 또는 "치료"는 치료된 상태, 장애 또는 질환과 관련되거나 또는 이에 의해 유발되는 적어도 하나의 증상의 감소 또는 완화를 포함한다. 특정의 구체예에서, 상기 치료는 단백질 키나제-관련된 장애의 유도, 이후의 본 발명의 화합물의 활성화를 포함하고, 이에 의해 치료되는 상기 단백질 키나

제-관련된 장애와 관련된 또는 이에 의해 유발되는 적어도 하나의 증상을 감소 또는 완화시킨다. 예를 들면, 치료는 장애의 하나 또는 몇몇 증상의 감소 또는 장애의 완전한 박멸일 수 있다.

[0144] 용어 "사용"은 적절한 및 편리한 경우, 다르게 언급되어 있지 않는 한, 본 발명의 어느 하나 또는 그 이상의 다음 구체예를 각각 포함한다: 단백질 키나제-관련된 장애의 치료에서의 사용; 이들 질환의 치료에서, 예를 들면, 의약의 제조에서의 사용을 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 사용; 이들 질환의 치료에서 본 발명의 화합물의 사용 방법; 이들 질환의 치료를 위한 본 발명의 화합물을 가지는 약제학적 제제; 및 이들 질환의 치료에서의 사용을 위한 본 발명의 화합물. 특히, 치료되는 질환 및 따라서 본 발명의 화합물의 사용에 대해 바람직한 질환은 암, 예를 들면 췌장암, 비-소세포 폐암, 소화관 간질 종양, 또는 만성 골수성 백혈병, 또는 염증, 심장비대, 및 HIV 감염, 그리고 단백질 키나제의 활성화에 의존하는 질환로부터 선택된다. 용어 "사용"은 추적자 또는 표지로서 충분히 작용하기 위해 단백질 키나제에 결합하여, 형광 또는 태그에 커플링될 때, 또는 방사성으로 될 때, 연구 시약 또는 진단 또는 조영제로서 사용될 수 있는 여기서의 조성물의 구체예를 추가로 포함한다.

[0145] 용어 "대상"은 단백질 키나제의 활성화와 관련된 질환, 장애 또는 병태를 격거나 시달릴 수 있는 유기체, 예를 들면, 원핵생물 및 진핵생물을 포함하는 것을 의도한다. 대상의 예시는 포유동물, 예를 들면, 인간, 개, 소, 말, 돼지, 말, 염소, 고양이, 마우스, 토끼, 래트, 및 형질전환 비-인간 동물을 포함한다. 특정의 구체예에서, 상기 대상은 인간, 예를 들면 암, 예를 들면 췌장암, 비-소세포 폐암, 소화관 간질 종양, 또는 만성 골수성 백혈병, 또는 염증, 심장비대, 및 HIV 감염, 및 본 명세서에서 기술된 다른 질환 또는 병태 (예를 들면, 단백질 키나제-관련된 장애)를 격거나, 격을 위협이 있거나 잠재적으로 격을 수 있는 인간이다. 또다른 구체예에서, 상기 대상은 세포이다.

[0146] 용어 "단백질 키나제-조절 화합물", "단백질 키나제의 조절제" 또는 "단백질 키나제 저해제"는 단백질 키나제의 활성을 조절, 예를 들면, 저해하고, 또는 아니면 변경하는 화합물을 말한다. 단백질 키나제-조절 화합물의 예시는 본 발명의 화합물, 즉, 식 I의 화합물, 그리고 표 A의 화합물 (그의 약제학적으로 허용가능한 염, 그리고 그의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 회전 이성질체, 호변 이성질체, 부분입체 이성질체, 아트로프 이성질체 또는 라세미체를 포함하는)을 포함한다.

[0147] 여기서 사용된 바와 같은, 용어 "알킬"은 완전히 포화된 분지 또는 비분지 탄화수소 모이어티를 말한다. 바람직하게는 상기 알킬은 1 내지 20 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 16 탄소 원자, 1 내지 10 탄소 원자, 1 내지 7 탄소 원자, 또는 1 내지 4 탄소 원자를 포함한다. 알킬의 대표적인 예시는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, sec-부틸, iso-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 표현 "C_x-C_y-알킬", 여기서 x은 1-5 및 y은 2-10,는 특정 범위의 탄소의 특정 알킬 기 (직쇄 또는 분지쇄)을 나타낸다. 예를 들면, C₁-C₄-알킬이라는 표현은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, tert-부틸 및 이소부틸을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 용어 "알케닐"은 단독으로 또는 조합하여 적어도 하나의 올레핀성 결합 및 상기 표시된 많은 탄소 원자를 포함하는 직쇄, 시클릭 또는 분지 탄화수소 잔기를 말한다. 바람직한 알케닐 기는 8까지의, 바람직하게는 6까지의, 특히 바람직하게는 4까지의 탄소 원자를 가진다. 알케닐 기의 예시는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 이소프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 이소부테닐, 1-시클로헥세닐, 1-시클로펜테닐이다.

[0148] 용어 "알킬닐"은 상기 알킬과 길이로 유사하지만 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 비포화된 지방족 기를 포함한다.

[0149] 예를 들면, 용어 "알킬닐"은 직쇄 알킬닐 기 (예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐, 등), 분지쇄 알킬닐 기, 및 시클로알킬 또는 시클로알케닐 치환된 알킬닐 기를 포함한다. 용어 알킬닐은 상기 탄화수소 골격의 하나 또는 그 이상의 탄소를 대체하는 산소, 질소, 황 또는 인 원자를 포함하는 알킬닐 기를 추가로 포함한다. 특정의 구체예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬닐 기는 그의 골격 내에 6 또는 그 이하의 탄소 원자를 가진다 (예를 들면, 직쇄에 대해 C₂-C₆, 분지쇄에 대해 C₃-C₆). 용어 C₂-C₆은 2 내지 6 탄소 원자를 함유하는 알킬닐 기를 포함한다.

[0150] 여기서 사용된 바와 같은, 용어 "시클로알킬"은 3-12 탄소 원자, 바람직하게는 3-9, 또는 3-7 탄소 원자의 포화된 또는 비포화된 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소 기를 말한다. 예시적 모노시클릭 탄화수소 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헵테닐, 시클로헥실 및 시클로헥세닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 예시적 비시클릭 탄화수소 기는 보르닐, 인딜, 헥사하이드로인딜,

테트라하이드로나프틸, 데카하이드로나프틸, 비시클로[2.1.1]헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.1]헵테닐, 6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵틸, 2,6,6-트리메틸비시클로[3.1.1]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸 등을 포함한다. 예시적 트리시클릭 탄화수소 기는 아다만틸 등을 포함한다.

- [0151] 용어 "시클로알케닐"은 링 당 1 내지 3 링 및 4 내지 8 탄소를 함유하는 부분적으로 비포화된 시클릭 탄화수소 기를 말한다. 예시적 기는 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 및 시클로헥세닐을 포함한다. 용어 "시클로알케닐"은 적어도 하나의 링이 부분적으로 비포화된, 탄소-함유 링이고 제 2 또는 제 3 링은 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭일 수 있는 비시클릭 및 트리시클릭 기를 또한 포함하고, 단 상기 부착점은 상기 시클로알케닐 기에 대한 것이다.
- [0152] "알콕시"는 1 내지 10 탄소 원자를 가지고, 산소 원자를 통해 상기 분자의 나머지에 부착된 알킬 기를 말한다. 1-8 탄소 원자를 가지는 알콕시 기가 바람직하다. 알콕시의 알킬 부분은 선형, 시클릭, 또는 분지, 또는 그의 조합일 수 있다. 알콕시 기의 예시는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 부톡시, 시클로펜틸옥시, 등을 포함한다. 알콕시 기는 또한 다음 식으로 나타낼 수 있고: $-OR^i$, 여기서 R^i 은 알콕시 기의 "알킬 부분"이다.
- [0153] 용어 "헤테로알킬"은 단독으로 또는 또다른 용어와 조합하여 다르게 언급되어 있지 않는 한, 상기 언급된 수의 탄소 원자 및 하나 내지 다섯 개 헤테로원자, 더욱 바람직하게는 O, N, Si 및 S로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 내지 세 개의 헤테로원자로 구성된 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 그의 조합이고, 여기서 상기 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고 상기 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있다. 상기 헤테로알킬 기는 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 상기 분자의 나머지에 부착된다.
- [0154] 용어 "알킬카르보닐"은 식 $-C(O)-R^{ii}$, 여기서 R^{ii} 은 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 기임, 을 가지는 기를 말하고 여기서 탄소 원자의 총수는 상기 조합된 알킬 및 카르보닐 모이어티를 말한다. "알킬카르보닐" 기는 알킬 기를 통해 상기 분자의 나머지에 부착될 수 있다 (즉, $-알킬-C(O)-R^{ii}$).
- [0155] 용어 "알콕시카르보닐"은 식 $-C(O)O-R^{iii}$, 여기서 R^{iii} 은 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 기임, 을 가지는 기를 말하고, 여기서 탄소 원자의 총수는 상기 조합된 알킬 및 카르보닐 모이어티를 말한다. "알콕시카르보닐" 기는 of 알킬 기를 통해 상기 분자의 나머지에 부착될 수 있다 (즉, $-알킬-C(O)O-R^{iii}$).
- [0156] 용어 "헤테로알킬카르보닐"은 식 $-C(O)R^{iv}$, 여기서 R^{iv} 은 상기에서 정의된 바와 같은 헤테로알킬 기임, 을 가지는 기를 말하고 여기서 탄소 원자의 총수는 상기 조합된 알킬 및 카르보닐 모이어티를 말한다. "헤테로알킬카르보닐" 기는 알킬 또는 헤테로알킬 기를 통해 상기 분자의 나머지에 부착될 수 있다 (즉, $-알킬-C(O)O-R^{iv}$ 또는 $-헤테로알킬-C(O)O-R^{iv}$).
- [0157] 용어 "아릴"은 수소 및 탄소로만 구성되고 6 내지 19 탄소 원자, 또는 6 내지 10 탄소 원자를 함유하는 방향족 모노시클릭 또는 멀티시클릭 예를 들면, 트리시클릭, 비시클릭, 탄화수소 링 시스템을 포함하고, 여기서 상기 링 시스템은 부분적으로 포화될 수 있다. 아릴 기는 기 가령 페닐, 톨릴, 자일릴, 안트릴, 나프틸 및 페난트릴을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 아릴 기는 폴리사이클 (예를 들면, 테트라린)을 형성하도록 방향족이 아닌 알리시클릭 또는 헤테로시클릭 링과 또한 융합되거나 또는 가교될 수 있다.
- [0158] 여기서 사용된 바와 같은 용어 "헤테로아릴"은 각각 링 내에서 7까지의 원자의 안정한 모노시클릭 또는 비시클릭 링을 나타낸다, 여기서 적어도 하나의 링은 방향족이고 O, N 및 S로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1 내지 4 헤테로원자를 함유한다. 이 정의의 범위 내의 헤테로아릴 기는 다음을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다: 아크리디닐, 카르바졸릴, 시놀리닐, 퀴놀살리닐, 피라졸릴, 인돌릴, 벤조트리아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 인돌릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 테트라하이드로퀴놀린. 아래에서의 헤테로사이클의 정의와 마찬가지로, "헤테로아릴"은 또한 어느 질소-함유 헤테로아릴의 N-옥사이드 유도체를 포함한다고 이해된다. 상기 헤테로아릴 치환기가 비시클릭이고 하나의 링이 비-방향족이거나 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 경우, 상기 방향족 링을 통해 또는 상기 헤테로원자 함유 링을 통해, 각각 부착된다고 이해된다.
- [0159] 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 적어도 하나의 헤테로원자 가령 O, S 또는 N을 함유하는 5-원 내지 10원의 완전히 포화된 또는 부분적으로 비포화된 비방향족 헤테로시클릭 기를 말한다. 가장 빈번한 예시는 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 또는 피라지닐이다. 헤테로시클릴 치환기의 부착은 탄소 원자를

통해 또는 헤테로원자를 통해 일어날 수 있다.

[0160] 또한, 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클 기는 "비치환된" 또는 "치환된"일 수 있다. 용어 "치환된"은 분자의 하나 또는 그 이상의 원자, 예를 들면 C, O 또는 N 상의 수소를 대체하는 치환기를 가지는 모이어티를 기술하는 것을 의도한다. 그러한 치환기는 독립적으로 예를 들면 다음을 하나 또는 그 이상 포함할 수 있다: 직쇄 또는 분지 알킬 (바람직하게는 C₁-C₅), 시클로알킬 (바람직하게는 C₃-C₈), 알콕시 (바람직하게는 C₁-C₆), 티오알킬 (바람직하게는 C₁-C₆), 알케닐 (바람직하게는 C₂-C₆), 알킬닐 (바람직하게는 C₂-C₆), 헤테로시클릭, 카르보시클릭, 아릴 (예를 들면, 페닐), 아릴옥시 (예를 들면, 페녹시), 아랄킬 (예를 들면, 벤질), 아릴옥시아릴 (예를 들면, 페닐옥시아릴), 아릴아세트아미도일, 알킬아릴, 헤테로아랄킬, 알킬카르보닐 및 아릴카르보닐 또는 다른 그러한 아실 기, 헤테로아릴카르보닐, 또는 헤테로아릴기, (CR'R')₀₋₃NR'R' (예를 들면, -NH₂), (CR'R')₀₋₃CN (예를 들면, -CN), -NO₂, 할로젠 (예를 들면, -F, -Cl, -Br, 또는 -I), (CR'R')₀₋₃C(할로젠)₃ (예를 들면, -CF₃), (CR'R')₀₋₃CH(할로젠)₂, (CR'R')₀₋₃CH₂(할로젠), (CR'R')₀₋₃CONR'R', (CR'R')₀₋₃(CNH)NR'R', (CR'R')₀₋₃S(O)₁₋₂NR'R', (CR'R')₀₋₃CHO, (CR'R')₀₋₃O(CR'R')₀₋₃H, (CR'R')₀₋₃S(O)₀₋₃R' (예를 들면, -SO₃H, -OSO₃H), (CR'R')₀₋₃O(CR'R')₀₋₃H (예를 들면, -CH₂OCH₃ 및 -OCH₃), (CR'R')₀₋₃S(CR'R')₀₋₃H (예를 들면, -SH 및 -SCH₃), (CR'R')₀₋₃OH (예를 들면, -OH), (CR'R')₀₋₃COR', (CR'R')₀₋₃(치환된 또는 비치환된 페닐), (CR'R')₀₋₃(C₃-C₈ 시클로알킬), (CR'R')₀₋₃CO₂R' (예를 들면, -CO₂H), 또는 (CR'R')₀₋₃OR' 기, 또는 어느 자연 발생 아미노산의 측쇄; 여기서 R' 및 R''는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₅ 알킬, C₂-C₅ 알케닐, C₂-C₅ 알킬닐, 또는 아릴 기.

