(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0019030
(43) 공개일자 2025년02월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/14 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7038811
(22) 출원일자(국제) 2023년04월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년11월21일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2023/054494
(87) 국제공개번호 WO 2023/209692
국제공개일자 2023년11월02일
(30) 우선권주장
63/336,667 2022년04월29일 미국(US)

(71) 출원인
그래비톤 바이오사이언스 비브이
네덜란드 암스테르담 1017 씨지 헤렌흐라트 540
(72) 발명자
왁살, 사무엘 디.
미국 뉴욕 10010 뉴욕 파크 애비뉴 사우스 345
자닌-조로프, 알렉산드라
미국 뉴욕 10010 뉴욕 파크 애비뉴 사우스 345
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

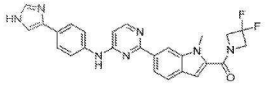
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 **ROCK2 억제제**

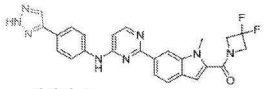
(57) 요 약

본 개시내용은 Rho-관련 단백질 키나제(ROCK)의 저해제, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 및 ROCK에 의해 매개되는 질환의 예방 또는 치료를 위한 이들의 용도에 관한 것이다. 특히, ROCK의 저해제는 ROCK2의 저해에 대해 선택적이다.

대 표 도 - 도1



실시예 **1**
ROCK2 IC_{50} = 473 nM
ROCK1 IC_{50} > 50000 nM
IL-17 IC_{50} = 838 nM
KS = 2.2 μg/ml
Clint (래트) < 38.5 μl/min/mg
Clint (인간) < 38.5 μl/min/mg
F (마우스) = 14 %
P_{app} (A에서 B) < 0.54x10^{-6} cm/s
P_{app} (B에서 A) < 0.13x10^{-6} cm/s
유출비 = **0.25**



실시예 **2**
ROCK2 IC_{50} = 36 nM
ROCK1 IC_{50} > 50000 nM
IL-17 IC_{50} = 764 nM
KS = 2.69 μg/ml
Clint (래트) < 38.5 μl/min/mg
Clint (인간) < 38.5 μl/min/mg
F (마우스) = 49 %
P_{app} (A에서 B) < 0.199x10^{-6} cm/s
P_{app} (B에서 A) < 0.062x10^{-6} cm/s
유출비 = **0.31**

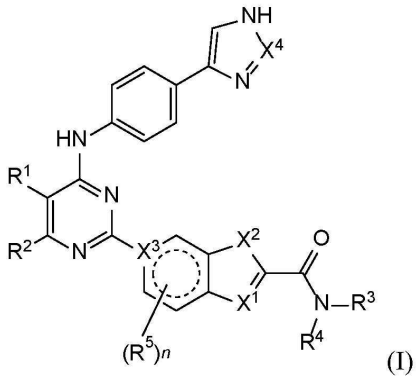
(52) CPC특허분류
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)
(72) 발명자
카츠코프스키, 게오르기
미국 매사추세츠 02114 보스턴 케임브리지 스트리트 100 14티에이치 플로우
솔루치, 막달레나
미국 매사추세츠 02114 보스턴 케임브리지 스트리트 100 14티에이치 플로우
예드제이츠작, 안나
미국 매사추세츠 02114 보스턴 케임브리지 스트리트 100 14티에이치 플로우
클바나, 마틴
미국 매사추세츠 02114 보스턴 케임브리지 스트리트 100 14티에이치 플로우
도마가라, 도미니크
미국 매사추세츠 02114 보스턴 케임브리지 스트리트 100 14티에이치 플로우

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(I)

식 중:

R^1은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

대안적으로, R^1과 R^2는 함께 5- 또는 6-원 포화 또는 불포화 축합 고리를 형성하며, 이는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 비치환되거나, C_1-C_6 알킬, 할로, -CN, -OH, 옥소, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OH$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-O-(C_1-C_6$ 알킬$)$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)NR^{11}R^{12}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고;

X^4는 N 또는 CH이고;

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{6-12} 아랄킬, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$,

-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11} 및 -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)N$R^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

대안적으로 R^3과 R^4는 이들이 부착된 질소와 함께 (i) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 6-원 복소환식 고리, 또는 (ii) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 5- 내지 10-원 헤테로 이환식 고리계를 제공하되; 상기 복소환식 고리 또는 헤테로 이환식 고리계는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, -OR^{11}, 옥소, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -N$R^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-N$R^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-N$R^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-N$R^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)N$R^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고;

상기 점선은 선택적 이중 결합을 나타내고;

각각의 R^5는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, 옥소, -OR^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -N$R^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-N$R^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-N$R^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-N$R^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)N$R^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

*n*은 0 내지 3이고;

X^1은 CR^6 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

X^2는 CHR^6, NR^7, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C, CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

각각의 R^6은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, -OR^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -N$R^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-N$R^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-N$R^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-N$R^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)N$R^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각각의 R^7은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-N$R^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11} 및 -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)N$R^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 *x*는 0 및 1로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

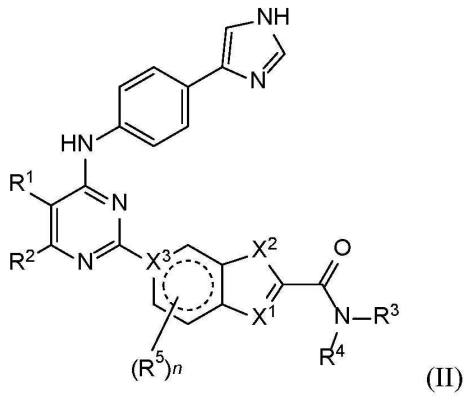
각각의 R^{11} 및 R^{12}는 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 대안적으로, R^{11}과 R^{12}는 함께 둘 다 동일한 질소에 부착될 때 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 7-원 복소환식 고리를 형성하고, 복소환식 고리는 비치환되

거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, -CN, $-NH_2$, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OH, -O-(C_1-C_6 알킬) 및 -(C_1-C_6 알킬)-OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 II를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(II)

식 중:

R^1은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, $-NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, $-NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 선택되며;

대안적으로, R^1과 R^2는 함께 5- 또는 6-원 포화 또는 불포화 축합 고리를 형성하며, 이는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 비치환되거나, C_1-C_6 알킬, 할로, -CN, -OH, 옥소, -O-(C_1-C_6 알킬), -O-(C_1-C_6 알킬)-OH, -O-(C_1-C_6 알킬)-O-(C_1-C_6 알킬), $-NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)$NR^{11}R^{12}$ 및 $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고;

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{6-12} 아랄킬, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11} 및 -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

대안적으로 R^3과 R^4는 이들이 부착된 질소와 함께 (i) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원

자를 갖는 4- 내지 6-원 복소환식 고리, 또는 (ii) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 5- 내지 10-원 헤테로 이환식 고리계를 제공하되; 상기 복소환식 고리 또는 헤테로 이환식 고리계는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, $-OR^{11}$, 옥소, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고;

상기 점선은 선택적 이중 결합을 나타내고;

각각의 R^5는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, 옥소, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

*n*은 0 내지 3이고;

X^1은 CR^6 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

X^2는 CHR^6, NR^7, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C, CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

각각의 R^6은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각각의 R^7은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, $-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)OR^{11}$ 및 $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

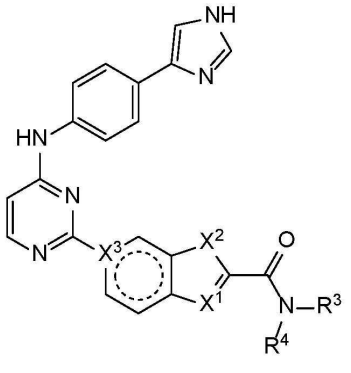
각각의 *x*는 0 및 1로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

각각의 R^{11} 및 R^{12}는 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 대안적으로, R^{11}과 R^{12}는 함께 둘 다 동일한 질소에 부착될 때 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 7-원 복소환식 고리를 형성하고, 복소환식 고리는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, -CN, $-NH_2$, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OH, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)$ 및 $-(C_1-C_6\ 알킬)-OH$로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환된다.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 IIa를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(IIa)

식 중:

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{6-12} 아랄킬, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11} 및 -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

대안적으로 R^3과 R^4는 이들이 부착된 질소와 함께 (i) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 6-원 복소환식 고리, 또는 (ii) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 5- 내지 10-원 헤테로 이환식 고리계를 제공하되; 복소환식 고리 또는 헤테로 이환식 고리계는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OR^{11}, 옥소, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -$NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고;

상기 점선은 선택적 이중 결합을 나타내고;

X^1은 CR^6 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

X^2는 CHR^6, NR^7, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C, CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

각각의 R^6은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OR^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -$NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각각의 R^7은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11} 및 -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터

독립적으로 선택되고;

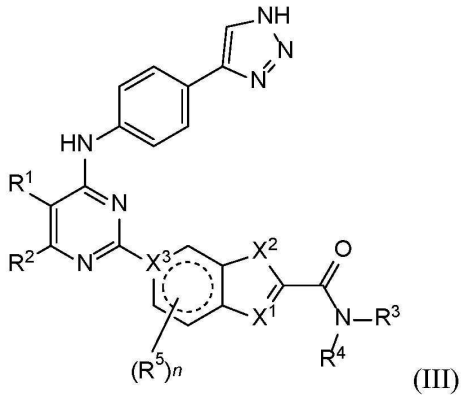
각각의 x는 0 및 1로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

각각의 R^{11} 및 R^{12}는 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 대안적으로, R^{11}과 R^{12}는 함께 둘 다 동일한 질소에 부착될 때 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 7-원 복소환식 고리를 형성하고, 복소환식 고리는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, -CN, -NH_2, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OH, -O-(C_1-C_6 알킬) 및 -(C_1-C_6 알킬)-OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환된다.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식 III을 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(III)

식 중:

R^1은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OR^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -$NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OR^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -$NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 선택되며;

대안적으로, R^1과 R^2는 함께 5- 또는 6-원 포화 또는 불포화 축합 고리를 형성하며, 이는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 비치환되거나, C_1-C_6 알킬, 할로, -CN, -OH, 옥소, -O-(C_1-C_6 알킬), -O-(C_1-C_6 알킬)-OH, -O-(C_1-C_6 알킬)-O-(C_1-C_6 알킬), -$NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$NR^{11}R^{12}$ 및 -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고;

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{6-12} 아랄킬, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11} 및 -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

대안적으로 R^3과 R^4는 이들이 부착된 질소와 함께 (i) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 6-원 복소환식 고리, 또는 (ii) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 5- 내지 10-원 헤테로 이환식 고리계를 제공하되; 상기 복소환식 고리 또는 헤테로 이환식 고리계는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, -OR^{11}, 옥소, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -$NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고;

상기 점선은 선택적 이중 결합을 나타내고;

각각의 R^5는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, 옥소, -OR^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -$NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

*n*은 0 내지 3이고;

X^1은 CR^6 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

X^2는 CHR^6, NR^7, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C, CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

각각의 R^6은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, -OR^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -$NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각각의 R^7은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11} 및 -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

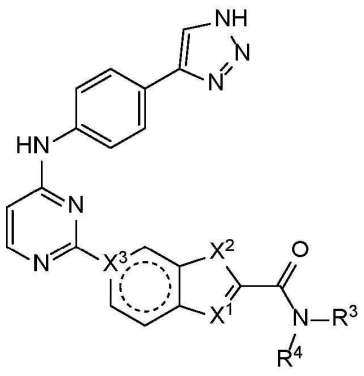
각각의 *x*는 0 및 1로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

각각의 R^{11} 및 R^{12}는 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 대안적으로, R^{11}과 R^{12}는 함께 둘 다 동일한 질소에 부착될 때 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 7-원 복소환식 고리를 형성하고, 복소환식 고리는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, -CN, $-NH_2$, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OH, -O-(C_1-C_6 알킬) 및 -(C_1-C_6 알킬)-OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환된다.

청구항 5

제1항에 있어서, 하기 화학식 IIIa를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(IIIa)

식 중:

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{6-12} 아랄킬, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11} 및 -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

대안적으로 R^3과 R^4는 이들이 부착된 질소와 함께 (i) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 6-원 복소환식 고리, 또는 (ii) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 5- 내지 10-원 헤테로 이환식 고리계를 제공하되; 상기 복소환식 고리 또는 헤테로 이환식 고리계는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OR^{11}, 옥소, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, $-NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고;

상기 점선은 선택적 이중 결합을 나타내고;

X^1은 CR^6 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

X^2는 CHR^6, NR^7, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X^3은 C, CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

각각의 R^6은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OR^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, $-NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$,

$-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각각의 R^7은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$ 및 $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

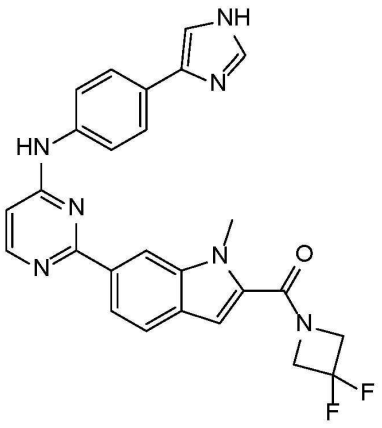
각각의 x는 0 및 1로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

각각의 R^{11} 및 R^{12}는 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 대안적으로, R^{11}과 R^{12}는 함께 둘 다 동일한 질소에 부착될 때 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 7-원 복소환식 고리를 형성하고, 복소환식 고리는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, -CN, $-NH_2$, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OH, $-O-(C_1-C_6$ 알킬) 및 $-(C_1-C_6$ 알킬)-OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환된다.

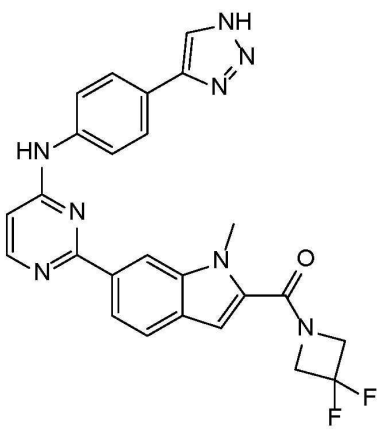
청구항 6

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-인돌-6-일]-N-[4-(1H-이미다졸-5-일)페닐]피리미딘-4-아민인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



청구항 7

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-인돌-6-일]-N-[4-(1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)페닐]피리미딘-4-아민인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



청구항 8

ROCK2에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상기 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 섬유증 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 심혈관 장애, 중추 신경계 장애, 신생물병, 대사 증후군, 안질환, 신장병, 폐질환, 근위축증, 낫형세포병 및 바이러스 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 섬유증 질환, 염증성 질환 및 자가면역 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 자가면역질환은 류마티스 관절염, 전신 홍반 루프스(SLE; 루푸스), 건선, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 크론병, 궤양성 대장염, 아토피 피부염, 습진 또는 이식편대 숙주병(GVHD; 급성 및 만성), 특발성 폐 섬유증 및 경피증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 심혈관 장애, 중추 신경계 장애, 신생물병 또는 대사 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 염증성 장애는 심혈관 염증, 폐염증, 신장 염증, 죽상경화증 및 패혈증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, 상기 섬유증 장애는 특발성 폐 섬유증, 신섬유증, 신장 섬유증, 안구 섬유증, 심장 섬유증, NASH, 경피증, 전신 경화증 및 간경변으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 신생물병은 난소암, 유방암 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 심혈관 질환은 고혈압, 심근병증, 심장 리모델링, 동맥경화증, 재협착, 심장 비대, 대뇌허혈, 뇌혈관연축 및 발기부전으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 17

제9항에 있어서, 상기 폐 질환은 특발성 폐 섬유증, 만성 폐쇄성 폐질환 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 18

제9항에 있어서, 상기 중추 신경계 장애는 신경 퇴행 또는 척수손상, 외상성 뇌손상, 뇌해면체 기형, 헌팅턴병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성측색경화증(ALS) 및 다발성 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 19

제9항에 있어서, 상기 신질환은 다낭성 신장 질환, 신섬유증 및 당뇨병성 신질환으로 이루어진 군으로부터 선택

되는, 방법.

청구항 20

제9항에 있어서, 상기 대사 질환은 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 2형 당뇨병, 비만, 대사 증후군 및 내당능장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 21

제9항에 있어서, 상기 안구 질환은 고안압증, 연령 관련 황반 변성(AMD; 습식 및 건식), 맥락막 신생혈관(CNV), 맥락막 종양, 당뇨 황반부종(DME), 홍채 신생혈관, 포도막염, 녹내장, 원발성 개방각 녹내장, 급성 폐쇄각 녹내장, 색소성 녹내장, 선천성 녹내장, 정상 안압 녹내장, 이차성 녹내장, 신생혈관 녹내장, 지도모양 위축증 및 미숙아 망막염(ROP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 22

제9항에 있어서, 상기 질환은 뒤시엔느 근위축증인, 방법.

