(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0067298
(43) 공개일자 2015년06월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/24 (2006.01) *A61K 31/675* (2006.01)
C07F 9/6509 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 239/24 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7011754
(22) 출원일자(국제) 2013년10월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년05월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/063555
(87) 국제공개번호 WO 2014/055934
국제공개일자 2014년04월10일
(30) 우선권주장
61/709,534 2012년10월04일 미국(US)

(71) 출원인
유니버시티 오브 유타 리서치 파운데이션
미국 유타주 84108, 솔트레이크 씨티, 스위트 310, 아라핀 드라이브 615
(72) 발명자
반카얄라파티, 하리프라사드
미국 유타주 84020 드레이퍼 사우스 슈거 베리 로드 1158
소르나, 벤카타스와미
미국 유타주 84108 솔트 레이크 시티 유니버시티 빌리지 #831
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 정안

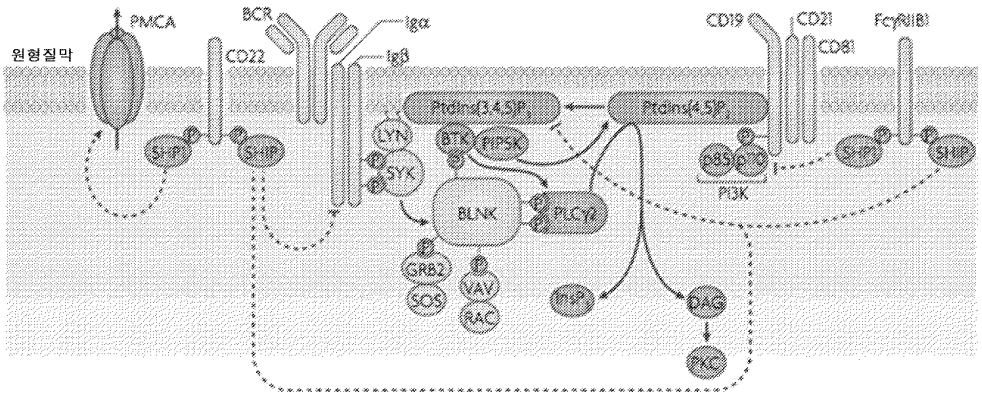
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **티로신 수용체 키나아제 BTK 억제제로서의 치환된 N-(3-(피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드 유사체**

(57) 요 약

일 측면에서, 본 발명은 BTK 키나아제의 억제제로서 유용한 치환된 N-(3-(피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드 유사체, 그의 유도체, 및 관련된 화합물; 상기 화합물의 합성 방법; 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물; 및 BTK 키나아제의 기능장애와 연관된 장애를 치료하기 위해 상기 화합물 및 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 요약은 특정 기술의 검색 목적을 위한 스캐닝 도구로서 의도되고 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

대 표 도



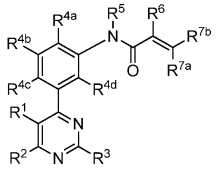
(52) CPC특허분류
C07F 9/6509 (2013.01)
(72) 발명자
워너, 스티븐, 엘.
미국 유타주 84094 샌디 홀리 레쥐 로드 1237
베얼스, 데이비드, 제이
미국 유타주 84004 엘파인 1287 E 900 S
샤르마, 수닐
미국 유타주 94103 솔트 레이크 시티 에지컴 드라이브 91

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체:



,

여기서 R^1은 할로겐 또는 NR^8Ar^1이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클릭 고리를 포함하고;

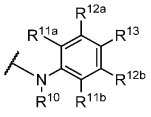
여기서 R^8은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

여기서 Ar^1은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이거나 Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고;

여기서 R^9는 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

여기서 R^2은 수소이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클릭 고리를 포함하고;

여기서 R^3은 하기 식으로 나타낸 구조이고:



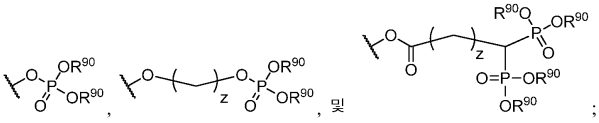
,

여기서 R^{10}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

여기서 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}는 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R^{12a}는 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고

여기서 R^{12b}는 하이드록실 및 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기로부터 선택되고:



;

여기서 z는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

여기서 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, C1-C8 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 0-3 개의 기로 치환된 5-원 또는 6-원 C3-C6 헤테로사이클이고;

여기서 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}는 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R^{5}는 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

여기서 R^{6}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고

여기서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 수소 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, R^{1}은 $NR^{8}Ar^{1}$인, 화합물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, R^{1}은 할로겐인, 화합물.

청구항 4

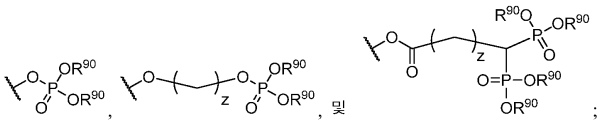
청구항 1에 있어서, R^{1} 및 R^{2}는 공유 결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클릭 고리를 포함하는, 화합물.

청구항 5

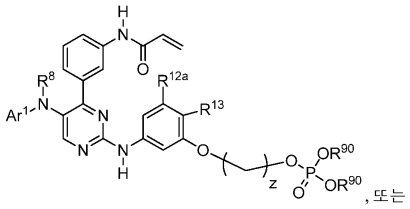
청구항 4에 있어서, 상기 화합물 헤테로사이클릭 고리는 임의로 치환된 피라졸 고리인, 화합물.

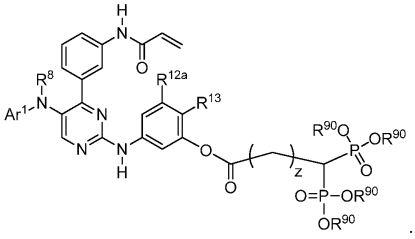
청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 화합물:


, 및

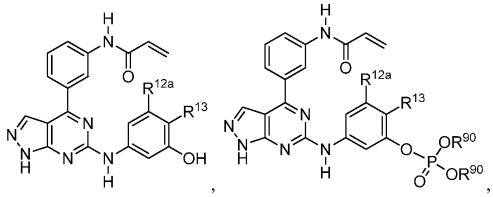
;


, 또는

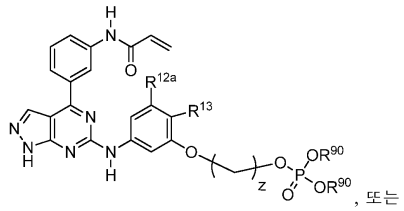

.

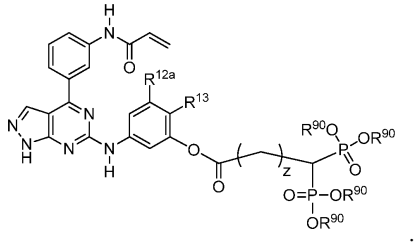
청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 화합물:


,

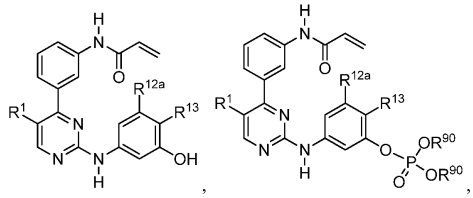
,


, 또는

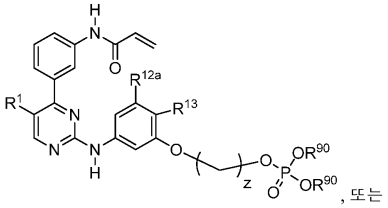

.

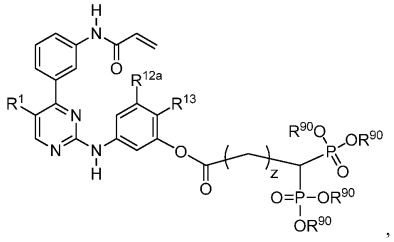
청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 화합물로서:


,

,


, 또는

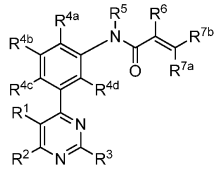

,

여기서 R^1은 할로겐인, 화합물.

청구항 9

포유동물에서 조절되지 않는 세포성 증식의 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 포유동물에게 효과

적인 양의 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 적어도 하나의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체를 투여하는 단계를 포함하고:



,

여기서 R^1은 할로겐 또는 NR^8Ar^1이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클릭 고리를 포함하고;

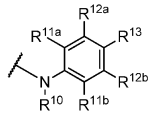
여기서 R^8은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

여기서 Ar^1은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이거나 Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고;

여기서 R^9는 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

여기서 R^2은 수소이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클릭 고리를 포함하고;

여기서 R^3은 하기 식으로 나타낸 구조이고:



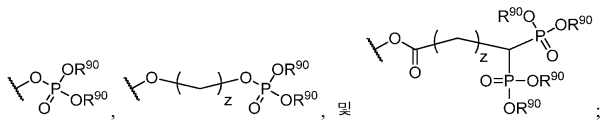
,

여기서 R^{10}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

여기서 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}는 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R^{12a}는 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고

여기서 R^{12b}는 하이드록실 및 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기로부터 선택되고:



;

여기서 z는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

여기서 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, C1-C8 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 0-3 개의 기로 치환된 5-원 또는 6-원 C3-C6 헤테로사이클이고;

여기서 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}는 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R^5는 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

여기서 R^6은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고

여기서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 수소 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 조절되지 않는 세포성 증식의 장애의 치료가 필요한 포유동물을 확인하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 11

청구항 9에 있어서, 상기 포유동물은 상기 투여 단계 전에 조절되지 않는 세포성 증식의 장애의 치료가 필요한 것으로 진단되었던, 방법.

청구항 12

청구항 9에 있어서, 상기 조절되지 않는 세포성 증식의 장애는 단백질 키나아제 기능장애와 연관되며; 그리고 상기 단백질 키나아제는 티로신 단백질 키나아제의 Tec 계통군의 요소인, 방법.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 단백질 키나아제는 티로신-단백질 키나아제 BTK인, 방법.

청구항 14

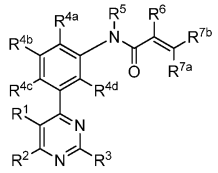
청구항 9에 있어서, 상기 조절되지 않는 세포성 증식의 장애는 암인, 방법.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 암은 만성 림프구성 백혈병, 소 림프구 림프종, B-세포 비-호지킨 림프종, 및 대 B-세포 림프종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 16

포유동물에서 염증성 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 포유동물에게 효과적인 양의 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 적어도 하나의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체를 투여하는 단계를 포함하고:



여기서 R^1은 할로겐 또는 NR^8Ar^1이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클릭 고리를 포함하고;

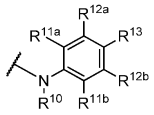
여기서 R^8은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

여기서 Ar^1은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이거나 Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고;

여기서 R^9는 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

여기서 R^2은 수소이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클릭 고리를 포함하고;

여기서 R^3은 하기 식으로 나타낸 구조이고:



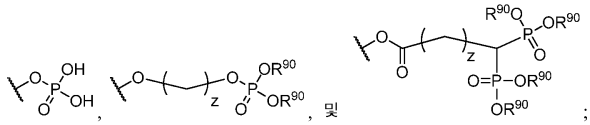
,

여기서 R^{10}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

여기서 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}는 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R^{12a}는 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고

여기서 R^{12b}는 하이드록실 및 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기로부터 선택되고:



;

여기서 z는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고;

여기서 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, C1-C8 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 0-3 개의 기로 치환된 5-원 또는 6-원 C3-C6 헤테로사이클이고;

여기서 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}는 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 R^5는 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고;

여기서 R^6은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고

여기서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 수소 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 염증성 장애의 치료가 필요한 포유동물를 확인하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 18

청구항 16에 있어서, 상기 포유동물은 상기 투여 단계 전에 염증성 장애의 치료가 필요한 것으로 진단되었던, 방법.

청구항 19

청구항 16에 있어서, 상기 염증성 장애는 관절염 질환인, 방법.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 상기 관절염 질환은 염증성 관절염, 골관절염, 림프구-비의존성 관절염, 류마티스성 관절염으로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원의 교차 참조**

[0002] 본원은 2012년 10월 4일자로 출원된, 미국 가출원 번호 61/709,534의 이점을 주장하며, 이것은 그 전체가 참고로 본원에 편입된다.

배 경 기 술

[0003] 단백질 키나아제는 세포 증식, 게놈 치유, 세포자멸사, 이동, 및 침입을 포함하는 종양 발달에서 중대한 세포 기능을 조절하는 다수의 생화학적 과정에서 중요한 역할을 한다. 이들 단백질은, 다수의 사례에서, 인산화의 과정을 통해 표적 단백질의 활성을 조절하는 분자 "스위치"의 역할을 한다. 정상 세포 생리학에서, 다중 키나아제의 조정은 세포가 그것이 설계되었던 방식으로 기능하도록 하는 단단히 조절된 과정이다. 단백질 키나아제 및 포스파타제는 종양유발 과정에서 두드러진 역할을 한다. 정상 세포 생리학은 용인된 수준 내에서 중요한 신호전달 경로를 유지하기 위해 키나아제 및 포스파타제 활성 사이의 적절한 밸런스에 의존적이다. 이들 단백질을 인코딩하는 유전자에서의 돌연변이는 흔히 세포 기능의 변화를 위한 토대를 마련하는 비정상적인 신호전달을 초래한다. 수많은 단백질 키나아제 경로의 변경은 궁극적으로 종양 표현형의 홀마크인 경로에 영향을 주는 세포 기능의 탈조절을 초래한다.

[0004] 비-수용체 티로신 키나아제의 Tec 계통군의 요소인, 브루톤(Bruton) 티로신 키나아제 (BTK)는 세포 표면 B-세포 수용체 (BCR) 자극을 다운스트림 세포내 반응에 연결하는 B-세포 신호전달 경로에서 필수적인 역할을 한다. BTK는 인간에서 X-연결된 무감마글로불린혈증 (XLA) 표현형을 야기하고 마우스에서 덜 심각한 X-연결된 면역결핍 표현형 (XID)을 야기하는 Btk 유전자에서의 돌연변이에 의해 입증된 바와 같이 인간 및 마우스에서 B-림프구의 정상 발달 및 기능을 위해 필요하다 (예를 들면, D. A. Fruman, et al., (2000), Immunity 13:1-3). Btk는 T 림프구 및 천연 살해 세포를 제외하고 모든 조혈 세포 유형에서 발현되며, 대식세포에서 리포폴리사카라이드 (LPS) 유도된 TNF-α 생산을 포함하는 수많은 TLR 및 사이토카인 수용체 신호전달 경로에 참여하고, 이것은 면역 조절에서 BTK에 대한 일반적인 역할을 제안한다.

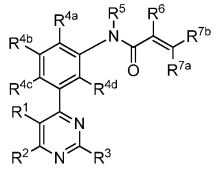
[0005] BTK는 아미노-말단 플렉스트린 상동성 (PH) 도메인, 그 다음 Tec 상동성 (TH) 도메인, 조절 Src 상동성 (SH3, SH2) 도메인, 및 C-말단 키나아제 (SH1) 도메인을 함유한다. 자극받지 않은 B 세포에서, Btk는 그것이 촉매적으로 불활성인 경우에 세포질에 국지화되며, 이는 짐작컨대 기질의 활성 부위에 대한 접근을 차단하는 SH2 및/또는 SH3 도메인 및 키나아제 도메인 사이에 분자내 상호작용에서 발생한 3차 구조 때문이다. BCR 자극 후, BTK는 N-말단 PH 도메인 및 세포막 포스포이노시티드 사이의 상호작용을 통해 세포막에 모집된다. 이후 막-연관된 BTK는 Src 계통군 키나아제에 의해 활성화 루프의 Tyr 551에서 인산화된다. Tyr 223에서의 차후의 BTK 자가-인산화는 활성 구조를 안정화시키고 BTK 키나아제 활성을 완전히 활성화시킨다. 활성화된 BTK는 포스포리파제 (PLCγ)를 인산화시키고, 이것은 칼슘 이동을 개시하고, 2차 신호로서 디아실글리세롤 (DAG)을 발생시키며, 결국 전사 활성화 및 BCR 자극의 증폭을 초래한다.

[0006] 요약하면, BTK는 포유동물 암에서 빈번하게 변경되는 몇 개의 신호전달 경로의 중심 활성제이며, 이는 그것을 치료적 개입을 위한 매력적인 표적으로 만든다. 결과적으로, BTK의 효과적인 억제제에 대한 당해분야의 대단한 요구가 존재한다.

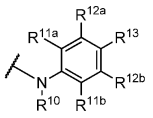
[0007] **요약**

[0008] 본 발명의 목적(들)에 따라, 본원에서 형체화되고 광범위하게 기재된 바와 같이, 본 발명은, 일 측면에서, PI3K/Akt 경로의 억제제로서 유용한 화합물, BTK의 억제제로서 유용한 화합물, 이들 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 상기 화합물을 사용하여 조절되지 않는 세포성 증식의 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

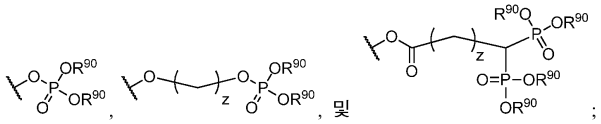
[0009] 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체가 개시된다:

[0010] 

[0011] 여기서 R^1은 할로겐 또는 NR^8Ar^1이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^8은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 Ar^1은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이거나, 또는 Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^9은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^2은 수소이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^3은 하기 식으로 나타낸 구조이고:

[0012]  ,

[0013] 여기서 R^{10}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{12a}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 R^{12b}은 하이드록실 및 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기로부터 선택되고:

[0014]  ;

[0015] 여기서 z는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고; 여기서 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, C1-C8 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 0-3 개의 기로 치환된 5-원 또는 6-원 C3-C6 헤테로사이클이고; 여기서 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^5은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^6은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0016] 치료적으로 효과적인 양의 하나 또는 그 이상의 개시된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 개시된다.

[0017] 포유동물에서 조절되지 않는 세포 증식 장애의 치료를 위한 방법이 또한 개시되며, 상기 방법은 상기 포유동물에게 효과적인 양의 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체를 투여하고, 그렇게 함으로써 장애를 치료하는 단계를 포함한다.

[0018] 포유동물에서 염증성 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 포유동물에게 효과적인 양의 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체를 투여하고, 그렇게 함으로써 장애를 치료하는 단계를 포함한다.

[0019] 포유동물에서 키나아제 활성을 감소시키는 방법이 또한 개시되며, 상기 방법은 상기 포유동물에게 효과적인 양

의 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체를 투여하고, 그렇게 함으로써 포유동물에서 키나아제 활성을 감소시키는 단계를 포함한다.

[0020] 적어도 하나의 세포에서 키나아제 활성을 감소시키는 방법이 또한 개시되며, 상기 방법은 적어도 하나의 세포를 효과적인 양의 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체와 접촉시키고, 그렇게 함으로써 상기 세포에서 키나아제 활성을 감소시키는 단계를 포함한다.

[0021] 개시된 화합물, 개시된 제조 생성물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체의 사용이 또한 개시된다.

[0022] 포유동물에서 키나아제 기능장애와 연관된 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서 개시된 화합물, 개시된 제조 생성물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체의 사용이 또한 개시된다.

[0023] 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 적어도 하나의 개시된 제조 생성물을 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합함을 포함하는, 포유동물에서 BTK 티로신 키나아제를 억제하기 위한 약제의 제조를 위한 방법이 또한 개시된다.

[0024] 적어도 하나의 개시된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체, 및 하기 중 하나 또는 그 이상을 포함하는 키트가 또한 개시된다: (a) 키나아제 활성을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (b) 키나아제 활성을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; (c) 조절되지 않는 세포 증식 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; 또는 (d) 조절되지 않는 세포 증식과 연관된 장애를 치료하기 위한 지침.

[0025] 본 발명의 측면이 특정한 규정된 분류, 예컨대 시스템 규정된 분류에 기재되고 청구되더라도, 이것은 단지 편리함을 위한 것이고 당해분야의 숙련가는 본 발명의 각 측면이 임의의 규정된 분류에 기재되고 청구될 수 있음을 이해할 것이다. 달리 명확히 언급되지 않으면, 그것은 본원에 기재된 임의의 방법 또는 측면이 그것의 단계를 특정 순서로 수행하는 것을 요구하는 것으로 해석되는 것으로 결코 의도되지 않는다. 따라서, 단계가 특정 순서로 제한되어야 하는 방법 청구항이 청구항 또는 설명에서 구체적으로 언급되지 않으면, 이는 임의의 측면에서 추론되는 것으로 결코 의도되지 않는다. 이것은 단계 또는 작업 순서의 배열에 대한 논리의 문제, 문법적 구조 또는 구두법으로부터 유도된 평범한 의미, 또는 명세서에 기재된 측면의 수 또는 유형을 포함하는, 해석을 위한 임의의 가능한 비-표현 기준을 내포한다.

도면의 간단한 설명

[0026] 본 명세서에 편입되고 본 명세서의 일부를 구성하는 수반되는 도면은 몇 개의 측면을 예증하고, 설명과 함께 본 발명의 원리를 설명하는 역할을 한다.

도 1은 B 세포 활성화를 위한 신호전달 네트워크의 도식적 묘사를 보여준다.

도 2는 BTK의 억제로부터 골수에서의 다발성 골수종 세포 및 활성화된 파골세포에 대한 이중 효과를 위한 모델의 도식을 보여준다.

본 발명의 추가의 이점은 하기 설명에서 부분적으로 기재될 것이며, 부분적으로 하기 설명으로부터 명백할 것이거나 본 발명의 실시에 의해 습득될 수 있다. 본 발명의 이점은 부가된 청구항들에서 특히 언급된 요소 및 조합에 의해 인식되고 달성될 것이다. 전술된 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명 모두는 단지 예시적이고 설명적인 것이며, 청구될 때 본 발명을 제한하지 않음이 이해되어야 한다.

발명의 내용

본 발명은 본 발명의 하기 발명의 상세한 설명 및 그 안에 포함된 예들을 참고하여 더 쉽게 이해될 수 있다.

본 화합물, 조성물, 물품, 시스템, 장치, 및/또는 방법이 개시되고 기재되기 전에, 이들은, 그것이 물론 가변적일 수 있기 때문에, 달리 구체화되지 않으면 특정 합성 방법에, 또는 달리 구체화되지 않으면 특정한 시약에 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 용어는 단지 특정한 측면을 설명하기 위한 것이지 제한하려고 의도되지 않음이 또한 이해되어야 한다. 본 명세서에서 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있으나, 예시적인 방법 및 물질이 현재 기재된다.

본원에 언급된 모든 공보는 인용된 공보와 관련된 방법 및/또는 물질을 개시하고 기재하기 위해 본원에 참고로 편입된다. 본원에서 논의된 공보들은 본원의 출원일 이전에 그것의 개시내용에 대해 단독으로 제공된다. 본원의

어떤 것도 본 발명이 선행 발명 때문에 그와 같은 공보보다 선행할 자격이 주어지지 않는다는 허가로서 해석되어서는 안된다. 게다가, 본원에 제공된 공보의 날짜는 실제 공보 날짜와 상이할 수 있으며, 이것은 독립적인 확인을 필요로 할 수 있다.

A. 정의

본원에서 사용된 바와 같이, 유기 화합물을 포함하는 화합물에 대한 명명법은 명명법에 대한 통상 명칭, IUPAC, IUBMB, 또는 CAS 추천을 사용하여 주어질 수 있다. 하나 또는 그 이상의 입체화학적 특징이 존재하는 경우, 입체화학에 대해 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 규칙이 입체화학적 우선, *E/Z* 특정화, 등을 지정하는데 이용될 수 있다. 당해분야의 숙련가는 명칭이 주어진다면 명칭 규약을 사용한 화합물 구조의 체계적 환원에 의해, 또는 상업적으로 이용가능한 소프트웨어, 예컨대 CHEMDRAW™ (Cambridgesoft Corporation, U.S.A.)에 의해 화합물의 구조를 쉽게 확인할 수 있다.

명세서 및 부가된 청구항들에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 ("a", "an" 및 "the")는 달리 문백에서 명확히 지시되지 않으면 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "하나의 작용기", "하나의 알킬", 또는 "하나의 잔기"에 대한 언급은 2 또는 그 이상의 그와 같은 작용기, 알킬, 또는 잔기 등의 혼합물을 포함한다.

범위는 "약" 하나의 특정 값으로부터, 및/또는 "약" 또 하나의 특정 값까지와 같이 본원에서 표현될 수 있다. 그와 같은 범위가 표현되는 경우, 추가 측면은 하나의 특정 값에서부터 및/또는 다른 특정 값까지 포함한다. 유사하게, 값이 근사치로 표현되는 경우, 선행된 "약"의 사용에 의해, 특정 값이 추가 측면을 형성함이 이해될 것이다. 각각의 범위의 종료점이 다른 종료점과 관련하여, 그리고 다른 종료점과 독립적으로 모두 유의미함이 추가로 이해될 것이다. 본원에 개시된 수많은 값이 있으며, 각 값은 또한 그 값 자체 이외에 "약" 특정 값으로 본원에 또한 개시됨이 또한 이해된다. 예를 들면, 값 "10"이 개시된다면, 그때 "약 10"도 또한 개시된다. 2개의 특정한 단위들 사이의 각 단위가 또한 개시됨이 또한 이해된다. 예를 들면, 10 및 15가 개시된다면, 그때 11, 12, 13, 및 14도 또한 개시된다.

조성물에서 특정한 구성요소 또는 구성성분의 중량부에 대한 명세서 및 종결 청구항들에서의 언급은 중량부로 표현된 물품 또는 조성물에서 구성요소 또는 구성성분 및 임의의 다른 구성요소 또는 구성성분 사이의 중량 관계를 나타낸다. 따라서, 2 중량부의 구성성분 X 및 5 중량부 구성성분 Y를 함유하는 화합물에서, X 및 Y는 2:5의 중량비로 존재하고, 추가의 구성성분이 상기 화합물에 함유되는지 여부와 무관하게 그와 같은 비로 존재한다.

구성성분의 중량 퍼센트 (wt. %)는, 반대로 구체적으로 언급되지 않으면, 구성성분이 포함된 제형 또는 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "임의의" 또는 "임의로"는 차후에 기재된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있고, 설명은 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함함을 의미한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "BTK", "수용체 티로신 키나아제 BTK", 및 "BTK 수용체 티로신 키나아제"는 상호교환적으로 사용될 수 있고, Xq21.3-q22의 유전자 맵 좌위를 갖는 BTK 유전자에 의해 인코딩된 단백질 키나아제를 나타낸다. 용어 BTK는 약 76281 Da의 분자량의 659 아미노산을 갖는 원상태 단백질을 나타낸다. 상기 용어는 EC 번호 2.7.10.2를 갖는 단백질을 나타낸다. 용어 BTK는 스플라이스 동형체를 포함하고, 또한 당해분야의 숙련가에 의해 사용된 바와 같이 하기와 같은 대안적인 호칭을 포함한다: 무감마글로불린혈증 티로신 키나아제, AGMX1, AT, ATK, B-세포 조상세포 키나아제, BPK, B-세포 조상세포 키나아제, 브루톤 무감마글로불린혈증 티로신 키나아제, 브루톤 티로신 키나아제, BTK; 지배적인-음성 키나아제-결핍된 브로톤 티로신 키나아제, IMD1, MGC126261, MGC126262, PSCTK1, 티로신-단백질 키나아제 BTK, 및 XLA.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 척추동물, 예컨대 포유동물, 어류, 조류, 파충류, 또는 양서류일 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 방법의 대상체는 인간, 비-인간 영장류, 말, 돼지, 토끼, 개, 양, 염소, 소, 고양이, 기니아 피그 또는 설치류일 수 있다. 상기 용어는 특정한 연령 또는 성별을 나타내지 않는다. 따라서, 성인 및 신생 대상체, 뿐만 아니라 태아는, 수컷이든 암컷이든, 포괄되는 것으로 의도된다. 일 측면에서, 대상체는 포유동물이다. 환자는 질환 또는 장애로 고통받는 대상체를 나타낸다. 용어 "환자"는 인간 및 수의적 대상체를 포함한다. 개시된 방법의 일부 측면에서, 대상체는 투여 단계 이전에 단백질 키나아제 기능장애와 연관된 조절되지 않는 세포 증식 장애의 치료에 대한 필요성이 진단되었다. 개시된 방법의 일부 측면에서, 대상체는 투여 단계 이전에 단백질 키나아제의 억제에 대한 필요성이 진단되었다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 척추동물, 예컨대 포유동물, 어류, 조류, 파충류, 또는 양서류일 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 방법의 대상체는 인간, 비-인간 영장류, 말, 돼지, 토끼, 개, 양, 염소, 소, 고양이, 기니아 피그 또는 설치류일 수 있다. 상기 용어는 특정한 연령 또는 성별을 나타내지 않는다. 따라서, 성인 및 신생 대상체, 뿐만 아니라 태아는, 수컷이든 암컷이든, 포괄되는 것으로 의도된다. 일 측면에서, 대상체는 포유동물이다. 환자는 질환 또는 장애로 고통받는 대상체를 나타낸다. 용어 "환자"는 인간 및 수의적 대상체를 포함한다. 개시된 방법의 일부 측면에서, 대상체는 투여 단계 이전에 단백질 키나아제 기능장애와 연관된 조절되지 않는 세포 증식 장애의 치료에 대한 필요성이 진단되었다. 개시된 방법의 일부 측면에서, 대상체는 투여 단계 이전에 단백질 키나아제의 억제에 대한 필요성이 진단되었다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료"는 질환, 병리적 상태 또는 장애를 치유, 개선, 안정화, 또는 예방하기 위한 의도를 갖는 환자의 의료 관리를 나타낸다. 이 용어는 활성 치료, 즉, 질환, 병리적 상태 또는 장애의 개선으로 특이적으로 지향되는 치료를 포함하고, 또한 원인 요법, 즉, 연관된 질환, 병리적 상태 또는 장애의 원인의 제거로 지향되는 치료를 포함한다. 또한, 이 용어는 고식적 치료, 즉, 질환, 병리적 상태 또는 장애의 치유보다는 증상의 완화를 위해 설계된 치료; 예방적 치료, 즉, 연관된 질환, 병리적 상태 또는 장애의 발달을 최소화하거나 부분적으로 또는 완전히 억제하는 것으로 지향되는 치료; 및 지지적 치료, 즉, 연관된 질환, 병리적 상태 또는 장애의 개선으로 지향되는 또 하나의 특이적 요법을 보충하도록 이용된 치료; 및 지지적 치료, 즉, 연관된 질환, 병리적 상태 또는 장애의 개선으로 지향되는 또 하나의 특이적 요법을 보충하도록 이용된 치료를 포함한다. 다양한 측면에서, 상기 용어는 포유동물 (예를 들면, 인간)을 포함하는 대상체의 임의의 치료를 포괄하고, 하기를 포함한다: (i) 질환에 취약할 수 있지만 아직 질환을 갖는 것으로 진단되지 않은 대상체에서 질환이 일어나는 것을 예방함; (ii) 질환을 억제함, 즉, 질환의 발달을 저해시킴; 또는 (iii) 질환을 경감시킴, 즉, 질환의 퇴행을 유발함. 일 측면에서, 대상체는 포유동물 예컨대 영장류이고, 추가 측면에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체"는 또한 사육된 동물 (예를 들면, 고양이, 개, 등), 가축 (예를 들면, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 등), 및 실험실 동물 (예를 들면, 마우스, 토끼, 랫트, 기니아 피그, 초파리, 등)을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "예방하다" 또는 "예방하는"은 특히 사전 조치에 의해 어떤 것이 발생하는 것으로부터 방해하거나, 방지하거나, 제거하거나, 미리 막거나, 중지시키거나 지연시킴을 의미한다. 감소하다, 억제하다 또는 예방하다가 본원에 사용되는 경우, 달리 구체적으로 명시되지 않으면, 다른 두 단어의 사용이 또한 명확히 개시됨이 이해된다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "진단된"은 숙련가, 예를 들면, 의사에 의한 신체적 검사에 적용되고, 본원에 개시된 화합물, 조성물, 또는 방법에 의해 진단되거나 치료될 수 있는 병태를 갖는 것으로 밝혀짐을 의미한다. 예를 들면, "조절되지 않는 세포 증식 장애로 진단된"은 숙련가, 예를 들면, 의사에 의한 신체적 검사에 적용되고, 단백질 키나아제를 억제할 수 있는 화합물 또는 조성물로 진단되거나 치료될 수 있는 병태를 갖는 것으로 밝혀짐을 의미한다. 추가 예로서, "단백질 키나아제의 억제에 대한 필요성이 진단된"은 숙련가, 예를 들면, 의사에 의한 신체적 검사에 적용되고, 단백질 키나아제 기능장애로 특징지워진 병태를 갖는 것으로 밝혀짐을 나타낸다. 그와 같은 진단은, 본원에서 논의된 바와 같이, 장애, 예컨대 조절되지 않는 세포 증식 장애, 암 등에 관련될 수 있다. 예를 들면, 용어 "단백질 키나아제 활성의 억제에 대한 필요성이 진단된"은 숙련가, 예를 들면, 의사에 의한 신체적 검사에 적용되고, 단백질 키나아제 활성의 억제에 의해 진단되거나 치료될 수 있는 병태를 갖는 것으로 밝혀짐을 나타낸다. 예를 들면, "단백질 키나아제 기능장애와 연관된 하나 또는 그 이상의 조절되지 않는 세포 증식 장애의 치료에 대한 필요성이 진단된"은 숙련가, 예를 들면, 의사에 의한 신체적 검사에 적용되고, 단백질 키나아제 기능장애와 연관된 하나 또는 그 이상의 조절되지 않는 세포 증식 장애를 갖는 것으로 밝혀짐을 의미한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "장애에 대한 치료가 필요한 것으로 확인된" 등은 장애의 치료에 대한 필요성을 토대로 하는 대상체의 선택을 나타낸다. 예를 들면, 대상체는 숙련가에 의한 조기 진단을 토대로 하여 장애 (예를 들면, 단백질 키나아제 활성의 기능장애와 관련된 장애)의 치료에 대한 필요성을 갖는 것으로 확인될 수 있고 그 후에 장애에 대한 치료에 적용될 수 있다. 상기 확인은, 일 측면에서, 진단을 내리는 사람과 상이한 사람에 의해 수행될 수 있음이 고려된다. 또한, 추가 측면에서, 투여는 차후에 투여를 수행하는 사람에 의해 수행될 수 있음이 고려된다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "투여하는" 및 "투여"는 대상체에게 약제학적 제제를 제공하는 임의의 방법을 나타낸다. 그와 같은 방법은 당해분야의 숙련가에게 잘 알려지며, 비제한적으로, 경구 투여, 경피 투여, 흡입에 의한 투여, 코 투여, 국소 투여, 질내 투여, 안과 투여, 귀내 투여, 뇌내 투여, 직장 투여, 설하 투여, 구강 투여, 및 주사제 투여, 예컨대 정맥내 투여, 동맥내 투여, 근육내 투여, 및 피하 투여를 포함하는 비경구 투

여를 포함한다. 투여는 연속적 또는 간헐적일 수 있다. 다양한 측면에서, 제제는 치료적으로 투여될 수 있고; 즉, 현존하는 질환 또는 병태를 치료하기 위해 투여될 수 있다. 추가의 다양한 측면에서, 제제는 예방적으로 투여될 수 있고; 즉, 질환 또는 병태의 예방을 위해 투여될 수 있다.

