(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 403/14

(11) 공개번호 특2001-0111298
(43) 공개일자 2001년12월17일

(21) 출원번호 10-2001-7012710
(22) 출원일자 2001년10월05일
번역문 제출일자 2001년10월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/03911
(86) 국제출원출원일자 2001년02월05일
(87) 국제공개번호 WO 2001/57022
(87) 국제공개일자 2001년08월09일

(81) 지정국 국내특허 : 그레나다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨, 탄자니아,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아, 모잠비크,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스, 터어키,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장
60/180,506 2000년02월05일 미국(US)
60/191,956 2000년03월24일 미국(US)
60/242,935 2000년10월24일 미국(US)

(71) 출원인 버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02139-4242 캠브리지 웨이벌리 스트리트 130

(72) 발명자 그린제러미
미국매사츄세츠주01803벌링턴그레이스톤코트21
카오징롱
미국매사츄세츠주02460뉴턴매더슨애비뉴45
헤일마이클
미국매사츄세츠주01730베드포드썬셋로우드42
베이커크리스토퍼
미국매사츄세츠주01730베드포드커브스트리트33
말테프랑스와
미국매사츄세츠주02144써머빌하이랜드애비뉴#301289
재닛카제임즈
미국매사츄세츠주01915베버리워싱턴스트리트32
멀리컨마이클
미국매사츄세츠주02194니덤파커로우드110
베미스가이
미국매사츄세츠주02476알링턴애플턴스트리트256
시에시아올링
미국매사츄세츠주02139케임브릿지아파트먼트3엘름스트리트71
스트라우주디쓰
미국매사츄세츠주02139케임브릿지킨나이어드스트리트70
탕징
미국매사츄세츠주02140케임브릿지매사츄세츠애비뉴#52277
마샬라버트
미국매사츄세츠주02165웨스트뉴턴프린스스트리트95

(74) 대리인 김승호
김진회
김태홍

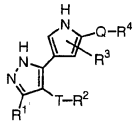
심사청구 : 없음

(54) ERK의 억제제로서 유용한 피라졸 조성물

요약

본 발명은 단백질 키나제 억제제로서 유용한 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 이러한 화합물은 단백질 키나제 억제제에 의해 완화되는 포유동물의 질환 상태, 특히 암, 염증 질환, 재발협착증 및 심혈관 질환과 같은 질환을 치료하는데 유용하다.

화학식 I



상기 화학식에서, R^1 R^4, Q 및 T는 명세서에서 정의된 바와 같다.

명세서

기술분야

본 출원은 2000년 2월 5일자로 제출된 가출원 번호 제60/180,506호; 2000년 10월 24일자로 제출된 가출원 번호 제60/242,935호; 2000년 3월 24일자로 제출된 가출원 번호 제60/191,956호의 우선권 주장일이 소급 적용된다.

본 발명은 의약 화학 분야에 관한 것으로, 단백질 키나제 억제제, 특히 ERK의 억제제인 피라졸 화합물, 이러한 화합물을 함유하는 조성물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다. 이러한 화합물은 단백질 키나제 억제제에 의해 완화되는 암 및 기타의 질환 상태를 치료하는데 있어서 유용하다.

배경기술

포유동물의 미토겐 활성화 단백질 (MAP)1 키나제는 세포간 시그날 변환 경로를 매개하는 세린/트레오닌 키나제이다 [Cobb 및 Goldsmith, 1995,J. Biol. Chem.,270, 14843; Davis, 1995,Mol. Reprod. Dev.42, 459]. MAP 키나제 족의 구성원은 서열 유사성 및 보존된 구조 도메인을 공유하며, ERK (세포외 시그날 조절 키나제), JNK (Jun N-말단 키나제) 및 p38 키나제를 포함한다. JNK 및 p38 키나제는 프로-염증성 시토킨 TNF-알파 및 인터류킨-1에 반응하여, 세포성 스트레스, 예컨대 열 쇼크, 고장성, 자외선 방사, 지다당류 및 단백질 합성의 억제제에 의해 활성화된다 [Derijard et al., 1994,Cel176, 1025; Han et al., 1994,Science265, 808; Raingeaud et al., 1995,J. Bio1. Chem., 270, 7420; Shapiro 및 Dinarello, 1995,Proc. Natl. Acad. Sci. USA92, l2230]. 반대로, ERK는 미토겐 및 성장 요인에 의해 활성화된다 [Bokemeyer et al., 1996,Kidney Int.49, 1187].

ERK2는, Thr183 및 Tyr185가 모두 상류 MAP 키나제, MEK1에 의해 인산화되는 경우 활성이 최대가 되는 가장 널리 분포된 단백질 키나제이다 [Anderson et al., 1990,Nature343, 651; Crews et al., 1992,Science258, 478]. 활성화시에, ERK2는 단백질 키나제 Rsk90 [Bjorbaek et al., 1995,J. Biol. Chem.270, 18848] 및 MAPKAP2 [Rouse et al., 1994,Cell78, 1027], ATF2와 같은 전사 인자 [Raingeaud et al., 1996,Mol. Cell Biol.16, 1247), Elk-1 [Raingeaud et al. 1996], c-Fos [Chen et al., 1993Proc. Natl. Acad. Sci. USA90, 10952], 및 c-Myc [Oliver et al., 1995,Proc. Soc. Exp. Biol. Med.210, 162]를 비롯한 다수의 조절 단백질을 인산화시킨다. 또한, ERK2는 Ras/Raf 의존성 경로의 하류 표적이 되며 [Moodie et al., 1993,Science260, 1658], 이러한 잠재적 발암성 단백질로부터의 시그날의 전달(relay)를 도울 수 있다. ERK2는 유방암 세포의 음성 성장 대조군에서 역할을 하는 것을 나타났으며 [Frey 및 Mulder, 1997,Cancer Res.57, 628], 사람의 유방암에서의 ERK2의 과형질발현이 보고되어 있다 [Sivaraman et al., 1997,J. Clin. Invest.99, 1478]. 또한, 활성화된 ERK2는 내피 자극된 기도 평활근 세포의 증식과 관련되어 있으며, 이는 천식에서의 이러한 키나제에 대한 역할을 시사한다 [Whelchel et al., l997,Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.16, 589].

(MAP)1 키나제의 JNK족은 암 [Oncogene1996, 13, 135-42], 간 질환 [Hepatology1998, 28, 1022-30], 심혈관 질환 [Circ. Res.1998,83, 167-78;Circulation1998, 97:1731-7;J. Bio1. Chem.1997,272, 28050-6;Circ. Res.1996,79, 162-73;Circ. Res.1996,78, 947-53;J. Clin. Invest.1996,97, 508-14] 및 면역학적 질환 [특히, J. Immunol.1999,162, 3176-87;Eur. J. Immunol.1998,28, 3867-77;J. Exp. Med.1997,186, 941-53;Eur. J. Immunol.1996,26, 989-94]을 비롯한 각종 질환에 대한 세포성 반응을 매개하는 역할을 갖는 것과 관련되어 있다.

Aurora2는 사람의 암, 예컨대 결장암, 유방암 및 기타의 고형의 종양과 관련되어 있는 세린/트레오닌 단백질 키나제이다. 이러한 키나제는 세포 주기를 조절하는 단백질 인산화 과정에 연관되어 있는 것으로 밝혀졌다. 특히, Aurora2는 유사분열동안 염색체의 정확한 분리를 조절하는 역할을 할 수 있다. 세포 주기의 오조절(misregulation)로 인해서 세포성 증식 및 기타의 비정상을 야기할 수 있다. 사람의 결장암 조직에서 Aurora2 단백질은 과형질발현되는 것으로 밝혀졌다. 참고 문헌[Bischoff et al.,EMBO J., 1998,17, 3052-3065; Schumacher et al.,J. Cell Biol., 1998,143, 1635-1646; Kimura et al.,J. Biol . Chem., 1997,272, 13766-13771].

글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK-3)는 별개의 유전자에 의해 각각 암호화되는 α 및 β 동형을 포함한 세린/트레오닌 단백질 키나제이다 [Coghlan et al.,Chemistry & Biology,7, 793-803 (2000) ; Kim 및 Kimmel,Curr. Opinion Genetics Dev.,10, 508-514 (2000)]. GSK-3은 당뇨병, 알츠하이머병, CNS 질환, 예컨대 조울병 및 신경변성 질환 및 심근 비대(cardiomyocete hypertrophy)를 비롯한 각종 질환과 관련되어 있다 [WO99/65897; WO00/38675 ; 및 Haq et al.,J. Cell Biol.(2000)151, 117]. 이러한 질환은 GSK-3가 역할을 하는 특정의 세포 시그날 경로의 비정상 작동에 의해 야기되거나 또는 이를 초래할 수 있다.

또한, KDR은 VEGF (혈관 내피 성장 인자)를 결합시키는 티로신 키나제 수용체이다 [Neufeld et al., l999,FASEB J.,13, 9]. KDR 수용체에 VEGF를 결합시킴으로써 혈관형성을 야기하는데, 이는 이미 먼저 존재하는 혈관으로부터의 모세혈관을 발생시킨다. 그러므로, 높은 레벨의 VEGF는 종양 혈관형성을 야기하는 각종 암에서 발견되며, 암 세포를 급속 성장시킬 수 있다. 그러므로, VEGF 활성을 억제시키는 것은 종양 성장을 억제시키는 방법이 되며, 이는 KDR 수용체 티로신 키나제를 억제시킴으로써 달성될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

또한, 단백질 키나제 B로 공지되어 있는 AKT는, 각종 범주의 세포 유형의 생존을 촉진하는 핵심 역할을 하는 세린/트레오닌 키나제이다 [Khwaja, A.Nature, pp. 33-34 (1990)]. Zang, et al의 문헌에는 사람의 난소암 세포가 높은 레벨의 AKT-1 및 AKT-2를 나타내는 것으로 보고되어 있다. AKT의 억제는 이러한 사람의 난소암 세포의 사멸을 유발하는데, 이는 AKT가 난소암 치료 [Zang, Q. Y., et al,Oncogene,19(2000)] 및 기타의 증식성 질환에 대한 중요한 표적이 될 수 있다는 것이 예시되어 있다. AKT 경로는 또한 운동신경원 생존 및 신경 재생에 관련되어 있다 [Kazuhiko, N., et al,The Journal of Neuroscience,20(2000)].

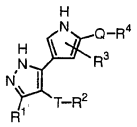
단백질 키나제 억제제, 특히 ERK 억제제를 개발하고자 하는 부적당한 의학적 수요가 존재하는데, 이는 특히 이러한 대부분의 증상에 대한 통상적인 이용 가능성, 비교적 부적절한 치료 사양을 고려하여, ERK 활성화와 관련되어 있는 각종의 상태를 치료하는데 유용하다.

따라서, ERK 억제제를 비롯하여 단백질 키나제의 유효한 억제제를 개발하고자 하는 수요가 여전히 존재하고 있으며, 이는 단백질 키나제 활성화와 관련한 각종의 상태를 치료하는데 있어서 유용하다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 화합물 및 이의 조성물은 단백질 키나제 억제제로서 유용하며, 특히 ERK의 억제제로서 유용하다. 이러한 화합물은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 유도체를 포함한다.

화학식 I



R^1은 R, 할로겐, $N(R^8)_2$, OR, NRCOR, $NRCON(R^8)_2$, $CON(R^8)_2$, SO_2R, $NRSO_2R$ 또는 $SO_2N(R^8)_2$로부터 선택되고;

T는 원자가 결합 또는 링커기로부터 선택되며;

R 각각은 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족기로부터 독립적으로 선택되고;

R^2는 수소, CN, 할로겐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 임의로 치환된 비고리형 C_1-C_6 지방족쇄기 또는 임의로 치환된 고리형 C_4-C_{10} 지방족기로부터 선택되며;

R^3는 R, OH, OR, $N(R^8)_2$, 할로겐 또는 CN로부터 선택되고;

Q는 원자가 결합, J, 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬리덴쇄이고, 여기서 알킬리덴쇄의 이웃하지 않는 2 이하의 탄소는 각각 임의로 그리고 독립적으로 J로 치환되며;

J는 -C(=O)-, -CO_2-, -C(O)C(O)-, -NRCONR^8-, -N(R)N(R^8)-, -C(=O)NR^8-, -NRC(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO_2-, -N(R)O-, -ON(R^8)-, -OC(=O)N(R^8)-, -N(R)COO-, -SO_2N(R^8)-, -N(R)SO_2- 또는 -N(R^8)-로부터 선택되고;

R^4는 -R^8, -R^5, -NH_2, -NHR^5, -N(R^5)$_2$ 또는 -NR^5(CH_2)$_y$N(R^5)$_2$로부터 선택되며;

R^5 각각은 R^6, R^7, -(CH_2)$_y$CH(R^6)(R^7), -(CH_2)$_y$$R^6$, -($CH_2$)$_y$CH($R^6$)$_2$ -(CH_2)$_y$CH (R^7)$_2$ 또는 -(CH_2)$_y$$R^7$로부터 독립적으로 선택되고;

y는 0 6이며;

R^6 각각은 지방족, 아릴, 아랄킬, 아랄콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 또는 헤테로시클릴알콕시기로부터 독립적으로 선택된 임의로 치환된 기이고;

R^7 각각은 임의로 치환된 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아릴옥시알킬 또는 알콕시카르보닐로부터 독립적으로 선택되며;

R^8 각각은 R로부터 독립적으로 선택되거나 또는, 질소와 함께 취하여 동일한 질소상의 2 개의 R^8은 1 3 종의 이종원자를 포함하는 4 8원의 포화 또는 불포화 복소환 고리를 임의로 형성하고;

각각의 치환 가능한 고리 질소는 R, NR_2, COR, CO_2 (C_1-C_6 임의로 치환된 알킬), SO_2 (C_1-C_6 임의로 치환된 알킬), $CONR_2$ 및 SO_2NR_2에 의해 임의로 치환된다.

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 하기의 정의는 특별한 언급이 없는 한, 적용된다. 또한, 치환체 또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용 가능하다.

본 명세서에서 사용된 용어 " 지방족" 은 완전 포화되거나 또는 1 이상의 불포화 단위를 포함하는 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형 C_1-C_{12} 탄화수소를 의미한다. 이의 예로서, 적절한 지방족기의 예로는 치환 또는 비치환 직쇄형, 분지쇄형 또는 고리형 알킬, 알케닐, 알키닐기 및 이들의 혼성기, 예컨대 (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐 등이 있다. 단독으로 사용되거나 또는 더 큰 부분의 일부로서 사용된 용어 " 알킬" 및 " 알콕시" 는 C_1-C_{12}의 직쇄형 및 분지쇄 모두를 의미한다. 단독으로 사용되거나 또는 더 큰 부분의 일부로서 사용된 용어 " 알케닐" 및 " 알키닐" 의 예로는 C_2-C_{12} 의 직쇄형 및 분지쇄를 의미한다. " 할로알킬" , " 할로알케닐" 및 " 할로알콕시" 은 1 종 이상의 할로겐 원자로 경우에 따라서 치환될 수 있는 알킬, 알케닐 또는 알콕시를 의미한다. 용어 " 할로겐" 은 F, Cl, Br 또는 I이다. 용어 " 이종원자" 는 N, O, 또는 S를 의미하며, 이는 질소 및 황의 임의의 산화된 형태, 임의의 염기성 질소의 4차화 형태를 포함하여야 한다.

단독으로 사용되거나 또는 " 아랄킬" 의 일부로서 사용된 용어 " 아릴" 은 5 14원의 방향족 고리기, 예컨대 페닐, 벤질, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 및 2-안트라실 및 복소환 방향족기 또는 헤테로아릴기, 예컨대 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-옥사디아졸릴, 5-옥사디아졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-피리미딜, 3-피리다지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 5-테트라졸릴, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴, 2-티에닐 또는 3-티에닐 등이 있다. 또한, 용어 " 아릴 고리" 는 임의로 치환된 고리를 의미한다.