[0161] 용어 "아민" 또는 "아미노"는 업계에서 일반적으로 이해되는 바와 같이 분자, 또는 모이어티 또는 관능 기에 모두 널리 적용되고, 1차, 2차, 또는 3차일 수 있음이 이해되어야만 한다. 용어 "아민" 또는 "아미노"는 질소 원자가 공유적으로 적어도 하나의 탄소, 수소 또는 헤테로원자에 결합되어 있는 화합물을 포함한다. 이 용어는, 예를 들면, "알킬 아미노," "아릴아미노," "디아릴아미노," "알킬아릴아미노," "알킬아미노아릴," "아릴아미노알킬," "알크아미노알킬," "아미드," "아미도," 및 "아미노카르보닐"을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 용어 "알킬 아미노"는 질소가 적어도 하나의 부가적 알킬 기에 결합되어 있는 기 및 화합물을 포함한다. 용어 "디아릴 아미노"는 질소 원자가 적어도 두 개의 부가적 알킬 기에 결합되어 있는 기를 포함한다. 용어 "아릴아미노" 및 "디아릴아미노"는 질소가 적어도 하나의 또는 두 개의 아릴 기에, 각각에 결합되어 있는 기를 포함한다 여기서. 용어 "알킬아릴아미노," "알킬아미노아릴" 또는 "아릴아미노알킬"는 적어도 하나의 알킬 기 및 적어도 하나의 아릴 기에 결합되어 있는 아미노 기를 말한다. 용어 "알크아미노알킬"은 알킬 기에 또한 결합되어 있는 질소 원자에 결합되어 있는 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐 기를 말한다.

[0162] 용어 "아미드," "아미도" 또는 "아미노카르보닐"은 카르보닐 또는 티오카르보닐 기의 탄소에 결합되어 있는 질소 원자를 함유하는 화합물 또는 모이어티를 포함한다. 이 용어는 카르보닐 기에 결합되어 있는 아미노 기에 결합되어 있는 알킬, 알케닐, 아릴 또는 알킬닐 기를 포함하는 "알크아미노카르보닐" 또는 "알킬아미노카르보닐" 기를 포함한다. 이는 카르보닐 또는 티오카르보닐 기의 탄소에 결합되어 있는 아미노 기에 결합되어 있는 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하는 아릴아미노카르보닐 및 아릴카르보닐아미노 기를 포함한다. 용어 "알킬아미노카르보닐," "알케닐아미노카르보닐," "알킬닐아미노카르보닐," "아릴아미노카르보닐," "알킬카르보닐아미노," "알케닐카르보닐아미노," "알킬닐카르보닐아미노" 및 "아릴카르보닐아미노"는 "아미드"라는 용어에 포함된다. 아미드는 우레아 기 (아미노카르보닐아미노) 및 카르바메이트(옥시카르보닐아미노)를 또한 포함한다.

[0163] 본 발명의 특징의 구체예에서, 용어 "아민" 또는 "아미노"는 식 N(R⁸)R⁹, CH₂N(R⁸)R⁹ 및 CH(CH₃)N(R⁸)R⁹의 치환기를 말하고, 여기서 R⁸ 및 R⁹는 각각, 독립적으로, H 및 (C₁-C₄-알킬)₀₋₁G로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 G는 COOH, H, PO₃H, SO₃H, Br, Cl, F, O-C₁₋₄-알킬, S-C₁₋₄-알킬, 아릴, C(O)OC₁₋₆-알킬, C(O)C₁₋₄-알킬-COOH, C(O)C₁₋₄-알킬 및 C(O)-아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0164] 여기서의 개시물의 기술은 화학적 결합의 법칙 및 원리와 일치하는 것으로 간주되어야만 한다. 예를 들면, 어느 주어진 위치에서 치환기를 수용하기 위해 수소 원자를 제거할 필요가 있을 수 있다. 또한, 본 발명의 일반식 (예를 들면, 식 I 또는 II)의 변수 (즉, "R 기")의 정의, 그리고 결합 위치는 업계에서 공지되어 있는 화학적

결합의 법칙과 일치한다고 이해되어야만 한다. 상기한 모든 본 발명의 화합물은 각각의 원자의 원자수를 만족시키기 위해 필요에 따라 인접한 원자 및/또는 수소 사이의 결합을 추가로 포함한다고 또한 이해되어야만 한다. 즉, 결합 및/또는 수소 원자는 다음 원자 타입 각각에 다음 수의 전체 결합을 제공하기 위해 부가된다: 탄소: 네 개의 결합; 질소: 세 개의 결합; 산소: 두 개의 결합; 및 황: 2-6 결합.

[0165] 본 발명의 화합물은 비대칭적 탄소 원자를 포함할 수 있다. 따라서 그러한 비대칭으로부터 발생하는 이성질체 (예를 들면, 모든 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 회전 이성질체, 호변 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 라세미체)는 본 발명의 범위 내에 포함된다고 이해되어야 한다. 그러한 이성질체는 전통적인 분리 기술 및 입체 화학적으로 제어된 합성에 의해 실질적으로 순수한 형태로 얻어질 수 있다. 또한, 본출원에서 논의된 상기 구조 및 다른 화합물 및 모이어티는 그의 모든 호변 이성질체를 또한 포함한다. 본 명세서에서 기술된 화합물은 업계에서 인식되는 합성 전략을 통해 얻어질 수 있다.

[0166] 어떤 본 발명의 화합물의 치환기는 이성질체적 시클릭 구조를 포함한다고 또한 유의해야 한다. 따라서, 다르게 표시되어 있지 않는 한, 특정 치환기의 구성적 이성질체는 본 발명의 범위 내에 포함된다고 이해되어야 한다. 예를 들면, 용어 "테트라졸"은 테트라졸, 2H-테트라졸, 3H-테트라졸, 4H-테트라졸 및 5H-테트라졸을 포함한다.

[0167] 동위원소

[0168] 본 발명은 모든 약제학적으로 허용가능한 동위원소적으로-표지된 본 발명의 화합물, 즉 식 (I) 및 (II)의 화합물을 포함하는데, 여기서 하나 또는 그 이상의 원자는 동일한 원자수를 가지지만, 자연에게 통상 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다.

[0169] 본 발명의 화합물에 포함하기에 적합한 동위원소의 예시는 수소의 동위원소, 가령 ^2H 및 ^3H , 탄소의 동위원소, 가령 ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 염소의 동위원소, 가령 ^{36}Cl , 불소의 동위원소, 가령 ^{18}F , 요오드의 동위원소, 가령 ^{125}I 및 ^{126}I , 질소의 동위원소, 가령 ^{13}N 및 ^{15}N , 산소의 동위원소, 가령 ^{16}O , ^{17}O 및 ^{18}O , 인의 동위원소, 가령 ^{32}P , 및 황의 동위원소, 가령 ^{35}S 을 포함한다.

[0170] 특정의 동위원소적으로-표지된 식 (I) 및 (II)의 화합물, 예를 들면, 방사성 동위원소를 포함하는 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유용하다. 상기 방사성 동위원소 트리튬, 즉 ^3H , 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 는 특히 합입의 용이성과 검출 수단의 용이성의 면에서 이 목적에 특히 유용하다.

[0171] 더 무거운 동위원소 가령 듀테륨, 즉 ^2H 는 더 큰 대사 안정성으로부터 발생하는 특정의 치료적 장점, 예를 들면, 인 비보 반감기 증가 또는 투여 요구량 감소를 얻을 수 있고, 따라서 어떤 상황에서 바람직할 수 있다.

[0172] 양전자 방출 동위원소, 가령 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 를 사용한 치환은 기질 수용체 점유를 검사하기 위한 양전자방출 단층촬영기(Positron Emission Topography, PET) 연구에서 유용할 수 있다.

[0173] 동위원소적으로-표지된 식 (I) 및 (II)의 화합물은 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소적으로-표지된 시약을 사용하여 업계에서의 숙련가에게 공지된 종래의 기술 또는 첨부된 실시예 및 제제에서 기술된 바와 유사한 공정에 의해 일반적으로 제조할 수 있다.

[0174] 병용

[0175] 본 발명의 화합물은 또한 공지된 항암제와 조합하여 유용하다. 그러한 공지된 항암제는 다음을 포함한다: 에스트로겐 수용체 조절제, 안드로겐 수용체 조절제, 레티노이드 수용체 조절제, 세포독성제, 항증식성 물질, 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 저해제, HMG-CoA 리덕타제 저해제, HIV 프로테아제 저해제, 역전사 효소 저해제, 및 다른 혈관형성 저해제.

[0176] "에스트로겐 수용체 조절제"는 메카니즘과 관계없이 수용체에 대한 에스트로겐의 결합을 간섭 또는 저해하는 화합물을 말한다. 에스트로겐 수용체 조절제의 예시는 타목시펜, 알록시펜, 이독시펜, LY353381, LY117081, 토레미펜, 폴베스트란트, 4-[7-(2,디메틸-1-옥스포프로폭시-4-메틸-2-[4-[2-(1-피페리디닐)에톡시]페닐]-2H-1-벤조피란-3-일]-페닐-2,2-디메틸프로파노에이트, 4,4'-디히드록시벤조페논-2,4-디니트로페닐-히드라존, 및 SH646을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0177] "안드로겐 수용체 조절제"는 메카니즘과 관계없이 상기 수용체에 대한 안드로겐의 결합을 간섭 또는 저해하는 화합물을 말한다. 안드로겐 수용체 조절제의 예시는 피나스테리드 및 다른 5 α -리덕타제 저해제, 닐루트아미드,

플루트아미드, 비칼루트아미드, 리아로졸, 및 아비라테론 아세테이트를 포함한다.

- [0178] "레티노이드 수용체 조절제"는 메카니즘과 관계없이 상기 수용체에 대한 레티노이드의 결합을 간섭 또는 저해하는 화합물을 말한다. 그러한 레티노이드 수용체 조절제의 예시는 백사로텐, 트레티노인, 13-cis-레티노산, 9-cis-레티노산, 알파-디플루오로메틸오르니틴, ILX23-7553, trans-N-(4'-히드록시페닐) 레틴아미드, 및 N-4-카르복시페닐 레틴아미드를 포함한다.
- [0179] "세포독성제"는 주로 직접 세포 기능을 간섭하거나 또는 세포 감수분열을 저해하거나 또는 간섭함에 세포 죽음을 유발하는 화합물을 말하고, 알킬화제, 종양 괴사 인자, 인터칼레이터, 마이크로튜블린 저해제, 및 토포아이스머라제 저해제를 포함한다.
- [0180] 세포독성제의 예시는 티라파지민, 세레테네프, 카넥틴, 이포스파미드, 타소네르민, 로니다민, 카르보플라틴, 독소루비신, 알트레타민, 프레드니무스틴, 디브로모딜시톨, 라니무스틴, 포테무스틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 테모졸로미드, 헵타플라틴, 에스트라무스틴, 임프로술판 토실레이트, 트로포스파이니드, 니무스틴, 디브로모스피딕 클로라이드, 푸미테파, 로바플라틴, 사트라플라틴, 프로피로마이신, 시스플라틴, 이로플벤, 텍시포스파미드, cis-아민디클로로(2-메틸-피리딘) 백금, 벤질구아닌, 글루포스파미드, GPX 100, (trans, trans, trans)-비스-mu-(핵산-1,6-디아민)-mu-[디아민-백금(II)]비스[디아민(-클로로) 백금 (I)]테트라클로라이드, 디아지리디닐스퍼민, 3산화 비소, 1-(11-도데실아미노-10-히드록시운데실)-3,7-디메틸잔틴, 조루비신, 이다루비신, 다우노루비신, 비산트렌, 미톡산트론, 피라루비신, 피나피드, 발루비신, 암루비신, 안티네오플라스톤, 3'-데아미노-3'-모르폴리노-1 3-데옥소-10-히드록시카르미노마이신, 안나마이신, 갈라루비신, 엘리나피드, MEN 10755, 및 4-테메톡시-3-데아미노-3-아지리디닐-4-메틸설포닐-다우노루비신 (WO 00/50032 참조)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0181] 마이크로튜블린 저해제의 예시는 파클리탁셀, 빈데신 설페이트, 3',4'-디테하이드로-4'-데옥시-8'-노르빈칼레우코블라스틴, 도데탁솔, 리족신, 돌라스타틴, 미보볼린 이세티오네이트, 아우리스타틴, 세마도틴, RPR109881, BMS 184476, 빈플루린, 크립토포신, 2,3,4,5,6-헵타플루오로-N-(3-플루오로4-메톡시페닐) 벤젠 설포아미드, 안하이드로빈블라스틴, N,N-디메틸-1-발릴-1-발릴-N-메틸-1-발릴-1-프롤릴-1-프롤린-t-부틸아미드, TDX258, 및 BMS188797을 포함한다.
- [0182] 토포아이스머라제 저해제의 어떤 예시는 토포테칸, 하이캡타민, 이리노테칸, 루비테칸, 6-에톡시프로피오닐-3',4'-0-엑소-벤질리덴-카르트류신, 9-메톡시-N,N-디메틸-5-니트로피라졸로[3,4,5-k1]아크리딘-2-(6H) 프로판아민, 1-아미노-9-에틸-5-플루오로-2,3-디하이드로-9-히드록시-4-메틸-1H,12H-벤조[de]피라노[3',4':b,7]이미돌리지노[1,2b]퀴놀린-10,13(9H,15H)디온, 루르토테칸, 7-[2-(N-이소프로필아미노)에틸]-(20S)캄포테신, BNPI350, BNPI1100, BN80915, BN80942, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 소부족산, 2'-디메틸아미노-2'-데옥시-에토포시드, GL331, N-[2-(디메틸아미노)에틸]-9-히드록시-5,6-디메틸-6H-피리도[4,3-b]카르바졸-1-카르복사미드, 아술라크린, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(디메틸아미노)에틸]-N-메틸아미노]에틸]-5-[4-하이드록시-3,5-디메톡시페닐]-5,5a,6,8,8a,9-헥소하이드로푸로(3',4':6,7)나프토(2,3-d)-1,3-디옥솔-6-온, 2,3-(메틸렌디옥시)-5-메틸-7-히드록시-8-메톡시벤조[c]-페난트리디늄, 6,9-비스(2-아미노에틸)아미노 벤조[g]이소퀴놀린-5,10-디온, 5-(3-아미노프로필아미노)-7,10-디히드록시-2-(2-하이드록시에틸아미노메틸)-6H-피라졸로[4,5,1-데]아크리딘-6-온, N-[1-[2(디에틸아미노)에틸아미노]-7-메톡시-9-옥소-9H-티오잔틴4-일메틸]-포름아미드, N-(2-(디메틸아미노)에틸)아크리딘4-카르복사미드, 6-[2-(디메틸아미노)에틸]아미노-3-히드록시-7H-인덴노[2,1-c] 퀴놀린-7-온, 및 디메스나이다.
- [0183] "항증식제"은 안티센스 RNA 및 DNA 올리고뉴클레오티드 가령 G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM23 1, 및 INX3001, 및 항대사체 가령 예노시타빈, 카르모푸르, 테카푸르, 펜토스타틴, 독시플루리딘, 트리메트렉세이트, 플루다라빈, 카페시타빈, 갈로시타빈, 시타리빈 옥스포페이트, 포스테아빈 소듐 수화물, 말티트렉세드, 팔티트렉세드, 에미테푸르, 디아조푸린, 데시타빈, 놀라트렉세드, 페메트렉세드, 벨자라빈, 2'-데옥시-2'-메틸리덴시티딘, 2'-플루오로메틸렌-2'-데옥시시티딘, N-[5-(2,3-디하이드로-벤조퓨릴)설포닐]-N'-(3,4-디클로로페닐)우레아, N6-[4-데옥시-4-[N2-[2(E),4(E)-테트라데카디에노일]글리실아미노]-1-글리세로-B-1--만노-헵토피라노실]아데닌, 아플리딘, 엑타나시딘, 트록사시타빈, 4-[2-아미노-4-옥소-4,6,7,8-테트라하이드로-3H-피리미디노[5,4-b] [1,4]티아진-6-일-(S)-에틸]-2,5-티에노일-1-글루탐산, 아미노프테린, 5-플루오로우라실, 알라노신, 11-아세틸-8-(카바모일옥시메틸)4-포르밀-6-메톡시-14-옥사-1,11-디아자테트라-시클로(7.4.1.0.0)-테트라데카-2,4,6-트리엔-9-일 아세트산 에스테르, 스웨인소닌, 로메트렉솔, 텍스라족산, 메티오니나제, 2'-시아노-2'-데옥시-N4-팔미도일-1-B-D-아라비노 푸라노실 시토신, 및 3-아미노피리딘-2-카르복스알데히드 티오세미카르바존을 포함한다.