용어 "접촉하는"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 화합물이 표적 (예를 들면, 스플라이세오솜(spliceosome, 세포, 등)의 활성에 직접적으로; 즉, 표적 자체와 상호작용에 의해, 또는 간접적으로; 즉, 상기 표적의 활성이 의존적인 또 하나의 분자, 보조인자, 인자, 또는 단백질과의 상호작용에 의해 영향을 미칠 수 있는 방식으로, 개시된 화합물 및 세포, 표적 단백질 키나아제, 또는 다른 생물학적 독립체를 접촉시킴을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "효과적인 양" 및 "에 효과적인 양"은 원하는 결과를 달성하거나 원하지 않는 병태에 대해 효과를 갖기에 충분한 양을 나타낸다. 예를 들면, "치료적으로 효과적인 양"은 원하는 치료적 결과를 달성하거나 원하지 않는 증상에 대해 효과를 갖기에 충분하지만, 부정적인 부작용을 유발하기에 일반적으로 불충분한 양을 나타낸다. 임의의 특정한 환자의 특정한 치료적으로 효과적인 투여 수준은 치료될 장애 및 장애의 중증도; 이용된 특정한 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 투여 시간; 투여 경로; 이용된 특정한 화합물의 분비 속도; 치료 지속시간; 이용된 특정한 화합물 및 의료 분야에 잘 알려진 유사 인자와 조합되거나 동시에 사용되는 약물을 포함하는 다양한 인자에 의존적일 것이다. 예를 들면, 원하는 치료 효과를 달성하는데 필요한 수준보다 더 낮은 수준에서 화합물의 용량을 개시하고 원하는 효과가 달성될 때 복용량을 서서히 증가시키는 것은 당해분야의 기술 내에 있다. 원한다면, 효과적인 1일 용량은 투여 목적을 위해 다중 용량으로 분할될 수 있다. 결과적으로, 단회 용량 조성물은 1일 용량을 형성하도록 하는 그와 같은 양 또는 그의 약수 양을 함유할 수 있다. 복용량은 임의의 사용금지사유가 있을 경우에는 개별 의사에 의해 조정될 수 있다. 복용량은 가변적일 수 있으며, 1일 또는 며칠 동안 매일 1회 또는 그 이상의 용량 투여로 투여될 수 있다. 안내 사항은 의약품의 소정의 분류에 대한 적절한 복용량에 대한 문헌에서 발견될 수 있다. 추가의 다양한 측면에서, 제제는 "예방적으로 효과적인 양"; 즉, 질환 또는 병태의 예방에 효과적인 양으로 투여될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "키트"는 키트를 구성하는 적어도 2개의 구성성분의 수집을 의미한다. 이와 함께, 상기 구성성분은 주어진 목적을 위한 기능 단위를 구성한다. 개별적인 요소 구성성분은 함께 또는 별도로 물리적으로 포장될 수 있다. 예를 들면, 키트를 사용하기 위한 지침을 포함하는 키트는 다른 개별적인 요소 구성성분과 함께 지침을 물리적으로 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 대신에, 지침은 종이 형태, 또는 컴퓨터 판독가능한 메모리 장치 상에서 공급될 수 있거나 인터넷 웹사이트로부터 다운로드될 수 있는 전자 형태의 별개의 요소 구성성분으로서, 또는 기록된 제시로서 공급될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "지침(들)"은 키트에 속하는 관련 물질 또는 방법을 기재하는 문서를 의미한다. 이들 물질은 하기의 임의의 조합을 포함할 수 있다: 배경 정보, 구성성분의 목록 및 그것의 이용가능성 정보 (구매 정보, 등), 키트의 사용을 위한 간략한 또는 상세한 프로토콜, 트러블-슈팅 (trouble-shooting), 참조, 기술 지원, 및 임의의 다른 관련된 문서. 지침은 키트와 함께 공급될 수 있거나 종이 형태 또는 컴퓨터 판독가능한 메모리 장치 상에서 공급될 수 있거나 인터넷 웹사이트로부터 다운로드될 수 있는 전자 형태로서의 별개의 요소 구성성분으로서, 또는 기록된 제시로서 공급될 수 있다. 지침은 하나 또는 다중 문서를 포함할 수 있으며, 향후 업데이트를 포함하는 것으로 의도된다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "치료제"는, 유기체 (인간 또는 비인간 동물)에 투여될 경우, 국소 및/또는 전신 작용에 의해 원하는 약리학적, 면역원성, 및/또는 생리적 효과를 유도하는 물질의 임의의 합성 또는 천연 발생 생물학적 활성 화합물 또는 조성물을 포함한다. 따라서, 상기 용어는 전통적으로 분자 예컨대 단백질, 펩타이드, 호르몬, 핵산, 유전자 구조체 등을 포함하는 약물, 백신, 및 생물의약품으로 여겨진 화합물 또는 화학물질을 포괄한다. 치료제의 예는 잘 알려진 문헌 참조 예컨대 Merck Index (제14판), Physicians' Desk Reference (제64판), 및 Pharmacological Basis of Therapeutics (제12판)에 기재되며, 이들은, 비제한적으로, 이들이 생리적 환경에 놓인 후 생물학적 활성이 되거나 더 활성이 되는, 약제; 비타민; 미네랄 보충물; 질환 또는 병의 치료, 예방, 진단, 치유 또는 완화에 사용된 물질; 체내 구조 또는 기능에 영향을 주는 물질, 또는 프로-드러그를 포함한다. 예를 들면, 용어 "치료제"는, 비제한적으로, 아쥬반트; 항-감염약 예컨대 항생제 및 항바이러스제; 진통제 및 진통제 조합, 식욕감퇴제, 항-염증제, 항-간질약, 국소 및 일반적인 마취제, 최면약, 진정제, 항정신병제, 신경이완제, 항우울제, 항불안제, 길항제, 뉴런 차단제, 항콜린제 및 콜린유사제제, 항무스카린제 및 무스카린제, 교감신경차단제, 항부정맥제, 혈압강하제, 호르몬, 및 영양소, 항관절염제, 항천식제, 항경련제, 항히스타민제, 항구토제, 항신생물제, 가려움약, 해열제; 항연축제, 심혈관 제제 (칼슘 통로 차단제, 베타-차단제, 베타-작용제 및 항부정맥제 포함), 고혈압약, 이뇨제, 혈관확장제; 중추신경계 자극제; 기침 및

감기 제제; 충혈제거제; 진단제; 호르몬; 골 성장 자극제 및 뼈 흡수 억제제; 면역억제제; 근육 이완제; 정신흥분제; 진정제; 신경안정제; 단백질, 펩타이드, 및 그것의 단편 (천연 발생하거나, 화학적으로 합성되거나 재조합으로 생산된 것이든); 및 핵산 분자 (이중가닥 및 단일가닥 분자 모두, 유전자 구조체, 발현 벡터, 안티센스 분자 등을 포함하는 리보뉴클레오타이드 (RNA) 또는 데옥시리보뉴클레오타이드 (DNA) 중의 어느 것이든 2 또는 그 이상의 뉴클레오타이드의 폴리머 형태), 소분자 (예를 들면, 독소루비신) 및 다른 생물학적 활성 거대분자 예컨대, 예를 들면, 단백질 및 효소를 포함하는 모든 주요 치료 분야에 사용하기 위한 화합물 또는 조성물을 포함한다. 상기 제제는 수의학적 적용을 포함하는 의료 적용 및 농업, 예컨대 식물 농업, 뿐만 아니라 다른 영역에 사용되는 생물학적 활성제일 수 있다. 용어 치료제는 또한, 비제한적으로, 이들이 예정된 생리적 환경에 놓인 후 생물학적 활성이 되거나 더 활성이 되는, 약제; 비타민; 미네랄 보충물; 질환 또는 병의 치료, 예방, 진단, 치유 또는 완화에 사용된 물질; 또는 체내 구조 또는 기능에 영향을 주는 물질; 또는 프로-드러그를 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이, "EC_{50}"은 단백질, 서브유닛, 소기관, 리보핵단백질, 등을 포함하는, 생물학적 과정, 또는 과정의 구성성분의 50% 작용 또는 활성화에 필요한 물질 (예를 들면, 화합물 또는 약물)의 농도를 나타내는 것으로 의도된다. 일 측면에서, EC_{50}은, 본원의 다른 곳에 추가로 규정된 바와 같이, *생체내에서* 50% 작용 또는 활성화에 필요한 물질의 농도를 나타낼 수 있다. 추가 측면에서, EC_{50}은 기준선 및 최대 반응 사이의 중간 정도로 반응을 일으키는 작용제 또는 활성제의 농도를 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같이, "IC_{50}"은 단백질, 서브유닛, 소기관, 리보핵단백질, 등을 포함하는, 생물학적 과정, 또는 과정의 구성성분의 50% 억제에 필요한 물질 (예를 들면, 화합물 또는 약물)의 농도를 나타내는 것으로 의도된다. 예를 들면, IC_{50}은 *생체내에서* 50% 억제에 필요한 물질의 농도를 나타낼 수 있으며 억제는 본원의 다른 곳에서 추가로 규정된 바와 같이 *시험관내에서* 측정된다. 대안적으로, IC_{50}은 물질의 절반 최대 (50%) 억제 농도 (IC)를 나타낸다. 억제는 세포주 예컨대 Ramos (RA-1), Granta-519, BxPC-3 또는 OPM-2에서 측정될 수 있다. 또 추가의 측면에서, 억제는, 돌연변이체 또는 야생형 포유동물 단백질 키나아제, 예를 들면 Btk로 형질감염된, 세포주, 예를 들면 HEK-293 또는 HeLa에서 측정된다.

용어 "약제학적으로 허용가능한"은 생물학적으로 또는 그렇지 않으면 바람직하지 않지 않은 물질, 즉, 허용될 수 없는 수준의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하지 않거나 유해한 방식으로 상호작용하지 않는 물질을 기재한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유도체"는 모 화합물 (예를 들면, 본원에 개시된 화합물)의 구조로부터 유도된 구조를 갖고 그의 구조가 본원에 개시된 구조와 충분히 유사한 화합물을 나타내며, 그 유사성을 토대로 하여, 청구된 화합물과 동일하거나 유사한 활성 및 유용성을 나타내거나, 전구체로서 청구된 화합물과 동일하거나 유사한 활성 및 유용성을 유도하는 것으로 당해분야의 숙련가에 의해 기대될 것이다. 예시적인 유도체는 염, 에스테르, 아미드, 에스테르 또는 아미드의 염, 및 모 화합물의 N-옥사이드를 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 멸균된 수성 또는 비수성 용액, 분산물, 서스펜션 또는 에멀젼, 뿐만 아니라 사용 직전에 멸균된 주사가능한 용액 또는 분산물에 재구성되는 멸균된 분말을 나타낸다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 카복시메틸셀룰로오스 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일 (예컨대 올리브 오일) 및 주사가능한 유기 에스테르 예컨대 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유체성은, 예를 들면, 코팅 물질 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산물의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 이들 조성물은 아쥬반트 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 또한 함유할 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항균 및 항진균제 예컨대 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등을 포함하여 확보될 수 있다. 등장제 예컨대 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 주사가능한 약제학적 형태의 장기적인 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함하여 초래될 수 있다. 주사가능한 데포(depot) 형태는 생분해성 폴리머 예컨대 폴리락타이드-폴리글라이콜라이드, 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)에서 약물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 폴리머의 비율 및 이용된 특정한 폴리머의 성질에 따라서, 약물 방출 속도가 조절될 수 있다. 데포 주사가능한 제형은 또한 체내 조직과 양립가능한 리포좀 또는 마이크로에멀젼에 약물을 포획함으로써 제조된다. 주사가능한 제형은, 예를 들면, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 다른 멸균한 주사가능한 매질에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균한 고형 조성물의 형태로 멸균제를 편

입함으로써 멸균될 수 있다. 적합한 불활성 담체는 당류 예컨대 락토오스를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 활성 성분 입자의 적어도 95중량%는 0.01 내지 10 마이크로미터의 범위에서 효과적인 입자 크기를 갖는다.

화학 종의 잔기는, 명세서 및 종결 청구항들에서 사용된 바와 같이, 모이어티가 화학 종으로부터 실제로 수득되는지 여부와 무관하게, 특정한 반응 도식 또는 차후의 제형 또는 화학적 생성물에서 화학 종의 초래된 생성물인 모이어티를 나타낸다. 따라서, 폴리에스테르에서 에틸렌 글리콜 잔기는, 에틸렌 글리콜이 폴리에스테르를 제조하는데 사용되었는지 여부와 무관하게, 폴리에스테르에서 하나 또는 그 이상의 $-OCH_2CH_2O-$ 단위를 나타낸다. 유사하게, 폴리에스테르에서 세박산 잔기는, 상기 잔기가 폴리에스테르를 수득하기 위해 세박산 또는 그것의 에스테르를 반응시킴으로써 수득되는지 여부와 무관하게, 폴리에스테르에서 하나 또는 그 이상의 $-CO(CH_2)_8CO-$ 모이어티를 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용되는 치환체를 포함하는 것으로 고려된다. 광범위한 측면에서, 허용되는 치환체는 유기 화합물의 비고리형 및 고리형, 분지 및 비분지된, 탄소 고리 및 헤테로사이클릭, 및 방향족 및 비방향족 치환체를 포함한다. 예증적인 치환체는, 예를 들면, 하기 기재된 것들을 포함한다. 허용되는 치환체는 하나 또는 그 이상일 수 있고 적절한 유기 화합물에 대해 동일하거나 상이할 수 있다. 이 개시내용의 목적을 위해, 헤테로원자, 예컨대 질소는 수소 치환체 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본원에서 기재된 유기 화합물의 임의의 허용되는 치환체를 가질 수 있다. 이 개시내용은 유기 화합물의 허용되는 치환체에 의해 임의의 방식으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 또한, 용어들 "치환" 또는 "로 치환된"은, 그와 같은 치환이 치환된 원자 및 치환체의 허용되는 원자가에 따르며, 치환은 안정한 화합물, 예를 들면, 전환 예컨대 재배열, 고리화, 제거, 등에 의한 전환을 동시에 겪지 않는 화합물을 야기한다는 내포된 단서를 포함한다. 어떤 측면에서, 반대로 명확히 명시되지 않으면, 개별적인 치환체가 추가로 임의로 치환될 수 있음 (즉, 추가로 치환되거나 비치환될 수 있음)이 또한 고려된다.

다양한 용어들의 정의에서, "A^1", "A^2", "A^3", 및 "A^4"는 다양한 특정 치환체를 나타내는 포괄적인 기호로서 본원에 사용된다. 이들 기호는 본원에 개시된 것들에 제한되지 않는, 임의의 치환체일 수 있으며, 이들이 일 예에서 어떤 치환체인 것으로 규정되는 경우, 이들은, 또 하나의 예에서, 일부 다른 치환체로서 규정될 수 있다.

용어 "지방족" 또는 "지방족 기"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 직쇄 (즉, 비분지형), 분지형, 또는 고리형 (융합된, 다리걸침(bridging), 및 스피로융합된 다환형 포함)일 수 있고 완전히 포화될 수 있거나 하나 또는 그 이상의 불포화 단위를 함유할 수 있지만, 방향족은 아닌 탄화수소 모이어티를 나타낸다. 달리 구체화되지 않으면, 지방족 기는 1-20 개의 탄소 원자를 함유한다. 지방족 기는, 비제한적으로, 선형 또는 분지형, 알킬, 알케닐, 및 알키닐 기, 및 그것의 하이브리드 예컨대 (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 또는 (사이클로알킬)알케닐을 포함한다.

용어 "알킬"은, 본원에서 사용된 바와 같이 1 내지 24 개의 탄소 원자의 분지된 또는 비분지된 포화된 탄화수소기, 예컨대 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *s*-부틸, *t*-부틸, *n*-펜틸, 이소펜틸, *s*-펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 에이코실, 테트라코실, 등이다. 알킬 기는 분지 또는 비분지될 수 있다. 알킬 기는 또한 치환 또는 비치환될 수 있다. 예를 들면, 알킬 기는 본원에 기재된 바와 같이 하기를 비제한적으로 포함하는 하나 또는 그 이상의 기로 치환될 수 있다: 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 아미노, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올. "저급 알킬" 기는 1 내지 6 (예를 들면, 1 내지 4) 탄소 원자를 함유하는 알킬 기이다. 용어 알킬 기는 또한 C1 알킬, C1-C2 알킬, C1-C3 알킬, C1-C4 알킬, C1-C5 알킬, C1-C6 알킬, C1-C7 알킬, C1-C8 알킬, C1-C9 알킬, C1-C10 알킬, 등 (최대로 C1-C24 알킬을 포함)일 수 있다.

예를 들면, "C1-C3 알킬" 기는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 및 사이클로프로필, 또는 그것의 서브셋(subset)으로부터 선택될 수 있다. 어떤 측면에서, "C1-C3 알킬" 기는 임의로 추가로 치환될 수 있다. 추가 예로서, "C1-C4 알킬" 기는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 사이클로프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 및 사이클로부틸, 또는 그것의 서브셋으로부터 선택될 수 있다. 어떤 측면에서, "C1-C4 알킬" 기는 임의로 추가로 치환될 수 있다. 추가 예로서, "C1-C6 알킬" 기는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 사이클로프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 사이클로부틸, n-펜틸, i-펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 사이클로펜틸, n-헥실, i-헥실, 3-메틸펜탄, 2,3-디메틸부탄, 네오헥산, 및 사이클로헥산, 또는 그것의 서브셋으로부터 선택될 수 있다. 어떤 측면에서, "C1-C6 알킬" 기는 임의로 추가로 치환될 수 있다. 추가 예로서, "C1-C8 알킬" 기는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 사이클로프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 사이클로부틸, n-펜틸, i-

펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 사이클로펜틸, n-헥실, i-헥실, 3-메틸펜탄, 2,3-디메틸부탄, 네오헥산, 사이클로헥산, 헵탄, 사이클로헵탄, 옥탄, 및 사이클로옥탄, 또는 그것의 서브셋으로부터 선택될 수 있다. 어떤 측면에서, "C1-C8 알킬" 기는 임의로 추가로 치환될 수 있다. 추가 예로서, "C1-C12 알킬" 기는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 사이클로프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 사이클로부틸, n-펜틸, i-펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 네오펜틸, 사이클로펜틸, n-헥실, i-헥실, 3-메틸펜탄, 2,3-디메틸부탄, 네오헥산, 사이클로헥산, 헵탄, 사이클로헵탄, 옥탄, 사이클로옥탄, 노난, 사이클로노난, 데칸, 사이클로데칸, 운데칸, 사이클로운데칸, 도데칸, 및 사이클로도데칸, 또는 그것의 서브셋으로부터 선택될 수 있다. 어떤 측면에서, "C1-C12 알킬" 기는 임의로 추가로 치환될 수 있다.

명세서 전체에서 "알킬"은 비치환된 알킬 기 및 치환된 알킬 기 둘 모두를 의미하도록 일반적으로 사용된다; 그러나, 치환된 알킬 기 또한 알킬 기에 대한 특정 치환체(들)을 식별함으로써 본원에서 구체적으로 언급된다. 예를 들면, 용어 "할로겐화된 알킬" 또는 "할로알킬"은 구체적으로, 하나 또는 그 이상의 할라이드, *예를 들면*, 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드로 치환된 알킬 기를 의미한다. 대안적으로, 용어 "모노할로알킬"은 구체적으로 단일 할라이드, *예를 들면* 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드로 치환된 알킬 기를 의미한다. 용어 "폴리할로알킬"은 구체적으로, 2 또는 그 이상의 할라이드로 독립적으로 치환된 알킬 기를 의미하고, *즉* 각각의 할라이드 치환체는 또 하나의 할라이드 치환체와 동일한 할라이드일 필요는 없고, 할라이드 치환체의 다중 예는 동일한 탄소 상에 있을 필요도 없다. 용어 "알콕시알킬"은 구체적으로, 아래에서 기재된 바와 같이 하나 또는 그 이상의 알콕시 기로 치환된 알킬 기를 의미한다. 용어 "아미노알킬"은 구체적으로, 하나 또는 그 이상의 아미노 기로 치환된 알킬 기를 의미한다. 용어 "하이드록시알킬"은 구체적으로, 하나 또는 그 이상의 하이드록시 기로 치환된 알킬 기를 의미한다. "알킬"이 일 예에서 사용되고 특정 용어 예컨대 "하이드록시알킬"이 또 하나의 예에서 사용될 때, 용어 "알킬"이 또한 특정 용어들 예컨대 "하이드록시알킬" 등을 의미하지 않는 것을 암시하는 것을 의미하지는 않는다.

이러한 실시는 본원에서 기재된 다른 기에 대해 또한 사용된다. 즉, 용어 예컨대 "사이클로알킬"은 비치환 및 치환된 사이클로알킬 모이어티 둘 모두를 의미하지만, 치환된 모이어티는 또한 본원에서 구체적으로 확인될 수 있고; 예를 들면, 특정한 치환된 사이클로알킬은, *예를 들면*, "알킬사이클로알킬"로 불릴 수 있다. 유사하게, 치환된 알콕시는 구체적으로, *예를 들면*, "할로겐화된 알콕시"로 불릴 수 있고, 특정한 치환된 알케닐은, *예를 들면*, "알케닐알코올", 등일 수 있다. 또, 일반적인 용어, 예컨대 "사이클로알킬", 및 구체적인 용어, 예컨대 "알킬사이클로알킬"를 사용하는 실시는, 일반적인 용어가 구체적인 용어를 또한 포함하지 않는다는 것을 암시하는 것을 의미하지는 않는다.

용어 "사이클로알킬"은, 본원에서 사용된 바와 같이 적어도 3 개의 탄소 원자로 구성된 비-방향족 탄소-기반 고리이다. 사이클로알킬 기의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 노르보르닐, 등. 사이클로알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 사이클로알킬 기는 하기를 비제한적으로 포함하는 하나 또는 그 이상의 기로 치환될 수 있다: 본원에 기재된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 아미노, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올.

용어 "폴리알킬렌 기"는, 본원에서 사용된 바와 같이 서로 연결된 2 또는 그 이상의 CH_2 기를 갖는 기이다. 폴리알킬렌 기는 식 $-(CH_2)_a-$로 나타낼 수 있고, 여기서 "a"는 2 내지 500의 정수이다.

용어들 "알콕시" 및 "알콕실"은, 본원에서 사용된 바와 같이 에테르 연결을 통해 결합된 알킬 또는 사이클로알킬 기를 의미하고; 즉, "알콕시" 기는 $-OA^1$로서 규정될 수 있고 여기서 A^1은 상기에서 규정된 바와 같은 알킬 또는 사이클로알킬이다. "알콕시"는 또한 방금 기재된 알콕시 기의 폴리머를 포함하고; 즉, 알콕시는 폴리에테르 예컨대 $-OA^1-OA^2$ 또는 $-OA^1-(OA^2)_a-OA^3$일 수 있고, 여기서 "a"는 1 내지 200의 정수이고 A^1, A^2, 및 A^3은 알킬 및/또는 사이클로알킬 기이다.

용어 "알케닐"은, 본원에서 사용된 바와 같이 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 구조 식을 갖는, 2 내지 24 개의 탄소 원자의 탄화수소 기이다. 비대칭 구조 예컨대 $(A^1A^2)C=C(A^3A^4)$은 *E* 및 *Z* 이성질체 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 이것은 본원의 구조식에서 추정될 수 있고, 여기서 비대칭 알켄이 존재하거나, 결합 기호 C=C에 의해 명백하게 명시될 수 있다. 알케닐 기는 하기를 비제한적으로 포함하는 하나 또는 그 이상의 기로 치환될 수 있다: 본원에 기재된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스테르, 에테르, 할라이드, 하이드록

시, 케톤, 아자이드, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올.

용어 "사이클로알케닐"은, 본원에서 사용된 바와 같이 적어도 3 개의 탄소 원자로 구성되고 이중 결합된 적어도 하나의 탄소-탄소, 즉, C=C를 함유하는 비-방향족 탄소-기반 고리이다. 사이클로알케닐 기의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 노르보르네닐, 등. 사이클로알케닐 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 사이클로알케닐 기는 하기를 비제한적으로 포함하는 하나 또는 그 이상의 기로 치환될 수 있다: 본원에 기재된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스테르, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아자이드, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올.

용어 "알키닐"은, 본원에서 사용된 바와 같이 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 함유하는 구조 식을 갖는 2 내지 24 개의 탄소 원자의 탄화수소 기이다. 알키닐 기는 비치환되거나 하기를 비제한적으로 포함하는 하나 또는 그 이상의 기로 치환될 수 있다: 본원에 기재된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스테르, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아자이드, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올.

용어 "사이클로알키닐"은, 본원에서 사용된 바와 같이 적어도 7 개의 탄소 원자로 구성되고 삼중 결합된 적어도 하나의 탄소-탄소를 함유하는 비-방향족 탄소-기반 고리이다. 사이클로알키닐 기의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 사이클로헵티닐, 사이클로옥티닐, 사이클로노니닐, 등. 사이클로알키닐 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 사이클로알키닐 기는 하기를 비제한적으로 포함하는 하나 또는 그 이상의 기로 치환될 수 있다: 본원에 기재된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스테르, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아자이드, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올.

용어 "방향족 기"는, 본원에서 사용된 바와 같이 분자의 면 위 및 아래의 비국지화된 π 전자의 고리형 구름을 갖는 고리 구조를 나타내고, 여기서 π 구름은 (4n+2) π 전자를 함유한다. 방향족성의 추가 논의는 하기에서 발견된다: Morrison 및 Boyd, Organic Chemistry, (5th Ed., 1987), Chapter 13, 명칭 "Aromaticity," 페이지 477-497, 이것은 본원에 참고로 편입되어 있다. 용어 "방향족 기"는 아릴 및 헤테로아릴 기 둘 모두를 포함한다.

용어 "아릴"은, 본원에서 사용된 바와 같이 벤젠, 나프탈렌, 페닐, 바이페닐, 안트라센, 등을 비제한적으로 포함하는 임의의 탄소-기반 방향족 기를 함유하는 기이다. 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 아릴 기는 하기를 비제한적으로 포함하는 하나 또는 그 이상의 기로 치환될 수 있다: 본원에 기재된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, $-NH_2$, 카복실산, 에스테르, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 케톤, 아자이드, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올. 용어 "바이아릴"은 특정 유형의 아릴 기이고 "아릴"의 정의에 포함된다. 또한, 아릴 기는 단일 고리 구조일 수 있거나 융합 고리 구조이거나 하나 또는 그 이상의 다리걸친 기 예컨대 탄소-탄소 결합을 통해 부착된 다중 고리 구조를 포함할 수 있다. 예를 들면, 바이아릴은 나프탈렌에서와 같이 융합 고리 구조를 통해 함께 결합되거나 바이페닐에서와 같이하나 또는 그 이상의 탄소-탄소 결합을 통해 부착된 2 개의 아릴 기를 의미한다.

용어 "알데하이드"는, 본원에서 사용된 바와 같이 식 $-C(O)H$으로 나타낸다. 본 명세서 전체에서 "C(O)"는 카보닐 기, 즉, C=O에 대한 속기 표기법이다.

용어들 "아민" 또는 "아미노"는, 본원에서 사용된 바와 같이 식 $-NA^1A^2$으로 나타내고, 여기서 A^1 및 A^2는, 독립적으로, 본원에 기재된 바와 같이 수소 또는 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있다. 아미노의 구체적인 예시는 $-NH_2$이다.