아릴기는 또한 탄소환 방향족 고리 또는 헤테로아릴 고리가 1 이상의 기타의 고리에 융합된 융합 다환족 방향족 고리계

를 포함한다. 이의 예로는 테트라히드로나프틸, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 이소인돌릴, 아크리디닐, 벤조이속사졸릴 등이 있다. 또한, 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 " 아릴" 의 범위내에는 1 이상의 탄소환 방향족 고리 및/또는 헤테로아릴 고리가 시클로알킬 또는 비-방향족 복소환 고리, 예컨대 인다닐 또는 테트라히드로벤조피라닐로 융합된 기를 의미한다.

비-방향족 복소환 고리는 1 이상의 고리 탄소가 고리에서 질소, 산소 또는 황과 같은 이종원자에 의해 치환되는 비-방향족 탄소환 고리이다. 고리는 5, 6, 7 또는 8원이거나 및/또는 또다른 고리에 융합될 수 있으며, 예를 들면 시클로알킬 또는 방향족 고리가 될 수 있다. 이의 예로는 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, 3-(1-알킬)-벤즈이미다졸-2-온, 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로티오페닐, 3-테트라히드로티오페닐, 2-모르폴리노, 3-모르폴리노, 4-모르폴리노, 2-티오모르폴리노, 3-티오모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 4-티아졸리디닐, 디아졸로닐, N-치환된 디아졸로닐, 1-프탈이미디닐, 벤족산, 벤조트리아졸-1-일, 벤조피롤리딘, 벤조피페리딘, 벤족솔란, 벤조티올란 및 벤조티안 등이 있다. 포화 또는 불포화이건 간에, 용어 " 복소환 고리" 는 임의로 치환된 고리를 칭한다.

아릴기 (탄소환 및 복소환) 또는 아랄킬기, 예컨대 벤질 또는 펜에틸은 1 이상의 치환체를 포함할 수 있다. 아릴기의 불포화 탄소 원자상의 적절한 치환체의 예로는 할로겐, -R, -OR, -SR, 보호된 OH (예컨대 아실옥시), 페닐 (Ph), 치환된 Ph, -OPh, 치환된 -OPh, $-NO_2$, -CN, $-N(R)_2$, $-NRN(R)_2$, $-NRCON(R)_2$, -NRCOR, $-NRCO_2$ (지방족), $-CO_2R$, -COR, -C(O)C(O)R, $-CON(R)_2$, $-CONRN(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-SON(R)_2$, -S(O)(지방족), $-SO_2N(R)_2$ 또는 $-NRS(O)_2R$ 등이고, 여기서 각각의 R은 수소, 지방족기 또는 치환된 지방족기로부터 독립적으로 선택된다.

지방족기 또는 비-방향족 복소환 고리는 1 이상의 치환체를 포함할 수 있다. 지방족기 또는 비-방향족 복소환 고리의 포화 탄소 상에서의 적절한 치환체의 예로는 불포화 탄소 뿐 아니라, =O, =S, =NNHR, $=NNR_2$, =N-, OR, =NNHCOR, $=NNHCO_2$ (지방족), $=NNHSO_2$ (지방족), 또는 =NR 등이 있으며, 여기서 각각의 R은 수소, 지방족기 또는 치환된 지방족기로부터 독립적으로 선택된다.

용어 " 알킬리덴쇄" 는 완전 포화되거나 또는 1 종 이상의 불포화 단위를 포함할 수 있는 임의로 치환된, 직쇄형 또는 분지쇄형 탄소쇄를 의미한다. 임의의 치환체는 지방족기에 대해 전술한 바와 같다. Q의 C_1-C_6 알킬리덴쇄의 임의의 치환체는 지방족기에 대해 전술한 바와 같다.

방향족 또는 비-방향족 복소환 고리상에서의 치환가능한 질소는 임의로 치환될 수 있다, 질소상의 적절한 치환체의 예로는 R, COR, $N(R)_2$, $CON(R)_2$, $CONRN(R)_2$, $S(O)_2R$ 및 CO_2R이고, 여기서 R은 수소, 임의로 치환된 아릴 또는 지방족기로부터 독립적으로 선택된다.

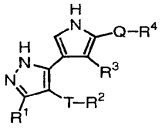
용어 " 링커기" 는 화합물의 2 개의 부분을 연결하는 유기 부분을 의미한다. 링커는 통상적으로 산소 또는 황과 같은 원자, -NH- 또는 $-CH_2-$ 와 같은 단위, 알킬리덴쇄와 같은 원자의 쇄를 포함한다. 링커의 분자량은 통상적으로 약 14 200이다. 링커의 예로는 임의로 치환된 포화 또는 불포화 C_1-C_6 알킬리덴쇄이고, 여기서 쇄의 2 이하의 포화 탄소는 임의로 -C(=O)-, -CONH-, CONHNH-, $-CO_2-$, $-NHCO_2-$, -O-, -NHCONH-, -OC(=O)-, -OC(=O)NH-, -NHNH-, -NHCO-, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, -NH-, $-SO_2NH-$ 또는 $NHSO_2-$ 로 임의로 치환된다.

본 발명의 특정 화합물이 호변 이성체 형태로 존재할 수도 있으며, 여기서 화합물의 모든 호변 이성체는 본 발명의 범위에 포함된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다.

특별한 언급이 없는 한, 본 명세서에 도시한 화학식은 구조의 모든 입체화학 형태, 즉, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 구조를 포함하는 것을 의미한다. 그러므로, 본 발명의 화합물의 단일의 입체화학 이성체 뿐 아니라, 거울상 이성체 및 부분입체 이성체 혼합물도 본 발명의 범위에 포함된다. 특별한 언급이 없는한, 본 명세서에서 도시한 화학식은 1 이상의 등방성 농후 원자의 존재하에서만 상이해지는 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, 수소 대신에 중수소 또는 삼중수소를 포함하는 것 또는, 탄소 대신에 ^{13}C- 또는 ^{14}C-농후 탄소를 포함하는 것을 제외하고, 본 발명의 화학식을 포함하는 화합물은 본 발명의 범위에 포함된다.

본 발명의 한 구체예는 하기 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

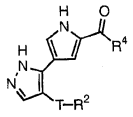
화학식 II



상기 화학식에서, R^1, R^2, R^3, R^4, T 및 Q 는 전술한 바와 같다.

본 발명의 바람직한 구체예는 하기 화학식 II-A의 화합물에 관한 것이다.

화학식 II-A



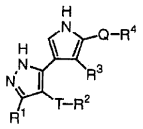
상기 화학식에서, T, R^2 및 R^4는 전술한 바와 같고, R^1 및 R^3는 각각 수소이다.

바람직한 화합물의 예로는 (a) Q는 -CO-, $-CO_2-$ 또는 -CONH-; (b) T는 원자가 결합; (c) R^1은 수소 또는 NHR; (d) R^2는 임의로 치환된 아릴 고리, 더욱 바람직하게는 임의로 치환된 페닐 고리; (c) R^3는 수소; (e) R^4은 R^5, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NR^5R^6$, $-NHCHR^5R^6$ 또는 $-NHCH_2R^5$로부터 선택되고; 및/또는 (f) R^5는 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬기, $(CH_2)_yR^6$, $(CH_2)_yR^7$ 또는 $(CH_2)_yCH(R^6)(R^7)$로부터 선택된 임의로 치환된 기; 중 1 이상, 바람직하게는 모두를 포함하는 것이다.

R^2 페닐기의 치환체의 예로는 할로, 니트로, 알콕시, 및 아미노 등이 있다.

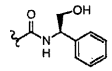
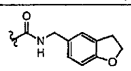
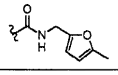
R^4가 R^5인 경우, R^5기의 바람직한 예로는 피롤리딘-1-일, 모르폴린-1-일, 피페리딘-1-일 및 피페라진-1-일이며, 여기서 각각의 기는 임의로 치환된다. R^4가 $-NHR^5$ 또는 $-N(R^5)_2$인 경우, 바람직한 R^5기는 추가로 $(CH_2)_yR^6$, $(CH_2)_yR^7$ 및 $(CH_2)_yCH(R^6)(R^7)$ 등이 있다. 바람직한 R^6 및 R^7의 예로는 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 이미다졸릴, 푸란-2-일, 테트라히드로푸란-2-일, 시클로헥실, 페닐, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ 및 이소프로필 등이 있으며, 여기서 각각의 기는 임의로 치환된다.

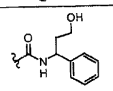
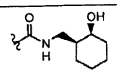
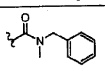
R^1 및 R^3가 각각 H인 화학식 II의 구조의 예는 하기 표 1에 기재되어 있다.

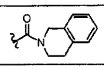
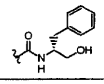
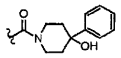
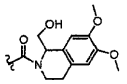
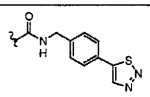


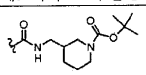
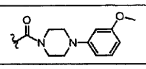
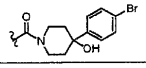
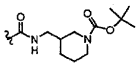
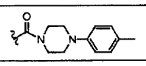
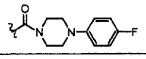
II

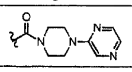
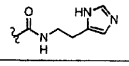
번호	$T\text{-}R^2$	$Q\text{-}R^4$
II-1	페닐	$CON(Me)_2$
II-2	페닐	CO_2Et
II-3	3-NO_2-페닐	$CONHNH_2$
II-4	페닐	CO(피롤리딘-1-일)
II-5	페닐	$CONHCH_2$(Ph)
II-6	3-NO_2-페닐	CO_2Et
II-7	4-Cl-페닐	CO_2Et
II-8	4-OMe-페닐	CO_2Et
II-9	3-NH_2-페닐	CO_2Et
II-10	3-OMe-페닐	CO_2Et
II-11	4-F-페닐	CO_2Et
II-12	4-NO_2-페닐	CO_2Et
II-13	3-Cl-페닐	CO_2Et
II-14	3-F-페닐	CO_2Et
II-15	페닐	CO_2H
II-16	4-NH_2-페닐	CO_2Et
II-17	페닐	$CONHCH_2CH_2N(Me)_2$
II-18	페닐	$CONHCH_2$(피리딘-3-일)
II-19	페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-20	페닐	CONH(이소프로필)
II-21	페닐	CO(4-Me-피페라진-1-일)
II-22	페닐	$CONHCH_2$(푸란-2-일)
II-23	3-OMe-페닐	$CONMe_2$
II-24	3-OMe-페닐	CO(피롤리딘-1-일)
II-25	3-OMe-페닐	$CONHCH_2CH_2N(Me)_2$
II-26	3-OMe-페닐	$CONHCH_2$(피리딘-3-일)
II-27	3-OMe-페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-28	3-OMe-페닐	CONH(이소프로필)
II-29	3-OMe-페닐	CO(4-Me-피페라진-1-일)

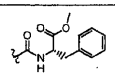
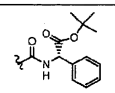
번호	$T\text{-}R^2$	$Q\text{-}R^4$
II-30	3-OMe-페닐	$CONHCH_2$(푸란-2-일)
II-31	4-NH_2-페닐	CO_2Et
II-32	H	$CONMe_2$
II-33	H	CO(피롤리딘-1-일)
II-34	3-(AcNH)-페닐	CO_2Et
II-35	4-(AcNH)-페닐	CO_2Et
II-36	3-(AcNH)-페닐	CO_2Et
II-37	4-(AcNH)-페닐	CO_2Et
II-38	3-Cl-페닐	CON(H)Bn
II-39	3,5-Cl_2-페닐	
II-40	5-Br-페닐	CONH(3,4-F_2-페닐)
II-41	5-Cl-페닐	CONH(2-OH-1-Ph-에틸)
II-42	4-OH,3-I,5-니트로페닐	CONH(2-OH-1-Ph-에틸)
II-43	5-Br-페닐	
II-44	3-NH_2, 4-OH, 5-I-페닐	CONH(2-OH-1-Ph-에틸)
II-45	5-Br-페닐	CONH(2-OH-1-Ph-에틸)
II-46	5-Br-페닐	$CONHCH_2$(3-MeO-페닐)
II-47	5-Br-페닐	$CONHCH_2$(3-CF_3-페닐)
II-48	3,5-Cl_2-페닐	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-49	5-CF_3-페닐	CONH(2-OH-1-Ph-에틸)
II-50	5-Cl-페닐	$CONHCH_2Ph$
II-51	3,5-Cl_2-페닐	$CONHOCH_2Ph$
II-52	4-OH,3-I,5-니트로페닐	$CONHCH_2Ph$
II-53	5-Cl-페닐	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-54	4,5-Cl_2-페닐	$CONHOCH_2Ph$
II-55	5-Br-페닐	$CONHCH_2$(4-SO_2Me-페닐)
II-56	5-Br-페닐	CONHNH(3-CF_3-페닐)
II-57	5-Cl-페닐	$CONHOCH_2Ph$
II-58	5-Br-페닐	

번호	$T-R^2$	$Q-R^4$
II-59	5-Br-페닐	
II-60	5-Br-페닐	$CONHCH_2$(2-Me-페닐)
II-61	4,5-Cl_2-페닐	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-62	5-Br-페닐	CONH(1-Ph-프로필)
II-63	5-F-페닐	$CONHCH_2Ph$
II-64	4,5-Cl_2-페닐	
II-65	5-Br-페닐	
II-66	3,5-Cl_2-페닐	CON(Me)(Et)
II-67	5-Cl-페닐	$CONHCH_2$(피리드-3-일)
II-68	5-Br-페닐	$CONHCH_2$(3,5-OMe_2-페닐)
II-69	5-Br-페닐	$CONHCH_2$(2-OMe-페닐)
II-70	4-F-5-Cl-페닐	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-71	4-F-5-Cl-페닐	CON(Me)(Et)
II-72	5-Br-페닐	CONH(2-OH-1-Ph-에틸)
II-73	5-NH_2-페닐	$CONHCH_2Ph$
II-74	4,5-Cl_2-페닐	$CONHCH_2$(피리드-3-일)
II-75	5-Me-페닐	CONH(2-OH-1-Ph-에틸)
II-76	3,5-Cl_2-페닐	$CONHCH_2$(피리드-3-일)
II-77	4-F-5-Cl-페닐	$CONHOCH_2Ph$
II-78	3,5-Cl_2-페닐	$CONHCH_2$ (테트라히드로푸란-2-일)
II-79	5-NO_2-페닐	$CONHCH_2Ph$
II-80	5-F-페닐	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-81	5-Cl-6-F-페닐	CON(Me)(Et)
II-82	2-F-3-Cl-페닐	$CONHOCH_2Ph$
II-83	5-Br-페닐	
II-84	5-Cl-페닐	$CONHCH_2$ (테트라히드로푸란-2-일)
II-85	4,5-F_2-페닐	$CONHOCH_2Ph$
II-86	5-Br-페닐	CONH(3-OH-1-Ph-프로필)

