



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년10월25일
(11) 등록번호 10-1075812
(24) 등록일자 2011년10월17일

(51) Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01) C07D 417/02 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2005-7011467
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년12월17일
심사청구일자 2008년12월16일
(85) 번역문제출일자 2005년06월17일
(65) 공개번호 10-2005-0084428
(43) 공개일자 2005년08월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/039990
(87) 국제공개번호 WO 2004/058769
국제공개일자 2004년07월15일
(30) 우선권주장
60/435,124 2002년12월18일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
DE2254783 A
W02002083139 A1
W02002083675 A1

(73) 특허권자
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02139-4242 캠프리지 웨이벌리
스트리트 130
(72) 발명자
그린 제레미
미국 매사추세츠주 01803 벨링톤 그레이스톤 코트
21
그레이 로널드 주니어
미국 매사추세츠주 02139 캠프리지 키네어드 스트
리트 70
피어스 알버트 씨
미국 매사추세츠주 02140 캠프리지 베이스 스트리
트 24
(74) 대리인
이범래, 장훈

전체 청구항 수 : 총 42 항

심사관 : 박종일

(54) 단백질 키나제 억제제로서의 트리아졸로피리다진

(57) 요약

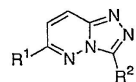
본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 이러한 화합물은 단백질 키나제 억제제, 특히 PIM-1, CDK-2, GSK-3 및 SRC 포유류 단백질 키나제의 억제제이다. 본 발명은 또한, 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물 및 많은 단백질 키나제 매개된 질환의 치료에 이러한 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

다음 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R^1 은 NR^3R^4 이고, 여기서,

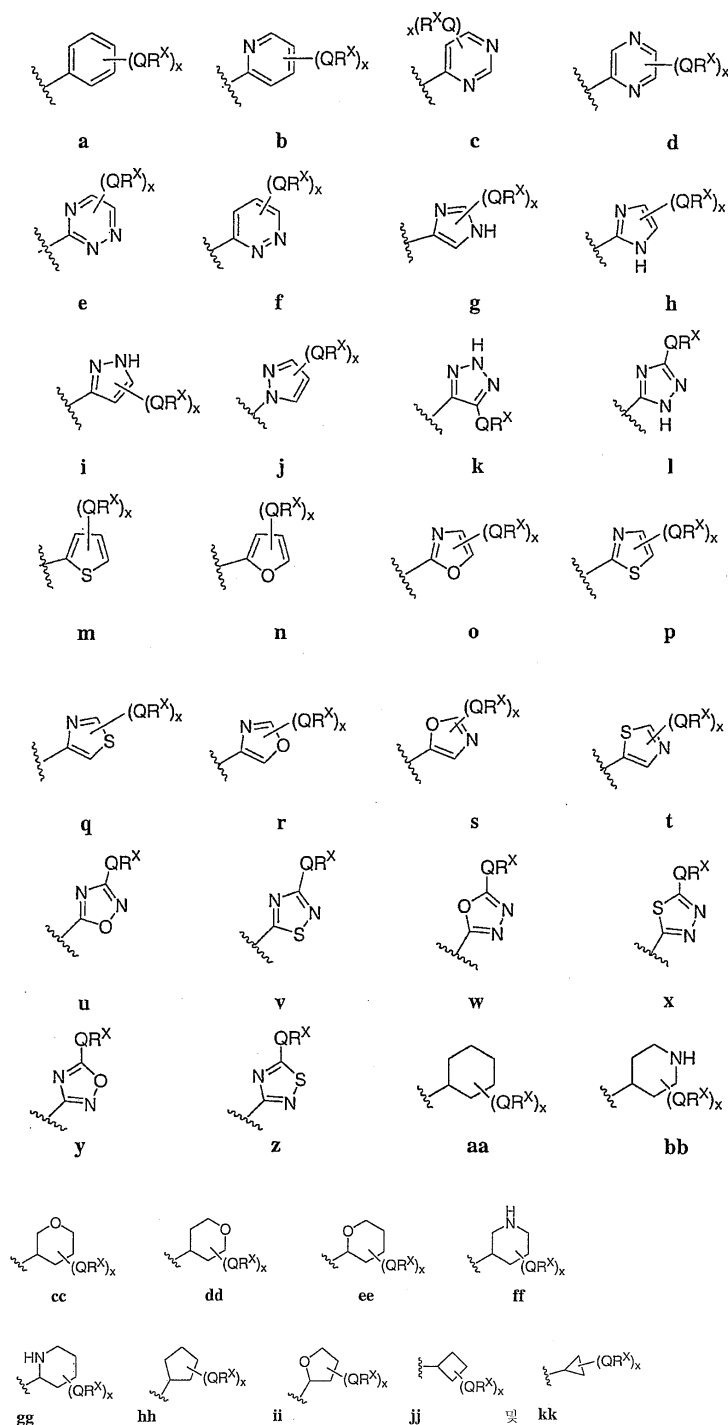
R^3 은 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 지환족 또는 헤테로지환족 그룹이고,

R^4 는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고,

R^2 는 $-(T)_nAr^1$ 이고, 여기서,

T는 NR이고,

n은 0 또는 1이고,

$$\text{Ar}^1 \text{은}$$


로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고, 여기서,

임의의 치환 가능한 탄소 또는 질소 원자는 임의로 치환되고,

x는 0 내지 5이고,

Q는 결합이거나 또는 C₁-C₆ 알킬리텐 사이고, 이때, Q의 2개 이하의 인접하지 않는 메틸렌 단위는 CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S 또는 NR에 의해 임의로 대체되고,

R^x는 각각 독립적으로 R', 할로젠, NO₂, CN, OR', SR', N(R')₂, NR'C(O)R', NR'C(O)N(R')₂, NR'CO₂R', C(O)R', CO₂R', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, NR'SO₂R', NR'SO₂N(R')₂, C(O)C(O)R' 및

$C(O)CH_2C(O)R'$ 로부터 선택되고,

R은 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되고,

R'는 각각 독립적으로 수소, 및 C_{1-8} 지방족, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환 및 3 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 선택되거나,

R과 R', 또는 동일한 치환체 또는 상이한 치환체 상의 두개의 R'는 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고,

아릴 또는 헤테로아릴 그룹의 임의 치환체는 각각 할로젠, $-R^0$, $-OR^0$, $-SR^0$, R^0 에 의해 임의로 치환된 페닐(Ph), R^0 에 의해 임의로 치환된 $-O(Ph)$, R^0 에 의해 임의로 치환된 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$, R^0 에 의해 임의로 치환된 $-CH=CH(Ph)$,

$-NO_2$, $-CN$, $-N(R^0)_2$, $-NR^0C(O)R^0$,

$-NR^0C(S)R^0$; $-NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0C(S)N(R^0)_2$; $-NR^0CO_2R^0$; $-NR^0NR^0C(O)R^0$;
 $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0NR^0CO_2R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-CO_2R^0$; $-C(O)R^0$;
 $-C(S)R^0$; $-C(O)N(R^0)_2$; $-C(S)N(R^0)_2$; $-OC(O)N(R^0)_2$; $-OC(O)R^0$; $-C(O)N(OR^0)R^0$;
 $-C(NOR^0)R^0$; $-S(O)_2R^0$; $-S(O)_3R^0$; $-SO_2N(R^0)_2$; $-S(O)R^0$; $-NR^0SO_2N(R^0)_2$; $-NR^0SO_2R^0$;
 $-N(OR^0)R^0$; $-C(=NH)-N(R^0)_2$; $-P(O)_2R^0$; $-PO(R^0)_2$; $-OPO(R^0)_2$ 및 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^0$ 로부터 선택되며,
 여기서,

R^0 는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, 비치환 5-6원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환, 페닐, $-O(Ph)$ 및 $-CH_2(Ph)$ 로부터 선택되거나,

동일한 치환체 또는 상이한 치환체 상의 두개의 독립적 R^0 는 각각의 R^0 그룹이 결합된 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는, 3 내지 12원 포화된, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성하고,

알킬, 지방족, 치환족 또는 헤테로지환족 그룹의 치환 가능한 탄소 원자 상의 임의 치환체는 각각 독립적으로 할로젠, $-R^0$, $-OR^0$, $-SR^0$, R^0 에 의해 임의로 치환된 페닐(Ph), R^0 에 의해 임의로 치환된 $-O(Ph)$, R^0 에 의해 임의로 치환된 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$, R^0 에 의해 임의로 치환된 $-CH=CH(Ph)$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^0)_2$, $-NR^0C(O)R^0$,

$-NR^0C(S)R^0$; $-NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0C(S)N(R^0)_2$; $-NR^0CO_2R^0$; $-NR^0NR^0C(O)R^0$;
 $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0NR^0CO_2R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-CO_2R^0$; $-C(O)R^0$;
 $-C(S)R^0$; $-C(O)N(R^0)_2$; $-C(S)N(R^0)_2$; $-OC(O)N(R^0)_2$; $-OC(O)R^0$; $-C(O)N(OR^0)R^0$;
 $-C(NOR^0)R^0$; $-S(O)_2R^0$; $-S(O)_3R^0$; $-SO_2N(R^0)_2$; $-S(O)R^0$; $-NR^0SO_2N(R^0)_2$; $-NR^0SO_2R^0$;
 $-N(OR^0)R^0$; $-C(=NH)-N(R^0)_2$; $-P(O)_2R^0$; $-PO(R^0)_2$; $-OPO(R^0)_2$ 및 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^0$ 로부터 선택되거

나, $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2(알킬)$, $=NNHSO_2(알킬)$ 및 $=NR^*$ 로부터 선택되고, 여기서,

R^* 는 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되고,

헤테로지환족 그룹의 치환 가능한 질소 원자 상의 임의 치환체는 각각 독립적으로 $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 및 $-NR^+SO_2R^+$ 로부터 선택되고, 여기서,

R^+ 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 $-O(Ph)$, 임의로 치환된 $-CH_2(Ph)$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$, 임의로 치환된 $-CH=CH(Ph)$, 또는 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내

지 4개의 헤테로 원자를 갖는 비치환 5-6원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환이거나,

동일한 치환체 또는 상이한 치환체 상의 2개의 독립적 R^+ 는 각각의 R^+ 그룹이 결합된 원자(들)과 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 12원의 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성하고,

R^0 , R^* 또는 R^+ 의 페닐 환 또는 임의로 치환된 지방족 그룹의 치환체는 각각 독립적으로 NH_2 , $NH(C_{1-4}$ 지방족), $N(C_{1-4}$ 지방족) $_2$, 할로젠, C_{1-4} 지방족, OH , $O(C_{1-4}$ 지방족), NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ 지방족), O (할로 C_{1-4} 지방족) 및 할로(C_{1-4} 지방족)으로부터 선택되고,

단, 1) R^2 가 니트로 치환된 피라졸릴, 니트로 치환된 푸릴 또는 니트로 치환된 티오펜은 아니고,

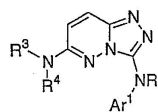
2) R^1 이 $-NH$ (사이클로프로필)인 경우, R^2 가 파라 위치에서 하나의 CF_3 에 의해 치환된 페닐은 아니고,

3) 화학식 I의 화합물이 N-사이클로펜틸-3-(3-메톡시페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-아민, N-사이클로펜틸-3-(3-메톡시페닐)-N-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-아민, 3-(6-클로로피리딘-2-일)-N-메틸-N-페닐-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-아민, 에틸 2-(N-사이클로펜틸-N-(3-(3-메톡시페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)아미노)아세트레이트, N-사이클로펜틸-N-(3-(3-메톡시페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)아세트아미드 또는 3-(6-메톡시피리딘-2-일)-N-메틸-N-페닐-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-아민은 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, n이 1이고, T가 NR이고, R^2 가 $-NRAr^1$ 이고, 다음 화학식을 갖는 화합물.

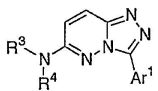
화학식 IIA



청구항 3

제1항에 있어서, n이 0이고, R^2 가 $-Ar^1$ 이고, 다음 화학식을 갖는 화합물.

화학식 IIB



청구항 4

제1항에 있어서, R^4 가 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, R^3 이 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 지환족 또는 헤테로지환족 그룹인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^4 가 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, R^3 이 임의로 치환된 5원 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴 그룹인 화합물.

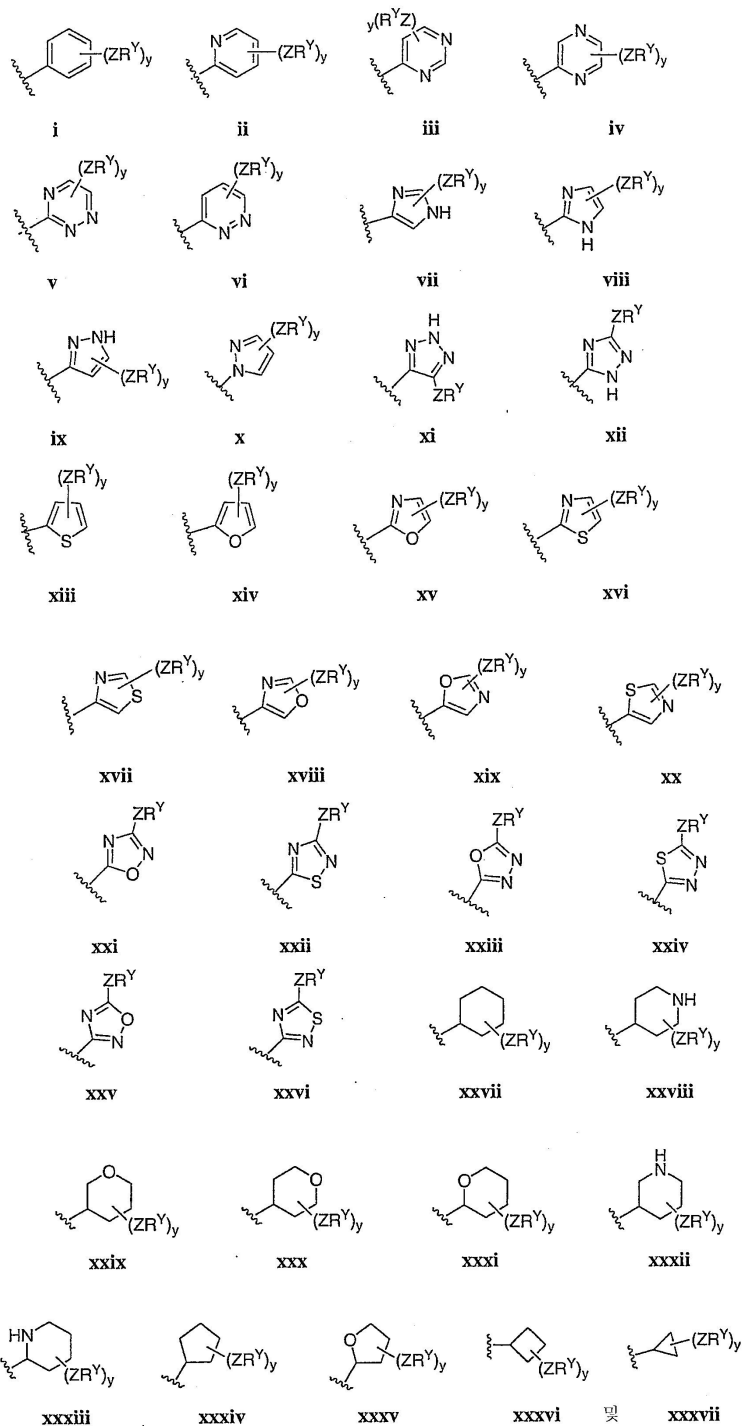
청구항 6

제1항에 있어서, R^4 가 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, R^3 이 임의로 치환된 3 내지 7원 지환족 또는 헤테

로지환족 그룹인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R^4 가 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고, R^3 이 다음으로부터 선택된 임의로 치환된 사이클릭 그룹인 화합물.



위의 화학식에서,

치환성 탄소 또는 질소 원자는 임의로 대체되고,

y는 0 내지 5이고,

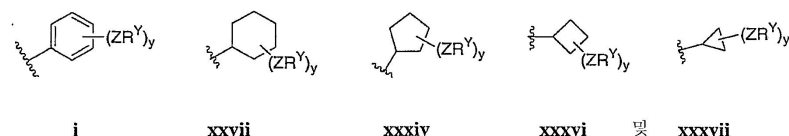
Z는 결합 또는 C_{1-6} 알킬리텐 채이고, 이때 Z의 2개 이하의 인접하지 않은 메틸렌 단위는 CO, CO₂, COCO, CONR,

CONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S 또는 NR에 의해 임의로 대체되고,

R^y는 각각 독립적으로 R', 할로젠, NO₂, CN, OR', SR', N(R')₂, NR'C(O)R', NR'C(O)N(R')₂, NR'CO₂R', C(O)R', CO₂R', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, NR'SO₂R', NR'SO₂N(R')₂, C(O)C(O)R' 및 C(O)CH₂C(O)R'로부터 선택된다.

청구항 8

제7항에 있어서, R³ 중의 하나가 다음 그룹 중의 하나로부터 선택되는 화합물.



청구항 9

제7항에 있어서, y가 0 내지 3이고, 따라서 R³이 0 내지 3개의 ZR^y에 의해 치환되는 화합물.

청구항 10

제7항에 있어서, y가 1 또는 2인 화합물.

청구항 11

제7항에 있어서, y가 0이고, R³이 치환되지 않는 화합물.

청구항 12

제7항에 있어서, ZR^y가 각각 독립적으로 할로젠, CN, NO₂, 또는 C₁₋₄알킬, 아릴, 아르알킬, -N(R')₂, CH₂N(R')₂, -OR', CH₂OR', -SR', CH₂SR', COOR' 및 -S(O)₂N(R')₂로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 13

제7항에 있어서, ZR^y가 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CN, CF₃, COOH, -N(CH₃)₂, -OH, CH₂OH, 또는 C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, x가 0 내지 3이고, R²가 0 내지 3개의 QR^x에 의해 치환되는 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, x가 1 또는 2인 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, x가 0이고, R²가 치환되지 않는 화합물.

청구항 17

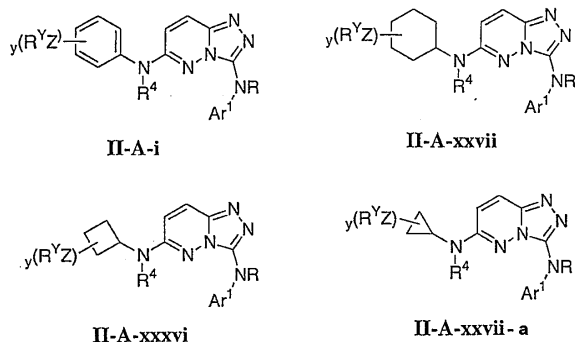
제1항에 있어서, QR^x가 각각 독립적으로 할로젠, CN, NO₂, 또는 C₁₋₄알킬, 아릴, 아르알킬, -N(R')₂, CH₂N(R')₂, -OR', CH₂OR', -SR', CH₂SR', COOR' 및 -S(O)₂N(R')₂로부터 선택된 임의 치환된 그룹인 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, QR^X 가 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CN, CF_3 , $COOH$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, CH_2OH , 또는 C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, R^4 가 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고, R^3 이 임의로 치환된 페닐이고, R^2 가 $-NRAr^1$ 이고, 다음 화학식 중의 하나를 갖는 화합물.



위의 화학식에서,

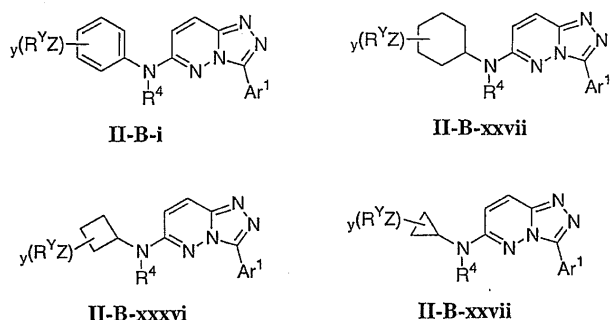
y는 0 내지 5이고,

Z는 결합 또는 C_{1-6} 알킬리텐 채이고, 이때 Z의 2개 이하의 인접하지 않은 메틸렌 단위는 CO, CO_2 , COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2 , $NRSO_2$, SO_2NR , $NRSO_2NR$, O, S 또는 NR에 의해 임의로 대체되고,

R^Y 는 각각 독립적으로 R' , 할로젠, NO_2 , CN, OR' , SR' , $N(R')_2$, $NR'C(O)R'$, $NR'C(O)N(R')_2$, $NR'CO_2R'$, $C(O)R'$, CO_2R' , $OC(O)R'$, $C(O)N(R')_2$, $OC(O)N(R')_2$, SOR' , SO_2R' , $SO_2N(R')_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'SO_2N(R')_2$, $C(O)C(O)R'$ 및 $C(O)CH_2C(O)R'$ 로부터 선택된다.

청구항 20

제1항에 있어서, R^2 가 $-Ar^1$ 이고, 다음 화학식 중의 하나를 갖는 화합물.



위의 화학식에서,

y는 0 내지 5이고,

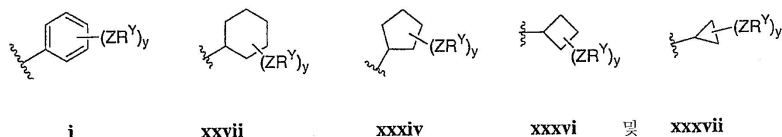
Z는 결합 또는 C_{1-6} 알킬리텐 채이고, 이때 Z의 2개 이하의 인접하지 않은 메틸렌 단위는 CO, CO_2 , COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, $NRCO_2$, NRCONR, SO, SO_2 , $NRSO_2$, SO_2NR , $NRSO_2NR$, O, S 또는 NR에 의해 임의로 대체되고,

C(O)CH₂C(O)R'로부터 선택된다.

청구항 23

제21항에 있어서,

- (a) R⁴가 수소 또는 C₁₋₄알킬이고,
- (b) n이 1이고, T가 NR인 경우, R이 수소 또는 C₁₋₄알킬이고,
- (c) R³이 다음으로부터 선택된 그룹이고,



y가 0 내지 3이고,

Z가 결합 또는 C₁₋₆ 알킬리덴쇄이고, 이때 Z의 2개 이하의 인접하지 않은 메틸렌 단위가 CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S 또는 NR에 의해 임의로 대체되고,

R^y가 각각 독립적으로 R', 할로젠, NO₂, CN, OR', SR', N(R')₂, NR'C(O)R', NR'C(O)N(R')₂, NR'CO₂R', C(O)R', CO₂R', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, NR'SO₂R', NR'SO₂N(R')₂, C(O)C(O)R' 및 C(O)CH₂C(O)R'로부터 선택되고,

(d) x가 0 내지 3이고, Q가 결합 또는 C₁₋₆ 알킬리덴쇄이고, 이때 Q의 2개 이하의 인접하지 않은 메틸렌 단위가 CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S 또는 NR에 의해 임의로 대체되고,

R^x가 각각 독립적으로 R', 할로젠, NO₂, CN, OR', SR', N(R')₂, NR'C(O)R', NR'C(O)N(R')₂, NR'CO₂R', C(O)R', CO₂R', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, NR'SO₂R', NR'SO₂N(R')₂, C(O)C(O)R' 및 C(O)CH₂C(O)R'로부터 선택되는 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, y가 0 내지 3이고, R³이 0 내지 3개의 ZR^y에 의해 치환되고, x가 0 내지 3이고, R²가 0 내지 3개의 QR^x에 의해 치환되는 화합물.