청구항 23

제9항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 및 MERS-CoV와 같은 코로나바이러스 감염인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

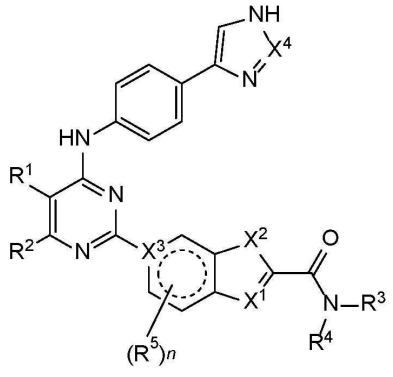
[0001] 본 개시내용은 Rho-관련 단백질 키나제(ROCK)의 저해제, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 및 ROCK에 의해 매개되는 질환의 예방 또는 치료를 위한 이들의 용도에 관한 것이다. 특히, ROCK의 저해제는 ROCK2의 저해에 대해 선택적이다.

배 경 기 술

[0002] Rho-관련 코일드-코일 키나제(ROCK)는 AGC(PKA, PKG 및 PKC) 키나제 패밀리로부터의 세린/트레오닌 키나제이고, 2개의 아이소폼, 즉, ROCK1 및 ROCK2를 포함한다. 2개의 아이소폼은 특정 조직에서 발현되며 상이하게 조절된다. 예를 들어, ROCK1은 상대적으로 높은 수준으로 편재되어 발현되지만, ROCK2는 심장, 뇌 및 골격근을 포함하는 특정 조직에서 우선적으로 발현된다. ROCK은 작은 GTPase Rho의 표적이고, 하류의 효과기(effector) 단백질(MLC, LIMK, ERM, MARCKS, CRMP-2 등)을 인산화함으로써 달성되는 다양한 세포 활성에 관련된다. 연구는 다양한 질환(예를 들어, 폐 섬유증, 심장-뇌 혈관 질환, 신경학적 질환, 암 등)이 ROCK에 의해 매개되는 경로에 관련된다는 것을 보여주었다. 이렇게 해서, ROCK은 신규한 약물에서 중요한 표적으로서 간주되어 왔다.

발명의 내용

[0003] 일 양상에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I을 갖는 ROCK2의 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[0004] 

(I)

[0005] 식 중:

[0006] R^1은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0007] R^2는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0008] 대안적으로, R^1과 R^2는 함께 5- 또는 6-원 포화 또는 불포화 축합 고리를 형성하며, 이는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 비치환되거나, C_1-C_6 알킬, 할로, -CN, -OH, 옥소, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OH$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-O-(C_1-C_6$ 알킬$)$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)NR^{11}R^{12}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고;

[0009] X^4는 N 또는 CH이고;

[0010] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{6-12} 아랄킬, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$ 및 $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0011] 대안적으로 R^3과 R^4는 이들이 부착된 질소와 함께 (i) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 6-원 복소환식 고리, 또는 (ii) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 5- 내지 10-원 헤테로 이환식 고리계를 제공하되; 복소환식 고리 또는 헤테로 이환식 고리계는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, 옥소, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고;

[0012] 점선은 선택적 이중 결합을 나타내고;

[0013] 각각의 R^5는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, 옥소, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-$

$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0014] *n*은 0 내지 3이고;

[0015] X^1은 CR^6 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0016] X^2는 CHR^6, NR^7, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0017] X^3은 C, CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0018] 각각의 R^6은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0019] 각각의 R^7은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$ 및 $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0020] 각각의 *x*는 0 및 1로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

[0021] 각각의 R^{11} 및 R^{12}는 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0022] 또는 대안적으로, R^{11}과 R^{12}는 함께 둘 다 동일한 질소에 부착될 때 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 7-원 복소환식 고리를 형성하고, 복소환식 고리는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, -CN, $-NH_2$, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OH, $-O-(C_1-C_6$ 알킬) 및 $-(C_1-C_6$ 알킬)-OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환된다.

[0023] 다른 양상에서, 본 개시내용은 ROCK2에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료 방법을 제공하되, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 제공된 ROCK 2 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0024] 본 개시내용에 제공된 실시형태에서, 상기 방법은 섬유증 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 심혈관 장애, 중추 신경계 장애, 신생물병, 대사 증후군, 안질환, 신장병, 폐질환, 근위축증, 낫형세포병 및 바이러스 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료하기 위해 사용된다.

도면의 간단한 설명

[0025] **도 1** 은 본 개시내용에 따른 화합물의 구조 및 이들의 특성을 나타낸다.

도 2A 내지 도 2B는 실시예 1(2A) 및 실시예 2(2B)의 화합물이 Th17-왜곡(skewing) 조건으로 자극된 인간 CD4+ T 세포에서 IL-17을 저해한다는 것을 나타낸다.

도 3은 실시예 1 및 실시예 2의 화합물이 인간 CD4+ T 세포에서 Th17-왜곡 활성화에 의해 유도되는 STAT3 인산화를 하향조절한다는 것을 나타낸다.

도 4는 실시예 1 및 실시예 2의 화합물이 인간 CD4+ T 세포에서 pCofilin을 하향조절한다는 것을 나타낸다.

도 5는 실시예 1 및 실시예 2의 화합물이 인간 폐 섬유아세포 MRC-5 세포에서 섬유조직발생 전 유전자 발현을 감소시킨다는 것을 나타낸다.

도 6은 실시예 1 및 실시예 2의 화합물이 인간 폐 섬유아세포 MRC-5 세포에서 콜라겐 1형 분비를 하향조절한다는 것을 나타낸다.

도 7은 실시예 1 및 실시예 2의 화합물이 인간 지방세포에서 지방형성을 하향조절한다는 것을 나타낸다.

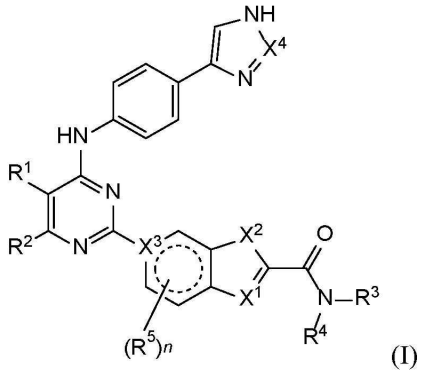
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 본 발명은 이제 추가로 기재될 것이다. 다음의 구절에서, 본 발명의 상이한 양상이 제공된다. 제시된 각 양상은 반대로 분명하게 표시되지 않는 한 임의의 다른 양상 또는 양상들과 조합될 수 있다. 특히, 바람직하거나 유리한 것으로 표시된 임의의 특징은 바람직하거나 유리한 것으로 표시된 임의의 다른 특징 또는 특징들과 조합될 수 있다.

[0027] 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 및 방법은 섬유증 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 심혈관 장애, 중추신경계 장애, 신생물병, 대사 증후군, 안질환, 신장병, 폐질환, 근위축증, 낫형세포병 및 바이러스 질환을 포함하는 질환 또는 장애의 치료에서 사용하기 위한 Rho-관련 코일드-코일 키나제 2(ROCK2)의 선택적 저해제를 제공한다.

[0028] 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에서 사용하기 위한 화합물은 ROCK 저해제, 특히 ROCK2 선택적 저해제이다. 화합물은 ROCK(바람직하게는 ROCK2)의 우수한 저해 활성 및 양호한 선택성(ROCK1에 비해 ROCK2에 대해 더 높은 선택성)을 제공한다. 화합물은 양호한 물리화학적 특성(예를 들어, 용해도, 물리적 및/또는 화학적 안정성), 개선된 약물동력학 특성(예를 들어, 개선된 생체이용률, 적절한 반감기 및 작용의 지속기간) 및 개선된 안전성(낮은 독성 및/또는 더 적은 부작용, 넓은 치료적 창) 중 하나 이상을 추가로 제공할 수 있다. 특히, 본 명세서에 제공된 ROCK2 저해제는 경구로 투여될 때 개선된 용해도 및/또는 개선된 생체이용률을 나타낼 수 있다.

[0029] 일 양상에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I을 갖는 ROCK2의 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



(I)

[0030]

[0031] 식 중:

[0032] R^1은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0033] R^2는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알$

킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0034] 대안적으로, R^1과 R^2는 함께 5- 또는 6-원 포화 또는 불포화 축합 고리를 형성하며, 이는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 비치환되거나, C_1-C_6 알킬, 할로, -CN, -OH, 옥소, -O-(C_1-C_6 알킬), -O-(C_1-C_6 알킬)-OH, -O-(C_1-C_6 알킬)-O-(C_1-C_6 알킬), -$NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$NR^{11}R^{12}$ 및 -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고;

[0035] X^4는 N 또는 CH이고;

[0036] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{6-12} 아랄킬, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11} 및 -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0037] 대안적으로 R^3과 R^4는 이들이 부착된 질소와 함께 (i) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 6-원 복소환식 고리, 또는 (ii) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 5- 내지 10-원 헤테로 이환식 고리계를 제공하되; 복소환식 고리 또는 헤테로 이환식 고리계는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OR^{11}, 옥소, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -$NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고;

[0038] 점선은 선택적 이중 결합을 나타내고;

[0039] 각각의 R^5는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, 옥소, -OR^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -$NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$, -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 -NR^{11}-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0040] n은 0 내지 3이고;

[0041] X^1은 CR^6 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0042] X^2는 CHR^6, NR^7, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0043] X^3은 C, CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0044] 각각의 R^6은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로

알킬, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

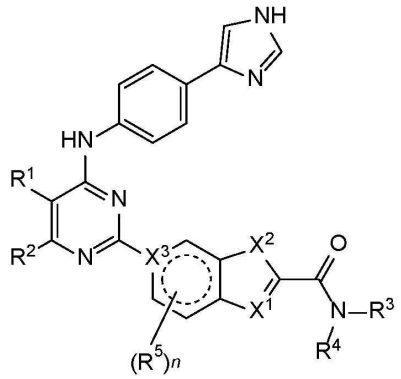
[0045] 각각의 R^7은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$ 및 $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0046] 각각의 x는 0 및 1로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

[0047] 각각의 R^{11} 및 R^{12}는 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0048] 또는 대안적으로, R^{11}과 R^{12}는 함께 둘 다 동일한 질소에 부착될 때 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 7-원 복소환식 고리를 형성하고, 복소환식 고리는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, -CN, $-NH_2$, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OH, $-O-(C_1-C_6$ 알킬) 및 $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OH$로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환된다.

[0049] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 II를 갖는 ROCK2의 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



(II)

[0050]

[0051] 식 중:

[0052] R^1은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0053] R^2는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알

킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0054] 대안적으로, R^{1}과 R^{2}는 함께 5- 또는 6-원 포화 또는 불포화 축합 고리를 형성하며, 이는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 비치환되거나, C$_1$-C$_6$ 알킬, 할로, -CN, -OH, 옥소, -O-(C$_1$-C$_6$ 알킬), -O-(C$_1$-C$_6$ 알킬)-OH, -O-(C$_1$-C$_6$ 알킬)-O-(C$_1$-C$_6$ 알킬), -NR^{11}R^{12}, -O-(C$_1$-C$_6$ 알킬)-NR^{11}R^{12}, C$_1$-C$_3$ 퍼플루오로 알킬, -NR^{11}-(C$_1$-C$_6$ 알킬)NR^{11}R^{12} 및 -NR^{11}-(C$_1$-C$_6$ 알킬)-OR^{11}로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고;

[0055] R^3 및 R^{4}는 각각 독립적으로 H, C$_1$-C$_6$ 알킬, C$_2$-C$_6$ 알켄일, C$_2$-C$_6$ 알킨일, C$_3$-C$_7$ 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴, C$_6$-C$_{10}$ 아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C$_{6-12}$ 아랄킬, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)-OR^{11}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)-NR^{11}R^{12}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11} 및 -(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)NR^{11}R^{12}로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0056] 대안적으로 R^{3}과 R^{4}는 이들이 부착된 질소와 함께 (i) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 6-원 복소환식 고리, 또는 (ii) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 5- 내지 10-원 헤테로 이환식 고리계를 제공하되; 복소환식 고리 또는 헤테로 이환식 고리계는 비치환되거나, 할로, C$_1$-C$_6$ 알킬, C$_2$-C$_6$ 알켄일, C$_2$-C$_6$ 알킨일, C$_3$-C$_7$ 사이클로알킬, 할로, -CN, C$_1$-C$_3$ 퍼플루오로 알킬, -OR^{11}, 옥소, -O-(C$_1$-C$_6$ 알킬)-OR^{11}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)-OR^{11}, -NR^{11}R^{12}, -O-(C$_1$-C$_6$ 알킬)-NR^{11}R^{12}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)-NR^{11}R^{12}, -NR^{11}-(C$_1$-C$_6$ 알킬)-NR^{11}R^{12}, -NR^{11}-(C$_1$-C$_6$ 알킬)-OR^{11}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)NR^{11}R^{12}, -NR^{11}-(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 -NR^{11}-(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고;

[0057] 점선은 선택적 이중 결합을 나타내고;

[0058] 각각의 R^{5}는 H, C$_1$-C$_6$ 알킬, C$_2$-C$_6$ 알켄일, C$_2$-C$_6$ 알킨일, C$_3$-C$_7$ 사이클로알킬, 할로, -CN, C$_1$-C$_3$ 퍼플루오로 알킬, 옥소, -OR^{11}, -O-(C$_1$-C$_6$ 알킬)-OR^{11}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)-OR^{11}, -NR^{11}R^{12}, -O-(C$_1$-C$_6$ 알킬)-NR^{11}R^{12}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)-NR^{11}R^{12}, -NR^{11}-(C$_1$-C$_6$ 알킬)-NR^{11}R^{12}, -NR^{11}-(C$_1$-C$_6$ 알킬)-OR^{11}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)NR^{11}R^{12}, -NR^{11}-(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 -NR^{11}-(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0059] *n*은 0 내지 3이고;

[0060] X^{1}은 CR^6 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0061] X^{2}는 CHR^6, NR^7, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0062] X^{3}은 C, CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0063] 각각의 R^{6}은 H, C$_1$-C$_6$ 알킬, C$_2$-C$_6$ 알켄일, C$_2$-C$_6$ 알킨일, C$_3$-C$_7$ 사이클로알킬, 할로, -CN, C$_1$-C$_3$ 퍼플루오로 알킬, -OR^{11}, -O-(C$_1$-C$_6$ 알킬)-OR^{11}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)-OR^{11}, -NR^{11}R^{12}, -O-(C$_1$-C$_6$ 알킬)-NR^{11}R^{12}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)-NR^{11}R^{12}, -NR^{11}-(C$_1$-C$_6$ 알킬)-NR^{11}R^{12}, -NR^{11}-(C$_1$-C$_6$ 알킬)-OR^{11}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)NR^{11}R^{12}, -NR^{11}-(C$_1$-C$_6$ 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 -NR^{11}-

$(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

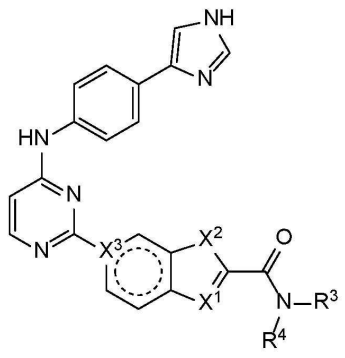
[0064] 각각의 R^7은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$ 및 $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0065] 각각의 x는 0 및 1로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

[0066] 각각의 R^{11} 및 R^{12}는 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0067] 또는 대안적으로, R^{11}과 R^{12}는 함께 둘 다 동일한 질소에 부착될 때 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 7-원 복소환식 고리를 형성하고, 복소환식 고리는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, -CN, $-NH_2$, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OH, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)$ 및 $-(C_1-C_6$ 알킬$)$-OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환된다.

[0068] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 IIa를 갖는 ROCK2의 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



(IIa)

[0069]

[0070] 식 중:

[0071] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{6-12} 아랄킬, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$ 및 $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0072] 대안적으로 R^3과 R^4는 이들이 부착된 질소와 함께 (i) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 6-원 복소환식 고리, 또는 (ii) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 5- 내지 10-원 헤테로 이환식 고리계를 제공하되; 복소환식 고리 또는 헤테로 이환식 고리계는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, 옥소, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고;

[0073] 점선은 선택적 이중 결합을 나타내고;

[0074] X^1은 CR^6 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0075] X^2는 CHR^6, NR^7, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0076] X^3은 C, CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0077] 각각의 R^6은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

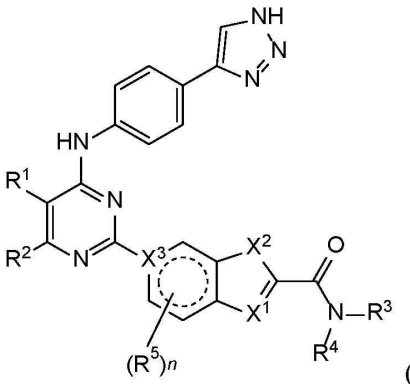
[0078] 각각의 R^7은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, $-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)OR^{11}$ 및 $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0079] 각각의 x는 0 및 1로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

[0080] 각각의 R^{11} 및 R^{12}는 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0081] 또는 대안적으로, R^{11}과 R^{12}는 함께 둘 다 동일한 질소에 부착될 때 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 7-원 복소환식 고리를 형성하고, 복소환식 고리는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, -CN, $-NH_2$, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OH, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)$ 및 $-(C_1-C_6\ 알킬)-OH$로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환된다.