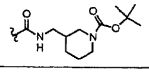
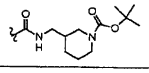
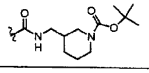
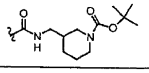
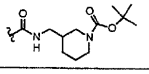
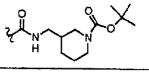
번호	$T-R^2$	$Q-R^4$
II-87	5-Br-페닐	
II-88	4,5-F_2-페닐	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-89	5-F-페닐	$CONHOCH_2Ph$
II-90	5-Me-페닐	$CONHCH_2Ph$
II-91	5-Br-페닐	
II-92	4-Cl-페닐	$CONHCH_2Ph$
II-93	5-Cl-페닐	CON(Me)(Et)
II-94	5-Br-페닐	$CONHCH_2$(4-SO_2NH_2-페닐)
II-95	5-OH-페닐	$CONHCH_2Ph$
II-96	5-Me-페닐	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-97	페닐	$CONHCH_2Ph$
II-98	2,5-F_2-페닐	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-99	4-Cl-페닐	$CONHOCH_2Ph$
II-100	4-F-5-Cl-페닐	$CONHCH_2$ (테트라히드로푸란-2-일)
II-101	4-F-5-Cl-페닐	$CONHCH_2$(피리드-3-일)
II-102	5-Br-페닐	 CO(4-OH-4-Ph-피페리딘-1-일)
II-103	5,6-F_2-페닐	$CONHOCH_2Ph$
II-104	5-Cl-페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-105	5-Br-페닐	
II-106	2-F-3-Cl-페닐	$CONHCH_2$ (테트라히드로푸란-2-일)
II-107	4-F-5-Cl-페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-108	4-F-5-Cl-페닐	CON(Me)(Et)
II-109	5-Br-페닐	$CONHCH_2$(4-NH_2-페닐)
II-110	5-Br-페닐	
II-111	4-F-페닐	$CONHCH_2Ph$

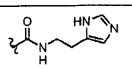
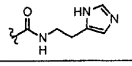
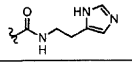
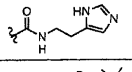
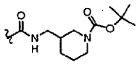
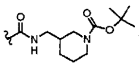
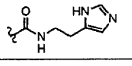
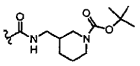
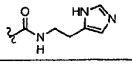
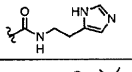
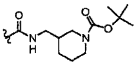
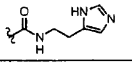
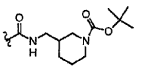
번호	$T\text{-}R^2$	$Q\text{-}R^4$
II-112	3,5-Cl_2-페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-113	2,5-F_2-페닐	$CONHOCH_2Ph$
II-114	2-F-3-Cl-페닐	$CONHCH_2$(피리드-3-일)
II-115	2-F-3-Cl-페닐	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-116	4,5-F_2-페닐	$CONHCH_2$(피리드-3-일)
II-117	4-OMe-페닐	$CONHCH_2Ph$
II-118	5-Br-페닐	$CONHCH_2$ (2,4,6-OMe_3-페닐)
II-119	5-F-페닐	$CONHCH_2$(피리드-3-일)
II-120	4,5-F_2-페닐	$CONHCH_2$ (테트라히드로푸란-2-일)
II-121	5-Cl-6-F-페닐	
II-122	5-Br-페닐	
II-123	5-Br-페닐	
II-124	5-Br-페닐	$CONHCH_2$(2,5-OMe_2-페닐)
II-125	3,5-Cl_2-페닐	
II-126	5-Br-페닐	
II-127	4,5-Cl_2-페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-128	5-Br-페닐	
II-129	2-F-3-Cl-페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-130	5-Br-페닐	$CONHCH_2CH_2OH$
II-131	5-NH_2-페닐	$CONHCH_2Ph$
II-132	5-MeOC(O)-페닐	$CONHCH_2Ph$
II-133	4-MeO-페닐	$CONHOCH_2Ph$
II-134	페닐	CO(피롤리딘-1-일)
II-135	5-MeO-페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-136	5-Cl-페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-137	5-NO_2-페닐	$CONH_2NH_2$

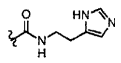
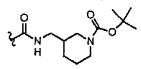
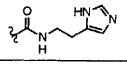
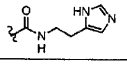
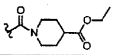
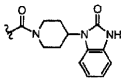
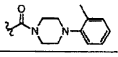
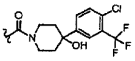
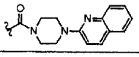
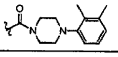
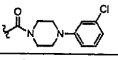
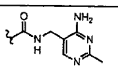
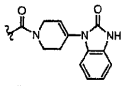
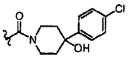
번호	T-R^2	Q-R^4
II-138	5-Br-페닐	
II-139	5-Br-페닐	
II-140	5-Cl-페닐	CONHPh
II-141	5,6-F_2-페닐	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-142	5-Cl-페닐	
II-143	페닐	$CON(Me)_2$
II-144	5-OMe-페닐	CO(피롤리딘-1-일)
II-145	5-OMe-페닐	$CONHCH_2$(피리드-3-일)
II-146	4-F-페닐	$CONHOCH_2Ph$
II-147	5-OMe-페닐	$CONHCH_2$(푸란-2-일)
II-148	5-NO_2-페닐	COOEt
II-149	페닐	$CONHCH_2$(푸란-2-일)
II-150	페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-151	5-Cl-페닐	COOEt
II-152	5-Br-페닐	CONHMe
II-153	페닐	$CONHCH_2$(피리드-3-일)
II-154	5-OMe-페닐	$CON(Me)_2$
II-155	5-Cl-페닐	
II-156	5-Br-페닐	
II-157	5-Br-페닐	COOEt
II-158	페닐	CONH(iPr)
II-159	5-OMe-페닐	CONH(iPr)
II-160	5-COOH-페닐	CONH(iPr)
II-161	5-Br-페닐	CONHO(iPr)
II-162	5-F-페닐	COOEt
II-163	5-OMe-페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-164	4-NH_2-페닐	COOEt

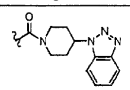
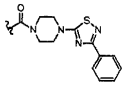
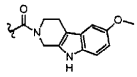
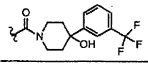
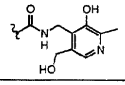
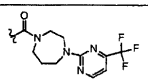
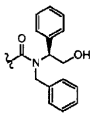
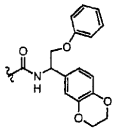
번호	T-R^2	Q-R^4
II-165	4-NO_2-페닐	COOEt
II-166	페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-167	4-Cl-페닐	COOEt
II-168	4-OMe-페닐	COOEt
II-169	페닐	COOEt
II-170	5-OMe-페닐	COOEt
II-171	4-F-페닐	COOEt
II-172	5-NH_2-페닐	COOEt
II-173	5-Cl-페닐	COOH
II-174	5-Cl-페닐	
II-175	5-Cl-페닐	
II-176	5-OMe-페닐	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-177	3,5-$(OMe)_2$-페닐	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-178	4-F-페닐	$CONHCH_2$(피리드-3-일)
II-179	4-OMe-페닐	$CONHCH_2$(피리드-3-일)
II-180	2,5-$(OMe)_2$-페닐	$CONHCH_2$(피리드-3-일)
II-181	2,5-F_2-페닐	$CONHCH_2$(피리드-3-일)
II-182	4-F-페닐	$CONHCH_2$ (테트라히드로푸란-2-일)
II-183	4-OMe-페닐	$CONHCH_2$ (테트라히드로푸란-2-일)
II-184	5-F-페닐	$CONHCH_2$ (테트라히드로푸란-2-일)
II-185	5-OMe-페닐	$CONHCH_2$ (테트라히드로푸란-2-일)
II-186	2,5-$(OMe)_2$-페닐	$CONHCH_2$ (테트라히드로푸란-2-일)
II-187	5,6-F_2-페닐	$CONHCH_2$ (테트라히드로푸란-2-일)
II-188	2,5-F_2-페닐	$CONHCH_2$ (테트라히드로푸란-2-일)
II-189	4-F-페닐	$CONHCH_2$ (1-Et-피롤리딘-2-일)
II-190	4-OMe-페닐	$CONHCH_2$ (1-Et-피롤리딘-2-일)
II-191	5-F-페닐	$CONHCH_2$(1-Et-피롤리딘-2-일)

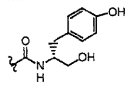
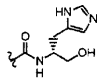
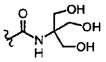
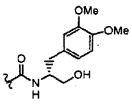
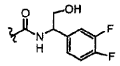
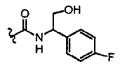
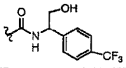
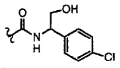
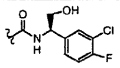
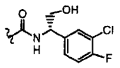
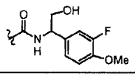
번호	T-R^2	Q-R^4
		yl)
II-192	5-OMe-페닐	$CONHCH_2$ (1-Et-피롤리딘-2-일)
II-193	3,6-$(OMe)_2$-페닐	$CONHCH_2$ (1-Et-피롤리딘-2-일)
II-194	4,5-F_2-페닐	$CONHCH_2$ (1-Et-피롤리딘-2-일)
II-195	5,6-F_2-페닐	$CONHCH_2$ (1-Et-피롤리딘-2-일)
II-196	3,6-F_2-페닐	$CONHCH_2$ (1-Et-피롤리딘-2-일)
II-197	4-F-페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-198	4-OMe-페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-199	5-F-페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-200	2,5-$(OMe)_2$-페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-201	4,5-F_2-페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-202	5,6-F_2-페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-203	2,5-F_2-페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-204	4-F-페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-205	4-OMe-페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-206	5-F-페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-207	2,5-$(OMe)_2$-페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-208	4,5-F_2-페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-209	5,6-F_2-페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-210	3,6-F_2-페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-211	4-Cl-페닐	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-212	4,5-$(OMe)_2$-페닐	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-213	4-벤조[1,3]-디옥소-5-일	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-214	4-Cl-페닐	$CONHCH_2$(피리드-3-일)
II-215	4,5-$(OMe)_2$-페닐	$CONHCH_2$(피리드-3-일)
II-216	4-벤조[1,3]-디옥소-5-일	$CONHCH_2$(피리드-3-일)
II-217	4-Cl-페닐	$CONHCH_2$ (테트라히드로푸란-2-일)
II-218	4,5-$(OMe)_2$-페닐	$CONHCH_2$ (테트라히드로푸란-2-일)
II-219	4-벤조[1,3]-디옥소-5-일	$CONHCH_2$ (테트라히드로푸란-2-일)
II-220	4-Cl-페닐	$CONHCH_2$ (1-Et-피롤리딘-2-일)
II-221	4,5-Cl_2-페닐	$CONHCH_2$ (1-Et-피롤리딘-2-일)

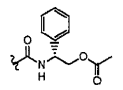
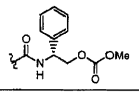
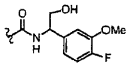
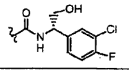
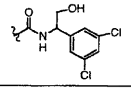
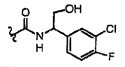
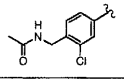
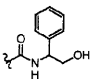
번호	$T\text{-}R^2$	$Q\text{-}R^4$
II-222	5-Cl-6-F-페닐	$CONHCH_2$ (1-Et-피롤리딘-2-일)
II-223	4-F-5-Cl-페닐	$CONHCH_2$ (1-Et-피롤리딘-2-일)
II-224	4,5-$(OMe)_2$-페닐	$CONHCH_2$ (1-Et-피롤리딘-2-일)
II-225	4-벤조[1,3]-디옥소-5-일	$CONHCH_2$ (1-Et-피롤리딘-2-일)
II-226	3,5-Cl_2-페닐	$CONHCH_2$ (1-Et-피롤리딘-2-일)
II-227	4-Cl-페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-228	4,5-$(OMe)_2$-페닐	CO(모르폴린-1-일)
II-229	4-벤조[1,3]-디옥소-5-일	CO(모르폴린-1-일)
II-230	4-Cl-페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-231	4,5-Cl_2-페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-232	5-Cl-6-F-페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-233	4-F-5-Cl-페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-234	4,5-$(OMe)_2$-페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-235	4-벤조[1,3]-디옥소-5-일	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-236	3,5-Cl_2-페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-237	5,6-F_2-페닐	CON(Me)(Et)
II-238	4-F-페닐	
II-239	5-OMe-페닐	
II-240	2,5-$(OMe)_2$-페닐	
II-241	4,5-F_2-페닐	
II-242	5,6-F_2-페닐	
II-243	3,6-F_2-페닐	
II-244	5-MeO-페닐	$CONHOCH_2Ph$

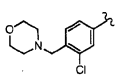
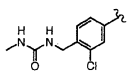
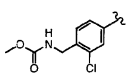
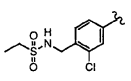
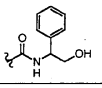
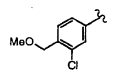
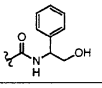
번호	T-R^2	Q-R^4
II-245	2,5-$(OMe)_2$-페닐	$CONHOCH_2Ph$
II-246	5-F-페닐	
II-247	5-MeO-페닐	
II-248	4,5-F_2-페닐	
II-249	5,6-F_2-페닐	
II-250	5-Cl-페닐	
II-251	4-Cl-페닐	
II-252	4-Cl-페닐	
II-253	4,5-Cl_2-페닐	
II-254	4,5-Cl_2-페닐	
II-255	2-F-3-Cl-페닐	
II-256	4-F-5-Cl-페닐	
II-257	4-F-5-Cl-페닐	
II-258	4,5-$(OMe)_2$-페닐	CON(Me)(Et)
II-259	4,5-$(OMe)_2$-페닐	
II-260	4,5-$(OMe)_2$-페닐	$CONHOCH_2Ph$

번호	$T\text{-}R^2$	$Q\text{-}R^4$
II-261	4,5-$(OMe)_2$-페닐	
II-262	4-벤조[1,3]-디옥소-5-일	CON(Me)(Et)
II-263	4-벤조[1,3]-디옥소-5-일	
II-264	4-벤조[1,3]-디옥소-5-일	$CONHOCH_2Ph$
II-265	4-벤조[1,3]-디옥소-5-일	
II-266	3,5-Cl_2-페닐	
II-267	5-Br-페닐	
II-268	5-Br-페닐	
II-269	5-Br-페닐	
II-270	5-Br-페닐	
II-271	5-Br-페닐	
II-272	5-Br-페닐	
II-273	5-Br-페닐	
II-274	5-Br-페닐	
II-275	5-Br-페닐	
II-276	5-Br-페닐	

번호	$T\text{-}R^2$	$Q\text{-}R^4$
II-277	5-Br-페닐	
II-278	5-Br-페닐	
II-279	5-Br-페닐	
II-280	5-Br-페닐	$CONH(CH_2)_2COOH$
II-281	5-Br-페닐	
II-282	5-Br-페닐	$CONHCH_2$(4-COOH-페닐)
II-283	5-Br-페닐	
II-284	5-Br-페닐	
II-285	3-NO_2-페닐	$CONHCH_2$페닐
II-286	5-Cl-페닐	$CONHCH_2$ (1-Et-피롤리딘-2-일)
II-287	5-(*N*-Et-NHCO)-페닐	$CONHCH_2$페닐
II-288	5-Br-페닐	
II-289	5-NO_2-페닐	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-290	5-Br-페닐	
II-291	5-F-페닐	CON(Me)(Et)
II-292	5-MeO-페닐	CON(Me)(Et)

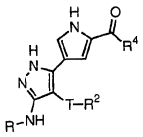
번호	T-R^2	Q-R^4
II-293	5-Br-페닐	
II-294	5-Br-페닐	
II-295	5-Br-페닐	
II-296	5-Br-페닐	
II-297	페닐	$CONH(CH_2)_2NMe_2$
II-298	5-MeO-페닐	$CONH(CH_2)_2NMe_2$
II-299	5-Br-페닐	$CONHCH_2$페닐
II-300	3-Cl-페닐	
II-301	3-Cl-페닐	
II-302	3-Cl-페닐	
II-303	3-Cl-페닐	
II-304	3-Cl-페닐	
II-305	3-Cl-페닐	
II-306	3-Cl-페닐	

번호	T-R^2	Q-R^4
II-307	3-Cl-페닐	
II-308	3-Cl-페닐	
II-309	3-Cl-페닐	
II-310	3,5-Cl_2-페닐	
II-311	3-Br-5-CF_3-페닐	
II-312	3-Cl-페닐	
II-313	3,5-Cl_2-페닐	
II-314	3-Cl-4-CN-페닐	
II-315	3-Cl-4-CH_2OH-페닐	
II-316	3-Cl-4-CH_2NH_2-페닐	
II-317		

번호	T-R^2	Q-R^4
II-318		
II-319		
II-320		
II-321		
II-322		
II-323	CH_2Ph	$CON(Me)_2$
II-324	시클로펜틸메틸	CO_2NHCH_2Ph
II-325	이소프로필	CN
II-326	3-Cl-페닐	$NHCOCH_2Ph$
II-327	3-Cl-페닐	$NHSO_2$-모르폴린-1-일
II-328	3-Cl-페닐	$NHCONHCH_2Ph$
II-329	3-Cl-페닐	$NHCO_2$- 테트라히드로푸란-2-일
II-330	CH_2Ph	$CONHCH_2Ph$
II-331	Me	$CONHCH_2Ph$
II-332	이소프로필	$CONHCH_2Ph$
II-333	H	$CON(Me)_2$

본 발명의 또다른 바람직한 구체예는 하기 화학식 II-B의 화합물에 관한 것이다.