청구항 25

제23항에 있어서, y가 0, 1 또는 2이고, x가 0, 1 또는 2인 화합물.

청구항 26

제23항에 있어서, y가 0이고, x가 0, 1 또는 2인 화합물.

청구항 27

제23항에 있어서, x가 0이고, y가 0, 1 또는 2인 화합물.

청구항 28

제23항에 있어서,

ZR^y 가 각각 독립적으로 할로젠, CN, NO₂, 또는 C₁₋₄알킬, 아릴, 아르알킬, -N(R')₂, CH₂N(R')₂, -OR', CH₂OR', -SR', CH₂SR', COOR' 및 -S(O)₂N(R')₂로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고,

QR^x 가 각각 독립적으로 할로젠, CN, NO₂, 또는 C₁₋₄알킬, 아릴, 아르알킬, -N(R')₂, CH₂N(R')₂, -OR', CH₂OR', -SR', CH₂SR', COOR' 및 -S(O)₂N(R')₂로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 29

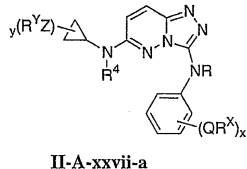
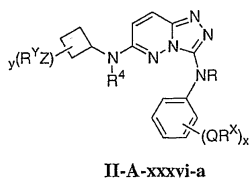
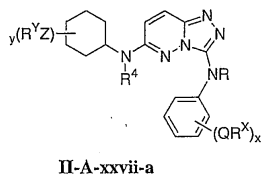
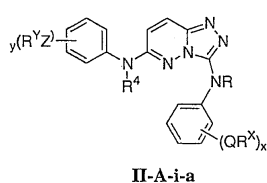
제23항에 있어서,

ZR^y 가 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CN, CF₃, COOH, -N(CH₃)₂, -OH, CH₂OH, 또는 C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고,

QR^x 가 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CN, CF₃, COOH, -N(CH₃)₂, -OH, CH₂OH, 또는 C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 30

제1항에 있어서, R³이 페닐, 사이클로헥실, 사이클로부틸 및 사이클로프로필로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고, R²가 NR¹Ar¹이고, R이 수소 또는 C₁₋₄알킬이고, Ar¹이 임의로 치환된 페닐이고, 다음 화학식 중의 하나를 갖는 화합물.



위의 화학식에서,

x는 0 내지 5이고,

Q는 결합 또는 C₁₋₆ 알킬리텐 채이고, 이때 Q의 2개 이하의 인접하지 않은 메틸렌 단위는 CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S 또는 NR에 의해 임의로 대체되고,

R^x는 각각 독립적으로 R', 할로젠, NO₂, CN, OR', SR', N(R')₂, NR'C(O)R', NR'C(O)N(R')₂, NR'CO₂R', C(O)R', CO₂R', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, NR'SO₂R', NR'SO₂N(R')₂, C(O)C(O)R' 및 C(O)CH₂C(O)R'로부터 선택되고,

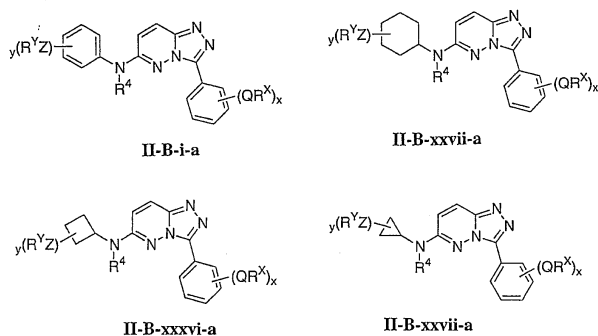
y는 0 내지 5이고,

Z는 결합 또는 C₁₋₆ 알킬리텐 채이고, 이때 Z의 2개 이하의 인접하지 않은 메틸렌 단위는 CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S 또는 NR에 의해 임의로 대체되고,

R^y는 각각 독립적으로 R', 할로젠, NO₂, CN, OR', SR', N(R')₂, NR'C(O)R', NR'C(O)N(R')₂, NR'CO₂R', C(O)R', CO₂R', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, NR'SO₂R', NR'SO₂N(R')₂, C(O)C(O)R' 및 C(O)CH₂C(O)R'로부터 선택된다.

청구항 31

제1항에 있어서, R^3 이 페닐, 사이클로헥실, 사이클로부틸 또는 사이클로프로필로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고, R^2 가 Ar^1 이고, Ar^1 이 임의로 치환된 페닐이고, 다음 화학식 중의 하나를 갖는 화합물.



위의 화학식에서,

x 는 0 내지 5이고,

Q는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬리덴쇄이고, 이때 Q의 2개 이하의 인접하지 않은 메틸렌단위는 CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S 또는 NR에 의해 임의로 대체되고,

R^x는 각각 독립적으로 R', 할로젠, NO₂, CN, OR', SR', N(R')₂, NR'C(O)R', NR'C(O)N(R')₂, NR'CO₂R', C(O)R', CO₂R', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, NR'SO₂R', NR'SO₂N(R')₂, C(O)C(O)R' 및 C(O)CH₂C(O)R'로부터 선택되고,

y 는 0 내지 5이고,

Z는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬리덴쇄이고, 이때 Z의 2개 이하의 인접하지 않은 메틸렌단위는 CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S 또는 NR에 의해 임의로 대체되고,

R^y는 각각 독립적으로 R', 할로젠, NO₂, CN, OR', SR', N(R')₂, NR'C(O)R', NR'C(O)N(R')₂, NR'CO₂R', C(O)R', CO₂R', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, NR'SO₂R', NR'SO₂N(R')₂, C(O)C(O)R' 및 C(O)CH₂C(O)R'로부터 선택된다.

청구항 32

제31항에 있어서, y가 0 내지 3이고, R^3 이 0 내지 3개의 ZR^y 에 의해 치환되고, x가 0 내지 3이고, R^2 가 0 내지 3개의 QR^x 에 의해 치환되는 화합물.

청구항 33

제31항에 있어서, y가 0, 1 또는 2이고, x가 0, 1 또는 2인 화합물.

청구항 34

제31항에 있어서, y 가 0이고, x 가 0, 1 또는 2인 화합물.

청구항 35

제31항에 있어서, x 가 0이고, y 가 0, 1 또는 2인 화합물.

청구항 36

제31항에 있어서,

ZR^y 가 각각 독립적으로 할로젠, CN, NO₂, 또는 C₁₋₄알킬, 아릴, 아르알킬, -N(R')₂, CH₂N(R')₂, -OR', CH₂OR', -SR', CH₂SR', COOR' 및 -S(O)₂N(R')₂로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고,

QR^x 가 각각 독립적으로 할로젠, CN, NO₂, 또는 C₁₋₄알킬, 아릴, 아르알킬, -N(R')₂, CH₂N(R')₂, -OR', CH₂OR', -SR', CH₂SR', COOR' 및 -S(O)₂N(R')₂로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 37

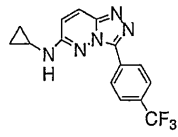
제31항에 있어서,

ZR^y 가 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CN, CF₃, COOH, -N(CH₃)₂, -OH, CH₂OH, 또는 C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬, 페닐, 페닐 옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고,

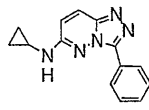
QR^x 가 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CN, CF₃, COOH, -N(CH₃)₂, -OH, CH₂OH, 또는 C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬, 페닐, 페닐 옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 38

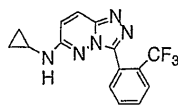
제1항에 있어서, 다음 화학식 중의 하나를 갖는 화합물.



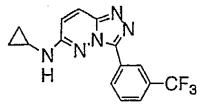
I-5



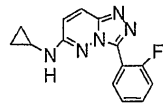
I-15



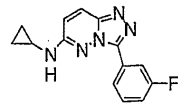
I-17



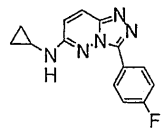
I-18



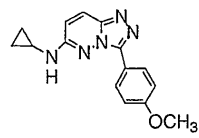
I-19



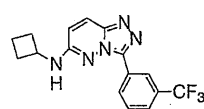
I-20



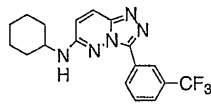
I-21



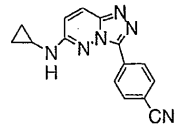
I-24



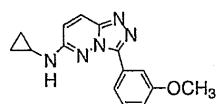
I-25



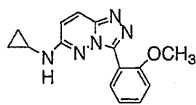
I-26



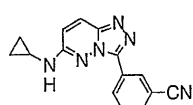
I-27



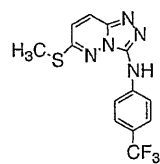
I-28



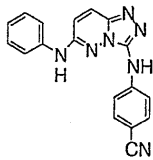
I-29



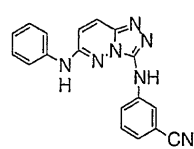
I-36



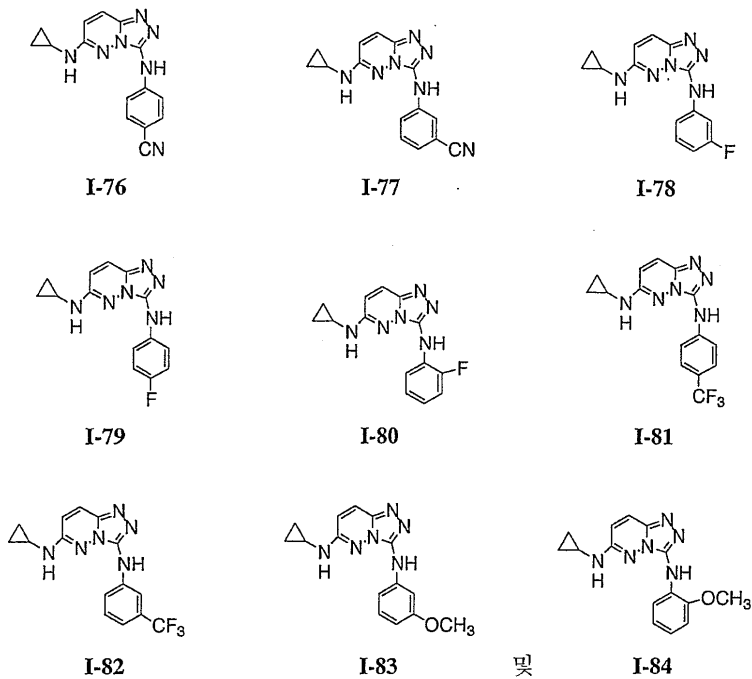
I-58



I-71



I-73



청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 하나의 항에 따르는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비이클을 포함하는, 증식성 질환, 심장 질환, 신경변성 질환, 자가면역 질환, 기관 이식과 연관된 상태, 염증성 질환, 면역학적으로 매개된 질환, 바이러스성 질환 및 골 질환으로부터 선택된 질환을 치료하거나 또는 이의 중증도를 경감시키기 위한 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, 화학요법제, 항증식제, 소염제, 면역조절제, 면역억제제, 신경영양성 인자, 심혈관 질환 치료제, 파괴성 골 질환 치료제, 간 질환 치료제, 항바이러스제, 혈액 질환 치료제, 당뇨병 치료제 및 면역결핍 질환 치료제로부터 선택된 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 41

제39항에 따르는 조성물을 세포 배양물, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물 및 이들의 추출물로부터 선택된 생물학적 시료와 접촉시킴을 특징으로 하여,

상기 생물학적 시료에서 PIM-1, GSK-3, CDK-2 또는 SRC 키나제 활성을 억제하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, PIM-1 활성을 억제함을 특징으로 하는 방법.

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

명세서

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본원은 2002년 12월 18일자로 출원되고, "단백질 키나제의 억제제로서 유용한 조성물"이란 명칭의, 전체 내용이 본원에 참조로 인용된 미국 가출원 제60/435,124호에 대한 우선권을 주장한다.

기술분야

[0003] 본 발명은 단백질 키나제의 억제제에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 여러 질환의 치료에 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

배경기술

[0004] 새로운 치료제에 대한 연구는 최근에 효소의 구조 및 질환과 연관된 다른 생물분자를 더욱 잘 이해함으로써 상당히 도움을 받고 있다. 광범위한 연구의 주제가 되고 있는 효소의 한가지 중요한 종류는 단백질 키나제이다.

[0005] 단백질 키나제는 세포내에서 다양한 신호 형질도입 방법의 통제의 원인이 되는 구조적으로 관련된 효소의 큰 족(family)을 구성한다[참조: Hardie, G. and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995]. 단백질 키나제는 이의 구조 및 촉매 작용의 보존에 기인하여 공통 조상 유전자로부터 발달된 것으로 생각된다. 대부분의 모든 키나제는 유사한 250 내지 300개의 아미노산 촉매 영역을 함유한다. 키나제는 이들이 인산화되는 기질(예: 단백질-티로신, 단백질-세린/트레오닌, 지질 등)에 의해 족으로 분류될 수 있다. 일반적으로 이러한 키나제 족의 각각에 상응하는 서열 모티프가 확인되었다[참조: Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton et al., Science 1991, 253, 407-414; Hiles et al., Cell 1992, 70, 419-429; Kunz et al., Cell 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos et al., EMBO J. 1994, 13, 2352-2361].

[0006] 일반적으로, 단백질 키나제는 뉴클레오타이드 트리포스페이트로부터 신호화 경로에 포함되는 단백질 수용체로 포스포릴 이동을 수행함으로써 세포내 신호화를 매개한다. 이러한 인산화 사건은 표적 단백질 생물학적 작용을 변조하거나 조절할 수 있는 분자 개폐 스위치로서 작용한다. 이러한 인산화 사건은 다양한 세포의 및 다른 자극에 대한 반응에서 궁극적으로 유발된다. 이러한 자극의 예는 환경 및 화학적 응력 신호(예: 삼투성 쇼크, 열 쇼크, 자외선, 세균 외독소 및 H₂O₂), 시토킨(예: 인터류킨-1(IL-1) 및 종양 괴사 인자 α(TNF-α)) 및 성장 인자(예: 과립구 마크로파지-콜로니-자극 인자(GM-CSF) 및 섬유아세포 성장 인자(FGF))를 포함한다. 세포의 자극은 세포 성장, 이동, 분화, 호르몬의 분비, 전사 인자의 활성화, 근육 수축, 글루코스 대사, 단백질 합성의 억제 및 세포 주기의 조절과 관련된 하나 이상의 세포 반응에 영향을 줄 수 있다.

[0007] 많은 질환이 위에 기술된 바와 같은 단백질 키나제-매개된 사건에 의해 유발된 비정상 세포 반응과 연관되어 있다. 이들 질환은 자가면역 질환, 염증성 질환, 골 질환, 대사성 질환, 신경학적 및 신경변성 질환, 암, 심혈관

질환, 알러지 및 천식, 알츠하이머병 및 호르몬-관련 질환을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 따라서, 약화학에서 치료제로서 유용한 단백질 키나제 억제제를 발견하기 위해 실질적으로 노력이 경주되고 있다.

- [0008] PIM-1은 설치류 백혈병 바이러스에 의해 활성화된 원종양유전자(몰로니 설치류 백혈병 바이러스에 대한 프로바이러스 통합 부위)이다[참조: Cuypers, H.T., et al., Cell 37, 141-150(1984)]. 원종양유전자의 발현은 253 아미노산 잔기로 이루어진 키나제 영역을 포함하여, 313 잔기의 비-경막 세린/트레오닌 키나제를 생성한다. 두 개의 동형체가 대안적 개시를 통해 공지되어 있다(p44 및 p33)[참조: Saris, C.J.M., et al., EMBO J., 10, 655-664(1991)]. 두개의 PIM-1 동족체가 기술되어 있다[참조: Baytel, D., Biochim Biophys Acta 1442, 274-85(1998); Feldman, J., et al., J Biol Chem 273, 16535-16543(1998)]. PIM-2 및 PIM-3은 아미노산 수준에서 PIM-1에 각각 58% 및 69% 동일하다. PIM-1은 조혈 동안에 간 및 비장에서 높게 발현되고, 발현은 시토킨(예: GM-CSF, G-SCF, IL-3, IF- α 및 IL-6)에 의해 유도된다[참조: Lilly, M., et al., Oncogene 7, 727-732 (1992); Sato, N., et al., EMBO J. 12, 4181-4189 (1993); Jaster, R., et al., Cell Signal 11, 331-335 (1999); Matikainen, S., et al., Blood 93, 1980-1991 (1999)].
- [0009] PIM-1은 림프종 발생에 포함된다. PIM-1 및 원종양유전자 c-myc의 유도된 발현이 상승되어 림프종신생의 발병을 증가시킨다[참조: Breuer M. et al., Nature 340, 61-63(1989); van Lohuizen M., et al., Cell 65, 737-52(1991)]. PIM-1은 시토킨 신호화 경로에서 작용하고, T 세포 발생에서 특정한 역할을 하는 것으로 나타났다[참조: Schmidt, T., et al., EMBO J 17, 5349-5359(1998); Jacobs, H., et al., JEM 190, 1059-1068(1999)]. gp130, IL-시토킨 족의 수용체에 일반적인 서브유닛을 통한 신호화는 전사 인자 STAT3를 활성화시키고, 조혈 세포의 증식을 유도할 수 있다[참조: Hirano, T., et al., Oncogene 19, 2548-2556(2000)]. 키나제-활성 PIM-1은 gp 130-매개된 STAT3 증식 신호에 필수적인 것으로 나타난다. c-myc와 협력하여 PIM-1은 STAT3-매개된 세포 주기 진행 및 항세포사멸을 촉진할 수 있다[참조: Shirogane, T., et al., Immunity 11, 709-719(1999)]. PIM-1은 또한, 골수-유도된 비만 세포에서 IL-3-자극된 성장[참조: Domen J., et al., Blood 82, 1445-52(1993)] 및 IL-3 이탈 후에 FDCPI 세포의 생존[참조: Lilly, M., et al., Oncogene 18, 4022-4031(1999)]에 필수적인 것으로 나타난다.
- [0010] 추가로, PIM-1에 의한 세포 증식 및 생존의 조절은 적합하게 설정된 세포 주기 조절기 cdc25[참조: Mochizuki, T., et al., J Biol Chem 274, 18659-18666(1999)] 및/또는 p21(Cip1/WAF1)[참조: Wang, Z., et al., Biochim Biophys Acta 1593, 45-55(2002)]의 인산화에 의해 또는 이중염색질 단백질 1, 염색질 구조 및 전사 조절에 포함된 분자의 인산화[참조: Koike N., et al., FEBS Lett 467, 17-21(2000)]에 의해 수행할 수 있다.
- [0011] 사이클린-의존성 키나제(CDK)는 β -시이트 풍부 아미노-종말엽 및 대부분 α -나선형인 대형 카복시-종말엽으로 이루어진 세린/트레오닌 단백질 키나제이다. CDK는 모든 단백질 키나제에 의해 공유된 11 하부영역을 나타내며, 분자량이 33 내지 44 kD의 범위이다. CDK1, CDK2, CDK4 및 CDK6을 포함하는 키나제의 이러한 족은 CDK-2 Thr160에 상응하는 잔기에서 충분히 활성화로 되기 위해서 인산화를 필요로 한다[참조: Meijer, L., Drug Resistance Updates, 3, 83-88(2000)].
- [0012] 각각의 CDK 복합체는 조절 사이클린 서브유닛(예: 사이클린 A, B1, B2, D1, D2, D3 및 E) 및 촉매성 키나제 서브유닛(예: CDK1, CDK-2, CDK4, CDK5 및 CDK6)으로부터 형성된다. 각각의 상이한 키나제/사이클린 쌍은 작용하여 G1, S, G2 및 M 단계로서 공지된 세포 주기의 상이하고 특이적인 단계를 조절한다[참조: Nigg, E., Nature Reviews, 2, 21-32(2001); Flatt, P., Pietenpol, J., Drug Metabolism Reviews, 32, 283-305(2000)].
- [0013] CDK는 세포 증식 질환, 특히 암에 포함되었다. 세포 증식은 세포 분화 주기의 직접 또는 간접 탈조절의 결과이며, CDK는 이러한 주기의 여러 단계의 조절에 중요한 역할을 한다. 예를 들어, 사이클린 D1의 과도한 발현은 유방, 결장, 간세포 암종 및 신경교종을 포함하여 많은 사람 암과 일반적으로 연관된다[참조: Flatt, P., Pietenpol, J., Drug Metabolism Reviews, 32, 283-305(2000)]. CDK-2/사이클린 E 복합체는 세포 주기의 초기 G1 단계로부터 S 단계로의 진행에서 중요한 역할을 하며, 사이클린 E의 과도한 발현은 많은 경질 종양과 연관되어 있다. 따라서, 사이클린 D1, E 또는 이의 관련 CDK의 억제제는 암 치료에 유용한 표적이다[참조: Kaubisch, A., Schwartz, G., The Cancer Journal, 6, 192-212(2000)].
- [0014] CDK, 특히 CDK-2는 또한, 세포사멸 및 T 세포 발생에서 특정한 역할을 한다. CDK-2는 흉선세포 세포사멸의 중요한 조절기로서 확인되었다[참조: Williams, O., et al., European Journal of Immunology, 709-713(2000)]. CDK-2 키나제 활성의 자극은 흉선세포에서, 특이적 자극에 반응하여 세포사멸의 진행과 연관된다. CDK-2 키나제 활성의 억제는 이러한 세포사멸을 차단하여 흉선세포의 보호를 초래한다.