- [0184] "항증식제"는 "혈관형성 저해제" 하에서 나열된 것 이외의 성장 인자에 대한 모노클로날 항체, 가령 재조합 바 이러스-매개된 유전자 전달을 통해 송달될 수 있는 트라스투주마브, 및 종양 억제자 유전자, 가령 p53을 또한 포함한다 (예를 들면 미국 특허 6,069,134호 참조).
- [0185] "HMG-CoA 리덕타제 저해제"는 3-히드록시-3-메틸글루타릴-CoA 리덕타제의 저해제를 말한다. HMG-CoA 리덕타제에 대한 저해 활성을 가지는 화합물은 업계에서 널리 공지되어 있는 분석을 사용하여 쉽게 동정될 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 4,231,938호 6 칼럼, 및 WO 84/02131, pp. 30-33에서 기술된 또는 언급된 분석 참조. 용어 "HMG-CoA 리덕타제 저해제" 및 " HMG-CoA 리덕타제의 저해제"는 여기서 사용될 때 동일한 의미를 가진다.
- [0186] 사용될 수 있는 HMG-CoA 리덕타제 저해제의 예시는 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토 르바스타틴 및 세리바스타틴을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 이 방법에서 사용될 수 있는 이들 및 부가 적 HMG-CoA 리덕타제 저해제의 구조식은 M. Yalpani, " Cholesterol Lowering Drugs" 87쪽, Chemistry & Industry, pp. 85-89 (5 Feb. 1996) 및 미국 특허 4,782,084 및 4,885,314에 기술되어 있다. 여기서 사용된 바 와 같은 용어 HMG-CoA 리덕타제 저해제는 모든 약제학적으로 허용가능한 락톤 및 개방-산 형태 (즉, 여기서 상 기 락톤 링이 개방되어 상기 유리 산을 형성함) 그리고 HMG-CoA 리덕타제 저해 활성을 가지는 화합물의 염 및 에스테르 형태를 포함하고, 따라서 그러한 염, 에스테르, 개방-산 및 락톤 형태의 용도는 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0187] "프레닐-단백질 트랜스퍼라제 저해제"는 상기 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 효소 어느 하나 또는 어느 조합을 저 해하는 화합물을 말하고, 파르네실-단백질 트랜스퍼라제 (FPTase), 제라닐제라닐-단백질 트랜스퍼라제 타입 I (GGPTase-I), 및 제라닐제라닐-단백질 트랜스퍼라제 타입-II (GGPTase-II, 또한 Rab GGPTase 라고 불림)을 포 함한다. 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 저해 화합물의 예시는 (+/-)-6-[아미노(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸 -5-일)메틸]-4-(3-클로로페닐)-1-메틸-2(1H)-퀴놀리논, (-)-6-[아미노(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]4-(3-클로로-페닐)-1-메틸-2(1H)-퀴놀리논, (+)- 6-아미노(4-클로로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]4-(3-클로로페닐)-1-메틸-2(1H)-퀴놀리논, 5(S)-n-부틸- 1-(2,3-디메틸페닐)4-[1-(4-시아노벤질)-5-이미다졸릴메틸-1]-2-피페라지논, (S)-1-(3-클로로페닐)4-[1-(4-시 아노벤질)-5-이미다졸릴메틸]-5-[2-(에탄설폰닐)메틸]-2-피페라지논, 5(S)-n-부틸-1-(2-메틸페닐)4-[1-(4-시 아노벤질)-5-이미다졸릴메틸]-2-피페라지논, 1-(3-클로로페닐)-4-[1-(4-시아노벤질)-2-메틸-5-이미다졸릴메틸]-2- 피페라지논, 1-(2,2-디페닐에틸)-3-[N-(1-(4-시아노벤질)-1H-이미다졸-5-일)에틸]카르바-모일피페리딘, 4-{5-[4- 히드록시메틸]4-(4-클로로피리딘-2-일)메틸}-피페리딘-1-일메틸-2-메틸이미다졸-1-일메틸}벤조니트릴, 4-{5- [4-히드록시메틸-4-(3-클로로벤질)-피페리딘-1-일메틸]-2-메틸이미다졸-1-일메틸}벤조니트릴, 4-{3-[4-(2-옥소- 2H-피리딘-1-일)벤질]-3H-이미다졸-4-일메틸}벤조니트릴-, 4-{3-[4-(5-클로로-2-옥소-2H-[1,2']비피리딘-5'-일 메틸)-3H-이미다졸-4-일메틸}벤조니트릴, 4-{3-[4-(2-옥소-2H-[1,2']비피리딘-5'-일메틸)-3H-이미다졸-4-일메틸} 벤조니트릴, 4-[3-(2-옥소-1-페닐-1,2-디하이드로피리딘-4-일메틸)-3H-이미다졸-4-일메틸}벤조니트릴, 18,19-디하 이드로-19-옥소-5H,17H-6,10:12,16-디메테노-1H--이미다조[4,3-c][1,11,4]디옥사아자시클로-노나데신-9-카르 보니트릴, (+/-)-19,20-디하이드로-19-옥소-5H-18,21-에타노-12,14-에테노-6,10-메테노-22H--벤조[d]이미다조 [4,3-k] [1,6,9,12]옥사트리아자-시클로옥타데신-9-카르보니트릴, 19,20-디하이드로-19-옥소-5H, 17H-18,21-에 타노-6,10: 12, 16-디메테노-22H-이미다조-[3,4-h][1,8,11,14]옥사트리아자시클로아이코신-9-카르보니트릴, 및 (+/-)-19,20-디하이드로-3-메틸-19-옥소-5H-18,21-에타노-12,14-에테노-6,10-메테노-22H-벤조[d]이미다조[4,3- k] [1,6,9,12]옥사-트리아자시클로옥타데신-9-카르보니트릴을 포함한다.
- [0188] 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 저해제의 다른 예시는 다음 간행물 및 특허에서 발견할 수 있다: WO 96/30343, WO 97/ 188 13, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/291 19, WO 95/32987, 미국 특허 5,420,245, 5,523,430, 5,532,359, 5,510,5 10, 5,589,485, 5,602,098, 유럽 특허 공개 0 61 8 221, 유럽 특 허 공개 0 675 1 12, 유럽 특허 공개 0 604 181, 유럽 특허 공개 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/1 1917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, 미국 특허 5,661, 152, WO 95/10515, WO 95/ 105 16, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/2461 1, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, 미국 특허 5,571,792, WO 96/ 17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31 1 1 1, WO 96/3 1477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, 및 미국 특허 5,532,359. 혈관형성에 관한 프레닐-단백질 트랜스퍼라제 저해제의 예에 관해서는 European J. of Cancer, Vol. 35, No. 9, pp. 1394-1401 (1999) 참조.

- [0189] HIV 프로테아제 저해제의 예시는 암프레나버, 아바카버, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, 인디나버, 넬피나버, 티프라나버, 리토나버, 사퀴나버, ABT-378, AG 1776, 및 BMS-232,632을 포함한다. 역전사 효소 저해제의 예시는 텔라비리딘, 에파비렌즈, GS-840, HB Y097, 라미부딘, 네비라핀, AZT, 3TC, ddC, 및 ddI을 포함한다.
- [0190] "혈관형성저해제"는 메카니즘과 관계없이 새로운 혈관의 형성을 저해하는 화합물을 말한다. 혈관형성 저해제의 예시는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다: 티로신 키나제 저해제, 가령 상기 티로신 키나제 수용체 Flt-1 (VEGFR1) 및 Flk-1/KDR (VEGFR2)의 저해제, 상피-유래, 섬유아세포-유래, 또는 혈소관 유래 성장 인자의 저해제, MMP (매트릭스 메탈로프로테아제) 저해제, 인테그린 봉쇄제, 인터페론알파, 인터루킨-12, 펜토산 폴리실페이트, 아스피린 및 이부프로펜 같은 비스테로이드성 항염증제 (NSAIDs) 그리고 셀레콕시브 및 로페콕시브와 같은 선택적 시클로옥시게나제-2 저해제 (PNAS, Vol. 89, p. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, p. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., Vol. 108, p. 573(1990); Anat. Rec, Vol. 238, p.68(1994);FEBS Letters, Vol. 372, p. 83(1995);Clin, Orthop. Vol. 313, p. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., Vol. 16, p.107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol. 75, p. 105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, p. 1625 (1997); Cell, Vol. 93, p. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med., Vol. 2, p. 715 (1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, p. 91 16 (1999))을 포함하는 시클로옥시게나제 저해제, 카르복시아미도트리아졸, 콤프라타스타틴 A-4, 스쿠알라민, 6-O-클로로아세틸-카르보닐)-푸마길롤, 탈리도마이드, 안지오테닌, 트로포닌-1, 안지오테닌 II 길항제 (Fernandez et al., J. Lab. Clin. Med. 105: 141-145 (1985) 참조), 및 VEGF에 대한 항체 (Nature Biotechnology, Vol. 17, pp. 963-968 (October 1999); Kim et al., Nature, 362, 841-844 (1993); WO 00/44777; 및 WO 00/61186 참조).
- [0191] 분석
- [0192] 본 발명의 화합물에 의한 단백질 키나제 활성의 저해는 업계에서 이용가능한 많은 분석을 사용하여 측정될 수 있다. 그러한 분석의 예시는 아래에서 상기 실시예 부문에 기술되어 있다.
- [0193] 약제학적 조성물
- [0194] 본 발명의 화합물은 특히 단백질 키나제-관련된 장애 및 암, 예를 들면 췌장암, 비-소세포 폐암, 소화관 간질종양, 또는 만성 골수성 백혈병을 치료하기 위해 효과적인 약제학적 조성물에서 활성 물질로서 적합하다. 다양한 구체예에서 상기 약제학적 조성물은 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제, 담체, 충전제, 희석제 등과 함께 약제학적으로 효과적인 양의 본 활성 물질을 가진다.
- [0195] 상기 화합물의 "약제학적으로 효과적인 양"이라는 용어는 본 명세서에서 기술된 단백질 키나제-관련된 장애 치료하는 또는 예방하는, 예를 들면 상기 단백질 키나제-관련된 장애, 및/또는 질환 또는 병태의 다양한 형태학적 및 신체적 증상을 예방하기에 필요한 또는 충분한 양이다. 예시에서, 효과적인 양의 본 발명의 화합물은 대상에서의 단백질 키나제-관련된 장애를 치료하기에 충분한 양이다. 상기 효과적인 양은 대상의 크기 및 중량, 질병의 타입, 또는 본 발명의 특정 화합물과 같은 인자에 따라 다를 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물 선택은 "효과적인 양"을 구성하는 것에 영향을 미칠 수 있다. 본 업계에서의 통상의 숙련가는 여기서 포함된 인자를 연구하고 과도한 실험없이 본 발명의 화합물의 효과적인 양에 대해 결정할 수 있을 것이다.
- [0196] 투여 계획은 효과적인 양을 구성하는 것에 영향을 미칠 수 있다. 본 발명의 화합물은 단백질 키나제-관련된 장애의 발병 이전에 또는 이후에 대상에게 투여될 수 있다. 또한, 날마다 또는 순차적으로 몇 개의 분할된 투여량, 그리고 엇갈린 투여량이 투여될 수 있고, 또는 상기 투여량은 연속적으로 주입되거나, 또는 볼루스 주사될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 투여량은 치료적 또는 예방적 상황의 긴급성에 의해 나타나는 바와 같이 비례적으로 증가된 또는 감소될 수 있다.
- [0197] 본 발명의 화합물의 "약제학적으로 허용가능한 양"이라는 구절은 대상의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들면, 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 저해를 유도, 또는 증상을 개선, 병태를 완화, 질환 진행을 느리게하거나 지연, 또는 질환을 예방하는 등을 하는 본 발명의 화합물 양을 말한다. 하나의 비-제한적 구체예에서, "약제학적으로 허용가능한 양"이라는 구절은 대상에게 투여된 때 다음에 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 말한다: (1) (i) 키나제 효소 c-Abl, BCR-Abl, c-kit, Src, EML4-ALK, TEL-ALK 및/또는 PDGFR에 의해 매개된, 또는 (ii) 키나제 효소 c-Abl, BCR-Abl, c-kit, Src, EML4-ALK, TEL-ALK 및/또는 PDGFR 활성화와 관련된, 또는 (iii) 키나제 효소 c-Abl, BCR-Abl, c-kit, Src, EML4-ALK, TEL-ALK 및/또는 PDGFR의 비정상적 활성을 특징으로 하는 병태, 또는 장애 또는 질환을 적어도 부분적으로 완화, 저해하고, 예방 및/또는 개선함; 또는 (2) 키나제의 활성 효소 c-Abl, BCR-Abl, c-kit, Src, EML4-ALK, TEL-ALK 및/또는 PDGFR를 감소 또는 저해함; 또는 (3) 키나제 효소 c-Abl, BCR-Abl, c-kit, Src, EML4-ALK, TEL-ALK 및/또는 PDGFR의 발현을 감소 또는 저해함. 또다

른 비-제한적 구체예에서, "약제학적으로 허용가능한 양" 이라는 구절은 대상에게 투여된 때, 암, 예를 들면 췌장암, 비-소세포 폐암, 소화관 간질 종양, 또는 만성 골수성 백혈병을 적어도 부분적으로 완화, 저해하고, 예방 및/또는 개선하기에 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 말한다. 여전히 또다른 비-제한적 구체예에서, "약제학적으로 허용가능한 양" 이라는 용어는 세포, 또는 조직, 또는 비-세포적 생물학적 재료, 또는 매체에 투여된 때, 키나제의 활성 효소 c-Abl, BCR-Abl, c-kit, Src, EML4-ALK, TEL-ALK 및/또는 PDGFR를 적어도 부분적으로 감소 또는 저해; 또는 키나제 효소 c-Abl, BCR-Abl, c-kit, Src, EML4-ALK, TEL-ALK 및/또는 PDGFR의 발현을 적어도 부분적으로 감소 또는 저해하기에 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 말한다.