화학식 II-B



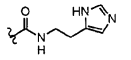
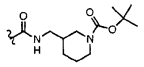
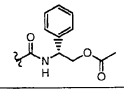
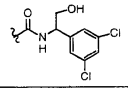
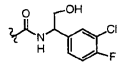
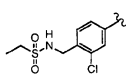
상기 화학식에서, T, R, R^2 및 R^4는 전술한 바와 같다.

바람직한 화학식 II-B의 화합물은 (a) T는 원자가 결합; (b) R^3는 수소; 및/또는 (c) R^2는 임의로 치환된 아릴 고리, 더욱 바람직하게는 임의로 치환된 페닐 고리; 중 1 이상, 바람직하게는 모두를 특징으로 하는 것이다.

R^3이 H인 화학식 II-B의 예는 하기 표 2에 기재되어 있다.

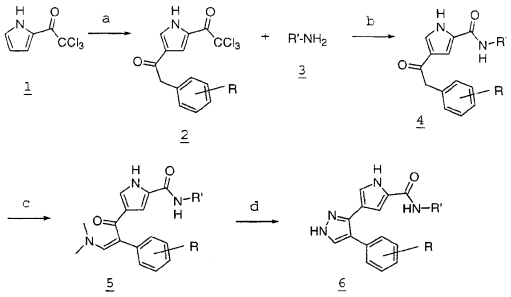
화학식 II-B

번호	R	T-R^2	Q-R^4
II-B-1	H	페닐	$CON(Me)_2$
II-B-2	H	페닐	CO_2Et
II-B-3	H	3-NO_2-페닐	$CONHNH_2$
II-B-4	H	페닐	CO(피롤리딘-1-일)
II-B-5	Me	페닐	$CONHCH_2(Ph)$
II-B-6	H	3-NO_2-페닐	CO_2Et
II-B-7	H	4-Cl-페닐	CO_2Et
II-B-8	Me	4-OMe-페닐	CO_2Et
II-B-9	H	3-NH_2-페닐	CO_2Et
II-B-10	H	3-OMe-페닐	CO_2Et
II-B-11	H	4-F-페닐	CO_2Et
II-B-12	H	4-NO_2-페닐	CO_2Et
II-B-13	Et	3-Cl-페닐	CO_2Et
II-B-14	H	3-F-페닐	CO_2Et
II-B-15	H	페닐	CO_2H
II-B-16	Me	3-Cl-페닐	$CONHCH_2$(피리딘-4-일)
II-B-17	H	5-Cl-페닐	
II-B-18	H	5-F-페닐	$CONHCH_2$(테트라히드로푸란-2-일)

번호	R	T-R^2	Q-R^4
II-B-19	Me	5,6-F_2-페닐	CO(4-Me-피페리딘-1-일)
II-B-20	H	4-Cl-페닐	$CONHCH_2$(피리드-4-일)
II-B-21	H	4,5-$(OMe)_2$-페닐	
II-B-22	Me	4,5-Cl_2-페닐	
II-B-23	H	3-Cl-페닐	
II-B-24	H	3-Cl-페닐	
II-B-25	Me	3,5-Cl_2-페닐	
II-B-26	H		
II-B-27	H	H	$CON(Me)_2$

본 발명의 화합물은 일반적으로 하기 반응식 I 및 II 및 하기의 합성예에서 도시한 바와 같이 유사 화합물에 대해 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

반응식 1



제제 및 조건: (a) $PhCH_2COCl$, $AlCl_3$, CH_2Cl_2, 2 시간, 실온, (b) DMF, 24 시간, 실온, (c) $(Me_2N)_2$-Ot-Bu, THF, 24 시간, 실온, (d) H_2NNH_2, EtOH, 12 시간, 환류

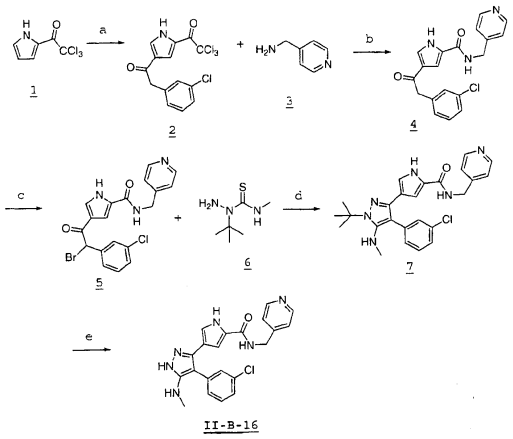
상기의 반응식 I는 R^2가 임의로 치환된 페닐기인 경우, 본 발명의 화합물을 제조하는 데 사용되는 일반적인 합성 경로를 도시한다. 단계 (a)에서, 임의로 치환된 염화벤조일을 디클로로메탄 및 삼염화알루미늄 중에서 화합물1과 혼합하여 화합물2를 형성한다. 페닐 고리 상에서의 각종 치환 반응을 본 발명에 응용할 수 있다. R2기의 적절한 예로는 하기 표 1에 도시되어 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

아미드4는 화합물2를 DMF 중에서 아민3으로 처리하여 형성된다. 아민3이 1차 아민인 경우, 반응은 상온에서 수행된다. 아민3이 2차 아민인 경우, 반응은 50℃에서 가열하여 반응을 완료하여 아미드4를 제공한다.

단계 (c)에서의 에나민5는 아미드4를 $(Me_2N)_2$-Ot-Bu로 상온에서 처리하여 형성된다. 또는, 단계 (c)에서 에나민5을 형성하는 반응은 디메틸포름아미드-디메틸아세탈(DMF-DMA)을 사용하여 수행한다. DMF-DMA를 사용하는 반응은 에나민5을 생성하도록 고온을 사용하여야 하나, (Me2N)2-OtBu를 사용하는 것은 고순도의 에나민 5을 생성하기 위해 상온에서 반응을 수행하는 잇점을 갖는다.

단계 (d)에서의 피라졸 화합물6의 형성은 에나민5을 히드라진 수화물과 고온에서 반응시킴으로써 수행된다. 이러한 방법에 의해 합성된 화학식 II의 화합물은 표 1에 도시한 바와 같이, 정제용 HPLC (역상, 15 분에 걸쳐서 수중에서 10→90% MeCN)로 분리하였다. 이러한 화합물을 생성하는데 사용되는 조건의 세부 사항은 하기의 실시예에 상술되어 있다.

반응식 II



제제 및 조건: (a) 3-Cl-PhCH$_2$COCl, $AlCl_3$, CH_2Cl_2, 2 시간, 실온, (b) DMF, 24 시간, 실온, (c) NBS, CCl_4, 환류, (d) iPrOH, 환류, (e) 포름산, 환류, 2 시간.

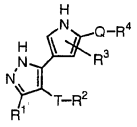
상기의 반응식 II은 예로서 화합물 II-B-16을 사용하여 화학식 II-B의 화합물을 생성하는데 사용할 수 잇는 일반적인 합성법을 예시한다. 이러한 방법은 문헌[Jira, T., et al.,Pharmazie, pp. 401-406 (1994)]의 방법을 변형시킨 것이다. 화학식 II-B의 화합물은 또한 문헌[Woller, J., et al., Pharmazie, pp. 937-940 (1996), Rychmans, T., et al.,Tetrahedron, pp. 1729-1734 (1997) 및 Tupper, D.E., et al.,Synthesis, pp. 337-341 (1997)]에 기재된 것과 유사한 방법으로 생성할 수 있다.

기타의 구체예에 의하면, 본 발명은 생물학적 시료 중에서의 키나제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 상기의 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

본 명세서에서 사용한 용어 " 생물학적 샘플" 이라는 것은 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 얻은 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대소변, 정액, 눈물 또는 기타의 체액 및 이의 추출물 등을 의미한다. 또한, 용어 " 생물학적 샘플" 은 살아있는 유기체를 포함하며, 이 경우, " 본 발명의 화합물을 생물학적 샘플과 접촉시킨다" 라는 것은 " 상기의 화합물 (또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물)을 포유동물에게 투여한다" 라는 것과 동일한 의미를 갖는다.

이러한 본 발명의 또다른 특징은 단백질 키나제 억제제를 사용한 치료에 의해 완화되는 포유동물의 질환 상태를 치료하는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 이러한 치료를 요하는 포유동물에게 치료학적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 유도체를 투여하는 것을 포함한다.

화학식 I



상기 화학식에서,

R^1은 R, 할로겐, $N(R^8)_2$, OR, NRCOR, $NRCON(R^8)_2$, $CON(R^8)_2$, SO_2R, $NRSO_2R$ 또는 $SO_2N(R^8)_2$로부터 선택되고;

T는 원자가 결합 또는 링커기로부터 선택되며; 각각의 R은 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족기로부터 독립적으로 선택되고;

R^2는 수소, CN, 할로겐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 임의로 치환된 비고리형 C_1-C_6 지방족쇄기 또는 임의로 치환된 고리형 C_4-C_{10} 지방족기로부터 선택되고;

R^3는 R, OH, OR, $N(R^8)_2$, 할로겐 또는 CN로부터 선택되고;

Q는 원자가 결합, J 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬리덴쇄이고, 여기서 알킬리덴쇄의 이웃하지 않는 2 이하의 탄소는 각각 임의로 그리고 독립적으로 J로 치환되며;

J는 $-C(=O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)C(O)-$, $-NRCONR^8-$, $-N(R)N(R^8)-$, $-C(=O)NR^8-$, $-NRC(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R)O-$, $-ON(R^8)-$, $-OC(=O)N(R^8)-$, $-N(R)COO-$, $-SO_2N(R^8)-$, $-N(R)SO_2-$ 또는 $-N(R^8)-$로부터 선택되고;

R^4는 $-R^8$, $-R^5$, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$ 또는 $-NR^5(CH_2)_yN(R^5)_2$로부터 선택되고;

R^5 각각은 R^6, R^7, $-(CH_2)_yCH(R^6)(R^7)$, $-(CH_2)_yR^6$, $-(CH_2)_yCH(R^6)_2$, $-(CH_2)_yCH(R^7)_2$ 또는 $-(CH_2)_yR^7$로부터 독립적으로 선택되고;

y는 0 6이고;

각각의 R^6는 지방족, 아릴, 아랄킬, 아랄콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬 또는 헤테로시클릴알콕시기로부터 독립적으로 선택된 임의로 치환된 기이며;

각각의 R^7은 임의로 치환된 지방족, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아릴옥시알킬 또는 알콕시카르보닐로부터 독립적으로 선택되며;

각각의 R^8은 R로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 질소와 함께 취한 동일한 질소 상의 2 개의 R^8이 1 3 개의 이종원자를 포함하는 4 8원의 포화 또는 불포화의 복소환 고리를 임의로 형성하며;

각각의 치환 가능한 고리 질소는 R, NR_2, COR, CO_2 (C_1-C_6 임의로 치환된 알킬), SO_2 (C_1-C_6 임의로 치환된 알킬), $CONR_2$ 및 SO_2NR_2로 임의로 치환된다.

한 구체예는 화학식 II의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 바람직한 구체예는 화학식 II-A의 화합물, 가장 바람직하게는 표 1에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 또다른 바람직한 구체예는 화학식 II-B의 화합물, 더욱 바람직하게는 표 2에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 이러한 방법에 유용한 의약 조성물은 하기와 같다.

본 발명의 방법은 특히 ERK, JAK, JNK, Aurora, GSK, KDR 또는 AKT의 억제제의 사용에 의해 완화되는 질환 상태의 치료에 특히 유용하다. 본 명세서에서 사용한 바와 같이, 특별한 언급이 없는 한, 용어 " ERK" , " JAK" , " JNK" , " Aurora" , " GSK" , " KDR" 및 " AKT" 는 ERK1, ERK2, ERK3, ERK4, ERK5, ERK6, ERK7, JAK1, JAK2, JAK3, JAK4, JNK1, JNK2, JNK3, Aurora1, Aurora2, GSK3-알파, GSK3-베타, KDR, AKT-1, AKT-2 및 AKT-3를 비롯한, 각각의 효소의 모든 동형을 칭하는 것이나, 이에 한정되는 것은 아니다.

단백질 키나제 억제제, 예컨대 ERK 억제제로서의 화합물의 활성은 시험관내, 생체내 또는 세포주내에서 분석될 수 있다. 예로서 ERK를 사용하는 경우, 시험관내 분석은 활성화된 ERK의 키나제 활성 또는 ATPase 활성의 억제를 측정하는 분석을 포함한다. 또다른 시험관내 분석은 ERK에 결합되는 억제제의 활성을 정량화하며, 결합 이전에 억제제를 방사선 표지시키고, 억제제/ERK 착체를 분리하고, 결합된 방사선 표지량을 측정하거나 또는, 새로운 억제제를 기지의 방사선 리간드에 결합된 ERK와 함께 배양하는 경쟁 실험을 수행하여 측정할 수 있다. ERK 또는 동형을 억제하고자 하는 것에 따라, ERK의 임의의 유형 또는 동형을 사용할 수 있다.

본 발명의 화합물은 효소 분석에 의해 측정되는 바와 같은 ERK의 유효한 억제제이다. 또한, 이러한 화합물은 세포 증식 분석에서의 ERK를 억제하는 것으로 밝혀졌다. 효소 및 세포 증식 분석 모두에 사용되는 조건의 세부 사항은 이하의 실시예에서 상술되어 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 효소 분석에 의해 측정되는 바와 같은 JNK, Aurora, GSK, KDR 및 AKT의 억제제이다. 이러한 분석에 사용되는 조건의 세부사항은 이하의 실시예에서 상술되어 있다. 특정한 이론에 국한시키고자 하는 의도는 아니나, 본 발명의 화합물은 또한 기타의 단백질 키나제를 억제시키는 것으로 예상된다.

본 발명의 단백질 키나제 억제제, 또는 이의 약학적 염은 동물 또는 사람에게 투여하기 위한 의약 조성물로 제제화될 수 있다. 단백질 키나제 활성을 검출 가능한 정도로 억제하기에 충분량의 단백질 키나제 억제제 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 단백질 키나제 매개된 상태를 치료 또는 예방하는데 유용한 의약 조성물은 또한, 본 발명의 기타의 구체예가 된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 " 검출 가능한 정도로 억제한다" 라는 것은 상기 억제제를 함유하는 샘플과, 단백질 키나제만을 함유하는 샘플 사이의 활성에서의 측정 가능한 변화를 의미하는 것이다.