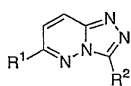
- [0015] 세포 주기 및 세포사멸을 조절하는 이외에, CDK는 전사의 과정에 직접 포함된다. 많은 바이러스가 복제 과정에 CDK를 필요로 한다. CDK 억제제가 바이러스 복제를 재변형시키는 예는 사람 시토메가코바이러스, 헤르페스 바이러스 및 바리셀라-조스터 바이러스를 포함한다[참조: Meijer, L., Drug Resistance Updates, 3, 83-88(2000)].
- [0016] CDK의 억제는 또한, 신경변성 질환(예: 알츠하이머병)의 치료에 유용하다. 알츠하이머병과 연관된 나선형 필라멘트쌍(PHF)의 출현은 CDK5/p25에 의한 Tau 단백질의 과인산화에 의해 유발된다[참조: Meijer, L., Drug Resistance Updates, 3, 83-88(2000)].
- [0017] 글리코겐 신타제 키나제-3(GSK-3)은 각각 별개의 유전자에 의해 암호화된 α 및 β 동형태로 이루어진 세린/트레오닌 단백질 키나제이다[참조: Coghlan et al., Chemistry & Biology 2000, 7, 793-803; and Kim and Kimmel, Curr. Opinion Genetics Dev., 2000 10, 508-514]. GSK-3은 당뇨병, 알츠하이머병, CNS 질환, 예를 들어, 조울증 질환 및 신경변성 질환, 및 심근세포 비대증을 포함하여 많은 질환에 포함되었다[참조: PCT 출원 WO 99/65897 및 WO 00/38675; and Haq et al., J. Cell Biol. 2000, 151, 117-130]. 이러한 질환은 특정 세포 신호화 경로의 비정상 조작과 연관되며, 여기에서 GSK-3은 특정한 역할을 한다. GSK-3은 인산화되고 다수의 조절 단백질의 활성을 변조시키는 것으로 밝혀졌다. 이러한 단백질은 글리코겐 신타제를 포함하며, 이는 글리코겐 합성에 필수적인 속도 제한 효소, 미세관 연관된 단백질 Tau, 유전자 전사 인자 β -카테닌, 번역 개시 인자 eIF2B 뿐만 아니라 ATP 시트레이트 리아제, 액틴, 열 쇼크 인자-1, c-Jun, c-myc, c-myb, CREB 및 CEPB α 이다. 이러한 다양한 단백질 표적은 세포 대사, 증식, 분화 및 발생의 많은 측면에서 GSK-3을 포함한다.
- [0018] 타입 II 당뇨병의 치료에 적합한 GSK-3 매개된 경로에 있어서, 인슐린-유도된 신호화는 세포 글루코스 흡수 및 글리코겐 합성을 유도한다. 이 경로를 따라, GSK-3은 인슐린-유도된 신호의 음성 조절기이다. 정상적으로, 인슐린의 존재는 GSK-3 매개된 인산화의 억제 및 글리코겐 신타제의 탈활성화를 유발한다. GSK-3의 억제는 증가된 글리코겐 합성 및 글루코스 흡수를 유도한다[참조: Klein et al., PNAS 1996, 93, 8455-8459; Cross et al., Biochem. J. 1994, 303, 21-26]; Cohen, Biochem. Soc. Trans. 1993, 21, 555-567; and Massillon et al., Biochem J. 1994, 299, 123-128]. 그러나 인슐린 반응이 손상된 당뇨병 환자에서, 글리코겐 합성 및 글루코스 흡수는 인슐린의 비교적 높은 혈액 수준의 존재에도 불구하고 증가하지 못한다. 이는 급성 및 장기 효과를 갖는 비정상적으로 높은 혈당 수준을 유도하며, 이는 궁극적으로 심혈관 질환, 신부전 및 실명을 초래할 수 있다. 이러한 환자에서, GSK-3의 정상적 인슐린-유도된 억제는 일어나지 못한다. 또한, 타입 II 당뇨병 환자에서, GSK-3이 과도하게 발현됨이 보고되었다[참조: PCT 출원 WO 00/38675]. 따라서, GSK-3의 치료 억제제는 인슐린에 대한 손상된 반응으로 고생하는 당뇨병 환자의 치료에 잠재적으로 유용하다.
- [0019] GSK-3 활성은 또한, 알츠하이머병과 연관된다. 이 질환은 익히 공지된 β -아밀로이드 펩타이드 및 세포내 신경원섬유 엉킴의 형성을 특징으로 한다. A β 펩타이드는 순차적 단백질분해에 의한 아밀로이드 전구체 단백질(APP)로부터 유도되고, 아스파르틸 프로테아제 BACE2에 의해 축매화된 후, 프레세닐린-의존성 γ -세크레타제 분리된다. β -아밀로이드 플라크에 대한 항체는 알츠하이머병 환자에 있어서 인식 경사를 서완시킬 수 있음이 입증되었으며[참조: Hock et al., Neuron, 2003, 38, 547-554], 따라서 다른 β -아밀로이드-저하 방법(예: β -아밀로이드 펩타이드를 억제할 수 있는 제제의 발생)이 알츠하이머병 및 다른 정신병적 및 신경변성 질환의 치료에 유용하다. 추가로, 신경원섬유 엉킴은 과인산화된 Tau 단백질을 함유하며, 여기에서 Tau는 비정상 부위에 인산화되고, 따라서 Tau 단백질의 과인산화를 억제할 수 있는 제제는 알츠하이머병 및 다른 정신병적 및 신경변성 질환의 치료에 유용하다.
- [0020] GSK-3은 세포 및 동물 모델에서 이러한 비정상 부위를 인산화시키는 것으로 공지되어 있다. 또한, GSK-3의 억제는 세포에서 Tau의 과인산화를 방지하는 것으로 나타났다[참조: Lovestone et al., Current Biology 1994, 4, 1077-86; and Brownlees et al., Neuroreport 1997, 8, 3251-55]. 따라서, GSK-3 활성은 신경원섬유 엉킴의 발생 및 알츠하이머병의 진행을 촉진시킨다. 또한, GSK-3은 APP 처리를 용이하게 하고, GSK-3 억제제(리튬)는 GSK-3의 억제를 통해 A β 펩타이드의 생성을 억제하는 것으로 나타났다[참조: Phiel et al., Nature 2003, 423, 435-439]. 따라서, GSK-3의 억제제의 발생은 알츠하이머병의 병리학적 특징인, 아밀로이드 플라크의 형성 및 신경원섬유 엉킴의 감소에 유용하며, 다른 정신병적 및 신경변성 질환의 치료에 또한 유용하다.
- [0021] GSK-3의 다른 기질은 β -카테닌이며, 이는 GSK-3에 의해 인산화된 후 분해된다. 감소된 수준의 β -카테닌은 정신분열증 환자에게 보고되었으며, 신경 세포 사멸 증가와 관련된 다른 질환과 연관되어 있다[참조: Zhong et al., Nature 1998, 395, 698-702; Takashima et al., PNAS 1993, 90, 7789-93; and Pei et al., J. Neuropathol. Exp 1997, 56, 70-78].

- [0022] GSK-3 활성은 또한 발작과 연관된다[참조: Wang et al., Brain Res 2000, 859, 381-5; Sasaki et al., Neurol Res 2001, 23, 588-92; Hashimoto et al., J. Biol. Chem 2002, 277, 32985-32991]. 특히 흥미로운 다른 키나제 족은 키나제의 Src 족이다. 이러한 키나제는 암, 면역계 기능부전 및 골 리모델링 질환에 포함된다. 일반적 검토를 위해 다음을 참조한다: Thomas and Brugge, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. (1997) 13, 513; Lawrence and Niu, Pharmacol. Ther. (1998) 77, 81; Tatosyan and Mizenina, Biochemistry (Moscow) (2000) 65, 49; Boschelli et al., Drugs of the Future 2000, 25 (7), 717, (2000).
- [0023] Src 족의 구성원은 포유동물에서 다음 8가지 키나제를 포함한다: Src, Fyn, Yes, Fgr, Lyn, Hck, Lck 및 Blk. 이들은 분자량이 52 내지 62kD 범위인 비수용체 단백질 키나제이다. 모두 6가지 별개의 작용 영역으로 이루어진 일반적 구조 조직화를 특징으로 한다: Src 상동성 영역 4(SH4), 독특한 영역, SH3 영역, SH2 영역, 촉매 영역(SH1) 및 C-종말 조절 영역[참조: Tatosyan et al., Biochemistry(Moscow) 65, 49-58(2000)].
- [0024] 공개된 연구를 근거로 하면, Src 키나제는 많은 사람 질환에 대한 잠재적 치료 표적으로서 고려된다. Src가 부족한 마우스는 과골세포에 의해 감소된 골 흡수에 기인하여 골화석증 또는 골 증가를 나타낸다. 이는 비정상적으로 높은 골 흡수로부터 초래되는 골다공증이 Src를 억제함으로써 치료될 수 있음을 제안한다[참조: Soriano et al., Cell, 69, 551(1992) and Soriano et al., Cell, 64, 693(1991)].
- [0025] 관절 골 파괴의 억제는 류마티스성 활막세포 및 과골세포에서 CSK의 과다발현에 의해 수행되었다[참조: Takayanagi et al., J. Clin. Invest., 104, 137(1999)]. CSK 또는 C-종말 Src 키나제는 인산화되고, 이에 의해 Src 촉매 활성을 억제한다. 이는 Src 억제가 류마티스성 관절염으로 고생하는 환자의 특징인 관절 파괴를 방지할 수 있음을 의미한다[참조: Boschelli et al., Drugs of the Future 2000, 25(7), 717, (2000)].
- [0026] Src는 또한, B형 간염 바이러스의 복제에서 특정한 역할을 한다. 바이러스로 암호화된 전사 인자 HBx는 바이러스의 전파에 필요한 단계에서 Src를 활성화시킨다[참조: Klein et al., EMBO J., 18, 5019(1999) and Klein et al., Mol. Cell, Biol., 17, 6427(1997)].
- [0027] 많은 연구가 Src 발현을 암(예: 결장, 유방, 간 및 췌장암, 특정 B 세포 백혈병 및 림프종)에 연결시켰다[참조: Talamonti et al., J. Clin. Invest., 91, 53 (1993); Lutz et al., Biochem. Biophys. Res. 243, 503 (1998); Rosen et al., J. Biol. Chem., 261, 13754 (1986); Bolen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84,2251 (1987); Masaki et al., Hepatology, 27, 1257 (1998); Biscardi et al., Adv. Cancer Res., 76, 61 (1999); Lynch et al., Leukemia, 7, 1416 (1993)]. 또한, 난소 및 결장 종양 세포에서 발현된 안티센스 Src는 종양 성장을 억제하는 것으로 나타났다[참조: Wiener et al., Clin. Cancer Res., 5, 2164(1999); Staley et al., Cell Growth Diff., 8, 269(1997)].
- [0028] 다른 Src 족 키나제는 또한 잠재적 치료 표적이다. Lck는 T 세포 신호화에 특정한 역할을 한다. Lck 유전자가 부족한 마우스는 흉선세포를 발생시키는 능력이 부족하다. T 세포 신호화의 양성 활성기로서 Lck의 작용은 Lck 억제제가 자가면역 질환(예: 류마티스성 관절염)의 치료에 유용할 수 있음을 제안한다[참조: Molina et al., Nature, 357, 161(1992)]. Hck, Fgr 및 Lyn은 골수성 백혈구에서 인테그린 신호화의 중요한 매개체로서 확인되었다[참조: Lowell et al., J. Leukoc. Biol., 65, 313(1999)]. 따라서, 이러한 키나제 매개체의 억제는 염증 치료에 유용할 수 있다[참조: Boschelli et al., Drugs of the Future 2000, 25(7), 717(2000)].
- [0029] 따라서, PIM-1, CDK-2, SRC 또는 GSK-3 활성화와 연관된 많은 질환 또는 상태의 치료에 유용하며, 특히 대부분의 이러한 질환에 현재 사용가능한 부적당한 치료에 제공되는 PIM-1, CDK-2, SRC 및 GSK-3 단백질 키나제의 억제제를 개발하는 것이 대단히 필요하다.

[0030] 발명의 요약

- [0031] 현재 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 조성물은 PIM-1, CDK-2, SRC 및 GSK-3 단백질 키나제의 억제제로서 유용함이 밝혀졌다. 특정한 다른 양태에서, 이러한 화합물은 PIM-1 단백질 키나제의 억제제로서 유용하다. 이러한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체는 다음 화학식 I을 갖는다:

화학식 I



[0032]

[0033]

상기 식에서,

[0034]

R^1 및 R^2 는 아래에 정의되는 바와 같다.

[0035]

이러한 화합물 및 이의 약제학적 조성물은 다음을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 많은 질환의 치료 또는 예방에 유용하다: 심장병, 당뇨병, 알츠하이머병, 면역결핍 질환, 염증성 질환, 알러지 질환, 자가면역 질환, 파괴성 골 질환(예: 골다공증), 증식성 질환, 감염성 질환, 면역학적으로 매개된 질환 및 바이러스성 질환. 조성물은 또한, 세포 괴사 및 과형성을 예방하는 방법에 유용하며, 따라서 발작, 심장 마비 및 기관 저산소증에서 재관류/허혈을 치료 또는 예방하는 데에 사용할 수 있다. 조성물은 또한, 트롬빈-유도된 혈소판 응집을 예방하는 방법에 유용하다. 조성물은 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 전골수구성 백혈병(APL), 류마티스성 관절염, 천식, 골관절염, 허혈, 암, 간 허혈을 포함하여 간 질환, 심장병(예: 심근 경색 및 울혈성 심부전), T 세포 활성화를 포함하여 병적 면역 상태 및 신경변성 질환과 같은 질환에 특히 유용하다.

발명의 상세한 설명

[0036]

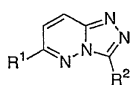
I. 본 발명 화합물의 일반적 설명

[0037]

본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0038]

화학식 I



[0039]

[0040]

상기 식에서,

[0041]

R^1 은 OR^3 , SR^3 또는 NR^3R^4 이고; R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 $(U)_mR'$ 이고, U는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬리텐 쇠이고, 여기서, 쇠의 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-CONR-$, $-CONRNR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NRCO_2-$, $-O-$, $-NRCONR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRNR$, $-NRCO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR-$, $-SO_2NR-$ 또는 $-NRSO_2-$ 에 의해 대체되고; m은 0 또는 1이고; 또는 R^3 및 R^4 는 질소 원자와 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5-8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;

[0042]

R은 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되고, R'는 각각 독립적으로 수소, 및 C_{1-8} 지방족, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로아릴 환, 및 3 내지 10개의 환 원자를 갖는 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 선택되고, 또는 R 및 R'는 함께 또는 동일한 치환체 또는 상이한 치환체 상에서 두개의 R'는 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

[0043]

R^2 는 $-(T)_nAr^1$ 이고, T는 NR이고; n은 0 또는 1이고; Ar^1 은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3-7원 포화된, 부분적 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8-10원 포화된, 부분적 불포화 또는 완전 불포화 바이사이클릭 환 시스템이다.

[0044]

특정한 양태에서 화학식 I의 화합물은 다음 화합물 중의 하나 이상을 또는 모두 배제한다:

[0045]

1) R^2 가 임의로 치환된 1,3,5-트리아진인 경우, R^1 은 N-모르폴리노가 아니다;

- [0046] 2) R^2 가 니트로 치환된 피라졸릴, 푸릴 또는 티오펜인 경우, R^1 은 NR^3R^4 가 아니다;
- [0047] 3) R^2 가 푸릴인 경우, R^2 는 NH_2 가 아니다;
- [0048] 4) R^2 가 임의로 치환된 피리딜 또는 페닐인 경우, R^1 은 OR^3 (여기에서, R^3 은 할로젠 치환된 알킬이다)이 아니다;
- [0049] 5) R^2 가 할로알킬 또는 할로알콕시에 의해 치환된 페닐인 경우, R^1 은 $NH(C_{1-4} \text{ 알킬})$ 또는 $O(CH_2)_2N(Me)_2$ 가 아니다;
- [0050] 6) 화학식 I의 화합물은 다음을 배제한다:
- [0051] a. 부탄산, 2-(벤질아미노)-3-[(3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)하이드라조노]-메틸 에스테르;
- [0052] b. 벤즈아미드, N-[2,5-디하이드로-3-메틸-5-옥소-1-(3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-1H-피라졸-4-일]; 및
- [0053] c. 2-프로펜산, 2-(벤질아미노)-3-[3,5-디메틸-1-(3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-1H-피라졸-4-일];
- [0054] 7) R^2 가 OMe, Me, NO_2 , Cl 또는 CF_3 중의 하나 이상에 의해 치환된 페닐인 경우, R^1 은 임의로 치환된 모르폴리노 또는 피페라지닐이 아니다;
- [0055] 8) R^2 가 페닐 또는 플루오로-치환된 페닐인 경우, R^1 은 $-O-CH_2-(\text{트리아졸릴})$ 이 아니다;
- [0056] 9) R^1 이 $-NH(\text{사이클로프로필})$ 인 경우, R^2 는 파라 위치에서 CF_3 에 의해 치환된 페닐이 아니다;
- [0057] 10) R^2 가 치환되지 않은 페닐인 경우, R^1 은 $-SR^3$ (여기서, R^3 은 CF_3 에 의해 메타 위치에서 치환된 페닐, OCH_3 , $(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)COOCH_2CH_3$ 중의 두개에 의해 치환된 페닐 또는 Cl에 의해 파라 위치에서 치환된 페닐이다)이 아니다; 또는
- [0058] 11) R^2 가 치환되지 않은 페닐인 경우, R^1 은 $NH(CH)=NOH$ 가 아니다.
- [0059] 2. 화합물 및 정의:
- [0060] 본 발명의 화합물은 일반적으로 위에서 정의된 것을 포함하며, 본원에 기술된 종류, 아류 및 종에 의해 추가로 예시된다. 본원에서 사용된 다음 정의가 달리 지시하지 않는 한, 적용된다. 본 발명을 위해서, 화학 원소는 원소 주기율표에 따라 확인된다[참조: CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]. 추가로, 유기 화학의 일반적 원리는 문헌에 기술되어 있으며, 이의 전체 내용이 본원에서 참조로 인용되어 있다[참조: "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001].
- [0061] 본원에 기술된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 일반적으로 위에 예시되거나 본 발명의 특정한 종류, 아류 및 종에 의해 예시된 것과 같은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. "임의로 치환된"이란 구는 "치환된 또는 치환되지 않은"이란 구와 상호교환되어 사용됨을 이해한다. 일반적으로, "임의로"라는 용어가 선행되든 아니든 "치환된"이란 용어는 주어진 구조에서 특정한 치환체의 라디칼에 의한 수소 라디칼의 대체를 언급한다. 달리 지시하지 않는 한, 임의로 치환된 그룹은 그룹의 각각의 치환성 위치에서 치환체를 가질 수 있으며, 주어진 구조에서 하나 이상의 위치가 특정한 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있는 경우, 치환체는 매 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 고안된 치환체의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 수행가능한 화합물의 형성을 초래하는 것이다. 본원에서 사용된 "안정한"이란 용어는 본원에 기술된 하나 이상의 목적을 위해서 제조, 검출 및 바람직하게는 회수, 정제 및 사용을 허용하는 조건에 적용하는 경우, 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 언급한다. 어떤 양태에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 수행가능한 화합물은 40°C 이하의 온도에서 수분 또는 다른 화학적으로 반응성인 조건의 부재하에 1 주 이상 유지하는 경우, 실질적으로 변경되지 않는 것이다.

- [0062] 본원에서 사용된 "지방족" 또는 "지방족 그룹"이란 용어는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄(즉, 비분지) 또는 분지된, 치환된 또는 치환되지 않은 탄화수소 쇄, 또는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만, (본원에서 "카보사이클", "지환족" 또는 "사이클로알킬"로도 언급되는) 비-방향족이고, 분자의 나머지에 부착되는 하나의 지점을 갖는 모노사이클릭 탄화수소 또는 바이사이클릭 탄화수소를 의미한다. 달리 특정하지 않는 한, 지방족 그룹은 1 내지 20개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 어떤 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 10개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 8개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 6개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 어떤 양태에서, "지환족"(또는 "카보사이클" 또는 "사이클로알킬")은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만, 비-방향족이고, 분자의 나머지에 부착되는 하나의 지점을 갖는 모노사이클릭 C_3-C_8 탄화수소 또는 바이사이클릭 C_8-C_{12} 탄화수소를 언급하며, 여기에서 상기 바이사이클릭 환 시스템에서 각각의 환은 3 내지 7개의 구성원을 갖는다. 적합한 지방족 그룹은 선형 또는 분지된, 치환된 또는 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알키닐 그룹 및 이의 혼성체(예: (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 또는 (사이클로알킬)알케닐)를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.
- [0063] 본원에서 사용된 "헤테로지방족"이란 용어는 하나 또는 두개의 탄소 원자가 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 중의 하나 이상에 의해 독립적으로 대체된 지방족 그룹을 의미한다. 헤테로지방족 그룹은 치환 또는 치환되지 않은, 분지된 또는 비분지, 사이클릭 또는 비-사이클릭일 수 있으며, "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로지환족" 또는 "헤테로사이클릭" 그룹을 포함한다.
- [0064] 본원에서 사용된 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로지환족" 또는 "헤테로사이클릭"이란 용어는 하나 이상의 환 구성원이 독립적으로 선택된 헤테로원자인 비-방향족, 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템을 의미한다. 어떤 양태에서, "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로지환족" 또는 "헤테로사이클릭" 그룹은 3 내지 14개의 환 구성원을 갖고, 여기에서 하나 이상의 환 구성원은 산소, 황, 질소 및 인으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이고, 시스템에서 각각의 환은 3 내지 7개의 환 구성원을 함유한다.
- [0065] "헤테로원자"라는 용어는 {질소, 황, 인 또는 규소의 산화된 형태; 염기성 질소의 4급화 형태; 또는 헤테로사이클릭 환의 치환성 질소, 예를 들어, (3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서와 같이) N, (피롤리딘에서와 같이) NH 또는 (N-치환된 피롤리딘에서와 같이) NR^+ 를 포함하여} 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 중의 하나 이상을 의미한다.
- [0066] 본원에서 사용된 "불포화"라는 용어는 한 부분이 하나 이상의 불포화 단위를 가짐을 의미한다.
- [0067] 본원에서 사용된 "알콕시" 또는 "티오알킬"이란 용어는 기본 탄소 원자에 산소("알콕시") 또는 황("티오알킬") 원자를 통해 부착된, 앞에서 정의된 알킬 그룹을 언급한다.
- [0068] "할로알킬", "할로알케닐" 및 "할로알콕시"라는 용어는 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환될 수 있는 알킬, 알케닐 또는 알콕시를 의미한다. "할로젠"이란 용어는 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.
- [0069] 단독으로 사용되거나 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 큰 부분의 일부로서 사용된 "아릴"이란 용어는 총 5 내지 14개의 환 구성원을 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 환 시스템을 언급하며, 여기에서 시스템에서 하나 이상의 환은 방향족이고, 시스템에서 각각의 환은 3 내지 7개의 환 구성원을 함유한다. "아릴"이란 용어는 "아릴 환"이란 용어와 상호교환되어 사용할 수 있다. "아릴"이란 용어는 또한, 아래에 정의되는 바와 같은 헤테로아릴 환 시스템을 언급한다.
- [0070] 단독으로 사용되거나 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에서와 같이 큰 부분의 일부로서 사용된 "헤테로아릴"이란 용어는 총 5 내지 14개의 환 구성원을 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 환 시스템을 언급하며, 여기에서 시스템에서 하나 이상의 환은 방향족이고, 시스템에서 하나 이상의 환은 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고, 시스템에서 각각의 환은 3 내지 7개의 환 구성원을 함유한다. "헤테로아릴"이란 용어는 "헤테로아릴 환"이란 용어 또는 "헤테로방향족"이란 용어와 상호교환되어 사용할 수 있다.
- [0071] (아르알킬, 아르알콕시, 아릴옥시알킬 등을 포함하여) 아릴 또는 (헤테로아르알킬 및 헤테로아릴알콕시 등을 포함하여) 헤테로아릴 그룹은 하나 이상의 치환체를 함유할 수 있으며, 따라서 "임의로 치환"될 수 있다. 위에서 및 본원에서 달리 한정하지 않는 한, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹의 불포화 탄소 원자 상의 적합한 치환체는 일반적으로 할로젠; $-R^0$; $-OR^0$; $-SR^0$; R^0 에 의해 임의로 치환된 페닐(Ph); R^0 에 의해 임의로 치환된 $-O(Ph)$; R^0 에

의해 임의로 치환된 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$; R^0 에 의해 임의로 치환된 $-CH=CH(Ph)$; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^0)_2$; $-NR^0C(O)R^0$; $-NR^0C(S)R^0$; $-NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0C(S)N(R^0)_2$; $-NR^0CO_2R^0$; $-NR^0NR^0C(O)R^0$; $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0NR^0CO_2R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-CO_2R^0$; $-C(O)R^0$; $-C(S)R^0$; $-C(O)N(R^0)_2$; $-C(S)N(R^0)_2$; $-OC(O)N(R^0)_2$; $-OC(O)R^0$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(NOR^0)R^0$; $-S(O)_2R^0$; $-S(O)_3R^0$; $-SO_2N(R^0)_2$; $-S(O)R^0$; $-NR^0SO_2N(R^0)_2$; $-NR^0SO_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(=NH)-N(R^0)_2$; $-P(O)_2R^0$; $-PO(R^0)_2$; $-OPO(R^0)_2$ 및 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^0$ 으로부터 선택되며; 여기에서 R^0 는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, 치환되지 않은 5-6원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환, 페닐, $-O(Ph)$ 및 $-CH_2(Ph)$ 로부터 선택되고, 상기 정의에도 불구하고, 동일한 치환체 또는 상이한 치환체 상에서 두개의 독립적 R^0 는 각각의 R^0 그룹이 결합된 원자와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는, 임의로 치환된 3-12원 포화된, 부분적 불포화 또는 완전 불포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

[0072] R^0 의 지방족 그룹에 대한 임의 치환체는 NH_2 , $NH(C_{1-4}지방족)$, $N(C_{1-4}지방족)_2$, 할로젠, $C_{1-4}지방족$, OH , $O(C_{1-4}지방족)$, NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}지방족)$, $O(할로C_{1-4}지방족)$ 및 할로 $C_{1-4}지방족$ 으로부터 선택되며, R^0 의 상기 $C_{1-4}지방족$ 그룹은 각각 치환되지 않는다.