- [0198] 상기 허용가능한 양은 대상의 크기 및 중량, 질병 타입, 또는 특정 유기 화합물과 같은 인자에 따라 다를 수 있다. 예를 들면, 상기 유기 화합물의 선택은 "허용가능한 양"을 구성하는 것에 영향을 미칠 수 있다. 본 업계에서의 통상의 숙련가는 상기한 인자를 연구하고 과도한 실험없이 상기 유기 화합물의 허용가능한 양에 대해 결정할 수 있을 것이다.
- [0199] 본 발명의 화합물은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 상태, 장애 또는 질환의 치료에서, 또는 이들 질환의 치료에서의 사용을 위한 약제학적 조성물의 제조를 위해 사용될 수 있다. 이들 질환의 치료에서의 본 발명의 화합물, 또는 이들 질환의 치료에 본 발명의 화합물을 가지는 약제학적 제제의 사용 방법.
- [0200] "약제학적 조성물" 이라는 용어는 포유동물, 예를 들면, 인간에 대한 투여에 대해 적합한 제제를 포함한다. 본 발명의 화합물이 포유동물, 예를 들면 인간에게 약제로서 투여될 때, 이들은 그 자체로서 또는 예를 들면, 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 0.1 내지 99.5% (더욱 바람직하게는, 0.5 내지 90%)의 활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다.
- [0201] "약제학적으로 허용가능한 담체" 라는 구절은 이해되는 기술이고 포유동물에 대한 본 발명의 화합물의 투여에 대해 적합한 약제학적으로 허용가능한 재료, 조성물 또는 비히클을 포함한다. 상기 담체는 신체의 하나의 기관, 또는 부분으로부터 신체의 또다른 기관, 또는 부분으로 상기 대상 물질을 운반 또는 수송하는 것에 수반되는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 재료를 포함한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과의 적합성의 면에서 "허용가능"하고 환자에 해롭지 않아야 한다. 약제학적으로 허용가능한 담체로서 작용할 수 있는 재료의 어떤 예시는 다음을 포함한다: 당류, 가령 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 가령 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스, 및 그의 유도체, 가령 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; 분말화된 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 가령 코코아 버터 및 좌제용 왁스; 오일, 가령 땅콩 오일, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 콩 오일; 글리콜, 가령 프로필렌 글리콜; 폴리올, 가령 글리세린, 솔비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 가령 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트; 아가; 완충제, 가령 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드; 알긴산; 피로겐-없는 물; 등장성 식염수; 링거액; 에틸 알콜; 포스페이트 완충액; 및 약제학적 제제에서 사용되는 다른 비-독성 적합성 물질.
- [0202] 습윤제, 유화제 및 운할제, 가령 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트, 그리고 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 풍미제 및 향료, 보존제 및 항산화제가 상기 조성물 내에 또한 존재할 수 있다.
- [0203] 약제학적으로 허용가능한 항산화제의 예시는 다음을 포함한다: 물 가용성 항산화제, 가령 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 소듐 비셀레이트, 소듐 메타비셀파이트, 소듐 설페이트 등; 오일-가용성 항산화제, 가령 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤, 등; 및 금속 킬레이트화제, 가령 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 솔비톨, 타르타르산, 인산, 등.
- [0204] 본 발명의 제제는 경구, 비강, 외용, 구강, 설하, 직장, 질 및/또는 비경구 투여에 대해 적합한 것들을 포함한다. 상기 제제는 단위 투여 형태로 편리하게 제시되고 약학 업계에서 널리 공지되어 있는 어느 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여 형태를 생산하기 위해 담체 재료와 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료적 효과를 생성하는 상기 화합물의 양이다. 일반적으로, 100 퍼센트에 대해, 이 양은 활성 성분의 약 1 퍼센트 내지 약 99 퍼센트, 바람직하게는 약 5 퍼센트 내지 약 70 퍼센트, 대부분의 바람직하게는 약 10 퍼센트 내지 약 30 퍼센트 범위일 것이다.
- [0205] 이들 제제 또는 조성물을 제조하는 방법은 본 발명의 화합물을 상기 담체 및, 임의로, 하나 또는 그 이상의 부수적 성분과 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 제제는 본 발명의 화합물을 액체 담체, 또는 미세하게 분할된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하게 및 치밀하게 결합시키고, 및 이후, 필요하다면, 생성물을 성형

함에 의해 제조된다.

[0206] 경구 투여에 대해 적합한 본 발명의 제제는 캡셀제, 카세제, 환제, 정제, 로렌지제 (가향 기제, 통상 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트를 사용하여), 산제, 과립제, 또는 수성 또는 비-수성 액체 액제 또는 현탁제로서, 또는 오일-인-물 또는 물-인-오일 액체 유제로서, 또는 엘릭서제 또는 시럽제로서, 또는 캔디 (불활성 기제, 가령 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아를 사용하여)로서 및/또는 구강세정제 등으로서의 형태일 수 있고, 각각은 활성 성분으로서 미리 결정된 양의 본 발명의 화합물을 함유한다. 본 발명의 화합물은 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 또한 투여될 수 있다. 경구 투여를 위한 본 발명의 고체 투여 형태 (캡셀제, 정제, 환제, 당의정, 산제, 과립제 등)에서, 상기 활성 성분은 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 가령 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트, 및/또는 다음 중 어느 것과 혼합된다: 충전제 또는 증량제, 가령 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 규산; 결합제, 가령, 예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; 습윤제, 가령 글리세롤; 붕해제, 가령 아가-아가, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정의 규산염, 및 소듐 카보네이트; 액체 지연제, 가령 파라핀; 흡수 촉진제, 가령 4차 암모늄 화합물; 습윤제, 가령, 예를 들면, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; 흡착제, 가령 카올린 및 벤토나이트 클레이; 윤활제, 그러한 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 그의 혼합물; 및 착색제. 캡셀제, 정제 및 환제의 경우, 상기 약제학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 타입의 고체 조성물은 락토스 또는 유당류, 그리고 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연결 및 경질-충전 젤라틴 캡셀제 내에서 충전제로서 또한 사용될 수 있다.

[0207] 임의로 하나 또는 그 이상의 부수적 성분과 함께 압축 또는 몰딩에 의해 정제를 만들 수 있다. 압축 정제는 결합제 (예를 들면, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제 (예를 들면, 소듐 전분 글리콜레이트 또는 가교결합 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스), 계면활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 불활성 액체 희석제로 축축해진 상기 분말화된 화합물의 적합한 기제 혼합물 내에서 몰딩에 의해 제조될 수 있다.

[0208] 본 발명의 약제학적 조성물의 정제, 및 다른 고체 투여 형태, 가령 당의정, 캡셀제, 환제 및 과립제는 임의로 금을 긋거나 또는 코팅 및 셸, 가령 장용 코팅 및 약제학적-제제화 기술에서 널리 공지된 다른 코팅으로 제조될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은, 예를 들면, 다양한 비율의 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 사용하여 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하여 요망되는 방출 프로필, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 마이크로스피어를 제공하도록 또한 제제화될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은, 예를 들면, 박테리아-막이 필터를 통한 여과, 또는 사용 직전에 살균 물, 또는 어떤 다른 살균 주사가 가능 매체 내에 용해될 수 있는 살균 고체 조성물 형태인 살균제를 포함시킴에 의해 살균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 불투명화제를 임의로 함유할 수 있고 상기 활성 성분만을, 또는 바람직하게는, 소화관의 특정의 부분 내에서, 임의로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예시는 중합성 물질 및 왁스를 포함한다. 상기 활성 성분은 또한 적절하다면, 하나 또는 그 이상의 상기 -기술된 부형제와 함께 마이크로-캡슐화 형태일 수 있다.

[0209] 본 발명의 화합물의 경구 투여를 위한 액체투여형태는 약제학적으로 허용가능한 유제, 마이크로유제, 액제, 현탁제, 시럽제 및 엘릭서제를 포함한다. 이외에 상기 활성 성분, 상기 액체 투여 형태는 업계에서 흔히 사용되는 불활성 희석제, 가령, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 가령 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알콜, 폴리 에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0210] 불활성 희석제 이외에, 상기 경구 조성물은 보조제 가령 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 풍미제, 착색제, 향료 및 보존제 물질을 또한 포함할 수 있다.

[0211] 상기 활성 화합물에 부가하여 현탁제는 현탁화제, 예를 들면, 에톡시화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 소르비탄 에스테르, 미결정 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트라가칸트, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0212] 직장 또는 질 투여를 위한 본 발명의 약제학적 조성물의 제제는 좌제로서 제시될 수 있고, 좌제는 하나 또는 그 이상의 본 발명의 화합물을, 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제용 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 하나 또는 그 이상의 적합한 비자극 부형제 또는 담체와 함께 혼합하여 제조될 수 있고, 좌제는 실온에서 고체이지만 체온에서 액체이고, 따라서, 직장 또는 질강 내에서 용융하여 상기 활성 화합물을 방출한다.

- [0213] 질 투여에 대해 적합한 본 발명의 제제는 본 업계에서 적절하다고 공지되어 있는 담체를 함유하는 페세리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 발포물 또는 스프레이 제제를 또한 포함한다.
- [0214] 본 발명의 화합물의 외용 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 산제, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 액제, 패치 및 흡입제를 포함한다. 상기 활성 화합물은 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께, 및 필요할 수 있는 어느 보존제, 완충제, 또는 추진제와 함께 살균 조건 하에서 혼합될 수 있다.
- [0215] 상기 연고, 페이스트, 크림 및 겔은, 본 발명의 활성 화합물 이외에, 부형제, 가령 동물 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 아연 옥사이드, 또는 그의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0216] 산제 및 스프레이는, 본 발명의 화합물 이외에, 부형제 가령 락토스, 탈크, 규산, 알루미늄 하이드록사이드, 칼슘 규산염 및 폴리아미드 산제, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 통상의 추진제, 가령 클로로플루오로탄화수소 및 휘발성 비치환된 탄화수소, 가령 부탄 및 프로판을 부가적으로 함유할 수 있다.
- [0217] 경피패치는 신체에 본 발명의 화합물의 제어된 송달을 제공하는 부가된 장점을 가진다. 그러한 투여 형태는 상기 적절한 매체 내에 상기 화합물을 용해 또는 분산함에 의해 제조될 수 있다. 흡수 촉진제는 피부를 통한 상기 화합물의 유량을 증가시키기 위해 또한 사용될 수 있다. 그러한 유량의 비율 속도 조절 막을 제공하거나 또는 중합체 매트릭스 또는 겔 내에 상기 활성 화합물을 분산함에 의해 제어될 수 있다.
- [0218] 안과용 제제, 안연고, 산제, 액제 등도 본 발명의 범위 내라고 또한 생각된다.
- [0219] 비경구 투여에 대해 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 본 발명의 화합물을 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용가능한 살균 등장성 수성 또는 비수성 액제, 분산제, 현탁제 또는 유제, 또는 사용 직전에 살균 주사가능 액제 또는 분산제로 재구성될 수 있는 살균 산제와 조합하여 포함하고, 향산화제, 완충제, 세균발육저지제, 상기 제제에 의도된 수령자의 혈액과 등장성을 부여하는 용질 또는 현탁화제 또는 농후제를 함유할 수 있다.
- [0220] 본 발명의 약제학적 조성물에서 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예시는 물, 에탄올, 폴리올 (가령 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 등), 및 적합한 그의 혼합물, 식물성 오일, 가령 올리브유, 및 주사가능 유기 에스테르, 가령 에틸 올리에이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들면, 코팅 재료, 가령 레시틴의 사용에 의해, 분산제의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0221] 이들 조성물은 또한 보조제 가령 보존제, 습윤제, 유화 물질 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산, 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 상기 조성물 내로 등장성 물질, 가령 당류, 소듐 클로라이드, 등을 포함하는 또한 바람직할 수 있다. 또한, 흡수를 지연시키는 물질 가령 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함함에 의해 상기 주사가능 약제학적 형태의 연장된 흡수가 일어날 수 있다.
- [0222] 어떤 경우, 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 상기 약물의 흡수를 느리게 하는 것이 바람직하다. 이는 나쁜 물 용해도를 가지는 결정성 또는 무정형 재료의 액체 현탁제의 사용에 의해 달성될 수 있다. 상기 약물의 흡수 비율은 이후 용출 비율에 의존하고, 이는 다시 결정 크기 및 결정성 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구적으로-투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 상기 약물을 오일 비히클 내에 용해 또는 현탁하에 의해 달성된다.
- [0223] 주사가능 데포형태는 생분해성 중합체 가령 폴리락티드-폴리글리콜리드 내에 상기 대상 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함에 의해 만들어진다.
- [0224] 중합체에 대한 약물의 비 및 사용된 특정 중합체의 특성에 따라, 약물의 방출 속도를 제어할 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예시는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 데포 주사가능 제제는 신체 조직에 적합성인 리포솜 또는 마이크로유제 내에 상기 약물을 포집함에 의해 또한 제조된다.
- [0225] 본 발명의 제제는 경구적으로, 비경구적으로, 외용적으로, 또는 직장으로 주어질 수 있다. 본 발명의 제제는 물론 각각의 투여 경로에 대해 적합한 형태로 주어진다. 예를 들면, 본 발명의 제제는 주사, 흡입, 안 로션, 연고, 좌제용, 등에 의해 정제 또는 캡셀제 형태로, 주사, 주입 또는 흡입에 의한 투여; by 로션 또는 연고에 의한 외용; 및 좌제에 의해 직장으로 투여된다. 경구 및/또는 IV 투여가 바람직하다.