본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 " ERK 매개된 상태" 라는 것은 ERK가 작용하는 것으로 알려진 임의의 질환 상태 또는 기타의 해로운 상태를 의미한다. 이러한 상태의 예로는 암, 졸중, 당뇨병, 간종대, 심비대를 비롯한 심혈관 질환, 알츠하이머병, 낭포성 섬유증, 바이러스성 질환, 자가면역 질환, 아테롬경화증, 재발협착증, 건선, 천식을 비롯한 알러지성 질환, 염증, 신경 질환, 및 호르몬 관련 질환 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 용어 " 암" 이라는 것은 유방암, 난소암, 경부암, 전립선암, 고환암, 요생식로암, 식도암, 후두암, 교아종, 신경아세포종, 위암, 피부암, 각질극세포종, 폐암, 유표피 암종, 대세포암, 소세포암, 폐 선암, 골암, 결장암, 선종, 췌장암, 선암, 갑상선암, 모낭 암종, 미분화 암종, 유두암, 정상피종, 흑색종, 육종, 방광 암종, 간 암종 및 담관 계대, 신장 암종, 골수양 질환, 림프양 질환, 호지킨병, 모발 세포, 협측 공동 및 인두(구강), 구순암, 설암, 입, 인두암, 소장암, 결장-직장암, 대장암, 직장암, 뇌암 및 중추신경계 및 백혈병 등이 있으나, 이에 한정된 것은 아니다.

또한, 본 발명의 화합물은 관련 키나제의 억제제로서 유용하다. 용어 " 관련 키나제" 라는 것은 ERK 결합 부위를 연결하는 잔기와 유사한 잔기를 갖는 단백질 키나제를 의미한다. 특정한 이론에 국한시키고자 하는 의도는 아니나, 본 출원인은 이러한 억제 활성이 ERK 및 관련 키나제의 활성 부위 사이에 밀접한 구조적 유사성에 기인한 것으로 사료된다. 기타의 키나제와 ERK 서열의 배열은 지네틱 컴퓨터 그룹으로부터 입수 가능한 " 베스트핏(bestfit)" 프로그램과 같은 통상의 소프트웨어 프로그램으로부터 유도될 수 있다. 이러한 프로그램은 문헌 [Smith 및 Waterman,Advances in Applied Mathematics2; 482 (1981)]에 기재된 국소 상동성 알고리즘을 사용한다.

본 발명의 화합물에 의해 억제되는 관련 키나제는 ERK 잔기: I31, E33, G34, A35, Y36, G37, M38, V39, A52, K54, R67, T68, E71, L75, I84, I86, I103, Q105, D106, L107, M108, E109, D111, K114, D149, K151, S153, N154, L156, C166 및 D167에 해당하는 전술한 표준 단백질 서열 배열 소프트웨어에 의해 식별되는 잔기를 함유하며, 유사도는 80% 이상이다. 유사도는 문헌 [Dayhoff, M.O., et al,Atlas of Protein Sequence and Structure, 1979 및 Blosom-Henikoff, Blosum-Henikoff, S 및 Henikoff, J.G.,PNAS, 1992,89:10915-10919]에 기재된 것과 같은 표준 아미노산 치환표를 사용하여 측정할 수 있다. 또한, 용어 " 관련된 키나제" 는 ERK 잔기: I31, G37, A52, I103, E109 및 N154에 대해 80% 이상의 유사도를 갖는 잔기를 함유하는 것을 포함한다.

또한, 본 발명의 화합물은 JAK족 키나제의 억제제로서 유용하다. 특정한 이론에 국한시키고자 하는 의도는 아니나, 본 출원인은 이러한 억제 활성이 전술한 표준의 방법에 의해 측정된 바와 같은 ERK 및 JAK의 활성 부위 사이의 밀접한 구조적 유사성에 기인한 것으로 사료된다.

ERK 결합된 억제제를 사용한 조직내(in-house)에서의 X-선 결정 구조 실험으로부터, ERK 활성 부위내에서의 이러한 아미노산 잔기는 이러한 유형의 억제제와의 중요한 수소 결합 상호작용을 형성하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 3 종의 아미노산 잔기는 M108, D106 및 Q105이다. 이러한 아미노산 넘버링은 수탁번호 #P28482에 대한 스위스-프롯 데이터베이스 엔트리에 해당하는 것이다. 이러한 스위스-프롯 데이터베이스는 스위스 제네바에 소재하는 유로피언 바이오인포매틱스 인스티튜트(EBI)에 의해 배포되는 국제 단백질 서열 데이터베이스이다. 이러한 데이터베이스는 www.ebi.ac.uk/swissprot에서 검색할 수 있다.

M108 및 D106의 주쇄 원자 및, 관련된 상호작용은 모든 키나제에 대해 공통된다. M108은 수소 결합 공여체 및 수용체 모두를 제공하며, D106은 이의 주쇄 CO를 통한 수소 결합 수용체를 제공한다. 활성 부위내에서 이러한 수소 결합기 1 종 이상에 수소 결합을 형성할 수 있는 억제제는 효소에 결합되어 억제를 나타낼 것으로 예상된다.

Q105 글루타민 잔기는 전술한 소프트웨어 프로그램으로부터 얻은 배열 데이터의 조사에 의해 측정되는 바와 같이 ERK 및 JAK를 포함하는 키나제의 서브세트와 관련되어 있다. Q105는 중요한 수소 결합 수용 측쇄 CO를 제공한다. 모델링 실험에 의하면, ERK 및 JAK 모두의 경우, Ht-고리의 수소 결합 공여체가 Q105 잔기에 대한 수소 결합 거리내에 포함되는 것으로 밝혀졌다. 이러한 유사한 활성 부위 상호작용으로 인해서, 본 발명의 ERK 억제제는 마찬가지로 JAK를 억제한다. 따라서, 이러한 화합물은 JAK 매개 상태를 치료하기에 유용하다.

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 " JAK 매개 상태" 는 JAK가 작용하는 것으로 공지된 임의의 질환 상태 또는 기타의 유해한 상태를 의미한다. 이러한 조건의 예로는 알러지성 질환, 예컨대 천식 및 아토피성 피부염, 자가면역 질환, 예컨대 SLE 루푸스 및 건선 및, 기관 이식과 관련된 상태 등이 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.

또한, 본 발명의 화합물은 JNK족 질환의 억제제로서 유용하다. 따라서, 이러한 화합물은 JNK 매개 상태를 치료하는데 유용하다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 " JNK 매개 상태" 는 JNK가 작용하는 것으로 공지된 임의의 질환 상태 또는 기타의 유해한 상태를 의미한다. 이러한 상태는 사멸 유래한 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, ALS (근위축성측삭경화증), 간질 및 발작, 헌팅톤 질환, 외상성 뇌 손상 뿐 아니라, 허혈성 및 출혈성 졸중, 심장 질환, 면역결핍 질환, 염증성 질환, 알러지성 질환, 자가면역 질환, 파괴성 골 질환, 예컨대 골다공증, 증식성 질환, 감염성 질환, 바이러스성 질환, 세포 사멸과 관련된 질환 및, 졸중, 심장 발작 및 기관 저산소증에서의 재관류/허혈을 비롯한 과형성, 트롬빈 유도된 혈소판 응집, 만성 골수성 백혈병(CML), 류마티스성 관절염, 천식, 골관절염, 허혈, 암, 간 허혈을 비롯한 간 질환, 심장 질환, 예컨대 심근 경색 및 울혈성 심부전, T 세포 활성화를 비롯한 병적 면역 상태 및 신경변성 질환 등이 있으나, 이에 국한된 것은 아니다.

또한, 본 발명의 화합물은 Aurora의 억제제로서 유용하다. 따라서, 이러한 화합물은 Aurora 매개 상태를 치료하기에 유용하다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 " Aurora 매개 상태" 라는 것은 Aurora가 작용하고 있는 것으로 공지된 임의의 질환 상태 또는 기타의 유해한 상태를 의미한다. 이러한 상태의 예로는 암이 있으나, 이에 국한된 것은 아니다. 용어 " 암" 이라는 것은 결장암 및 난소암 등이 있으나, 이에 국한된 것은 아니다.

또한, 본 발명의 화합물은 GSK족 키나제의 억제제로서 유용하다. 따라서, 이러한 화합물은 GSK 매개 상태를 치료하는데 유용하다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 " GSK 매개 상태" 란 GSK가 작용하는 것으로 공지된 임의의 질환 상태 또는 기타의 유해한 상태를 의미한다. 이러한 상태의 예로는 당뇨병, 알츠하이머 질환, 신경변성 질환 및 CNS 질환, 예컨대 조울병 및 정신분열증 등이 있으나, 이에 국한된 것은 아니다.

또한, 본 발명의 화합물은 KDR족 키나제의 억제제로서 유용하다. 따라서, 이러한 화합물은 KDR 매개 상태를 치료하는데 유용하다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 " KDR 매개 상태" 란 KDR이 작용하는 것으로 공지된 임의의 질환 상태 또는 기타의 유해한 상태를 의미한다. KDR 매개 질환 또는 상태의 예로는 암, 예컨대 뇌암, 요생식로암, 림프계암, 위암, 후두암, 폐암, 췌장암, 유방암, 카포시 육종 및 백혈병; 자궁내막증, 양성 전립선 과형성; 혈관 질환, 예컨대 재발협착증 및 아테롬 경화증; 자가면역 질환, 예컨대 류마티스성 관절염 및 건선; 안 질환, 예컨대 증식성 또는 혈관형성 망막증 및 백반 퇴화; 및 염증성 질환, 예컨대 접촉성 피부염, 천식 및 지연된 과민성 반응 등이 있으나, 이에 한정된 것은 아니다.

또한, 본 발명의 화합물은 AKT족 키나제의 억제제로서 유용하다. 따라서, 이러한 화합물은 AKT 매개 상태를 치료하는데 유용하다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 " AKT 매개 상태" 는 AKT가 작용하는 것으로 공지된 임의의 질환 상태 또는 기타의 유해한 상태를 의미한다. AKT 매개 질환 또는 상태의 예로는 증식성 질환, 암 및 신경변성 질환 등이 있으나, 이에 국한된 것은 아니다.

본 발명의 화합물 이외에, 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 전구약물은 상기에서 정의된 질환의 치료 또는 예방하기 위한 조성물에 사용될 수 있다.

" 약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 전구약물" 은 수용체에 투여시 직간적접으로 본원 발명의 화합물 또는 이의 억제 활성 대사물 또는 잔사를 생성할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 약학적으로 허용 가능한 유도체, 에스테르, 이 에스테르의 염 또는 기타의 유도체를 의미한다. 특히 바람직한 유도체 또는 전구약물은 이러한 화합물이 포유 동물에게 투여시 본 발명의 화합물의 생체이용율을 증가시키는 것 (예, 경구 투여된 화합물이 혈액에 더욱 용이하게 흡수되도록 함으로써) 또는, 모(母)종에 비하여 모화합물을 생물학적 분획(예, 뇌 또는 림프계)으로의 전달을 증강시키는 것 등이 있다.

본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 전구약물의 예로는 에스테르, 아미노산 에스테르, 인산염 에스테르, 금속염 및 설폰산염 에스테르 등이 있으나, 이에 국한된 것은 아니다.

본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 유도체의 예로는 약학적으로 허용 가능한 무기 및 유기 산 및 염기 등이 있다. 이러한 적절한 산 염의 예로는 아세트산염, 아디프산염, 알긴산염, 아스파르트산염, 안식향산염, 벤젠설폰산염, 중황산염, 부티르산염, 구연산염, 캄포르산염, 캄포르설폰산염, 시클로펜탄프로피온산염, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설폰산염, 포름산염, 푸마르산염, 글루코헵타노산염, 글리세로인산염, 글리콜산염, 헤미황산염, 헵탄산염, 헥산산염, 염화수소산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 2-히드록시에탄설폰산염, 락트산염, 말레산염, 말론산염, 메탄설폰산염, 2-나프탈렌설폰산염, 니코틴산염, 질산염, 팔모에이트, 펙티네이트, 과산화황산염, 3-페닐프로피오네이트, 인산염, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실산염, 숙신산염, 황산염, 주석산염, 티오시안산염, 토실레이트 및 운데카노에이트 등이 있으나, 이에 국한된 것은 아니다. 기타의 산, 예컨대 옥살산 자체는 약학적으로 허용 가능하지는 않으나, 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염을 얻는데 있어서의 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다.

적절한 염기로부터 유도된 염의 예로는 알칼리 금속(예, 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속(예, 마그네슘), 암모늄 및 $N^+(C_1-C_4$ 알킬$)_4$ 염 등이 있다. 또한, 본 발명은 본 명세서에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소 함유기의 4차화 반응도 포함한다. 수용성 또는 유용성 또는 분산성 산물도 또한 이러한 4차화 반응에 의해 얻을 수 있다.

이러한 의약 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 담체의 예로는 이온 교환제, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 사람의 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대 인산염, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨,

포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 황산염, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드성 실리카, 트리규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지 등이 있으나, 이에 국한된 것은 아니다.

본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 분무, 국소, 직장, 비강, 협측, 질내 또는 이식된 저장기를 통해 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 " 비경구" 라는 것은 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 협막내, 간내, 병소내 및 골내 주사 또는 주입술에 등이 있다. 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내 투여되는 것이 바람직하다.

본 발명의 조성물의 무균 주사 형태는 수성 또는 유성 현탁액이 될 수 있다. 이러한 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업자에게 공지된 기법에 의해 제제화될 수 있다. 또한, 무균 주사 가능한 제제는 비독성 비경구 허용 가능한 희석제 또는 용제 중에서의 무균 주사 가능한 액제 또는 현탁제, 예컨대 1,3-부탄디올 중에서의 용액이 될 수 있다. 사용할 수 있는 허용가능한 비이클 및 용제는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 액제 등이 있다. 또한, 무균 고정유도 용제 또는 현탁 배지로서 사용될 수 있다. 이를 위해서는, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 무자극성 고정유를 사용할 수도 있다. 지방산, 예컨대 올레산 및 이의 글리세리드 유도체는, 천연의 약학적으로 허용 가능한 오일, 예컨대 올리브유 또는 피마자유이거나 특히 이의 폴리옥시에틸화 변형물인 경우, 주사액의 제조에 유용하다. 또한, 이러한 오일 액제 또는 현탁액은 예컨대 유제 및 현탁제를 비롯한 약학적으로 허용 가능한 투여 제형의 제제에 통상적으로 사용되는 카르복시메틸 셀룰로스 또는 유사 분산제와 같은 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 고형물, 액제 또는 기타의 투여 제형의 제조에 통상적으로 사용되는 기타의 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예컨대 Tweens, Spans 및 기타의 유화제 또는 생체이용율 증강제는 제제의 목적에 사용될 수 있다.

본 발명의 의약 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁제 또는 액제를 비롯한 임의의 경구 허용 가능한 투여 제형으로 경구 투여될 수 있으나, 이에 국한된 것은 아니다. 경구용 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체로는 락토스 및 옥수수 전분 등이 있다. 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘이 통상적으로 첨가된다. 캡슐 제형의 경구 투여의 경우, 유용한 희석제의 예로는 락토스 및 건조된 옥수수 전분 등이 있다. 경구 용도로 수용성 현탁제가 요구될 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 혼합된다. 필요할 경우, 특정의 감미제, 향신료 또는 착색제를 첨가할 수도 있다.

또한, 본 발명의 의약 조성물은 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이는 실온에서는 고형이나, 직장 온도에서는 액상이어서 직장내에서 용융되어 약물을 방출할 수 있는 적절한 비자극성 부형제와 제제를 혼합하여 생성될 수 있다. 이러한 물질의 예로는 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜 등이 있다.