용어 "알킬아미노"는, 본원에서 사용된 바와 같이 식 $-NH(-알킬)$ 및 $-N(-알킬)_2$으로 나타내고, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같다. 알킬 기는 C1 알킬, C1-C2 알킬, C1-C3 알킬, C1-C4 알킬, C1-C5 알킬, C1-C6 알킬, C1-C7 알킬, C1-C8 알킬, C1-C9 알킬, C1-C10 알킬, 등 (최대로 C1-C24 알킬 포함)일 수 있다. 대표적인 예들은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 메틸아미노 기, 에틸아미노 기, 프로필아미노 기, 이소프로필아미노 기, 부틸아미노 기, 이소부틸아미노 기, (sec-부틸)아미노 기, (tert-부틸)아미노 기, 펜틸아미노 기, 이소펜틸아미노 기, (tert-펜틸)아미노 기, 헥실아미노 기, N-에틸-N-메틸아미노 기, N-메틸-N-프로필아미노 기, 및 N-

에틸-N-프로필아미노 기. 대표적인 예들은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 디메틸아미노 기, 디에틸아미노 기, 디프로필아미노 기, 디이소프로필아미노 기, 디부틸아미노 기, 디이소부틸아미노 기, 디(sec-부틸)아미노 기, 디(tert-부틸)아미노 기, 디펜틸아미노 기, 디이소펜틸아미노 기, 디(tert-펜틸)아미노 기, 디헥실아미노 기, N-에틸-N-메틸아미노 기, N-메틸-N-프로필아미노 기, N-에틸-N-프로필아미노 기, 등.

용어 "모노알킬아미노"는, 본원에서 사용된 바와 같이 식 -NH(-알킬)로 나타내고, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같다. 알킬 기는 C1 알킬, C1-C2 알킬, C1-C3 알킬, C1-C4 알킬, C1-C5 알킬, C1-C6 알킬, C1-C7 알킬, C1-C8 알킬, C1-C9 알킬, C1-C10 알킬, 등 (최대로 C1-C24 알킬 포함)일 수 있다. 대표적인 예들은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 메틸아미노 기, 에틸아미노 기, 프로필아미노 기, 이소프로필아미노 기, 부틸아미노 기, 이소부틸아미노 기, (sec-부틸)아미노 기, (tert-부틸)아미노 기, 펜틸아미노 기, 이소펜틸아미노 기, (tert-펜틸)아미노 기, 헥실아미노 기, 등.

용어 "디알킬아미노"는, 본원에서 사용된 바와 같이 식 -N(-알킬)$_2$으로 나타내고, 여기서 알킬은 본원에 기재된 바와 같다. 알킬 기는 C1 알킬, C1-C2 알킬, C1-C3 알킬, C1-C4 알킬, C1-C5 알킬, C1-C6 알킬, C1-C7 알킬, C1-C8 알킬, C1-C9 알킬, C1-C10 알킬, 등 (최대로 C1-C24 알킬 포함)일 수 있다. 각각의 알킬 기는 예를 들면 하기와 같은 대표적인 화합물에서와 같이 독립적으로 변할 수 있는 것으로 이해된다: N-에틸-N-메틸아미노 기, N-메틸-N-프로필아미노 기, 및 N-에틸-N-프로필아미노 기. 대표적인 예들은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 디메틸아미노 기, 디에틸아미노 기, 디프로필아미노 기, 디이소프로필아미노 기, 디부틸아미노 기, 디이소부틸아미노 기, 디(sec-부틸)아미노 기, 디(tert-부틸)아미노 기, 디펜틸아미노 기, 디이소펜틸아미노 기, 디(tert-펜틸)아미노 기, 디헥실아미노 기, N-에틸-N-메틸아미노 기, N-메틸-N-프로필아미노 기, N-에틸-N-프로필아미노 기, 등.

용어 "카복실산"는, 본원에서 사용된 바와 같이 식 -C(O)OH으로 나타낸다.

용어 "에스테르"는, 본원에서 사용된 바와 같이 식 -OC(O)A^1 또는 -C(O)OA^1으로 나타내고 여기서 A^1은 본원에 기재된 바와 같이 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있다. 용어 "폴리에스테르"는, 본원에서 사용된 바와 같이 식 -(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)$_a$- 또는 -(A^1O(O)C-A^2-OC(O))$_a$-로 나타내고, 여기서 A^1 및 A^2는, 독립적으로, 본원에서 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있고 "a"는 1 내지 500의 정수이다. "폴리에스테르"는, 용어로서 적어도 2 개의 카복실산 기를 갖는 화합물과 적어도 2 개의 하이드록실 기를 갖는 화합물 사이의 반응에 의하여 생성된 기를 기재하기 위해 사용된다.

용어 "에테르"는, 본원에서 사용된 바와 같이 식 A^1OA^2으로 나타내고, 여기서 A^1 및 A^2는, 독립적으로, 본원에서 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있다. 용어 "폴리에테르"는, 본원에서 사용된 바와 같이 식 -(A^1O-A^2O)$_a$-으로 나타내고, 여기서 A^1 및 A^2는, 독립적으로, 본원에서 기재된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있고 "a"는 1 내지 500의 정수이다. 폴리에테르 기의 예는 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 및 폴리부틸렌 옥사이드를 포함한다.

용어들 "할로", "할로겐", 또는 "할라이드"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 상호교환적으로 사용될 수 있고 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.

용어들 "유사할라이드", "유사할로겐" 또는 "유사할로"는, 본원에서 사용된 바와 같이 상호교환적으로 사용될 수 있고 할라이드와 실질적으로 유사하게 행동하는 작용기를 의미한다. 그와 같은 작용기는, 예로써, 시아노, 티오시아네이토, 아지도, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 퍼플루오로알킬, 및 퍼플루오로알콕시 기를 포함한다.

용어 "헤테로알킬"은, 본원에서 사용된 바와 같이 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 알킬 기를 의미한다. 적합한 헤테로원자는, 비제한적으로, O, N, Si, P 및 S를 포함하고, 상기 질소, 인 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 헤테로원자는 임의로 사원화된다. 헤테로알킬은 알킬 기에 대해 상기에서 규정된 바와 같이 치환될 수 있다.

용어 "헤테로아릴"은, 본원에서 사용된 바와 같이 방향족 기의 고리 내에 편입된 적어도 하나의 헤테로원자를

갖는 방향족 기를 의미한다. 헤테로원자의 예는, 비제한적으로, 질소, 산소, 황, 및 인을 포함하고, 여기서 N-옥사이드, 황 옥사이드, 및 디옥사이드는 허용되는 헤테로원자 치환이다. 헤테로아릴 기는 치환된 또는 비치환될 수 있고, 헤테로아릴 기는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 다중고리형 방향족 고리일 수 있다. 헤테로아릴 기는 하기를 비제한적으로 포함하는 하나 또는 그 이상의 기로 치환될 수 있다: 본원에 기재된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 아미노, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올. 헤테로아릴 기는 화학적으로 가능한 경우 고리 중 헤테로원자, 또는 헤테로아릴 고리를 포함하는 탄소 중 하나를 통해 결합될 수 있는 것으로 이해된다.

다양한 헤테로아릴 기는 당해기술에 공지되어 있고, 비제한적으로, 산소-함유 고리, 질소-함유 고리, 황-함유 고리, 혼합된 헤테로원자-함유 고리, 융합된 헤테로원자 함유 고리, 및 이들의 조합을 포함한다. 헤테로아릴 고리의 비-제한적인 예는 하기를 포함한다: 퓨릴, 피롤일, 피라졸일, 이미다졸일, 트리아졸일, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 아제피닐, 트리아지닐, 티에닐, 옥사졸일, 티아졸일, 옥사디아졸일, 옥사트리아졸일, 옥세피닐, 티에피닐, 디아제피닐, 벤조푸라닐, 티오나프텐, 인돌일, 벤즈아졸일, 파이라노피롤일, 이소인다졸일, 인독사지닐, 벤족사졸일, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조디아조닐, 나프티리디닐, 벤조티에닐, 피리도피리디닐, 아크리디닐, 카바졸일 및 퓨리닐 고리.

용어 "모노사이클릭 헤테로아릴"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 방향족이고 고리 원자 중 적어도 하나가 헤테로원자인 모노사이클릭 고리계를 의미한다. 모노사이클릭 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 하기 예시적인 기를 포함한다: 피리딘, 피리미딘, 푸란, 티오펜, 피롤, 이속사졸, 이소티아졸, 피라졸, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 옥사디아졸 (1,2,3-옥사디아졸, 1,2,5-옥사디아졸 포함) 및 1,3,4- 티아디아졸 (1,2,3-티아디아졸, 1,2,5-티아디아졸, 및 1,3,4-티아디아졸 포함), 트리아졸 (1,2,3-트리아졸, 1,3,4-트리아졸 포함), 테트라졸 (1,2,3,4-테트라졸 및 1,2,4,5-테트라졸 포함), 피리다진, 피라진, 트리아진 (1,2,4-트리아진 및 1,3,5-트리아진 포함), 테트라진 (1,2,4,5-테트라진 포함), 등. 모노사이클릭 헤테로아릴 기는 표준 화학적 명명법에 따라 넘버링된다.

용어 "바이사이클릭 헤테로아릴"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 2개의 고리 중 적어도 하나는 방향족이고 2개의 고리 중 적어도 하나는 헤테로원자를 함유하는 바이사이클릭 고리계를 포함하는 고리계이다. 바이사이클릭 헤테로아릴은 고리계를 포괄하고 여기서 방향족 고리는 또 하나의 방향족 고리와 융합되거나, 여기서 방향족 고리는 비-방향족 고리와 융합된다. 바이사이클릭 헤테로아릴은 고리계를 포괄하고, 여기서 벤젠고리는 1, 2 또는 3 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합되거나 여기서 피리딘 고리는 1, 2 또는 3 개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된다. 바이사이클릭 헤테로아릴 기의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 인돌일, 이소인돌일, 인돌일, 인돌리닐, 인돌리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벡소티오페닐, 인다졸일, 벤즈이미다졸일, 벤조티아지닐, 벤조티아졸일, 퓨리닐, 퀴놀리질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리지닐, 퀴녹살릴, 나프티리디닐, 및 프테리딜. 바이사이클릭 헤테로아릴은 표준 화학적 명명법에 따라 넘버링된다.

용어 "헤테로사이클로알킬"은, 본원에서 사용된 바와 같이 3 내지 8 개의 원자의 단일 고리 및 바이- 및 트리사이클릭 고리계를 포함하는 지방족, 부분적으로 불포화된 또는 완전 포화된, 3- 내지 14-원 고리계를 의미하고, 여기서 고리의 탄소 원자 중 적어도 하나는 헤테로원자 예컨대, 비제한적으로, 질소, 산소, 황, 또는 인으로 대체된다. 헤테로사이클로알킬은 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고 질소 헤테로원자는 임의로 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로사이클로알킬 기는, 비제한적으로, 하기 예시적인 기를 포함한다: 피롤리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 및 테트라하이드로푸릴. 용어 헤테로사이클로알킬 기는 또한 C2 헤테로사이클로알킬, C2-C3 헤테로사이클로알킬, C2-C4 헤테로사이클로알킬, C2-C5 헤테로사이클로알킬, C2-C6 헤테로사이클로알킬, C2-C7 헤테로사이클로알킬, C2-C8 헤테로사이클로알킬, C2-C9 헤테로사이클로알킬, C2-C10 헤테로사이클로알킬, C2-C11 헤테로사이클로알킬, 등 (최대로 C2-C14 헤테로사이클로알킬 포함)일 수 있다. 예를 들면, C2 헤테로사이클로알킬은 비제한적으로, 아지리디닐, 디아제티딜, 옥시라닐, 티라닐, 등을 포함하는, 2개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 기를 포함한다. 대안적으로, 예를 들면, C5 헤테로사이클로알킬은 비제한적으로, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 디아제파닐, 등을 포함하는 5 개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 기를 포함한다. 헤테로사이클로알킬 기는 화학적으로 가능한 경우 고리 중 헤테로원자를 통해, 또는 헤테로사이클로알킬 고리를 포함하는 탄소 중 하나를 통해 결합될 수 있는 것으로 이해된다. 헤테로사이클로알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 기는 하기를 비제한적으로 포함하는 하나 또는 그 이상의 기로 치환될 수 있다: 본원에 기재된 바와 같은 알킬, 사이

클로알킬, 알콕시, 아미노, 에테르, 할라이드, 하이드록시, 니트로, 실릴, 설포-옥소, 또는 티올.

용어 "하이드록실" 또는 "하이드록실,"은, 본원에서 사용된 바와 같이 상호교환적으로 사용될 수 있고 식 -OH으로 나타낸 기를 의미한다.

용어 "케톤"은, 본원에서 사용된 바와 같이 식 $A^1C(O)A^2$으로 나타내고, 여기서 A^1 및 A^2는, 독립적으로, 본원에 기재된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있다.

용어 "아자이드" 또는 "아지도"는, 본원에서 사용된 바와 같이 상호교환적으로 사용될 수 있고 식 $-N_3$으로 나타낸 기를 의미한다.

용어 "니트로"는, 본원에서 사용된 바와 같이 식 $-NO_2$으로 나타낸다.

용어 "니트릴" 또는 "시아노"는, 본원에서 사용된 바와 같이 상호교환적으로 사용될 수 있고 식 -CN으로 나타낸 기를 의미한다.

용어 "실릴"은, 본원에서 사용된 바와 같이 식 $-SiA^1A^2A^3$으로 나타내고, 여기서 A^1, A^2, 및 A^3은, 독립적으로, 수소 또는 본원에 기재된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있다.

용어 "설포-옥소"는, 본원에서 사용된 바와 같이 식 $-S(O)A^1$, $-S(O)_2A^1$, $-OS(O)_2A^1$, 또는 $-OS(O)_2OA^1$으로 나타내고, 여기서 A^1은 수소 또는 본원에 기재된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있다. 본 명세서 전체에서 "S(O)"는 S=O에 대한 속기 표기법이다. 용어 "설포닐"은 식 $-S(O)_2A^1$으로 나타낸 설포-옥소 기를 의미하는 것으로 본원에서 사용되고, 여기서 A^1은 수소 또는 본원에 기재된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있다. 용어 "설폰"은, 본원에서 사용된 바와 같이 식 $A^1S(O)_2A^2$으로 나타내고, 여기서 A^1 및 A^2는, 독립적으로, 본원에 기재된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있다. 용어 "설폭사이드"는, 본원에서 사용된 바와 같이 식 $A^1S(O)A^2$으로 나타내고, 여기서 A^1 및 A^2는, 독립적으로, 본원에 기재된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 사이클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기일 수 있다.

용어 "티올"은, 본원에서 사용된 바와 같이 식 -SH 으로 나타낸다.

"R^1", "R^2", "R^3", "R^n" (여기서 n은 정수임)은, 본원에서 사용된 바와 같이 독립적으로 상기 열거된 기 중 하나 또는 그 이상을 가질 수 있다. 예를 들면, R^1이 직쇄 알킬 기이면, 알킬 기의 수소 원자 중 하나는 하이드록실 기, 알콕시 기, 알킬 기, 할라이드, 등으로 임의로 치환될 수 있다. 선택된 기에 따라, 제 1 기는 제 2 기 내에 편입될 수 있거나, 대안적으로, 제 1 기는 제 2 기에 펜던트(pendant)될 (즉, 부착될) 수 있다. 예를 들면, 어구 "아미노 기를 포함하는 알킬 기"에 대해, 아미노 기는 알킬 기의 골격 내에 편입될 수 있다. 대안적으로, 아미노 기는 알킬 기의 골격에 부착될 수 있다. 선택된 기(들)의 속성은, 제 1 기가 제 2 기에 내장되거나 부착되는지를 결정할 것이다.

본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 "임의로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"이란, 용어 "임의로"에 의해 선행되든 아니든, 지정된 모이어티의 하나 또는 그 이상의 수소가 적합한 치환체로 대체된다는 것을 의미한다. 달리 지적되지 않으면, "임의로 치환된" 기는 기의 각각의 치환가능 위치에서 적합한 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조 중 하나 초과의 위치가 명시된 그룹으로부터 선택된 하나 초과의 치환체로 치환될 때, 치환체는 모든 위치에서 동일 또는 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 실현된 치환체의 조합은 바람직하게는, 안정한 또는 화학적으로 실현가능한 화합물을 결과적으로 형성하는 것이다. 어떤 측면에서, 반대로 명확히 명시되지 않으면, 개별적인 치환체가 추가로 임의로 치환 (즉, 추가로 치환 또는 비치환)될 수 있다는 것이 고려된다.

용어 "안정한"이란, 본원에서 사용된 바와 같이, 그것의 생산, 검출, 및 어떤 측면에서, 본원에서 개시된 목적

중 하나 또는 그 이상에 대해 그것의 회수, 정제, 및 사용을 허용할 조건이 수행될 때, 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 의미한다.

"임의로 치환된" 기의 치환가능 탄소 원자에 대한 적합한 1가 치환체는 독립적으로 할로겐; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R°로 치환될 수 있는 -CH=CHPh; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-피리딜; $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3; $-(C_{1-4}$ 곧은 또는 분지된 알킬렌)O-$N(R^\circ)_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 곧은 또는 분지된 알킬렌)C(O)O-$N(R^\circ)_2$이고, 여기서 각각의 R°는 이하에서 규정된 바와 같이 치환될 수 있고 독립적으로 수소, C_{1-6} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$(5-6 원 헤테로아릴 고리), 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 고리이거나, 상기 정의에도 불구하고, 2 개의 독립적인 경우의 R°는, 그것의 개재 원자(들)과 함께 취해져서, 이하에서 규정된 바와 같이 치환될 수 있는, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 3-12원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 모노- 또는 바이사이클릭 고리를 형성한다.

R° 위의 적합한 1가 치환체 (또는 R°의 2개의 독립적인 발생을 그것의 개재 원자와 함께 취함으로써 형성된 고리)는 독립적으로 할로겐, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, -(할로$R^\bullet$), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; -O(할로$R^\bullet$), -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ 곧은 또는 분지된 알킬렌)C(O)$OR^\bullet$, 또는 $-SSR^\bullet$이고, 여기서 각각의 $R^\bullet$은 비치환되거나 "할로"에 의해 선행되는 경우 하나 또는 그 이상의 할로겐으로만 치환되며, C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 고리로부터 독립적으로 선택된다. R°의 포화된 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환체는 =O 및 =S를 포함한다.

"임의로 치환된" 기의 포화된 탄소 원자 위의 적합한 2가 치환체는 하기를 포함한다: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, 또는 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 여기서 R^*의 각각의 독립적인 발생은 수소, 이하에서 규정된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 고리로부터 선택된다. "임의로 치환된" 기의 근접 치환가능 탄소와 결합되는 적합한 2가 치환체는 하기를 포함한다: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, 여기서 R^*의 각각의 독립적인 발생은 수소, 이하에서 규정된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 고리로부터 선택된다.

R^*의 지방족 기 위의 적합한 치환체는 할로겐, $-R^\bullet$, -(할로$R^\bullet$), -OH, $-OR^\bullet$, -O(할로$R^\bullet$), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$, 또는 $-NO_2$를 포함하며, 여기서 각각의 $R^\bullet$은 비치환되거나 "할로"에 의해 선행되는 경우 하나 또는 그 이상의 할로겐으로만 치환되며, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 포화된, 부분적으로 불포화

된, 또는 아릴 고리이다.

"임의로 치환된" 기의 치환가능 질소 위의 적합한 치환체는 $-R^{\dagger}$, $-NR^{\dagger}_2$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$, $-C(S)NR^{\dagger}_2$, $-C(NH)NR^{\dagger}_2$, 또는 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$을 포함하고; 여기서 각각의 $R^{\dagger}$은 독립적으로 수소, 이하에서 규정된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 비치환된 -OPh, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5-6원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 고리이거나, 상기 정의에도 불구하고, $R^{\dagger}$의 2개의 독립적인 발생은, 그것의 개재 원자(들)와 함께 취해져서, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 3-12원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 모노- 또는 바이사이클릭 고리를 형성한다.

$R^{\dagger}$의 지방족 기 위의 적합한 치환체는 독립적으로 할로겐, $-R^{\bullet}$, -(할로$R^{\bullet}$), -OH, $-OR^{\bullet}$, -O(할로$R^{\bullet}$), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$, 또는 $-NO_2$이고, 여기서 각각의 $R^{\bullet}$은 비치환되거나, "할로"에 의해 선행되는 경우 하나 또는 그 이상의 할로겐으로만 치환되며, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 아릴 고리이다.

용어 "이탈 기"는 이탈 기과 함께 결합 전자를 가져오면서 안정한 종으로 대체될 수 있는 전자 끄는 능력을 갖는 원자 (또는 원자들의 기)를 나타낸다. 적합한 이탈 기의 예는 클로로, 브로모, 및 아이오도를 포함하는 할라이드, 및 트리플레이트, 메실레이트, 토실레이트, 및 브로실레이트를 포함하는 유사할라이드 (설포네이트 에스테르)를 포함한다. 하이드록실 모이어티가 미츠노부(Mitsunobu) 반응을 통해 이탈 기로 전환될 수 있음이 또한 고려된다.

용어 "보호기"는 명시된 화합물의 보호된 유도체가 생기게 하면서 화합물의 하나 또는 그 이상의 작용기를 보호하는 기를 의미한다. 보호될 수 있는 작용기는, 예로써, 아미노 기, 하이드록실 기, 등을 포함한다. 보호기는 당해분야의 숙련가에게 잘 알려지며, 예를 들면, T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999, 및 본원에서 인용된 참조문헌에 기재된다.

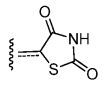
용어 "아미노-보호기"는 아미노 기에서 원하지 않는 반응을 방지하기에 적합한 보호기를 의미하며, 비제한적으로, tert-부톡시카보닐 (BOC), 트리틸 (Tr), 벤질옥시카보닐 (Cbz), 9-플루오레닐메톡시카보닐 (FMOC), 포르밀, 트리메틸실릴 (TMS), tert-부틸디메틸실릴 (TBS), 벤질, p-메톡시벤질, p-플루오로벤질, p-클로로벤질, p-브로모벤질, 디페닐메틸 나프틸메틸, 등을 포함한다.

용어 "하이드록실-보호기"는 하이드록실 기에서 바람직하지 않은 반응을 방지하기에 적합한 보호기를 의미한다. 대표적인 하이드록실-보호기는, 비제한적으로, 트리(1-6C)-알킬실릴 기, 예컨대 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), tert-부틸디메틸실릴 (TBS), 등을 포함하는 실릴 기; (1-6C)-알카노일 기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 등을 포함하는 에스테르 (아실 기); 아릴메틸 기, 예컨대 벤질 (Bn), p-메톡시벤질 (PMB), 9-플루오레닐메틸 (Fm), 디페닐메틸 (벤즈하이드릴, DPM), 등을 포함한다.

용어들 "가수분해성 기" 및 "가수분해성 모이어티"는, 예를 들면, 염기성 또는 산성 조건 하에서 가수분해를 겪을 수 있는 작용기를 나타낸다. 가수분해성 잔기의 예는, 비제한적으로, 산 할로겐화물, 활성화된 카복실산, 및 당해분야에 알려진 다양한 보호기 (참고, 예를 들면, "Protective Groups in Organic Synthesis," T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999)을 포함한다.

용어 "유기 잔기"는 탄소 함유 잔기, 즉, 적어도 하나의 탄소 원자를 함유하는 잔기로 규정되고, 비제한적으로 상기 본원에서 규정된 탄소-함유 기, 잔기, 또는 라디칼을 포함한다. 유기 잔기는 다양한 헤테로원자를 함유할 수 있거나, 산소, 질소, 황, 인, 등을 포함하는 헤테로원자를 통해 또 하나의 분자에 결합될 수 있다. 유기 잔기의 예는 비제한적으로 알킬 또는 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 단일 또는 이중-치환된 아미노, 아미드 기, 등을 포함한다. 유기 잔기는 바람직하게는 1 내지 18 탄소 원자, 1 내지 15, 탄소 원자, 1 내지 12 탄소 원자, 1 내지 8 탄소 원자, 1 내지 6 탄소 원자, 또는 1 내지 4 탄소 원자를 포함할 수 있다. 추가 측면에서, 유기 잔기는 2 내지 18 탄소 원자, 2 내지 15, 탄소 원자, 2 내지 12 탄소 원자, 2 내지 8 탄소 원자, 2 내지 4 탄소 원자, 또는 2 내지 4 탄소 원자를 포함할 수 있다.

용어 "잔기"의 매우 가까운 동의어는 용어 "라디칼"이며, 이것은, 명세서 및 종결 청구항들에서 사용된 바와 같이, 분자가 제조되는 방식과 무관하게, 본원에 기재된 분자의 단편, 기, 또는 하위구조를 나타낸다. 예를 들면, 특정한 화합물에서 2,4-티아졸리딘디온 라디칼은 하기 구조를 가지며:



이는 티아졸리딘디온이 화합물을 제조하는데 사용되는지와 무관하다. 일부 구현예에서 라디칼 (예를 들면 알킬)은 거기에 결합되는 하나 또는 그 이상의 "치환체 라디칼"을 가짐으로써 추가로 변형될 수 있다 (즉, 치환된 알킬). 소정의 라디칼에서 원자의 수는 반대로 본원의 다른 곳에 명시되지 않으면 본 발명에 중대하지 않다.

"유기 라디칼"은, 상기 용어가 본원에 규정되고 사용될 때, 하나 또는 그 이상의 탄소 원자를 함유한다. 유기 라디칼은, 예를 들면, 1-26 탄소 원자, 1-18 탄소 원자, 1-12 탄소 원자, 1-8 탄소 원자, 1-6 탄소 원자, 또는 1-4 탄소 원자를 가질 수 있다. 추가 측면에서, 유기 라디칼은 2-26 탄소 원자, 2-18 탄소 원자, 2-12 탄소 원자, 2-8 탄소 원자, 2-6 탄소 원자, 또는 2-4 탄소 원자를 가질 수 있다. 유기 라디칼은 흔히 유기 라디칼의 탄소 원자들 중 적어도 일부에 결합되는 수소를 갖는다. 무기 원자를 포함하지 않는 유기 라디칼의 일례는 5, 6, 7, 8-테트라하이드로-2-나프틸 라디칼이다. 일부 구현예에서, 유기 라디칼은, 할로겐, 산소, 황, 질소, 인, 등을 포함하는, 거기에 또는 그 안에 결합된 1-10 무기 헤테로원자를 함유할 수 있다. 유기 라디칼의 예는 비제한적으로 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 단일-치환된 아미노, 이중-치환된 아미노, 아실옥시, 시아노, 카복시, 카보알콕시, 알킬카복사마이드, 치환된 알킬카복사마이드, 디알킬카복사마이드, 치환된 디알킬카복사마이드, 알킬설포닐, 알킬설피닐, 티오알킬, 티오할로알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 또는 치환된 헤테로사이클릭 라디칼을 포함하고, 여기서 상기 용어들은 본원의 다른 곳에서 규정된다. 헤테로원자를 포함하는 유기 라디칼의 몇몇 비-제한적인 예는 알콕시 라디칼, 트리플루오로메톡시 라디칼, 아세톡시 라디칼, 디메틸아미노 라디칼 등을 포함한다.

"무기 라디칼"은, 상기 용어가 본원에 규정되고 사용될 때, 탄소 원자를 함유하지 않고, 따라서 탄소 이외의 원자만을 포함한다. 무기 라디칼은 수소, 질소, 산소, 규소, 인, 황, 셀레늄, 및 할로겐 예컨대 불소, 염소, 브롬, 및 요오드로부터 선택된 원자의 결합된 조합을 포함하며, 이것은 개별적으로 존재할 수 있거나 함께 그것의 화학적으로 안정한 조합으로 결합될 수 있다. 무기 라디칼은 함께 결합되는 상기 열거된 10 또는 그 미만, 또는 바람직하게는 1 내지 6 또는 1 내지 4 무기 원자를 갖는다. 무기 라디칼의 예는, 비제한적으로, 아미노, 하이드록시, 할로겐, 니트로, 티올, 설페이트, 포스페이트, 및 통상적으로 알려진 무기 라디칼과 같은 것을 포함한다. 무기 라디칼은, 주기율표의 금속 (예컨대 알칼리 금속, 알칼리토 금속, 전이금속, 란타나이드 금속, 또는 악티늄족 금속) 이온이 때때로 음이온성 무기 라디칼에 대한 약제학적으로 허용가능한 양이온 예컨대 설페이트, 포스페이트, 또는 음이온성 무기 라디칼과 같은 것의 역할을 할 수 있더라도, 그 안에 결합된 주기율표의 금속 원소 (예컨대 알칼리 금속, 알칼리토 금속, 전이금속, 란타나이드 금속, 또는 악티늄족 금속)를 갖는 것은 아니다. 무기 라디칼은, 달리 본원의 다른 곳에 구체적으로 명시되지 않으면, 준금속 구성요소 예컨대 붕소, 알루미늄, 갈륨, 게르마늄, 비소, 주석, 납, 또는 텔루륨, 또는 비활성 기체 구성요소를 포함하지 않는다.

본원에서 기재된 화합물은 하나 또는 그 이상의 이중 결합을 함유할 수 있고, 따라서, 잠재적으로 시스/트랜스 (E/Z) 이성질체, 뿐만 아니라 다른 형태 이성질체를 발생시킬 수 있다. 반대로 언급되지 않으면, 본 발명은 모든 그와 같은 가능한 이성질체, 뿐만 아니라 그와 같은 이성질체의 혼합물을 포함한다.

반대로 언급되지 않으면, 쐐기형이나 파선이 아닌 단지 실선으로만 보여주는 화학 결합을 갖는 식은 각각의 가능한 이성질체, *예를 들면*, 각각의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 이성질체들의 혼합물, 예컨대 라세미 또는 스칼레믹(scalemic) 혼합물을 고려한다. 본원에서 기재된 화합물은 하나 또는 그 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서, 잠재적으로 부분입체이성질체 및 광학 이성질체를 발생시킬 수 있다. 반대로 언급되지 않으면, 본 발명은 모든 그와 같은 가능한 부분입체이성질체 뿐만 아니라 그것의 라세미 혼합물, 그것의 실질적으로 순수한 분해된 거울상이성질체, 모든 가능한 기하 이성질체, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 입체이성질체의 혼합물, 뿐만 아니라 단리된 특정 입체이성질체가 또한 포함된다. 그와 같은 화합물을 제조하는데 사용된 합성 절차의 과정 동안, 또는 당해분야의 숙련가에게 알려진 라세미화 또는 에피머화 절차를 사용하는 경우, 그와 같은 절차의 생성물은 입체이성질체들의 혼합물일 수 있다.

다수의 유기 화합물은 평면-편광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는 광학 활성 형태로 존재한다. 광학 활성 화합물을 기재하는 경우, 접두어 D 및 L 또는 R 및 S가 분자의 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배치를 나타내는

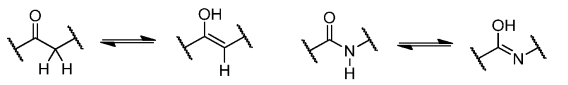
데 사용된다. 접두어 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광의 회전 표시를 지정하는데 이용된다. 예를 들면, (-) 또는 l이 접두어로 붙는 화합물은, 화합물이 좌측회전성임을 의미하고, (+) 또는 d가 접두어로 붙는 화합물은 우측회전성이다. 소정의 화학 구조에 대해, 입체이성질체로 통칭되는 이들 화합물은 동일하지만, 단, 이들은 서로 포갤 수 없는 거울 이미지이다. 특정 입체이성질체는 또한 거울상이성질체로서 지칭될 수 있으며, 그와 같은 이성질체의 혼합물은 종종 거울상이성질체 혼합물로 통칭된다. 거울상이성질체들의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물로 지칭된다. 본원에서 기재된 화합물 중 다수가 하나 또는 그 이상의 키랄 중심을 가질 수 있고 따라서 상이한 거울상이성질체 형태로 존재할 수 있다. 원한다면, 키랄 탄소는 별표 (*)로 지정될 수 있다. 키랄 탄소에 대한 결합이 개시된 식에서 직선으로 묘사되는 경우, 키랄 탄소의 (R) 및 (S) 배치 모두, 및 이에 따라 거울상이성질체 및 이들의 혼합물 모두가 식 내에 포함되는 것으로 이해된다. 당해분야에 사용되는 바와 같이, 키랄 탄소에 대한 절대 배치를 구체화하는 것을 원하는 경우, 키랄 탄소에 대한 결합들 중 하나는 쐐기형으로 묘사될 수 있고 (평면 위의 원자에 대한 결합), 다른 하나는 짧은 평행선의 시리즈형 또는 쐐기형으로 묘사될 수 있다 (평면 아래의 원자에 대한 결합). 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Inglod-Prelog) 시스템은 키랄 탄소에 대해 (R) 또는 (S) 배치를 할당하는데 사용될 수 있다.