[0082] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 III을 갖는 ROCK2의 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



(III)

[0083]

[0084] 식 중:

[0085] R^1은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6\ 알킬)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0086] R^2는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0087] 대안적으로, R^1과 R^2는 함께 5- 또는 6-원 포화 또는 불포화 축합 고리를 형성하며, 이는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 비치환되거나, C_1-C_6 알킬, 할로, -CN, -OH, 옥소, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OH$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-O-(C_1-C_6$ 알킬$)$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)NR^{11}R^{12}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고;

[0088] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{6-12} 아랄킬, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$ 및 $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0089] 대안적으로 R^3과 R^4는 이들이 부착된 질소와 함께 (i) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 6-원 복소환식 고리, 또는 (ii) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 5- 내지 10-원 헤테로 이환식 고리계를 제공하되; 복소환식 고리 또는 헤테로 이환식 고리계는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, 옥소, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고;

[0090] 점선은 선택적 이중 결합을 나타내고;

[0091] 각각의 R^5는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, 옥소, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0092] n은 0 내지 3이고;

[0093] X^1은 CR^6 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0094] X^2는 CHR^6, NR^7, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0095] X^3은 C, CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0096] 각각의 R^6은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로알킬, $-OR^{11}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, $-NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -O-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}, -C(=O)-R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11} 및 $-NR^{11}$-(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11}로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

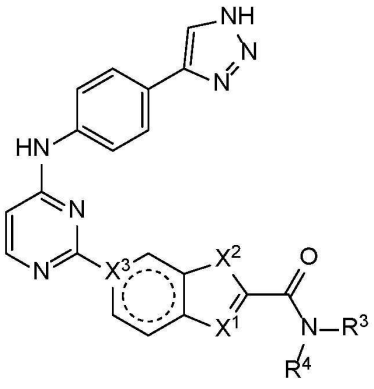
[0097] 각각의 R^7은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11} 및 -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0098] 각각의 x는 0 및 1로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

[0099] 각각의 R^{11} 및 R^{12}는 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0100] 또는 대안적으로, R^{11}과 R^{12}는 함께 둘 다 동일한 질소에 부착될 때 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 7-원 복소환식 고리를 형성하고, 복소환식 고리는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, -CN, $-NH_2$, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OH, -O-(C_1-C_6 알킬) 및 -(C_1-C_6 알킬)-OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환된다.

[0101] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 IIIa를 갖는 ROCK2의 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



(IIIa)

[0102]

[0103] 식 중:

[0104] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴, C_{6-12} 아랄킬, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)R^{11}, -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)OR^{11} 및 -(C_1-C_6 알킬)$_x$-C(=O)$NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0105] 대안적으로 R^3과 R^4는 이들이 부착된 질소와 함께 (i) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 6-원 복소환식 고리, 또는 (ii) N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 3개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 5- 내지 10-원 헤테로 이환식 고리계를 제공하되; 복소환식 고리 또는 헤테로 이환식 고리계는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, 옥소, -O-(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, -(C_1-C_6 알킬)-OR^{11}, $-NR^{11}R^{12}$, -O-(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$, -(C_1-C_6 알킬)-$NR^{11}R^{12}$,

$-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고;

[0106] 점선은 선택적 이중 결합을 나타내고;

[0107] X^1은 CR^6 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0108] X^2는 CHR^6, NR^7, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0109] X^3은 C, CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0110] 각각의 R^6은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, 할로, -CN, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, $-OR^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-O-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)-R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$ 및 $-NR^{11}-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

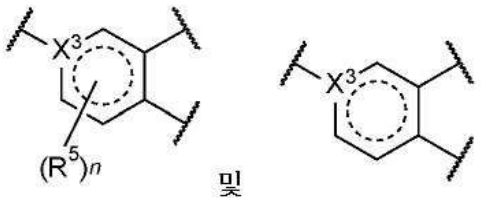
[0111] 각각의 R^7은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-OR^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)R^{11}$, $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)OR^{11}$ 및 $-(C_1-C_6$ 알킬$)_x-C(=O)NR^{11}R^{12}$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0112] 각각의 x는 0 및 1로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

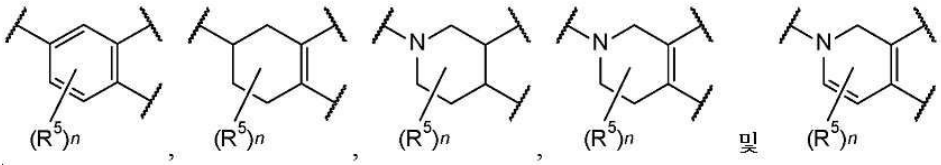
[0113] 각각의 R^{11} 및 R^{12}는 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0114] 또는 대안적으로, R^{11}과 R^{12}는 함께 둘 다 동일한 질소에 부착될 때 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 0 내지 2개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 4- 내지 7-원 복소환식 고리를 형성하고, 복소환식 고리는 비치환되거나, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_7 사이클로알킬, -CN, $-NH_2$, C_1-C_3 퍼플루오로 알킬, -OH, $-O-(C_1-C_6$ 알킬) 및 $-(C_1-C_6$ 알킬)-OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환된다.

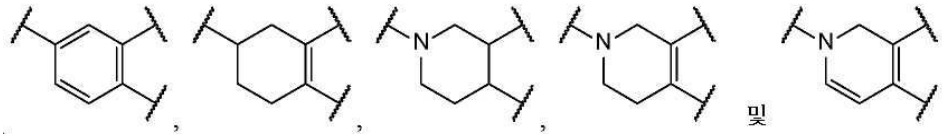
[0115] 본 명세서에 제공된 ROCK2의 저해제의 화학식의 각각에 대해, 하기의 부분적 구조에서:

[0116] 

[0117] 파선 원은 하나 이상의 선택적 이중 결합을 나타낸다. 따라서, 이러한 부분적 구조는 불포화될 수 있고, 임의의 화학적으로 허용되는 위치에서 단일 이중결합을 갖거나, 화학적으로 허용되는 위치에서 2개의 이중결합을 갖거나, 방향족 고리계일 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 이러한 고리계에서 이중결합은 바로 인접한 위치에 있지 않을 것이다(즉, 이들은 탄소 원자를 공유하지 않는다). 실시형태에서, 부분적 구조는 하기를 포함한다:

[0118] 

[0119] 다른 실시형태에서, 부분적 구조는 하기를 포함한다:

[0120] 

[0121] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소 및 황이다.

[0122] 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 나타낸다. 바람직한 할로겐은 -F, -Cl 및 -Br이다.

[0123] 용어 "하이드록실"은 -OH를 의미한다.

[0124] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "옥소"는 다른 원자에, 특히 탄소에 이중 결합을 갖는 산소 원자(즉, 치환체 =O)를 지칭한다.

[0125] 용어 "알킬"은 직쇄 알킬기 및 분지쇄 알킬기를 포함하는 포화된 지방족기의 라디칼을 지칭한다. 따라서, C_1-C_6 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, sec-뷰틸, 아이소-뷰틸, tert-뷰틸, n-펜틸 등을 포함한다.

[0126] 용어 "사이클로알킬"은 고리에 3 내지 7개의 탄소를 갖는 포화, 탄소환식기를 지칭한다. 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.

[0127] 용어 "알켄일"은 이중 결합 및 2 내지 6개의 탄소 원자("C_2-C_6 알켄일")를 갖는 선형 또는 분지형 하이드로카빌을 지칭한다. 알켄일은 비닐, 1-프로펜일, 2-프로펜일, 2-뷰텐일, 3-뷰텐일, 2-펜텐일, 3-펜텐일, 4-펜텐일, 2-헥센일, 3-헥센일, 4-헥센일, 5-헥센일, 2-메틸-2-프로펜일, 4-메틸-3-펜텐일 등을 포함한다. 본 개시내용의 화합물이 알켄일기를 함유할 때, 화합물은 E-형태, Z-형태 또는 이들의 임의의 혼합물로 존재할 수 있다.

[0128] 용어 "알킨일"은 삼중 결합 및 2 내지 6개의 탄소 원자("C_2-C_6 알킨일")를 갖는 선형 또는 분지형 하이드로카빌을 지칭한다. 알킨일은 에틴일, 프로핀일 등을 포함한다.

[0129] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "아릴"은 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있는 5- 및 6-원 단일-고리 방향족기, 예를 들어, 벤젠, 파이렌, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트라이아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다. 고리 구조에 헤테로원자를 갖는 해당 아릴기는 "아릴 헤테로사이클", "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴"로도 지칭될 수 있다. 용어 "아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에서 공통되는 2개 이상의 환식 고리를 갖는 7- 내지 14-원 다환식 고리계를 포함하되 (고리는 "축합된 고리"임), 고리 중 적어도 하나는 방향족(헤테로아릴 포함)이고, 예를 들어, 다른 환식 고리는 축합된 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 복소환식기일 수 있다. 단일 고리 헤테로아릴기는 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 가질 수 있고, 축합된 다환식 헤테로아릴기는 1 내지 5개의 고리 헤테로원자를 가질 수 있되, 고리 헤테로원자는 N, O 및 S로부터 선택된다.

[0130] 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "복소환식기"는 3- 내지 10-원 고리 구조, 더 바람직하게는 5- 또는 6-원 고리를 지칭하고, 이의 고리 구조는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다. 헤테로사이클은 또한 폴리사이클일 수 있다. 복소환식기는, 예를 들어, 티오펜, 티안트렌, 퓨란, 피란, 아이소벤조퓨란, 크로멘, 잔텐, 페녹사산틴, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 아이소티아졸, 아이소옥사졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 아이소인돌, 인돌, 인다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 아이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카바졸, 카볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 피리미딘, 페난트롤린, 페나진, 페나르사진, 페노티아진, 퓨라잔, 페녹사진, 피롤리딘, 옥살란, 티올란, 옥사졸, 피페리딘, 피페라진, 몰폴린, 락톤, 락탐, 예컨대, 아제티딘온 및 피롤리딘온, 설탐, 설톤 등을 포함한다.

[0131] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "아랄킬"은 아릴기(예를 들어, 방향족 또는 헤테로방향족기)로 치환된 C_1-C_6 알킬기를 지칭한다.

[0132] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 각 표현의 정의, 예를 들어, 알킬, m, n, R 등은, 임의의 구조에서 1회 초과로 나타나는 경우, 동일한 구조의 다른 곳에서 해당 정의와 독립적인 것으로 의도된다.

[0133] "치환된", "치환" 또는 "로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환체의 허용되는 원자가에 따른다는 것과 치환으로 인해 안정한 화합물을 생성하고, 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거 등과 같은 자발적 변형을 겪지 않는다는 단서를 포함한다는 것이 이해될 것이다.

[0134] 본 개시내용에서 제공되는 특정 화합물은 특정 기하학적 또는 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 개시내용은 *시스*- 및 *트랜스*-이성질체, *R*- 및 *S*-거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 이들의 라세미 혼합물, 및 이들의 다른 혼합물을 포함하는 모든 이러한 화합물이 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 고려한다. 추가 비대칭 탄소 원자는 알킬기와 같은 치환체에 존재할 수 있다. 모든 이러한 이성질체뿐만 아니라 이들의 혼합물은 본 발명에 포함된다.

[0135] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 본 명세서에 개시된 화합물의 상대적으로 비독성인 무기산 및 유기산 부가염 및 본 명세서에 개시된 화합물의 무기 염기 및 유기 염기 부가염을 지칭한다.

[0136] 위에 제시된 바와 같이, ROCK2 저해제의 특정 실시형태는 염기성 작용기, 예컨대, 아미노를 함유할 수 있고, 약제학적으로 허용 가능한 산과의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염은 현장에서 투여 비히클 또는 투여 형태 제조 공정에서, 또는 이의 유리 염기 형태의 본 발명의 정제된 화합물을 적합한 유기산 또는 무기산과 별도로 반응시키고, 이렇게 형성된 염을 후속 정제 동안 단리시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 염은 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 나이트레이트, 아세테이트, 발레레이트, 올리에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말리에이트, 퓨마레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토비오네이트 및 라우릴설포네이트 염등을 포함한다. (예를 들어, 문헌[Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19] 참조).

[0137] 대상 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 비독성 유기 또는 무기산으로부터의 화합물의 통상적인 비독성 염 또는 4차 암모늄염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비독성염은 무기산, 예컨대, 염산, 브로민화수소산, 황산, 설팜산, 인산, 질산 등으로부터 유래된 것; 및 유기산, 예컨대, 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 퓨마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 다이설폰산, 옥살산, 아이소티온산 등으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0138] 다른 경우에, 본 개시내용에 제공된 화합물은 하나 이상의 산성 작용기를 함유할 수 있고, 따라서, 약제학적으로 허용 가능한 염기와의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염은 마찬가지로 현장에서 투여 비히클 또는 투여 형태 제조 공정에서, 또는 유리산 형태의 정제된 화합물을 적합한 염기, 예컨대, 수산화물, 약제학적으로 허용 가능한 금속 양이온의 탄산염 또는 중탄산염, 암모니아 또는 약제학적으로 허용 가능한 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 별도로 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토 금속 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염등을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 다이에틸아민, 에틸렌다이아민, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. (예를 들어, 문헌[Berge et al., 상기 참조] 참조).

[0139] 본 명세서에 제공된 ROCK2 저해제는 경구로 투여될 때 개선된 용해도 및/또는 개선된 생체이용률을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 실시예 1 및 2의 화합물은 각각 2.2㎍/㎖ 및 2.69㎍/㎖의 동력학 용해도를 나타내고, 이는 동력학 용해도가 1.9㎍/㎖ 미만인 비교 화합물 A에 비해 유의미하게 개선된다.

[0140] **치료 방법**

[0141] 본 개시내용은 ROCK2에 의해 매개되는 질환의 예방 또는 치료를 위한 방법을 제공하되, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 개시된 바와 같은 ROCK2 저해제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0142] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 섬유증 질환, 염증성 질환 및 자가면역 질환을 포함하는 군으로부터 선택된

적어도 하나의 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물을 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0143] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 심혈관 장애, 중추 신경계 장애, 신생물병 또는 대사 증후군의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0144] 일부 실시형태에서, ROCK2에 의해 매개되는 질환은 류마티스 관절염, 전신 홍반 루프스(SLE; 루푸스), 건선, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 크론병, 궤양성 대장염, 아토피 피부염, 습진 또는 이식편대 숙주병(GVHD; 급성 및 만성), 특발성 폐 섬유증 및 경피증을 포함하는 자가면역장애이다.

[0145] 본 개시내용에서 제공되는 방법에 따라 치료될 수 있는 다른 자가면역장애는 급성 파종성 뇌척수염(ADEM), 급성 괴사성 출혈 백질뇌염, 애디슨병, 원형탈모증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 항-GBM/항-TBM 신염, 항인지질 증후군(APS), 자가면역 혈관성부종, 자가면역 재생불량성 빈혈, 자가면역 자율신경실조증, 자가면역 간염, 자가면역 과지질혈증, 자가면역 면역결핍증, 자가면역 속귀병(AIED), 자가면역 심근염, 자가면역 난소염, 자가면역 췌장염, 자가면역 망막증, 자가면역 갑상선질환, 자가면역 두드러기, 축삭 및 뉴런 신경병증, 발로병, 베체트병, 수포성유사천포창, 심근병증, 캐슬만병, 셀리악병, 샤가스병, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(CIDP), 만성 재발성 다병소성 골수염(CRMO), 척-스트라우스 증후군,코간 증후군, 콕사키 심근염, CREST 질환, 탈락 신경병증, 포진 피부염, 피부근염, 데빅병(시속신경수염), 원판상 루푸스, 드레슬러 증후군, 호산구성 식도염, 호산구 근막염, 유통성 홍색결절, 에반스 증후군, 섬유승 폐렴, 거대세포 동맥염(측두동맥염), 거대세포심근염, 사구체신염, 굿파스처 증후군, 다발혈관염 동반 육아종증(GPA), 그레이브스병, 길랑-바레 증후군, 하시모토 뇌병증, 하시모토 갑상선염, 용혈성 빈혈, 헤노호 쉰라인 자반증, 저감마글로불린혈증, 특발성 혈소판 감소성 자반증(ITP), IgA 신병증, IgG4-관련 경화성 질환, 면역조절 지질단백질, 봉입소체 근염, 간질성 방광염, 청소년 관절염, 청소년 근염, 가와사키 증후군, 램버트-이튼 증후군, 백혈구파괴 혈관염, 편평태선, 경화성 태선, 목질결막염, 선형 IgA 질환(LAD), 메니에르병, 현미경증 다발혈관염, 혼합 결합 조직병(MCTD), 무렌각막궤양, 무카-하베르만병, 중증근무력증, 근염, 시속신경수염, 호중구 감소증, 안구 매염성 천포체, 시신경염, 재발성 류마티즘, 스트렙토코커스와 관련된 소아 자가면역 신경정신질환(PANDAS), 신생물딸림 소뇌 변성, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH), 페리-롬버그 증후군, 파르소니지 터너 증후군, 평면부염(말초 포도막염), 수포창, 말초신경병증, 정맥주위 뇌척수염, 악성 빈혈, POEMS 증후군, 결절성 다발동맥염, 자가면역 다선성 증후군(I, II, III형), 류마티스성 다발근통, 다발성근염, 심근경색후증후군, 심막절개후증후군, 프로게스테론 피부염, 원발성 담즙성 담관염, 원발성 경화성 담관염, 건선성 관절염, 괴저성 농피증, 순수 적혈구 무형성, 레이노 증후군, 반응성 관절염, 반사성 교감신경성 이영양증, 라이터 증후군, 재발성 다발성 연골염, 후복막 섬유증, 우육종증, 슈미트 증후군, 공막염, 쇼그렌 증후군, 정자 및 고환 자가면역, 강직인간 증후군, 아급성 박테리아성 심내막염(SBE), 스삭 증후군, 교감성안염, 타카야스 동맥염, 측두동맥염/거대세포 동맥염, 혈소판 감소성 자반증(TTP), 톨로사-헌트 증후군, 횡단척수염, 미분화 결합 조직 질환(UCTD), 1형 자가면역 당뇨병, 포도막염, 혈관염, 대소수포성 피부병, 백반증 및 베게너 육아종증(다발혈관염 동반 육아종증; GPA)을 포함한다.