- [0226] 여기서 사용된 바와 같은 "비경구 투여" 및 " 비경구적으로 투여된다" 라는 구절은 통상 주사에 의한 장 및 외용 투여 이외의 다른 투여 모드를 의미하고, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 관절내, 안와내, 심장내, 피부내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.
- [0227] 여기서 사용된 바와 같은 "전신적 투여," " 전신적으로 투여된다" "말초 투여" 및 " 말초적으로 투여된다" 라는 구절은 환자의 시스템 내로 들어가고, 따라서, 대사 및 다른 유사 공정을 받도록 중추신경계 내로 비직접적으로 화합물, 약물 또는 다른 재료를 투여, 예를 들면, 피하 투여하는 것을 의미한다.
- [0228] 이들 화합물은 경구적으로, 예를 들면, 스프레이에 의해 비강으로, 산제, 연고 또는 점안제에 의해 직장으로, 질내로, 비경구적으로, 낭내로 및 외용 투여를 포함하는, 강으로 및 설하를 포함하는 어느 적합한 투여 경로에 의해 치료를 위해 인간 및 다른 동물에게 투여될 수 있다.
- [0229] 선택된 투여 경로에 상관없이, 본 발명의 화합물은, 적합한 수화 형태, 및/또는 본 발명의 약제학적 조성물로 사용될 수 있고, 본 업계의 숙련가에게 공지된 종래의 방법에 의해 약제학적으로 허용가능한 투여 형태로 제제화된다.
- [0230] 본 발명의 약제학적 조성물 내 상기 활성 성분의 실제 투여수준은 환자에 대한 독성 없이 특정 환자, 조성물, 및 투여 모드에 대해 요망되는 치료적 반응을 얻기에 효과적인 상기 활성 성분의 양을 얻을 수 있도록 달라질 수 있다.
- [0231] 상기 선택되는 투여 수준은 사용되는 특정 본 발명의 화합물 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 상기 사용되는 특정 화합물의 배설 비율, 치료의 지속기간, 사용되는 상기 특정 화합물과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 재료, 치료될 환자의 나이, 성별, 중량, 병태, 전반적 건강 및 이전 병력, 및 의학적 기술 분야에서 널리 공지된 유사한 인자를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다.
- [0232] 업계에서의 통상의 기술을 가지는 의사 또는 수의과 의사는 필요한 상기 약제학적 조성물의 효과적인 양을 쉽게 결정 및 처방할 수 있다. 예를 들면, 상기 의사 또는 수의과 의사는 요망되는 치료적 효과를 달성하고 요망되는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점차 증가시키기 위해 필요한 것보다 더 낮은 수준에서 상기 약제학적 조성물에서 사용되는 본 발명의 화합물의 투여량을 시작할 수 있다.
- [0233] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 적합한 일일 투여량은 치료적 효과를 생성하기에 효과적인 최저 투여량인 상기 화합물의 양일 것이다. 그러한 효과적인 투여량은 상기한 인자에 일반적으로 의존할 것이다.
- [0234] 일반적으로, 표시된 진통 효과에 대해 사용될 때 환자에 대한 본 발명의 화합물의 정맥내 및 피하 투여량은 일일당 신체 중량의 kg 당 약 0.0001 내지 약 100 mg, 더욱 바람직하게는 일일당 kg 당 약 0.01 내지 약 50 mg, 및 여전히 더욱 바람직하게는 일일당 kg 당 약 1.0 내지 약 100 mg 범위일 것이다. 효과적인 양은 단백질 키나제-관련된 장애를 치료하는 양이다.
- [0235] 요망된다면, 상기 활성 화합물의 상기 효과적인 일일 투여량은 하루 전체를 통해 적절한 간격으로 별도로, 임의로, 단위 투여 형태로 투여되는 두 개의, 세 개의, 네 개의, 다섯 개, 여섯 또는 그 이상의 하위-투여량으로서 투여될 수 있다.
- [0236] 본 발명의 화합물이 단독으로 투여되는 것도 가능하지만, 상기 화합물을 약제학적 조성물로서 투여하는 것이 바람직하다.
- [0237] 합성 절차
- [0238] 본 발명의 화합물은 제한 없이 다음 조건의 어느 하나 또는 그 이상을 포함하는, 업계에서의 숙련가에게 공지된 절차를 사용하여 흔히 이용가능한 화합물로부터 제조된다:
- [0239] 본 발명의 화합물의 산부가염은 약제학적으로 허용가능한 산으로부터 가장 적절히 형성되고, 예를 들면 무기산, 예를 들면 염화수소산, 브롬화수소산, 황산 또는 인산인과 함께 형성된 것들 및 유기 산, 예를 들면 숙신산, 말레산, 아세트산 또는 푸마르산과 함께 형성된 것들을 포함한다. 다른 비-약제학적으로 허용가능한 염 예를 들면 옥살레이트는 예를 들면 상기 본 발명의 화합물의 분리, 실험적 사용, 또는 약제학적으로 허용가능한 산 부가염으로의 연이은 전환에서 사용될 수 있다. 본 발명의 범위 내에 또한 포함되는 것은 본 발명의 용매화물 및 수화물이다.
- [0240] 주어진 화합물 염의 요망되는 화합물 염으로의 전환은 표준 기술을 적용하여 달성되는데, 여기서 상기 주어진

염의 수성 용액을 염기 예를 들면 소듐 카보네이트 또는 포타슘 하이드록사이드의 용액으로 처리하여, 상기 유리 염기를 발생시키고 이를 이후 적절한 용매, 가령 에테르 내로 추출한다. 상기 유리 염기를 이후 상기 수성 부분으로부터 분리하고, 건조하고, 및 필요한 산으로 처리하여 요망되는 염을 얻었다.

[0241] 특정의 본 발명의 화합물의 인 비보 가수분해가능 에스테르 또는 아마이드는 유리 히드록시 또는 아미노 관능기를 가지는 화합물을 불활성 용매 가령 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름 내 염기의 존재 하에 요망되는 에스테르의 산 클로라이드로 처리함에 의해 형성될 수 있다. 적합한 염기는 트리에틸아민 또는 피리딘을 포함한다. 반대로, 유리 카르복시 기를 가지는 본 발명의 화합물은 활성화, 및 이후 적합한 염기의 존재 하에 요망되는 알코올로 처리를 포함할 수 있는 표준 조건을 사용하여 에스테르화될 수 있다.

[0242] 약제학적으로 허용가능한 부가 염의 예시는, 제한 없이, 비-독성 무기 및 유기 산 부가 염 가령 염화수소 산으로부터 유래된 하이드로클로라이드, 브롬화수소 산으로부터 유래된 브롬화수소, 질산으로부터 유래된 니트레이트, 과염산으로부터 유래된 퍼클로레이트, 인산으로부터 유래된 포스페이트, 황산으로부터 유래된 설페이트, 포름 산으로부터 유래된 포르메이트, 아세트으로부터 유래된 산 아세테이트, 아코니트산으로부터 유래된 아코네이트, 아스코르브산으로부터 유래된 아스코르베이트, 벤젠설포산으로부터 유래된 벤젠설포네이트, 벤조산으로부터 유래된 벤조에이트, 신나민산으로부터 유래된 신나메이트, 시트르산으로부터 유래된 시트레이트, 엠본산으로부터 유래된 엠보네이트, 에난트산으로부터 유래된 에난테이트, 푸마르산으로부터 유래된 푸마레이트, 글루탐산으로부터 유래된 글루타메이트, 글리콜산으로부터 유래된 글리콜레이트, 젯산으로부터 유래된 락테이트, 말레산으로부터 유래된 말리에이트, 말론산으로부터 유래된 말로네이트, 만델산으로부터 유래된 만델레이트, 메탄 설포산으로부터 유래된 메탄설포네이트, 나프탈렌-2-설포산으로부터 유래된 나프탈렌-2-설포네이트, 프탈산으로부터 유래된 프탈레이트, 살리실릭 산으로부터 유래된 살리실레이트, 소르브산으로부터 유래된 소르베이트, 스테아르산으로부터 유래된 스테아레이트, 숙신산 산으로부터 유래된 숙시네이트, 타르타르산으로부터 유래된 타르트레이트, p-톨루엔 설포산으로부터 유래된 톨루엔-p-설포네이트, 등을 포함한다. 특히 바람직한 염은 본 발명의 화합물의 소듐, 리신 및 아르기닌 염이다. 그러한 염은 업계에서 널리 공지되고 기술된 절차에 의해 형성될 수 있다.

[0243] 약제학적으로 허용가능하다고 간주될 수 없는 다른 산 가령 옥살산은 본 발명의 화학적 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염을 얻음에 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에서 유용할 수 있다. 본 발명의 화학적 화합물의 금속 염은 알칼리 금속 염, 가령 카르복시 기를 함유하는 본 발명의 화학적 화합물의 소듐 염을 포함한다.

[0244] 본 발명에 따라 얻어질 수 있는 이성질체의 혼합물은 그 자체로서 공지된 방식으로 개별적 이성질체로 분리될 수 있고; 부분입체 이성질체는 예를 들면, 다상 용매 혼합물 사이의 분배, 재결정화 및/또는, 예를 들면 실리카 겔 상에서 또는, 예를 들면, 역상 칼럼 상에서의 매체 압력 액체 크로마토그래피에 의해 크로마토그래피 분리에 의해 분리될 수 있고, 라세미체는, 예를 들면, 광학적으로 순수한 염-형성 시약과의 염 형성 및 그리하여 얻어질 수 있는 부분입체 이성질체의 혼합물을, 예를 들면 분획 결정화, 또는 광학적으로 활성인 칼럼 재료 상에서의 크로마토그래피에 의해 분리에 의해 분리될 수 있다.

[0245] 중간체 및 최종 생성물은 표준 방법, 예를 들면, 크로마토그래피 방법, 분포 방법, (재) 결정화, 등을 사용하여 생성되고 및/또는 정제될 수 있다.

[0246] 모든 단계에서의 반응물, 형성된 이성질체의 혼합물은 개별적 이성질체, 예를 들면 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체, 또는 이성질체의 어느 요망되는 혼합물, 예를 들면 라세미체 또는 부분입체 이성질체의 혼합물로, 예를 들면 Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 2005에 기술되어 있는 방법과 유사하게 분리될 수 있다.

[0247] 어느 특정 반응에 대해 적합한 용매를 선택할 수 있는 용매들은 공정에서의 기술에서 다르게 표시되어 있지 않는 한, 구체적으로 언급된 것들 또는, 예를 들면, 물, 에스테르, 가령 저급 알킬-저급 알카노에이트, 예를 들면 에틸 아세테이트, 에테르, 가령 지방족 에테르, 예를 들면 디에틸 에테르, 또는 시클릭 에테르, 예를 들면 테트라하이드로푸란 또는 디옥산, 액체 방향족 탄화수소, 가령 벤젠 또는 톨루엔, 알콜, 가령 메탄올, 에탄올 또는 1-또는 2-프로판올, 니트릴, 가령 아세토니트릴, 할로젠화 탄화수소, 가령 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름, 산 아마이드, 가령 디메틸포름아미드 또는 디메틸 아세트아미드, 염기, 가령 헤테로시클릭 질소 염기, 예를 들면 피리딘 또는 N-메틸피롤리딘-2-온, 카르복실산 무수물, 가령 저급 알카논산 무수물, 예를 들면 아세트산 무수물, 시클릭, 선형 또는 분지 탄화수소, 가령 시클로헥산, 헥산 또는 이소펜탄, 또는 이들 용매의 혼합물, 예를 들면, 수성 용액을 포함한다. 그러한 용매 혼합물은, 예를 들면 크로마토그래피 또는 분배에 의해서도 작

업에서 또한 사용될 수 있다.

[0248] 그의 염을 포함하는 상기 화합물은 수화물 형태로 또한 얻어질 수 있고, 또는 그의 결정은, 예를 들면, 결정화에 대해 사용된 상기 용매를 포함할 수 있다. 상이한 결정성 형태가 존재할 수 있다.

[0249] 본 발명은 또한 상기 공정의 어느 단계에서 중간체로서 얻어질 수 있는 화합물이 출발 재료로서 사용되고 상기 남은 공정 단계가 수행되거나, 또는 출발 재료가 상기 반응 조건 하에서 형성되거나 또는 유도체의 형태, 예를 들면 보호된 형태 또는 염의 형태로 사용되거나, 또는 본 발명에 따른 공정에 의해 얻어질 수 있는 화합물이 상기 공정 조건 하에서 생성되고 더욱 즉석에서 가공되는 공정의 형태에 관한 것이다.

[0250] 프로드럭

[0251] 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 본 발명의 화합물의 프로드럭을 함유하는 약제학적 조성물, 및 약제학적으로 허용가능한 본 발명의 화합물의 프로드럭의 투여를 통해 단백질 키나제-관련된 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 예를 들면, 유리 아미노, 아미도, 히드록시 또는 카르복실기를 가지는 본 발명의 화합물은 프로드럭으로 전환될 수 있다. 프로드럭은 아미노산 잔기, 또는 두 개 이상의 (예를 들면, 두 개의, 세 개의 또는 네 개의) 아미노산 잔기의 폴리펩티드 사슬이 아미드 또는 에스테르 결합을 통해 본 발명의 화합물의 유리 아미노, 히드록시 또는 카르복실산 기에 공유적으로 결합되어 있는 화합물을 포함한다. 상기 아미노산 잔기는 세 개의 문자 기호에 의해 흔히 지정된 20개 자연 발생 아미노산을 포함하지만 이에 제한되지는 않고 4-히드록시프롤린, 히드록시리신, 데모신, 이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르발린, 베타알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 설폰을 또한 포함한다. 프로드럭의 부가적 타입도 또한 포함된다. 예를 들면, 유리 카르복실기는 아미드 또는 알킬 에스테르로서 유도체화될 수 있다. 유리 히드록시 기는 Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 1 15에서 개괄된 바와 같이, 헤미숙시네이트, 포스페이트 에스테르, 디메틸아미노아세테이트, 및 포스포릴옥시메틸옥시카르보닐을 포함하는 이에 제한되지 않는 기를 사용하여 유도체화될 수 있다. 히드록시 및 아미노 기의 카르바메이트 프로드럭은 히드록시 기의 카보네이트 프로드럭, 설페네이트 에스테르 및 설페이트 에스테르와 같이 또한 포함된다. 히드록시 기를, 아실 기가 에테르, 아민 및 카르복실산 관능기를 포함하는 이에 제한되지 않는 기 임의로 치환된 알킬 에스테르일 수 있거나, 또는 아실 기가 상기한 바와 같은 아미노산 에스테르인 (아실옥시)메틸 및 (아실옥시)에틸 에테르로 유도체화하는 것도 또한 포함된다. 이 타입의 프로드럭은 J. Med. Chem. 1996, 39, 10에 기술되어 있다. 유리 아민은 아미드, 설페아미드 또는 포스폰아미드로서 또한 유도체화될 수 있다. 이들 프로드럭 모이어티는 모두 에테르, 아민 및 카르복실산 관능기를 포함하는 이에 제한되지 않는 기를 포함하고 있다.