본원에서 기재된 화합물은 그것의 천연 동위원소 존재비 및 비-천연 존재비 모두의 원자를 포함한다. 개시된 화합물은 하나 또는 그 이상의 원자가 천연에서 전형적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 사실을 제외한다면, 기재된 것과 동일한, 동위원소로-표지된 또는 동위원소로-치환된 화합물일 수 있다. 본 발명의 화합물 내로 편입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{18}F 및 ^{36}Cl을 포함한다. 화합물은 추가로 그의 프로드러그, 및 상기 언급된 동위원소 및/또는 본 발명의 범위 내에 있는 다른 원소의 다른 동위원소를 함유하는 상기 화합물 또는 프로드러그의 약제학적으로 허용가능한 염 (MD)을 포함한다. 본 발명의 어떤 동위원소로-표지된 화합물, 예를 들면 방사성 동위원소 예컨대 ^{3}H 및 ^{14}C가 편입된 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분배 검정에 유용하다. 삼중화, 즉, ^{3}H, 및 탄소-14, 즉, ^{14}C, 동위원소가 그것의 제조 및 검출가능성의 용이함을 위해 특히 바람직하다. 게다가, 더 무거운 동위원소 예컨대 중수소, 즉, ^{2}H로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 야기되는 어떤 치료적 이점, 예를 들면 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 복용량 요건을 제공할 수 있으며, 이에 따라, 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 본 발명의 동위원소로 표지된 화합물 및 그의 프로드러그는 일반적으로 비-동위원소로 표지된 시약을 쉽게 이용가능한 동위원소로 표지된 시약으로 대체함으로써, 하기 절차를 수행하여 제조될 수 있다.

본 발명에 기재된 화합물은 용매화물로서 존재할 수 있다. 일부 경우에서, 용매화물을 제조하는데 사용되는 용매는 수용액이고, 그 경우 용매화물은 종종 수화물로서 지칭된다. 화합물은, 예를 들면, 용매 또는 수용액으로부터의 결정화에 의해 수득될 수 있는 수화물로서 존재할 수 있다. 이와 관련하여, 1, 2, 3 또는 어떤 임의의 수의 용매 또는 물 분자가 본 발명에 따른 화합물과 조합되어 용매화물 및 수화물을 형성할 수 있다. 반대로 언급되지 않으면, 본 발명은 그와 같은 모든 가능한 용매화물을 포함한다.

용어 "공-결정(co-crystal)"은 그의 안정성이 비-공유 상호작용을 통해서 기인되는 2 또는 그 이상의 분자의 물리적 연합을 의미한다. 이 분자 착물의 하나 또는 그 이상의 구성성분은 결정 격자에서 안정한 프레임워크를 제공한다. 어떤 예에서, 손 분자는 무수물 또는 용매화물로서 결정 격자에 편입되고, 이는 예를 들면 "Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O., et. al., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004를 참고하면 된다. 공-결정의 예는 p-톨루엔설폰산 및 벤젠설폰산을 포함한다.

본원에서 기재된 어떤 화합물이 호변체(tautomer)의 평형으로서 존재할 수 있음이 또한 인정된다. 예를 들면, α-수소를 갖는 케톤은 케토 형태 및 에놀 형태의 평형으로 존재할 수 있다.



케토 형태 에놀 형태 아미드 형태 이미드산 형태

마찬가지로, N-수소를 갖는 아미드는 아미드 형태 및 이미드산 형태의 평형으로 존재할 수 있다. 반대로 언급되지 않으면, 본 발명은 그와 같은 모든 가능한 호변체를 포함한다.

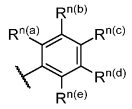
화학 물질은 다형태 또는 변형이라 불리는 상이한 배열 상태로 존재하는 고형물을 형성한다고 알려진다. 상이한

변형의 다형체 물질은 그것의 물리적 특성에서 크게 상이할 수 있다. 본 발명에 따르는 화합물은 상이한 다형태로 존재할 수 있으며, 상기 화합물은 특정한 변형에 대해 준안정(metastable)하게 되는 것이 가능하다. 반대로 언급되지 않으면, 본 발명은 그와 같은 모든 가능한 다형태를 포함한다.

일부 측면에서, 화합물의 구조는 하기 식으로 나타낼 수 있으며:

,

이것은 하기 식과 동등한 것으로 이해된다:



,

여기서 R^n 은 전형적으로 정수이다. 즉, R^n은 5개의 독립적인 치환체, $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$, $R^{n(e)}$를 나타내는 것으로 이해된다. "독립적인 치환체"는 각각의 R 치환체가 독립적으로 규정될 수 있는 것으로 의도된다. 예를 들면, 일 예에서 $R^{n(a)}$이 할로겐이면, 그 경우 $R^{n(b)}$은 그 예에서 반드시 할로겐은 아니다.

본원에 개시된 어떤 물질, 화합물, 조성물, 및 구성성분은 상업적으로 수득될 수 있거나 당해분야의 숙련가에게 일반적으로 알려진 기술을 사용하여 쉽게 합성될 수 있다. 예를 들면, 개시된 화합물 및 조성물을 제조하는데 사용된 개시 물질 및 시약은 상업적 공급자 예컨대 Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Acros Organics (Morris Plains, N.J.), Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.), 또는 Sigma (St. Louis, Mo.)로부터 이용가능하거나, 참조로 예컨대 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplemental volumes (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition); 및 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)에 기재된 절차에 따라서 당해분야의 숙련가에게 알려진 방법에 의해 제조된다.

달리 명확히 언급되지 않으면, 본원에 기재된 임의의 방법이 그것의 단계가 특정 순서로 수행됨이 요구되는 것으로 해석되는 것으로 결코 의도되지 않는다. 따라서, 방법 청구항이 그것의 단계에 의해 뒤따르는 순서를 실제로 열거하지 않거나, 그렇지 않으면 방법 청구항이 단계가 특정 순서로 제한될 수 있는 청구항 또는 설명에서 구체적으로 언급되지 않는 경우, 순서는 임의의 측면에서 추론되는 것으로 결코 의도되지 않는다. 이것은 단계 또는 작업 순서의 배열에 대한 논리의 문제; 문법적 구조 또는 구두법으로부터 유도된 평범한 의미; 및 명세서에 기재된 구현예의 수 또는 유형을 포함하는, 해석을 위한 임의의 가능한 비-표현 기준을 내포한다.

본 발명의 조성물을 제조하는데 사용되는 구성성분 뿐만 아니라 본원에 개시된 방법 내에서 사용되는 조성물 자체도 개시된다. 이들 및 다른 물질이 본원에 개시되며, 이들 물질의 조합, 서브셋, 상호작용, 그룹, 등이 개시되는 경우, 이들 화합물의 각각의 다양한 개별적이고 집단적인 조합 및 순열의 특정 언급이 명백하게 개시될 수 없더라도, 각각은 구체적으로 고려되고 본원에 기재된다. 예를 들면, 특정한 화합물이 개시되고 논의되며, 상기 화합물을 포함하는 수많은 분자에 대해 이루어질 수 있는 수많은 변형이 논의되는 경우, 반대로 구체적으로 명시되지 않으면 화합물의 각각의 및 모든 조합 및 순열, 및 가능한 변형이 구체적으로 고려된다. 따라서, 분자 A, B, 및 C의 클래스가 개시될 뿐만 아니라 분자 D, E, 및 F의 클래스 및 조합 분자의 예, A-D가 개시된다면, 그때 각각이 개별적으로 인용되지 않더라도, 각각은 개별적으로 및 총괄적으로 고려된 의미 조합이며, A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, 및 C-F가 개시되는 것으로 간주된다. 마찬가지로, 이들의 임의의 서브셋 또는 조합이 또한 개시된다. 따라서, 예를 들면, A-E, B-F, 및 C-E의 하위-그룹이 개시되는 것으로 간주되어야 한다. 이 개념은, 비제한적으로, 본 발명의 조성물의 제조 방법 및 사용 방법의 단계를 포함하는 본원의 모든 측면에 적용된다. 따라서, 수행될 수 있는 다양한 추가의 단계가 존재한다면, 각각의 이들 추가의 단계가 본 발명의 방법의 임의의 특정 구현예 또는 구현예의 조합으로 수행될 수 있음이 이해된다.

본원에 개시된 조성물은 특정 기능을 갖는 것이 이해된다. 개시된 기능을 수행하기 위한 특정 구조적 요건이 본원에 개시되며, 동일한 기능을 수행할 수 있고 개시된 구조와 관련 있는 다양한 구조가 존재하고, 이들 구조가 전형적으로 동일한 결과를 달성할 것임이 이해된다.

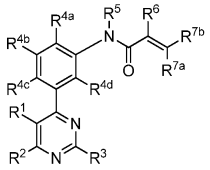
B. 화합물

일 측면에서, 본 발명은 단백질 키나아제의 억제제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 추가 측면에서, 화합물은 브루톤 티로신 키나아제 (BTK)의 억제제로서 유용하다. 게다가, 일 측면에서, 본 발명의 화합물은 조절되지 않는 세포 증식 장애의 치료에 유용하다. 추가 측면에서, 조절되지 않는 세포 증식 장애는 암 또는 종양이다. 추가 측면에서, 본 발명의 화합물은 염증 장애의 치료에 유용하다. 또 추가의 측면에서, 조절되지 않는 세포 증식 장애는 본원에 추가로 기재된 바와 같이 BTK 기능장애와 연관된다.

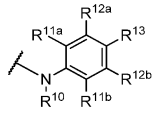
각각의 개시된 유도체는 임의로 추가로 치환될 수 있음이 고려된다. 임의의 하나 또는 그 이상의 유도체는 본 발명으로부터 임의로 생략될 수 있음이 또한 고려된다. 개시된 화합물은 개시된 방법에 의해 제공될 수 있음이 이해된다. 개시된 화합물은 개시된 사용 방법에 이용될 수 있음이 또한 이해된다.

1. 구조

일 측면에서, 본 발명은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체에 관한 것이다:

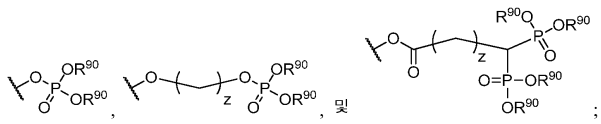


여기서 R^1은 할로겐 또는 NR^8Ar^1이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^8은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 Ar^1은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이거나, 또는 Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^9은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^2은 수소이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^3은 하기 식으로 나타낸 구조이고:



,

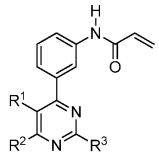
여기서 R^{10}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{12a}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 R^{12b}은 하이드록실 및 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기로부터 선택되고:



여기서 z는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고; 여기서 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, C1-C8 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 0-3 개의 기로 치환된 5-원 또는 6-원 C3-C6 헤테로사이클이고; 여기서 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^5은 수소

및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^6은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

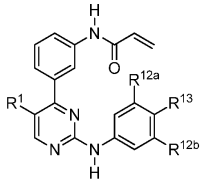
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

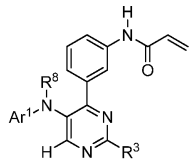
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



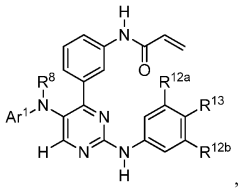
,

여기서 R^1은 할로겐이고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

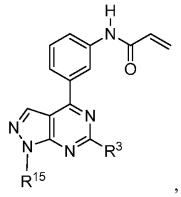
추가 측면에서, 본 화합물은 하기로부터 선택된 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,



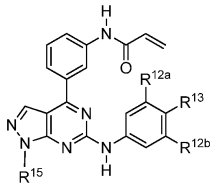
, 및



,

여기서 R^{15}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

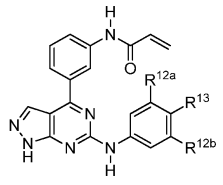
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

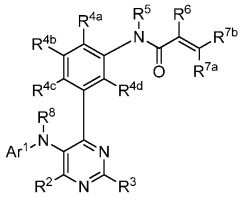
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

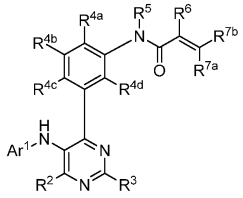
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

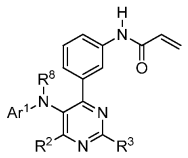
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

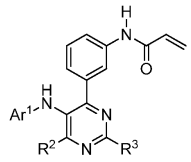
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

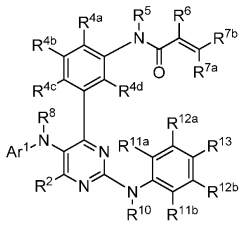
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

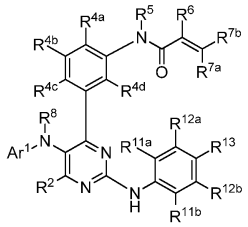
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

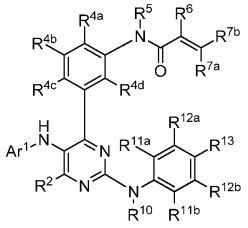
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

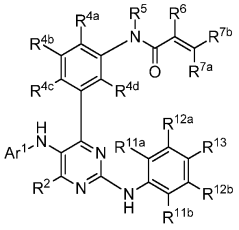
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

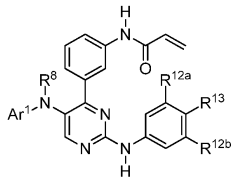
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

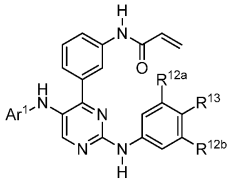
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

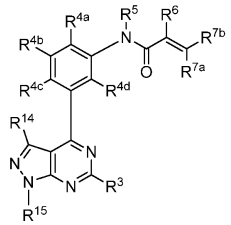
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

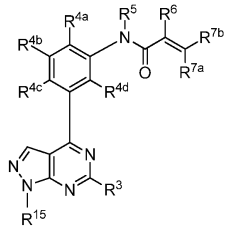
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 R^{14}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

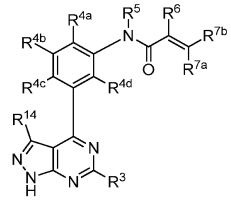
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

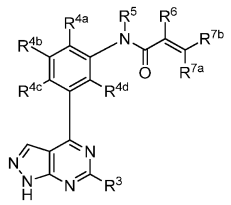
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 R^{14}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

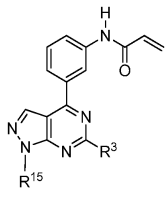
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

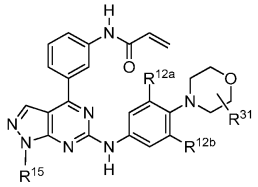
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

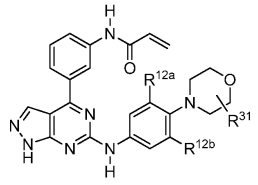
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

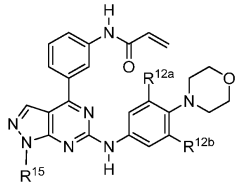
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

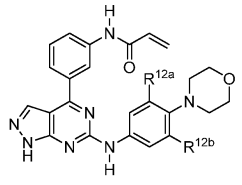
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

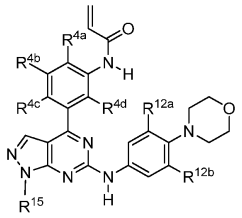
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

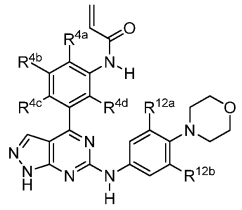
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

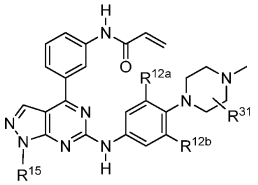
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

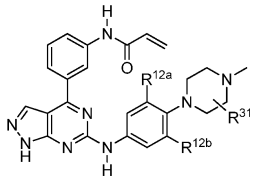
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

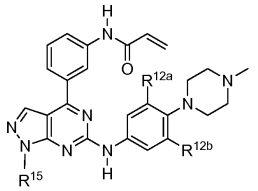
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

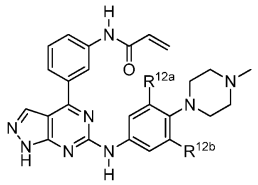
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

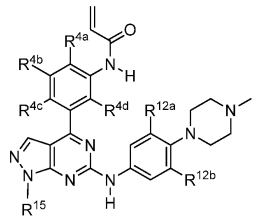
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

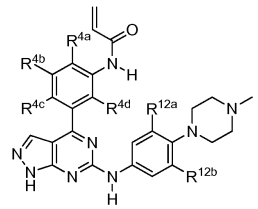
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

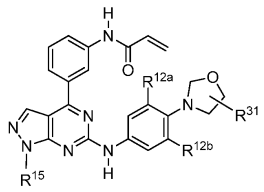
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

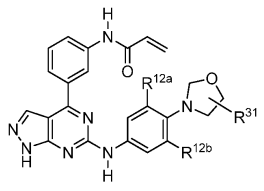
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

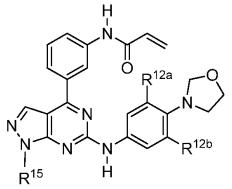
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

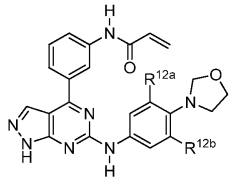
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

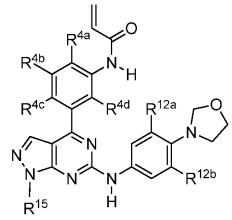
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

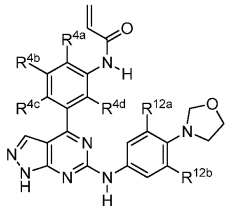
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

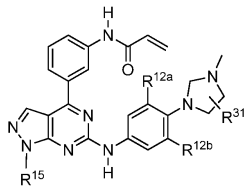
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:

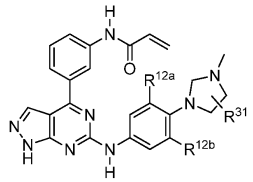


,

여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선

택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

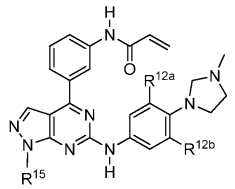
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

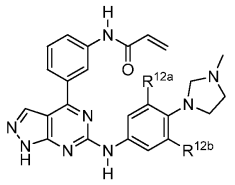
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

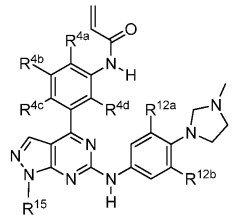
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

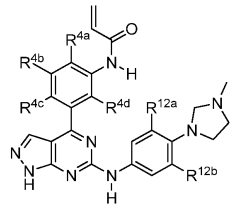
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

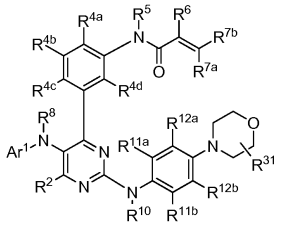
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

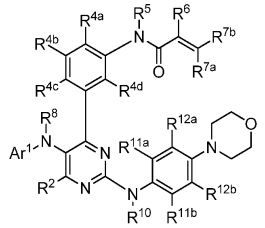
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

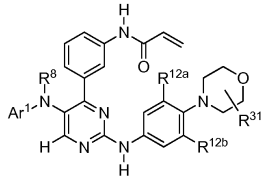
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

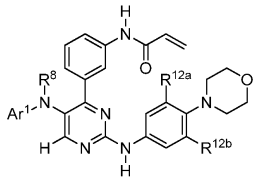
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

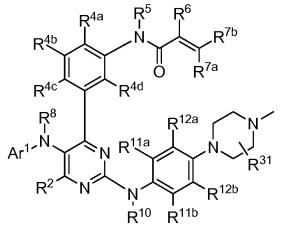
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

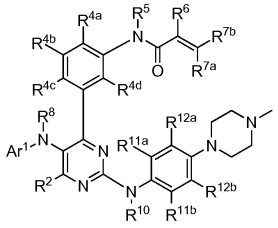
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

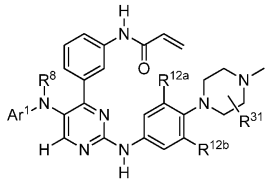
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

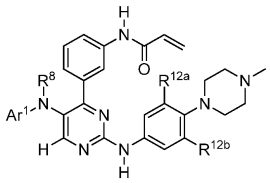
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

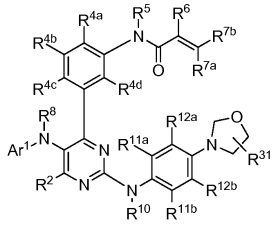
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

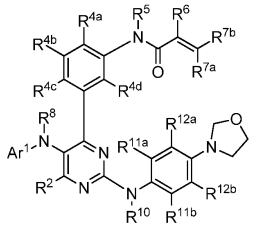
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

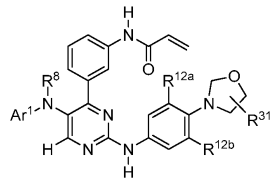
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

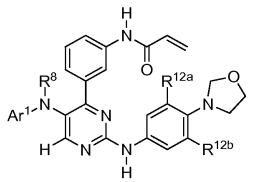
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

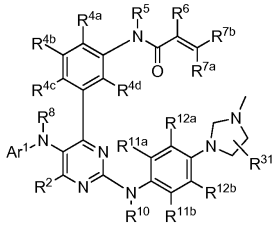
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

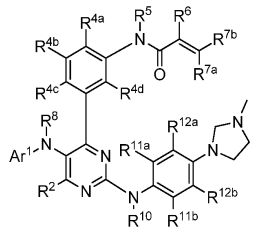
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

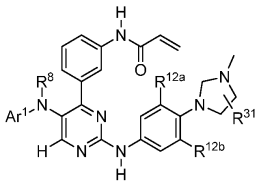
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

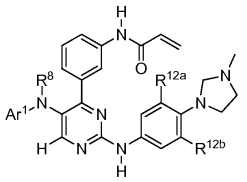
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

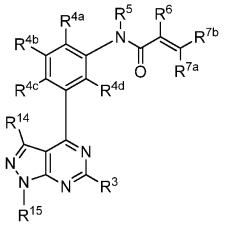
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

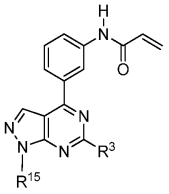
추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



,

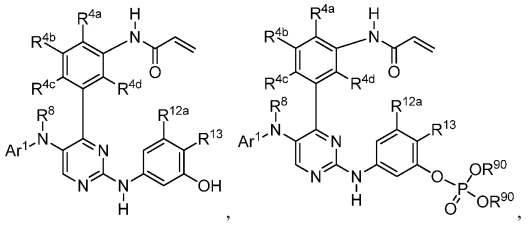
여기서 R^{14}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:

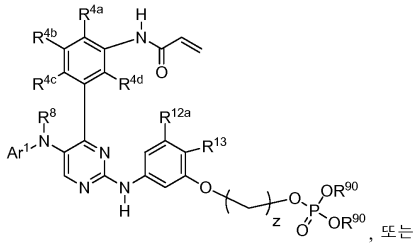


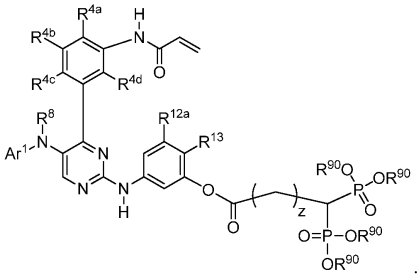
.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:


,

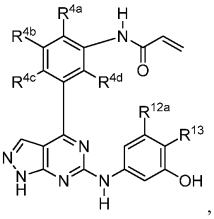
,

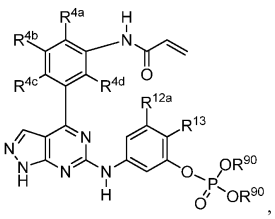

, 또는

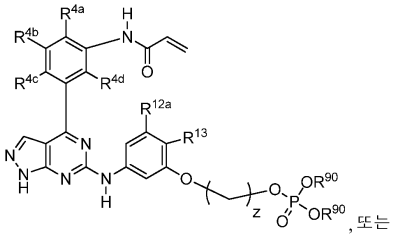

.

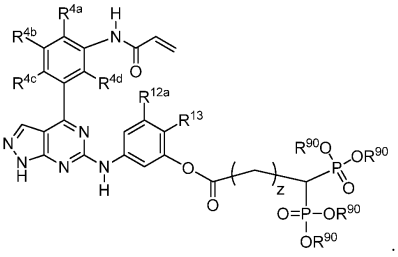
그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:


,

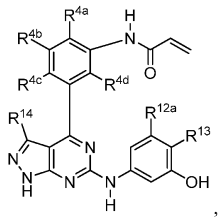
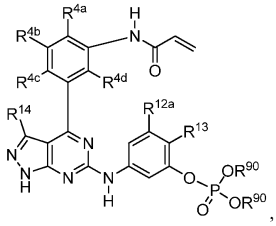
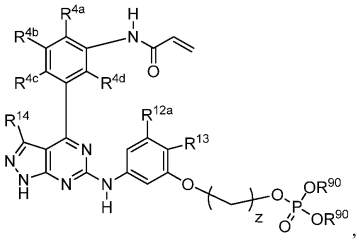
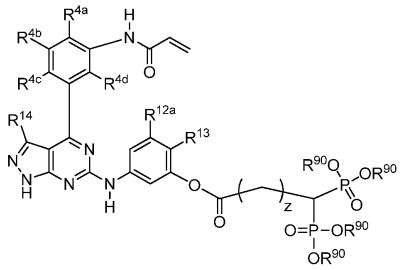

,


, 또는


.

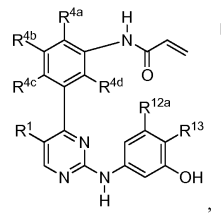
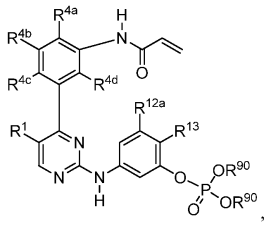
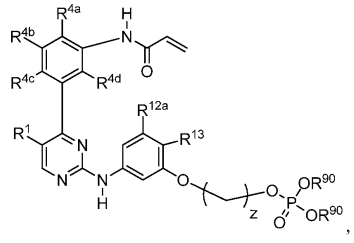
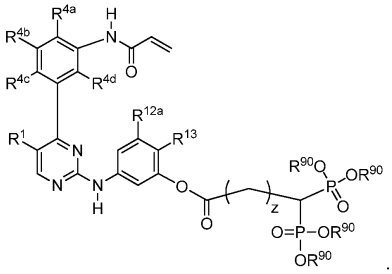
그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:


,

,

, 또는

.

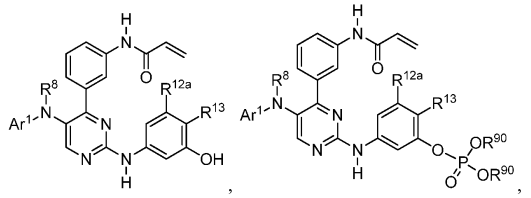
그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:

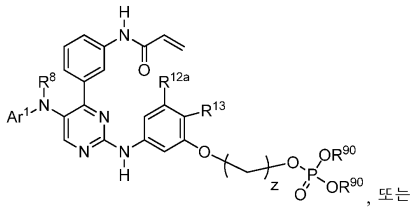

,

,

, 또는

.

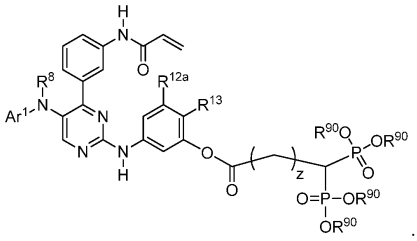
그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:


,

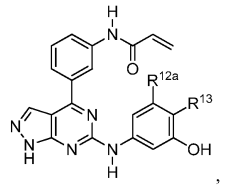
,

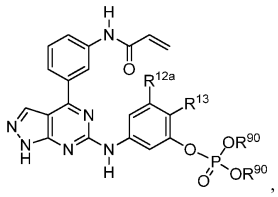

, 또는

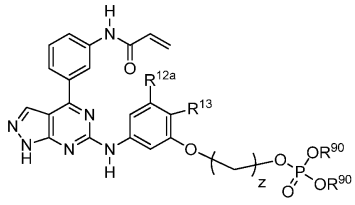

.

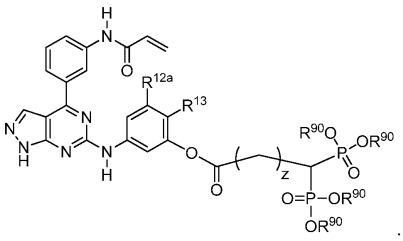
그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:


,

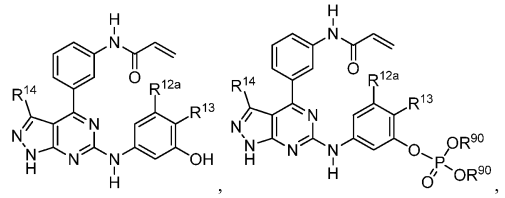

,


, 또는

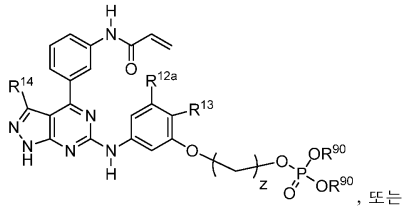

.

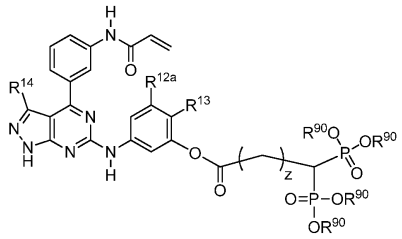
그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:


,

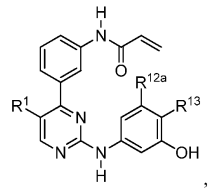
,

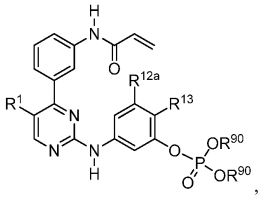

, 또는

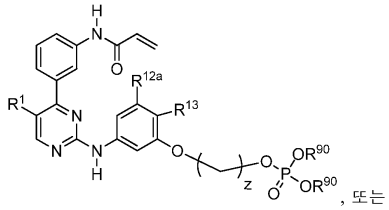

.