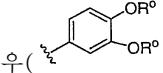
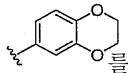
[0073] 지방족 또는 헤테로지방족 그룹 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 치환체를 함유할 수 있으며, 따라서 "임의로 치환"될 수 있다. 위에서 및 본원에서 달리 한정하지 않는 한, 지방족 또는 헤테로지방족 그룹의, 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환의 포화된 탄소에 대한 적합한 치환체는 아릴 또는 헤테로아릴 그룹의 불포화 탄소에 대해 위에 기재된 것으로부터 선택되며, 추가로 다음을 포함한다: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2(알킬)$, $=NNHSO_2(알킬)$ 또는 $=NR^*$, 여기에서 각각의 R^* 는 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택된다.

[0074] 달리 정의하지 않는 한, 상기한 바 및 본원에서 비-방향족 헤테로사이클릭 환의 질소에 대한 임의의 치환체들은 일반적으로 $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 및 $-NR^+SO_2R^+$ 로부터 선택되고; 여기서 R^+ 는 수소, 임의의 치환된 C_{1-6} 지방족, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 $-O(Ph)$, 임의로 치환된 $-CH_2(Ph)$, 임의로 치환된 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$; 임의로 치환된 $-CH=CH(Ph)$; 또는 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자들을 갖는 치환되지 않은 5-6원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환이거나, 또는 상기 정의에도 불구하고, 동일한 치환체 또는 상이한 치환체 상의 2개의 독립적 R^+ 는 각각의 R^+ 그룹이 결합된 원자(들)과 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로 원자들을 갖는 임의로 치환된 3-12원의 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

[0075] R^+ 의 페닐 환 또는 지방족 그룹에 대한 임의의 치환체들은 $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}지방족)$, $-N(C_{1-4}지방족)_2$, 할로젠, $C_{1-4}지방족$, $-OH$, $-O(C_{1-4}지방족)$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}지방족)$, $-O(할로C_{1-4}지방족)$ 및 할로 $(C_{1-4}지방족)$ 으로부터 선택되고, R^+ 의 상기 $C_{1-4}지방족$ 그룹은 각각 치환되지 않는다.

[0076] "알킬리덴 채"이라는 용어는 완전히 포화될 수 있거나 또는 1개 이상의 불포화 단위들을 가질 수 있고 분자의 나머지에 대한 2개의 부착 지점을 갖는 직쇄 또는 분지된 탄소 채를 의미한다.

[0077] 상술한 바와 같이, 일부 양태에서, 2개의 독립적 R^0 (또는 R^+ , R , R' 또는 본원에 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)는 이들이 결합된 원자(들)과 함께 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로 원자들을 갖는 임의로 치환된 3-12원의 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 또는 완전히 불포화된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 환을 형성한다.

[0078] 2개의 독립적 R^0 (또는 R^+ , R, R' 또는 본원에 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)가 각각의 변수가 결합된 원자(들)과 함께 형성되는 전형적인 환들은 다음을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다: a) 2개의 독립적 R^0 (또는 R^+ , R, R' 또는 본원에 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)는 동일한 원자에 결합되고 그 원자와 함께 환을 형성하고, 예를 들면 $N(R^0)_2$ 에서 모든 R^0 가 질소 원자와 함께 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일 또는 모르폴린-4-일 그룹을 형성하고; b) 2개의 독립적 R^0 (또는 R^+ , R, R' 또는 본원에 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)는 상이한 원자들에 결합되고 이들 원자들 모두와 함께 환을 형성하고, 예를 들면 페닐 그룹이 2개의 OR^0 로 치환되는 경우() , 이들 2개의 R^0 은 이들이 결합되는 산소 원자와 함께 융합 6-원의 산소 함유 환()를 형성한다. 다양한 다른 환들은 2개의 독립적 R^0 (또는 R^+ , R, R' 또는 본원에 유사하게 정의된 임의의 다른 변수)가 각각의 변수가 결합된 원자(들)과 함께 형성될 수 있고, 상기 상세한 예들은 제한되도록 의도되지 않음을 인식할 것이다. 달리 지적하지 않는 한, 본원에 나타난 구조들은 그 구조의 모든 이성체(예: 에난티오머, 부분 입체 이성체, 및 기하 (또는 형태 이성체)) 형태들; 예를 들면 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 형태, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성체들 및 (Z) 및 (E) 형태 이성체들을 포함하는 것을 의미하기도 한다. 따라서, 본 발명의 화합물들의 단일의 입체 화학적 이성체들 뿐만 아니라 에난티오머, 부분 입체 이성체 및 기하(형태 이성체) 혼합물들은 본 발명의 범위에 속한다. 달리 지적하지 않는 한, 본 발명의 화합물들의 토우토머 형태들은 본 발명의 범위에 속한다. 추가로, 달리 지적하지 않는 한, 본원에 나타난 구조들은 1개 이상의 동위 원소가 풍부한 원자들의 존재하에서만 상이한 화합물들을 포함하는 것을 의미하기도 한다. 예를 들면, 중수소 또는 삼중 수소로 수소를 대체하고, 또는 탄소를 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소로 대체하는 것을 제외하고 제공된 구조들을 갖는 화합물들은 본 발명의 범위에 속한다. 그러한 화합물들은 예를 들면 생물학적 분석에서 분석 도구들 또는 프로브들로서 이용된다.

[0079] 3. 전형적인 화합물들의 설명

[0080] 상기 일반적으로 개시된 바와 같이, 특정 양태에서, R^1 은 NR^3R^4 , OR^3 또는 SR^3 이고, 화합물들은 다음 화학식 II, III 또는 IV 중의 하나를 갖는다:

[0081] 화학식 II



[0083] 화학식 III

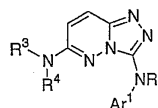


[0085] 화학식 IV



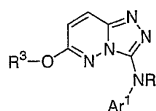
[0087] 바람직한 양태에서, n은 1이고, T는 NR이고, R^2 는 $-NR^1Ar^1$ 이며, 화합물들은 다음 화학식 IIA, IIIA 또는 IVA 중의 하나를 갖는다:

[0088] 화학식 IIA



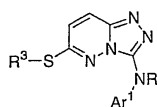
[0089]

[0090] 화학식 IIIA



[0091]

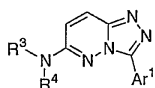
[0092] 화학식 IVA



[0093]

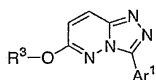
[0094] 특정한 기타 바람직한 양태에서, m은 0이고, R²는 -Ar¹이며, 화합물들은 화학식 IIB, IIIB 또는 IVB 중의 하나를 갖는다:

[0095] 화학식 IIB



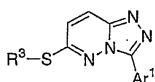
[0096]

[0097] 화학식 IIIB



[0098]

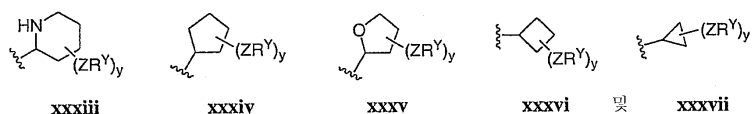
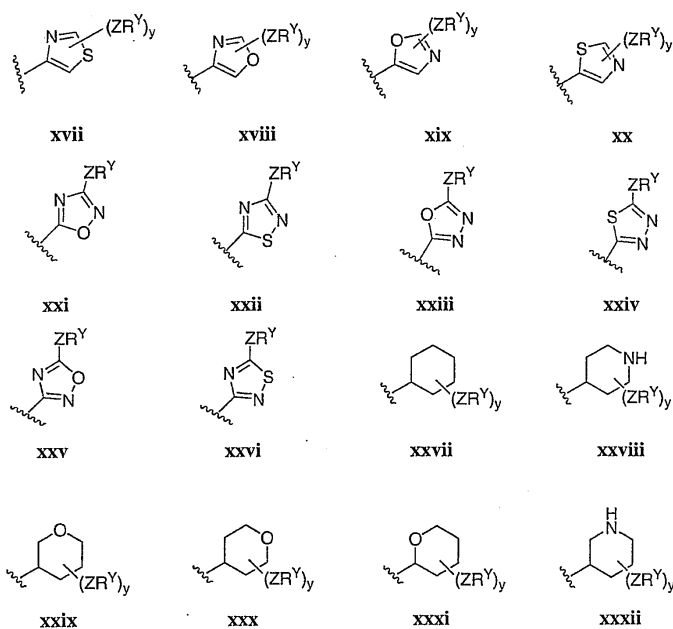
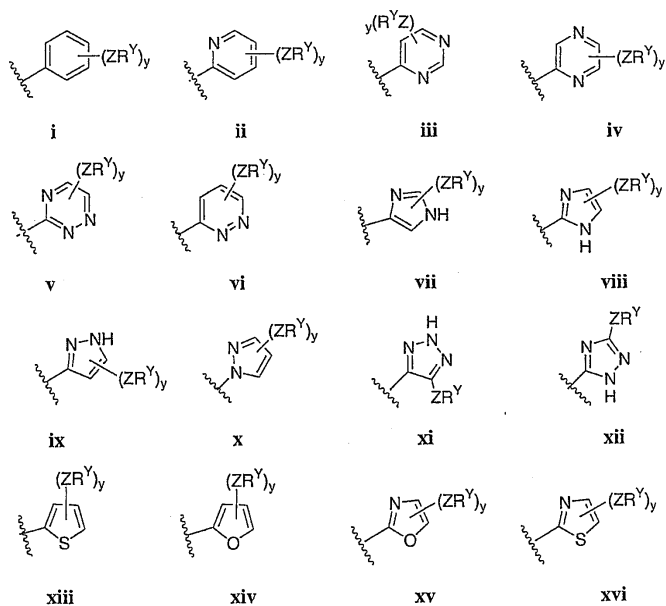
[0099] 화학식 IVB



[0100]

[0101] 특정 양태에서, R⁴는 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₄알킬이고, R³은 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 지환족, 또는 헤테로지환족 그룹이다. 특정한 다른 양태에서, R³은 임의로 치환된 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 그룹이다. 또다른 양태에서, R³은 임의로 치환된 3-7-원 지환족 또는 헤테로지환족 그룹이다.

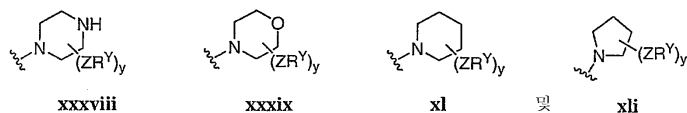
[0102] 특정 양태에서, R⁴는 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₄알킬이고, R³은 다음으로부터 선택된 임의로 치환된 사이클릭 그룹이다:



여기서, 임의의 치환 가능한 탄소 또는 질소 원자는 임의로 치환되고, y는 0-5이고, Z는 결합이거나 또는 C₁-C₆ 알킬리덴 채이고, 여기서 Z의 2개의 인접하지 않은 메틸렌 단위들은 임의로 CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S 또는 NR로 대체되고; R^y는 각각 독립적으로 R', 할로젠, NO₂, CN, OR', SR', N(R')₂, NR'C(O)R', NR'C(O)N(R')₂, NR'CO₂R', C(O)R', CO₂R', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, NR'SO₂R', NR'SO₂N(R')₂, C(O)C(O)R' 및 C(O)CH₂C(O)R'로부터 선택된다.

특정한 다른 양태에서, R³ 및 R⁴는 질소 원자와 함께 다음으로부터 선택된 그룹을 형성한다:

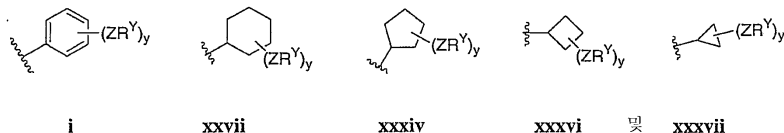
[0108]



[0109]

[0110] 보다 바람직한 양태에서, R^3 은 다음 그룹 중의 하나로부터 선택된다:

[0111]



[0112]

[0113] 특정한 바람직한 양태에서, y 는 0-3이고, R^3 은 0 내지 3개의 ZR^y 로 치환된다. 특정한 다른 바람직한 양태에서, y 는 1 또는 2이다. 또 다른 바람직한 양태에서, y 는 0이고, R^3 은 치환되지 않는다.

[0114]

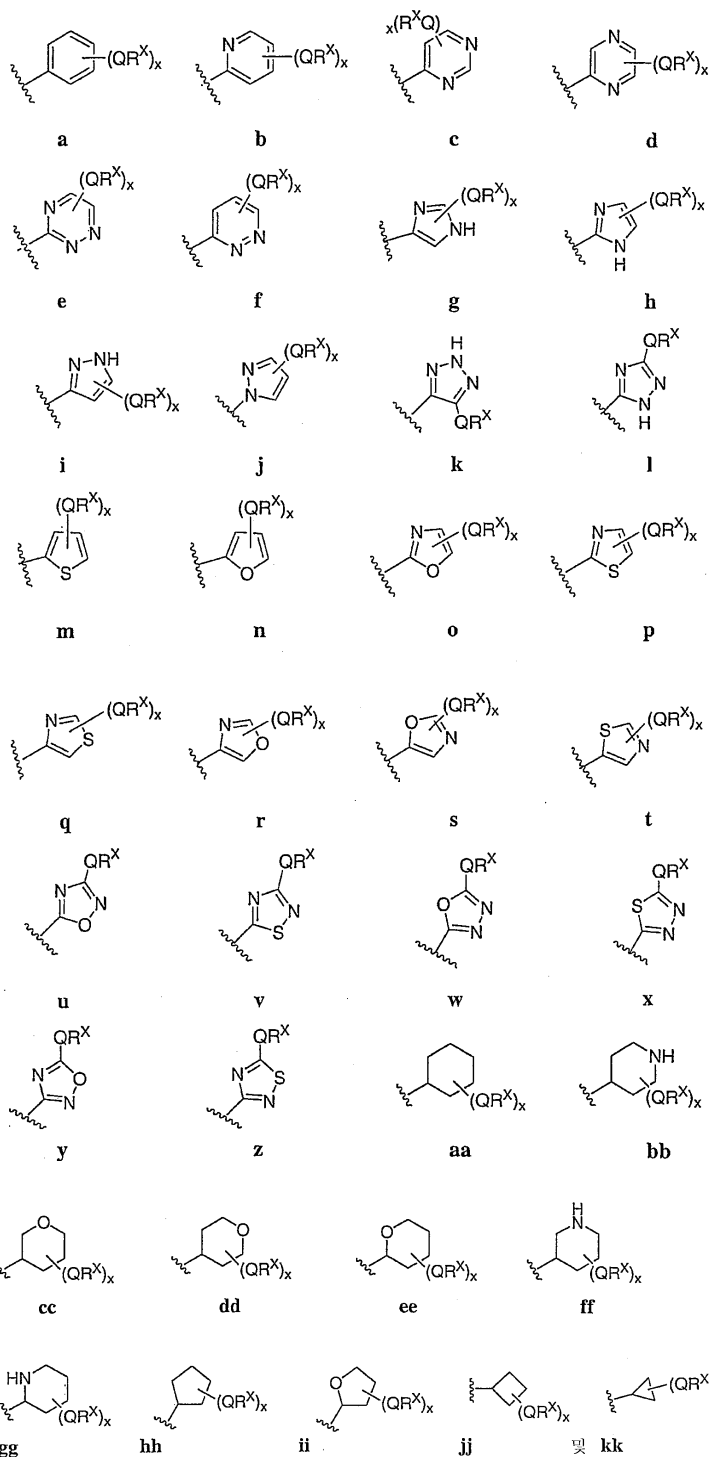
바람직한 양태에서, ZR^y 는 각각 독립적으로 할로젠, CN, NO₂, 또는 C₁₋₄알킬, 아릴, 아르알킬, -N(R')₂, CH₂N(R')₂, -OR', CH₂OR', -SR', CH₂SR', COOR' 및 -S(O)₂N(R')₂로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 보다 바람직한 양태에서, ZR^y 는 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CN, CF₃, COOH, -N(CH₃)₂, -OH 또는 CH₂OH이거나, 또는 C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 가장 바람직한 ZR^y 그룹은 아래 표 1에 나타낸 것들을 포함한다.

[0115]

또 다른 양태에서, R^4 는 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₄알킬이고, R^3 은 (U)_mR'이고, 여기서 m 은 1이고, U는 임의로 치환된 C₁₋₆알킬리덴쇄이고, 여기서쇄의 2개 이하의 메틸렌단위들은 임의적이고 독립적으로 -C(O)-, -C(O)C(O)-, -CONR-, -CONRNR-, -CO₂-, -OC(O)-, -NRCO₂-, -O-, -NRCONR-, -OC(O)NR'-, -NRNR-, -NRCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR-, -SO₂NR- 또는 -NRSO₂-로 대체된다. 특정한 바람직한 양태에서, U는 임의로 치환된 C₁₋₄알킬리덴쇄이고, 여기서쇄의 하나의 메틸렌단위는 -C(O)-, -CONR-, -CO₂-, -OC(O)-, O 또는 -NRCO-로 임의로 대체된다. 보다 바람직한 양태에서, U는 -CH₂(C=O)NH-, -CH₂(C=O)O-, -(CH₂)₂O-, 또는 -CH=NO-이고, 여기서 R'는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄알킬이다.

[0116]

일반적으로 상기 기재된 바와 같이, R^2 는 (T)_nAr¹이고, 여기서 n 은 0 또는 1이고, T는 NR이다. 바람직한 Ar¹ 그룹들은 다음으로부터 선택된 임의로 치환된 사이클릭 그룹을 포함한다:



[0117]

[0118]

[0119]

여기서, 임의의 치환 가능한 탄소 또는 질소 원자는 임의로 치환되고, 여기서 x 는 0-5이고, Q 는 결합이거나 또는 C_1-C_6 알킬리텐 쇠이고, 여기서 Q 의 2개 이하의 인접하지 않는 메틸렌 단위들은 임의로 CO , CO_2 , $COCO$, $CONR$, $ONCONR$, $NRNR$, $NRNRCO$, $NRCO$, $NRCO_2$, $NRCONR$, SO , SO_2 , $NRSO_2$, SO_2NR , $NRSO_2NR$, O , S 또는 NR 로 대체되고; R^X 는 각각 독립적으로 R' , 할로젠, NO_2 , CN , OR' , SR' , $N(R')$, $NR'C(O)R'$, $NR'C(O)N(R')_2$, $NR'CO_2R'$, $C(O)R'$, CO_2R' , $OC(O)R'$, $C(O)N(R')_2$, $OC(O)N(R')_2$, SOR' , SO_2R' , $SO_2N(R')_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'SO_2N(R')_2$, $C(O)C(O)R'$ 및 $C(O)CH_2C(O)R'$ 로부터 독립적으로 선택된다.

[0120]

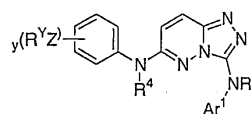
특정 바람직한 양태에서, x 는 0-3이고, R^2 는 0 내지 3개의 QR^X 로 치환된다. 특정한 다른 바람직한 양태에서, x 는 1 또는 2이다. 또 다른 바람직한 양태에서, x 는 0이고, R^2 는 치환되지 않는다.

[0121]

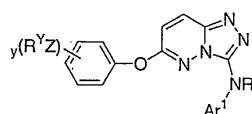
바람직한 양태에서, QR^x 는 각각 독립적으로 할로겐, CN, NO_2 , 또는 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아르알킬, $-N(R')_2$, $CH_2N(R')_2$, $-OR'$, CH_2OR' , $-SR'$, CH_2SR' , $COOR'$ 및 $-S(O)_2N(R')_2$ 로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 보다 바람직한 양태에서, QR^x 는 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CN, CF_3 , COOH, $-N(CH_3)_2$, $-OH$ 또는 CH_2OH 이거나, 또는 C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 대부분의 바람직한 QR^x 그룹들은 아래 표 1에 나타난 것들을 포함한다.