[0146] 본 개시내용에서 제공되는 방법에 의해 치료될 수 있는 염증성 장애는 심혈관 염증, 폐염증, 신장 염증, 죽상경화증 및 패혈증을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0147] 본 개시내용에 제공된 방법에 의해 치료될 수 있는 섬유증 장애는 특발성 폐 섬유증, 신섬유증(renal fibrosis), 신장 섬유증, 안구 섬유증, 심장 섬유증, NASH, 경피증, 전신 경화증 및 간경변을 포함한다.

[0148] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 근위축증(뒤시엔느 근위축증)의 치료를 위한 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 근긴장성 이영양증의 치료를 위한 방법을 제공한다.

[0149] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ROCK2 저해제는 종양 세포 성장 및 전이, 및 혈관형성을 저해하는 데 사용될 수 있고, 신생물병을 치료하는 데 유용하다. 신생물병은 임의의 악성종양 성장 또는 비정상적 또는 제어되지 않는 세포 분열에 의해 야기되는 종양을 포함한다. 신생물병은 림프종, 암종, 백혈병, 육종 및 모세포종을 포함한다. 비제한적 예는 편평세포암, 소세포폐암, 뇌하수체암, 식도암, 성상세포종, 연조직 육종, 비소세포폐암, 폐의 선암종, 폐의 편평 암종, 복막암, 간세포암, 위장암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 방광암, 간암, 간종양, 유방암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 신장암, 간암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간암종, 뇌암, 자궁내막암, 고환암, 간내담도암, 담낭 암종, 위암, 흑색종 및 다양한 유형의 두경부암을 포함한다.

[0150] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ROCK2 저해제는 고혈압, 심근병증, 심장 리모델링, 동맥경화증, 재협착, 심장 비대, 대뇌 허혈, 뇌혈관연축 및 발기부전을 포함하는, 심혈관 장애의 치료에서 사용될 수 있다.

[0151] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ROCK2 저해제는 특발성 폐 섬유증, 만성 폐쇄성 폐질환 및 천식을 포함하는 폐 장애의 치료에서 사용될 수 있다.

[0152] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ROCK2 저해제는 신경 퇴행 또는 척수손상, 외상성 뇌손상, 뇌해면체 기형, 헌팅턴병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성측색경화증(ALS) 또는 다발성 경화증을 포함하는 중추 신경계 장애의 치료에서 사용될 수 있다.

[0153] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 다낭성 신장 질환, 신섬유증 및 당뇨병성 신질환을 포함하는 신장병의 치료를 위한 방법을 제공한다.

[0154] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ROCK2 저해제는 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 2형 당뇨병, 비만, 대사 증후군 및 내당능장애를 포함하는 대사 질환의 치료에서 사용될 수 있다. ROCK2 저해제는 체중감소를 달성하고/하거나 체중증가를 제한하기 위해 사용될 수 있다. 실시형태에서, ROCK2 저해제는 인슐린 저항성을 감소 또는 예방하거나 인슐린 민감성을 회복하기 위해 사용된다.

[0155] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ROCK2 저해제는 고안압증, 연령 관련 황반 변성(AMD; 습식 및 건식), 맥락막 신생혈관(CNV), 맥락막 종양, 당뇨 황반부종(DME), 홍채 신생혈관, 포도막염, 녹내장, 원발성 개방각 녹내장, 급성 폐쇄각 녹내장, 색소성 녹내장, 선천성 녹내장, 정상 안압 녹내장, 이차성 녹내장, 신생혈관 녹내장, 지도모양 위축증 및 미숙아 망막염(ROP)을 포함하는 안구 장애의 치료에서 사용될 수 있다.

[0156] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 낫형세포병의 치료를 위한 방법을 제공한다.

[0157] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 ROCK2 저해제는 바이러스 감염, 특히 코로나바이러스 감염, 예컨대, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 및 MERS-CoV을 치료하고, 코로나바이러스 감염을 포함하는 바이러스 감염, 예컨대 SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 및 MERS-CoV로부터 초래되는 후유증을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다(즉, 이의 중증도를 치유 또는 감소 등을 할 수 있다). 일부 실시형태에서, 바이러스 감염은 SARS-CoV-1 감염이다. 일부 실시형태에서, 바이러스 감염은 SARS-CoV-2 감염이다. 일부 실시형태에서, 바이러스 감염은 MERS-CoV 감염이다. 실시형태에서, 후유증은 피로, 호흡곤란(호흡 곤란), 기침, 관절통(관절 통증), 근육통, 두통, 흉통, 열, 심장 박동 감소, 심근 염증, 심실동기 이상, 뇌졸중, 폐기능 이상, 섬유증(예컨대, 폐 섬유증), 신기능장애 발진, 탈모증, 후각 및/또는 미각 기능부전, 수면 기능부전, 변경된 인지장애, 기억장애, 우울증, 불안, 기분 변화 및 이들의 조합으로 이루어진 군 중 하나 이상을 포함한다. 실시형태에서, 후유증은 염증 및/또는 섬유증을 포함한다.

[0158] **약제학적 조성물**

[0159] 일 양상에서, 본 개시내용은 본 개시내용에 제공된 ROCK2 저해제 중 하나 이상의 치료적 유효량을 포함하고, 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형화된 바이러스 질환의 치료에서 사용하기 위한 약제학적으로 허용 가능한 조성물을 제공한다. 아래에 기재되는 바와 같이, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 다음에 적합한 것을 포함하는 고체 또는 액체 형태의 투여를 위해 특별히 제형화될 수 있다: (1) 경구 투여, 예를 들어, 음약(drench)(수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들어, 협측, 설하 및 전신 흡수용을 목표로 하는 것, 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트; (2) 비경구 투여, 예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사, 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 지속 방출 제형으로서; (3) 국소 적용, 예를 들어, 크림, 연고 또는 제어 방출 패치 또는 피부에 분무 도포로서; (4) 질내 또는 직장내 투여, 예를 들어, 좌약, 폐서리, 크림 또는 폼(foam); (5) 설하 투여; (6) 안구 투여; (7) 경피 투여; 또는 (8) 비강 투여.

[0160] 어구 "약제학적으로 허용 가능한"은 본 명세서에서 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증을 갖는 인간 및 동물의 조직과의 접촉에서 사용하는 데 적합하고, 합리적인 유해/유익비와 비례하는 해당 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 사용된다.

[0161] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 어구 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 하나의 기관 또는 신체 일부로부터의 대상 화합물을 신체의 다른 기관 또는 부분에 운반하거나 수송하는 데 관련된 약제학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제(예를 들어, 윤활제, 탤크 마그네슘, 칼슘 또는 징크 스테아레이트 또는 스테아르산), 용매, 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각 담체는 제형의 다른 성분과 호환 가능하고 환자에게 해롭지 않아야 한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 작용할

수 있는 물질의 일부 예는 하기를 포함한다: (1) 당, 예컨대, 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대, 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스, 및 이의 유도체, 예컨대, 카복시메틸 셀룰로스나트륨, 에틸 셀룰로스 및 아세트산셀룰로스; (4) 분말 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 탤크; (8) 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 좌약 왁스; (9) 오일, 예컨대, 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대, 글리세린, 솔비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스터, 예컨대, 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 무발열원수; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) pH 완충 용액; (21) 폴리에스터, 폴리카보네이트 및/또는 폴리산 무수물; 및 (22) 약제학적 제형에서 사용되는 다른 비독성의 적합한 물질.

[0162] 본 개시내용의 화합물은 보통의 실행에 따라 선택될 수 있는 통상적인 담체 및 부형제와 함께 제형화될 수 있다. 정제는 부형제, 활택제, 충전제, 결합제 등을 함유할 수 있다. 수성 제형은 멸균 형태로 제조되고, 경구 투여 이외에 의해 전달되는 것으로 의도되는 경우 일반적으로 등장성일 수 있다. 모든 제형은 선택적으로 문헌 ["Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986)]에 제시된 것과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 부형제는 아스코르브산 및 다른 항산화제, 킬레이트제, 예컨대, EDTA, 탄수화물, 예컨대, 덱스트란, 하이드록시알킬셀룰로스, 하이드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산 등을 포함한다.

[0163] 본 명세서에 개시된 ROCK2 저해제(본 명세서에서 "활성 성분"으로 지칭됨)는 단독으로 투여되는 것이 가능하지만, 이는 약제학적 제형으로서 제공되는 것이 바람직할 수 있다. 수의학적 용도와 인간 용도 모두를 위한 본 개시내용의 제형은 적어도 1종의 활성 성분, 위에 제공되는 바와 같이, 이에 대한 1종 이상의 허용 가능한 담체 및 선택적으로 다른 치료제 성분, 특히 본 명세서에 논의되는 바와 같은 추가 치료제 성분을 포함한다.

[0164] 제형은 본 명세서에 제공된 투여 경로에 적합한 것을 포함한다. 제형은 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 기법 및 제형은 일반적으로 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.)]에서 찾을 수 있다. 이러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 부속 성분을 구성하는 담체와 합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미세하게 분할된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 밀접하게 합하고, 이어서, 필요한 경우, 제품을 성형함으로써 제조된다.

[0165] 경구 투여에 적합한 본 개시내용의 제형은 각각 사전 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 별개의 단위, 예컨대, 캡슐, 카세 또는 정제로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀션 또는 유중수 액체 에멀션으로서 제조될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0166] 정제는 선택적으로 1종 이상의 부속 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 선택적으로 결합제, 윤활제, 비활성 희석제, 보존제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합된 적합한 기계에서 활성 성분을 자유 유동 형태, 예컨대, 분말 또는 과립으로 압축시킴으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 습윤화된 분말 활성 성분과 비활성 액체 희석제의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅 또는 점수화될 수 있고, 선택적으로 제형화되어 이로부터의 활성 성분의 서방출 또는 제어 방출을 제공한다.

[0167] 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어, 입 및 피부의 주사를 위해, 제형은 활성 성분(들)을 함유하는 국소 용액, 연고 또는 크림으로 바람직하게 도포된다. 활성 성분은, 예를 들어, 0.075 내지 20% w/w(0.1% w/w, 예컨대, 0.6% w/w, 0.7% w/w 등의 증분으로 0.1% 내지 20% 범위의 활성 성분(들) 포함), 바람직하게는 0.2 내지 15% w/w, 가장 바람직하게는 0.5 내지 10% w/w의 양으로 존재할 수 있다. 연고로 제형화될 때, 활성 성분은 파라핀 또는 수-혼화성 연고 베이스 중 하나와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 베이스와 함께 크림으로 제형화될 수 있다.

[0168] 원한다면, 크림 베이스의 수성상은, 예를 들어, 적어도 30% w/w의 다가 알코올, 즉, 2개 이상의 하이드록실기를 갖는 알코올, 예컨대, 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-다이올, 만니톨, 솔비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400 포함) 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제형은 피부 또는 다른 환부를 통해 활성 성분의 흡수 또는 침투를 향상시키는 화합물을 바람직하게 포함할 수 있다. 이러한 진피 침투 향상제의 예는 다이메틸 설폭사이드 및 관련된 유사체를 포함한다.

[0169] 본 개시내용의 에멀션의 오일상은 알려진 방식으로 알려진 성분으로부터 구성될 수 있다. 상기 어구는 단지 유

화제(다르게는 에멀전트로 알려짐)를 포함할 수 있지만, 바람직하게는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방과 오일 둘 다의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정제로 작용하는 친유성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일과 지방을 둘 다 포함하는 것이 바람직하다. 종합하면, 안정제(들)의 유무와 상관없이 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하고, 왁스는 오일과 지방과 함께 크림 제형의 오일 분산상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다.

[0170] 본 개시내용의 제형에서 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀션 안정제는 Tween® 60, Span® 80, 세토스테아릴 알코올, 벤질 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 라우릴황산나트륨을 포함한다. 본 개시내용의 제형에서 사용하기에 적합한 추가 유화제 및 에멀션 안정제는 Tween® 80을 포함한다.

[0171] 제형화를 위한 적합한 오일 또는 지방의 선택은 목적하는 특성을 달성하는 것에 기반한다. 크림은 바람직하게는 튜브 또는 다른 용기로부터 새는 것을 피하기 위해 적합한 점조도를 갖는 기름기가 없고, 비-염색성이고, 세척 가능한 제품이어야 한다. 직쇄 또는 분지쇄, 일염기성- 또는 이염기성 알킬 에스터, 예컨대, 다이-아이소아디페이트, 아이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 다이에스터, 아이소프로필 미리스테이트, 데실 올리에이트, 아이소프로필 팔미테이트, 뷰틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 Crodamol CAP로 알려진 분지쇄 에스터의 배합물이 사용될 수 있으며, 마지막 3개가 바람직한 에스터이다. 이들은 단독으로 또는 필요한 특성에 따라 조합하여 사용될 수 있다. 대안적으로, 고융점 지질, 예컨대 백색 연질 파라핀 및/또는 액체 파라민 또는 기타 광유가 사용된다.

[0172] 본 개시내용에 따른 약제학적 제형은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제 및 선택적으로 다른 치료제와 함께 본 개시내용에 따른 조합물을 포함한다. 활성 성분을 함유하는 약제학적 제형은 의도된 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 경구 용도로 사용될 때, 예를 들어, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭서가 제조될 수 있다. 경구용으로 의도되는 조성물은 약제학적 조성물의 제조에 대해 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 맛좋은 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 포함하는 1종 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제의 제조에 적합한 비독성의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하여 활성 성분을 함유하는 정제는 허용 가능하다. 이러한 부형제는, 예를 들어, 비활성 희석제, 예컨대, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대, 메이스 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 또는 탤크일 수 있다. 정제는 비코팅일 수 있거나, 마이크로캡슐화를 포함하는 알려진 기법에 의해 코팅되어 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시킬 수 있고, 이에 의해 더 긴 기간에 걸쳐 지속 작용을 제공한다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트는 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다.

[0173] 경구용 제형은 또한 경질 젤라틴 캡슐로서(여기서, 활성 성분은 비활성 고체 희석제, 예를 들어, 전분, 만니톨, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합됨) 또는 연질 젤라 또는 연질 젤라틴 캡슐로서(여기서, 활성 성분은 물 또는 오일 매질, 예컨대, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합됨) 제공될 수 있다.

[0174] 본 개시내용의 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁제, 예컨대, 카복시메틸셀룰로스나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔스 검 및 아카시아 검, 및 분산제 또는 습윤제, 예컨대, 자연 발생적 포스파타이드(예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물(예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분적 에스터와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올리에이트)을 포함한다. 수성 현탁액은 또한 1종 이상의 보존제, 예컨대, 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시-벤조에이트, 1종 착색제, 1종 이상의 향미제 및 1종 이상의 감미제, 예컨대, 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다. 현탁제의 추가 비제한적 예는 사이클로덱스트린 및 Captisol(=설포뷰틸 에터 베타-사이클로덱스트린; SEB-베타-CD)을 포함한다.