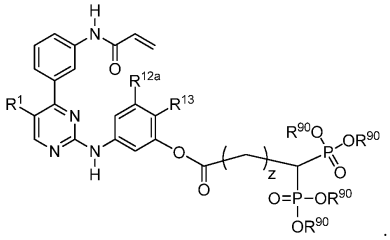
그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:


,

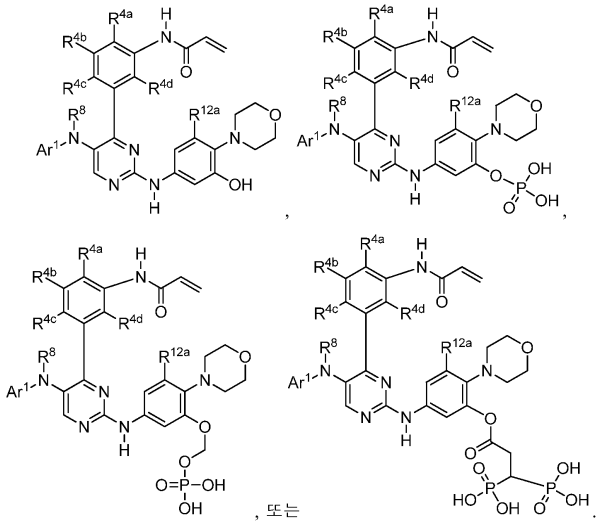

,


, 또는


.

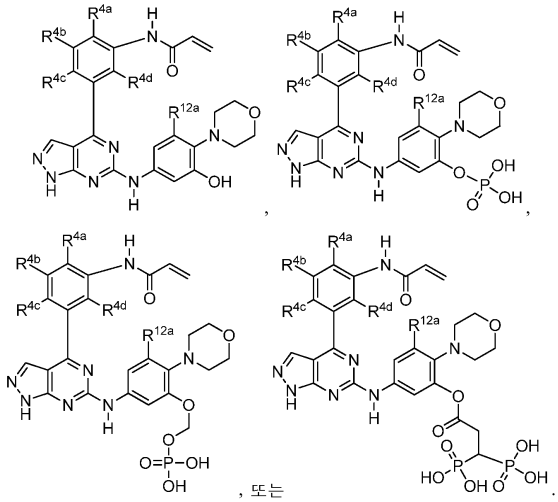
그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:


, 또는

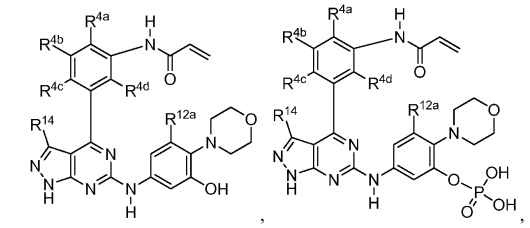
그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:

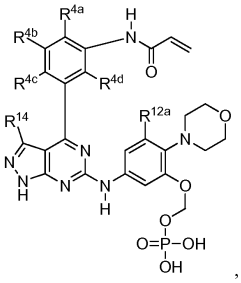

, 또는

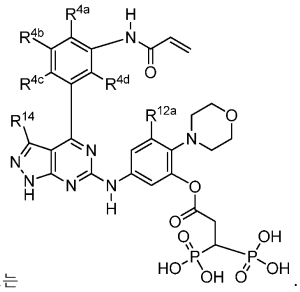
그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:


,

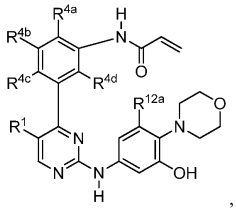
,

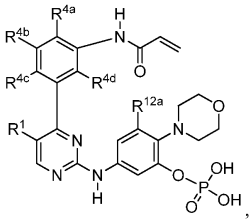

,또는

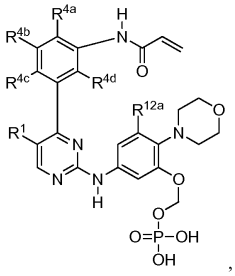

.

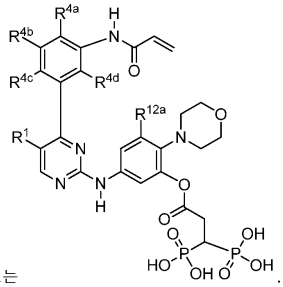
그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:


,

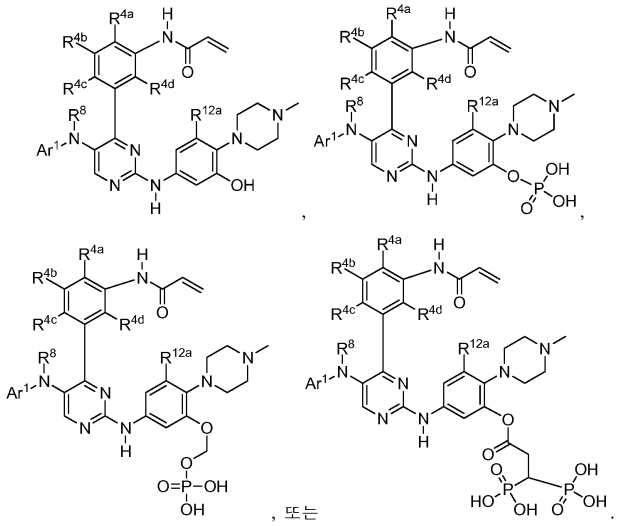

,


,


또는 .

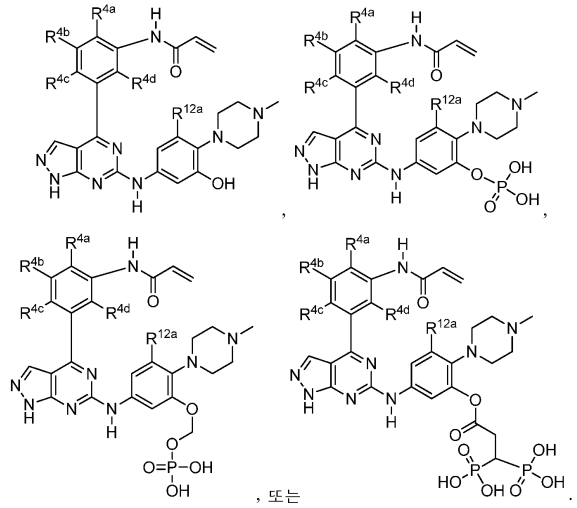
그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:



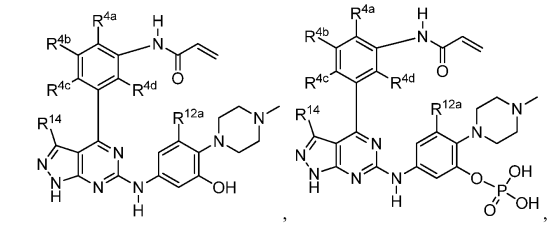
그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:

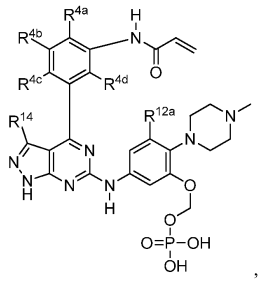


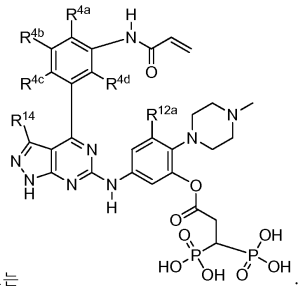
그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:


,

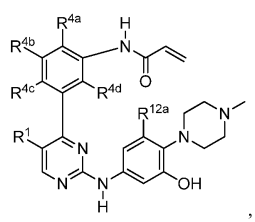
,

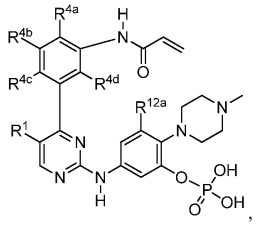

,또는

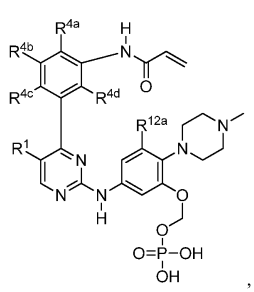

.

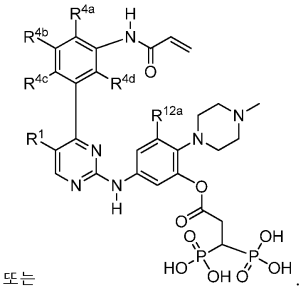
그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

추가 측면에서, 본 화합물은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는다:


,


,


, 또는


.

그리고 여기서 모든 변수는 본원에서 규정된 바와 같다.

적합한 치환체는 아래에서 기재되어 있다:

a. Ar^1 기

일 측면에서, Ar^1은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이거나, Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이다.

추가 측면에서, Ar^1은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페

닐이다. 추가 측면에서, Ar^1은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1-3 개의 기로 치환된 페닐이다. 추가 측면에서, Ar^1은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1-2 개의 기로 치환된 페닐이다. 추가 측면에서, Ar^1은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 선택된 기로 치환된 페닐이다.

추가 측면에서, Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이다. 추가 측면에서, Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1-3 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이다. 추가 측면에서, Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1-2 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이다. 추가 측면에서, Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 선택된 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이다.

추가 측면에서, Ar^1은 피리디닐, 피리미디닐; 피리다지닐, 및 피라지닐로부터 선택되고; 그리고 Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, Ar^1은 피리디닐, 피리미디닐; 피리다지닐, 및 피라지닐로부터 선택되고; 그리고 Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1-3 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, Ar^1은 피리디닐, 피리미디닐; 피리다지닐, 및 피라지닐로부터 선택되고; 그리고 Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 선택된 1-2 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, Ar^1은 피리디닐, 피리미디닐; 피리다지닐, 및 피라지닐로부터 선택되고; 그리고 Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 선택된 기로 단일치환된다.

추가 측면에서, Ar^1은 피리디닐이고 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, Ar^1은 피리디닐이고 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1-3 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, Ar^1은 피리디닐이고 할로, 시아노, C1-C6 알킬,

C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1-2 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 선택된 기로 단일치환된 피리디닐이다.

추가 측면에서, Ar^1은 피리미디닐이고 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, Ar^1은 피리미디닐이고 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1-3 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, Ar^1은 피리미디닐이고 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1-2 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 선택된 기로 단일치환된 피리미디닐이다.

추가 측면에서, Ar^1은 피리다지닐이고 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, Ar^1은 피리다지닐이고 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1-3 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, Ar^1은 피리다지닐이고 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1-2 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 선택된 기로 단일치환된 피리다지닐이다.

추가 측면에서, Ar^1은 피라지닐이고 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, Ar^1은 피라지닐이고 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1-3 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, Ar^1은 피라지닐이고 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1-2 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 선택된 기로 단일치환된 피라지닐이다.

추가 측면에서, Ar^1은 할로, 시아노, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2I$, $-(CH_2)_2CH_2F$, $-(CH_2)_2CH_2Cl$, $-(CH_2)_2CH_2Br$, $-$

$(CH_2)_2CH_2I$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CHI_2$, $-CI_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-CH_2CHI_2$, $-CH_2CI_3$, $-(CH_2)_2CHF_2$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-(CH_2)_2CHCl_2$, $-(CH_2)_2CCl_3$, $-(CH_2)_2CHBr_2$, $-(CH_2)_2CBr_3$, $-(CH_2)_2CHI_2$, $-(CH_2)_2CI_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH(CH_2CH_3)(CH_3)$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2)_2CH_3$, 및 $-NHCH(CH_3)_2$로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이다. 또 추가의 측면에서, Ar^1은 $-F$, $-Cl$, $-Br$, 시아노, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Br$, $-(CH_2)_2CH_2F$, $-(CH_2)_2CH_2Cl$, $-(CH_2)_2CH_2Br$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-(CH_2)_2CHF_2$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-(CH_2)_2CHCl_2$, $-(CH_2)_2CCl_3$, $-(CH_2)_2CHBr_2$, $-(CH_2)_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2)_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, 및 $-N(CH_3)CH_2CH_3$로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이다. 또 추가의 측면에서, Ar^1은 $-F$, $-Cl$, $-Br$, 시아노, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OCH_3$, $-NHCH_3$, 및 $-N(CH_3)_2$로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이다.

추가 측면에서, Ar^1은 할로, 시아노, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2I$, $-(CH_2)_2CH_2F$, $-(CH_2)_2CH_2Cl$, $-(CH_2)_2CH_2Br$, $-(CH_2)_2CH_2I$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CHI_2$, $-CI_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-CH_2CHI_2$, $-CH_2CI_3$, $-(CH_2)_2CHF_2$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-(CH_2)_2CHCl_2$, $-(CH_2)_2CCl_3$, $-(CH_2)_2CHBr_2$, $-(CH_2)_2CBr_3$, $-(CH_2)_2CHI_2$, $-(CH_2)_2CI_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH(CH_2CH_3)(CH_3)$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2)_2CH_3$, 및 $-NHCH(CH_3)_2$로부터 독립적으로 선택된 1-3 개의 기로 치환된 페닐이다. 또 추가의 측면에서, Ar^1은 $-F$, $-Cl$, $-Br$, 시아노, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Br$, $-(CH_2)_2CH_2F$, $-(CH_2)_2CH_2Cl$, $-(CH_2)_2CH_2Br$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-(CH_2)_2CHF_2$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-(CH_2)_2CHCl_2$, $-(CH_2)_2CCl_3$, $-(CH_2)_2CHBr_2$, $-(CH_2)_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2)_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, 및 $-N(CH_3)CH_2CH_3$로부터 독립적으로 선택된 1-3 개의 기로 치환된 페닐이다. 또 추가의 측면에서, Ar^1은 $-F$, $-Cl$, $-Br$, 시아노, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OCH_3$, $-NHCH_3$, 및 $-N(CH_3)_2$로부터 독립적으로 선택된 1-3 개의 기로 치환된 페닐이다.

추가 측면에서,, Ar^1은 할로, 시아노, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2I$, $-(CH_2)_2CH_2F$, $-(CH_2)_2CH_2Cl$, $-(CH_2)_2CH_2Br$, $-(CH_2)_2CH_2I$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CHI_2$, $-CI_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-CH_2CHI_2$, $-CH_2CI_3$, $-(CH_2)_2CHF_2$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-(CH_2)_2CHCl_2$, $-(CH_2)_2CCl_3$, $-(CH_2)_2CHBr_2$, $-(CH_2)_2CBr_3$, $-(CH_2)_2CHI_2$, $-(CH_2)_2CI_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH(CH_2CH_3)(CH_3)$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2)_2CH_3$, 및 $-NHCH(CH_3)_2$로부터 독립적으로 선택된 1-2 개의 기로 치환된 페닐이다. 또 추가의 측면에서, Ar^1은 $-F$, $-Cl$, $-Br$, 시아노, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Br$, $-(CH_2)_2CH_2F$, $-(CH_2)_2CH_2Cl$, $-(CH_2)_2CH_2Br$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-(CH_2)_2CHF_2$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-(CH_2)_2CHCl_2$, $-(CH_2)_2CCl_3$, $-(CH_2)_2CHBr_2$, $-(CH_2)_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-$

$O(CH_2)_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2)_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, 및 $-N(CH_3)CH_2CH_3$로부터 독립적으로 선택된 1-2 개의 기로 치환된 페닐이다. 또 추가의 측면에서,, Ar^1은 -F, -Cl, -Br, 시아노, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-OCH_3$, $-NHCH_3$, 및 $-N(CH_3)_2$로부터 독립적으로 선택된 1-2 개의 기로 치환된 페닐이다.

추가 측면에서, Ar^1은 할로, 시아노, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2I$, $-(CH_2)_2CH_2F$, $-(CH_2)_2CH_2Cl$, $-(CH_2)_2CH_2Br$, $-(CH_2)_2CH_2I$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CHI_2$, $-CI_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-CH_2CHI_2$, $-CH_2CI_3$, $-(CH_2)_2CHF_2$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-(CH_2)_2CHCl_2$, $-(CH_2)_2CCl_3$, $-(CH_2)_2CHBr_2$, $-(CH_2)_2CBr_3$, $-(CH_2)_2CHI_2$, $-(CH_2)_2CI_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH(CH_2CH_3)(CH_3)$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2)_2CH_3$, 및 $-NHCH(CH_3)_2$로부터 선택된 기로 치환된 페닐이다. 또 추가의 측면에서, Ar^1은 -F, -Cl, -Br, 시아노, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Br$, $-(CH_2)_2CH_2F$, $-(CH_2)_2CH_2Cl$, $-(CH_2)_2CH_2Br$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-(CH_2)_2CHF_2$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-(CH_2)_2CHCl_2$, $-(CH_2)_2CCl_3$, $-(CH_2)_2CHBr_2$, $-(CH_2)_2CBr_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2)_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, 및 $-N(CH_3)CH_2CH_3$로부터 선택된 기로 치환된 페닐이다. 또 추가의 측면에서, Ar^1은 -F, -Cl, -Br, 시아노, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-OCH_3$, $-NHCH_3$, 및 $-N(CH_3)_2$로부터 선택된 기로 치환된 페닐이다.

추가 측면에서, Ar^1은 -F, -Cl, 및 -Br로부터 선택된 기로 단일치환된 페닐이다. 또 추가의 측면에서, Ar^1은 메틸, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CHBr_2$, 및 $-CBr_3$로부터 선택된 기로 단일치환된 페닐이다. 또 추가의 측면에서, Ar^1은 $-OCH_3$, $-NHCH_3$, 및 $-N(CH_3)_2$로부터 선택된 기로 단일치환된 페닐이다. 더욱 추가 측면에서, Ar^1은 메틸, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, 및 $-CCl_3$로부터 선택된 기로 치환된 페닐이다. 또 추가의 측면에서, Ar^1은 메틸, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$로부터 선택된 기로 치환된 페닐이다.

추가 측면에서, Ar^1은 -F, -Cl, 및 -Br로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이다. 또 추가의 측면에서, Ar^1은 -F, -Cl, 및 -Br로부터 독립적으로 선택된 1-3 개의 기로 치환된 페닐이다. 또 추가의 측면에서, Ar^1은 -F, -Cl, 및 -Br로부터 독립적으로 선택된 1-2 개의 기로 치환된 페닐이다.

추가 측면에서, Ar^1은 0-3 개의 -F 기로 치환된 페닐이다. 또 추가의 측면에서, Ar^1은 1-3 개의 -F 기로 치환된 페닐이다. 또 추가의 측면에서, Ar^1은 1-2 -F 기로 치환된 페닐이다. 더욱 추가 측면에서, Ar^1은 -F 기로 단일치환된 페닐이다.

b. R^1 기

일 측면에서, R^1은 할로겐, NR^8Ar^1이거나, 또는 R^1 및 R^2는 공유 결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함한다. 추가 측면에서, R^1은 NR^8Ar^1이거나, 또는 R^1 및 R^2는 공유 결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함한다.

추가 측면에서, R^1은 NR^8Ar^1이다.

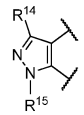
추가 측면에서, R^1은 할로겐이다. 또 추가의 측면에서, R^1은 -F, -Cl, 및 -Br로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^1은 -F 및 -Cl로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, R^1은 -F 및 -Br로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^1은 -Cl 및 -Br로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^1은 -F이다. 더욱 추가 측면에서, R^1은 -Cl이다. 또 추가의 측면에서, R^1은 -Br이다.

추가 측면에서, R^1 및 R^2는 공유 결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함한다.

추가 측면에서, 헤테로사이클릭 고리는 5-원 고리이다. 추가 측면에서, 헤테로사이클릭 고리는 6-원 고리이다. 추가 측면에서, 헤테로사이클릭 고리는 C2-C4 고리이다. 추가 측면에서, 헤테로사이클릭 고리는 C3-C5 고리이다. 추가 측면에서, 헤테로사이클릭 고리는 C3-C4 고리이다. 추가 측면에서, 헤테로사이클릭 고리는 임의로 치환된 피라졸 고리이다. 추가 측면에서, 헤테로사이클릭 고리는 임의로 치환된 피롤 고리이다.

추가 측면에서, 헤테로사이클릭 고리는 트리아졸린 고리, 푸란 고리, 피롤 고리, 이미다졸 고리, 피라졸 고리, 트리아졸 고리, 이속사졸 고리, 옥사졸 고리, 및 티오펜 고리로부터 선택된 임의로 치환된 고리이다. 또 추가의 측면에서, 헤테로사이클릭 고리는 임의로 치환된 피라졸 고리이다. 또 추가의 측면에서, 헤테로사이클릭 고리는 임의로 치환된 피롤 고리이다.

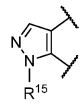
추가 측면에서, R^1 및 R^2는 공유 결합되고, 중간 탄소와 함께, 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 고리를 포함한다:



,

R^{14}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된다.

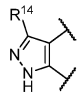
추가 측면에서, R^1 및 R^2는 공유 결합되고, 중간 탄소와 함께, 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 고리를 포함한다:



,

그리고 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된다.

추가 측면에서, R^1 및 R^2는 공유 결합되고, 중간 탄소와 함께, 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 고리를 포함한다:



,

그리고 R^{14}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택된다.

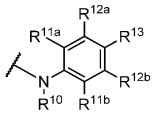
추가 측면에서,

c. R^2 기

일 측면에서, R^2 is 수소, 또는 R^1 및 R^2는 공유 결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함한다. 추가 측면에서, R^2는 수소이다.

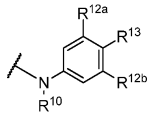
d. R^3 기

일 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



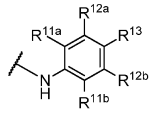
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



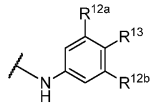
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



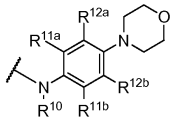
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



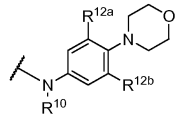
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



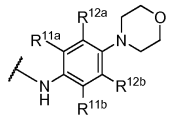
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



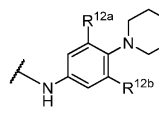
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



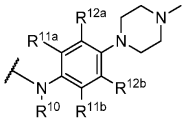
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



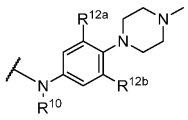
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



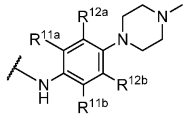
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



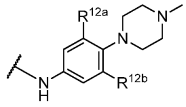
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



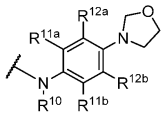
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



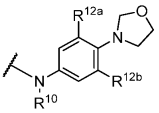
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



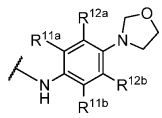
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



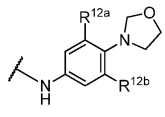
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:

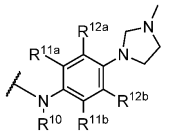


.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:

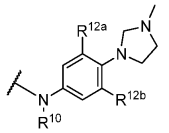
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



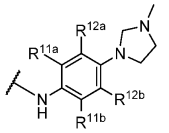
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



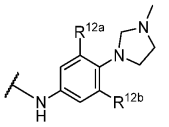
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



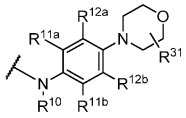
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



.

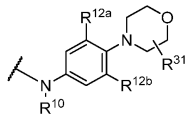
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이다.

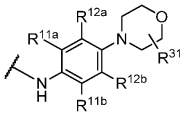
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이다.

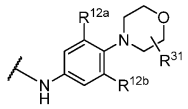
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이다.

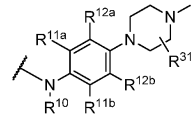
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이다.

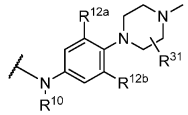
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이다.

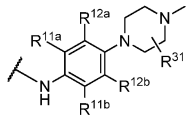
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이다.

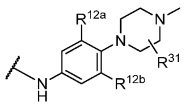
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이다.

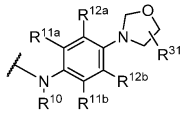
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이다.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:

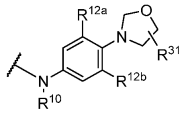


,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴

리할로알킬로부터 선택된다.

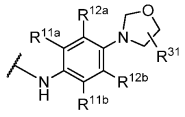
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된다.

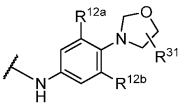
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된다.

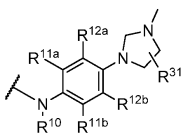
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된다.

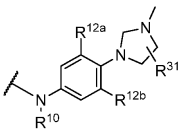
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된다.

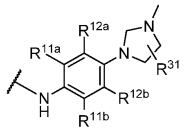
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된다.

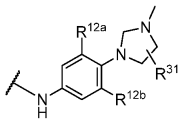
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된다.

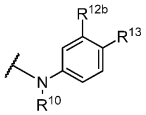
추가 측면에서, R^{3}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

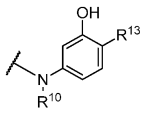
여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된다.

추가 측면에서, R^{3}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



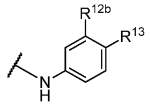
.

추가 측면에서, R^{3}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



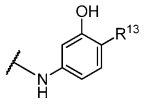
.

추가 측면에서, R^{3}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



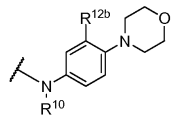
.

추가 측면에서, R^{3}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



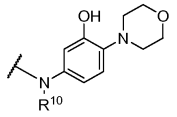
.

추가 측면에서, R^{3}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



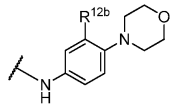
.

추가 측면에서, R^{3}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



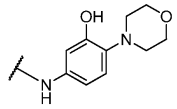
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



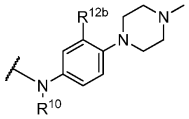
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



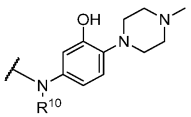
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



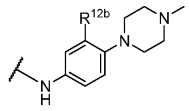
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



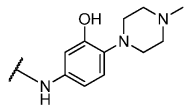
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



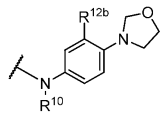
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



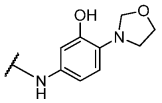
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



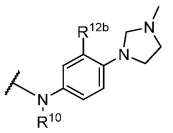
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



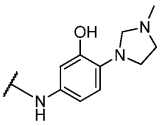
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



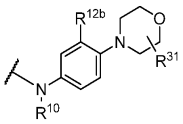
.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



.

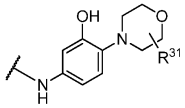
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이다.

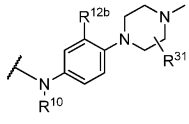
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이다.

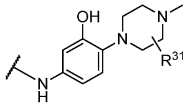
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이다.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:

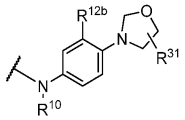


,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴

리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이다.

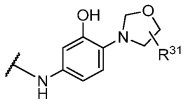
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된다.

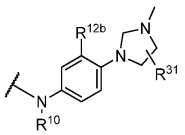
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된다.

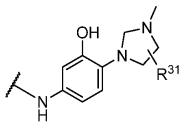
추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된다.

추가 측면에서, R^3은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



,

여기서 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된다.

e. R^4 기

일 측면에서, 각각의 R^4 기 (즉, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d} 중 임의의 것)은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬로부터 선택된다. 추가 측면에서, R^{4a}는 수소이다. 추가 측면에서, R^{4a}은 할로겐 또는 C1-C6 알킬이다. 추가 측면에서, R^{4b}는 수소이다. 추가 측면에서, R^{4b}은 할로겐 또는 C1-C6 알킬이다. 추가 측면에서, R^{4c}는 수소이다. 추가 측면에서, R^{4c}은 할로겐 또는 C1-C6 알킬이다. 추가 측면에서, R^{4d}는 수소이다. 추가 측면에서, R^{4d}은 할로겐 또는 C1-C6 알킬이다.

추가 측면에서, R^{4a}, R^{4c}, 및 R^{4d}은 수소이다. 또 추가의 측면에서, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은 수소이다. 또 추가의 측면에서, R^{4a} 및 R^{4b}은 수소이다. 또 추가의 측면에서, R^{4a} 및 R^{4c}은 수소이다. 더욱 추가 측면에서, R^{4a} 및 R^{4d}은 수소이다. 또 추가의 측면에서, R^{4a}, R^{4b}, 및 R^{4d}은 수소이다. 또 추가의 측면에서, R^{4a}, R^{4c}, 및 R^{4d}은 수소이다.

더욱 추가 측면에서, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은 수소이다.

추가 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은, 존재할 때, 수소, 할로겐 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert-부틸*, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은, 존재할 때, 수소, −F, −Cl, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은, 존재할 때, 수소, −F, −Cl, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 추가 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은, 존재할 때, 수소, −F, 및 메틸로부터 독립적으로 선택된다.

추가 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은, 존재할 때, 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은, 존재할 때, 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}는, 존재할 때, 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 추가 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}는, 존재할 때, 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택된다.

추가 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은, 존재할 때, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은, 존재할 때, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}는, 존재할 때, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 추가 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}는, 존재할 때, 메틸이다.

추가 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}는, 존재할 때, 수소 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은, 존재할 때, 수소, −F, −Cl, 및 −Br로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은, 존재할 때, 수소, −F, 및 −Cl로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 추가 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은, 존재할 때, 수소 및 −F로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은, 존재할 때, 수소 및 −Cl로부터 독립적으로 선택된다.

f. R^5 기

일 측면에서, R^5은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택된다. 추가 측면에서, R^5는 수소이다. 추가 측면에서, R^5는 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬이다.

추가 측면에서, R^5은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert-부틸*, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^5은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^5은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, R^5은 수소 및 메틸로부터 선택된다.

추가 측면에서, R^5은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert-부틸*, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^5은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^5은 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, R^5는 메틸이다.

g. R^6 기

일 측면에서, R^6은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택된다. 추가 측면에서, R^6는 수소이다. 추가 측면에서, R^6는 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬이다.

추가 측면에서, R^6은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^6은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^6은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, R^6은 수소 및 메틸로부터 선택된다.

추가 측면에서, R^6은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^6은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^6은 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, R^6는 메틸이다.

h. R^7 기

일 측면에서, 각각의 R^7 기 (즉, R^{7a} 및 R^{7b} 중 하나)은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 추가 측면에서, R^{7a}는 수소이다. 추가 측면에서, R^{7a}는 C1-C6 알킬이다. 추가 측면에서, R^{7b}는 수소이다. 추가 측면에서, R^{7b}는 C1-C6 알킬이다. 추가 측면에서, R^6, R^{7a}, 및 R^{7b} 모두는 수소이다.

추가 측면에서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7a}은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7a}는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7a}는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 추가 측면에서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7a}는 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택된다.

추가 측면에서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7a}는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7a}는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7a}는 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 추가 측면에서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7a}는 메틸이다.

추가 측면에서, R^{7a}는 수소이고 R^{7a}는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^{7a}는 수소이고 R^{7a}는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^{7a}는 수소이고 R^{7a}는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, R^{7a}는 수소이고 R^{7a}는 수소 및 메틸로부터 선택된다.

추가 측면에서, R^{7a}는 수소이고 R^{7a}는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^{7a}는 수소이고 R^{7a}는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^{7a}는 수소이고 R^{7a}는 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터

선택된다. 더욱 추가 측면에서, R^{7a}는 수소이고 R^{7a}는 메틸이다.

추가 측면에서, R^{7b}는 수소이고 R^{7a}은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^{7b}는 수소이고 R^{7a}은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^{7b}는 수소이고 R^{7a}은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, R^{7b}는 수소이고 R^{7a}은 수소 및 메틸로부터 선택된다.

추가 측면에서, R^{7b}는 수소이고 R^{7a}은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^{7b}는 수소이고 R^{7a}은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^{7b}는 수소이고 R^{7a}은 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, R^{7b}는 수소이고 R^{7a}는 메틸이다.

i. R^8 기

일 측면에서, R^8은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택된다. 추가 측면에서, R^8는 수소이다. 추가 측면에서, R^8는 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬이다.