[0122]

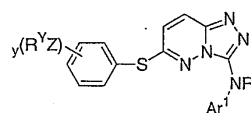
상기 화합물들에 대해, 특정한 추가의 화합물들이 특별한 관심의 대상임을 인식해야 할 것이다. 예를 들면, 특정한 전형적인 양태에서, 상기 화학식 IIA, IIIA 및 IVA의 화합물들에 대해, 특별한 관심의 대상인 화합물들은 R^4 가 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고; R^3 이 임의로 치환된 페닐이고; R^2 가 $-NR^1Ar$ 인 화합물들을 포함하고, 화합물들은 다음 화학식들 중의 하나를 갖는다:



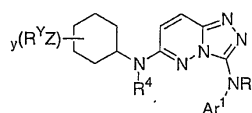
II-A-i



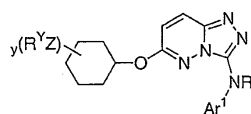
III-A-i



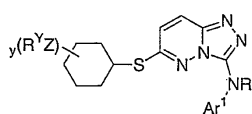
IV-A-i



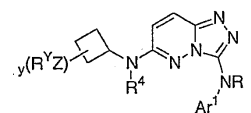
II-A-xxvii



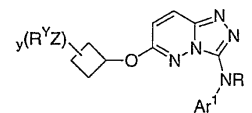
III-A-xxvii



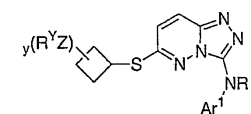
IV-A-xxvii



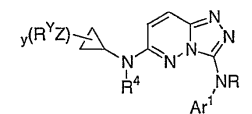
II-A-xxxvi



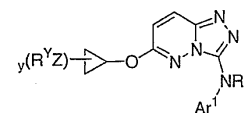
III-A-xxxvi



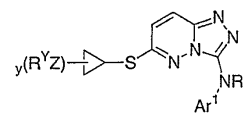
IV-A-xxxvi



II-A-xxvii



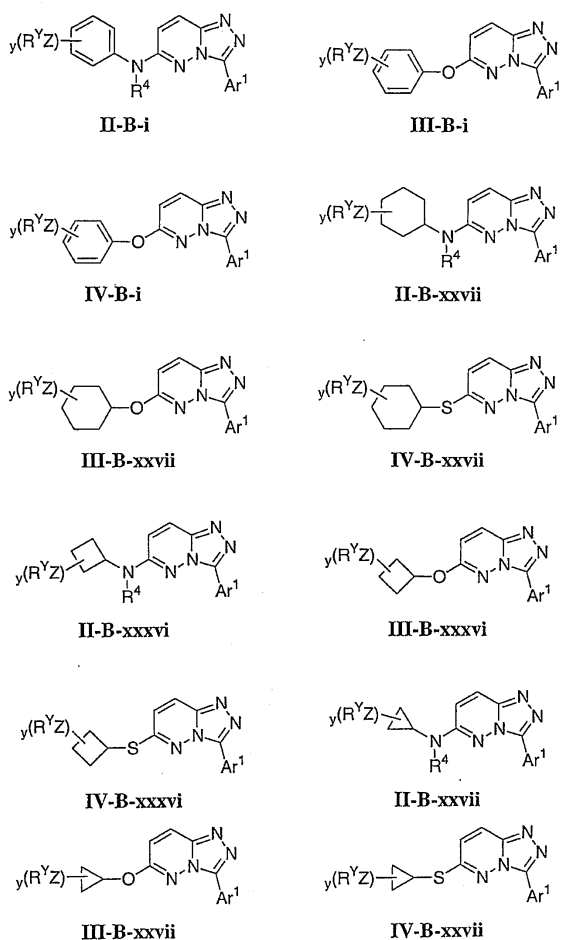
III-A-xxvii



IV-A-xxvii

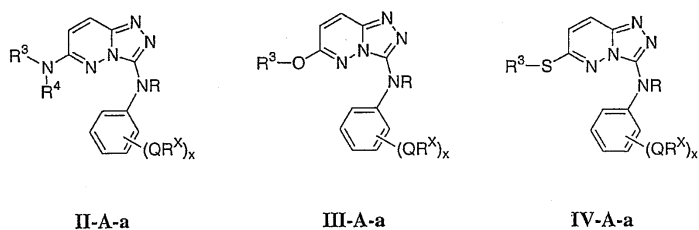
[0123]

[0124] 특정한 다른 바람직한 양태에서, R^2 는 $-\text{Ar}^1$ 이고, 화합물들은 다음 화학식들 중의 하나를 갖는다:



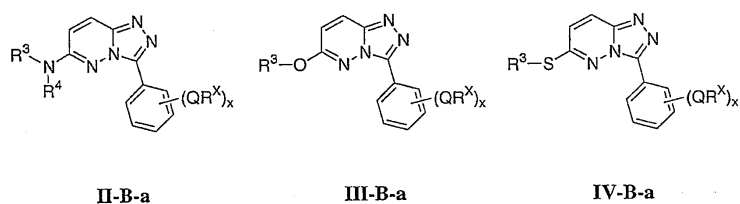
[0125]

[0126] 특정한 다른 전형적인 양태에서, 상기 화학식 II, III 및 IV의 화합물들에 대해, R^2 는 NRAr^1 이고, Ar^1 은 임의로 치환된 페닐이고, 화합물들은 다음 화학식들 중의 하나를 갖는다:



[0127]

[0128] 특정한 다른 바람직한 양태에서, R^2 는 $-\text{Ar}^1$ 이고, 여기서 Ar^1 은 임의로 치환된 페닐이고, 화합물들은 다음 화학식들 중의 하나를 갖는다:



[0129]

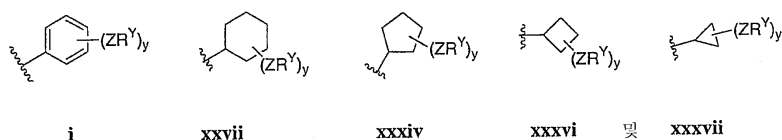
[0130] 상기 화합물들 중의 특정 아류들이 특별한 관심의 대상임을 인식해야 할 것이다.

[0131] 예를 들면, 특정한 바람직한 양태에서, 상기 화학식 II-A-a, III-A-a, IV-A-a, II-B-a, III-B-a 및 IV-B-a에 대해 일반적으로 기재된 바의 화합물들에 대한 특정 치환체들은 다음과 같이 정의된다:

[0132] a. R^4 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0133] b. n 이 1일 때, T는 NR이고, R은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0134] c. R^3 은 다음으로부터 선택된 그룹이고:



[0135]

[0136] 여기서, y 는 0-3이고, Z는 결합이거나 또는 C_1-C_6 알킬리텐 채이고, 여기서 Z의 2개 이하의 인접하지 않은 메틸렌 단위들은 임의로 CO, CO_2 , COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NR CO_2 , NRCONR, SO, SO_2 , NRSO $_2$, SO_2 NR, NRSO $_2$ NR, O, S 또는 NR로 대체되고; R^y 는 각각 독립적으로 R' , 할로젠, NO_2 , CN, OR' , SR' , $N(R')_2$, $NR'C(O)R'$, $NR'C(O)N(R')_2$, $NR'CO_2R'$, $C(O)R'$, CO_2R' , $OC(O)R'$, $C(O)N(R')_2$, $OC(O)N(R')_2$, SOR' , SO_2R' , $SO_2N(R')_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'SO_2N(R')_2$, $C(O)C(O)R'$ 및 $C(O)CH_2C(O)R'$ 로부터 선택되고;

[0137] d. x 는 0-3이고, Q는 결합이거나 또는 C_1-C_6 알킬리텐 채이고, 여기서, Q의 2개 이하의 인접하지 않은 메틸렌 단위들은 임의로 CO, CO_2 , COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NR CO_2 , NRCONR, SO, SO_2 , NRSO $_2$, SO_2 NR, NRSO $_2$ NR, O, S 또는 NR로 대체되고; R^x 는 각각 독립적으로 R' , 할로젠, NO_2 , CN, OR' , SR' , $N(R')_2$, $NR'C(O)R'$, $NR'C(O)N(R')_2$, $NR'CO_2R'$, $C(O)R'$, CO_2R' , $OC(O)R'$, $C(O)N(R')_2$, $OC(O)N(R')_2$, SOR' , SO_2R' , $SO_2N(R')_2$, $NR'SO_2R'$, $NR'SO_2N(R')_2$, $C(O)C(O)R'$ 및 $C(O)CH_2C(O)R'$ 로부터 선택된다.

[0138] 특정한 바람직한 양태에서, 상기 직접적으로 기재된 화합물들에 대해, y 는 0-3이고, R^3 은 0 내지 3개의 ZR^y 로 치환된다. 특정한 다른 바람직한 양태에서, y 는 1 또는 2이다. 또 다른 바람직한 양태에서, y 는 0이고, R^3 은 치환되지 않는다.

[0139] 바람직한 양태에서, ZR^y 는 각각 독립적으로 할로젠, CN, NO_2 , 또는 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아르알킬, $-N(R')_2$, $CH_2N(R')_2$, $-OR'$, CH_2OR' , $-SR'$, CH_2SR' , $COOR'$ 및 $-S(O)_2N(R')_2$ 로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 보다 바람직한 양태에서, ZR^y 는 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CN, CF_3 , $COOH$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$ 또는 CH_2OH 이거나, 또는 C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 가장 바람직한 ZR^y 그룹들은 아래 표 1에 나타난 것들을 포함한다.

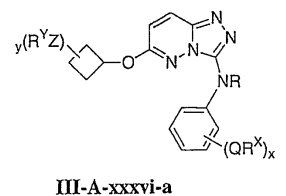
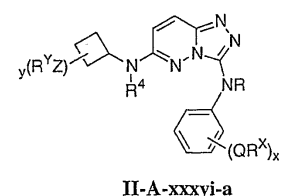
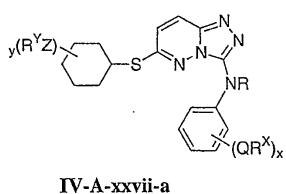
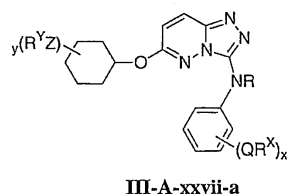
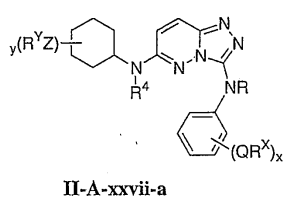
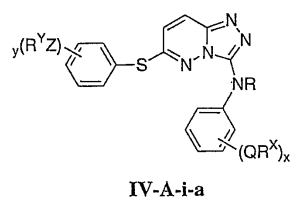
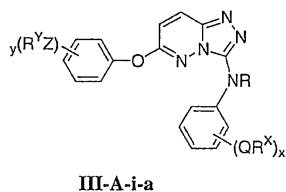
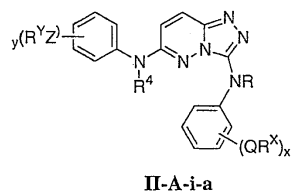
[0140] 특정 바람직한 양태에서, 상기 직접적으로 기재된 화합물에 대해 x 는 0-3이고, R^2 는 0 내지 3개의 QR^x 로 치환된다. 특정한 다른 바람직한 양태에서, x 는 1 또는 2이다. 또 다른 바람직한 양태에서, x 는 0이고, R^2 는 치환되지 않는다.

[0141] 바람직한 양태에서, QR^x 는 각각 독립적으로 할로젠, CN, NO_2 , 또는 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아르알킬, $-N(R')_2$, $CH_2N(R')_2$, $-OR'$, CH_2OR' , $-SR'$, CH_2SR' , $COOR'$ 및 $-S(O)_2N(R')_2$ 로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 보다 바람직한 양태에서, QR^x 는 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CN, CF_3 , $COOH$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$ 또는 CH_2OH 이거나, 또는 C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 가장 바람직한

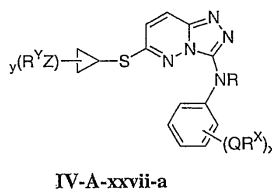
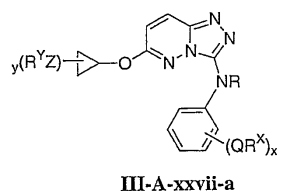
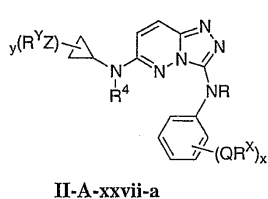
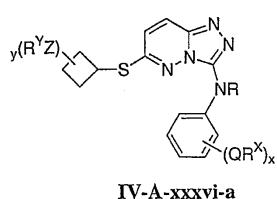
QR^x 그룹은 아래 표 1에 나타난 것들을 포함한다.

[0142]

또 다른 전형적인 양태에서, 화학식 II, III 또는 IV의 화합물들에 대해, R³은 페닐, 사이클로헥실, 사이클로부틸 및 사이클로프로필로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고, R²는 NR¹Ar¹이고, 여기서 Ar¹은 임의로 치환된 페닐이고, 화합물들은 다음 화학식들중 하나를 갖는다:



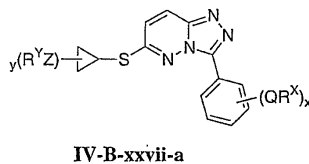
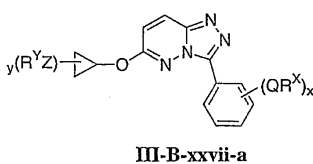
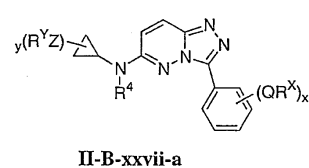
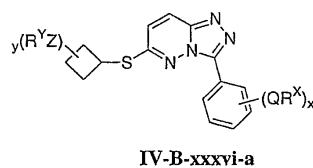
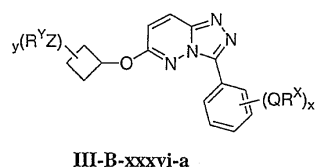
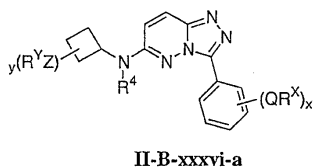
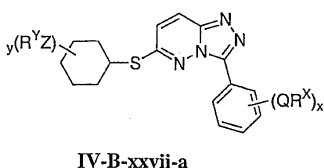
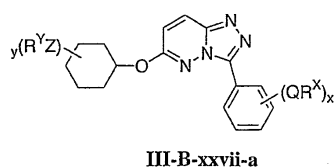
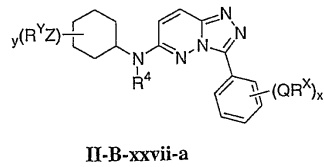
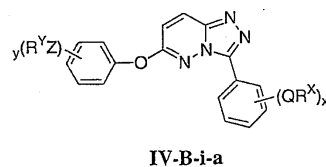
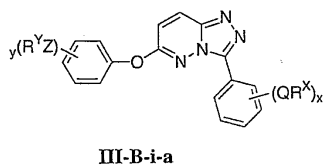
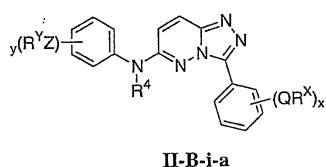
[0143]



[0144]

[0145]

또 다른 전형적인 양태에서, 화학식 II, III 또는 IV의 화합물들에 대해, R³은 페닐, 사이클로헥실, 사이클로부틸 및 사이클로프로필로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이고, R²는 Ar¹이고, 여기서 Ar¹은 임의로 치환된 페닐이고, 화합물들은 다음 화학식들중 하나를 갖는다:



상기 화합물들 중의 특정 아류들이 특별한 관심의 대상임을 인식해야 할 것이다.

예를 들면, 특정한 바람직한 양태에서, 상기한 바의 화합물들에 대한 특정 치환체들은 다음과 같이 정의된다:

a. R⁴는 수소 또는 C₁₋₄알킬이고;

b. n이 1일 때, T는 NR이고, R은 수소 또는 C₁₋₄알킬이고;

c. y는 0-3이고, Z는 결합이거나 또는 C₁-C₆ 알킬리덴쇄이고, 여기서 Z의 2개 이하의 인접하지 않은 메틸렌 단위들은 임의로 CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S 또는 NR로 대체되고; R^y는 각각 독립적으로 R', 할로젠, NO₂, CN, OR', SR', N(R')₂, NR'C(O)R', NR'C(O)N(R')₂, NR'CO₂R', C(O)R', CO₂R', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, NR'SO₂R', NR'SO₂N(R')₂, C(O)C(O)R' 및 C(O)CH₂C(O)R'로부터 선택되고;

d. x 는 0-3이고, Q 는 결합이거나 또는 C_1 - C_6 알킬리덴쇄이고, 여기서 Q 의 2개 이하의 인접하지 않은 메틸렌 단위들은 임의로 CO , CO_2 , $COCO$, $CONR$, $OCONR$, $NRNR$, $NRNRCO$, $NRCO$, $NRCO_2$, $NRCONR$, SO , SO_2 , $NRSO_2$, SO_2NR ,

NRSO_2NR , O, S 또는 NR로 대체되고; R^x 는 각각 독립적으로 R' , 할로젠, NO_2 , CN, OR' , SR' , $\text{N(R}')_2$, $\text{NR}'\text{C(O)R}'$, $\text{NR}'\text{C(O)N(R}')_2$, $\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{C(O)R}'$, $\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{OC(O)R}'$, $\text{C(O)N(R}')_2$, $\text{OC(O)N(R}')_2$, SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{SO}_2\text{N(R}')_2$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{N(R}')_2$, $\text{C(O)C(O)R}'$ 및 $\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}'$ 로부터 선택된다.

[0154] 특정한 바람직한 양태에서, 상기 직접적으로 기재된 화합물들에 대해, y 는 0-3이고, R^3 은 0 내지 3개의 ZR^y 로 치환된다. 특정한 다른 바람직한 양태에서, y 는 1 또는 2이다. 또 다른 바람직한 양태에서, y 는 0이고, R^3 은 치환되지 않는다.

[0155] 바람직한 양태에서, ZR^y 는 각각 독립적으로 할로젠, CN, NO_2 , 또는 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아르알킬, $-\text{N(R}')_2$, $\text{CH}_2\text{N(R}')_2$, $-\text{OR}'$, $\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $\text{CH}_2\text{SR}'$, COOR' 및 $-\text{S(O)}_2\text{N(R}')_2$ 로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 보다 바람직한 양태에서, ZR^y 는 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CN, CF_3 , COOH , $-\text{N(CH}_3)_2$, $-\text{OH}$ 또는 CH_2OH 이거나, 또는 C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 가장 바람직한 ZR^y 그룹들은 아래 표 1에 나타낸 것들을 포함한다.

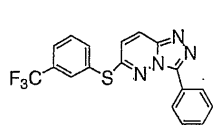
[0156] 특정 바람직한 양태에서, 상기 직접적으로 기재된 화합물들에 대해, x 는 0-3이고, R^2 는 0 내지 3개의 QR^x 로 치환된다. 특정한 다른 바람직한 양태에서, x 는 1 또는 2이다. 또 다른 바람직한 양태에서, x 는 0이고, R^2 는 치환되지 않는다.

[0157] 바람직한 양태에서, QR^x 는 각각 독립적으로 할로젠, CN, NO_2 , 또는 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아르알킬, $-\text{N(R}')_2$, $\text{CH}_2\text{N(R}')_2$, $-\text{OR}'$, $\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $\text{CH}_2\text{SR}'$, COOR' 및 $-\text{S(O)}_2\text{N(R}')_2$ 로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 보다 바람직한 양태에서, QR^x 는 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CN, CF_3 , COOH , $-\text{N(CH}_3)_2$, $-\text{OH}$ 또는 CH_2OH 이거나, 또는 C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, 페닐, 페닐옥시, 벤질 및 벤질옥시로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 가장 바람직한 QR^x 그룹은 아래 표 1에 나타낸 것들을 포함한다.

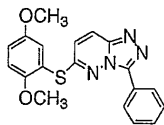
[0158] 화학식 I의 화합물들의 대표적인 예들은 아래 표 1에 나타내었다.

표 1

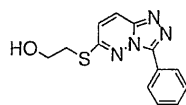
화학식 I의 화합물들의 예:



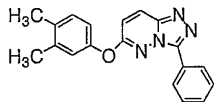
I-1



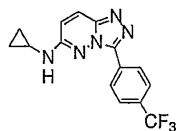
I-2



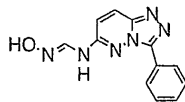
I-3



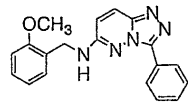
I-4



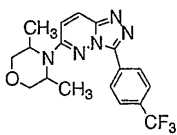
I-5



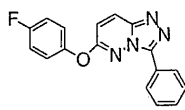
I-6



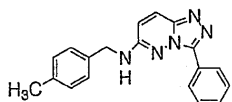
I-7



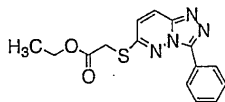
I-8



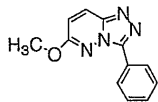
I-9



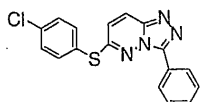
I-10



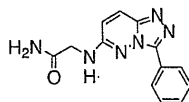
I-11



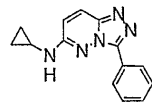
I-12



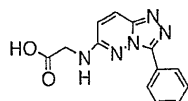
I-13



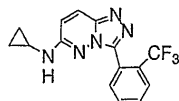
I-14



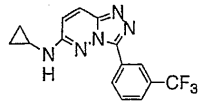
I-15



I-16

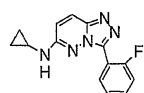


I-17

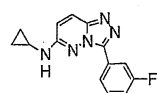


I-18

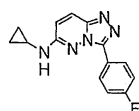
[0159]



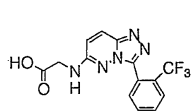
I-19



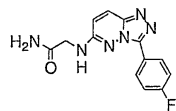
I-20



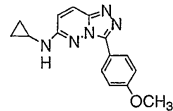
I-21



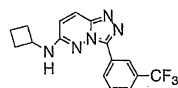
I-22



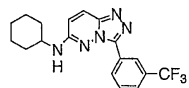
I-23



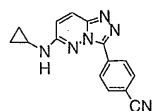
I-24



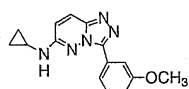
I-25



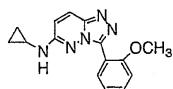
I-26



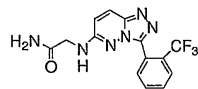
I-27



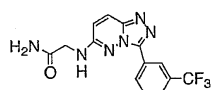
I-28



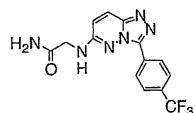
I-29



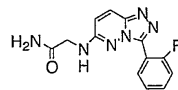
I-30



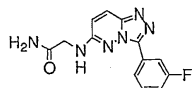
I-31



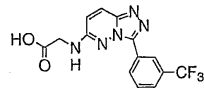
I-32



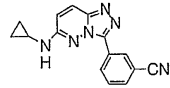
I-33



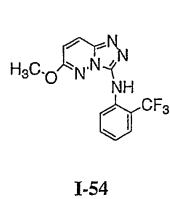
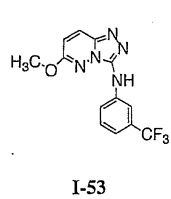
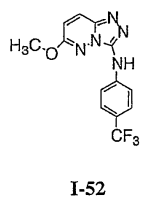
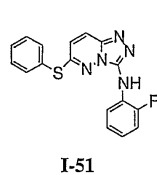
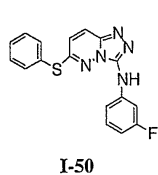
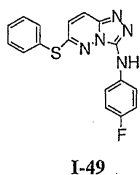
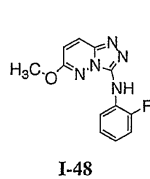
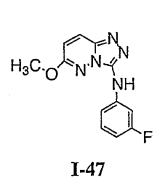
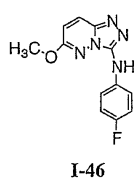
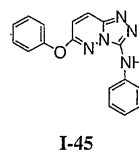
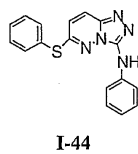
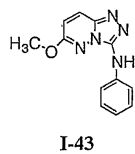
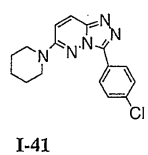
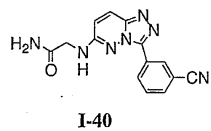
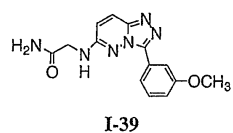
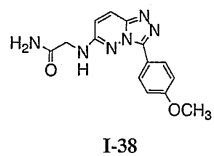
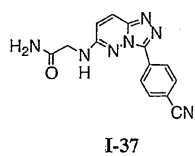
I-34