[0252] 따라서 본 발명의 화합물에 대한 어떠한 언급은 적절하다면 편의에 따라 상기 본 발명의 화합물의 상응하는 프로드럭도 또한 언급하는 것으로 이해되어야만 한다.

[0253] 키트

[0254] 유리하게도, 본 발명은 질환을 치료하기 위한, 소비자에 의한 사용을 위한 키트를 또한 제공한다. 상기 키트는 a) 항생제 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 비히클 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물; 및, 임의로, b) 상기 상기 특성의 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물을 사용하는 방법을 기술하는 설명서를 포함한다. 상기 설명서는 상기 키트가 항생제 투여와 관련된 부작용의 부수적인 책임을 실질적으로 감소시키면서 질환을 치료하기 위한 것이라고 또한 표시할 수 있다.

[0255] 본 출원에서 사용된 "키트"는 별도의 단위 투여 형태 가령 분할된 병 또는 분할된 호일 통을 함유하기 위한 용기를 포함한다. 상기 용기는 약제학적으로 허용가능한 재료, 예를 들면 종이 또는 판지 박스, 유리 또는 플라스틱 병 또는 단지, 재밀봉가능 백 (예를 들면, 서로 다른 용기 내로 배치하기 위한 정제를 "리필"을 보유하는), 또는 치료적 스케줄에 따라 팩으로부터 누르기 위한 개별적 투여량을 가지는 블리스터 팩으로 만들어진 업계에서 공지되어 있는 바와 같은 어느 종래의 형상 또는 형태일 수 있다. 사용되는 용기는 수반되는 정확한 투여 형태에 의존할 수 있고, 예를 들면 종래의 판지 박스는 액체 현탁제를 보유하기 위해 일반적으로 사용되지 않는다. 단일 투여 형태를 시판하기 위해 하나 초과 용기를 단일 포장 내에 함께 사용될 수 있다는 것이 가능하다. 예를 들면, 정제는 병 내에 함유될 수 있고, 이 병은 다시 박스 내에 포함된다.

[0256] 그러한 키트의 예시는 소위 블리스터 팩이다. 블리스터 팩은 포장 업계에서 널리 공지되어 있고 약제학적 단위 투여 형태 (정제, 캡셀제, 등)의 포장에 대해 널리 사용되고 있다. 블리스터 팩은 일반적으로, 바람직하게는 투명 플라스틱 재료의 호일로 덮인 비교적 단단한 재료의 시트로 구성된다. 상기 포장 공정 도중, 리세스 (recess)가 상기 플라스틱 호일 내에 형성된다. 상기 리세스는 포장될 개별적 정제 또는 캡셀제의 크기 및 형태

를 가지거나 또는 포장될 다중 정제 및/또는 캡셀제를 수용하기 위한 크기 및 형태를 가질 수 있다. 다음, 상기 정제 또는 캡셀제는 상기 리세스 내에 배치되고 따라서 상기 비교적 단단한 재료의 시트는 상기 리세스가 형성된 방향과 반대인 상기 호일의 면에서 상기 플라스틱 호일에 대해 밀봉된다. 결과로서, 상기 정제 또는 캡셀제는, 요망되면, 상기 플라스틱 호일과 상기 시트 사이의 상기 리세스 개별적으로 밀봉 또는 전체로서 밀봉된다. 바람직하게는 상기 시트의 힘은 상기 리세스에 압력을 수동으로 인가함에 의해 상기 블리스터팩로부터 상기 정제 또는 캡셀제를 제거하고 상기 리세스 위치에서 상기 시트 내에 개구를 형성하는 정도이다. 상기 정제 또는 캡셀제는 상기 개구를 통해 제거될 수 있다.

[0257] 예를 들면, 정제 또는 캡셀제 다음에 숫자 형태로 의사, 약사 또는 대상에 대한 정보 및/또는 설명서를 함유하고 여기서 상기 숫자는 그렇게 특정된 상기 정제 또는 캡셀제가 섭취되어야만 하는 치료 계획의 날짜에 상응하는 서면 기억 보조기구 또는 동일한 타입의 정보 타입을 함유하는 카드를 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 그러한 기억 보조기구의 또다른 예시는 상기 카드 상에 예를 들면, 다음과 같이 "첫주, 월요일, 화요일"... 등... "둘째주 월요일, 화요일..." 등을 인쇄한 달력이다. 기억 보조기구의 다른 변형은 쉽게 명백할 것이다. "일일 투여량"은 주어진 날에 섭취될 단일 정제 또는 캡셀제 또는 몇 개의 정제 또는 캡셀제일 수 있다.

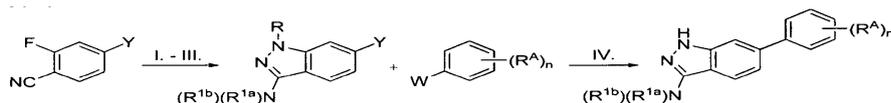
[0258] 키트의 또다른 특징의 구체예는 한번에 하나씩 일일 투여량을 배분하도록 설계되어 있다. 바람직하게는, 상기 디스펜서는 상기 계획을 준수하는 것을 더욱 돕도록, 기억 보조기구를 구비한다. 그러한 기억 보조기구의 예시는 기계적 카운터이고, 이는 배분되는 일일 투여량의 양을 나타낸다. 그러한 기억 보조기구의 또다른 예시는 액정 판독기 또는 음파 리마인더 신호가 결합된 배터리-전원 마이크로-칩 메모리이고, 이는 예를 들면, 마지막 일일 투여량을 섭취한 날짜를 판독하거나 및/또는 언제 다음 투여량을 섭취하는 지를 알려준다.

[0259] **본 발명의 실시예**

[0260] 본 발명은 다음 실시예에 의해 더욱 예시하는데, 이 실시예는 더욱 제한적으로 간주되어서는 안된다. 본 발명의 실시는 다르게 표시되어 있지 않는 한, 세포 생물학, 세포 배양, 분자 생물학, 형질전환 생물학, 마이크로 생물학 및 면역학의 종래의 기술을 이용하고, 이들은 본 업계의 기술 범위 이내이다.

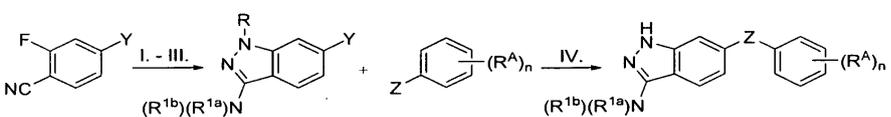
[0261] 일반적 합성 공정

[0262] 반응식 1



[0263]

[0264] 반응식 2



[0265]

[0266] 일반적 합성 방법

[0267] 비-제한적 일반적 합성 절차가 반응식 1 및 반응식 2에 도시되어 있다. 반응식 1에서 나타낸 바와 같이, 단계 I.은 업계에서 널리 공지되어 있는 조건을 사용하여 (예를 들면, 용매 가령 n-부탄올을 사용하여 가령 130° C의 온도에서) 히드라진과 상기 플루오로니트릴 화합물의 축합을 수반하여 2-아미노인다졸 생성물 얻는다. 단계 II. 및 III.은 업계에서 널리 공지되어 있는 조건을 사용하여 (예를 들면, 가령 0° C의 온도에서 용매 가령 피리딘을 사용하여) R, R^{1a} 및 R^{1b} 기를 포함하는 반응물과 상기 표시된 질소 원자의 임의의 알킬화 또는 아실화를 수반한다. 단계 IV.는 각각 Y 및 W 기를 보유하는 반응물의 커플링을 수반하고, 여기서 Y 및 W는, 업계에서 널리 공지되어 있는 조건 하에서 (예를 들면, 가령 100° C 온도에서 금속 촉매 가령 Pd(dppf)Cl₂, 염기 가령 Na₂CO₃, 및 용매 가령 디옥산/물을 사용하여) 그러한 반응들을 거치는 본 업계의 숙련자에게 공지된 관능 기이다.

[0268] 반응식 2에서 나타낸 바와 같이, 단계I.은 업계에서 널리 공지되어 있는 조건을 사용하여 (예를 들면, 가령 130° C의 온도에서 용매 가령 H-부탄올을 사용하여) 히드라진과 상기 플루오로니트릴 화합물의 축합을 수반하여, 2-아미노인다졸 생성물을 얻는다. 단계 II. 및 III.은 업계에서 널리 공지되어 있는 조건을 사용하여 (예를 들면, 가령 0° C의 온도에서 용매 가령 피리딘을 사용하여) R, R^{1a} 및 R^{1b} 기를 포함하는 반응물과 상기 표시된 질

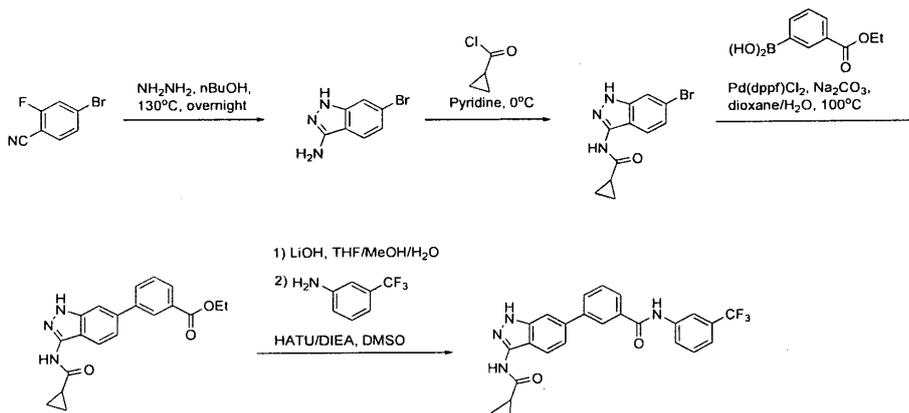
소 원자의 임의의 알킬화 또는 아실화를 수반한다. 단계 IV.는 Y 및 Z 기 각각을 보유하는 반응물의 커플링을 수반하고, 여기서 Y 및 Z는 업계에서 널리 공지되어 있는 조건 하에서 (예를 들면, 금속 촉매 가령 Pd₂(dba)₃, 리간드 가령 X-Phos, 염기 가령 K₂CO₃, 및 용매 가령 n-부탄올을 사용하여) 그러한 반응들을 거치는, 본 업계의 숙련자에게 공지된 관능 기이다.

[0269] 본 발명의 화합물을 합성하기 위해 사용되는 모든 출발재료, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매, 및 촉매는 상업적으로 이용가능하거나 또는 본 업계에서의 통상의 숙련자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 생성될 수 있다 (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). 또한, 본 발명의 화합물은 다음 실시예에서 나타난 바와 같이 본 업계에서의 통상의 숙련자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 생성될 수 있다.

[0270] 다음 실시예를 참조하여, 상기 바람직한 구체예의 화합물을 본 명세서에서 기술된 방법, 또는 업계에서 공지되어 있는 다른 방법을 사용하여 합성하였다.

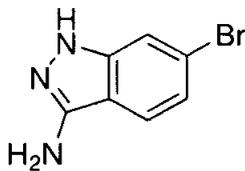
[0271] 합성 실시예

[0272] **반응식 3**



[0273]

[0274] **6-브로모-1H-인다졸-3-아민**



[0275]

[0276] n-부탄올 (60 mL) 내 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴 (10 g, 50 mmol), 히드라진 수화물 (7.85 ml, 250 mmol)의 반응 혼합물을 130° C에서 밤새 가열하였다. 실온까지 냉각 후, 침전된 결정성 고체를 여과에 의해 제거하고 세 번 에틸 아세테이트로 (15 mL 각각) 세척하였다. 생성물을 진공에서 건조하였다 (10.3 g).

[0277] ¹H NMR 600 MHz (DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H); 7.62 (d, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H). MS m/z : 211.97(M + 1).

[0278] **N-(6-브로모-1H-인다졸-3-일)시클로프로판카르복사미드**

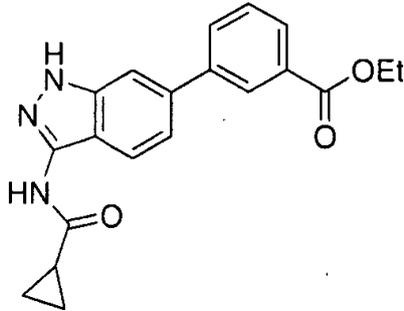


[0279]

[0280] 피리딘(100mL) 내 6-브로모-1H-인다졸-3-아민(4.24g, 20mmol)의 용액에 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (1.83 mL, 20 mmol)를 한방울씩 0° C에서 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 이 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 상기 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 DMF 내에 용해하고, 물을 한방울씩 부가하였다. 침전된 고체를 여과에 의해 제거하고 세 번 헥산으로 (15 ml 각각) 세척하였다. 생성물을 진공에서 건조하고 추가 정제 없이 사용하였다 (4.3 g).

¹H NMR 600 MHz (DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 7.74 (d, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.82 (m, 4H). MS m/z : 280.0 (M + 1).

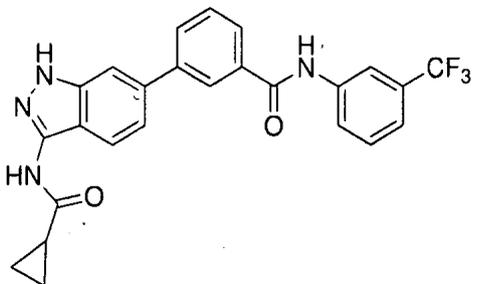
[0281]
[0282] 에틸 3-(3-(시클로프로판카르복사미도)-1H-인다졸-6-일)벤조에이트



[0283]
[0284] N-(6-브로모-1H-인다졸-3-일)시클로프로판카르복사미드 (560 mg, 2.0 mmol) 디옥산 (20 mL) 내 의 용액 및 1 N 소듐 카보네이트 용액 (8 mL)에 3-(에톡시카르보닐)페닐보론산 (388 mg, 2.0 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (103 mg, 0.2 mmol)을 부가하였다. 상기 반응물을 100° C에서 4 시간 동안 교반하고 실온까지 냉각한 후, 상기 혼합물을 셀라이트(Celite)를 통해 여과하고 에틸 아세테이트에 의해 세척하였다. 상기 조합된 유기 용액을 식염수에 의해 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 크루드 잔사를 20: 1 (v/v) 메틸렌 클로라이드-메탄올을 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물을 얻었다 (560 mg).