추가 측면에서, R^8은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^8은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^8은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, R^8은 수소 및 메틸로부터 선택된다.

추가 측면에서, R^8은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^8은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^8은 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, R^8는 메틸이다.

j. R^9 기

일 측면에서, R^9은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택된다. 추가 측면에서, R^9는 수소이다. 추가 측면에서, R^9는 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬이다.

추가 측면에서, R^9은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^9은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^9은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, R^9은 수소 및 메틸로부터 선택된다.

추가 측면에서, R^9은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^9은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert-부틸*, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^9은 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, R^9는 메틸이다.

k. R^{10} 기

일 측면에서, R^{10}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택된다. 추가 측면에서, R^{10}는 수소이다. 추가 측면에서, R^{10}는 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬이다.

추가 측면에서, R^{10}은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^{10}은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^{10}은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, R^{10}은 수소 및 메틸로부터 선택된다.

추가 측면에서, R^{10}은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^{10}은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, R^{10}은 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, R^{10}는 메틸이다.

l. R^{11} 기

일 측면에서, 각각의 R^{11} 기 (즉, R^{11a} 및 R^{11b} 중 하나)은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 추가 측면에서, R^{11a}는 수소이다. 추가 측면에서, R^{11a}는 C1-C6 알킬이다. 추가 측면에서, R^{11b}는 수소이다. 추가 측면에서, R^{11a} 및 R^{11b} 모두는 수소이다.

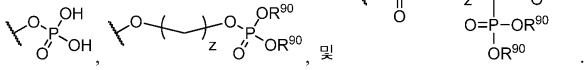
m. R^{12A} 기

일 측면에서, R^{12a}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬로부터 선택된다. 추가 측면에서, R^{12a}는 수소이다. 추가 측면에서, R^{12a}는 C1-C6 알킬이다.

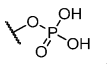
추가 측면에서, 모든 R^{11a}, R^{11b}, 및 R^{12a}은 수소이다.

n. R^{12B} 기

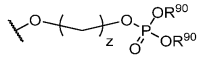
일 측면에서, R^{12b}은 하이드록실 및 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기로부터 선택된다:



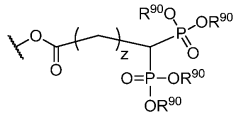
추가 측면에서, R^{12b}는 하이드록실이다. 또 추가의 측면에서, R^{12b}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



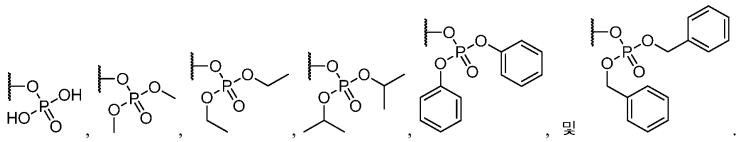
추가 측면에서, R^{12b}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



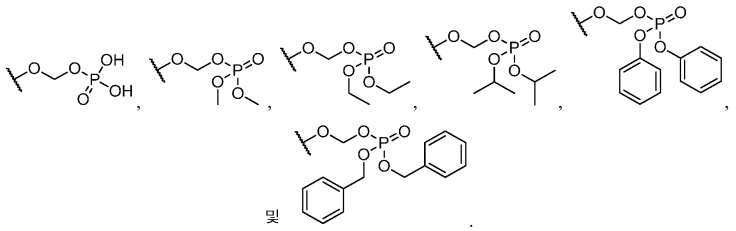
추가 측면에서, R^{12b}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



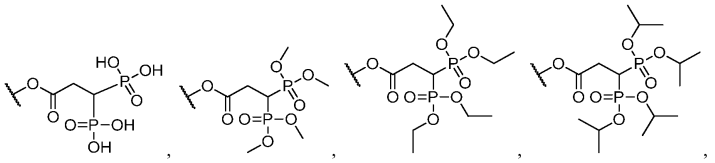
추가 측면에서, R^{12b}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 그룹으로부터 선택된다:



추가 측면에서, R^{12b}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 그룹으로부터 선택된다:



추가 측면에서, R^{12b}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 그룹으로부터 선택된다:



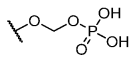
추가 측면에서, R^{12b}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 그룹으로부터 선택된다:

추가 측면에서, R^{12b}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 그룹으로부터 선택된다:

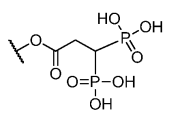
추가 측면에서, 모든 R^{11a}, R^{11b}, 및 R^{12b}는 수소이고, 그리고 R^{12b}는 하이드록실이다.

추가 측면에서, 모든 R^{11a}, R^{11b}, 및 R^{12b}는 수소이고, 그리고 R^{12b}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:

추가 측면에서, 모든 R^{11a}, R^{11b}, 및 R^{12b}는 수소이고, 그리고 R^{12b}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



추가 측면에서, 모든 R^{11a}, R^{11b}, 및 R^{12b}는 수소이고, 그리고 R^{12b}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



o. R^{13} 기

일 측면에서, R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 0-3 개의 기로 치환된 5-원 또는 6-원 C3-C6 헤테로사이클이다. 추가 측면에서, R^{13}은 5-원 헤테로사이클이다. 추가 측면에서, R^{13}은 6-원 헤테로사이클이다. 추가 측면에서, R^{13}은 C4 헤테로사이클이다. 추가 측면에서, R^{13}은 C5 헤테로사이클이다. 추가 측면에서, R^{13}은 비치환된다. 추가 측면에서, R^{13}은 단일치환된다. 추가 측면에서, R^{13}은 이중치환된다.

추가 측면에서, R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 1-3 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 1-2 개의 기로 치환된다. 추가 측면에서, R^{13}은 C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 1-3 개의 기로 치환된다.

추가 측면에서, R^{13}은 4-메틸피페라진-1-일, 피페라진-1-일, 모폴리닐, 피페리딘-1-일, 1,3-옥사지난-3-일, 1,3,5-디옥사지난-5-일, 1,3,5-트리아지난-1-일, 테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일, 및 티오모폴리닐로부터 선택된다. 추가 측면에서, R^{13}은 3-메틸이미다졸리딘-1-일, 이미다졸리딘-1-일, 옥사졸리딘-3-일, 및 티아졸리딘-3-일로부터 선택된다.

p. R^{14} 기

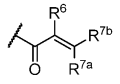
일 측면에서, R^{14}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택된다. 추가 측면에서, R^{14}는 수소이다. 추가 측면에서, R^{14}은 수소 및 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬로부터 선택된다.

q. R^{15} 기

일 측면에서, 여기서 R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된다. 추가 측면에서, R^{15}는 수소 또는 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬이다. 추가 측면에서, R^{15}는 수소이다. 추가 측면에서, R^{15}는 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬이다. 추가 측면에서, R^{15}은 C1-C6 할로알킬 또는 C1-C6 폴리할로알킬이다. 추가 측면에서, R^{15}는 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된다.

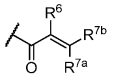
r. R^{16} 기

일 측면에서, R^{16}은 수소, 보호기, 또는 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



.

추가 측면에서, R^{16}는 수소이다. 추가 측면에서, R^{16}은 보호기, 예를 들면, 아민 보호기이다. 추가 측면에서, R^{16}은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:



.

s. R^{17} 기

일 측면에서, 각각의 R^{17} 기 (즉, R^{17a} 및 R^{17b})은 수소, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{17a} 및 R^{17b}는 공유 결합되고, 중간체 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 포함한다. 추가 측면에서, R^{17a}는 수소 또는 C1-C6 알킬이다. 추가 측면에서, R^{17a}는 수소 또는 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬이다. 추

가 측면에서, R^{17b}는 수소 또는 C1-C6 알킬이다. 추가 측면에서, R^{17b}는 수소 또는 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬이다. 추가 측면에서, R^{17a} 및 R^{17b} 둘 모두는 수소이다. 추가 측면에서, R^{17a} 및 R^{17b} 둘 모두는 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬이다.

추가 측면에서, R^{17a} 및 R^{17b}는 공유 결합되고, 중간체 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 포함한다. 추가 측면에서, R^{17a} 및 R^{17b}는 공유 결합되고, 중간체 붕소와 함께, 보론산 피나콜 에스테르, 보론산 트리메틸렌 글리콜 에스테르, 또는 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난 (9-BBN)을 포함한다.

t. R^{18} 기

일 측면에서, 각각의 R^{18} 기 (즉, R^{18a}, R^{18b}, 및 R^{18c})은 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 추가 측면에서, R^{18a}, R^{18b}, 및 R^{18c} 모두는 부틸이다.

추가 측면에서, 각각의 R^{18} 기 (즉, R^{18a}, R^{18b}, 및 R^{18c})은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 및 2,3-디메틸부탄-2-일로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각각의 R^{18} 기 (즉, R^{18a}, R^{18b}, 및 R^{18c})은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 및 *tert*-부틸로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각각의 R^{18} 기 (즉, R^{18a}, R^{18b}, 및 R^{18c})은 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 독립적으로 선택된다.

u. R^{31} 기

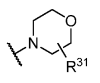
일 측면에서, 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 적어도 하나의 경우는 수소이다. 추가 측면에서, 각 경우의 R^{31}는 수소이다.

추가 측면에서, 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택되고, 단, 3 이하의 경우는 수소가 아니다.

추가 측면에서, 각 경우의 R^{31}은 수소, 할로겐, 시아노, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *tert*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, *sec*-펜틸, *tert*-펜틸, 3,3-디메틸부탄-2-일, 2,3-디메틸부탄-2-일, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2I$, $-(CH_2)_2CH_2F$, $-(CH_2)_2CH_2Cl$, $-(CH_2)_2CH_2Br$, $-(CH_2)_2CH_2I$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CHI_2$, $-CI_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CHBr_2$, $-CH_2CBr_3$, $-CH_2CHI_2$, $-CH_2CI_3$, $-(CH_2)_2CHF_2$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-(CH_2)_2CHCl_2$, $-(CH_2)_2CCl_3$, $-(CH_2)_2CHBr_2$, $-(CH_2)_2CBr_3$, $-(CH_2)_2CHI_2$, 및 $-(CH_2)_2CI_3$로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각 경우의 R^{31}은 수소, $-F$, $-Cl$, $-Br$, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-(CH_2)_2CH_2F$, $-(CH_2)_2CH_2Cl$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-(CH_2)_2CHF_2$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-(CH_2)_2CHCl_2$, 및 $-(CH_2)_2CCl_3$로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서,, 각 경우의 R^{31}은 수소, $-F$, 메틸, $-CH_2F$, $-CHF_2$, 및 $-CF_3$로부터 선택된다.

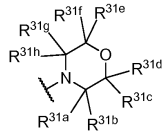
추가 측면에서, 각 경우의 R^{31}은 수소 및 할로겐으로부터 선택된다. 또 추가로, 각 경우의 R^{31}은 수소, $-F$, 및 $-Cl$로부터 선택된다. 또 추가로, 각 경우의 R^{31}은 수소 및 $-F$로부터 선택된다.

예를 들면, 화합물의 구조는 하기 식으로 나타낼 수 있는 것으로 이해된다:



,

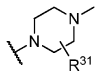
상기 식은 아래의 식과 동일한 것으로 이해된다:



.

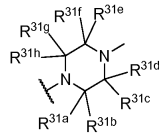
즉, R^{31}은 8 개의 독립적인 치환체, R^{31a}, R^{31b}, R^{31c}, R^{31d}, R^{31e}, R^{31f}, R^{31g}, 및 R^{31h}를 나타내는 것으로 이해된다. "독립적인 치환체"란, 각각의 R 치환체가 독립적으로 규정될 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들면, 일 예에서 R^{31a}가 할로겐이면, 이때 R^{31b}는 그 경우에 반드시 할로겐은 아니다.

또 하나의 예에서, 화합물의 구조는 하기 식으로 나타낼 수 있는 것으로 이해된다:



,

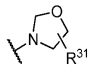
상기 식은 아래의 식과 동일한 것으로 이해된다:



,

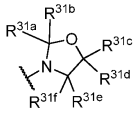
즉, R^{31}은 8 개의 독립적인 치환체, R^{31a}, R^{31b}, R^{31c}, R^{31d}, R^{31e}, R^{31f}, R^{31g}, 및 R^{31h}를 나타내는 것으로 이해된다.

또 추가의 예에서, 화합물의 구조는 하기 식으로 나타낼 수 있는 것으로 이해된다:



,

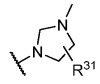
상기 식은 아래의 식과 동일한 것으로 이해된다:



.

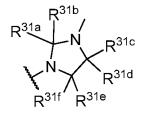
즉, R^{31}은 8 개의 독립적인 치환체, R^{31a}, R^{31b}, R^{31c}, R^{31d}, R^{31e}, 및 R^{31f}를 나타내는 것으로 이해된다.

또 추가의 예에서, 화합물의 구조는 하기 식으로 나타낼 수 있는 것으로 이해된다:



,

상기 식은 아래의 식과 동일한 것으로 이해된다:



.

즉, R^{31}은 8 개의 독립적인 치환체, R^{31a}, R^{31b}, R^{31c}, R^{31d}, R^{31e}, 및 R^{31f}를 나타내는 것으로 이해된다.

v. R^{90} 기

일 측면에서, 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, C1-C8 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택된다. 추가 측면에

서, 각 경우의 R^{90}는, 존재할 때, 수소이다. 또 추가의 측면에서, 각 경우의 R^{90}는, 존재할 때, 페닐이다. 또 추가의 측면에서, 각 경우의 R^{90}는, 존재할 때, 메틸이다. 더욱 추가 측면에서, 각 경우의 R^{90}는, 존재할 때, 에틸이다. 또 추가의 측면에서, 각 경우의 R^{90}는, 존재할 때, 프로필이다. 또 추가의 측면에서, 각 경우의 R^{90}는, 존재할 때, 이소프로필이다. 더욱 추가 측면에서, R^{90}는, 존재할 때, 부틸이다.

다양한 추가 측면에서, 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소 및 C1-C8 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 및 sec-부틸로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 추가 측면에서, 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, 메틸, 및 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

추가 측면에서, 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 페닐 및 C1-C8 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 페닐, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 및 sec-부틸로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 페닐, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 추가 측면에서, 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 페닐, 메틸, 및 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

추가 측면에서, 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, 페닐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, 페닐, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 및 sec-부틸로부터 독립적으로 선택된다. 또 추가의 측면에서, 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, 페닐, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소프로필로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 추가 측면에서, 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, 페닐, 메틸, 및 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

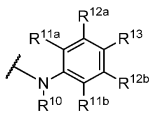
추가 측면에서, 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소 및 페닐로부터 독립적으로 선택된다.

w. X^1 기

일 측면에서, X^1은 할라이드 또는 유사할라이드이다. 추가 측면에서, X^1은 할로겐, 예를 들면, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도이다. 추가 측면에서, X^1은 클로로, 브로모, 또는 아이오도이다. 추가 측면에서, X^1은 브로모 또는 아이오도이다. 추가 측면에서, X^1은 클로로이다. 일 측면에서, X^1은 유사할라이드, 예를 들면, 트리플레이트, 메실레이트, 토실레이트, 또는 브로실레이트이다. 추가 측면에서, X^1은 전이금속 매개된 커플링 반응을 겪을 수 있는 기이다.

x. X^2 기

일 측면에서, X^2는 할라이드, 유사할라이드, 수소, C1-C6 알킬, 또는 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:

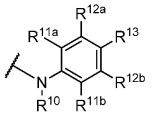


추가 측면에서, X^2는 수소 또는 C1-C6 알킬이다. 추가 측면에서, X^2는 수소이다. 추가 측면에서, X^2는 C1-C6 알킬, 예를 들면, C1-C4 알킬이다.

추가 측면에서, X^2은 할라이드 또는 유사할라이드이다. 추가 측면에서, X^2은 할로겐, 예를 들면, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도이다. 추가 측면에서, X^2은 클로로, 브로모, 또는 아이오도이다. 추가 측면에서, X^2은

브로모 또는 아이오도이다. 추가 측면에서, X^2은 클로로이다. 일 측면에서, X^2은 유사할라이드, 예를 들면, 트리플레이트, 메실레이트, 토실레이트, 또는 브로실레이트이다. 추가 측면에서, X^2은 전이금속 매개된 커플링 반응을 겪을 수 있는 기이다.

추가 측면에서, X^2은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기이다:

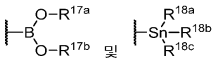


.

추가 측면에서, X^1 및 X^2 둘 모두는 할라이드이다. 추가 측면에서, X^1 및 X^2 둘 모두는 클로로이다.

y. M 기

일 측면에서, M은 전이금속 매개된 커플링 반응을 겪을 수 있는 기이다. 추가 측면에서, M은 하기로부터 선택된다:



,

여기서 각각의 R^{17a} 및 R^{17b}은 수소, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{17a} 및 R^{17b}는 공유 결합되고, 중간체 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 포함하고; 그리고 여기서 각각의 R^{18a}, R^{18b}, 및 R^{18c}는 독립적으로 C1-C6 알킬이다.

추가 측면에서, M은 하기 구조를 갖는 기이다

,

여기서 각각의 R^{17a} 및 R^{17b}은 수소, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{17a} 및 R^{17b}는 공유 결합되고, 중간체 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 포함한다.

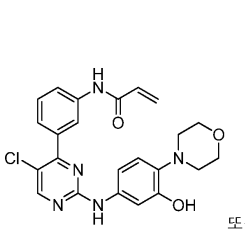
추가 측면에서, M은 하기 구조를 갖는 기이다:

,

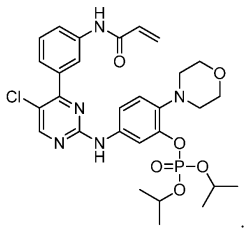
여기서 각각의 R^{18a}, R^{18b}, 및 R^{18c}는 독립적으로 C1-C6 알킬이다.

2. 예시 화합물

일 측면에서, 화합물은 하기로서 존재할 수 있다:

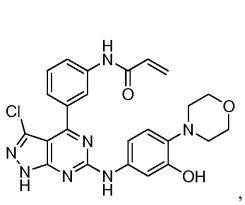
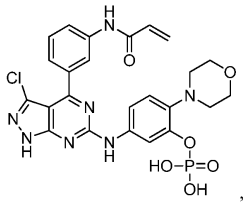
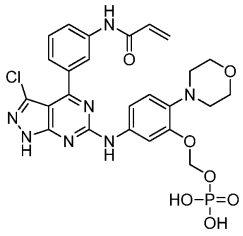
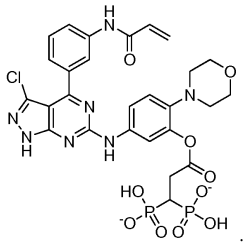


또는

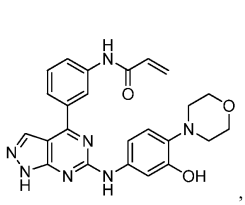
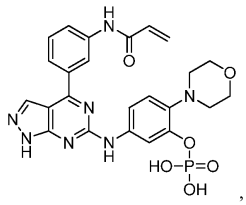
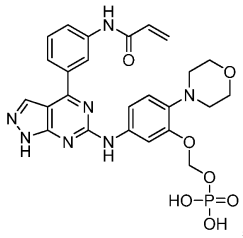
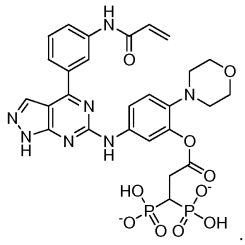


.

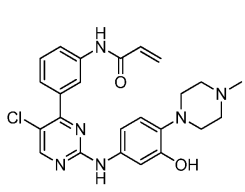
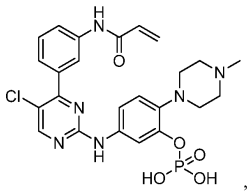
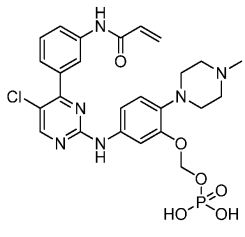
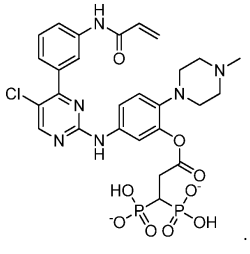
일 측면에서, 화합물은 하기로서 존재할 수 있다:


,

,

, 또는

.

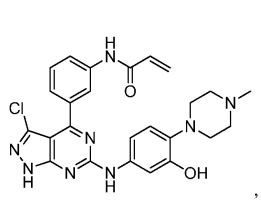
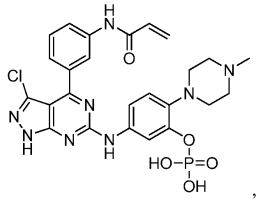
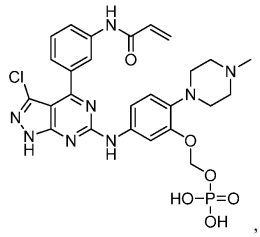
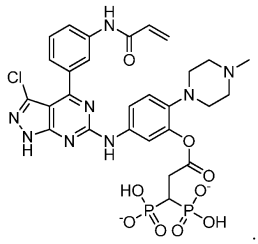
추가 측면에서, 화합물은 하기로서 존재할 수 있다:


,

,

, 또는

.

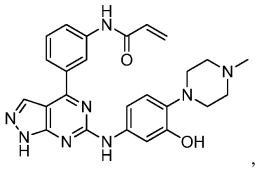
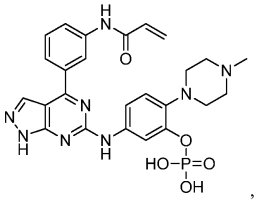
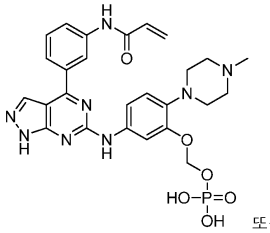
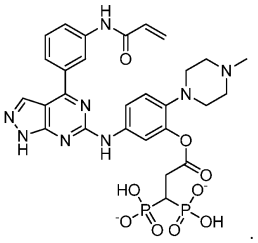
추가 측면에서, 화합물은 하기로서 존재할 수 있다:


,

,

, 또는

.

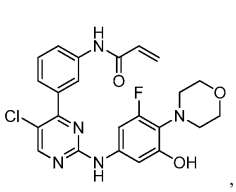
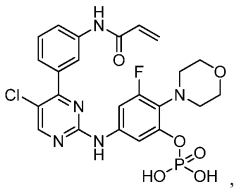
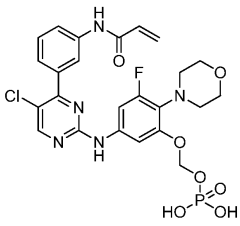
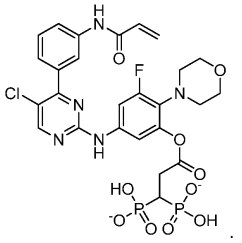
추가 측면에서, 화합물은 하기로서 존재할 수 있다:


,

,

, 또는

.

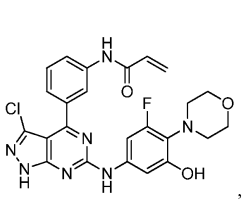
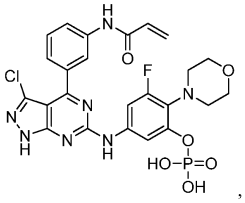
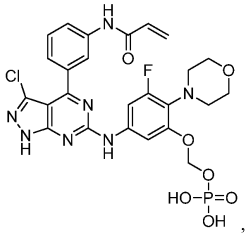
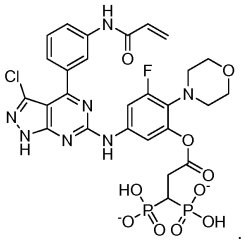
추가 측면에서, 화합물은 하기로서 존재할 수 있다:


,

,

또는

.

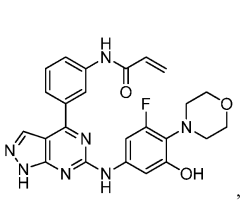
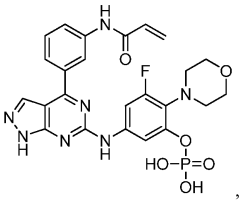
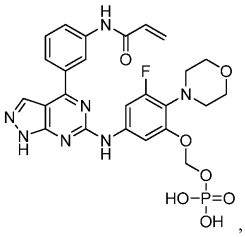
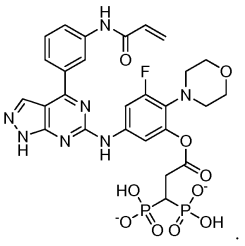
추가 측면에서, 화합물은 하기로서 존재할 수 있다:


,

,

, 또는

.

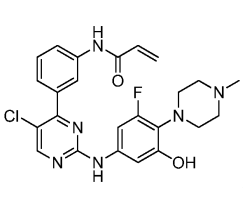
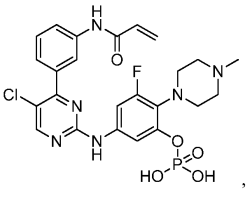
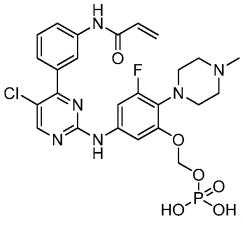
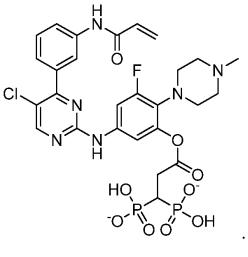
추가 측면에서, 화합물은 하기로서 존재할 수 있다:


,

,

, 또는

.

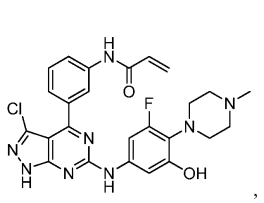
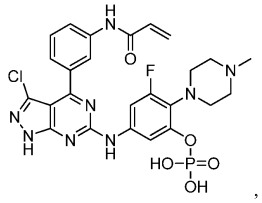
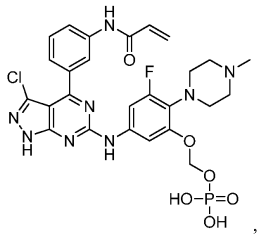
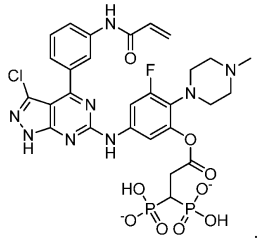
추가 측면에서, 화합물은 하기로서 존재할 수 있다:


,

,

, 또는

.

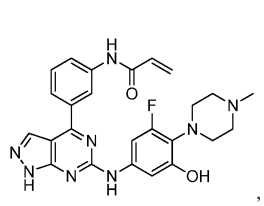
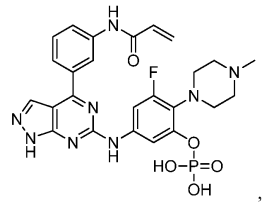
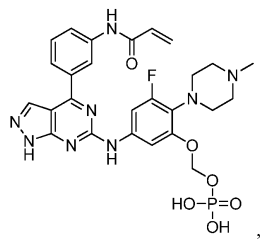
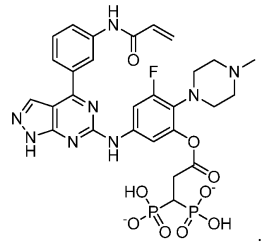
추가 측면에서, 화합물은 하기로서 존재할 수 있다:


,

,

, 또는

.

추가 측면에서, 화합물은 하기로서 존재할 수 있다:


,

,

,또는

.

추가 측면에서, 화합물은 하기로서 존재할 수 있다:


,

,

,또는

.

하나 또는 그 이상의 화합물이 개시된 발명으로부터 임의로 생략될 수 있는 것이 고려된다.

3. 단백질 키나아제 활성의 억제

본원에서 논의된 바와 같이, BTK는 B-세포 발달, 활성화, 신호전달 및 생존의 주요 조절물질이다 (예를 들면 참고 Kurosaki, T. Curr. Opin. Immunol. (2000) 12:276-281; 및 Schaeffer, E.M. and P.L. Schwartzberg. Curr. Opin. Immunol. (2000) 12:282-288). 게다가, B 세포 수용체 신호전달은 또한 악성 B-세포의 생존에 연루되며, 세포 분화, 활성화, 증식, 및 생존의 결정적인 조절물질로서 작용한다 (R.W. Hendriks, Nat. Chem. Biol. (2011) 7:4-5). 또한, B-세포 기능에서 BTK의 전체 역할을 고려해 볼 때, 이는 B-세포 활성화를 수반하는 염증성 질환, 예를 들면 류마티스성 관절염을 표적화하는 치료적 개입을 위한 중요한 표적이다. B-세포 신호전달 경로의 측면은 도 1에서 보여진다.

도 2에서 도식적으로 보여진 바와 같이, 어떤 측면에서, BTK의 표적은 골수종에서 치료적 개입을 위한 생물학적 이점을 갖는다. 예를 들면, 특정한 이론에 결부시키고자 하지 않고, 성장 인자는 골수에서 골수종 세포의 BTK-의존적 성장 및 이동을 유도할 수 있다. 또한, 파골세포는 골수종 질환의 발병에서 역할을 하며, BTK는 파골세포에서 발현된다. 따라서, 특정한 이론에 결부시키고자 하지 않고, BTK의 활성을 억제할 수 있는 화합물은 골수에서 골수종 세포 및 활성화된 파골세포에 직접적으로 작용하여 이 질환에서 치료적 개입에 대한 이원적 접근법을 제공할 수 있다.

일반적으로, 개시된 화합물은 BCR 신호전달 경로의 조절을 나타낸다. 추가 측면에서, 화합물은 단백질 키나아제의 억제를 나타낸다.

추가 측면에서, 단백질 키나아제는 티로신 단백질 키나아제의 Tec 계통군의 요소이다.

추가 측면에서, 단백질 키나아제는 티로신-단백질 키나아제 ITK/TSK, 티로신-단백질 키나아제 BTK, 세포질 티로신-단백질 키나아제 BMX, 수용체 티로신-단백질 키나아제 erbB-4, 티로신-단백질 키나아제 Tec, 및 표피 성장 인자 수용체 (수용체 티로신-단백질 키나아제 erbB-1)로부터 선택된다. 추가 측면에서, 단백질 키나아제는 티로신-단백질 키나아제 ITK/TSK, 티로신-단백질 키나아제 BTK, 및 세포질 티로신-단백질 키나아제 BMX로부터 선택된다. 추가 측면에서, 단백질 키나아제는 티로신-단백질 키나아제 BTK이다.

일 측면에서, 억제는 약 1.0×10^{-4} M 미만의 IC_{50}으로의 억제이다. 추가 측면에서, 억제는 약 1.0×10^{-5} M 미만의 IC_{50}으로의 억제이다. 추가 측면에서, 억제는 약 1.0×10^{-6} M 미만의 IC_{50}으로의 억제이다. 추가 측면에서, 억제는 약 1.0×10^{-7} M 미만의 IC_{50}으로의 억제이다. 추가 측면에서, 억제는 약 1.0×10^{-8} M 미만의 IC_{50}으로의 억제이다. 추가 측면에서, 억제는 약 1.0×10^{-9} M 미만의 IC_{50}으로의 억제이다.

C. 화합물의 제조 방법

일 측면에서, 본 발명은 조절되지 않는 세포 증식 장애의 치료에 유용할 수 있는, 단백질 키나아제의 억제제로서 유용한 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 추가 측면에서, 단백질 키나아제는 BTK이다.