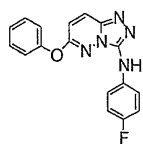
I-35



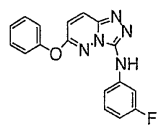
I-36



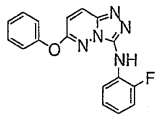
[0161]



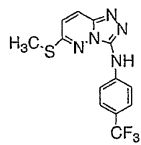
I-55



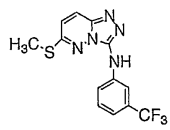
I-56



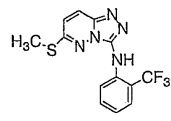
I-57



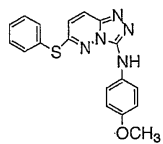
I-58



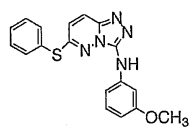
I-59



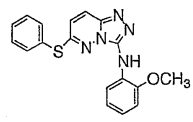
I-60



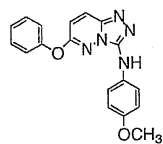
I-61



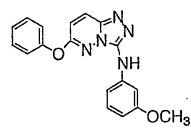
I-62



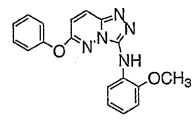
I-63



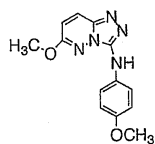
I-64



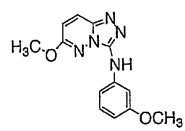
I-65



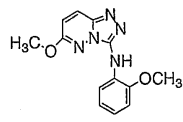
I-66



I-67

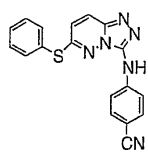


I-68

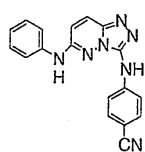


I-69

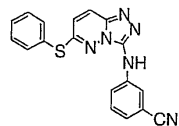
[0162]



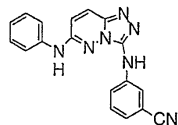
I-70



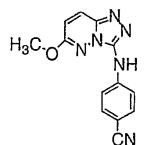
I-71



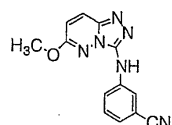
I-72



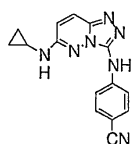
I-73



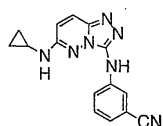
I-74



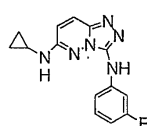
I-75



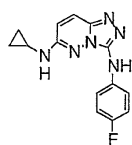
I-76



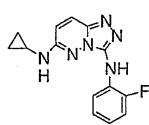
I-77



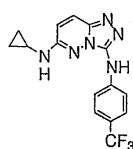
I-78



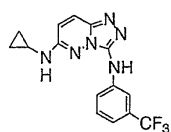
I-79



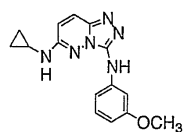
I-80



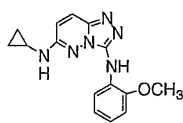
I-81



I-82

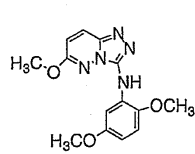


I-83

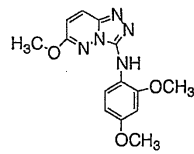


I-84

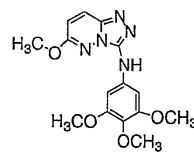
[0163]



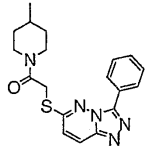
I-85



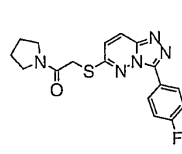
I-86



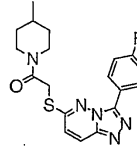
I-87



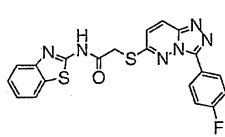
I-88



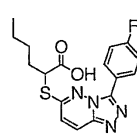
I-89



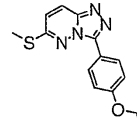
I-90



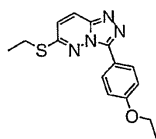
I-91



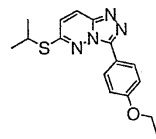
I-92



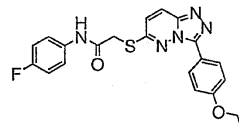
I-93



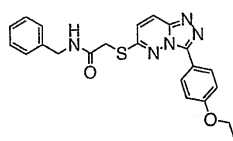
I-94



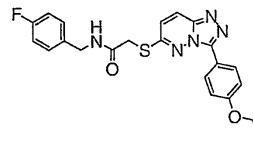
I-95



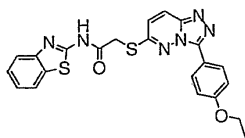
I-96



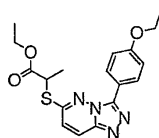
I-97



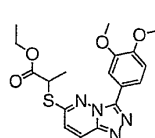
I-98



I-99



I-100

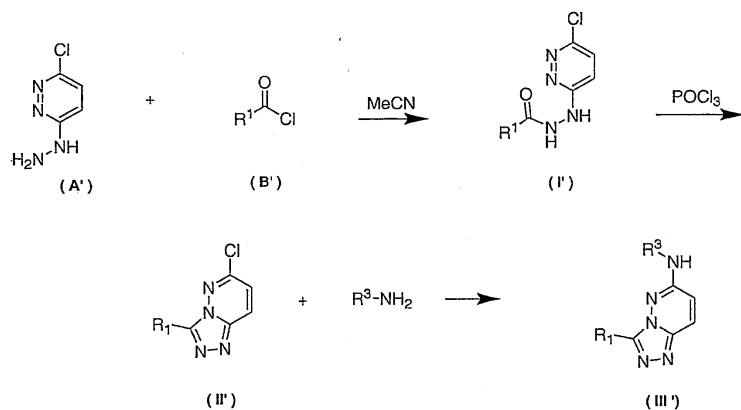


I-101

4. 일반적인 합성 방법론:

본 발명의 화합물들은 아래 일반 반응식 및 그에 따른 제조 실시예들에 의해 예시된 바와 같이, 유사한 화합물들에 대해 당업계의 숙련자들에게 공지된 방법들에 의해 일반적으로 제조될 수 있다.

반응식 1



[0169]

[0170]

삭제

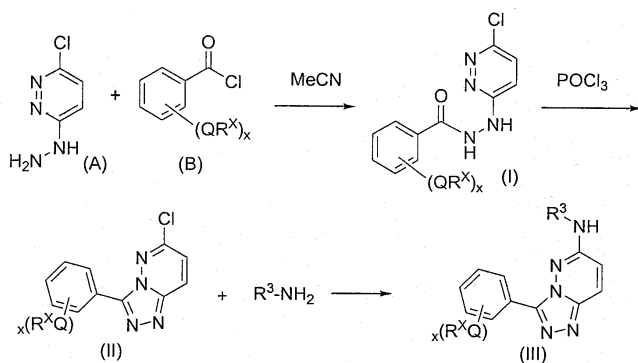
[0171]

상기 반응식 1은 화학식 III'의 화합물들의 일반적 제조 방법을 보여준다. 예를 들면, 본 발명의 화합물들은 출발 물질(A)을 POCl₃와 반응시킴으로써 염화물(II')을 생성함으로써 제조될 수 있다. (II')와 적절한 아민과의 반응은 화학식 III'의 목적하는 화합물들을 생성한다.

[0172]

아래 반응식 2는 R²가 페닐인 특정한 전형적인 화합물들의 합성을 나타내고, 화합물들은 또한 상기 일반적인 공정들에 따라 제조되기도 한다.

반응식 2



[0173]

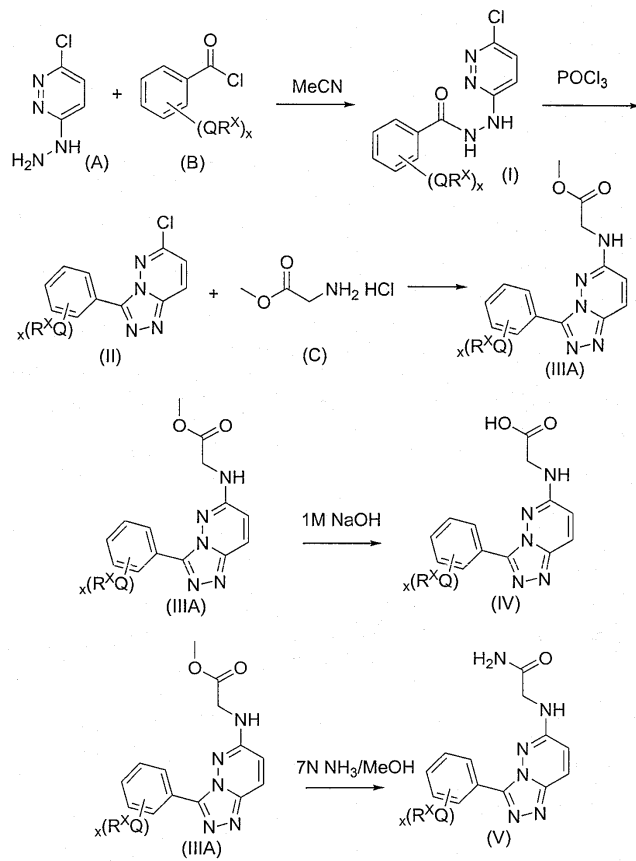
[0174]

삭제

[0175]

아래 반응식 3은 R²가 페닐이고, R¹이 NHR³이고, R³이 (CH₂)(C=O)OH인 특정한 전형적인 화합물들의 합성을 나타내고, 화합물들은 또한 상기 일반적인 공정들에 따라 제조되기도 한다.

반응식 3



[0176]

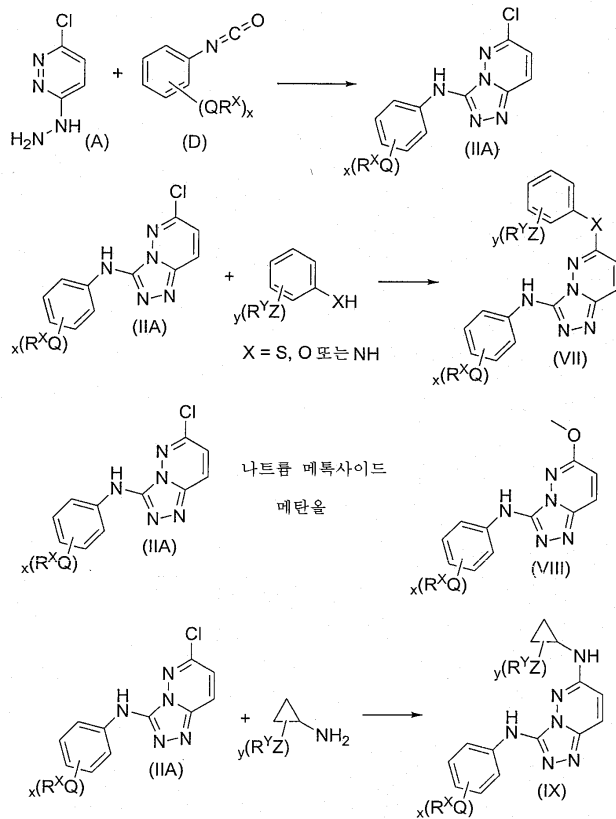
[0177]

삭제

[0178]

아래 반응식 4는 R²가 (T)_nAr¹이고, n이 1이고, T가 NH이고, Ar¹이 임의로 치환된 페닐인 특정한 전형적인 화합물들의 합성을 나타내고, 화합물들은 또한 상기 일반적인 공정들에 따라 제조되기도 한다.

반응식 4



[0179]

[0180]

삭제

[0181]

특정한 전형적인 양태를 본원에 나타내고 상기하였지만, 본 발명의 화합물들은 적절한 출발 물질들을 사용하여 상기 일반적으로 기재된 방법들에 따라 제조될 수 있음을 인식해야 할 것이다.

[0182]

5. 용도, 제형 및 투여

[0183]

약제학적으로 허용되는 조성물

[0184]

상기 고찰한 바와 같이, 본 발명은 단백질 키나제들의 억제제인 화합물들을 제공하고, 따라서 본 발명의 화합물들은 증식성 질환, 심장 질환, 신경변성 질환, 정신병적 질환, 자가면역 질환, 장기 이식과 연관된 증상, 염증성 질환, 면역학적으로 매개된 질환, 바이러스성 질환, 또는 골 질환을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는 질병들, 질환들 및 증상들의 치료에 유용하다. 바람직한 양태에서, 본 화합물들은 알러지, 천식, 당뇨병, 알츠하이머병, 헌팅톤병, 파킨슨병, AIDS-연관된 치매, 근위축성 측삭 경화증(AML, 루 게릭병), 다발성 경화증(MS), 정신분열증, 심근세포 비대, 재관류/허혈(예: 발작), 대머리, 암, 간종, 심장 혈관계 질환, 예를 들면 심장 비대증, 낭포성 섬유증, 바이러스성 질환, 자가면역 질환, 아테롬성 동맥 경화증, 재협착증, 건선, 염증, 고혈압, 협심증, 뇌혈관 수축, 말초 순환계 질환, 조산, 동맥 경화증, 혈관 경련(뇌혈관 경련, 관상 혈관 경련), 망막증, 발기 부전(ED), AIDS, 골다공증, 크론병 및 대장염, 신경 돌기 성장, 및 레이노병의 치료에 유용하다. 바람직한 양태에서, 질병, 증상 또는 질환은 아테롬성 동맥 경화증, 고혈압, 발기 부전(ED), 재관류/허혈(예: 발작) 또는 혈관 경련(뇌혈관 경련 및 관상 혈관 경련)이다.

[0185]

따라서, 본 발명의 다른 국면에서, 약제학적으로 허용되는 조성물들이 제공되고, 여기서 이들 조성물들은 본원에 개시된 바의 임의의 화합물들을 포함하고, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비이클을 포함한다. 특정 양태에서, 이들 조성물들은 임의로 1개 이상의 부가적인 치료제들을 추가로 포함한다.

[0186]

또한, 본 발명의 특정 화합물들이 치료를 위해 유리된 형태로 존재할 수 있거나, 또는 적절한 경우 약제학적으로 허용되는 이의 유도체로서 존재할 수 있음을 인식해야 한다. 본 발명에 따라, 약제학적으로 허용되는 유도

체는 약제학적으로 허용되는 전구약물들, 염들, 에스테르들, 그러한 에스테르들의 염들 또는 환자에게 투여됨에 따라 달리 본원에 기재된 바의 화합물 또는 이의 대사산물 또는 잔류물을 직간접적으로 제공할 수 있는 임의의 다른 부가물 또는 유도체를 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다.

[0187] 본원에 사용된 바의 "약제학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 건전한 의료적 판단의 범위 내에서, 부적절한 독성, 자극, 알러지 반응 등 없이 사람들 및 하등 동물들의 조직과 접촉 중에 사용하기 적절하고, 상당한 이익/위험 비율에 비례하는 염들을 의미한다. "약제학적으로 허용되는 염"은 수혜자에게 투여함에 따라 본 발명의 화합물 또는 이의 염체에 의한 활성 대사산물 또는 잔류물을 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 무독성 염 또는 에스테르의 염을 의미한다. 본원에 사용된 바의 "이의 염체에 의한 활성 대사산물 또는 잔류물"은 이의 대사산물 또는 잔류물이 PIM-1, CDK-2, SRC, 또는 GSK-3의 억제제이기도 함을 의미한다.

[0188] 약제학적으로 허용되는 염들은 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들면, S.M. Berge 등은 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19에 약제학적으로 허용되는 염들을 상세히 기재하고 있고, 이를 참고 문헌으로 본원에 인용한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염들은 적절한 무기 및 유기산들 및 염기들로부터 유도된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 무독성 산부가 염들의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산 등의 무기산들에 의해 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산, 또는 말레산 등의 유기산에 의해 또는 이온 교환과 같이 당업계에 사용되는 기타 방법들을 사용함으로써 형성된 아미노 그룹의 염들이다. 다른 약제학적으로 허용되는 염들은 아디프산염, 알긴산염, 아스코르브산염, 아스파르트산염, 벤젠술폰산염, 벤조산염, 중황산염, 붕산염, 부티르산염, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트르산염, 사이클로펜탄 프로피온산염, 디글루콘산염, 도데실황산염, 에탄술폰산염, 포름산염, 푸마르산염, 글루코헵톤산염, 글리세로인산염, 글루콘산염, 헤미황산염, 헵탄산염, 헥산산염, 요오드화수소, 2-하이드록시-에탄술폰산염, 락토비온산염, 젖산, 라우르산염, 라우릴 황산염, 말산염, 말레산염, 말론산염, 메탄술폰산염, 2-나프탈렌술폰산염, 니코틴산염, 질산염, 올레산염, 옥살산염, 팔미트산염, 파모에이트, 펙틴산염, 과황산염, 3-페닐프로피온산염, 인산염, 피크레이트, 피발레이트, 프로피온산염, 스테아르산염, 숙신산염, 황산염, 타르타르산염, 티오시안산염, p-톨루엔술폰산염, 운데칸산염, 발레르산염 등을 포함한다. 적절한 염기들로부터 유도된 염들은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염들을 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 개시된 화합물들의 임의의 염기성 질소-함유 그룹들의 4급화를 포함한다. 수용성 또는 지용성 또는 물 또는 오일 분산성 제품들은 이러한 4급화에 의해 얻어질 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염들은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염들은 적절할 때 할로젠화물, 수산화물, 카복실산염, 황산염, 인산염, 질산염, 저급 알킬 술폰산염 및 아릴 술폰산염 등의 카운터 이온들을 사용하여 형성된 무독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온들을 포함한다.

[0189] 상기한 바와 같이, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 부가적으로 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비이클을 포함하고, 본원에 사용된 바의 이것은 임의의 모든 용매들, 희석제들 또는 기타 액체 비이클, 분산 또는 현탁 보조제들, 표면 활성제들, 등장성제들, 증점제 또는 유화제들, 방부제들, 고체 결합제들, 윤활제 등을 포함하고, 이는 목적하는 특정 복용량 형태에 적합하다. Remington's Pharmaceutical Sciences, 제16판, E.W. Martin(1980, 펜실베이니아주, 이스턴 소재 Mack Publishing Co.)는 약제학적으로 허용되는 조성물들의 제형화에 에 사용된 여러 가지 담체들 및 그의 제조를 위해 공지된 기술들을 개시한다. 임의의 종래 담체 매질이 본 발명의 화합물들과 상용성이 아닌 것, 예를 들면, 바람직하지 못한 생물학적 효과를 생성하거나 또는 그렇지 않으면 약제학적으로 허용되는 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호 작용하는 것을 제외하고는, 그의 용도는 본 발명의 범위에 속할 것으로 예상된다. 약제학적으로 허용되는 담체들로서 작용할 수 있는 물질들의 일부 예들은 제형자의 판단에 따라 조성물 내에 존재할 수도 있는 이온 교환 물질, 알루미늄, 스테아르산 알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질들, 예를 들면 사람 혈청 알부민, 완충 물질들, 예를 들면 인산염들, 글리신, 소르브산 또는 소르브산 칼륨, 포화 식물성 지방산들의 부분 글리세리드 혼합물들, 물, 염들 또는 전해질들, 예를 들면 황산 프로타민, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 인산수소, 염화나트륨, 아연 염들, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트들, 왁스들, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 울 팻, 당류, 예를 들면 락토스, 글루코스 및 슈크로스; 전분들, 예를 들면 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체들, 예를 들면 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제들, 예를 들면 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일들, 예를 들면 땅콩 오일, 면실유; 잇꽃유; 참기름; 올리브 오일; 옥수수 기름 및 대두 오일; 글리콜, 예를 들면 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예를 들면 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한

천; 완충제들, 예를 들면 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원 없는 물; 등장성 염수; 링거 용액; 에틸 알콜, 및 인산염 완충 용액 뿐만 아니라 기타 무독성의 상용성 윤활제들, 예를 들면 나트륨 라우릴 설페이트 및 스테아르산 마그네슘, 뿐만 아니라 착색제들, 이형제들, 코팅제들, 감미제, 풍미제 및 향료, 방부제들 및 항산화제들을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다.

[0190] 화합물들 및 약제학적으로 허용되는 조성물들의 용도

[0191] 또 다른 국면에서, 증식성 질환, 심장 질환, 신경변성 질환, 정신병적 질환, 자가면역 질환, 장기 이식과 연관된 증상, 염증성 질환, 면역학적으로 매개된 질환, 바이러스성 질환, 또는 골 질환을 치료하거나 또는 이의 중증도를 완화시키는 방법은 그의 치료를 요하는 환자에게 유효량의 화합물 또는 이 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 특정 양태에서, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물의 "유효량"은 증식성 질환, 심장 질환, 신경변성 질환, 정신병적 질환, 자가면역 질환, 장기 이식과 연관된 증상, 염증성 질환, 면역학적으로 매개된 질환, 바이러스성 질환, 또는 골 질환을 치료하거나 또는 이의 중증도를 완화시키는데 효과적인 양이다. 본 발명의 방법에 따라 화합물들 및 조성물들은 증식성 질환, 심장 질환, 신경변성 질환, 자가면역 질환, 장기 이식과 연관된 증상, 염증성 질환, 면역학적으로 매개된 질환, 바이러스성 질환, 또는 골 질환을 치료하거나 또는 이의 중증도를 완화시키는데 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 필요한 정확한 양은 종, 나이, 및 피검자의 일반적인 증상, 감염의 중증도, 특정 작용제, 그의 투여 형태 등에 좌우되어 피검자마다 다양할 것이다. 본 발명의 화합물들은 용이한 투여를 위한 복용량 단위 형태 및 복용량의 균일성으로 제형화되는 것이 바람직하다. 본원에 사용된 바의 "복용량 단위 형태"라는 표현은 치료할 환자에 적절한 작용제의 물리적으로 이산적인 단위를 의미한다. 그러나, 본 발명의 화합물들 및 조성물들의 전체적인 매일의 복용량은 건전한 의료적 판단의 범위 내에서 참여한 내과 의사가 결정할 것이다. 임의의 특별한 환자 또는 유기체에 대한 특수한 효과적인 복용 수준은 치료되는 질환 및 질환의 중증도; 사용된 특수 화합물의 활성; 사용된 특수 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별 및 섭생; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용된 특수 화합물의 배설율; 치료 기간; 사용된 특수 화합물과 조합되거나 또는 부합되게 사용된 약물들 및 의료 업계에 잘 공지된 유사한 인자들을 포함하는 다양한 인자들에 의존할 것이다. 본원에 사용된 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.