또한, 본 발명의 의약 조성물은, 치료의 표적이 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 비롯한, 국소 적용에 의해 용이하게 접근할 수 있는 부위 또는 장기를 포함하는 경우 국소 투여될 수 있다. 적절한 국소 제제는 이들 부위 또는 장기 각각에 대해 용이하게 제조될 수 있다.

하부 장관을 위한 국소 적용은 직장 좌제(상기 참조)에서 또는 적절한 관장 제제로 수행될 수 있다. 국소 경피 패취를 사용할 수도 있다.

국소 적용의 경우, 의약 조성물은 1 이상의 담체에 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 연고로 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여용 담체의 예로는 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물 등이 있으나, 이에 국한된 것은 아니다. 또는, 의약 조성물은 1 종 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 중에 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 로션 또는 크림으로 제제화될 수 있다. 적절한 담체의 예로는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁

스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알콜 및 물 등이 있으나, 이에 국한된 것은 아니다.

눈에 사용하는 경우, 의약 조성물은 염화벤잘코늄과 같은 방부제를 사용하거나 또는 사용하지 않고, 등장성 pH 조절된 무균 염수 중에서의 초미분쇄 현탁액 또는, 바람직하게는 등장성 pH 조절된 무균 염수 중에서의 용액으로서 제제화될 수 있다. 또는, 눈에 사용하는 경우, 의약 조성물은 바셀린과 같은 연고중에서 제제화될 수 있다.

또한, 본 발명의 의약 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학 제제 분야의 당업자에게 주지되어 있는 기법에 의해 생성되며, 이는 벤질 알콜 또는 기타의 적절한 방부제, 생체이용율을 증가시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 기타의 통상의 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중에서의 용액으로 생성될 수 있다.

단일 투여 제형을 생성하기 위해 담체 물질과 혼합될 수 있는 본 발명의 단백질 키나제 억제제의 함량은 치료될 숙주, 특수한 투여 유형에 따라 달라질 수 있다. 이러한 조성물은 투여량이 억제제 약 0.01 100 ㎎/㎏ 체중/일로 이러한 조성물을 수용하는 환자에게 투여될 수 있도록 제제화되어야 하는 것이 바람직하다.

또한, 임의의 특정 환자를 위한 특수한 제제 및 치료 섭생은 각종의 요인, 예를 들면, 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이요법, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합 및 치료 중인 주치의의 판단 및 치료하고자 하는 특정 질환의 경중도에 따라 결정된다. 또한, 억제제의 함량은 조성물내에서의 특정 화합물에 따라 결정된다.

본 발명의 키나제 억제제 또는 이의 의약 조성물은 이식 가능한 의료 장치, 예컨대 보철, 인공 판막, 혈관 이식편, 스텐트 및 카테터를 코팅하기 위한 조성물에 혼입될 수 있다. 예를 들면 혈관 스텐트는 재발협착증 (수술후 혈관벽을 다시 좁힘)를 극복하는데 사용되어 왔다. 그러나, 스텐트 또는 기타의 이식 가능한 장치를 사용하는 환자에게는 혈병 형성 및 혈소판 활성화의 위험성이 있다. 이러한 원치 않는 부작용은 키나제 억제제를 포함하는 조성물로 장치를 미리 코팅시킴으로써 예방되거나 또는 완화시킬 수 있다. 코팅된 이식 가능한 장치의 적절한 코팅 및 일반적인 제조는 미국 특허 제6,099,562, 제5,886,026호 및 제5,304,121호에 기재되어 있다. 코팅은 통상적으로 히드로겔 중합체, 폴리메틸디실록산, 폴리카프롤락톤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트 및 이의 혼합물 등의 생체혼화성 중합체 물질 등이 있다, 이러한 코팅은 조성물에서의 조절 방출 특성을 부여하기 위해 임의로 플루오로실리콘, 다당류, 폴리에틸렌 글리콜, 인지질 및 이들의 조합물의 적절한 탑코트에 의해 추가로 도포될 수 있다. 본 발명의 키나제 억제제로 코팅된 이식 가능한 장치도 본 발명의 또다른 구체예가 된다.

기타의 구체예에 의하면, 본 발명은 환자에게 전술한 의약 조성물 중 하나를 투여하는 단계를 포함하는, ERK-, JAK-, JNK-, Aurora-, GSK-, KDR- 또는 AKT 매개 상태 또는 질환 상태를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 " 환자" 는 포유동물, 바람직하게는 사람을 의미한다.

이러한 방법은 유방, 결장, 전립선, 피부, 췌장, 뇌, 요생식로, 림프계, 위, 후두 및, 폐 선암과 소세포 폐암을 비롯한 폐의 암과 같은 암, 졸중, 당뇨병, 간종대, 심비대, 심혈관 질환, 알츠하이머 질환, 낭포성 섬유증, 및 바이러스성 질환 또는 임의의 특수 질환 또는 전술한 질환으로부터 선택된 상태 또는 질환 상태를 치료 또는 예방하는데 사용된다.

치료 또는 예방하고자 하는 특정한 상태 또는 질환 상태에 따라서, 이러한 상태를 치료 또는 예방하기 위해 통상적으로 투여하는 추가의 제제를 본 발명의 억제제와 함께 투여할 수 있다. 예를 들면, 화학요법제 또는 기타의 증식 방지제를 본 발명의 억제제와 함께 혼합하여 증식성 질환 및 암을 치료할 수 있다. 기지의 화학요법제의 예로는 아드리아마이신, 덱사메타손, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 플루오로우라실, 토포테칸, 탁솔, 인터페론 및 백금 유도체 등이 있으나, 이에 국한된 것은 아니다.

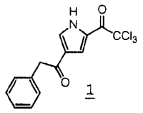
또한, 본 발명의 억제제는 기타의 제제와 혼합될 수 있는데, 이의 예로는 항염증제, 예컨대 코르티코스테로이드, TNF 블록커, IL-1 RA, 아자티오프린, 사이클로포스파미드 및 설파살라진; 면역조절 및 면역억제제, 예컨대 사이클로스포린, 타크로리무스, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린 및 설파살라진; 향신경성 인자, 예컨대 아세틸콜린에스테라제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항경련제, 이온 통로 봉쇄제, 리루졸 및 항-파킨슨제; 심혈관 질환을 치료하기 위한 제제, 예컨대 베타-블록커, ACE 억제제, 이뇨제, 질산염, 칼슘 통로 봉쇄제 및 스타틴; 간 질환 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론 및 항바이러스제; 혈액 질환 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드, 항-백혈병제, 및 성장 인자; 당뇨병 치료제, 예컨대 인슐린, 인슐린 유사체, 알파 글루코시다제 억제제, 비구아니드, 및 인슐린 감작화제; 면역결핍 질환 치료제, 예컨대 감마 글로불린 등이 있으나, 이에 국한된 것은 아니다.

이러한 추가의 제제는 억제제 함유 조성물로부터 다수의 투여 섭생의 일부로서 별도로 투여될 수도 있다. 또는, 이러한 제제는 단일의 조성물내에서의 억제제와 함께 혼합된 단일 투여 제형의 일부가 될 수 있다.

본 명세서에 기재된 본 발명을 보다 완전하게 이해하기 위해, 이하의 실시예를 설명한다. 이러한 실시예는 예시만을 위한 것일 뿐, 이로써 본 발명을 어떠한 방법으로도 제한하는 것으로 간주하여서는 아니한다.

실시예

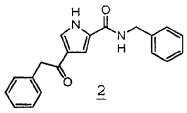
실시예 1



2,2,2-트리클로로-1-(4-페닐아세틸-1H-피롤-2-일)-에타논 (1).

건조한 플라스크에, 염화페닐아세틸 (1 당량)을 최소량의 디클로로메탄(DCM) 중의 2-트리클로로아세틸 피롤(1 당량)과 혼합하였다. 생성된 용액에 상온에서 염화알루미늄 (1 당량)을 첨가하였다. 2 시간 후, 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼에 직접 적용하였다. 헥산 중의 10%의 에틸 아세테이트로부터 50%의 에틸 아세테이트의 구배 용출로 수율 60%의 화합물1을 얻었다.1H NMR (CDCl3) δ 4.0 (s, 2H), 7.1-7.35 (m, 7H), 9.7 (br s, NH). 방법 B(하기 실시예 5에 기재된 바와 같음)를 사용한 HPLC로 체류 시간이 4.9 분이 되었다. LC/MS (M+1) 330.2, (M-1) 328.1.

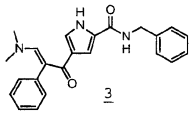
실시예 2



4-페닐아세틸-1H-피롤-2-카르복실산 벤질아미드(2)

DMF중의 화합물1의 용액(1 당량)에 상온에서 벤질아민 (1.2 당량)을 첨가하였다. 24 시간 후, 용제를 증발시키고, 미정제 산물2를 정제하지 않고 사용하였다. 방법 B(하기 실시예 5에 기재된 바와 같음)를 사용한 HPLC로 체류 시간이 3.8 분이 되었다. FIA/MS (M+1) 319.3, (M-1) 317.2.

실시예 3

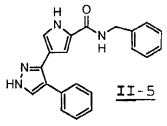


3

4-(3-디메틸아미노-2-페닐-아크릴로일)-1H-피롤-2-카르복실산 벤질아미드 (3)

THF 중의 화합물2의 용액(1 당량)에 상온에서 (Me2N)2CHOt-Bu (3 당량)을 첨가하였다. 24 시간 후, 용제를 증발시키고, 미정제 산물3을 정제하지 않고 사용하였다.1H NMR (CDCl3) δ 4.4 (s, 2H), 4.8 (s, NH), 6.8-7.4 (m, 13H).

실시예 4



II-5

4-(4-페닐-1H-피라졸-3-일)-1H-피롤-2-카르복실산 벤질아미드 (II-5)

에탄올 중의 화합물3의 용액(1 당량)에 상온에서 히드라진 수화물 (3 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류 가열하였다. 12 시간 후, 용제를 증발시키고, 미정제 산물을 정제용 HPLC (역상; 10→90% 물 중의 MeCN; 15 분)로 정제하여 목적 화합물II-5을 얻었다. LC/MS (M+1) 343.3, (M-1) 341.2.

실시예 5

본 출원인은 상기 실시예 1 4에 기재된 것 및 반응식 I에 도시된 것과 실질적으로 유사한 방법에 의해 화학식 II의 기타의 화합물을 생성하였다. 이러한 화합물에 대한 특성화 데이터는 하기의 표 3에 요약되어 있으며, 이는 LC/MS, HPLC 및 ^{1}H NMR 데이터를 포함한다.

HPLC 방법을 "A"로 표시한 화합물의 경우, 하기의 방법을 사용하였다. 물:MeCN의 구배, 0.1% TFA (95:5→0:100)를 22 분에 걸쳐서 1 ㎖/분에서 214 ㎚에서 수행하였다. HPLC 방법을 "B"로 표시한 화합물의 경우, 하기의 방법을 사용하였다. 물:MeCN의 구배, 0.1% TFA (90:10→0:100)를 8 분에 걸쳐서 1 ㎖/분에서 214 ㎚에서 수행하였다. 각각의 방법 A 및 B는 크기가 3.0×150 ㎜의 YMC ODS-AQ 55 120A 컬럼을 사용한다. 용어 "T_{ret} (분)"은 표기한 HPLC 방법을 사용한 화합물과 관련한, 분 단위로 표시한 체류 시간을 의미한다.

적절할 경우, ^{1}H NMR 데이터는 또한 하기 표 3에 기재하였는데, 여기서 "Y"는 ^{1}H NMR 데이터를 사용할 수 있다는 것을 의미하며, 이는 구조와 일치하는 것으로 밝혀졌다. 화합물의 번호는 표 1에 표기한 화합물의 번호에 해당한다.

선택한 화합물에 대한 물성 데이타

화합물 번호	M+1	M-1	HPLC 방법	T_{ret} (분)	^{1}H NMR
II-41	407.4	405.4	A	8.6	Y
II-42	560.2	558.1	A	9.5	-
II-43	-	-	A	10.5	-
II-44	530.3	528.2	A	6.3	-
II-45	-	-	A	9.8	-
II-46	-	-	A	10.6	-
II-50	377.4	-	A	10.1	Y
II-52	530.2	528.2	A	10.3	-
II-53	378.4	376.3	A	7.4	Y
II-56	490.2	488.1	A	10.8	-
II-58	-	-	A	10.46	-
II-59	-	-	A	9.1	-
II-63	361.4	359.3	A	9.5	Y
II-65	-	-	A	10.0	-
II-67	378.4	376.3	A	7.4	Y
II-72	451.5	449.1	A	10.15	Y
II-80	374.4	372.3	A	6.6	-
II-83	435.3	433.4	A	10.3	-
II-85	-	-	A	10.6	-
II-86	-	-	A	9.3	-
II-88	380.4	378.3	A	6.9	-
II-89	-	-	A	10.5	-
II-91	-	-	A	9.6	-
II-92	377.4	375.3	A	10.2	Y
II-94	-	-	A	9.0	-
II-97	342.1	-	B	3.8	Y
II-98	380.4	378.3	A	6.7	-
II-102	-	-	A	10.3	-
II-103	-	-	A	10.6	-
II-105	-	-	A	9.3	-
II-109	-	-	A	7.9	-
II-110	-	-	A	10.3	-
II-111	361.4	359.3	A	9.4	Y
II-113	-	-	A	10.6	-

화합물 번호	M+1	M-1	HPLC 방법	T_{ret} (분)	^1H NMR
II-116	380.2	378.4	A	6.9	-
II-117	373.4	-	A	9.0	Y
II-119	362.4	371.4	A	6.5	-
II-120	373.4	371.4	A	8.2	-
II-122	-	-	A	10.8	-
II-123	-	-	A	11.4	-
II-126	-	-	A	10.2	-
II-128	-	-	A	10.9	-
II-130	-	-	A	7.4	-
II-133	-	-	A	9.5	-
II-134	306.1	-	B	3.5	Y
II-135	353.4	351.4	A	7.7	-
II-137	313.3	311.2	A	6.4	Y
II-141	380.4	378.3	A	6.7	-
II-143	280.1	-	B	3.3	Y
II-144	336.4	-	B	3.5	-
II-145	373.4	-	B	2.8	-
II-146	-	-	A	10.5	-
II-147	362.4	-	B	3.5	-
II-148	327.3	325.2	A	9.2	Y
II-149	332.4	-	B	3.5	-
II-150	322.4	-	B	3.2	-
II-151	316.2	314.2	A	10.3	Y
II-152	-	-	A	6.6	-
II-153	323.4	-	B	2.3	-
II-154	343.4	-	B	2.8	-
II-158	294.3	-	B	3.4	-
II-159	335.4	-	B	2.7	-
II-161	389.3	387.2	A	8.9	-
II-162	300.3	298.2	A	9.5	Y
II-163	366.5	364.4	B	6.0	-
II-164	297.3	-	A	5.1	Y
II-165	322.3	325.2	A	9.7	Y
II-167	316.2	314.2	A	10.0	Y
II-168	312.3	310.2	A	8.6	Y
II-169	281.1	-	B	3.9	Y
II-170	312.3	310.2	A	9.1	Y
II-171	300.3	298.2	A	9.4	Y