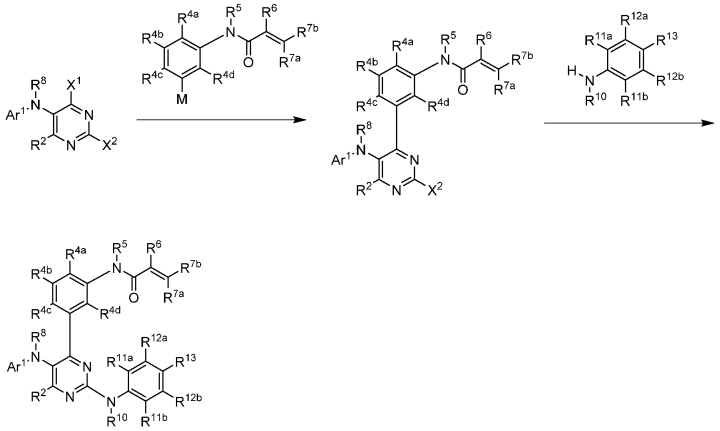
본 발명의 화합물은, 문헌에 알려진 다른 표준 조작 이외에, 실험 섹션에서 예시되거나 당해분야의 숙련가에게 명백한 하기 도식에서 보여주는 바와 같은 반응을 이용하여 제조될 수 있다. 명쾌함을 위해, 다중 치환체가 본원에 개시된 정의 하에서 허용되는 경우 단일 치환체를 갖는 예시들이 보여진다.

본 발명의 화합물을 생성하는데 사용된 반응은, 문헌에서 공지되거나 당해분야의 숙련가에게 알려진 다른 표준 조작 이외에, 하기 반응 도식에서 보여주는 바와 같은 반응을 이용하여 제조된다. 하기 예시는 본 발명이 더 완전히 이해될 수 있도록 제공되며, 단지 예증적이며, 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다.

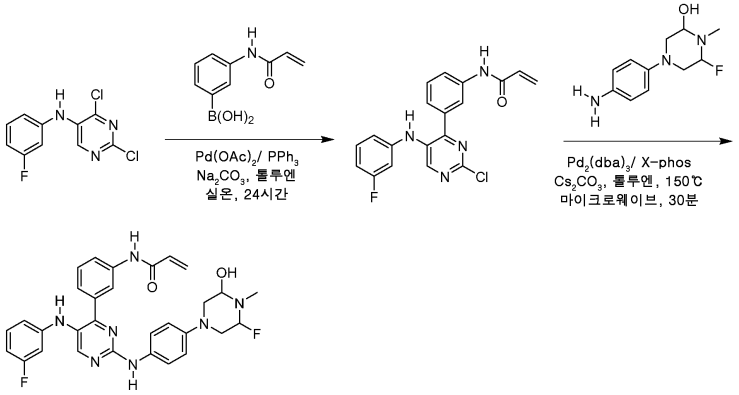
일 측면에서, 개시된 화합물은 본원에 기재된 합성 방법의 생성물을 포함한다. 추가 측면에서, 개시된 화합물은 본원에 기재된 합성 방법에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 또 추가의 측면에서, 본 발명은 치료적으로 효과적인 양의 개시된 방법의 생성물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 또 추가의 측면에서, 본 발명은 임의의 개시된 화합물 중 적어도 하나의 화합물 또는 적어도 하나의 개시된 방법의 생성물을 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합함을 포함하는 약제의 제조 방법을 포함한다.

1. 경로 I

일 측면에서, 치환된 N-(3-(피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드 유사체는 이하에서 보여진 바와 같이 제조될 수 있다.



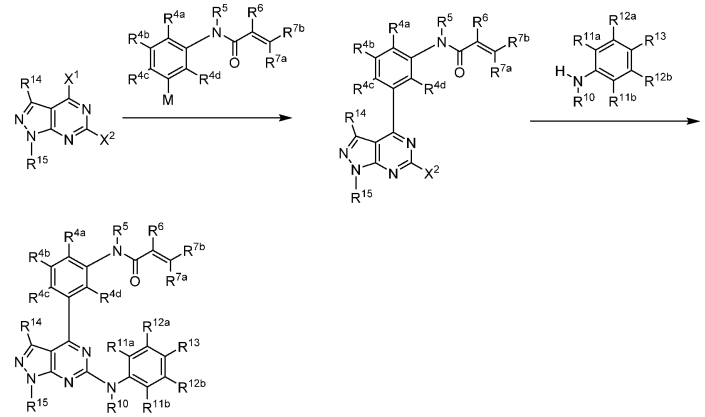
화합물은 본 명세서의 다른 곳의 화합물 설명에서 언급된 바와 같이 치환체와 함께 포괄적인 형태로 나타난다. 더 구체적인 예는 아래에서 제시된다.



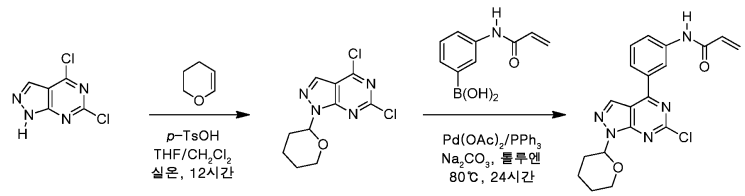
예로서, N-(3-(2-((4-(3-플루오로-5-하이드록시-4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-((3-플루오로페닐)아미노)피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드는 경로 I에 따라 제조될 수 있다. 2,4-디클로로-N-(3-플루오로페닐)피리미딘-5-아민으로 개시하여, (3-아실아미도페닐)보론산과의 팔라듐 촉매 커플링 반응은 온화한 조건 하에서 N-(3-(2-클로로-5-((3-플루오로페닐)아미노)피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드를 제공한다. 팔라듐 촉매 아미노분해 조건 하에서 이러한 생성물과 4-(4-아미노펜일)-6-플루오로-1-메틸피페라진-2-올과의 반응은 원하는 생성물을 산출할 수 있다.

2. 경로 II

일 측면에서, 치환된 N-(3-(피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드 유사체는 이하에서 보여진 바와 같이 제조될 수 있다.

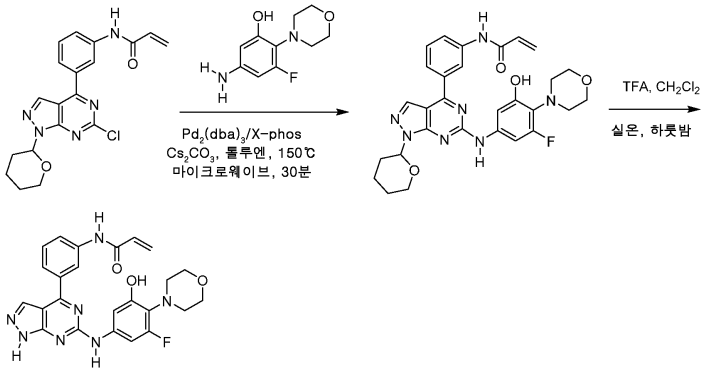


화합물은 본 명세서의 다른 곳의 화합물 설명에서 언급된 바와 같이 치환체와 함께 포괄적인 형태로 나타난다. 더 구체적인 예는 아래에서 제시된다.



예로서, N-(3-(6-((3-플루오로-4-모폴리노페닐)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드는 경로 II에 따라 제조될 수 있다. 4,6-디클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘으로 개시하여, 보호는 p-TsOH의 존재에서 적합한 용매 예컨대 THF 및 메틸렌 클로라이드의 용액에서 3,4-디하이드로-2H-피란과의 반응에 의하여 달성될 수 있다. 상기 반응은, 반응의 완료 시까지 적합한 기간, 예를 들면 약 8-18 시간 동안, 적합한 온도, 예를 들면 약 15-30 ℃에서 수행된다. 반응의 완료는 TLC에 의한 모니터링 반응을 포함하는 몇 개의 편리한 방법에 의하여 확인될 수 있다. 수득한 4,6-디클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘은, 이후 팔라듐 촉매 조건 하에서 (3-아실아미도페닐)보론산와 커플링되어 N-(3-(6-클로로-1-(테트라하이드

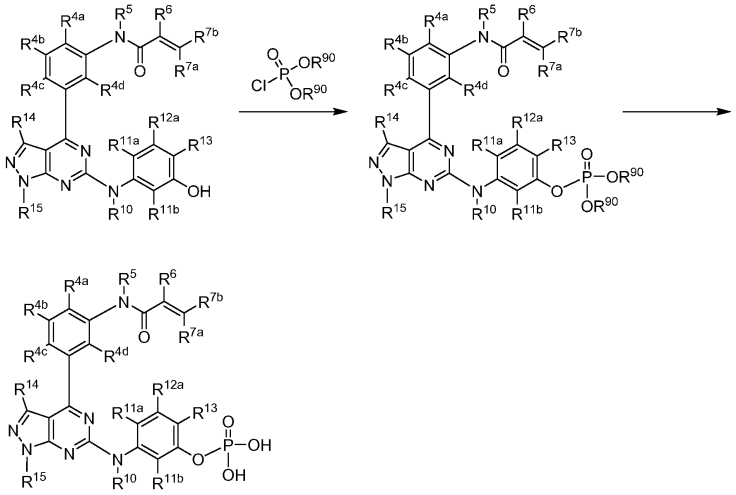
로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드를 제공할 수 있다.



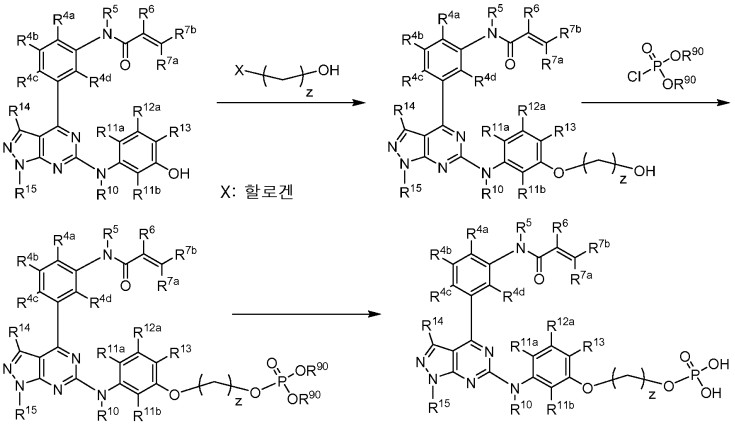
N-(3-(6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드는, 이후 팔라듐 촉매 아미노분해 조건 하에서 5-아미노-3-플루오로-2-모폴리노페놀과 반응되어 N-(3-(6-((3-플루오로-5-하이드록시-4-모폴리노페닐)아미노)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)페닐) 아크릴아미드를 산출할 수 있고, 이는 온화한 산성 조건 하에서 탈보호되어 N-(3-(6-((3-플루오로-5-하이드록시-4-모폴리노페닐)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드를 제공할 수 있다.

3. 경로 III

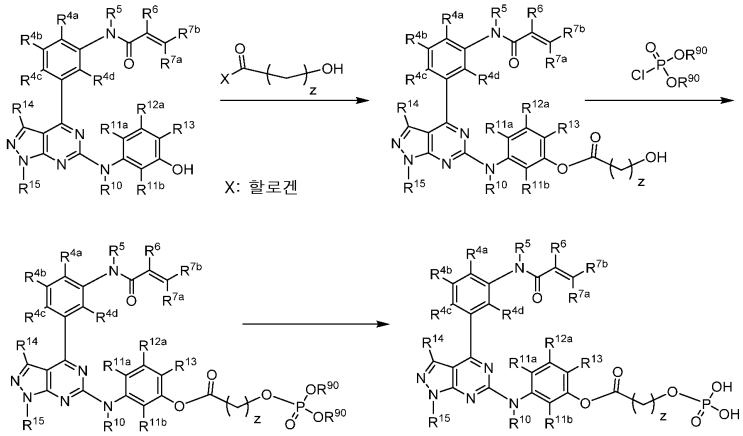
일 측면에서, 치환된 N-(3-(피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드 유사체는 이하에서 보여진 바와 같이 제조될 수 있다.



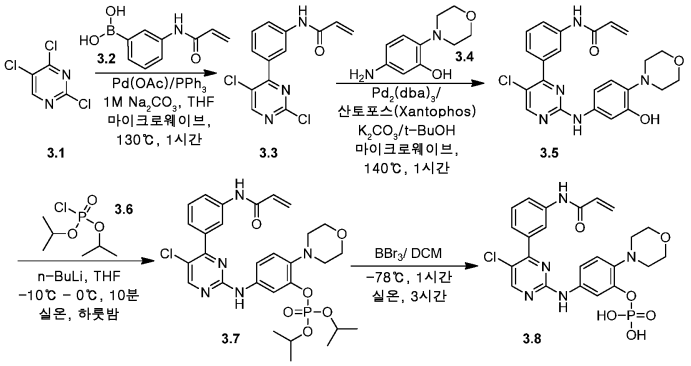
다양한 측면에서, 치환된 N-(3-(피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드 유사체는 이하에서 보여진 바와 같이 제조될 수 있다.



다양한 측면에서, 치환된 N-(3-(피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드 유사체는 이하에서 보여진 바와 같이 제조될 수 있다.

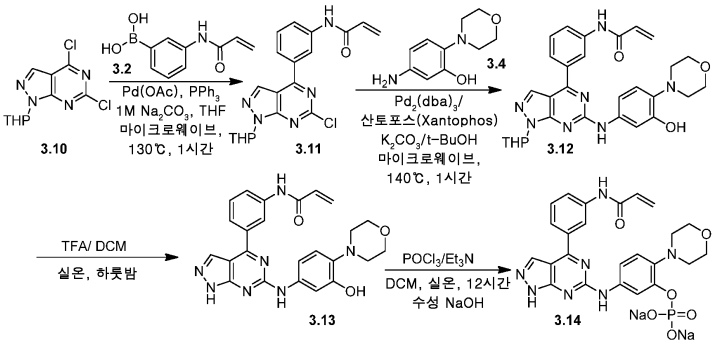


화합물은 본 명세서의 다른 곳의 화합물 설명에서 언급된 바와 같이 치환체와 함께 포괄적인 형태로 나타난다. 더 구체적인 예는 아래에서 제시된다.



유형 (3.8)의 포스페이트 화합물은 상기의 반응에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들면, 유형 (3.1)의 적합한 트리할로피리미딘으로 개시하여, 온화한 조건 하에서 유형 (3.2)의 화합물과의 팔라듐 촉매 커플링 반응이 수행되어 유형 (3.3)의 화합물을 제공한다. 팔라듐 촉매 아미노분해 조건 하에서 이러한 생성물과 유형 (3.4)의 화합물과의 반응은 원하는 생성물, 유형 (3.5)의 화합물을 산출할 수 있다. 모폴리노페닐 기의 하이드록실 모이어티는, 변이가 가능하며 관련된 특정 반응물에 따라 요구될 수 있지만, 반응 도식에서 명시된 적합한 반응 조건 하에서 적합한 알킬 포스포로할리데이트, 예를 들면 유형 (3.6)의 화합물 예컨대 디이소프로필 포스포로클로리데이트로 변형된다. 반응 조건의 그와 같은 변화는 당해분야의 숙련가의 기술 범주 내에 있다. 반응은 유형 (3.7)의 화합물을 제공한다. 그와 같은 화합물은 적절한 것으로 탈알킬레이트화될 수 있고,

탈알킬화는, 변이가 가능하며 관련된 특정 반응물에 따라 요구될 수 있지만, 반응 조건 예컨대 반응 도식에서 기재된 것들을 사용하여 달성될 수 있다. 반응 조건의 그와 같은 변화는 당해분야의 숙련가의 기술 범주 내에 있다.



대안적으로, 유형 (**3.14**)의 화합물은 상기 반응 도식에서 보여진 바와 같이 제조될 수 있다. 유형 (**3.10**)의 화합물로부터 유형 (**3.13**)의 화합물로의 초기 단계는 본원에서 이전에 기재된 것들과 유사하다. 포스페이트 기는 포스포릴 클로라이드를 이전에 기재된 디알킬 포스포로할리데이트에 대한 대안으로서 사용하여 상기에 보여진 바와 같은 모폴리노페닐 기의 하이드록실 모이어티에서 도입될 수 있다. 적절한 반응 조건이, 변이가 가능하며 관련된 특정 반응물에 따라 요구될 수 있지만, 보여진다. 반응 조건의 그와 같은 변화는 당해분야의 숙련가의 기술 범주 내에 있다.

추가 측면에서, 생성된 화합물은 BCR 신호전달 경로의 억제를 나타낸다. 또 추가의 측면에서, 생성된 화합물은 세포 생존력의 억제를 나타낸다.

추가 측면에서, 생성된 화합물은 단백질 키나아제의 억제를 나타낸다. 또 추가의 측면에서, 단백질 키나아제는 티로신 단백질 키나아제의 Tec 계통군의 요소이다. 또 추가의 측면에서, 단백질 키나아제는 하기로부터 선택된다: 티로신-단백질 키나아제 ITK/TSK, 티로신-단백질 키나아제 BTK, 세포질 티로신-단백질 키나아제 BMX, 수용체 티로신-단백질 키나아제 erbB-4, 티로신-단백질 키나아제 Tec, 및 표피 성장 인자 수용체 (수용체 티로신-단백질 키나아제 erbB-1). 더욱 추가 측면에서, 단백질 키나아제는 하기로부터 선택된다: 티로신-단백질 키나아제 ITK/TSK, 티로신-단백질 키나아제 BTK, 및 세포질 티로신-단백질 키나아제 BMX. 또 추가의 측면에서, 단백질 키나아제는 티로신-단백질 키나아제 BTK이다.

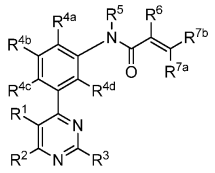
추가 측면에서, 생성된 화합물은 약 1.0×10^{-4} M 미만의 IC_{50}로 억제를 나타낸다. 또 추가의 측면에서, 생성된 화합물은 약 1.0×10^{-5} M 미만의 IC_{50}로 억제를 나타낸다. 또 추가의 측면에서, 생성된 화합물은 약 1.0×10^{-6} M 미만의 IC_{50}로 억제를 나타낸다. 더욱 추가 측면에서, 생성된 화합물은 약 1.0×10^{-7} M 미만의 IC_{50}로 억제를 나타낸다. 또 추가의 측면에서, 생성된 화합물은 약 1.0×10^{-8} M 미만의 IC_{50}로 억제를 나타낸다. 또 추가의 측면에서, 생성된 화합물은 약 1.0×10^{-9} M 미만의 IC_{50}로 억제를 나타낸다.

각각의 개시된 방법은 추가의 단계, 조작, 및/또는 구성성분을 추가로 포함할 수 있음이 고려된다. 임의의 하나 또는 그 이상의 단계, 조작, 및/또는 구성성분은 본 발명으로부터 임의로 생략될 수 있음이 또한 고려된다. 개시된 방법은 개시된 화합물을 제공하기 위해 사용될 수 있음이 이해된다. 개시된 방법의 생성물은 개시된 사용 방법에 이용될 수 있음이 또한 이해된다.

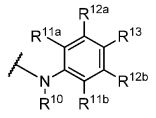
D. 약제학적 조성물

일 측면에서, 본 발명은 개시된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 즉, 치료적으로 효과적인 양의 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 적어도 하나의 개시된 방법의 생성물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

추가 측면에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체 및 효과적인 양의 하기 식을 나타낸 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체를 포함할 수 있다:

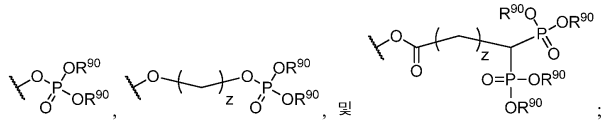


여기서 R^1은 할로겐 또는 NR^8Ar^1이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^8은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 Ar^1은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이거나, 또는 Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^9은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^2은 수소이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^3은 하기 식으로 나타낸 구조이고:



,

여기서 R^{10}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{12a}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 R^{12b}은 하이드록실 및 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기로부터 선택되고:



;

여기서 z는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고; 여기서 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, C1-C8 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 0-3 개의 기로 치환된 5-원 또는 6-원 C3-C6 헤테로사이클이고; 여기서 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^5은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^6은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

어떤 측면에서, 개시된 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 개시된 화합물 (그의 약제학적으로 허용가능한 염(들) 포함), 약제학적으로 허용가능한 담체, 및, 임의로, 다른 치료 성분 또는 아쥬반트를 포함한다. 본 조성물은, 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 경로가 특정한 숙주, 활성 성분이 투여될 병태의 성질 및 중증도에 따라 달라지나, 경구, 직장, 국소, 및 비경구 (피하, 근육내, 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 것을 포함한다. 약제학적 조성물은 단위 복용 형태로 편리하게 제공될 수 있고 약제학 분야에서 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 약제학적으로 허용가능한 비독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 나타낸다. 본 발명의 화합물이 산성인 경우, 그것의 상응하는 염은 무기 염기 및 유기 염기를 포함하는 약제학적으로 허용가능한 비독성 염기로부터 편리하게 제조될 수 있다. 그와 같은 무기 염기로부터 유도된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리 (제2 구리 및 제1 구리), 제이철, 제일철, 리튬, 마그네슘, 망

간 (제2 망간 및 제1 망간), 칼륨, 나트륨, 아연 등의 염이다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이 특히 바람직하다. 약제학적으로 허용가능한 유기 비독성 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차, 및 3차 아민, 뿐만 아니라 고리형 아민 및 치환된 아민 예컨대 천연 발생 및 합성된 치환된 아민의 염을 포함한다. 염이 형성될 수 있는 다른 약제학적으로 허용가능한 유기 비독성 염기는 이온교환수지 예컨대, 예를 들면, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브롬, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 비독성 산"은 무기산, 유기산, 및 이들로부터 제조된 염, 예를 들면, 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 뮤신산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, *p*-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 시트르산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 인산, 황산, 및 타르타르산이 바람직하다.

실제로, 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 종래의 약제학적 화합 기술에 따라서 약제학적 담체와의 밀접한 혼합물에서의 활성 성분으로서 조합될 수 있다. 담체는 투여에 바람직한 제제 형태, 예를 들면, 경구 또는 비경구 (정맥내 포함) 제제 형태에 따르는 다양한 형태들을 취할 수 있다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합한 별개의 단위 예컨대 캡슐, 카셰 또는 정제로서 제공될 수 있으며, 각각은 예정된 양의 활성 성분을 함유한다. 게다가, 상기 조성물은 분말, 과립, 용액, 수성 액체 중 서스펜션, 비-수성 액체, 수중유 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 제공될 수 있다. 상기 기재된 공통의 복용 형태 이외에, 본 발명의 화합물, 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염(들)은 또한 제어 방출 수단 및/또는 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 상기 조성물은 약제학 방법 중 임의의 것에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 그와 같은 방법은 활성 성분을 하나 또는 그 이상의 필요한 성분을 구성하는 담체와 연합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고형 담체 또는 둘 모두와 균일하게 및 친밀하게 혼합함으로써 제조된다. 그때 생성물은 원하는 외형으로 편리하게 형상화될 수 있다.

따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체 및 화합물 또는 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 하나 또는 그 이상의 다른 치료적 활성 화합물과 조합하여 약제학적 조성물에 포함될 수 있다.

이용되는 약제학적 담체는, 예를 들면, 고체, 액체, 또는 기체일 수 있다. 고형 담체의 예는 락토오스, 백토 (terra alba), 수크로오스, 탈크, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트, 및 스테아르산을 포함한다. 액체 담체의 예는 당 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 및 물이다. 가스성 담체의 예는 이산화탄소 및 질소를 포함한다.

경구 복용 형태를 위한 조성물을 제조하는 경우, 임의의 편리한 약제학적 매질이 이용될 수 있다. 예를 들면, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 풍미제, 보존제, 착색제 등이 경구 액상 제제 예컨대 서스펜션, 엘릭시르 및 용액을 형성하기 위해 사용될 수 있으며; 한편 담체 예컨대 전분, 당, 미세결정성 셀룰로오스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제, 등은 경구 고체 제제 예컨대 분말, 캡슐 및 정제를 형성하기 위해 사용될 수 있다. 그의 투여 용이성으로 인하여, 정제 및 캡슐은 고형 약제학적 담체가 이용될 때 바람직한 경구 복용량 단위이다. 임의로, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다.

본 발명의 조성물을 함유하는 정제는, 임의로 하나 또는 그 이상의 부속 성분 또는 아쥬반트와 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합된 자유 유동 형태 예컨대 분말 또는 과립 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물 (또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염), 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 임의로 하나 또는 그 이상의 추가의 치료제 또는 아쥬반트를 포함한다. 본 조성물은, 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 경로가 특정한 숙주, 활성 성분이 투여될 병태의 성질 및 중증도에 따라 달라지나, 경구, 직장, 국소, 및 비경구 (피하, 근육내, 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 조성물을 포함한다. 약제학적 조성물은 단위 복용 형태로 편리하게 제공될 수 있고 약제학 분야에서 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

비경구 투여에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 수중에서 활성 화합물의 용액 또는 서스펜션으로서 제조될 수 있다. 예를 들면, 하이드록시프로필셀룰로오스와 같은 적합한 계면활성제가 포함될 수 있다. 분산물은 오일 중 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 혼합물로 제조될 수 있다. 게다가, 보존제는 해로운 미생물 성장을 방지하기 위해 포함될 수 있다.

주사가능한 사용에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균한 수용액 또는 분산물을 포함한다. 더욱이, 상기 조성물은 그와 같은 멸균한 주사가능한 용액 또는 분산물의 즉석 제조를 위해 멸균한 분말의 형태일 수 있다. 모든 경우에, 최종 주사가능한 형태는 멸균되어야 하고 용이한 실린지능력(syringability)을 위해 효과적으로 유동적이어야 한다. 약제학적 조성물은 제조 및 저장 조건 하에서 안정해야 하며; 따라서, 바람직하게는 미생물 예컨대 박테리아 및 진균류의 오염 작용으로부터 보존되어야 한다. 담체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일, 및 적합한 이들의 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산매일 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 국소 용도에 적합한 형태, 예컨대, 예를 들면, 에어로졸, 크림, 연고, 로션, 살포제, 구강 세정제, 가글, 등일 수 있다. 게다가, 상기 조성물은 경피 장치에 사용하기에 적합한 형태일 수 있다. 이들 제형은 종래의 가공 방법을 통해 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 이용하여 제조될 수 있다. 예로서, 크림 또는 연고는 원하는 점조도를 갖는 크림 또는 연고를 생성하기 위해 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 화합물과 함께 친수성 물질 및 물을 혼합함으로써 제조된다.

본 발명의 약제학적 조성물은 직장 투여에 적합한 형태일 수 있으며, 여기서 담체는 고체이다. 혼합물이 단위 투여량 좌약을 형성하는 것이 바람직하다. 적합한 담체는 코코아 버터 및 당해분야에 통상적으로 사용되는 다른 물질을 포함한다. 좌약은 우선 상기 조성물을 연화된 또는 용융된 담체(들)와 혼합하고 그 다음 냉각시키고 주형에서 형상화함으로써 편리하게 형성될 수 있다.

상기 언급된 담체 성분 이외에, 상기 기재된 약제학적 제형은, 적절한 경우, 하나 또는 그 이상의 추가의 담체 성분 예컨대 희석제, 버퍼, 풍미제, 결합제, 표면-활성제, 증점제, 윤활제, 보존제 (항산화제 포함) 등을 포함할 수 있다. 더욱이, 다른 아쥬반트는 제형이 의도된 수령체의 혈액과 등장이 되도록 하기 위해 포함될 수 있다. 본 발명의 화합물, 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유하는 조성물이 또한 분말 또는 액체 농축 형태로 제조될 수 있다.

대사지향성 글루타메이트 수용체 활성의 음성 알로스테릭 조절을 필요로 하는 치료 조건에서, 적절한 복용량 수준은 일반적으로 약 0.01 내지 500 ㎎ / ㎏ 환자 체중 / 1일일 것이며, 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 상기 복용량 수준은 약 0.1 내지 약 250 ㎎/㎏ / 1일; 더 바람직하게는 0.5 내지 100 ㎎/㎏ / 1일일 것이다. 적합한 복용량 수준은 약 0.01 내지 250 ㎎/㎏ / 1일, 약 0.05 내지 100 ㎎/㎏ / 1일, 또는 약 0.1 내지 50 ㎎/㎏ / 1일일 수 있다. 이 범위 내에서 복용량은 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5.0 또는 5.0 내지 50 ㎎/㎏ / 1일일 수 있다. 경구 투여를 위해, 상기 조성물은 바람직하게는 치료되는 환자의 복용량의 증상 조정을 위해 1.0 내지 1000 밀리그램의 활성 성분, 특히 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 및 1000 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공된다. 화합물은 1 내지 4회 / 1일, 바람직하게는 1회 또는 2회/1일의 요법으로 투여될 수 있다. 이 복용 요법은 최적의 치료적 반응을 제공하기 위해 조정될 수 있다.

그러나, 임의의 특정한 환자를 위한 특정한 투여 수준이 다양한 인자에 따라 달라질 것임이 이해된다. 그와 같은 인자는 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 및 식이를 포함한다. 다른 인자는 투여 시간 및 경로, 배출 속도, 약물 조합, 및 요법을 겪게 되는 특정한 질환의 유형 및 중증도를 포함한다.

본 발명은 추가로 하나 또는 그 이상의 개시된 화합물, 생성물, 또는 조성물을 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합함을 포함하는 포유동물 (예를 들면, 인간)에서 글루타메이트 수용체 활성의 조절 (예를 들면, 글루타메이트 기능장애와 연관된 하나 또는 그 이상의 신경 장애 및/또는 정신 장애의 치료)을 위한 약제의 제조 방법에 관한 것이다. 따라서, 일 측면에서, 본 발명은 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 적어도 하나의 개시된 생성물을 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합함을 포함하는 약제의 제조 방법에 관한 것이다.

개시된 약제학적 조성물은 보통 상기 언급된 병리적 상태의 치료에 적용되는 다른 치료적 활성 화합물을 추가로 포함할 수 있다.

개시된 조성물이 개시된 화합물로부터 제조될 수 있음이 이해된다. 개시된 조성물이 개시된 사용 방법에 이용될

수 있음이 또한 이해된다.

E. 화합물 및 조성물의 사용 방법

개시된 화합물은 식 I의 화합물 또는 다른 약물이 유용성을 갖는 상기 언급된 질환, 장애 및 병태의 위험의 치료, 예방, 조절, 개선 또는 감소에 있어서 단일 제제로서 또는 하나 또는 그 이상의 다른 약물과 조합하여 사용될 수 있으며, 여기서 약물들이 함께 조합하면 각각의 단독 약물보다 더 안전하거나 더 효과적이다. 다른 약물(들)은 개시된 화합물과 통상적으로 따라서 동시에 또는 순차적으로 사용되는 양으로 그리고 그와 같은 경로에 의해 투여될 수 있다. 개시된 화합물이 하나 또는 그 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우, 그와 같은 약물 및 개시된 화합물을 함유하는 단위 복용 형태의 약제학적 조성물이 바람직하다. 그러나, 병용 요법은 또한 중첩된 일정으로 투여될 수 있다. 하나 또는 그 이상의 활성 성분 및 개시된 화합물의 조합이 단일 제제로서의 것보다 더 유용할 것임이 또한 구상된다.

본 발명의 약제학적 조성물 및 방법은 상기 언급된 병리적 상태의 치료에 보통 적용되는 본원에서 언급된 바와 같은 다른 치료적 활성 화합물을 추가로 포함할 수 있다.