[0192] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 사람들 및 기타 동물들에게 치료되는 감염의 중증도에 따라, 경구로, 직장으로, 비경구적으로, 낭내로, 질내로, 복강내로, 국소적으로(분말제, 연고제 또는 드롭제들에 의해), 볼 내로, 경구 또는 비내 분무제로서 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물들은 목적하는 치료 효과를 얻기 위해 1일당 환자 체중으로 약 0.01mg/kg 내지 약 50mg/kg, 바람직하게는 약 1mg/kg 내지 약 25mg/kg의 복용량 수준으로 1일 1회 이상 경구로 또는 비경구로 투여될 수 있다.

[0193] 경구 투여를 위한 액체 복용량 형태는 약제학적으로 허용되는 에멀전제, 마이크로에멀전제, 용액제, 현탁액제, 시럽 및 엘릭시르제를 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다. 활성 화합물들 외에, 액체 복용량 형태들은 당 업계에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제들, 예를 들면 물 또는 기타 용매들, 가용제들 및 유화제들, 예를 들면 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일들(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수 기름, 배아유, 올리브 오일, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로프로필 알콜, 폴리에틸렌 글리콜들 및 소르비탄의 지방산 에스테르들 및 이들의 혼합물들을 포함할 수 있다. 불활성 희석제들 외에, 경구 조성물들은 보조제들, 예를 들면 습윤제들, 유화제 및 현탁화제들, 감미제, 풍미제 및 향료를 포함할 수도 있다.

[0194] 주사할 수 있는 제제, 예를 들면 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액제들이 적절한 분산제 또는 습윤제 또는 현탁화제들을 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 예를 들면 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액제, 현탁액제 또는 에멀전제일 수도 있다. 허용되는 비이클들 및 용매들 중에서 사용될 수 있는 것은 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균 고정 오일들이 용매 또는 현탁 매질로서 종래 이래 사용된다. 이러한 목적으로 합성 모노- 또는 디글리세리드들을 포함하는 임의의 혼합 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산 등의 지방산들이 주사용 제형들의 제조에 사용된다.

[0195] 주사용 제형들은 예를 들면 세균-보존 필터를 통한 여과에 의해서 또는 사용 전에 멸균수 또는 기타 멸균 주사가 가능한 매질에 용해될 수 있거나 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물들의 형태로 멸균제들을 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

- [0196] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 서행시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 불량한 수용성을 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액상 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이어서, 이 화합물의 흡수율은 그의 해리율에 의존하고, 이는 다시 결정 크기 및 결정질 형태에 의존할 수 있다. 대안으로, 비경구적으로 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 유상 비이클 내에 화합물을 용해시키거나 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사용 데포 형태들은 폴리락티드-폴리글리콜리드 등의 생분해성 중합체들 중에 화합물의 마이크로인캡슐 매트릭스들을 형성함으로써 제조된다. 중합체에 대한 화합물의 비율 및 사용된 특정 중합체의 특성에 좌우되어, 화합물 방출 속도가 조절될 수 있다. 다른 생분해성 중합체들의 예들은 폴리(오르토에스테르들) 및 폴리(무수물들)를 포함한다. 데포 주사용 제형들은 신체 조직들과 상용성인 리포솜들 또는 마이크로에멀전들 중에서 화합물을 포집함으로써 제조되기도 한다.
- [0197] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물들은 본 발명의 화합물들을 적절한 무자극성 부형제들 또는 담체들, 예를 들면 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 주변 온도에서 고체이지만 체온에서 액체이고, 따라서 직장 또는 질강 내에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 좌제용 왁스와 혼합시킴으로써 제조될 수 있는 좌제들인 것이 바람직하다.
- [0198] 경구 투여를 위한 고체 복용량 형태들은 캡슐제, 정제, 필제, 분말제 및 과립제들을 포함한다. 그러한 고체 복용량 형태들에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들면 시트르산 나트륨 또는 인산이칼슘 및(또는) a) 충전제들 또는 증량제들, 예를 들면 전분들, 락토스, 슈크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제들, 예를 들면 카복시메틸셀룰로스, 알긴산염들, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 슈크로스 및 아카시아, c) 보습제, 예를 들면 글리세롤, d) 봉해제들, 예를 들면 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산나트륨, e) 용액 지연제, 예를 들면 파라핀, f) 흡수 가속제, 예를 들면 4급 암모늄 화합물들, g) 습윤제, 예를 들면 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제들, 예를 들면 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제들, 예를 들면 활석, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물들과 혼합된다. 캡슐제들, 정제들 및 필제들의 경우에, 복용량 형태는 완충제들을 포함할 수도 있다.
- [0199] 유사한 유형의 고체 조성물들은 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등의 부형제들을 사용하여 연결 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐제들 중의 충전제들로서 사용될 수도 있다. 정제들, 당의정들, 캡슐제들, 필제들 및 과립제들의 고체 복용량 형태들은 코팅제들 및 장용 코팅과 같은 쉘들 및 약제학적 제형 업계에 잘 공지된 기타 코팅제들과 함께 제조될 수 있다. 이들 형태는 임의로 불투명화제들을 포함할 수 있고, 이들이 활성 성분(들) 만을 방출하거나, 또는 우선적으로 장관내 특정 부분 중에서, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성물로 이루어질 수도 있다. 사용될 수 있는 내장된 조성물들의 예들은 중합체성 물질들 및 왁스들을 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물들은 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜들 등의 부형제들을 사용하여 연결 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐들 중의 충전제들로서 사용될 수도 있다.
- [0200] 활성 화합물들은 상기한 바와 같이 1개 이상의 부형제들과 마이크로-인캡슐화된 형태로 존재할 수도 있다. 정제들, 당의정들, 캡슐제들, 필제들 및 과립제들의 고체 복용량 형태들은 코팅제들 및 장용 코팅과 같은 쉘들, 방출 조절 코팅 및 약제학적 제형 업계에 잘 공지된 기타 코팅제들과 함께 제조될 수 있다. 그러한 고체 복용량 형태들에서, 활성 화합물은 슈크로스, 락토스 또는 전분과 같은 적어도 하나의 희석제와 혼합될 수 있다. 그러한 복용량 형태들은 통상적으로 실시되는 바와 같이, 불활성 희석제들 이외의 추가의 물질들, 예를 들면 정제 윤활제들 및 기타 정제 보조제들, 예를 들면 스테아르산 마그네슘 및 마이크로결정질 셀룰로스를 포함할 수도 있다. 캡슐제들, 정제들 및 필제들의 경우에, 복용량 형태들은 완충제들을 포함할 수도 있다. 이들은 임의로 불투명화제들을 포함할 수 있고, 이들이 활성 성분(들) 만을 방출하거나, 또는 우선적으로 장관내 특정 부분 중에서, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성물로 이루어질 수도 있다. 사용될 수 있는 내장된 조성물들의 예들은 중합체성 물질들 및 왁스들을 포함한다.
- [0201] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 복용량 형태들은 연고제, 페이스트제, 크림제, 로션제, 젤제, 분말제, 용액제들, 분무제들, 흡입제들 또는 패치들을 포함한다. 이 활성 화합물은 멸균 조건하에서 요구되는 바의 약제학적으로 허용되는 담체 및 임의의 필요한 방부제 또는 완충액제와 혼합된다. 안과용 제형, 귀용 드롭제 및 눈용 드롭제들 역시 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 예상된다. 추가로, 본 발명은 신체로의 화합물의 전달을 조절하는 부가된 장점을 갖는 경피 패치들의 사용을 예상한다. 그러한 복용량 형태들은 적절한 매질 중에 화합물을 용해시키거나 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 증진제들은 피부를 가로질러 화합물의 플럭스를 증가시키기 위해 사용될 수도 있다. 그 속도는 속도 조절 멤브레인을 제공하거나 또는 중합체

매트릭스 또는 겔 중에 화합물을 분산시킴으로써 조절될 수 있다.

- [0202] 일반적으로 상기한 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 단백질 키나제의 억제제로서 유용하다. 한 양태에서, 본 발명의 화합물들 및 조성물들은 PIM-1, CDK-2, SRC 또는 GSK-3 중의 1개 이상의 억제제들이고, 따라서 임의의 특정 이론에 얽매일 필요 없이, 그 화합물들 및 조성물들은 PIM-1, CDK-2, SRC 또는 GSK-3 중의 1개 이상의 활성화가 질병, 증상 또는 질환과 연루된 경우에 질병, 증상, 또는 질환을 치료하거나 또는 이의 중증도를 완화시키는데 특히 유용하다. PIM-1, CDK-2, SRC 또는 GSK-3의 활성화가 특정 질병, 증상 또는 질환에 연루될 때, 그 질환, 증상 또는 질환은 "PIM-1, CDK-2, SRC 또는 GSK-3-매개된 질환" 또는 질환 증상이라 칭해질 수도 있다. 따라서, 다른 국면에서, 본 발명은 PIM-1, CDK-2, SRC 또는 GSK-3 중의 1개 이상의 활성화가 질환 상태에 연루된 경우의 질병, 증상, 또는 질환을 치료하거나 또는 이의 중증도를 완화시키는 방법을 제공한다.
- [0203] PIM-1, CDK-2, SRC 또는 GSK-3의 억제제로서 본 발명에 이용된 화합물의 활성화는 시험관 내에서, 생체 내에서 또는 세포주 내에서 분석될 수 있다. 시험관 내 분석은 인산화 활성화 또는 활성화된 PIM-1, CDK-2, SRC 또는 GSK-3의 ATPase 활성의 억제를 결정하는 분석들을 포함한다. 대안의 시험관 내 분석들은 억제제가 PIM-1, CDK-2, SRC 또는 GSK-3에 결합하는 능력을 정량화시킨다. 억제제 결합은 결합 전에 억제제를 방사선 표지하고, 억제제/PIM-1, CDK-2, SRC 또는 GSK-3 복합체를 단리시키고, 방사선 표지 결합량을 결정함으로써 측정될 수 있다. 대안으로, 억제제 결합은 새로운 억제제들이 공지된 방사선 리간드들에 결합된 PIM-1, CDK-2, SRC 또는 GSK-3와 함께 인큐베이션되는 경우의 경쟁 실험을 진행함으로써 결정될 수 있다.
- [0204] 본원에 사용된 바의 "측정 가능하게 억제하는"이라는 용어는 상기 조성물 및 PIM-1, CDK-2, SRC 또는 GSK-3 키나제를 포함하는 시료와 상기 조성물의 부재 하에 PIM-1, CDK-2, SRC 또는 GSK-3 키나제를 포함하는 등가의 시료 사이의 PIM-1, CDK-2, SRC 또는 GSK-3 활성의 측정 가능한 변화를 의미한다.
- [0205] 본원에 사용된 바의 "PIM-매개된 질환"이라는 용어는 PIM족 키나제가 어떤 역할을 하는 것으로 공지된 임의의 질환 또는 기타 유해한 증상을 의미한다. 그러한 증상들은 제한 없이 암, 특히 림프종, 염증성 질병, 예를 들면 천식, 알러지, 및 크론병 및 면역 억제, 예를 들면 이식 거부 및 자가면역 질환을 포함한다.
- [0206] 본원에 사용된 바의 "CDK-2-매개된 질환"이라는 용어는 CDK-2가 어떤 역할을 하는 것으로 공지된 임의의 질환 또는 기타 유해한 증상을 의미한다. 따라서, 이들 화합물들은 CDK-2 키나제의 활성화에 의해 영향받는 것으로 공지된 질환들 또는 증상들을 치료하는데 유용하다. 그러한 질환들 또는 증상들은 암, 알츠하이머병, 재협착증, 혈관신생, 사구체신염, 사이토메갈로바이러스, HIV, 헤르페스, 건선, 아테롬성 동맥 경화증, 탈모증 및 자가면역 질환들, 예를 들면 류머티스성 관절염, 바이러스성 감염들, 신경변성 질환들, 흉선 세포 세포사멸과 연관된 질환들 또는 세포 주기의 탈조절, 특히 G₁으로부터 S 단계로의 진행의 탈조절로 초래되는 증식성 질환을 포함한다.
- [0207] 본원에 사용된 바의 "GSK-3-매개된 질환"이라는 용어는 GSK-3이 어떤 역할을 하는 임의의 질환 또는 기타 유해한 증상 또는 질병을 의미한다. 그러한 질환들 또는 증상들은 제한 없이 자가면역 질환들, 염증성 질환들, 대사성, 신경학적 및 신경변성 질환들(예: 알츠하이머병, 헌팅턴병, 파킨슨병 및 기저핵 운동 질환들, 무도병, 근긴장 이상, 윌슨병, 픽병, 전두엽 퇴행, 진행성 핵상 마비(PSP), 크루즈펠트-제이콥병, 토피솔로지(taupathology) 및 피질-기저핵 변성(CBD)), 정신병적 질환(예: 정신 분열증, AIDS-연관된 치매, 우울증, 양극성 질환 및 불안증), 심혈관 질환, 알러지, 천식, 당뇨병, 근위축성 측삭 경화증(AML, 루 게릭병), 다발성 경화증(MS), 심근세포 비대, 재관류/허혈, 발작 및 대머리를 포함한다.
- [0208] 본원에 사용된 바의 "Src-매개된 질환"이라는 용어는 Src 키나제가 어떤 역할을 하는 임의의 질환 또는 기타 유해한 증상을 의미한다. 그러한 질환들 또는 증상들은 제한 없이 암, 예를 들면 결장, 유방, 간 및 췌장암, 자가면역 질환들, 예를 들면 이식 거부, 알러지, 류머티스성 관절염, 백혈병, 골 리모델링 질환, 예를 들면 골다공증 및 바이러스성 질병, 예를 들면 B형 간염을 포함한다.
- [0209] 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 글리코젠 합성을 증진시키고(시키거나) 혈당 수준을 저하시킬 필요가 있는 환자에서, 글리코젠 합성 증진 및/또는 혈당 수준 감소 방법에 관한 것이다. 이 방법은 특히 당뇨병 환자들에게 유용하다.
- [0210] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 과인산화된 Tau 단백질의 생산의 억제를 요하는 환자에서, 과인산화된 Tau 단백질의 생산 억제 방법에 관한 것이다. 이 방법은 특히 알츠하이머병의 진행을 중지시키거나 또는 서행시키는데 유용하다.

- [0211] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, β -카테닌의 인산화의 억제에 요하는 환자에서, β -카테닌의 인산화 억제 방법에 관한 것이다. 이 방법은 특히 정신 분열증에 유용하다.
- [0212] 대안의 양태에서, 추가의 치료제를 함유하지 않는 조성물들을 이용하는 본 발명의 방법들은 추가의 치료제를 상기 환자에게 개별적으로 투여하는 추가의 단계를 포함한다. 이들 추가의 치료제들이 개별적으로 투여될 때, 이들 치료제는 본 발명의 조성물들의 투여 전에, 또는 그와 순차로 또는 그 후에 환자에게 투여될 수 있다.
- [0213] 본 발명의 화합물들 및 약제학적으로 허용되는 조성물들은 배합 요법들에 사용될 수 있고, 즉 이 화합물들 및 약제학적으로 허용되는 조성물들이 1개 이상의 목적하는 치료법 또는 의료 절차들과 동시에, 또는 그 전에, 또는 그에 후속하여 투여될 수 있음을 인식할 것이다. 배합 양생법에 사용할 요법들(치료법들 또는 절차들)의 특정 조합은 목적하는 치료법들 및(또는) 절차들의 상용성 및 달성될 목적하는 치료 효과를 고려할 것이다. 사용된 요법들은 동일한 질환(예를 들면, 본 발명의 화합물이 동일한 질환을 치료하기 위해 사용된 다른 작용제와 동시에 투여될 수 있다)에 대한 목적 효과를 달성할 수 있거나, 또는 이들은 상이한 효과들(예: 임의의 부작용들의 제어)을 달성할 수 있음을 인식할 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 특정 질환 또는 증상을 치료하거나 또는 예방하기 위해 통상적으로 투여되는 추가의 치료제들은 "치료 중인 질환 또는 증상에 대해 적절한" 것으로 공지되어 있다.
- [0214] 예를 들면, 화학요법제 또는 기타 항-증식제들이 증식성 질환들 및 암을 치료하기 위해 본 발명의 화합물들과 배합될 수 있다. 공지된 화학요법제들의 예들이 포함되지만, 제한되지 않는다. 예를 들면, 본 발명의 항암제와 배합되어 사용될 수 있는 기타 요법제 또는 항암제들은 수술, 방사선 요법(몇몇 예에서, 감마선, 뉴트론 빔 방사선 요법, 전자빔 방사선 요법, 양성자 요법, 근접치료 및 전선 방사선 활성 동위 원소 등), 내분비 요법, 생물학적 반응 변형기들(인터페론들, 인터류킨들 및 종양 괴사 인자(TNF) 등), 온열요법 및 저온 요법, 임의의 부작용을 감소시키는 작용제(예: 항구토제), 및 기타 승인된 화학요법 약물들, 예를 들면 알킬화 약물들(메탈로레타민, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 멜팔란, 이포스파미드), 항대사산물들(메토트렉세이트), 퓨린 길항제들 및 피리미딘 길항제들(6-머캅토프린, 5-플루오로우라실, 시타라빈, 겐시타빈), 스펜들 포이즌들(빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 파클리탁셀), 포도필로톡신들(에토포시드, 아이리노테칸, 토포테칸), 항생제들(독소루비신, 블레오마이신, 미토마이신), 니트로소우레아들(카르무스틴, 로무스틴), 무기이온들(시스플라틴, 카르보플라틴), 효소들(아스파라기나제), 및 호르몬들(타목시펜, 류프랄라이드, 플루타미드 및 메게스트롤), Gleevec[™], 아드리아마이신, 텍사메타손 및 사이클로포스파미드를 포함한다. 업데이트된 암 치료법의 보다 포괄적인 고찰을 위해, <http://www.nci.nih.gov/>, <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>에서 FDA 승인된 종양학 약물들의 리스트 및 The Merck Manual, 제17판, 1999를 참조하며, 이들의 전체 내용을 참고 문헌으로서 인용한다.
- [0215] 본 발명의 억제제들이 함께 배합될 수도 있는 작용제들의 다른 예들은 제한 없이 알츠하이머병의 치료제, 예를 들면 Aricept[®] 및 Exelon[®]; 파킨슨병의 치료제, 예를 들면 L-DOPA/카르비도파, 엔타카폰, 로핀롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 퍼골리드, 트리헥세펜달, 및 아만타딘; 다발성 경화증(MS) 치료제들, 예를 들면 베타 인터페론(예: Avonex[®] 및 Rebif[®]), Copaxone[®], 및 미톡산트론; 천식 치료제, 예를 들면 알부테롤 및 Singulair[®]; 정신 분열증 치료제들, 예를 들면 지프렉사, 리스페르달, 세로쿠엘 및 할로페리돌; 소염제, 예를 들면 코르티코스테로이드들, TNF 봉쇄제들, IL-1 RA, 아자티오프린, 사이클로포스파미드 및 설파살라진; 면역 조절 및 면역 억제제들, 예를 들면 사이클로스포린, 타크롤리머스, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 인터페론들, 코르티코스테로이드들, 사이클로포스파미드, 아자티오프린 및 설파살라진; 신경 영양 인자, 예를 들면 아세틸콜린에스테라제 억제제들, MAO 억제제들, 인터페론들, 항-경련제들, 이온 채널 봉쇄제들, 킬루줄, 및 항파킨슨병제; 심혈관 질환 치료제, 예를 들면 β -봉쇄제들, ACE 억제제들, 이뇨제들, 질산염들, 칼슘 채널 봉쇄제들 및 스타틴들; 간 질환 치료제들, 예를 들면 코르티코스테로이드들, 콜레스티라민, 인터페론들 및 항-바이러스제; 혈액 질환 치료제, 예를 들면 코르티코스테로이드들, 항-백혈병제, 및 성장 인자들; 및 면역 결핍 질환 치료제, 예를 들면 감마 글로불린을 포함한다.
- [0216] 본 발명의 조성물들 중에 존재하는 추가의 치료제의 양은 유일한 활성제로서 그 치료제를 포함하는 조성물 중에서 통상적으로 투여될 수 있는 양 이하일 것이다. 바람직하게는, 현재 개시된 조성물들 중의 추가의 치료제의 양은 단지 치료 활성제로서 그 치료제를 포함하는 조성물 중에 통상적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100% 범위에 있을 것이다.

- [0217] 본 발명의 화합물들 또는 그의 약제학적으로 허용되는 조성물들은 이식 가능한 의료 장치들, 예를 들면 보철, 인공 밸브들, 혈관 그래프트들, 스텐트들 및 카테테르들을 피복하기 위해 조성물들 내로 혼입될 수도 있다. 따라서, 본 발명은 다른 국면에서 일반적으로 상기한 바와 같이 본 발명의 화합물, 및 본원에 기재된 부류들 및 아류들에서 상기 이식 가능한 장치를 피복하기 적절한 담체를 포함하는 이식 가능한 장치를 피복하기 위한 조성물들을 포함한다. 또 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로 상기한 바와 같이 본 발명의 화합물, 및 본원에 기재된 부류 및 아류들에서 상기 이식 가능한 장치를 피복하기 적절한 담체를 포함하는 조성물로 피복된 이식 가능한 장치를 포함한다.
- [0218] 예를 들면, 혈관 스텐트들은 재협착(손상후 혈관 벽이 재-협소화됨)을 극복하기 위해 사용되고 있다. 그러나, 스텐트들 또는 기타 이식 가능한 장치들을 사용하는 환자들은 응혈 형성 또는 혈소판 활성화의 위험에 처한다. 이들 원치 않는 효과들은 키나제 억제제를 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물로 장치를 미리-피복함으로써 방지 또는 완화될 수 있다. 적절한 피복제들 및 피복된 이식 가능한 장치들의 일반적인 제법은 미국 특허 제 6,099,562호; 제5,886,026호 및 제5,304,121호에 개시되어 있다. 피복제들은 전형적으로 생체 적합성 중합체성 물질들, 예를 들면 하이드로겔 중합체, 폴리메틸디실록산, 폴리카프롤락톤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트 및 이들의 혼합물들이다. 이 피복제들은 임의로 조성물 중에 제어된 방출 특성을 부여하기 위해 플루오로실리콘, 다당류, 폴리에틸렌 글리콜, 포스포리피드 또는 이들의 배합물들의 적절한 담코트에 의해 추가로 커버될 수 있다.
- [0219] 본 발명의 다른 국면은 생물학적 시료 또는 환자에서 PIM-1, CDK-2, SRC 또는 GSK-3 활성을 억제하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 화학식 I의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하거나 또는 상기 생물학적 시료를 이들과 접촉시키는 것을 포함한다. 본원에 사용된 바의 "생물학적 시료"라는 용어는 제한 없이 세포 배양물들 또는 이들의 추출물들; 포유 동물로부터 얻어진 생체 조직 검사된 물질 또는 이들의 추출물들; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물 또는 기타 체액들 또는 이들의 추출물들을 포함한다.
- [0220] 생물학적 시료에서 PIM-1, CDK-2, SRC 또는 GSK-3 키나제 활성의 억제는 당업계의 숙련자들에게 공지된 각종 목적들에 유용하다. 그러한 목적의 예들은 혈액 수혈, 장기-이식, 생물학적 표본 저장 및 생물학적 분석들을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다.
- [0221] 본원에 개시된 본 발명이 보다 완전히 이해될 수 있도록, 다음 양태가 설명된다. 이들 양태는 단지 예시 목적으로 제공된 것으로 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

실시예

- [0222] 실시예 1: 본 발명의 전형적인 화합물들의 합성:
- [0223] 반응식 2에 일반적으로 나타낸 바의 특정한 전형적인 화합물들은 이어지는 일반적인 공정에 따라 제조되었다:
- [0224] 출발 물질(A)를 MeCN중의 0.5M 용액에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. HPLC 및 질량 분석법으로 화합물(I)의 형성을 확인하였다. 동일한 용액에, 옥시염화인을 이미 존재하는 아세트니트릴에 대한 부피와 동일한 양으로 부가하였다. 반응은 80℃에서 철야 진행시켰다. 반응을 완료함에 따라, 혼합물을 얼음 위에 붓고, 1시간 동안 교반시켰다. 수성 후처리에 이어, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켰다. 조 물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.
- [0225] 화합물(II) 40-400mg을 사이클로알킬아민 0.5 내지 1.0mL에 용해시키고, 70℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축 건조시키고, 역상 분취 HPLC로 정제하였다.
- [0226] 반응식 3에 일반적으로 나타낸 바의 특정한 전형적인 화합물들은 다음 일반 절차에 따라 제조하였다:
- [0227] 출발 물질(A)를 MeCN중의 0.5M 용액에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. HPLC 및 질량 분석법으로 화합물(I)의 형성을 확인하였다. 동일한 용액에, 옥시염화인을 이미 존재하는 아세트니트릴에 대한 부피와 동일한 양으로 부가하였다. 반응은 80℃에서 철야 진행시켰다. 반응을 완료함에 따라, 혼합물을 얼음 위에 붓고, 1시간 동안 교반시켰다. 수성 후처리에 이어, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켰다. 조 물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.
- [0228] 화합물(II)를 THF의 1M 용액에 용해시키고, 이어서 5당량의 글리신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 및 5당량의 트리에틸아민을 부가하였다. 반응 관을 밀봉하고 130℃까지 48시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축 건조

시키고, 아세트산 에틸 및 물로 추출하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용액을 농축 건조시켰다. 생성물을 역상 분취 HPLC로 정제하였다.