[0175] 오일 현탁액은 식물성 오일, 예컨대, 낙화생유, 올리브유, 참깨유 또는 코코넛유 중에 또는 광유, 예컨대, 액체 파라핀 중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 경구 현탁액은 증점제, 예컨대, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 감미제, 예컨대, 위에 제시된 것, 및 향미제는 맛좋은 경구 제제를 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이러한 조성물은 아스코르브산과 같은 항산화제의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0176] 물의 첨가에 의해 수성 현탁액의 제조에 적합한 본 개시내용의 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현

탁제, 및 1종 이상의 보존제와 혼합하여 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 위에 개시된 것에 의해 예시된다. 추가 부형제, 예를 들어, 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 제공될 수 있다.

[0177] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀션의 형태일 수 있다. 오일상은 식물성 오일, 예컨대, 올리브유 또는 낙화생유, 광유, 예컨대, 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연 발생적 검, 예컨대, 아카시아 검 및 트래거캔스 검, 자연 발생적 포스파타이드, 예컨대, 대두 레시틴, 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스터 또는 부분적 에스터, 예컨대, 솔비탄 모노올리에이트, 및 이러한 부분적 에스터와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올리에이트를 포함한다. 에멀션은 또한 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다. 시럽 및 엘릭서는 감미제, 예컨대, 글리세롤, 솔비톨 또는 수크로스와 함께 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 완화제, 보존제, 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

[0178] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 멸균 주사용 제제, 예컨대, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 위에 언급한 해당되는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 바에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비독성의 비경구로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액, 예컨대, 1,3-부탄-다이올 중의 용액일 수 있거나, 동결건조 분말로서 제조된다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용될 수 있다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 포함하는 임의의 완하성 지방유가 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대, 지방산, 예컨대, 올레산은 마찬가지로 주사 제제에서 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 등장성 염화나트륨 용액 및 고장성 염화나트륨 용액이 있다.

[0179] 담체 물질과 조합되어 단일 투여 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 인간에 경구 투여를 위한 것으로 의도되는 시간-방출 제형은 약 5 내지 약 95%의 총 조성물(중량:중량)로 달라질 수 있는 적절하고 편리한 양의 담체와 함께 배합되는 대략 1 내지 1000㎎의 활성 물질을 함유할 수 있다. 약제학적 조성물은 투여를 위해 용이하게 측정 가능한 양을 제공하도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 주입용으로 의도되는 수성 용액은 약 30㎖/hr의 속도로 적합한 용적의 주입이 일어날 수 있도록 용액의 밀리리터당 약 3 내지 500㎍의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0180] 눈에 국소 투여하기에 적합한 제형은 또한 점안제를 포함하되, 활성 성분은 적합한 담체, 특히 활성 성분에 대한 수성 용매 중에 용해 또는 현탁된다. 활성 성분은 0.5 내지 20%, 유리하게는 0.5 내지 10%, 및 특히 약 1.5% w/w의 농도로 이러한 제형에 존재할 수 있다.

[0181] 경구로 국소 투여하기에 적합한 제형은 향미 베이스, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스에 활성 성분을 포함하는 로젠지; 비활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아에 활성 성분을 포함하는 파스틸; 및 적합한 액체 담체 중에 활성 성분을 포함하는 마우스워시를 포함한다.

[0182] 직장 투여용 제형은, 예를 들어, 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 베이스를 갖는 좌약으로서 제공될 수 있다.

[0183] 폐내 또는 비강 투여에 적합한 제형은 입자 크기가, 예를 들어, 0.1 내지 500 마이크론, 예컨대, 0.5, 1, 30, 35 등의 범위이고, 이는 비강 통과를 통해 빠른 흡입에 의해 또는 폐포낭에 도달하도록 구강을 통한 흡입에 의해 투여된다. 적합한 제형은 활성 성분의 수성 또는 유성 용액을 포함한다. 에어로졸 또는 건조 분말 투여에 적합한 제형은 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있고, 화합물과 같은 다른 치료제에 의해 전달될 수 있다.

[0184] 질 투여에 적합한 제형은 활성 성분에 추가로 적절한 것으로 당업계에 알려진 바와 같은 담체를 함유하는 좌약, 페서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제형으로서 제공될 수 있다.

[0185] 비경구 투여에 적합한 제형은 항산화제, 완충제, 정균제 및 의도되는 수용자의 혈액과 등장성인 제형을 제공하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다.

[0186] 제형은 단일 용량 또는 다회 용량 용기, 예를 들어, 밀봉 앰플 및 바이알에 제시되고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어, 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조(동결건조) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 이전에 설명한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투여 제형은 본 명세서에서 위에 열거된 바와 같이, 활성 성분의 1일 용량 또는 단위 1일 하위 용량, 또는 이의 적절한 분획을 함유하는 것이다.

[0187] 본 개시내용은 위에 정의된 바와 같은 적어도 1종의 활성 성분을 이에 대한 수의학적 담체와 함께 포함하는 수의학적 조성물을 더 제공한다.

[0188] 수의학적 담체는 조성물을 투여하는 목적에 유용한 물질이고, 수의학 분야에서 다른 비활성 또는 허용 가능한 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있고, 활성 성분과 양립 가능하다. 이러한 수의학적 조성물은 경구, 비경구로, 또는 임의의 다른 목적하는 경로에 의해 투여될 수 있다.

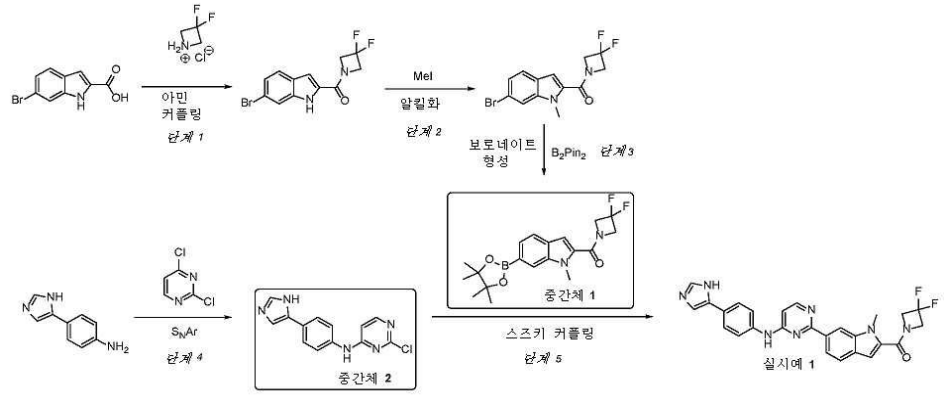
[0189] 본 개시내용의 화합물은 활성 성분으로서 본 개시내용의 1종 이상의 화합물을 함유하는 제어 방출 약제학적 제형("제어 방출 제형")을 제공하는 데 사용되고, 이때 활성 성분의 방출은 제어 및 조절되어 더 적은 빈도의 투여를 가능하게 하거나 주어진 활성 성분의 약물동력학 또는 독성 프로파일을 개선시킨다.

[0190] 본 치료를 받는 환자는 영장류, 특히 인간 및 다른 포유류, 예컨대, 말, 소, 돼지 및 양; 및 가금 및 일반적으로 반려동물을 포함하여, 이를 필요로 하는 임의의 동물이다.

[0191] **실시예**

[0192] 실시예 1

[0193] 방법 A. 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-인돌-6-일]-N-[4-(1H-이미다졸-5-일)페닐]피리미딘-4-아민의 합성에 의해 예시됨.

[0194] 

[0195] 단계 1: 중간체 1의 합성: 6-브로모-2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1H-인돌

[0196] 6-브로모인돌-2-카복실산(5.26g, 21.91mmol, 1.00 당량)을 DCM 무수물(25.0mℓ) 중에 용해시키고, 다음에 반응 혼합물에 염화옥살릴(2.04mℓ, 24.10mmol, 1.10 당량)을 0℃에서 적가한 후에, 몇 방울의 DMF를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 빙욕을 제거하고 나서, 교반을 실온에서 3시간 동안 계속하였다. TLC 분석은 출발 물질의 완전한 전환을 나타냈고, UPLC-MS 분석은 질량이 적절한 에스터에 상응한다는 것을 나타냈다(샘플을 MeOH로 반응을 중단시킴). 반응 혼합물을 증발건조시켜, ACN으로 2회 공동 증발시켰다. 이어서, 얻어진 크림색 분말을 THF(25.0mℓ) 중에 재용해시키고, DCM(25.0mℓ) 중 3,3-다이플루오로아제티딘 하이드로클로라이드(2.84g, 21.91mmol, 1.00 당량) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(15.27mℓ, 87.65mmol, 4.00당량)의 교반 빙랭 용액에 주사기로 점적하여 옮겼다. 0℃에서 1시간 후에, 차가운 욕을 제거하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, $NaHCO_3$의 용액을 첨가하고, DCM과 THF의 혼합물을 진공하에 제거하였다. 침전물을 진공 여과에 의해 수집하였고, 물로 세척하고 나서, 고진공하에 18시간 동안 건조시켜 6-브로모-2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1H-인돌(6.5g, 90% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 - 11.86 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 4.77 (m, J = 170.3 Hz, 4H). UPLC-MS, m/z: [M+H] = 314.8

[0197] 단계 2: 6-브로모-2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-인돌의 합성.

[0198] DMF 무수물(15.0mℓ) 중 6-브로모-2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1H-인돌(1.20g, 3.81mmol, 1.00당량)의 용액에 0℃에서 NaH(0.12g, 4.57mmol, 1.20당량)를 일부분씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 아이오딘화메틸(0.26mℓ, 4.19mmol, 1.10 당량)을 적가하였다. 교반을 30분 동안 0℃에서 계속하였고, 이어서, 실온에서 밤새 교반하였다. TLC 분석(용리액 10% MeOH-DCM)을 사용하여 반응의 진

행을 모니터링하였다. 물로 반응 혼합물의 반응을 중단시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과 후, 농축시켜 6-브로모-2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-인돌(1.09g, 70% 수율)을 제공하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.04 - 4.38 (m, 4H), 3.93 (s, 3H). UPLC-MS, m/z: $[M+H]^+$ = 330.75

[0199] 단계 3: 2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인돌(중간체 1).

[0200] 6-브로모-2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-인돌(0.74g, 2.25mmol, 1.00 당량), 비스(피나콜라토)다이보론(0.85g, 3.37mmol, 1.50 당량) 및 아세트산칼륨(0.66g, 6.74mmol, 3.00 당량)을 다이옥산 무수물(9.0㎖) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 아르곤으로 4회 퍼지하였고, 이어서, 1,1'-비스(다이페닐포스피노)-페로센-팔라듐(II)(0.05g, 0.06mmol, 0.03 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 사전가열한 오일욕에 넣었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 나서, 농축시키고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 10% MeOH, 구배 용리)를 사용하여 정제하여 2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인돌(중간체 1)(0.81g, 89% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 105.5 Hz, 5H), 3.98 (s, 3H), 1.33 (s, 11H). UPLC-MS, m/z: $[M+H]^+$=377.15.

[0201] 단계 4: 중간체 2의 합성: 2-클로로-N-[4-(1H-이미다졸-5-일)페닐]피리미딘-4-아민

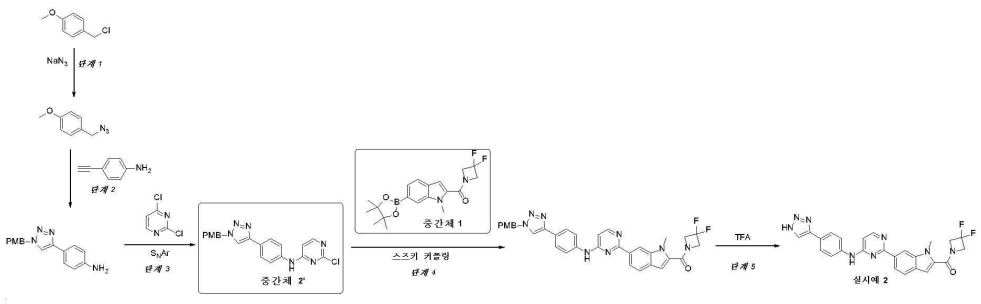
[0202] 에탄올(9.0㎖) 중 4-(1H-이미다졸-5-일)아닐린(0.89g, 5.60mmol, 1.00 당량)의 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(DIPEA)(1.46㎖, 8.38mmol, 1.50 당량)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 2,4-다이클로로피리미딘(0.83g, 5.6mmol, 1.00 당량)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 이를 여과시켰다. 얻어진 고체 케이크를 끓는 에탄올 중에 재용해시키고, 다시 여과시키고 나서, 고진공하에 건조시켜 2-클로로-N-[4-(1H-이미다졸-5-일)페닐]피리미딘-4-아민(0.89g, 56% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.90 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 6.78 (d, J = 5.9 Hz, 1H). UPLC-MS, m/z: $[M+H]^+$ = 271.95.

[0203] 단계 5: 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-인돌-6-일]-N-[4-(1H-이미다졸-5-일)페닐]피리미딘-4-아민.

[0204] 중간체 1(0.20g, 0.49mmol, 1.40 당량), 중간체 2(0.10g, 0.35mmol, 1.00 당량)와 탄산나트륨(0.07g, 0.70mmol, 2.00 당량)의 혼합물을 다이메톡시에탄(6.0㎖)과 물(2.0㎖)의 혼합물 중에 용해시키고 나서, 아르곤으로 15분 동안 탈기시켰다. 이어서, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0.024g, 0.021mmol, 0.06 당량)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 마이크로파 반응기 내 110℃에서 교반하였다. UPLC-MS 분석을 사용하여 반응의 진행을 모니터링하였고, 4시간의 교반 후에 출발 물질의 완전한 전환을 얻었다. 냉각시킨 후에, 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 나서, 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여과액을 진공하에 농축시켰고, 분취 HPLC(이동상: H_2O + 0.1% FA, ACN + 0.1% FA 칼럼 C18 분취)를 통해 정제하여 화합물 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-인돌-6-일]-N-[4-(1H-이미다졸-5-일)페닐]피리미딘-4-아민, 폼산염(0.060g, 35%)을 황색 폼으로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.21 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.73 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 111.7 Hz, 4H), 4.05 (s, 3H). LCMS, m/z: $[M+H]^+$= 486.41.

[0205] **실시예 2**

[0206] 방법 B -- 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-인돌-6-일]-N-[4-(1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)페닐]피리미딘-4-아민의 합성에 의해 예시됨.

[0207] 

[0208] 단계 1': 중간체 2': 1-(아지도메틸)-4-메톡시벤젠의 합성

[0209] 다이메틸 설폭사이드 무수물(20.0㎖) 중 4-메톡시벤질 클로라이드(2.00g, 12.77㎜ol, 1.00 당량)와 아자이드화나트륨(0.99g, 15.32㎜ol, 1.20 당량)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응의 진행을 TLC 분석(용리액: 9:1 DCM:MeOH)에 의해 모니터링하였다. 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과시키고, 증발건조시켜 1-(아지도메틸)-4-메톡시벤젠(1.98g, 94%)을 노르스름한 액체로서 얻었다.

[0210] 단계 2': 4-{1-[(4-메톡시페닐)메틸]-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일}아닐린의 합성

[0211] 다이메틸 설폭사이드 무수물(29.70㎖) 중 1-(아지도메틸)-4-메톡시벤젠(1.98g, 12.013㎜ol, 1.0 당량)과 4-에틴일아닐린(1.40g, 12.00㎜ol, 1.00 당량)의 혼합물에 황산구리(II) 5수화물(0.60g, 2.40㎜ol, 0.20 당량)을 첨가하고 나서 아스코르브산나트륨(0.92g, 4.80㎜ol, 0.40 당량)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반하였다. UPLC-MS 분석에 따라 출발 물질의 완전한 전환이 관찰되었다. 혼합물을 냉수에 부었다. 침전된 고체를 여과시키고, 물로 세척하고 나서, 건조시켜 4-{1-[(4-메톡시페닐)메틸]-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일}아닐린(2.5g, 73%)을 황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 7.00 - 6.87 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.74 (s, 3H). UPLC-MS, m/z: $[M+H]^+$=281.10.

[0212] 단계 3': 2-클로로-N-(4-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일}페닐)피리미딘-4-아민의 합성

[0213] 에탄올(15.0㎖) 중 4-{2-[(4-메톡시페닐)메틸]-2H-1,2,3-트라이아졸-4-일}아닐린(2.50g, 8.83㎜ol, 1.00 당량)의 용액에 N,N-다이아이소프로필-에틸아민(DIPEA)(1.999㎖, 11.48㎜ol, 1.30 당량)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 2,4-다이클로로피리미딘(1.31g, 8.83㎜ol, 1.00 당량)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 이를 증발건조시켰다. 조질의 물질을 FCC(DCM 중 0 내지 5%의 MeOH)에 의해 정제하여 2-클로로-N-(4-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일}페닐)피리미딘-4-아민(1.43g, 40%)을 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.13 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.79 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H). UPLC-MS, m/z: $[M+H]^-$=392.10.

[0214] 단계 4': 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-인돌-6-일]-N-(4-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일}페닐)피리미딘-4-아민.