¹H NMR 600 MHz (DMSO-d₆) δ 12.70 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.34 (d, 8.4 Hz, 1H), 4.35 (q, 7.2 Hz, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.34 (t, 7.2 Hz, 3H), 0.8 – 0.9 (m, 4H). MS m/z : 350.14 (M + 1).

[0285]
[0286] 3-(3-(시클로프로판카르복사미도)-1H-인다졸-6-일)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아미드

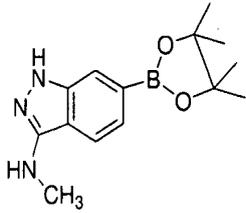


[0287]
[0288] THF MeOH/H₂O 내 에틸 3-(3-(시클로프로판카르복사미도)-1H-인다졸-6-일)벤조에이트 (42 mg, 0.12 mmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 일수화물 (50 mg, 1.2 mmol)을 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료되면, 상기 반응 용매를 1/3까지 제거하고 pH를 약 6으로 조정하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 진공에서 건조하고 추가 정제 없이 사용하였다. DMSO 내 상기 산의 용액에 3-(트리플루오로메틸)벤젠아민 (25 μL, 0.20 mmol), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (57 mg, 0.15 mmol) 및 DIEA (52 L, 0.30 mmol)을 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 HPLC에 의해 정제하여 표제 생성물을 얻었다 (10 mg).

¹H NMR 600 MHz (DMSO-d₆) δ 11.50 (s, 1H), 7.58 (d, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.02 (q, 4.8 Hz, 1H), 2.82 (d, 4.8 Hz, 3H). MS m/z : 226.0 (M + 1).

[0299]

[0300] N-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸-3-아민



[0301]

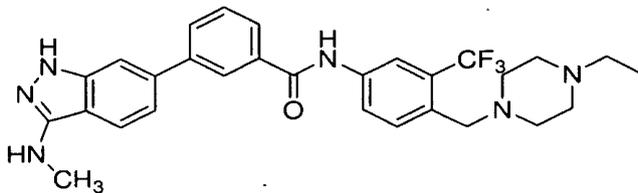
[0302] DMF(20mL) 내 6-브로모-N-메틸-1H-인다졸-3-아민(158mg, 0.7mmol)의 용액에 비스(피나콜라토)디보론(196mg, 0.77mmol), OAc(206mg, 2.1mmol), dppf(39mg, 0.07mmol), 및 Pd(dppf)Cl₂ (57 mg, 0.07 mmol)을 추가하였다. 상기 반응물을 100° C에서 4 시간 동안 교반하고 실온까지 냉각한 후, 상기 혼합물을 셀라이트(Celite)를 통해 여과하고 에틸 아세테이트에 의해 세척하였다. 상기 조합된 유기 용액을 소듐 비카보네이트 용액 및 식염수에 의해 세척하였다, 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 크루드 잔사를 50:50 (v/v) 에틸 아세테이트-헥산을 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물을 얻었다 (175 mg).

[0302]

¹H NMR 600 MHz (DMSO-d₆) δ 11.41 (s, 1H), 7.62 (d, 7.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.14 (d, 7.8 Hz, 1H), 5.91 (q, 4.8 Hz, 1H), 2.83 (d, 4.8 Hz, 3H), 1.29 (s, 12H). MS m/z : 274.16 (M + 1).

[0303]

[0304] N-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(3-(메틸아미노)-1H-인다졸-6-일)벤즈아미드



[0305]

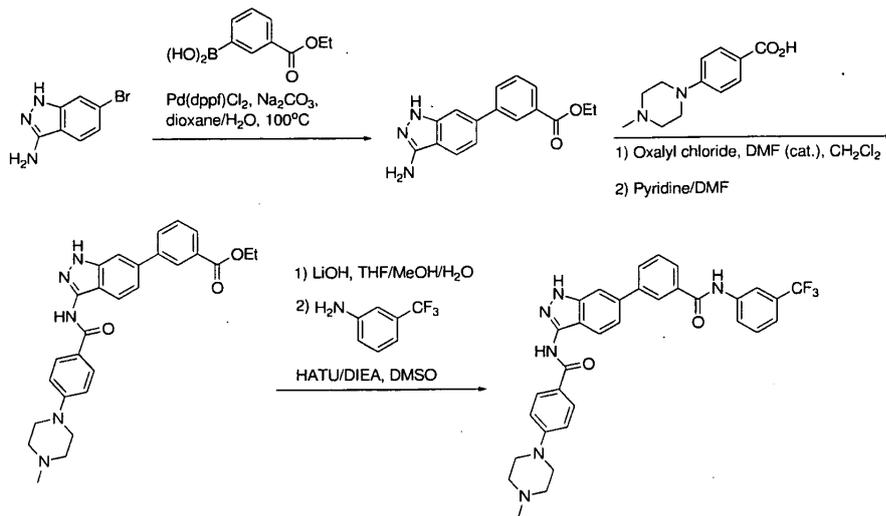
[0306] 디옥산(1.25mL) 내 N-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸-3-아민(14mg, 0.05mmol)의 용액 및 1N 소듐 카보네이트 용액 (0.25 mL) 에 N-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-아이오도벤즈아미드 (26 mg, 0.05 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (4 mg, 5 μmol)을 추가하였다. 상기 반응물을 100° C에서 4 시간 동안 교반하고 실온까지 냉각한 후, 상기 혼합물을 셀라이트(Celite)를 통해 여과하고 에틸 아세테이트에 의해 세척하였다. 상기 조합된 유기 용액을 식염수에 의해 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 크루드 잔사를 HPLC에 의해 정제하여 표제 생성물을 얻었다 (4.9 mg).

[0306]

¹H NMR 600 MHz (DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.76 (d, 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, 8.4 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (dd, 8.4, 1.8 Hz, 1H), 5.98 (q, 4.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.86 (d, 4.8 Hz, 3H), 2.3 - 2.5 (m, 10H), 0.97 (t, 7.2 Hz, 3H). MS m/z : 537.25(M + 1).

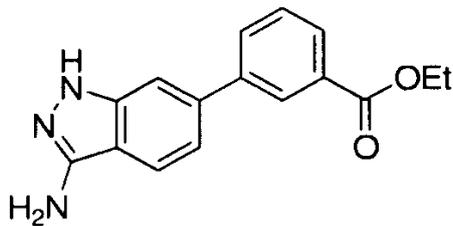
[0307]

[0308] 반응식 5



[0309]

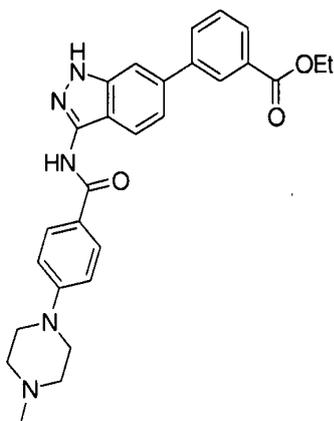
[0310] 에틸 3-(3-아미노-1H-인다졸-6-일)벤조에이트



[0311]

[0312] 디옥산(100mL) 및 소듐 카보네이트 (1N, 40 mL) 내 6-브로모-1H-인다졸-3-아민(2.1g, 10.0mmol)의 용액에 3-(에톡시카르보닐)페닐보론산 (1.94 g, 10.0 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (816 mg, 1.0 mmol)을 추가하였다. 상기 반응물을 100° C에서 4 시간 동안 교반하고 실온까지 냉각한 후, 상기 혼합물을 셀라이트(Celite)를 통해 여과하고 에틸 아세테이트에 의해 세척하였다. 상기 조합된 유기 용액을 식염수에 의해 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 크루드 잔사를 50: 1 (v/v) 메틸렌 클로라이드-메탄올을 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물을 얻었다 (1.46 g), MS m/z : 282. 11 (M + 1).

[0313] 에틸 3-(3-(4-(4-메틸피페라진-1-일)벤즈아미도)-1H-인다졸-6-일)벤조에이트



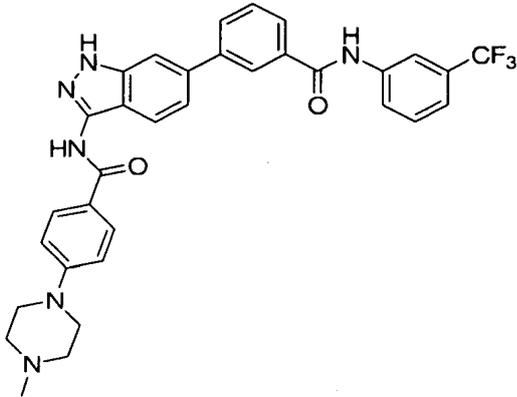
[0314]

[0315] 5mL의 디클로로메탄 및 20 μL의 DMF 내 4-(4-메틸피페라진-1-일)벤조산(220.27mg, 1.0mmol)의 교반된 현탁액에 옥살릴 클로라이드 (87 μL., 1.0 mmol)을 0° C에서 추가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반 후, 상기 반응물을 회전증발기에 의해 농축하였다. 잔사를 진공 펌프 하에서 건조하고 크루드를 다음 단계에서 추가 정제 없

이 사용하였다.

[0316] 5mL의 피리딘 내 에틸 3-(3-아미노-1H-인다졸-6-일)벤조에이트(160mg)의 교반시킨 용액에 4 mL의 DMF 내 상기 산 클로라이드의 현탁제를 0° C에서 부가하였다. 이후 상기 반응물을 실온까지 점차 데우고 밤새 교반하였다. 역상 분석 액체-크로마토그래피 전기스프레이 질량 분석법 (LC-MS)에 의해 모니터링되는 바와 같이 반응이 완료된 후, 100 mL의 디클로로메탄을 부가하고 결과로서 얻어진 혼합물을 식염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄: 3.5 N 암모니아 메탄올 용액 (50: 1 v/v)을 사용하여 실리카-겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (126 mg), MS m/z : 484.22 (M + 1).

[0317] 3-(3-(4-(4-메틸피페라진-1-일)벤즈아미도)-1H-인다졸-6-일)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아미드

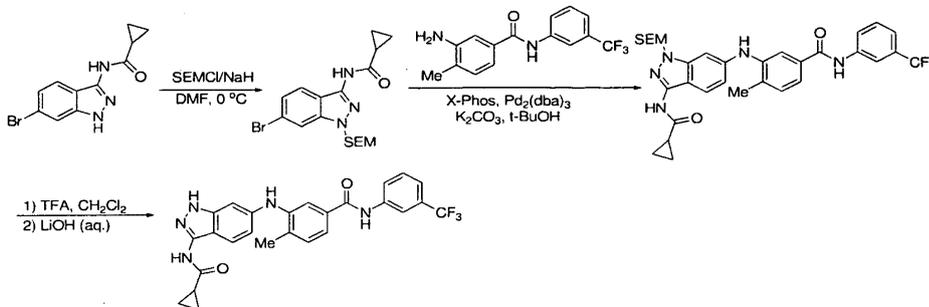


[0318]

[0319] THF MeOH(2.0 mL/2.0 mL) 내 에틸 3-(3-(시클로프로판카복사미도)-1H-인다졸-6-일)벤조에이트 (121 mg, 0.25 mmol)의 용액에 2.0 mL의 1.0 N 리튬 하이드록사이드 수성 용액을 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. LC-MS에 의해 모니터링되는 바와 같이 반응이 완료된 후, 상기 용매를 1/3까지 제거하고 pH를 1N HCl 용액에 의해 약 6으로 조정하였다. 얻어진 침전물을 여과하고, 진공에서 건조하고 추가 정제 없이 사용하였다.

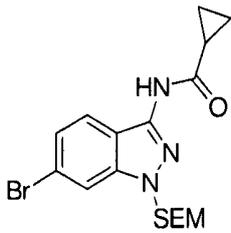
[0320] 1.0 mL의 DMSO 내 상기 산 (23 mg, 0.05 mmol)의 용액에 3-(트리플루오로메틸)벤젠아민 (25 uL, 0.20 mmol), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (38 mg, 0.10 mmol) 및 DIEA (52 uL, 0.30 mmol)을 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 물 (0.05% TFA)/아세트오닐트릴(0.05%TFA) 구배를 사용하여 역상 prep-HPLC에 의해 정제하여 TFA 염으로서 표제 화합물을 얻었다 (8 mg), MS m z : 599.23(M + 1).

[0321] 반응식 6



[0322]

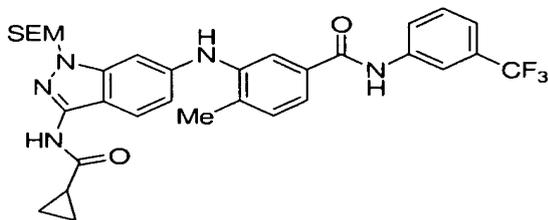
[0323] N-(6-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-일)시클로프로판-카르복사미드



[0324]

[0325] DMF(20mL) 내 6-브로모-1H-인다졸-3-아민(560mg, 2.0mmol)의 용액에 소듐하이드라이드(160mg, 미네랄 오일 내 60%)를 0° C에서 부가하였다. 30분 후, (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란 (0.39 mL, 2.2 mmol)을 한방울씩 부가하였다. 상기 반응물을 LC-MS에 의해 모니터링되는 바와 같이 반응이 완료할 때까지 0° C에서 교반하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 얼음-물 내로 붓고 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기 층을 식염수에 의해 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공에서 농축하였다. 크루드 잔사를 1:5 (v/v) 에틸 아세테이트-헥산을 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물을 얻었다 (548 mg, 67%), MS (ESI) m/z 411 (M+H)⁺.