[0229] 화합물(IIIA)를 1M 수성 NaOH에 용해시키고, 환류 온도까지 2시간 동안 가열하였다. 조 반응물을 농축 건조시켰다. 생성물(IV)을 역상 분취 HPLC로 정제하였다.

[0230] 화합물(IIIA)를 MeOH 중의 7N NH_3 중에 용해시키고, 환류 온도까지 4시간 동안 가열하였다. 조 반응물을 농축 건조시켰다. 생성물(V)을 역상 분취 HPLC로 정제하였다.

[0231] 반응식 4에 일반적으로 나타낸 바의 특정한 전형적인 화합물들은 다음 일반 절차에 따라 제조하였다:

[0232] 출발 물질 A 및 I는 시판되고 있으며, 중간체 IIA의 제법은 "A Mild Approach to 1,3,4-Oxadiazoles and Fused 1,2,4-Triazoles, Diazenes as Intermediates?" Janez Kosmrlj, Marijan Kocivar, Slovenko Polanc, Synlett, 7, 652(1996)에 기재되어 있다.

[0233] 일반 실험들:

[0234] 화합물(VII): 출발 물질(IIA)을 N-메틸피롤리돈 1M 용액에 용해시키고, 이어서 화합물(VI)을 부가하고 100℃에서 철야 가열하였다. 반응을 HPLC 및 MS+로 체크하여 완료시키고, 이어서 농축 건조시켰다. 생성물들을 분취 역상 HPLC로 정제하였다.

[0235] 화합물(VIII): 출발 물질(IIA)을 5당량의 나트륨 메톡사이드를 함유하는 메탄올 중에 용해시켰다. 반응물을 환류 온도까지 4시간 동안 가열하였다. 조 물질을 분취 역상 HPLC로 정제하였다.

[0236] 화합물(IX): 출발 물질(IIA)을 사이클로프로필아민 500 μ l에 용해시켰다. 관을 밀봉하고 70℃까지 4시간 동안 가열하였다. 완료됨에 따라, 반응물을 농축 건조시키고, 분취 역상 HPLC로 정제하였다.

[0237] 다음 표 2는 본 발명의 특정 화합물들에 대한 전형적인 데이터를 나타낸 것이다:

표 2

화합물 번호	MSpos	NMR
I-5	320.2	DMSO-d6: 8.80 (d, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 2.75 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.58 (m, 2H)
I-14	269.2	DMSO-d6: 8.52 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.89 (d, 2H)
I-15	252.2	MeOH-d4: 8.55 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 2.78 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.65 (m, 2H)
I-16	270.1	MeOH-d4: 8.45 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.57 (t, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.95 (s, 2H)
I-17	320.1	MeOH-d4: 7.97 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 2.50 (m, 1H), 0.65 (m, 2H), 0.46 (m, 2H)
I-18	320.2	DMSO-d6: 9.15 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 2.70 (m, 1H), 0.84 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)
I-19	270.1	DMSO-d6: 8.05 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 2.59 (m, 1H), 0.72 (m, 2H), 0.50 (m, 2H)
I-20	270.1	DMSO-d6: 8.48 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 2.70 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)
I-21	270.1	DMSO-d6: 8.62 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 2.69 (m, 1H), .085 (m, 2H), 0.57 (m, 2H)

[0238]

I-22	338.2	MeOH-d4: 7.86 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.70 (m, 2H)
I-23	287.2	DMSO-d6: 8.52 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.89 (d, 2H)
I-24	282.5	MeOH-d4: 8.50 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.64 (m, 2H)
I-25	334.2	MeOH-d4: 9.04 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)
I-26	362.4	DMSO-d6: 8.97 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.30 (m, 5H)
I-27	277.2	DMSO-d6: 8.79 (d, 2H), 8.06 (d, 3H), 7.91 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 2.70 (m, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.55 (m, 2H)
I-28	282.3	DMSO-d6: 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 0.81 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)
I-29	282.2	MeOH-d4: 8.32 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 2.70 (m, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)
I-30	337.2	DMSO-d6: 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 3.68 (m, 2H)
I-31	337.2	DMSO-d6: 8.83 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.81 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.91 (d, 2H)
I-32	337.2	DMSO-d6: 8.70 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.90 (d, 2H)

[0239]

I-33	287.2	DMSO-d6: 8.02 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.77 (d, 2H)
I-34	287.2	DMSO-d6: 8.35 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.90 (d, 2H)
I-35	338.1	DMSO-d6: 8.78 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.05 (d, 2H)
I-36	277.2	DMSO-d6: 9.13 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.81 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 2.70 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.50 (m, 2H)
I-37	294.2	DMSO-d6: 8.65 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.90 (d, 2H)
I-38	299.2	DMSO-d6: 8.40 (d, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.84 (s, 3H)
I-39	299.2	DMSO-d6: 8.08 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.87 (s, 3H)
I-40	294.2	DMSO-d6: 8.80 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.92 (d, 2H)
I-42	242	DMSO-d6: 7.60 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 6.95 (t, 2H), 6.35 (d, 1H), 6.30 (t, 1H), 3.93 (s, 3H)
I-43	319.97	DMSO-d6: 9.50 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.35 (t, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.69 (d, 1H)
I-44	304.02	DMSO-d6: 9.17 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 6.92 (t, 1H)
I-45	260.01	MeOH-d4: 7.90 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 4.1 (s, 3H)

[0240]

I-46	260	MeOH-d4: 7.90 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.70 (t, 1H), 4.1 (s, 3H)
I-47	260.01	DMSO-d6: 8.50 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.97 (s, 3H)
I-48	337.97	DMSO-d6: 9.60 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.18 (t, 2H), 6.68 (d, 1H)
I-49	337.95	DMSO-d6: 9.83 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.70 (d, 1H)
I-50	337.97	DMSO-d6: 8.44 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.27 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.94 (d, 1H)
I-51	309.99	DMSO-d6: 9.59 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.05 (s, 3H)
I-52	309.99	DMSO-d6: 9.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.10 (s, 3H)
I-53	309.98	DMSO-d6: 8.19 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.90 (s, 3H)
I-54	322.02	DMSO-d6: 9.30 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.05 (d, 1H)
I-55	322.01	DMSO-d6: 9.55 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.451 (m, 3H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.05 (d, 1H), 6.72 (t, 1H)
I-56	322.04	DMSO-d6: 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.33-7.11 (m, 6H), 7.01 (m, 1H)
I-57	388.05	DMSO-d6: 10.07 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.67 (m, 4H), 7.50 (m, 3H), 6.75 (d, 1H)

[0241]

I-58	388.04	DMSO-d6: 10.5 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 6.71 (d, 1H)
I-59	388.05	DMSO-d6: 8.17 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.14 (d, 1H)
I-60	350	DMSO-d6: 9.26 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 6.91 (d, 2H), 3.75 (s, 3H)
I-63	334.02	DMSO-d6: 9.05 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.79 (s, 3H)
I-61	349.99	DMSO-d6: 9.55 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 3.75 (s, 3H)
I-64	334.03	DMSO-d6: 9.20 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.35-7.18 (m, 6H), 7.05 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 3.75 (s, 3H)
I-62	350	DMSO-d6: 8.20 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.68-7.58 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 3.85 (s, 3H)
I-66	272.03	DMSO-d6: 8.80 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)
I-67	272.04	DMSO-d6: 9.00 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)
I-68	272.04	DMSO-d6: 8.21 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)
I-69	344.9	DMSO-d6: 10.2 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 6.75 (d, 1H)
I-70	328.04	DMSO-d6: 9.65 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.65 (d, 2H), 7.19 (t, 2H), 7.00 (m, 2H)

[0242]

I-71	344.9	DMSO-d ₆ : 10.05 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 6.75 (d, 1H)
I-72	329	DMSO-d ₆ : 9.71 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.45-7.22 (m, 7H), 7.09 (d, 1H)
I-73	267.04	DMSO-d ₆ : 9.70 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.05 (s, 3H)
I-74	267.04	DMSO-d ₆ : 9.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.05 (s, 3H)
I-75	292	DMSO-d ₆ : 9.45 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.80-7.70 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 2.80 (m, 1H), 0.70 (m, 2H), 0.50 (m, 2H)
I-76	292	DMSO-d ₆ : 9.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 2.82 (m, 1H), 0.79 (m, 2H), 0.51 (m, 2H)
I-77	285	MeOH-d ₄ : 7.89 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 2.94 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.62 (m, 2H)
I-78	285	MeOH-d ₄ : 7.81 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)
I-79	285	MeOH-d ₄ : 7.81 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 2.82 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)
I-80	335	MeOH-d ₄ : 7.85 (m, 3H), 7.66 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 2.90 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)
I-81	335	MeOH-d ₄ : 8.07 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 2.93 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.61 (m, 2H)
I-82	297	MeOH-d ₄ : 7.83 (d, 1H), 7.33-7.10 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.64 (m, 2H)

[0243]

I-83	297	MeOH-d ₄ : 7.86 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.65 (m, 2H)
I-84	302	DMSO-d ₆ : 8.15 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)
I-85	302	DMSO-d ₆ : 8.40 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)
I-86	332	DMSO-d ₆ : 8.90 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.67 (s, 3H)

[0244]

[0245]

실시예 2: PIM-1의 억제:

[0246]

화합물들은 표준 결합된 효소 분석(Fox 등(1998) Protein Sci 7, 2249)을 사용하여 PIM-1을 억제하는 이들의 능력에 대해 선별되었다. 반응들은 100mM HEPES pH 7.5, 10mM MgCl₂, 25mM NaCl, 1mM DTT, 20μg/ml BSA 및 1.5% DMSO에서 수행되었다. 이 분석에서 최종 기질 농도는 120 μM ATP(시그마 케미칼스) 및 200 μM 펩티드(어메리컨 펩티드, 캘리포니아주 서니베일)이었다. 분석은 30℃에서 50nM PIM-1로 수행되었다. 결합된 효소 시스

템의 성분들의 최종 농도들은 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 350 μ M NADH, 30 μ g/ml 피루베이트 키나제 및 10 μ g/ml 락테이트 데하이드로게나제였다.

[0247] 분석 스톱 완충액은 PIM-1, DTT, BSA 및 관심있는 시험 화합물을 제외하고는 상기 나열된 모든 시약들을 함유하도록 제조하였다. 시험 반응물 56 μ l를 384 웰 플레이트에 넣고, 이어서 시험 화합물을 함유하는 2mM DMSO 스톱 1 μ l(최종 화합물 농도 30 μ M)을 부가하였다. 플레이트를 30 $^{\circ}$ C에서 약 10분 동안 미리 인큐베이션시키고, 반응물을 DTT 및 BSA 중의 효소 10 μ l(최종 농도: 50nM PIM-1, 1mM DTT, 및 20 μ g/ml BSA)를 부가함으로써 개시하였다. 반응 속도들은 BioRad Ultramark 플레이트 판독기(허큘리스, 캘리포니아)를 사용하여 30 $^{\circ}$ C에서 5분의 판독 시간에 걸쳐 얻었다. >50% 억제율 대 DMSO를 함유하는 표준 웰(화합물 비함유)들을 나타내는 화합물들은 적가 되고, IC₅₀은 유사한 프로토콜을 사용하여 측정된다.

[0248] 본 발명의 화합물들은 상기 분석 방법들을 사용하여 PIM-1을 억제하는 것으로 나타났다. 특정 양태에서, 다음 화합물들은 PIM-1에 대해 1.0 μ M 미만의 IC₅₀ 또는 K_i 값들을 갖는 것으로 보였다: I-5, I-18, I-20, I-21, I-24, I-25, I-26 및 I-28.

[0249] 실시예 3: GSK-3의 억제:

[0250] 화합물들은 표준 결합된 효소 시스템(Fox 등(1998) Protein Sci 7, 2249)을 사용하여 GSK-3 β (AA 1-420) 활성을 억제하는 이들의 능력에 대해 선별되었다. 반응들은 100mM HEPES(pH 7.5), 10mM MgCl₂, 25mM NaCl, 300 μ M NADH, 1mM DTT, 및 1.5% DMSO를 함유하는 용액에서 수행되었다. 이 분석에서 최종 기질 농도는 20 μ M ATP(시그마 케미칼스, 미조리주 세인트 루이스) 및 300 μ M 펩티드(어메리칸 펩티드, 캘리포니아주 서니베일)이었다. 반응들은 30 $^{\circ}$ C에서 20nM GSK-3 β 로 수행되었다. 결합된 효소 시스템의 성분들의 최종 농도들은 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 300 μ M NADH, 30 μ g/ml 피루베이트 키나제 및 10 μ g/ml 락테이트 데하이드로게나제였다.

[0251] 분석 스톱 완충액은 ATP 및 관심있는 시험 화합물을 제외하고는 상기 나열된 모든 시약들을 함유하도록 제조하였다. 분석 스톱 완충액(175 μ l)을 30 $^{\circ}$ C에서 10분 동안 0.002 μ M 내지 30 μ M에 걸친 최종 농도로 관심있는 시험 화합물 5 μ l와 함께 96 웰 플레이트에서 인큐베이션시켰다. 전형적으로, 12 포인트 적가는 딸 플레이트들 중의 시험 화합물들 중 DMSO로 일련의 희석액들(10mM 화합물 스톱들)을 준비함으로써 수행되었다. 반응은 ATP 20 μ l(최종 농도 20 μ M)를 부가함으로써 개시하였다. 반응 속도들은 Molecular Devices Spectramax 플레이트 판독기(캘리포니아주 서니베일)를 사용하여 30 $^{\circ}$ C에서 10분에 걸쳐 얻었다. K_i 값들은 억제제 농도의 함수로서 속도 테이터로부터 결정되었다.

[0252] 본 발명의 화합물들은 상기 분석 방법들을 사용하여 GSK-3을 억제하는 것으로 보였다. 특정 양태에서, 다음 화합물들은 GSK-3에 대해 2.0 μ M 미만의 K_i 값들을 갖는 것으로 보였다: I-18, I-21, I-37, I-38, I-39, I-40, I-62, I-66, I-85 및 I-86.

[0253] 실시예 4: CDK-2의 억제

[0254] 화합물들은 표준 결합된 효소 분석(Fox 등(1998) Protein Sci 7, 2249)을 사용하여 CDK-2/Cyclin A를 억제하는 이들의 능력에 대해 선별되었다. 반응들은 100mM HEPES pH 7.5, 10mM MgCl₂, 25mM NaCl, 1mM DTT, 및 1.5% DMSO에서 수행되었다. 이 분석에서 최종 기질 농도는 100 μ M ATP(시그마 케미칼스) 및 100 μ M 펩티드(어메리칸 펩티드, 캘리포니아주 서니베일)이었다. 분석은 30 $^{\circ}$ C에서 25nM CDK-2/Cyclin A로 수행되었다. 결합된 효소 시스템의 성분들의 최종 농도들은 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 350 μ M NADH, 30 μ g/ml 피루베이트 키나제 및 10 μ g/ml 락테이트 데하이드로게나제였다.

[0255] 분석 스톱 완충액은 CDK-2/Cyclin A, DDT 및 관심있는 시험 화합물을 제외하고는 상기 나열된 모든 시약들을 함유하도록 제조하였다. 시험 반응물 56 μ l를 384 웰 플레이트에 넣고, 이어서 시험 화합물을 함유하는 2mM DMSO 스톱 1 μ l(최종 화합물 농도 30 μ M)을 부가하였다. 플레이트를 30 $^{\circ}$ C에서 약 10분 동안 미리 인큐베이션시키고, 반응을 효소 10 μ l(최종 농도: 25nM)를 부가함으로써 개시하였다. 반응 속도들은 BioRad Ultramark 플레이트 판독기(허큘리스, 캘리포니아)를 사용하여 30 $^{\circ}$ C에서 5분의 판독 시간에 걸쳐 얻었다. K_i 값들은 표준 방법들에 따라 결정되었다.

- [0256] 본 발명의 화합물들은 상기 분석 방법들을 사용하여 CDK-2를 억제하는 것으로 나타났다. 특정 양태에서, 다음 화합물들은 CDK-2에 대해 $2.0\mu\text{M}$ 미만의 K_i 값들을 갖는 것으로 보였다: I-68 및 I-73.
- [0257] 실시예 5: SRC의 억제:
- [0258] 화합물들은 방사선 활성-기반 분석 또는 분광 광도계 분석을 사용하여 사람의 Src 키나제의 억제제들로서 평가되었다.
- [0259] Src 억제 분석 A: 방사선 활성-기반 분석
- [0260] 화합물들은 배콜로 바이러스 세포들로부터 발현되고 정제된 완전 길이 재조합 사람 Src 키나제(Upstate Biotechnology, cat. no. 14-117)의 억제제로서 분석되었다. Src 키나제 활성은 ATP로부터 조성 Glu:Tyr=4:1 (시그마, cat. no. P-0275)의 랜덤 폴리 Glu-Tyr 중합체 기질의 티로신 내로 ^{33}P 를 혼입시켜 모니터링하였다. 다음은 분석 성분들의 최종 농도들이다: 0.05M HEPES, pH 7.6, 10mM MgCl_2 , 2mM DTT, 0.25mg/ml BSA, $10\mu\text{M}$ ATP(반응당 1-2 μCi ^{33}P -ATP), 5mg/ml 폴리 Glu-Tyr, 및 1-2단위의 재조합 사람 Src 키나제. 전형적인 분석에서, ATP를 제외한 모든 반응 성분들은 미리 혼합되고, 분석 플레이트 웰들 내로 할당된다. DMSO에 용해된 억제제들은 이 웰들에 부가되어 2.5%의 최종 DMSO 농도를 제공한다. 분석 플레이트는 ^{33}P -ATP와의 반응을 개시하기 전에 30°C 에서 10분 동안 인큐베이션된다. 반응 20분 후, 반응물들은 20mM Na_3PO_4 를 함유하는 10% 트리클로로아세트산(TCA) $150\mu\text{l}$ 로 급랭시킨다. 이어서, 급랭된 시료들을 필터 플레이트 진공 매니폴드 상에 설치된 96-웰 필터 플레이트(와트만, UNI-필터 GF/F 글래스 파이버 필터, cat no. 7700-3310)로 옮긴다. 필터 플레이트들을 20mM Na_3PO_4 를 함유하는 10% TCA로 4회, 이어서 메탄올로 4회 세척한다. 이어서, $200\mu\text{l}$ 의 소결 유체를 각각의 웰에 부가한다. 플레이트들을 밀봉시키고, 필터들과 연관된 방사선 활성의 양은 TopCount 소결 카운터 상에서 정량화된다. 포함된 방사선 활성은 억제제 농도의 함수로서 플로팅된다. 데이터는 화합물에 대한 K_i 를 얻기 위해 경쟁적인 억제 키네틱 모델로 피팅된다.
- [0261] Src 억제 분석 B: 분광 광도계 분석
- [0262] 폴리 Glu-Tyr 기질의 사람 재조합 Src 키나제-촉매된 인산화에 의해 ATP로부터 생산된 ADP는 결합된 효소 분석(Fox 등(1998) Protein Sci 7, 2249)을 사용하여 정량화된다. 이 분석에서, NADH의 하나의 분자는 키나제 반응에서 생산된 ADP의 모든 분자에 대해 NAD로 산화된다. NADH의 소멸은 편리하게 340nm에서 이어진다.
- [0263] 다음은 분석 성분들의 최종 농도들이다: 0.025M HEPES pH 7.6, 10mM MgCl_2 , 2mM DTT, 0.25mg/ml 폴리 Glu-Tyr 및 25nM의 재조합 사람 Src 키나제. 결합된 효소 시스템의 성분들의 최종 농도들은 2.5mM 포스포에놀피루베이트, $200\mu\text{M}$ NADH, $30\mu\text{g/ml}$ 피루베이트 키나제 및 $10\mu\text{g/ml}$ 락테이트 데하이드로게나제였다.
- [0264] 전형적인 분석에서, ATP를 제외한 모든 반응 성분들은 미리 혼합되고, 분석 플레이트 웰들 내로 할당된다. DMSO에 용해된 억제제들은 이 웰들에 부가되어 2.5%의 최종 DMSO 농도를 제공한다. 분석 플레이트는 $100\mu\text{M}$ ATP와의 반응을 개시하기 전에 30°C 에서 10분 동안 인큐베이션된다. 흡수도는 시간이 경과함에 따라 340nm에서 변화하고, 반응 속도는 분자 장치 플레이트 판독기 상에서 모니터링된다. 억제제 농도의 함수로서 속도 데이터는 화합물에 대한 K_i 를 얻기 위해 경쟁적인 억제 키네틱 모델로 피팅된다.
- [0265] 본 발명의 화합물들은 상기 분석 방법들을 사용하여 SRC를 억제하는 것으로 나타났다. 특정 양태에서, 다음 화합물들은 SRC에 대해 $5.0\mu\text{M}$ 미만의 K_i 값들을 갖는 것으로 보였다: I-25, I-26, I-28 및 I-29.