화합물 번호	M+1	M-1	HPLC 방법	T_{ret} (분)	^{1}H NMR
II-172	297.3	295.7	A	5.5	Y
II-174	449.3	447.2	A	12.5	Y
II-175	477.3	475.3	A	14.0	Y
II-176	374.4	372.4	A	6.3	-
II-178	362.4	360.0	A	6.6	-
II-179	374.4	372.4	A	6.3	-
II-180	404.4	402.4	A	6.4	-
II-181	380.2	378.3	A	6.7	-
II-182	355.4	353.4	A	7.7	-
II-183	367.4	365.4	A	7.4	-
II-184	355.4	353.4	A	7.9	-
II-185	367.4	365.3	A	7.5	-
II-186	397.4	395.4	A	7.1	-
II-187	373.4	371.4	A	8.0	-
II-188	373.4	371.4	A	7.9	-
II-189	382.4	380.4	A	6.9	-
II-190	394.4	392.4	A	6.7	-
II-191	382.4	380.4	A	7.0	-
II-192	394.5	392.4	A	6.7	-
II-193	424.4	422.4	A	6.4	-
II-194	400.4	398.4	A	7.3	-
II-195	400.4	398.4	A	7.1	-
II-196	400.4	398.4	A	7.2	-
II-197	341.3	339.2	A	7.5	-
II-198	353.4	351.4	A	7.1	-
II-199	341.3	339.2	A	7.6	-
II-200	383.4	381.4	A	6.9	-
II-201	359.4	357.4	A	8.0	-
II-202	359.4	357.4	A	7.8	-
II-203	359.4	357.4	A	7.7	-
II-204	354.4	352.4	A	6.2	-
II-205	366.4	364.4	A	5.9	-
II-206	354.4	52.4	A	5.6	-
II-207	396.4	394.4	A	5.9	-
II-208	372.4	370.4	A	6.7	-
II-209	372.4	370.4	A	6.5	-
II-210	372.4	370.4	A	6.4	-
II-237	-	-	A	9.8	-

화합물 번호	M+1	M-1	HPLC 방법	T_{ret} (분)	^{1}H NMR
II-238	-	-	A	11.6	-
II-239	-	-	A	11.3	-
II-240	-	-	A	7.5	-
II-241	-	-	A	12.0	-
II-242	-	-	A	11.7	-
II-243	-	-	A	11.6	-
II-244	389.4	387.3	A	10.2	-
II-245	-	-	A	10.6	-
II-246	365.4	363.4	A	7.5	-
II-247	-	-	A	7.2	-
II-248	-	-	A	8.0	-
II-249	-	-	A	7.7	-
II-267	-	-	A	10.7	-
II-268	-	-	A	10.0	-
II-269	-	-	A	12.2	-
II-270	-	-	A	12.3	-
II-271	-	-	A	9.3	-
II-272	-	-	A	12.7	-
II-273	-	-	A	12.7	-
II-274	-	-	A	3.8	-
II-275	-	-	A	10.3	-
II-276	-	-	A	8.4	-
II-277	-	-	A	10.6	-
II-278	-	-	A	12.8	-
II-279	-	-	A	11.4	-
II-280	-	-	A	7.9	-
II-281	-	-	A	11.5	-
II-282	-	-	A	8.6	-
II-283	-	-	A	8.4	-
II-284	-	-	A	12.2	-
II-290	-	-	A	11.4	-
II-291	-	-	A	9.7	-
II-292	-	-	A	9.1	-
II-293	481.3	479.3	A	8.3	-
II-294	455.4	453.3	A	6.9	-
II-295	-	-	A	7.5	-
II-296	-	-	A	8.9	-
II-298	353.4	-	B	2.8	-

화합물 번호	M+1	M-1	HPLC 방법	T_{ert} (분)	^{1}H NMR
II-299	421.3	423.2	A	10.1	-

실시예 6

ERK 억제 분석

화합물을 분광학적 커플링 효소 분석에 의한 ERK2의 억제에 대하여 분석하였다 [Fox et al., (1998)Protein Sci7, 2249]. 이러한 분석에서, 10 mM $MgCl_2$, 2.5 mM 포스포에놀피루베이트, 200 μM NADH, 150 μg/mℓ 피루베이트 키나제, 50 μg/mℓ 락테이트 탈수소화효소 및 200 μM 에르키티드 펩티드를 함유하는 0.1 M HEPES 완충액, pH 7.5에서 고정된 농도의 활성화 ERK2 (10 nM)를 DMSO중의 각종 농도의 화합물 (2.5 %)을 10 분간 30℃에서 항온배양하였다. 65 μM ATP를 첨가하여 반응을 개시하였다. 340 nM에서의 흡광도의 감소율을 모니터하였다. 억제제 농도의 함수로서의 속도 데이터로부터 IC_{50} 을 평가하였다.

하기 표 4는 ERK2 억제 분석에서 본 발명의 선택된 화합물의 활성의 결과를 기재한다. 화합물의 번호는 표 1의 화합물 번호에 해당한다. " A" 로 표기한 활성을 갖는 화합물은 K_i값이 1 μM 이하이고; " B" 로 표기한 활성을 갖는 화합물은 K_i값이 1 5 μM이고; " C" 로 표기한 활성을 갖는 화합물은 K_i값이 5 μM 이상이다.

선택된 화합물의 ERK2 억제 활성

번호	활성	번호	활성	번호	활성
II-1	A	II-2	C	II-3	A
II-4	A	II-5	A	II-6	A
II-7	C	II-8	C	II-9	C

번호	활성	번호	활성	번호	활성
II-10	C	II-11	C	II-12	C
II-13	A	II-14	C	II-16	C
II-17	C	II-18	A	II-19	A
II-20	A	II-21	C	II-22	A
II-23	A	II-24	A	II-25	C
II-26	A	II-27	A	II-28	A
II-29	C	II-30	A	II-31	C
II-39	A	II-40	A	II-41	A
II-42	A	II-43	A	II-44	A
II-45	A	II-46	A	II-47	A
II-48	A	II-49	A	II-50	A
II-51	A	II-52	A	II-53	A
II-54	A	II-55	A	II-56	A
II-57	A	II-58	A	II-59	A
II-60	A	II-61	A	II-62	A
II-63	A	II-64	A	II-65	A
II-66	A	II-67	A	II-68	A
II-69	A	II-70	A	II-71	A
II-72	A	II-73	A	II-74	A
II-75	A	II-76	A	II-77	A
II-78	A	II-79	A	II-80	A
II-81	A	II-82	A	II-83	A
II-84	A	II-85	A	II-86	A
II-87	A	II-88	A	II-89	A
II-90	A	II-91	A	II-92	A
II-93	A	II-94	A	II-95	A
II-96	A	II-97	A	II-98	A
II-99	A	II-100	A	II-101	A
II-102	A	II-103	A	II-104	A
II-105	A	II-106	A	II-107	A
II-108	A	II-109	A	II-110	A
II-111	A	II-112	A	II-113	A
II-114	A	II-115	A	II-116	B

번호	활성	번호	활성	번호	활성
II-117	B	II-118	B	II-119	B
II-120	B	II-121	B	II-122	B
II-123	B	II-124	B	II-125	B
II-126	B	II-127	B	II-128	B
II-129	B	II-130	B	II-131	B
II-132	B	II-133	B	II-134	B
II-135	B	II-136	B	II-137	B
II-138	B	II-139	B	II-140	B
II-141	B	II-142	B	II-143	B
II-144	B	II-145	B	II-146	B
II-147	B	II-148	B	II-149	B
II-150	B	II-151	B	II-152	B
II-153	B	II-154	B	II-155	B
II-156	B	II-157	B	II-158	B
II-159	B	II-160	B	II-161	C
II-162	C	II-163	C	II-164	C
II-165	C	II-166	C	II-167	C
II-168	C	II-169	C	II-170	C
II-171	C	II-172	C	II-285	B
II-286	C	II-287	C	II-288	B
II-289	C	II-290	B	II-291	C
II-292	C	II-293	C	II-294	C
II-295	C	II-296	C	II-297	C
II-298	C	II-299	C		

실시예 7

ERK 억제 세포 증식 분석

화합물을 세포 증식 분석에 의한 ERK2의 억제에 대해 분석하였다. 이러한 분석에서, 완전 배지는 10% 태내 소 혈청 및 페니실린/스트렙토마이신 용액을 RPMI 1640 배지 (JRH 바이오사이언스)에 첨가하여 생성하였다. 결장암 세포 (HT-29 세포주)를 10,000 세포/웰/150 μℓ의 접종 밀도로 96 웰 평판의 각각의 84 개의 웰에 첨가하였다. 37℃에서 2 시간 동안 항온배양하여 평판에 세포가 부착되도록 하였다. 20 μM, 6.7 μM, 2.2 μM, 0.74 μM, 0.25 μM 및 0.08 μM의 농도를 얻도록, 일련의 희석에 의해 완전 배지내에서 테스트 화합물의 용액을 생성하였다. 테스트 화합물 용액(50 μℓ)을 각각의 72 개의 세포 함유 웰에 첨가하였다. 12 개의 잔존 세포 함유 웰에, 완전 배지 (200 μℓ)만을 첨가하여 대조용 군을 형성하여 최대 증식을 측정하였다. 잔존하는 12 개의 공(empty) 웰에 완전 배지를 첨가하여 비이클 대조군을 형성하여 기준치를 측정하였다. 평판을 37℃에서 3 일간 항온배양하였다. ^{3}H-티미딘 (1 mCi/㎖, 미국 매사추세츠주 보스톤에 소재하는 뉴 잉글런드 뉴클리어)을 RPMI 배지 중에서 20 μCi/㎖로 희석한 후, 20 μℓ의 이 용액을 각각의 웰에 첨가하였다. 이 평판을 37℃에서 8 시간 동안 추가로 항온배양한 후, 이를 수거하고, 액체 신틸레이션 계수기를 사용하여 ^{3}H-티미딘 흡수율을 분석하였다.

IC_{50} 이 10 μM 미만인 결장 세포 증식 분석에서 ERK를 억제하는 본 발명의 선택된 화합물은 화합물 II-43, II-48, 및 II-45이다.

실시예 8

JAK 억제 분석

JAK의 화합물 억제는 문헌 [G. R. Brown, et al.,Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, vol. 10, pp 575-579]에 기재된 방법에 의해 하기와 같이 분석할 수 있다. 폴리 (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1로 4℃에서 미리 코팅시킨후 인산염 완충 염수 0.05% 및 Tween(PBST)로 세정한 Maxisorb 평판에 2 μM ATP, 5 mM $MgCl_2$ 및 DMSO 중의 화합물 용액을 첨가하였다, JAK 효소를 사용하여 반응을 개시하고, 평판을 60 분간 30℃에서 항온배양하였다. 평판을 PBST로 세정하고, 100 μℓ의 HRP-공액 4G10 항체를 첨가하고, 평판을 90 분간 30℃에서 항온배양하였다. 평판을 다시 PBST로 세정하고, 100 μℓ의 TMB 용액을 첨가한 후, 평판을 추가의 30 분 동안 30℃에서 항온배양하였다. 황산 (100 μℓ의 1 M)을 첨가하여 반응을 중지시키고, 평판을 450 nM에서 판독하여 IC_{50} 값을 측정하기 위한 분석용 광학 밀도를 얻었다.

실시예 9

JNK 억제 분석

분광학적 커플 효소 분석을 사용하여 JNK를 억제하는 능력에 대해 화합물을 하기와 같은 방식으로 선별하였다. 0.1 M HEPES 완충액 (pH 7.5), 10 mM $MgCl_2$, 2.5 mM 포스포에놀피루베이트, 200 μM NADH, 150 μg/mℓ 피루베이트 키나제, 50 μg/mℓ 락테이트 탈수소화효소 및 200 μM EGF 수용체 펩티드(서열 KRELVEPLTPSGEAPNQALLR)를 함유하는 분석 스톡 완충액에 DMSO 중의 각종 농도의 화합물 및 고정된 농도(10 nM)의 활성화된 JNK를 첨가하였다, 생성된 혼합물을 30℃에서 10 분간 항온배양한 후, 이를 10 μM의 ATP를 첨가하여 반응을 개시하였다. 30℃에서의 340 nM에서의 흡광도 감소는 시간의 변화에 대하여 모니터하고, 얻은 데이터를 경쟁적 억제 운동 모델에 적용하여 K_i를 측정하였다.

하기 표 5에는 JNK 억제 분석에서의 본 발명의 선택된 화합물의 활성 결과를 도시한다. 화합물의 번호는 표 1에서의 화합물 번호에 해당한다. "A"로 표기한 활성을 갖는 화합물은 K_i값이 1 μM 이하이고; "B"로 표기한 활성을 갖는 화합물은 K_i값이 1 5 μM이고; "C"로 표기한 활성을 갖는 화합물은 K_i값이 5 μM 이상이다.

선택된 화합물의 JNK 억제 활성

번호	활성	번호	활성
II-39	B	II-48	A
II-40	A	II-51	B
II-43	A	II-55	A
II-46	A	II-104	B
II-47	B	II-112	C

실시예 10

Aurora 억제 분석

표준의 커플링 효소 분석을 사용하여 Aurora를 억제하는 능력에 대하여 화합물을 하기와 같은 방법으로 선별하였다. 0.1 M HEPES 7.5, 1O mM $MgCl_2$, 25 mM NaCl, 2.5 mM 포스포에놀피루베이트, 300 μM NADH, 30 μg/mℓ 피루베이트 키나제, l0 μg/mℓ 락테이트 탈수소화효소, 40 μM ATP 및 800 μM 펩티드 (LRRASLG, 미국 캘리포니아주 써니베일에 소재하는 어메리칸 펩티드)를 함유하는 분석 스톡 완충액에 DMSO 중의 화합물 30 μM의 용액을 첨가하고, 셍성된 혼합물을 30℃에서 10 분 동안 항온배양하였다. 10 μℓ의 70 nM의 Aurora 및 1 mM DTT를 첨가하여 반응을 개시하였다. 5 분간의 판독 시간에 걸쳐서 30℃에서 BioRad Ultramark 평판 판독기 (미국 캘리포니아주, 허큘리스)를 사용하여 340 nM에서의 흡광도를 모니터하여 반응 속도를 얻었다. 억제제 농도에 대한 함수로서의 속도 데이터로부터 IC_{50} 을 측정하였다.

하기 표 6에는 Aurora2 억제 분석에서의 본 발명의 선택된 화합물의 활성 결과를 도시한다. 화합물 번호는 표 1에서의 화합물 번호에 해당한다. "A"로 표기한 활성을 갖는 화합물은 IC_{50} 값이 5 μM 이하이고; "B"로 표기한 활성을 갖는 화합물은 IC_{50} 값이 5 10 μM이고; "C"로 표기한 활성을 갖는 화합물은 IC_{50} 값이 10 μM 이상이다.

선택된 화합물의 Aurora2 억제 활성

번호	활성	번호	활성	번호	활성
II-48	A	II-89	A	II-211	B
II-51	B	II-93	A	II-212	B
II-54	B	II-98	B	II-213	B
II-57	A	II-99	A	II-214	B
II-61	A	II-101	A	II-215	B
II-64	A	II-103	B	II-216	B
II-66	B	II-106	B	II-218	B
II-70	B	II-108	B	II-228	A
II-72	B	II-112	A	II-252	B
II-76	A	II-113	A	II-254	A
II-77	A	II-114	A	II-255	B
II-80	C	II-115	A	II-258	C
II-81	A	II-141	A	II-259	B
II-82	A	II-142	A	II-260	C
II-85	B	II-181	B	II-262	B
II-88	B	II-188	C	II-266	B

실시예 11

GSK-3 억제 분석

표준의 커플링 효소 분석 [Fox et al., (1998)Protein Sci. 7, 2249]을 사용하여 글리코겐 신타제 키나제 3 (GSK-3)을 억제하는 능력에 대해 화합물을 하기와 같은 방법으로 선별하였다. 0.1 M HEPES 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 25 mM NaCl, 2.5 mM 포스포에놀 피루베이트, 300 μM NADH, 1 mM DTT, 30 μg/㎖ 피루베이트 키나제, 10 μg/㎖ 락테이트 탈수소화효소, 300 μM 펩티드 (HSSPHQp-SEDEEE, 미국 캘리포니아주 써니베일에 소재하는 어메리칸 펩티드) 및 60 nM GSK-3를 함유하는 분석 스톡 완충액에 DMSO 중의 화합물 30 μM의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 30℃에서 5 분 동안 항온배양하였다. 10 μM의 ATP를 첨가하여 반응을 개시하였다. 5 분간의 판독 시간에 걸쳐서 30℃에서 Molecular Devices 평판 판독기 (미국 캘리포니아주 써니베일)를 사용하여 340 nM에서의 흡광도를 모니터하여 반응 속도를 얻었다. 억제제 농도에 대한 함수로서의 속도 데이터로부터 IC_{50} 을 측정하였다.