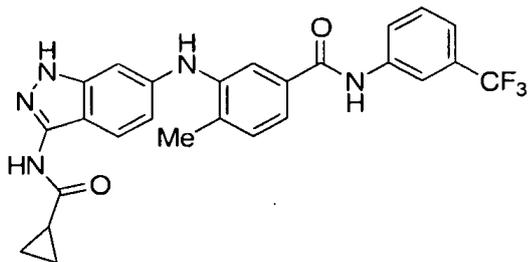
[0326] 3-(3-(시클로프로판카르복사미도)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-일아미노)-4-메틸-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아미드



[0327]

[0328] t-BuOH (1.5 mL) 내 N-(6-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-3-yl)시클로-프로판카르복사미드 (41 mg, 0.1 mmol)의 용액에 3-아미노-4-메틸-N-(3-(트리플루오로메틸)-페닐)벤즈아미드 (29 mg, 0.1 mmol) 및 K₂CO₃(42mg, 0.3mmol)을 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 10 분 동안 탈기하였다. 혼합물에 Pd₇(dba)₃ (6.0 mg) 및 t-Bu-X-phos (4 mg)을 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 LC-MS에 의해 모니터링되는 바와 같이 반응이 완료할 때까지 100° C에서 가열하였다. 이후 결과로서 얻어진 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 디클로로메탄으로 용리하였다. 상기 용매를 회전 증발기에 의해 제거하고 크루드 잔사를 메틸렌 클로라이드-메탄올을 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 생성물을 얻었다 (25 mg, 40%), MS (ESI) m/z 624 (M+H)⁺.

[0329] 3-(3-(시클로프로판카르복사미도)-1H-인다졸-6-일아미노)-4-메틸-N-(3-(트리플루오로-메틸)페닐)벤즈아미드



[0330]

[0331] CH₂Cl₂ (1 mL) 내 3-(3-(시클로프로판카르복사미도)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-일아미노)-4-메틸-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아미드 (25 mg)의 용액에 TFA (0.25 mL)을 실온에서 부가하였다. 상기 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하고 유기 용매를 감압 하에서 농축하였다. THF (0.5 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 내 결과로서 얻어진 혼합물의 용액에 LiOH 수성 용액 (1.0 M, 1.0 mL)을 부가하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 다

시 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하고 상기 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 식염수로 세척하였다, MgSO₄ 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 Prep HPLC에 의해 정제하고 아세트니트릴을 감압 하에서 제거하였다. 남은 물을 동결-건조하여 표제 화합물의 TFA 염을 얻었다 (16 mg, 66), MS (ESI) m/z 494 (M+H)⁺.

[0332] 화학적 화합물 및 생물학적 시약

[0333] 모든 화합물은 초기에 DMSO 내에 용해하여 10 mM 스톱 용액을 만들고, 이후 연속적으로 희석하여 인 비트로 실험을 위한 최종 농도를 얻었다.

[0334] 세포주 및 세포 배양

[0335] p210BCR-ABL (B2A2) cDNA (Daley 및 Baltimore, 1988; Sattler et al., 1996; Okuda et al., 1996)을 함유하는 pGD 벡터를 사용하여 IL-3-의존적 쥐 조혈 Ba/F3 세포주를 형질전환함에 의해 Ba/F3.p210세포가 얻어진다. 쥐 조혈 32D 세포를 레트로바이러스로 형질도입하여 p210 Bcr-Abl (32D.p210 세포) (Matulonis et al., 1993)를 발현시키고; 상기 32D-T315I 세포주는 이마티니브 내성 BCR-ABL 축조물 (pCI-neo 포유동물 표현 벡터; 점 돌연변이 T315I을 가진 Promega (#E 1841) (Weisberg et al., 2005)로 전기영동에 의해 형질감염된다. Ba/F3 세포는 안정적으로 이마티니브-내성 BCR-ABL 축조물 (pCI-neo 포유동물 표현 벡터; 점 돌연변이 T315I, F317L, F486S, 및 M351T를 가진 Promega (#E 1841)로 전기영동에 의해 형질감염된다; 형질전환체는 네오마이신 내성 및 IL-3-독립적 성장에 대해 선택된다 (Weisberg et al., 2005). Ba/F3 세포는 닐로티니브에 대해 내성을 부여하는 BCR-ABL 점 돌연변이: Q252H, E292K, Y253C, Y253H, E255K, 및 V289L에 대해 랜덤 돌연변이화 스크린에서 동정되는 BCR-ABL 점 돌연변이로 전기영동에 의해 안정적으로 형질감염된다 (Ray et al., 2007). Ba/F3 세포는 Golub et al., 1994, 및 Carroll et al., 1996에 의해 기술된 바와 같은 Tel-PDGFR β 를 발현시키도록 만들어진 다. pcDNA3.1 내로 클로닝되는 D842V-PDGFR α 및 V561 D-PDGFR α cDNA의 축조물은 전기영동에 의해 Ba/F3 세포 내로 안정적으로 형질감염되고 Weisberg et al., 2006에 의해 기술된 바와 같이 네오마이신 내성 및 IL3-독립적 성장에 대해 세포를 선택한다.

[0336] 모든 세포주를 10% 태아 소 혈청(FCS)을 가지고 1 % L-글루타민으로 보강된 RPMI (Mediatech, Inc., Herndon,VA) 내에서 5% CO₂로 37° C에서 배양하였다. 부모 Ba/F3 세포를 IL-3의 공급원으로서 15% WEHI-조건 배지로 유사하게 배양하였다. 형질감염 세포주를 1 mg/ml G418로 보강된 배지에서 배양하였다.

[0337] 항체 및 면역블로팅 및 면역침전

[0338] 면역블로팅에 대해 1:1000에서 Anti-p-Tyr (클론 4G 10, Upstate Biotechnology, NY)을 사용한다. 면역블로팅에 대해 1:1000에서 상기 ABL 항체 (클론 24-21, Calbiochem, San Diego, CA)를 사용한다. 면역블로팅에 대해 1:1000에서 상기 KIT 항체 (C-19, Santa Cruz Biotechnology, CA)를 사용한다. 면역블로팅에 대해 1:1000에서 pHospho-kit 항체 (Tyr719, Cell Signaling, Danvers, MA)를 사용한다. 면역블로팅에 대해 1:200에서 PDGFRA 항체 (C-20, Santa Cruz Biotechnology, CA)를 사용한다. 상기 모노클로날 항-베타-액틴 항체 (클론 AC-15) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)은 1:2000 희석에서 사용된다. 세포는 용균 버퍼 (0.02 M 트리스 [pH 8.0], 0.15 M NaCl, 10% 글리세롤, 1 % NP-40 (wt/vol), 0.1 M NaF, 1 mM 페닐메틸설포닐 플루오라이드, 1 mM 소듐 오르토바나데이트, 40 μ g/ml 류펩틴, 및 20 μ g/ml 아프로티닌) 내에서 용해된다. 단백질 용해물을 5 분 간격 보텍스하면서 25 분 동안 얼음 상에서 배양하고, 이후 12,000 x g에서 15 분 동안 원심분리하였다. 상청액을 모으고, Bio-Rad 단백질 분석을 사용하여 단백질 수율을 결정한다 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA). 면역블로팅 실험을 위해 동일한 양의 단백질을 겔 상으로 연이어 직접 로딩한다. 면역침전을 위해, 세포 용해물을 4° C에서 흔들면서 FLT3/Flk-2 (C-20) 항체 및 단백질 A Sepharose와 함께 밤새 배양하였다. 대조구로서, 단백질 A Sepharose 비드 단독과 함께 세포 용해물을 또한 배양하였다. 배양 후, 면역 복합체를 2x 용균 버퍼, 1 x PBS 로 2번 세척하고, 5분간 끓임에 의해 래블리(Laemmel) 샘플 버퍼 내에 용해하였다. 면역블로팅 및 면역침전을 위해, 전세포 용해물 및 면역 복합체, 각각을 소듐 도데실 설페이트 (SDS)-7.5% 폴리아크릴아미드 겔 상에서 분할하였다. 이후, 단백질을 Protran 니트로셀룰로오스 전달 및 고정화 막 (Schleicher 및 Schuell, Dassel, Germany)으로 전기영동적으로 전달한다. 상기 막을 이후 1 x TBS (10 mM 트리스-HCl [pH 8.0], 1 50 mM NaCl) 내 5% 비지방 건조 우유와 함께 밤새 4° C에서 봉쇄하고 이후 1 x TBST 버퍼 (10 mM 트리스-HCl [pH 8.0], 1 50 mM NaCl, 0.05% Tween20) 내에서 pTYR, 항체와 함께 25° C에서 2시간 동안 또는 FLT3/Flk-2 (C-20) 항체와 함께 4 C에서 밤새 프로브되었다. 1 x TBST로 3번 세척 후, 막을 항-마우스 이뮤노글로불린 (양으로부터의 서양

고추냉이 퍼옥시다제-결합 전향체) 또는 항-토끼 이뮤노글로불린(당나귀로부터의 서양고추냉이 퍼옥시다제-결합 전향체) (Amersham Life Science, Inc., Arlington Heights, IL)와 함께 25° C에서 1 시간 동안 배양하였다. 상기 막을 버퍼 변경 사이에 5 분 간격으로 5x 1 x TBST 버퍼로 세척하고, 결합된 항체를 제조자 (NEN Life Science Products, Boston, MA)에 의해 특정된 바와 같은 증가된 루미놀 및 산화 시약을 사용하여 검출하였다. 결합된 항체를 스트리핑 버퍼 (2% SDS, 0.0625 mol/L 트리스 [pH 6.8], 및 0.7% 2-머캅토에탄올)을 사용하여 50° C에서 30 분 동안 제거한다. 상기 필터를 이후 부가적 항체로 프로브시켰다.

[0339] 세포 주기 분석

[0340] 1500 rpm에서 5분 동안 원심분리하고 PBS에서 세척한 대략 500,000 세포를 사용하여 세포 주기 분석을 수행하고 펠릿을 500 μL의 프로피디움 아이오다이드 용액 (50 μg/ml 프로피디움 아이오다이드, 0.1 % NP-40, 0.1 % 소듐 시트레이트) 내에 재현탁한다. 상기 혼합물을 암소에서 4° C에서 최소 15 분 동안 저장하고, 이후 유동 세포 분석법에 의해 분석한다. 약물-처리된 세포의 아포토시스를 Annexin-V-Fluos 염색 키트 (Boehringer Mannheim, Indianapolis)를 사용하여 측정한다.

[0341] 아포토시스 분석

[0342] 약물의 존재 또는 부재 하에서 배양한 세포를 1 x 포스페이트-완충된 식염수 (PBS)로 세척하고 1500 rpm에서 5 분 동안 원심분리하였다. 세척한 세포 펠릿을 HEPES 버퍼 내 100 μL의 20% Annexin-V-플루오레세인 표지 시약 및 20% 프로피디움 아이오다이드 (PI) 내에 재현탁한다. 세포를 실온에서 15 분 동안 배양하고, 이후 0.8 mL의 HEPES 버퍼로 희석한다. 샘플을 이후 유동 세포분석법에 의해 분석한다. 대조구로서, 세포를 PI 단독과, Annexin-V-플루오레세인 표지 시약 단독과, 또는 HEPES 버퍼와 함께 15 분 동안 배양하고, 이후 HEPES 버퍼로 희석하고 유동 세포분석법에 의해 분석한다.

[0343] 약물 병용 연구

[0344] 약물 병용 연구를 위해, 화합물을 고정된 비율로 세포에 동시에 부가하고, 세포 생존율을 트리판 블루 제외에 의해 결정하고 대조구 세포에 대비한 성장에 영향을 받은 (growth affected, FA) 약물-처리 세포의 기능에 의해 표현한다. Calcsyn 소프트웨어 (Biosoft, Ferguson, MO and Cambridge, UK)에 의해 Chou-Talalay 방법 (Chou 및 Talalay, 1984)을 사용하여 상승효과를 평가한다. 병용= $[D]_1[D_x]_1 + [D]_2/[D_x]_2$, 여기서 $[D]_1$ 및 $[D]_2$ 는 각각의 약물 단독의 농도 $[D_x]_1$ 및 $[D_x]_2$ 와 동일한 효과를 달성하기 위한 병용에서 각각의 약물에 의해 필요한 농도임. 1 미만의 값을 상승효과를 나타내는 반면, 1 초과 값은 길항을 나타낸다.

[0345] 생물발광 영상화

[0346] Weisberg et al., 2005에 의해 기술된 바와 같이, 개통벌레 루시페라제 (SCV-Luc)를 엔코드하는 레트로바이러스로 세포를 형질도입하고 2 μg/ml에서 푸로마이신으로 선택하여 32D.p210-luc+ 세포를 생성한다. Weisberg et al, 2005에 의해 기술된 프로토콜에 따라, MSCV-luc-neo 벡터로 Ba/F3-kit-T670I 세포를 형질도입하였다.

[0347] 키나제 스크린

[0348] 인간 키나제의 큰 패널에 대해 소분자 물질을 스크리닝하기 위한 고-출력 방법인 KINOMEScan™ (Ambit Biosciences, San Diego, CA)을 이용한다. 상기 기술은 독점적 태그에 융합된 350개 키나제 각각에 대한 화합물의 선택성을 프로파일하는 경쟁 결합 분석이다. 고정된, 활성 부위-지향 리간드에 결합되어 있는 각각의 키나제의 양을 화합물의 존재 하 및 부재 하에서 측정한다.

[0349] 표 및 도면

[0350] 표 I.

화합물	T3151	Bcr-Abl	EML4-Alk	Tel-Alk
1	-	>10	>10	>10
2	0.63	0.05	4.19	4.48
3	-	0.47	1.67	1.07
6	0.31	3.07	1.34	2.90
7	>10	>10	>10	>10
8	>10	>10	>10	>10
9	>10	>10	>10	>10
10	>10	>10	>10	>10
11	>10	>10	>10	>10
12	2.08	1.90	1.05	0.72
13	0.50	0.03	1.06	0.31
14	>10	1.05	5.60	1.44
15	>10	1.19	8.47	1.29
16	>10	0.22	>10	>10
17	7.12	0.78	>10	>10
18	3.08	1.57	>10	>10
19	0.34	0.65	0.06	0.03
20	0.31	0.09	0.40	0.27
21	0.24	0.53	0.36	0.32
22	1.27	0.36	0.50	0.43
23	>10	>10	>10	>10
24	3.11	2.38	2.53	3.75
25	>10	7.18	>10	7.18
26	-	7.08	>10	7.08
27	1.56	0.07	4.22	5.26
28	>10	1.44	>10	>10
29	>10	1.66	>10	>10
31	>10	7.96	7.09	8.35
32	>10	4.01	>10	>10

[0351]
 [0352] 표I. 키나제 표적에 대한 화합물의 IC₅₀ 값 (마이크로몰 단위임).

[0353] **균등물**

[0354] 업계의 숙련가는 일상적인 실험만을 사용하여 본 명세서에서 기술된 상기 특정의 구체에 및 방법에 대한 많은 균등물을 인식하거나 또는 확인할 수 있다. 그러한 균등물은 다음 청구범위의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0355] **참고문헌의 포함**

[0356] 본 명세서에서 언급된 상기 모든 특허, 공개된 특허 출원 및 기타 문헌의 모든 내용은 그 전체가 참고로서 본 명세서에 명시적으로 포함된다.

도면

도면1