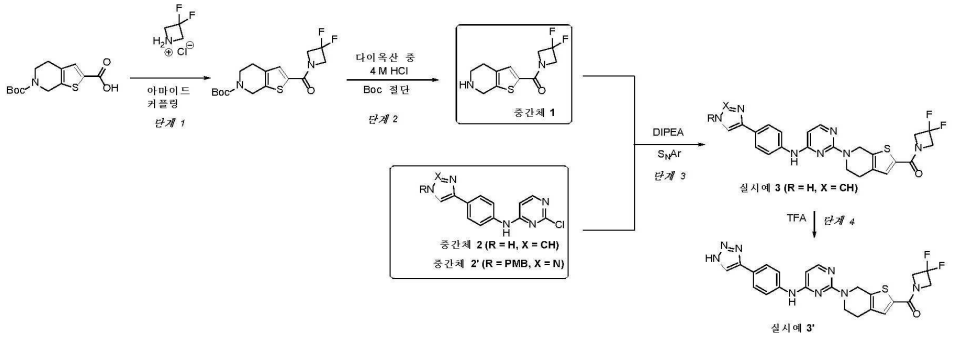
[0215] 중간체 1(0.35g, 0.42㎜ol, 1.10 당량), 중간체 2'(0.25g, 0.38㎜ol, 1.00 당량)와 탄산나트륨(0.12g, 1.14㎜ol, 3.00 당량)의 혼합물을 다이메톡시에탄(6.0㎖)과 물(2.0㎖)의 혼합물에 용해시키고, 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 이어서, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0.04g, 0.04㎜ol, 0.10 당량)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 마이크로파 반응기 내 110℃에서 교반하였다. UPLC-MS 분석을 사용하여 반응의 진행을 모니터링하였고, 4시간의 교반 후에 출발 물질의 완전한 전환을 얻었다. 냉각시킨 후에, 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 나서, 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여과액을 농축건조시켜 조질의 화합물 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-인돌-6-일]-N-(4-1-[(4-메톡시페닐)메틸]-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일}페닐)피리미딘-4-아민(0.2g)을 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. UPLC-MS, m/z: $[M=H]^+$=607.10. ^{1}H NMR 분석을 수행하지 않았다.

[0216] 단계 5': 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-인돌-6-일]-N-[4-(1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)페닐]피리미딘-4-아민.

[0217] 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-인돌-6-일]-N-(4-2-[(4-메톡시페닐)메틸]-2H-1,2,3-트라이아졸-4-일}페닐)피리미딘-4-아민(0.20g, 0.20mmol, 1.00 당량)을 트라이플루오로아세트산(1.06㎖, 13.85mmol, 70.00 당량) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 그 후에 부분적 전환은 관찰되지 않았다. 반응 혼합물을 증발건조시키고, 분취 HPLC(이동상: ACN + 0.1% FA, H2O + 0.1% FA, 칼럼 C18 분취)를 사용하여 정제하여 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-1-메틸-1H-인돌-6-일]-N-[4-(1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)페닐]피리미딘-4-아민(0.025g, 26%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (q, J = 8.6 Hz, 4H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.78 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 4H), 4.06 (s, 3H). LCMS, m/z: $[M=H]^+$=487.18.

[0218] **실시예 3**

[0219] 방법 C. 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-6-일]-N-[4-(1H-이미다졸-4-일)페닐]피리미딘-4-아민(실시예 3) 및 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-6-일]-N-[4-(1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)페닐]피리미딘-4-아민(실시예 3')의 합성에 의해 예시됨.

[0220] 

[0221] 단계 1 및 단계 2: 중간체 1의 합성: 3,3-다이플루오로-1-{4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-2-카보닐}아제티딘

[0222] 6-[(tert-뷰톡시)카보닐]-4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-2-카복실산(0.20g, 0.70mmol, 1.00 당량)을 DMF(5㎖) 중에 용해시키고, 다음에 반응 혼합물에 DIPEA(0.50㎖, 2.83mmol, 4.00 당량)를 첨가한 후에 HATU(0.32g, 0.84mmol, 1.20 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였고, 3,3-다이플루오로아제티딘 하이드로클로라이드(0.11g, 0.85mmol, 1.20 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하여 반응 혼합물의 반응을 중단시키고, 수층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과 후, 농축시켜 tert-뷰틸 2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-6-카복실레이트를 제공하였다, $[M+ACN]^+$=358.90. 조질의 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 얻어진 잔사에 다이옥산(2.00㎖, 8.20mmol, 11.00 당량) 중 2M HCl을 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발건조시키고, 얻어진 3,3-다이플루오로-1-{4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-2-카보닐}아제티딘(0.25g)의 HCl 염을 다음 단계를 위해 직접 사용하였다. UPLC-MS, m/z: $[M+ACN]^+$=299.80.

[0223] 단계 3: 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-6-일]-N-[4-(1H-이미다졸-5-일)페닐]피리미딘-4-아민의 합성.

[0224] 아세토나이트릴(5.0㎖) 중 중간체 1(0.17g, 0.33mmol, 1.00 당량)의 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(DIPEA)(0.23㎖, 1.33mmol, 4.00 당량)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 중간체 2(0.10g, 0.33mmol, 1.00 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 95℃에서 밤새 교반하였다. 출발 물질의 낮은 전환이 관찰되었다(UPLC-MS 분석에 따름). 반응 혼합물에 Cs_2CO_3(0.21g, 0.66mmol, 2.00 당량)를 첨가하였고, 동일한 온도에서 추가 12시간 동안 교반을 계속하였다. 이어서, 물을 첨가하여 반응 혼합물의 반응을 중단시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 후, 농축시키고 나서, 분취 HPLC(이동상:

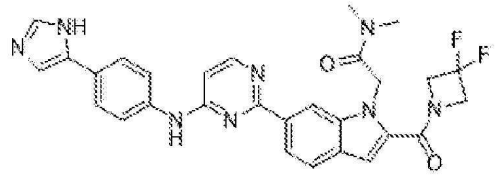
ACN+0.1%FA, H2O+0.1%FA 칼럼 C18 분취)에 의해 정제하여 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-6-일]-N-[4-(1H-이미다졸-5-일)페닐]피리미딘-4-아민(0.003g, 2%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.37 (s, 1H), 8.42 (s, 5H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 26.6, 10.4 Hz, 6H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.11 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.04 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H). LCMS, m/z: $[M+H]^+$=493.85.

[0225] 단계 4: 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-6-일]-N-[4-(1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)페닐]피리미딘-4-아민.

[0226] 2-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-6-일]-N-(4-{1-[(4-메톡시페닐)메틸]-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일}페닐)피리미딘-4-아민(0.20g, 0.20mmol, 1.00 당량)을 트라이플루오로아세트산(1.06㎖, 13.85mmol, 70.00 당량) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 그 후에 부분적 전환은 관찰되지 않았다. 반응 혼합물을 증발건조시키고, 분취 HPLC(이동상: ACN + 0.1% FA, H2O + 0.1% FA, 칼럼 C18 분취)에 의해 정제하여 22-[2-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-카보닐)-4H,5H,6H,7H-티에노[2,3-c]피리딘-6-일]-N-[4-(1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)페닐]피리미딘-4-아민(0.025g, 26%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.13 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.67 (s, 4H), 4.05 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H). 폼산염. LCMS, m/z: [M+H]+=495.11.

[0227] **실시예 4**

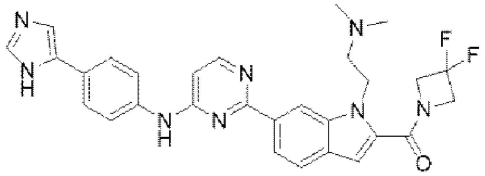
[0228] (방법 A)

[0229] 

[0230] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.51 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.6 Hz, 5H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.71 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.69 (d, J = 89.6 Hz, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.86 (s, 3H). *폼산염*. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=557.33.

[0231] **실시예 5**

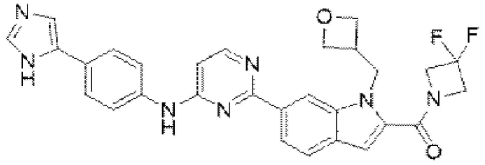
[0232] (방법 A)

[0233] 

[0234] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.71 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.87 - 4.37 (m, 6H), 2.14 (s, 6H). 2개의 지방족 양성자 CH_2가 H_2O와 중첩됨. *폼산염*. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=543.23.

[0235] **실시예 6**

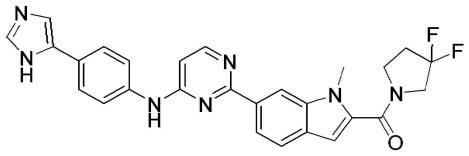
[0236] (방법 A)

[0237] 

[0238] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.41 (m, 10H), 3.62 - 3.52 (m, 1H). *폼산염*. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=542.14.

[0239] **실시예 7**

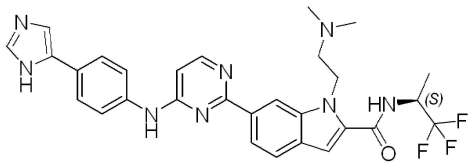
[0240] (방법 A)

[0241] 

[0242] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.24 - 8.14 (m, 2H), 7.87 - 7.77 (m, 4H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.31 - 3.96 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.91- 3.71 (m, 2H). *폼산염*. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=500.39.

[0243] **실시예 8**

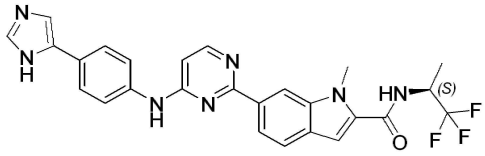
[0244] (방법 A)

[0245] 

[0246] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.73 (s, 1H), 9.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 4H), 8.20 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 5H), 7.71 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.73 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.87 (dt, J = 15.3, 7.7 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H). *폼산염(1:4)*. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=563.23.

[0247] **실시예 9**

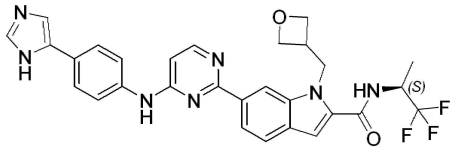
[0248] (방법 A)

[0249] 

[0250] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.70 (s, 1H), 8.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.20 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.86 - 7.75 (m, 4H), 7.70 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.73 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.99 - 4.80 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 3H). *폼산염*. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=506.18.

[0251] **실시예 10**

[0252] (방법 A)

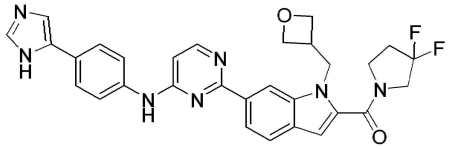


[0253]

[0254] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.12 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 5H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.73 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.00 (dt, J = 15.4, 7.5 Hz, 2H), 4.95 - 4.84 (m, 1H), 4.61 (dt, J = 7.9, 6.1 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.51 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS, m/z: $[M+H]^+$=562.51.

[0255] **실시예 11**

[0256] (방법 A)

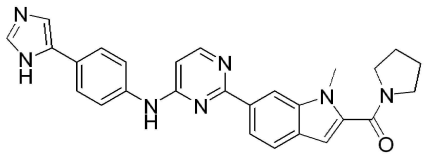


[0257]

[0258] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.11 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 4H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.62 (dd, J = 7.8, 6.1 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 84.9, 48.3 Hz, 4H), 3.47 (s, 2H). 1개의 양성자 C*H*가 H_2O와 중첩됨. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=556.14.

[0259] **실시예 12**

[0260] (방법 A)

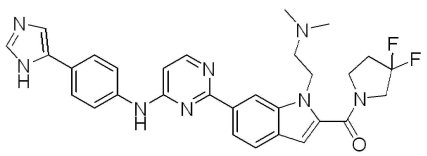


[0261]

[0262] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 3H), 8.18 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 4H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 8.3 Hz, 4H). *폼산염(1:3)*. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=464.39.

[0263] **실시예 13**

[0264] (방법 A)



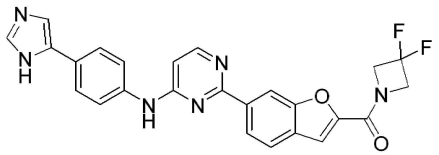
[0265]

[0266] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 - 7.73 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H),

4.66 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.05 (s, 2H). 6개의 지방족 양성자 2xCH_3이 DMSO-d6과 중첩됨. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=557.20.

[0267] **실시예 14**

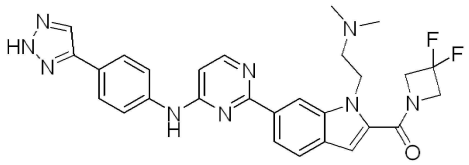
[0268] (방법 A)

[0269] 

[0270] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 - 8.39 (m, 2H), 8.28 (s, 2H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (q, J = 8.6 Hz, 4H), 7.70 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.77 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.56 (s, 2H). *폼산염(1:2)*. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=473.29.

[0271] **실시예 15**

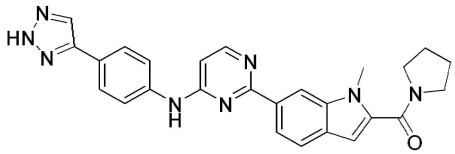
[0272] (방법 B)

[0273] 

[0274] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.82 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 4H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.75 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 6.0 Hz, 6H), 2.17 (s, 6H). 2개의 지방족 양성자 CH_2가 DMSO와 중첩됨. 폼산염. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=544.38.

[0275] **실시예 16**

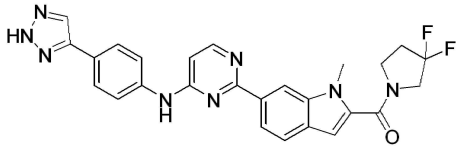
[0276] (방법 B)

[0277] 

[0278] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (q, J = 8.7 Hz, 4H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.54 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.90 (s, 4H). *폼산염(1:3)*. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=465.37.

[0279] **실시예 17**

[0280] (방법 B)

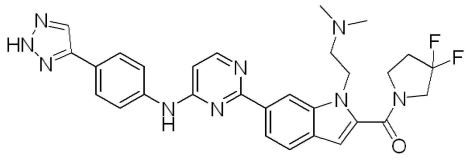
[0281] 

[0282] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30

(s, 1H), 8.20 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (q, J = 8.8 Hz, 4H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.76 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.81 (s, 1H). 2개의 지방족 양성자 CH_2가 H_2O와 중첩됨. *폼산염*. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=501.20.

[0283] **실시예 18**

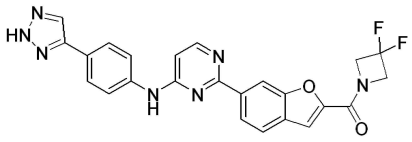
[0284] (방법 B)

[0285] 

[0286] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (q, *J* = 8.7 Hz, 4H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.19 (s, 6H). 2개의 지방족 양성자 CH_2가 DMSO-d6과 중첩됨. *폼산염*. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=558.16.

[0287] **실시예 19**

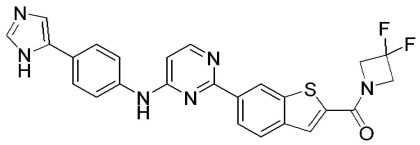
[0288] (방법 B)

[0289] 

[0290] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.91 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 5H), 7.67 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.56 (s, 2H). *폼산염*. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=474.20.

[0291] **실시예 20**

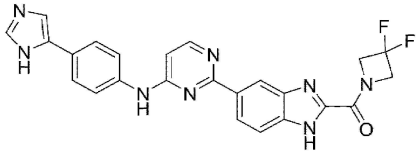
[0292] (방법 B)

[0293] 

[0294] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.14 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 20.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 199.8 Hz, 4H). 폼산의 잔여물을 함유함. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=489.10.

[0295] **실시예 21**

[0296] (방법 B)

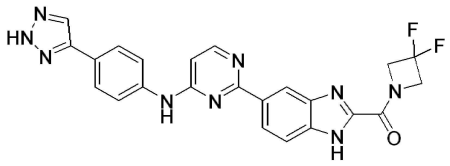
[0297] 

[0298] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.60 (d, J = 36.6 Hz, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.68 (d, J = 34.4 Hz, 1H), 8.50

- 8.33 (m, 2H), 8.20 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.81 (s, 5H), 7.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.73 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.62 (t, J = 12.3 Hz, 2H). *폼산염*. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=472.88.

[0299] **실시예 22**

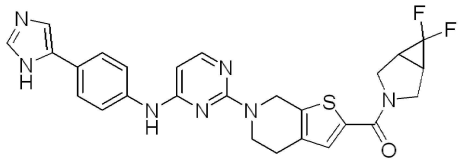
[0300] (방법 B)

[0301] 

[0302] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.65 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (s, 4H), 7.81 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 4.62 (t, J = 12.2 Hz, 2H). LCMS, m/z: $[M+H]^+$=474.25.