하기 표 7에는 GSK-3 억제 분석에서의 본 발명의 선택된 화합물의 활성 결과를 도시한다. 화합물 번호는 표 1에서의 화합물 번호에 해당한다. "A" 로 표기한 활성을 갖는 화합물은 IC_{50} 값이 10 μM 이하이고; "B" 로 표기한 활성을 갖는 화합물은 IC_{50} 값이 10 20 μM이고; "C" 로 표기한 활성을 갖는 화합물은 IC_{50} 값이 20 μM 이상이다.

선택된 화합물의 GSK-3 억제 활성

번호	활성	번호	활성	번호	활성
II-89	C	II-115	C	II-263	A
II-93	C	II-127	B	II-271	A
II-94	C	II-199	C	II-278	A
II-99	A	II-214	C	-	-
II-108	B	II-227	B	-	-

실시예 12

KDR 억제 분석

표준의 커플링 효소 분석 [Fox et al., (1998)Protein Sci. 7, 2249]을 사용하여 KDR을 억제하는 능력에 대하여 화합물을 하기와 같은 방법으로 선별하였다. 200 mM HEPES 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 25 mM NaCl, 1 mM DTT 및 1.5%의 DMSO의 혼합물 중에서 분석을 수행하였다. 분석에서의 최종 기질 농도는 300 μM ATP (씨그마 케미칼스) 및 10 μM의 폴리 E4Y(씨그마)이었다. 분석은 37℃에서 30 nM KDR에서 수행하였다. 커플링 효소계의 성분의 최종 농도는 2.5 mM 포스포에놀피루베이트, 200 μM NADH, 30 μg/㎖ 피루베이트 키나제 및 10 μg/㎖ 락테이트 탈수소화효소이다,

해당 ATP 및 테스트 화합물을 제외하고, 전술한 바와 같은 모든 제제를 함유하는 분석 스톡 완충액을 생성하였다. 177 μℓ의 스톡 용액을 96 웰 평판에 넣은 후, 테스트 화합물 (최종 화합물 농도 30 μM)을 함유하는 3 μℓ의 2 mM의 DMSO 스톡을 첨가하였다. 평판을 약 10 분간 37℃에서 예비항온배양하고, 20 μℓ의 ATP (최종 농도 300 μM)를 첨가하여 반응을 개시하였다. 5 분간의 판독 시간에 걸쳐서 37℃에서 Molecular Devices 평판 판독기 (미국 캘리포니아주 써니베일)를 사용하여 반응 속도를 얻었다. 테스트 화합물을 포함하지 않고 DMSO 및 분석 혼합물을 함유하는 표준 웰에 대한 억제율이 50% 이상인 화합물을 미량역가 측정하여 IC_{50} 을 측정하였다.

억제율이 40% 이상인, 상기 분석에서의 2 μM 농도에서의 KDR을 억제하는 본 발명의 선택된 화합물은 II-43, II-48, II-304 및 II-305이다.

실시예 13

AKT 억제 분석

표준의 커플링 효소 분석 [Fox et al., (1998)Protein Sci. 7, 2249]을 사용하여 AKT를 억제하는 능력에 대해 화합물을 하기와 같은 방법으로 선별하였다. 100 mM HEPES 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 25 mM NaCl, 1 mM DTT 및 1.5%의 DMSO의 혼합물 중에서 분석을 수행하였다. 분석에서의 최종 기질 농도는 170 μM ATP (씨그마 케미칼스) 및 200 μM의 펩티드(RPRAATF, 미국 캘리포니아주 써니베일)이었다. 분석은 30℃에서 45 nM AKT에서 수행하였다. 커플링 효소계의 성분의 최종 농도는 2.5 mM 포스포에놀피루베이트, 300 μM NADH, 30 μg/㎖ 피루베이트 키나제 및 10 μg/㎖ 락테이트 탈수소화효소이다,

해당 AKT, DTT 및 테스트 화합물을 제외하고, 전술한 바와 같은 모든 제제를 함유하는 분석 스톡 완충액을 생성하였다. 56 μℓ의 스톡 용액을 384 웰 평판에 넣은 후, 테스트 화합물 (최종 화합물 농도 30 μM)을 함유하는 1 μℓ의 2 mM의 DMSO 스톡을 첨가하였다. 평판을 약 10 분간 30℃에서 예비항온배양하고, 10 μℓ의 효소 (최종 농도 45 nM) 및 1 mM의 DTT를 첨가하여 반응을 개시하였다. 5 분간의 판독 시간에 걸쳐서 30℃에서 BioRad Ultramark 평판 판독기 (미국 캘리포니아주, 허큘리스)를 사용하여 반응 속도를 얻었다. 테스트 화합물을 포함하지 않고, DMSO 및 분석 혼합물을 함유하는 표준 웰에 대한 억제율이 50% 이상인 화합물을 미량역가 측정하여 IC_{50} 을 측정하였다.

AKT를 억제하는 본 발명의 선택된 화합물은 II-89, II-94 및 II-305이다.

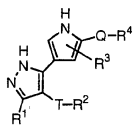
본 발명의 다수의 구체예에 기재하기는 하였으나, 본 발명의 기본 실시예를 변형시켜 본 발명의 화합물 및 방법을 사용하는 기타의 구체예를 제공할 수 있다. 그러므로, 본 발명의 범위는 실시예에 의해 기재된 특정의 구체예가 아니라, 청구의 범위에 의해 정의되는 것으로 이해한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 전구약물:

화학식 I



R^1은 R, 할로겐, $N(R^8)_2$, OR, NRCOR, $NRCON(R^8)_2$, $CON(R^8)_2$, SO_2R, $NRSO_2R$ 또는 $SO_2N(R^8)_2$로부터 선택되고;

T는 원자가 결합 또는 링커기로부터 선택되며;

R 각각은 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족기로부터 독립적으로 선택되고;

R^2는 수소, CN, 할로겐, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 임의로 치환된 비고리형 C_1-C_6 지방족쇄기 또는 임의로 치환된 고리형 C_4-C_{10} 지방족기로부터 선택되며;

R^3는 R, OH, OR, $N(R^8)_2$, 할로겐 또는 CN로부터 선택되고;

Q는 원자가 결합, J, 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬리덴쇄이고, 여기서 알킬리덴쇄의 이웃하지 않는 2 이하의 탄소는 각각 임의로 그리고 독립적으로 J로 치환되며;

J는 -C(=O)-, $-CO_2-$, -C(O)C(O)-, $-NRCONR^8-$, $-N(R)N(R^8)-$, $-C(=O)NR^8-$, -NRC(=O)-, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R)O-$, $-ON(R^8)-$, $-OC(=O)N(R^8)-$, $-N(R)COO-$, $-SO_2N(R^8)-$, $-N(R)SO_2-$ 또는 $-N(R^8)-$로부터 선택되고;

R^4는 $-R^8$, $-R^5$, $-NH_2$, $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$ 또는 $-NR^5(CH_2)_yN(R^5)_2$로부터 선택되며;

R^5 각각은 R^6, R^7, $-(CH_2)_yCH(R^6)(R^7)$, $-(CH_2)_yR^6$, $-(CH_2)_yCH(R^6)_2$ $-(CH_2)_yCH(R^7)_2$ 또는 $-(CH_2)_yR^7$로부터 독립적으로 선택되고;

y는 0 6이며;

R^6 각각은 지방족, 아릴, 아랄킬, 아랄콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 또는 헤테로시클릴알콕시기로부터 독립적으로 선택된 임의로 치환된 기이고;

R^7 각각은 임의로 치환된 지방족, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아릴옥시알킬 또는 알콕시카르보닐로부터 독립적으로 선택되며;

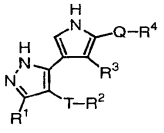
R^8 각각은 R로부터 독립적으로 선택되거나 또는, 질소와 함께 취하여 동일한 질소상의 2 개의 R^8은 1 3 종의 이종원자를 포함하는 4 8원의 포화 또는 불포화 복소환 고리를 임의로 형성하고;

각각의 치환 가능한 고리 질소는 R, NR_2, COR, CO_2 (C_1-C_6 임의로 치환된 알킬), SO_2 (C_1-C_6 임의로 치환된 알킬), $CONR_2$ 및 SO_2NR_2에 의해 임의로 치환되나, R^1 및 R^3가 각각 수소인 경우, 그리고 TR^2가 피라졸 고리의 4-위치에 결합된 비치환 페닐 고리인 경우, QR^4는 $CON(CH_3)_2$가 아니다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 하기 화학식 II의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 전구약물:

화학식 II



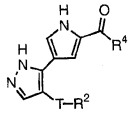
청구항 3.

제2항에 있어서, (a) Q는 -CO-, -CO$_2$- 또는 -CONH-; (b) T는 원자가 결합; (c) R^{1}은 수소 또는 NHR; (d) R^{2}는 임의로 치환된 아릴 고리; (c) R^{3}는 수소; (e) R^{4}는 R^5, -NHR^5, -N(R^5)$_2$, -NR^{5}R^6, -NHCHR^{5}R^6 또는 -NHCH$_2$R^{5}로부터 선택되거나; 또는 (f) R^{5}는 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬기, (CH$_2$)$_y$R^6, (CH$_2$)$_y$R^7 또는 (CH$_2$)$_y$CH(R^6)(R^7)로부터 선택된 임의로 치환된 기; 중 하나 이상인 것인 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서, 하기 화학식 II-A의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 전구약물.

화학식 II-A



청구항 5.

제4항에 있어서, (a) T는 원자가 결합; (b) R^{2}는 임의로 치환된 아릴 고리; (c) R^{4}는 R^5, -NHR^5, -N(R^5)$_2$, -NR^{5}R^6, -NHCHR^{5}R^6 또는 -NHCH$_2$R^{5}로부터 선택되고; 그리고 (d) R^{5}는 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬기, (CH$_2$)$_y$R^6, (CH$_2$)$_y$R^7 또는 (CH$_2$)$_y$CH(R^6)(R^7)로부터 선택된 임의로 치환된 기;를 특징으로 하는 것인 화합물.

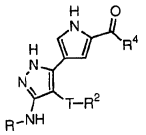
청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 화합물은 표 1에 기재된 것으로부터 선택되며, 상기 화합물에서 화합물 번호 1은 제외한 것인 화합물.

청구항 7.

제1항에 있어서, 하기 화학식 II-B의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 전구약물.

화학식 II-B



청구항 8.

제7항에 있어서, 화합물은 (a) T는 원자가 결합; (b) R^{2}는 임의로 치환된 아릴 고리; (c) R^{4}는 R^5, -NHR^5, -N(R^5)$_2$, -NR^{5}R^6, -NHCHR^{5}R^6 또는 -NHCH$_2$R^{5}로부터 선택되거나; 또는 (d) R^{5}는 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬기, (CH$_2$)$_y$R^6, (CH$_2$)$_y$R^7 또는 (CH$_2$)$_y$CH(R^6)(R^7)로부터 선택된 임의로 치환된 기; 중 하나 이상을 특징으로 하는 것인 화합물.

청구항 9.

제1항에 있어서, 상기 화합물은 표 2에 기재된 것으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 10.

단백질 키나제가 ERK, JAK, JNK, Aurora, GSK, KDR, AKT 또는 이에 관련된 단백질 키나제 중 1 종 이상으로부터 선택되는, 단백질 키나제 활성을 검출 가능하도록 억제하기에 충분량인 제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 의한 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 11.

제10항에 있어서, 상기 화합물은 환자에게 투여하기에 약학적으로 허용 가능한 방식으로 제제화되는 것인 조성물.

청구항 12.

제11항에 있어서, 상기 화합물과 함께 다수의 투여 제형의 일부로서 또는 별개의 투여 제형으로서 치료제를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 13.

단백질 키나제가 ERK, JAK, JNK, Aurora, GSK, KDR, AKT 또는 이에 관련된 단백질 키나제로부터 선택되는, 생물학적 샘플을 제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 의한 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 생물학적 샘플에서의 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법.

청구항 14.

단백질 키나제가 ERK, JAK, JNK, Aurora, KDR, AKT 또는 이에 관련된 단백질 키나제 중 1 종 이상으로부터 선택되는, 환자에게 제11항에 의한 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 환자에게서 단백질 키나제 매개 질환 상태를 치료하는 방법.

청구항 15.

제14항에 있어서, 상기 화합물과 함께 다수의 투여 제형의 일부로서 또는 별도의 투여 제형으로서 치료제를 환자에게 투여하는 추가의 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 16.

질환 상태가 암, 졸중, 당뇨병, 간종대, 심혈관 질환, 알츠하이머 질환, 낭포성 섬유증, 바이러스 질환, 자가면역 질환, 아테롬 경화증, 재발협착증, 건선, 알러지성 질환, 염증, 신경 질환, 호르몬 관련 질환, 장기 이식과 관련한 상태, 면역결핍 질환, 파괴성 골 질환, 증식성 질환, 감염 질환, 세포 사멸과 관련된 상태, 트롬빈 유도된 혈소판 응집, 만성 골수성 백혈병(CML), 간 질환, T 세포 활성화를 수반하는 병적 면역 상태 또는 CNS 질환으로부터 선택되고, 환자에게 제10항에 의한 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 환자의 질환 상태를 치료하는 방법.

청구항 17.

제16항에 있어서, 질환 상태가 암인 것인 방법.

청구항 18.

제17항에 있어서, 질환 상태는 유방암; 난소암; 경부암; 전립선암; 고환암, 요생식로암; 식도암; 후두암, 교아종; 신경아세포종; 위암; 피부암, 각질극세포종; 폐암, 유표피 암종, 대세포암, 소세포암, 폐 선암; 골암; 결장암, 선종; 췌장암, 선암; 갑상선암, 모낭 암종, 미분화 암종, 유두암; 정상피종; 흑색종; 육종; 방광 암종; 간 암종 및 담관 계대; 신장 암종; 골수양 질환; 림프양 질환, 호지킨병, 모발 세포 ; 협측 공동 및 인두(구강), 구순, 혀, 입, 인두; 소장; 결장-직장, 대장, 직장; 뇌 및 중추신경계; 또는 백혈병으로부터 선택된 암인 것인 방법.

청구항 19.

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 화합물과 함께 다수의 투여 제형의 일부로서 또는 별도의 투여 제형으로서 화학요법제를 상기 환자에게 투여하는 추가의 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 20.

제16항에 있어서, 질환 상태는 심혈관 질환인 것인 방법.

청구항 21.

제20항에 있어서, 질환 상태는 재발협착증, 심비대, 아테롬 경화증, 심근 경색 또는 울혈성 심부전으로부터 선택된 심혈관 질환인 것인 방법.

청구항 22.

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 화합물과 함께 다수의 투여 제형의 일부로서 또는 별도의 투여 제형으로서 심혈관 질환을 치료하기 위한 치료제를 환자에게 투여하는 추가의 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 23.

이식 가능한 장치를 코팅하기에 적절한 제1항에 의한 화합물 및 담체를 포함하는 이식 가능한 장치를 코팅하기 위한 조성물.

청구항 24.

제23항에 의한 조성물로 코팅된 이식 가능한 장치.