[0303] **실시예 23**

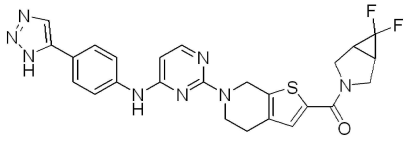
[0304] (방법 C)

[0305] 

[0306] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 3H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.10 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.04 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.75 (s, 2H). *폼산염(1:2)*. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=520.11.

[0307] **실시예 24**

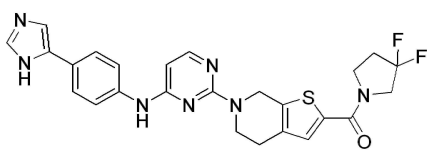
[0308] (방법 C)

[0309] 

[0310] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.49 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.13 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.05 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.61 (s, 1H). *폼산염(1:2)*. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=521.09.

[0311] **실시예 25**

[0312] (방법 C)

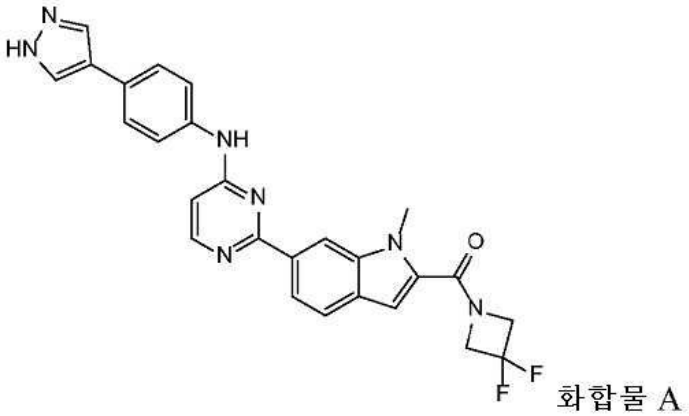
[0313] 

[0314] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.12 (s, 1H), i9.34 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.68 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.10 (d,

J = 5.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.21 (bs, 1H), 4.04 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 3.96 - 3.69 (m, 4H), 2.76 (s, 2H). *폼산염(1:2)*. LCMS, m/z: $[M+H]^+$=508.42.

[0315] **비교예**

[0316] 비교 화합물 A의 구조를 아래에 제공한다:



화합물 A

[0317]

[0318] 이를 WO 2019/001572에서 발견되는 방법에 따라 제조할 수 있었음.

[0319] **실시예 26**

[0320] ADP-Glo 키나제 분석(Promega). ADP-Glo™ 키나제 분석은 키나제 반응 동안에 생성된 ADP의 양에 기반하여 키나제 활성의 측정을 가능하게 하는 발광 ADP 검출 분석이다. 적절한 키나제 반응 완충제(1×) 중 ATP, S6K 기질(KRRRLASLR) 및 ROCK 키나제의 존재하에 키나제 반응을 수행한다. 반응의 종결 시, ADP-Glo™ 시약의 첨가에 의해 소모되지 않은 ATP를 고갈시킨다. 다음에, 키나제 검출 시약을 첨가하여 ADP를 ATP로 전환시키고, 루시퍼라제/루시페린 반응을 사용하여 새로 합성된 ATP가 측정되는 것을 가능하게 한다. 발광은 생산된 ADP에 비례하고, 결과적으로 키나제 활성에 비례한다. 다음과 같이 384 웰 플레이트에서 ADP-Glo™ 키나제 분석을 수행하였다.

[0321] **키나제 검출 시약 제조:** 키나제 검출 완충제를 실온(RT)에서 해동시켰다. 침전물이 존재하는 경우, 완충제를 15분 동안 일정하게 휘저으면서 37℃에서 인큐베이션시켜 침전물을 용해시키거나, 보틀로부터의 상청액을 조심해서 피펫팅함으로써 침전물을 완충제로부터 제거하였다. 키나제 검출 완충제와 키나제 검출 기질을 둘 다 실온으로 평형화시킨 후에, 키나제 검출 완충제의 전체 용적을 키나제 검출 기질이 들어있는 보틀에 옮겨서 동결건조된 기질을 재구성한 후에, 부드럽게 혼합하여 균질한 용액을 얻었다.

[0322] **키나제 반응 완충제 제조:** 각 실험 전에 키나제 반응 완충제를 새로 제조하였다. 본 완충제의 제형을 아래의 표 1에 제공한다:

표 1

ADP-Glo 키나제 분석을 위한 키나제 반응 완충제(1x)의 제형화.

[0323]

시약:	최종 농도	저장액 농도
Tris, pH 7.5	40 mM	H_2O 중 500 mM
DTT	0.05 mM	H_2O 중 100 mM
$MgCl_2$	20 mM	H_2O 중 500 mM
BSA	0.1 mg/mL	5.0 mg/mL

[0324] **-ADP-Glo 시약 제조.** 분석을 실행하기 전에 얼음 상에서 3개의 믹스를 제조하였다:

[0325] 믹스 1 - 키나제 반응 완충제(1×) 중 ROCK1 또는 ROCK2 함유

[0326] 믹스 2 - 키나제 반응 완충제(1×) 중 S6K 펩타이드 함유

[0327] 믹스 3 - 키나제 반응 완충제(1×) 중 ATP 함유

[0328] ADP-Glo 키나제 분석을 수행하기 위한 최종 조건을 아래의 표 2에서 증명한다:

표 2

ROCK을 위한 ADP-Glo 키나제 분석을 위한 최종 조건(최종 용적 5 μL 중의 농도).

[0329]

최종 농도:	ROCK1	ROCK2
키나제	0.1 ng/μL	0.1 ng/μL
S6K 기질	170 μM	170 μM
ATP	10 μM	40 μM
시점	120 min	120 min
DMSO	1%	1%

[0330] 분석에서 시약 용적의 비는 1:1:2의 키나제 반응 대 ADP-Glo™ 시약 대 키나제 검출 시약이었다. 384-웰 플레이트의 경우, 용적은 5㎕의 키나제 반응, 5㎕의 ADP-Glo™ 시약 및 10㎕의 키나제 검출 시약이었다.

[0331] **ATP의 ADP로의 전환에 대한 표준 곡선의 생성**. 키나제 반응에서 생성된 ADP의 양을 추정하기 위해, 키나제 반응에서 사용한 ATP 농도에 기반하여 ATP의 ADP로의 전환에 상응하는 발광을 나타내는 표준 곡선을 생성하였다. 이러한 전환 곡선은 100% 전환에서 0% 전환까지의 범위에 있는 명시된 전환 백분율의 반응에서 이용 가능한 ATP 및 ADP의 양을 나타낸다. 적절한 용적의 ATP와 ADP 저장 용액을 합함으로써 ATP-대-ADP 전환 곡선을 생성하기 위해 사용한 표준 샘플을 생성한다.

[0332] **키나제 저해제의 IC_{50} 값의 결정**

[0333] 각 플레이트에는 양성 대조군(ROCK2의 경우 1μM 화합물 A 및 ROCK1의 경우 1μM RKI-1447); 비히클 대조군(1% DMSO); 블랭크 대조군(키나제 반응 완충제(1×)); 낮은 대조군(키나제 없이 기질 및 ATP); 및 자가인산화 대조군(기질 없이 키나제 및 ATP)이 들어있었다. 시험 및 참조 화합물을 100% DMSO에서 희석시켜 10mM 저장 용액을 얻었다. 각 화합물을 8-연속 희석으로 2회 중복해서 시험하였다. 반응에서 DMSO의 최종 농도는 1%(최대 50nℓ)였다.

[0334] 5㎕/웰 키나제 반응 완충제(1×)를 블랭크 대조군 웰에 제공하였다. 2㎕/웰 키나제 반응 완충제(1×)를 단백질이 없는 대조군(저농도) 및 기질이 없는 대조군(자가인산화) 웰에 제공하였다. 플레이트를 접착 필름으로 밀봉한 후에 잠깐 교반하였다(1분, 1000rpm).

[0335] 2㎕/웰 키나제(2.5×) 용액을 분석 플레이트의 관련 웰에 제공하였다. 플레이트를 접착 필름으로 밀봉한 후에 잠깐 교반하였다(1분, 1000rpm).

[0336] 2㎕/웰 S6K 기질(2.5×) 용액을 분석 플레이트의 관련 웰에 제공하였다. 플레이트를 접착 필름으로 밀봉한 후에 잠깐 교반하였다(1분, 1000rpm).

[0337] 1㎕/웰 ATP(5×) 용액을 분석 플레이트의 관련 웰에 제공하였다. 반응물의 최종 용액은 15㎕였다. 플레이트를 접착 필름으로 밀봉한 후에 잠깐 교반하였다(1분, 1000rpm).

[0338] 플레이트를 25℃에서 120분 동안 450rpm의 진탕 속도로 인큐베이션시켰다.

[0339] 인큐베이션을 완료한 후에, 키나제 반응을 종결시키고, 키나제 반응으로부터 잔여 ATP를 고갈시키고, ADP를 ATP로 전환시켰으며, 이를 루시퍼라제/루시페린 반응에서 측정한다. 5㎕의 ADP-Glo™ 시약을 제공하여 키나제 반응

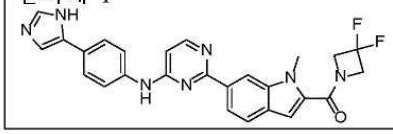
을 중단시키고, 소모되지 않은 ATP를 고갈시켰다. 플레이트를 접착 필름으로 밀봉한 후에 잠깐 교반하고(1분, 1000rpm), 25℃에서 40분 동안 450rpm의 진탕 속도로 인큐베이션시켰다.

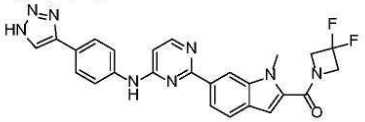
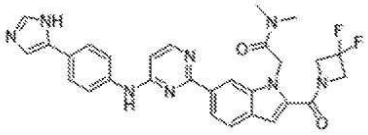
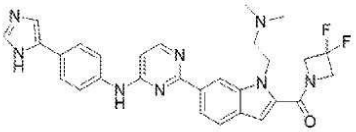
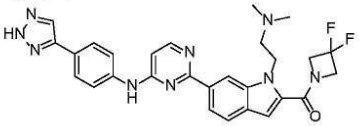
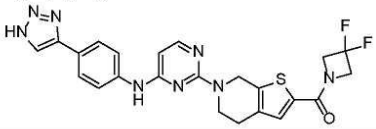
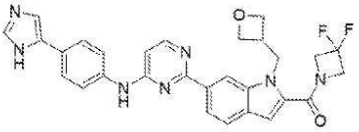
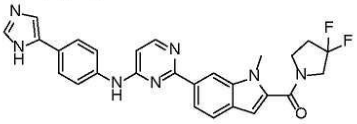
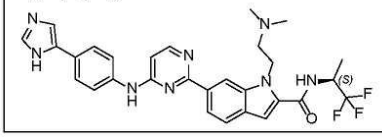
[0340] 10㎕의 키나제 검출 시약을 제공하여 ADP를 ATP로 전환시키고, 루시퍼라제 및 루시페린을 도입하여 ATP를 검출하였다. 플레이트를 접착 필름으로 밀봉한 후에 잠깐 교반하고(1분, 1000rpm), 25℃에서 60분 동안 450rpm의 진탕 속도로 인큐베이션시켰다.

[0341] 5분의 암실 적응 후에, PHERAstar FSX 멀티모드 플레이트 판독기(BMG Labtech)를 사용하여 발광을 측정하였다.

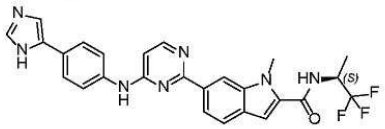
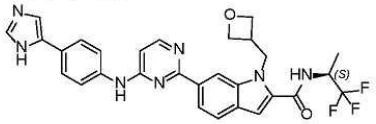
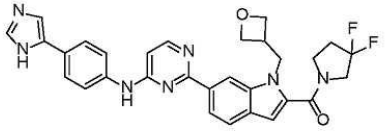
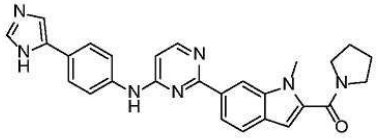
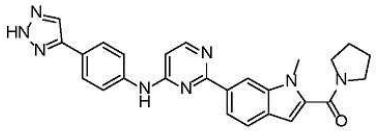
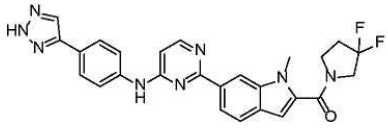
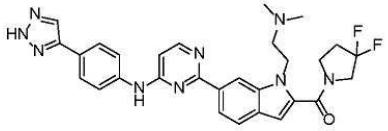
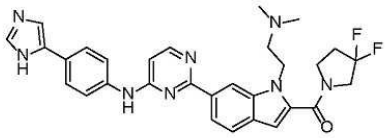
[0342] 4-매개변수 모델: log(저해제) 대 반응-가변 기울기를 사용하는 GraphPad Prism 7.04 소프트웨어를 사용하여 정규화 후에 IC_{50} 매개변수를 계산하였다.

[0343]

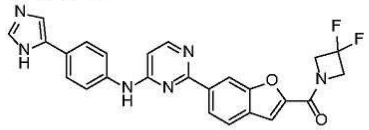
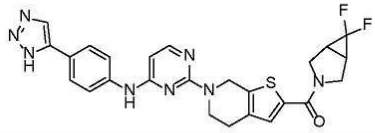
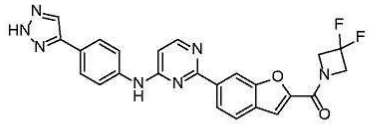
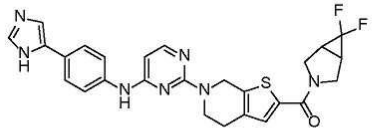
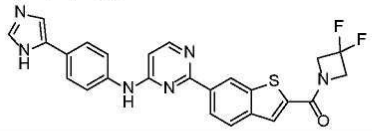
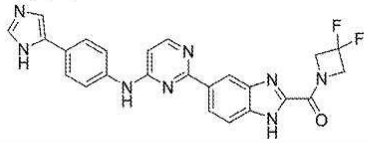
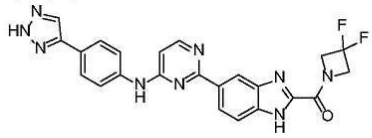
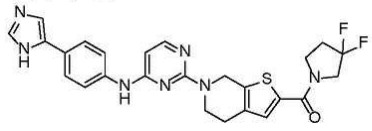
실시예 # 구조	**ROCK2 IC50 (nM)**	**ROCK1 IC50 (nM)**
화합물 A	2.29	3212.91
실시예 1 	473	> 50000

실시예 # 구조	**ROCK2 IC50 (nM)**	**ROCK1 IC50 (nM)**
실시예 2 	36.67	> 50000
실시예 4 	1000	> 50000
실시예 5 	10000	> 50000
실시예 15 	748.53	280.91
실시예 3' 	961.37	2734.53
실시예 6 	958.42	1987.20
실시예 7 	1371.63	2104.54
실시예 8 	2761.14	10744.61

[0344]

실시예 # 구조	**ROCK2 IC50 (nM)**	**ROCK1 IC50 (nM)**
실시예 9 	658.67	745.57
실시예 10 	1810.41	4004.45
실시예 11 	3574.74	3681.29
실시예 12 	10000	2279.88
실시예 16 	2085.65	792.36
실시예 17 	360.28	437.20
실시예 18 	898.35	23249.09
실시예 13 	10000	4293.96

[0345]

실시예 # 구조	ROCK2 IC50 (nM)	ROCK1 IC50 (nM)
실시예 14 	10000	4707.06
실시예 24 	207.28	1217.76
실시예 19 	10000	2008.99
실시예 23 	334.05	8909.87
실시예 20 	6422.08	23349.74
실시예 21 	8233.95	7777.88
실시예 22 	827.03	25187.98
실시예 25 	2455.22	6846.37

[0346]

[0347] **실시예 28**

[0348] *선택적 ROCK2 저해는 pSTAT3-의존적 메커니즘을 통해 IL-17 분비를 하향조절한다*

[0349] Rho 키나제(ROCK)는 세린/트레오닌 키나제 패밀리의 구성원이며, 세포골격에 대한 영향을 통해 세포 형상, 운동성 및 성향에서의 역할에 대해 종종 연구된다. ROCK, ROCK1 및 ROCK2의 두 아이소폼이 이들의 키나제 도메인과 90% 초과의 상동성을 공유하지만, 이러한 단백질의 기능은 불필요하지 않으며, ROCK가 발현되고 활성화되는 세포 시스템에 따라 다르다. 최근의 연구는 ROCK2가 STAT3-의존적 메커니즘을 통해 Th17 세포로 칭해지는 T 세포의 전염증 IL-17-생산 계통을 조절하지만, ROCK1은 그렇지 않다는 것을 입증하였다. Th17 세포의 조절되지 않은 활성화 및 STAT3 인산화는 과다한 염증성 병리 및 섬유성 병리의 발병에 관련되어 있다. 또한, 선택적 ROCK2 저해는 STAT5 인산화 및 IL-10 분비를 증가시킴으로써 전염증 Th17과 면역-억제 조절 T 세포(Treg) 사이에서 균형을 이동시킨다.

[0350] IL-1β와 TGF-β(Th17-왜곡 조건)의 조합에서 CD3 및 CD28(항-CD3/CD28)에 대한 자극 항체를 사용함으로써, 본

발명자들은 신규한 선택적 ROCK2 저해제, 예컨대, 실시예 1 및 실시예 2의 화합물이 각각 838nM 및 764nM에서 EC50과 용량 의존적 방식으로 Th17-왜곡 인간 CD4+ T 세포에서의 IL-17 분비를 강하게 하향조절한다는 것을 발견하였다(도 2A 및 도 2B 참조). 본 연구에서, 말초 혈액 $CD4^+$ T 세포를 표시된 용량의 ROCK2 저해제로 처리하였고, 이어서, 항-CD3/28 mAb, IL-1β(50ng/㎖) 및 TGF-β(5ng/㎖)로 48시간 동안 자극하였다. 상청액을 IL-17에 대해 ELISA로 분석하였다. 3개의 상이한 실험 중 하나의 대표를 나타낸다.

[0351] IL-17뿐만 아니라 다른 전염증 사이토카인의 유도 및 발현은 STAT3을 포함하는 특정 전사 인자의 활성화 및 인산화에 따르는 것으로 나타났다. Th17-왜곡 조건 동안에 선택적 ROCK2 저해제에 의한 인간 $CD4^+$ T 세포의 처리는 STAT3 인산화의 용량-의존적 감소를 야기하고(도 3), 동일한 자극 조건하에 실시예 1 및 실시예 2의 화합물이 IL-17 분비뿐만 아니라 pCofilin(고전적 하류의 ROCK 표적)을 하향조절하는 능력과 일치된다(도 4). 본 연구에서, 말초 혈액 $CD4^+$ T 세포를 표시된 용량의 저해제로 처리하였고, 이어서, 항-CD3/28 mAb, IL-1β(50ng/㎖) 및 TGF-β(5ng/㎖)로 2시간 동안 자극하였다. 세포 용해물을 제조하고 웨스턴 블롯으로 분석하였다. 3개의 상이한 실험 중 하나의 대표를 나타낸다.

[0352] **실시예 27**

[0353] ***선택적 ROCK2 저해제는 섬유아세포에서 섬유조직발생 전 유전자 발현을 하향조절한다***

[0354] ROCK는 다양한 섬유증전 신호에 반응하여 작은 GTPase Rho에 의해 활성화되고, 세포골격 역학, 상이한 하류 세포내 표적의 활성화 및 중요한 섬유증 전 유전자, 예컨대, 피브로넥틴, 평활근 액틴(α-SMA) 및 콜라겐 3(Col3A1)의 발현 활성화를 조절한다. 상이한 투여량의 선택적 ROCK2 저해제로 사전 처리한 MRC-5 인간 섬유아세포를 사용함으로써, 본 발명자들은 실시예 1 및 실시예 2의 화합물이 둘 다 TGF-β-유도 피브로넥틴, α-SMA, 및 PCR에 의해 결정된 Col3A1 유전자 발현(도 5)뿐만 아니라 ELISA로 측정 시 상청액 중의 Col1A 단백질 생산(도 6)을 용량 의존적으로 하향조절한다는 것을 발견하였다. 이러한 데이터는 선택적 ROCK2 저해가 직접적인 강한 항-섬유증 효과를 갖는다는 것을 추가로 확인한다.

[0355] 이러한 연구에서, 인간 폐 섬유아세포 MRC-5 세포를 미국 미생물 보존센터(American Type Culture Collection: ATCC)에서 획득하였고, 10% 소태아 혈청을 보충한 MEM에서 배양하였다. 세포를 24-웰 세포 배양 플레이트에 50,000/㎖/웰로 파종하였다. 다음 날에, 0.5% FBS를 함유하는 MEM에서 세포를 밤새 기아 상태로 두었다. TGF-β1(2.5ng/㎖) 및 다양한 농도의 실시예 1 및 실시예 2의 화합물을 세포에 48시간 동안 적용하였다. 세포의 mRNA를 단리시키고, 표시된 유전자(피브로넥틴, αSMA 및 col3A)의 mRNA 발현을 RT-PCR로 분석하였다(도 5). 상청액 중 분비된 프로-콜라겐 1a(Col1A1)를 ELISA로 측정하였다(도 6).

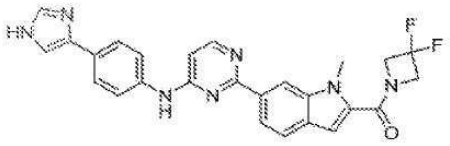
[0356] **실시예 28**

[0357] *선택적 ROCK2 저해제는 인간 지방세포에서 분화를 강하게 하향조절한다*

[0358] 지방생성은 전구체 줄기 세포에서 지방을 합성하고 저장하는 지방세포로 진행되는 다단계의 복잡한 과정이다. 지방세포 기능의 조절장애는 광범위한 대사 질환, 예컨대, 2형 당뇨병, 비만 등의 발병에 관련되는 것으로 나타났다. ROCK는 지방세포 분화의 조절에 관련되었지만, 지방형성 및 기타 대사 경로에 대한 아이소폼-특이적 기여는 잘 특성규명되어 있지 않다. 최근의 데이터는 선택적 ROCK2 저해제인 KD025가 중요한 지방생성/지방형성, 예컨대, PPARg, C/EBPa 및 Glut4의 발현을 감소시킴으로써 마우스 3T3-L1 전지방세포와 인간 지방-유래 줄기 세포 모두에서 지방세포 분화를 하향조절하였다는 것을 입증하였다. 1차 인간 지방세포를 사용함으로써, 본 발명자들은 신규한 선택적 ROCK2 저해제인 실시예 1 및 실시예 2가 용량-의존적 방식으로 지방형성을 하향조절한다(도 7)는 것을 발견하였고, 세포에서의 ROCK2 표적화의 항-대사 잠재력을 추가로 확인한다. 본 연구에서, 10일 동안 표시된 농도의 실시예 1 또는 실시예 2의 존재하에 지방생성 칵테일(0.1μM 덱사메타손, 1μM 인슐린, 200μM 인도메타신, 250μM 아이소뷰틸 메틸잔틴(IBMX))에 의한 분화로의 유도 전에 인간 피하 지방세포를 합류까지 성장시켰다. 분화된 세포를 아이소프로판올로 추출한 Oil Red로 염색하고, 492nM에서의 흡광도로 측정하였다.

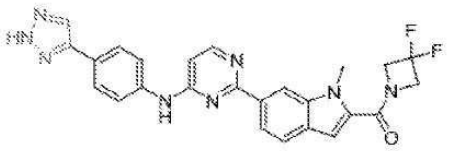
도면

도면1



실시예 **1**

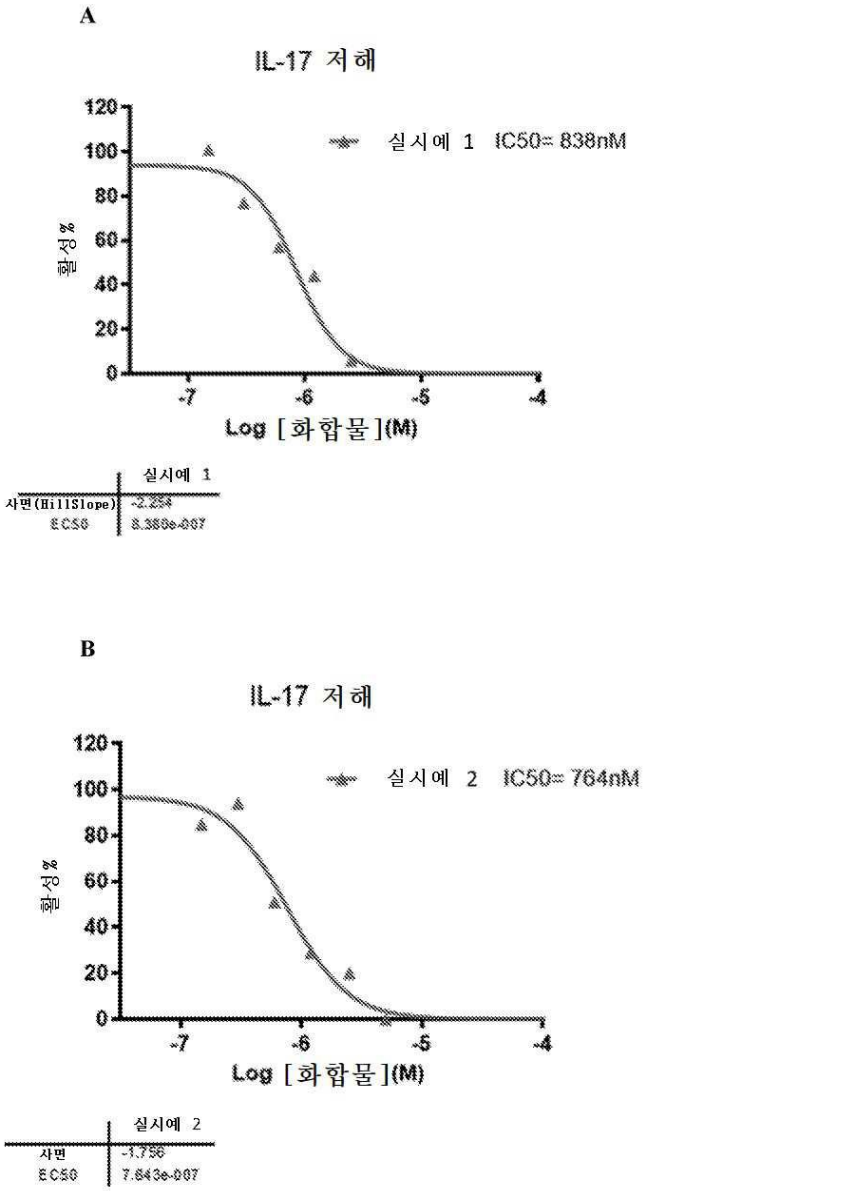
ROCK2 IC_{50} = 473 nM
ROCK1 IC_{50} > 50000 nM
IL-17 IC_{50} = 838 nM
KS = 2.2 μg/ml
Clint (래트) < 38.5 μl/min/mg
Clint (인간) < 38.5 μl/min/mg
F (마우스) = 14 %
P_{app} (A에서 B) < 0.54x10^{-6} cm/s
P_{app} (B에서 A) < 0.13x10^{-6} cm/s
유출비 = **0.25**



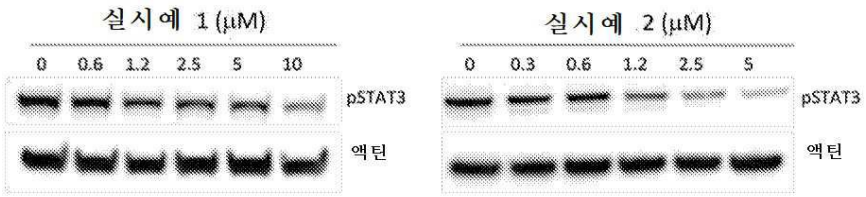
실시예 **2**

ROCK2 IC_{50} = 36 nM
ROCK1 IC_{50} > 50000 nM
IL-17 IC_{50} = 764 nM
KS = 2.69 μg/ml
Clint (래트) < 38.5 μl/min/mg
Clint (인간) < 38.5 μl/min/mg
F (마우스) = 49 %
P_{app} (A에서 B) < 0.199x10^{-6} cm/s
P_{app} (B에서 A) < 0.062x10^{-6} cm/s
유출비 = **0.31**

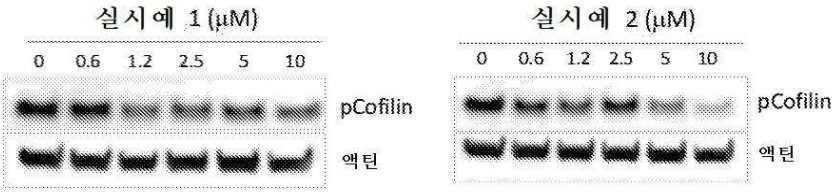
도면2


A
IL-17 저해
실시예 1 IC50= 838nM
활성%
120
100
80
60
40
20
0
-7
-6
-5
-4
Log [화합물](M)
실시예 1
사면(HillSlope) -2.254
EC50 8.380e-007
B
IL-17 저해
실시예 2 IC50= 764nM
활성%
120
100
80
60
40
20
0
-7
-6
-5
-4
Log [화합물](M)
실시예 2
사면 -1.756
EC50 7.843e-007

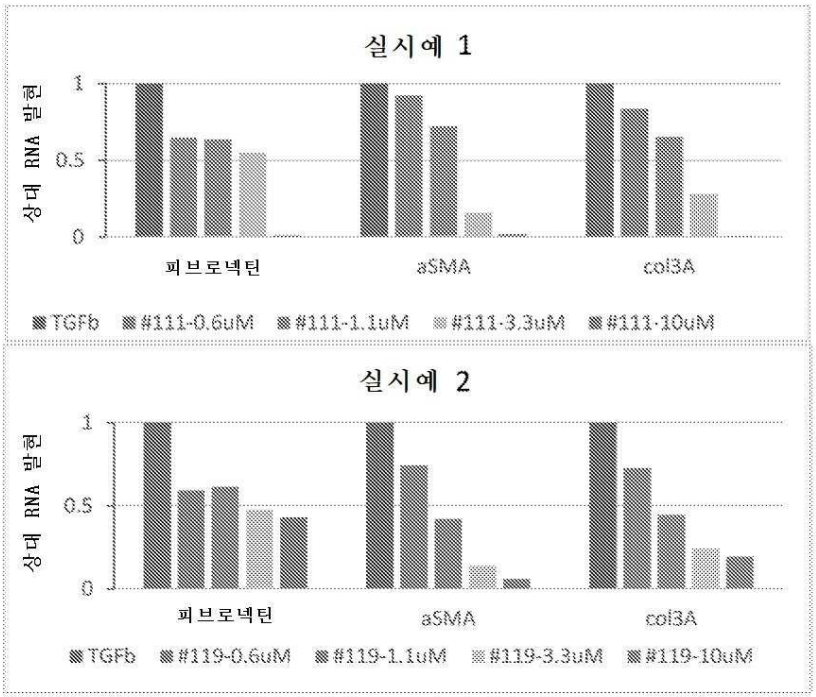
도면3


실시예 1 (μM)
0 0.6 1.2 2.5 5 10
pSTAT3
액틴
실시예 2 (μM)
0 0.3 0.6 1.2 2.5 5
pSTAT3
액틴

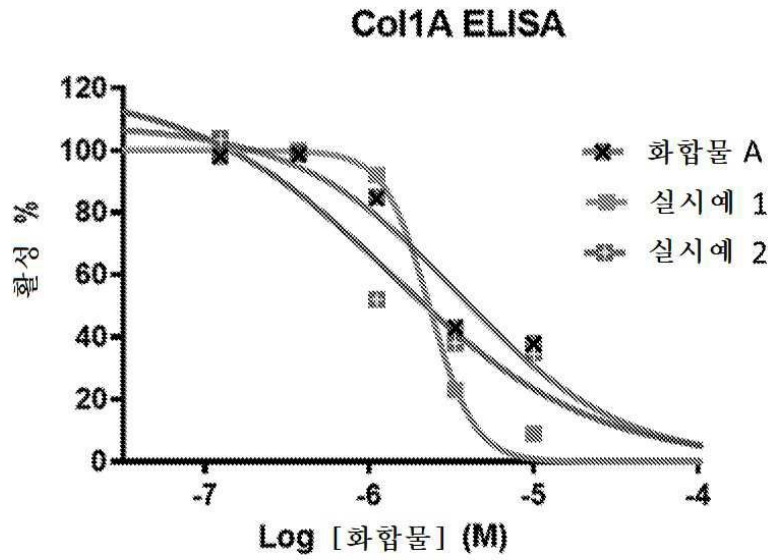
도면4


실시예 1 (μM)
0 0.6 1.2 2.5 5 10
pCofilin
액틴
실시예 2 (μM)
0 0.6 1.2 2.5 5 10
pCofilin
액틴

도면5


실시예 1
상대 RNA 발현
1
0.5
0
피브로넥틴
aSMA
col3A
TGFb
#111-0.6uM
#111-1.1uM
#111-3.3uM
#111-10uM
실시예 2
상대 RNA 발현
1
0.5
0
피브로넥틴
aSMA
col3A
TGFb
#119-0.6uM
#119-1.1uM
#119-3.3uM
#119-10uM

도면6



	화합물 A	실시예 1	실시예 2
사면	-0.8705	-3.172	-0.7133
EC50	3.438e-006	2.311e-006	1.369e-006

도면7