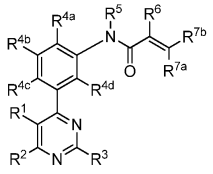
1. 치료 방법

본원에 개시된 화합물은 다양한 조절되지 않는 세포 증식 장애의 위험을 치료하거나, 예방하거나, 완화하거나, 통제하거나 감소시키기에 유용하다. 일 측면에서, 조절되지 않는 세포 증식 장애는 단백질 키나아제 기능장애와 연관된다. 추가 측면에서, 단백질 키나아제 기능장애는 BTK의 조절이상이다.

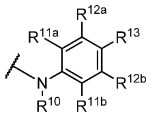
그와 같은 기능장애와 연관된 장애의 예는 암 예컨대 백혈병, 림프종, 및 고형 종양을 포함한다. 일 측면에서, 암은 혈액, 뇌, 비뇨생식기, 위장관, 결장, 직장, 유방, 신장, 림프계, 위, 폐, 췌장, 및 피부의 암으로부터 선택된 암일 수 있다. 추가 측면에서, 암은 전립선암, 다형성 교모세포종, 자궁내막 암, 유방암, 및 결장암으로부터 선택된다.

a. 조절되지 않는 세포성 증식의 장애의 치료

일 측면에서, 본 발명은 포유동물에서 조절되지 않는 세포성 증식의 장애를 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 상기 포유동물에게 효과적인 양의 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 적어도 하나의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체를 투여하는 단계를 포함한다:

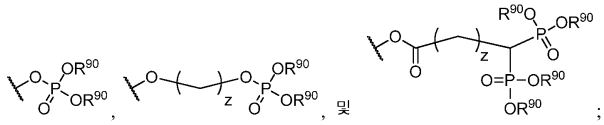


여기서 R^1은 할로겐 또는 NR^8Ar^1이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^8은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 Ar^1은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이거나, 또는 Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^9은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^2은 수소이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^3은 하기 식으로 나타낸 구조이고:



,

여기서 R^{10}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{12a}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 R^{12b}은 하이드록실 및 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기로부터 선택되고:



여기서 z는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고; 여기서 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, C1-C8 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 0-3 개의 기로 치환된 5-원 또는 6-원 C3-C6 헤테로사이클이고; 여기서 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{5}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^{6}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

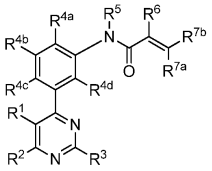
추가 측면에서, 투여된 본 화합물은 개시된 화합물 또는 화합물을 제조하는 개시된 방법의 생성물이다. 또 추가의 측면에서, 효과적인 양은 치료적으로 효과적인 양이다. 또 추가의 측면에서, 효과적인 양은 예방적으로 효과적인 양이다.

추가 측면에서, 포유동물은 인간이다. 또 추가의 측면에서, 본 방법은 추가로, 조절되지 않는 세포성 증식의 장애의 치료가 필요한 포유동물을 확인하는 단계를 포함한다. 또 추가의 측면에서, 포유동물은 투여 단계 전에 조절되지 않는 세포성 증식의 장애의 치료가 필요한 것으로 진단되었다.

추가 측면에서, 조절되지 않는 세포성 증식의 장애는 단백질 키나아제 기능장애와 연관된다. 또 추가의 측면에서, 조절되지 않는 세포성 증식의 장애는 암이다. 또 추가의 측면에서, 상기 암은 백혈병이다. 더욱 추가 측면에서, 상기 암은 림프종이다. 추가 측면에서, 암은 만성 림프구성 백혈병, 소 림프구 림프종, B-세포 비-호지킨 림프종, 및 대 B-세포 림프종으로부터 선택된다. 또 추가의 측면에서, 상기 암은 고형 종양이다. 또 추가의 측면에서, 암은 혈액, 뇌, 비뇨생식기, 위장관, 결장, 직장, 유방, 신장, 림프계, 위, 폐, 췌장, 및 피부의 암으로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, 암은 전립선암, 다형성 교모세포종, 자궁내막 암, 유방암, 및 결장암으로부터 선택된다.

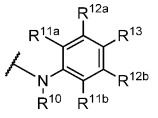
b. 염증 장애의 치료

일 측면에서, 본 발명은 포유동물에서 염증성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 상기 포유동물에게 효과적인 양의 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 적어도 하나의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체를 투여하는 단계를 포함한다:



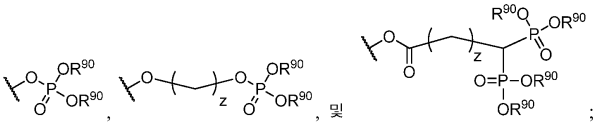
여기서 R^{1}은 할로겐 또는 $NR^{8}Ar^{1}$이거나; 또는 여기서 R^{1} 및 R^{2}는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^{8}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 Ar^{1}은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^{9}, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이거나, 또는 Ar^{1}은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^{9}, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치

환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^9은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^2은 수소이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^3은 하기 식으로 나타낸 구조이고:



,

여기서 R^{10}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{12a}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 R^{12b}은 하이드록실 및 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기로부터 선택되고:



, 및 ;

여기서 z는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고; 여기서 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, C1-C8 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 0-3 개의 기로 치환된 5-원 또는 6-원 C3-C6 헤테로사이클이고; 여기서 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^5은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^6은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

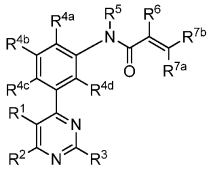
추가 측면에서, 투여된 본 화합물은 개시된 화합물 또는 화합물을 제조하는 개시된 방법의 생성물이다. 또 추가의 측면에서, 효과적인 양은 치료적으로 효과적인 양이다. 또 추가의 측면에서, 효과적인 양은 예방적으로 효과적인 양이다.

추가 측면에서, 포유동물은 인간이다. 추가 측면에서, 본 방법은 추가로, 염증 장애의 치료가 필요한 포유동물을 확인하는 단계를 포함한다. 또 추가의 측면에서, 포유동물은 투여 단계 전에 염증 장애의 치료가 필요한 것으로 진단되었다.

추가 측면에서, 염증성 장애는 단백질 키나아제 기능장애와 연관된다. 추가 측면에서, 염증성 장애는 자가면역 장애이다. 추가 측면에서, 염증성 장애는 관절염 질환이다. 추가 측면에서, 관절염 질환은 염증성 관절염, 골관절염, 림프구-비의존성 관절염, 및 류마티스성 관절염으로부터 선택된다.

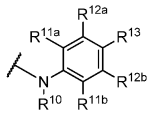
c. 키나아제 활성의 감소

일 측면에서, 본 발명은 포유동물에서 키나아제 활성을 감소시키는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 상기 포유동물에게 효과적인 양의 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 적어도 하나의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체를 투여하는 단계를 포함한다:



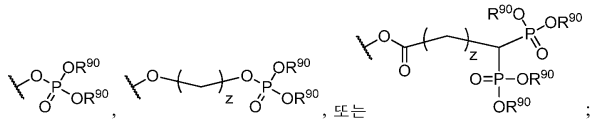
여기서 R^1은 할로겐 또는 NR^8Ar^1이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^8은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 Ar^1은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6

시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이거나, 또는 Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^9은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^2은 수소이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^3은 하기 식으로 나타낸 구조이고:



,

여기서 R^{10}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{12a}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 R^{12b}은 하이드록실 및 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기로부터 선택되고:



, 또는 ;

여기서 z는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고; 여기서 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, C1-C8 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 0-3 개의 기로 치환된 5-원 또는 6-원 C3-C6 헤테로사이클이고; 여기서 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^5은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^6은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

추가 측면에서, 투여된 본 화합물은 개시된 화합물 또는 화합물을 제조하는 개시된 방법의 생성물이다. 또 추가의 측면에서, 효과적인 양은 치료적으로 효과적인 양이다. 또 추가의 측면에서, 효과적인 양은 예방적으로 효과적인 양이다.

추가 측면에서, 포유동물은 인간이다. 또 추가의 측면에서, 본 방법은 추가로, 키나아제 활성의 감소가 필요한 포유동물을 확인하는 단계를 포함한다. 또 추가의 측면에서, 포유동물은 투여 단계 전에 키나아제 활성의 감소가 필요한 것으로 진단되었다.

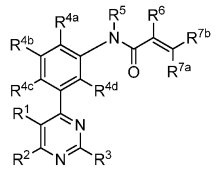
추가 측면에서, 키나아제 활성의 감소의 필요성은 조절되지 않는 세포성 증식의 장애의 치료와 연관된다. 또 추가의 측면에서, 조절되지 않는 세포성 증식의 장애는 암이다. 또 추가의 측면에서, 상기 암은 백혈병이다. 더욱 추가 측면에서, 상기 암은 림프종이다. 또 추가의 측면에서, 상기 암은 고형 종양이다. 또 추가의 측면에서, 암은 혈액, 뇌, 비뇨생식기, 위장관, 결장, 직장, 유방, 신장, 림프계, 위, 폐, 췌장, 및 피부의 암으로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, 암은 전립선암, 다형성 교모세포종, 자궁내막 암, 유방암, 및 결장암으로부터 선택된다.

추가 측면에서, 키나아제 활성의 감소의 필요성은 염증 장애의 치료와 연관된다. 추가 측면에서, 염증성 장애는 단백질 키나아제 기능장애와 연관된다. 추가 측면에서, 염증성 장애는 자가면역 장애이다. 추가 측면에서, 염증성 장애는 관절염 질환이다. 추가 측면에서, 관절염 질환은 염증성 관절염, 골관절염, 림프구-비의존성 관절염, 및 류마티스성 관절염으로부터 선택된다.

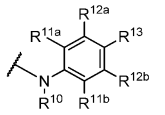
d. 세포에서 키나아제 활성의 감소

일 측면에서, 본 발명은 적어도 하나의 세포에서 키나아제 활성을 감소시키는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은

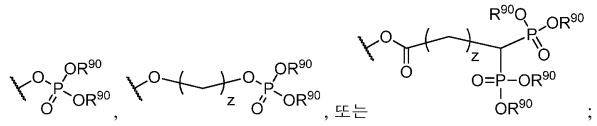
적어도 하나의 세포를 효과적인 양의 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 적어도 하나의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체와 접촉시키는 단계를 포함한다:



여기서 R^1은 할로겐 또는 NR^8Ar^1이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^8은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 Ar^1은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이거나, 또는 Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^9은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^2은 수소이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^3은 하기 식으로 나타낸 구조이고:


,

여기서 R^{10}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{12a}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 R^{12b}은 하이드록실 및 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기로부터 선택되고:


,

여기서 z는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고; 여기서 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, C1-C8 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 0-3 개의 기로 치환된 5-원 또는 6-원 C3-C6 헤테로사이클이고; 여기서 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^5은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^6은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

추가 측면에서, 본 화합물은 개시된 화합물 또는 화합물을 제조하는 개시된 방법의 생성물이다. 또 추가의 측면에서, 효과적인 양은 치료적으로 효과적인 양이다. 또 추가의 측면에서, 효과적인 양은 예방적으로 효과적인 양이다.

추가 측면에서, 세포는 포유동물의 것이다. 또 추가의 측면에서, 세포는 인간의 것이다. 또 추가의 측면에서, 접촉은 포유동물에게 투여되는 것이다. 추가 측면에서, 본 방법은 추가로, 세포에서 키나아제 활성을 감소시킬 필요가 있는 포유동물을 확인하는 단계를 포함한다. 또 추가의 측면에서, 포유동물은 투여 단계 전에 키나아제 활성의 감소가 필요한 것으로 진단되었다.

추가 측면에서, 세포에서 키나아제 활성의 감소의 필요성은 조절되지 않는 세포의 장애와 연관된다. 또 추가의 측면에서, 조절되지 않는 세포성 증식의 장애는 암이다. 또 추가의 측면에서, 상기 암은 백혈병이다. 더욱 추가 측면에서, 상기 암은 림프종이다. 또 추가의 측면에서, 상기 암은 고형 종양이다. 또 추가의 측면에서, 암은 혈액, 뇌, 비뇨생식기, 위장관, 결장, 직장, 유방, 신장, 림프계, 위, 폐, 췌장, 및 피부의 암으로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, 암은 전립선암, 다형성 교모세포종, 자궁내막 암, 유방암, 및 결장암으로부터 선택된다.

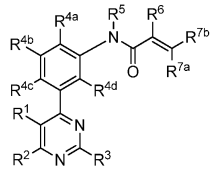
추가 측면에서, 세포에서 키나아제 활성의 감소의 필요성은 염증 장애의 치료와 연관된다. 추가 측면에서, 염증성 장애는 단백질 키나아제 기능장애와 연관된다. 추가 측면에서, 염증성 장애는 자가면역 장애이다. 추가 측면에서, 염증성 장애는 관절염 질환이다. 추가 측면에서, 관절염 질환은 염증성 관절염, 골관절염, 림프구-비의존성 관절염, 및 류마티스성 관절염으로부터 선택된다.

2. 약제의 제조

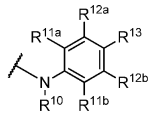
일 측면에서, 본 발명은 포유동물에서 BTK의 억제용 약제를 제조하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료적으로 효과적인 양의 개시된 화합물 또는 개시된 방법의 생성물을 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 조합하는 것을 포함한다.

3. 화합물의 용도

일 측면에서, 본 발명은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체의 용도에 관한 것이다:

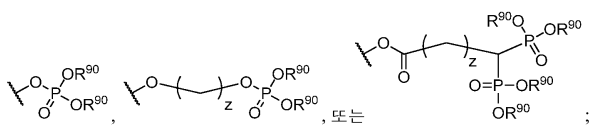


여기서 R^1은 할로겐 또는 NR^8Ar^1이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^8은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 Ar^1은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이거나, 또는 Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^9은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^2은 수소이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^3은 하기 식으로 나타낸 구조이고:



,

여기서 R^{10}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{12a}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 R^{12b}은 하이드록실 및 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기로부터 선택되고:



;

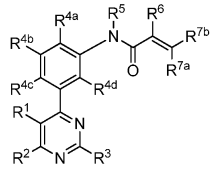
여기서 z는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고; 여기서 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, C1-C8 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 0-3 개의 기로 치환된 5-원 또는 6-원 C3-C6 헤테로사이클이고; 여기서 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{5}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^{6}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

추가 측면에서, 본 화합물은 개시된 화합물 또는 화합물을 제조하는 개시된 방법의 생성물이다. 추가 측면에서, 포유동물은 인간이다. 추가 측면에서, 키나아제 활성의 감소의 필요성은 조절되지 않는 세포성 증식의 장애의 치료와 연관된다. 또 추가의 측면에서, 조절되지 않는 세포성 증식의 장애는 암이다. 또 추가의 측면에서, 상기 암은 백혈병이다. 더욱 추가 측면에서, 상기 암은 림프종이다. 또 추가의 측면에서, 상기 암은 고형 종양이다. 또 추가의 측면에서, 암은 혈액, 뇌, 비뇨생식기, 위장관, 결장, 직장, 유방, 신장, 림프계, 위, 폐, 췌장, 및 피부의 암으로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, 암은 전립선암, 다형성 교모세포종, 자궁내막 암, 유방암, 및 결장암으로부터 선택된다.

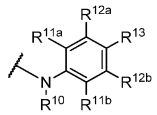
추가 측면에서, 키나아제 활성의 감소의 필요성은 염증 장애의 치료와 연관된다. 추가 측면에서, 염증성 장애는 단백질 키나아제 기능장애와 연관된다. 추가 측면에서, 염증성 장애는 자가면역 장애이다. 추가 측면에서, 염증성 장애는 관절염 질환이다. 추가 측면에서, 관절염 질환은 염증성 관절염, 골관절염, 림프구-비의존성 관절염, 및 류마티스성 관절염으로부터 선택된다.

4. 키트

일 측면에서, 본 발명은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 적어도 하나의 화합물을 포함하는 키트에 관한 것이다:

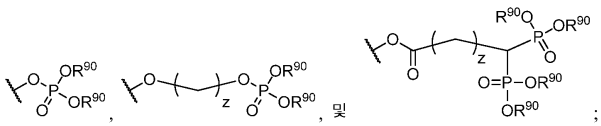


여기서 R^{1}은 할로겐 또는 $NR^{8}Ar^{1}$이거나; 또는 여기서 R^{1} 및 R^{2}는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^{8}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 Ar^{1}은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^{9}, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이거나, 또는 Ar^{1}은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^{9}, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{9}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^{2}은 수소이거나; 또는 여기서 R^{1} 및 R^{2}는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^{3}은 하기 식으로 나타낸 구조이고:



여기서 R^{10}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{12a}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 R^{12b}은

하이드록실 및 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기로부터 선택되고:



여기서 z는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고; 여기서 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, C1-C8 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 0-3 개의 기로 치환된 5-원 또는 6-원 C3-C6 헤테로사이클이고; 여기서 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{5}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^{6}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체, 및 하기 중 하나 또는 그 이상이다:

(a) 키나아제 활성을 증가시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제;

(b) 키나아제 활성을 감소시키는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제;

(c) 조절되지 않는 세포성 증식의 장애를 치료하는 것으로 알려진 적어도 하나의 제제; 또는

(d) 조절되지 않는 세포성 증식과 연관된 장애를 치료하기 위한 지침.

추가 측면에서, 본 화합물은 개시된 화합물 또는 화합물을 제조하는 개시된 방법의 생성물이다. 추가 측면에서, 포유동물은 인간이다.

추가 측면에서, 조절되지 않는 세포성 증식의 장애는 키나아제 기능장애와 연관된다. 또 추가의 측면에서, 조절되지 않는 세포성 증식의 장애는 암이다. 또 추가의 측면에서, 상기 암은 백혈병이다. 더욱 추가 측면에서, 상기 암은 림프종이다. 또 추가의 측면에서, 상기 암은 고형 종양이다. 또 추가의 측면에서, 암은 혈액, 뇌, 비뇨생식기, 위장관, 결장, 직장, 유방, 신장, 림프계, 위, 폐, 췌장, 및 피부의 암으로부터 선택된다. 더욱 추가 측면에서, 암은 전립선암, 다형성 교모세포종, 자궁내막 암, 유방암, 및 결장암으로부터 선택된다.

추가 측면에서, 키나아제 활성의 감소의 필요성은 염증 장애의 치료와 연관된다. 추가 측면에서, 염증성 장애는 단백질 키나아제 기능장애와 연관된다. 추가 측면에서, 염증성 장애는 자가면역 장애이다. 추가 측면에서, 염증성 장애는 관절염 질환이다. 추가 측면에서, 관절염 질환은 염증성 관절염, 골관절염, 림프구-비의존성 관절염, 및 류마티스성 관절염으로부터 선택된다.

추가 측면에서, 적어도 하나의 화합물 또는 적어도 하나의 생성물 및 적어도 하나의 제제는 공-제형화(co-formulated)된다. 추가 측면에서, 적어도 하나의 화합물 또는 적어도 하나의 생성물 및 적어도 하나의 제제는 공-포장된다.

추가 측면에서, 적어도 하나의 제제는 호르몬 요법제이다. 또 추가의 측면에서, 호르몬 요법제는 하기로 이루어진 그룹 중 하나 또는 그 이상으로부터 선택된다: 류프롤라이드, 타목시펜, 랄록시펜, 메게스트롤, 풀베스트란트, 트리프토렐린, 메드록시프로게스테론, 레트로졸, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 바이칼루타마이드, 고세렐린, 히스트렐린, 플루옥시메스테론, 에스트라무스틴, 플루타미드, 토레미펜, 데가렐릭스, 닐루타마이드, 아바렐릭스, 및 테스토락톤, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체.

추가 측면에서, 적어도 하나의 제제는 화학치료제이다. 또 추가의 측면에서, 화학치료제는 하기로 이루어진 그룹 중 하나 또는 그 이상으로부터 선택된다: 알킬화제, 항대사물질제, 항신생물 항생제, 유사분열 억제제, mTor 억제제 또는 다른 화학치료제. 또 추가의 측면에서, 항신생물 항생제는 하기로 이루어진 그룹 중 하나 또는 그 이상으로부터 선택된다: 독소루비신, 미톡산트론, 블레오마이신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에피루비신, 아이다루비신, 필리카마이신, 미토마이신, 펜토스타틴, 및 발루비신, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체. 더욱 추가 측면에서, 항대사물질 제제는 하기로 이루어진 그룹 중 하나 또는 그 이상으로부터 선택된다: 젬시타빈, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 하이드록시우레아, 머캅토퓨린, 페메트렉세드, 플루다라빈, 넬라라빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이타라빈, 데시타빈, 프랄라트렉세이트, 플록수리딘, 메토트렉세이트, 및 티오구아닌, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체. 또 추

가의 측면에서, 알킬화제는 하기로 이루어진 그룹 중 하나 또는 그 이상으로부터 선택된다: 카보플라틴, 시스플라틴, 사이클로포스파마이드, 클로르암부실, 멜팔란, 카르무스틴, 부설판, 로무스틴, 다카르바진, 옥살리플라틴, 이포스파마이드, 메클로레타민, 테모졸로마이드, 티오테파, 무스틴, 및 스트렙토조신, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체. 또 추가의 측면에서, 유사분열 억제제는 하기로 이루어진 그룹 중 하나 또는 그 이상으로부터 선택된다: 이리노테칸, 토포테칸, 루비테칸, 카바지탁셀, 도세탁셀, 파클리탁셀, 에톱사이드, 빈크리스틴, 익사베필론, 비노렐빈, 빈블라스틴, 및 테니포사이드, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체. 더욱 추가 측면에서, mTor 억제제는 하기로 이루어진 그룹 중 하나 또는 그 이상으로부터 선택된다: 에버롤리무스, 시롤리무스, 및 템시롤리무스, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 다형체.

5. 비-의료 용도

BTK를 억제하는 신규 치료제에 대한 검색의 일부로서, 실험실 동물 예컨대 고양이, 개, 토끼, 원숭이, 랫트 및 마우스에서 BTK 활성의 억제제의 효과의 평가를 위한 *시험관내* 및 *생체내* 시험 시스템의 발달 및 표준화에서 약리적 툴로서 개시된 화합물 및 생성물의 사용이 또한 제공된다.

F. 실험

하기 예는 당해분야의 숙련가에게 본원에 청구된 화합물, 조성물, 물품, 장치 및/또는 방법이 만들어지고 평가되는 방식에 대한 완전한 개시내용 및 설명을 제공하도록 제안되고, 단순히 본 발명의 예시인 것으로 의도되며, 발명자들이 그들의 발명으로 여기는 것의 범위를 제한하고자 의도되지 않는다. 수들 (*예를 들면*, 양, 온도, 등)에 대한 정확도를 보증하기 위한 노력이 이루어졌지만, 일부 오차 및 편차가 설명되어야 한다. 달리 명시되지 않으면, 부는 중량부이고, 온도는 ℃ 단위이거나 주위 온도이고, 압력은 대기압에서 또는 대기압 근처이다.

본 발명의 화합물을 제조하기 위한 몇 개의 방법이 하기 실시예에 예시된다. 개시 물질 및 필수 중간체는 일부 경우에 상업적으로 이용가능하거나, 문헌 절차에 따라서 또는 본원에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다.

하기 본 발명의 예시적인 화합물을 합성했다. 실시예는 본 발명을 예시하기 위해 본원에 제공되며, 본 발명을 어떤 식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 실시예는 전형적으로 IUPAC 명명 관습에 따라서 유리 염기성 형태로 묘사된다. 그러나, 실시예들 중 일부는 염 형태로 수득되거나 단리되었다.

명시된 바와 같이, 실시예들 중 일부는 하나 또는 그 이상의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 수득되었다. 화합물은 개별적인 거울상이성질체를 단리하기 위해 당해분야의 숙련가에 의해 분리될 수 있다. 분리는 부분입체이성질체 혼합물을 형성하기 위해 화합물들의 라세미 혼합물의 거울상이성질체적으로 순수한 화합물로의 커플링, 그 다음 표준 방법, 예컨대 분별 결정 또는 크로마토그래피에 의한 개별적인 부분입체이성질체의 분리에 의해 수행될 수 있다. 화합물의 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물은 또한 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피 방법에 의해 직접적으로 분리될 수 있다.

1. 일반적인 방법.

모든 일상적인 시약 및 용매를 Sigma Aldrich로부터 구매하고 수령한 대로 사용했다. 이들은 시약 등급, 순도 ≥ 99%였다. 몇 개의 공급자로부터 입수된 정밀 화학물질 및 빌딩 블록은 최고 제공 순도였다 (항상 ≥ 95%).

5 mm 광대역 프로브가 구비된 NMR 분광계는 표준 펄스 서열을 사용하여 400 MHz에서 작동하는 Mercury 400 MHz 상에서 수행되었다. 화학적 이동 (δ)은 잔류 용매 신호에 대해 백만분율 (ppm)로 보고된다. 결합 상수 (*J*-값)는 Hz로 표시된다.

질량 분광분석법을 Waters Quattro-II 삼중 사중극자 질량 분광분석기 상에서 수행했다. 모든 샘플을 양성 ESI-MS로 분석했고 양성자첨가된 분자 이온의 질량-대-전하 비 (m/z)가 보고된다.

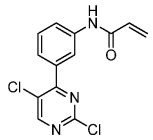
마이크로웨이브-보조된 반응을 다양한 전력에서 Biotage Initiator 2.5 상에서 수행했다.

수소화 반응을 표준 파(Parr) 수소화 장치 상에서 수행했다.

반응을 형광 인디케이터가 함유된 200 μm의 실리카겔로 코팅된 Baker 가요성-지지된 플레이트 상의 TLC에 의해 모니터링했다. 분취(preparative) TLC를 형광 (UV 254) 인디케이터가 함유된 1000 또는 2000 μm 실리카 겔 층으로 코팅된 20 cm x 20 cm Analtech Uniplates 위에서 수행했다. 용출 혼합물은 v:v로서 보고된다. 반점 가시화는 UV 광을 사용하여 달성되었다.

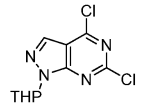
플래시 크로마토그래피를 적절한 크기의 Redisep Rf Gold 또는 표준 순상 실리카 또는 역상 C-18 칼럼을 사용하여 Teledyne Isco CombiFlash RF 200 상에서 수행했다. 조 화합물을 실리카겔, 70-230 메시 40 Å (순상의 경우) 또는 셀라이트 503 (역상의 경우) 위에 흡착시키고 고체 카트리지에 로딩했다. 용출 혼합물은 v:v로서 보고된다.

2. N-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드의 제조



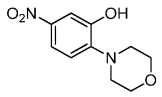
5-브로모-2,4-디클로로피리미딘 (200 mg, 1.090 mmol), (3-아실아미도페닐)보론산 (188 mg, 0.984 mmol) 및 트리페닐포스핀 (12mg, 0.046 mmol)을 톨루엔 (10 mL) 및 탄산칼륨 (165 mg, 1.194 mmol)의 혼합물에서 용해시키고, 그 후 팔라듐(II) 아세테이트 (4.8 mg, 0.021 mmol)를 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 40 ℃에서 교반되도록 했다. 반응을 TLC로 모니터링하고, 반응의 완료 후 용매를 진공에서 제거했다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피 (EtOAc/ 헥산 20 %)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.58 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.56 (m, 1H), 7.39 9t, 1H, J = 8.4 Hz), 6.38 (m, 1H), 6.29-6.22 (m, 1H), 5.70 (d, 1H, J = 10.0 Hz). ESI-MS: *m/z* 294.0 $[M+H]^+$.

3. 4,6-디클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조.



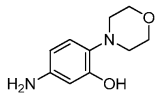
pTsOH (30.2 mg, 0.159 mmol)을 테트라하이드로푸란 (비: 1.000, 용적: 5 ml) 및 CH_2Cl_2 (비: 1.000, 용적: 5 ml)의 혼합물 중 4,6-디클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (300 mg, 1.587 mmol) 및 3,4-디하이드로-2H-피란 (200 mg, 2.381 mmol)의 용액에 부가했다. 반응 혼합물을 12 시간 동안 실온에서 교반하고 그 후 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (20 mL)에서 취하고 물 (20 ml)에 부었다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 CH_2Cl_2 (20 mL)로 추출하고, 및 유기 상들을 조합했다. 조합된 유기 상들을 물 (40 mL), 염수 (40 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 그 다음 농축했다. 수득한 조 물질을 플래시 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH 99/1 증가)로 정제하여 표제 화합물 (397 mg, 1.454 mmol, 92 % 수율)을 옅은 백색 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.19 (s, 1H), 5.99 (dd, 1H, J = 2.4 & 10.4 Hz), 4.12 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.64 (m, 1H). ESI-MS: 273.0 $[M+H]^+$.

4. 2-모폴리노-5-니트로페놀의 제조.



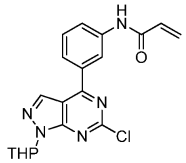
모폴린 (59.9 mg, 0.688 mmol)을 NMP 중 2-브로모-5-니트로페놀 (100 mg, 0.459 mmol) 및 트리에틸아민 (0.070 ml, 0.505 mmol)의 용액에 부가했다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 통해 1 시간 동안 200 ℃로 가열했다. 반응을 TLC로 모니터링했다. 반응의 완료 후 및 냉각 후, 용매를 진공에서 제거하고 수득한 조 물질을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (2% CH_3OH/CH_2Cl_2)로 정제하여 표제 화합물을 고형물로서 제공했다. 1H NMR: (CDC13, 400 MHz): δ 7.82-7.79 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.69 (bs, 1H), 3.89 (m, 4H), 2.95 (m, 4H). ESI-MS: 225.1 $[M+H]^+$.

5. 5-아미노-2-모폴리노페놀의 제조.



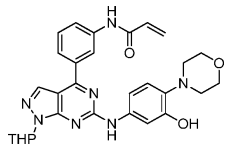
10% 탄소상 팔라듐 (10 mg, 0.892 mmol)을 에탄올 (20 mL) 중 2-모폴리노-5-니트로페놀 (본원의 상기에서 기재된 바와 같이 제조됨; 200 mg, 0.892 mmol)에 부가하고, 수소 가스를 부가하고 (40 psi), 반응이 12 시간 동안 실온에서 진행되도록 했다. 반응을 TLC로 모니터링했다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (2% CH_3OH/CH_2Cl_2)로 정제하여 표제 화합물 5-아미노-2-모폴리노페놀 (200 mg, 0.937 mmol, 105 % 수율)을 고형물로서 제공했다.

6. N-(3-(6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드의 제조.



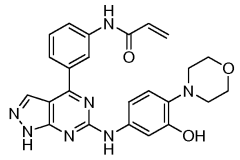
4,6-디클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (100 mg, 0.366 mmol), (3-아실아미도페닐)보론산 (70 mg, 0.366 mmol) 및 트리페닐포스핀 (4 mg, 0.015 mmol)을 톨루엔 (7 mL) 및 1 M 탄산나트륨 (39 mg, 0.367 mmol)의 혼합물에서 용해시켰다. 그 다음 팔라듐(II) 아세테이트 (2.0 mg, 0.009 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 12 시간 동안 80 ℃에서 교반했다. 이후 반응 혼합물을 실온에서 냉각되도록 하고 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 EtOAc (20 mL)에서 용해시키고 물 (10 mL)로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (20 ml)로 추출하고, 유기 층들을 조합했다. 조합된 유기 층들을 염수 (20 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 그 다음 농축했다. 조 물질을 플래시 크로마토그래피 (EtOAc/ 헥산 20 %)로 정제하여 표제 화합물 (70 %)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (m, 2H), 7.88 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.46 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.06 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 5.79 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 4.12 (m, 1H), 3.82 (t, 1H, J= 10.0 Hz), 2.58 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.62 (m, 1H). ESI-MS: 384.10 $[M+H]^+$.

7. N-(3-(6-((3-하이드록시-4-모폴리노페닐)아미노)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드의 제조.



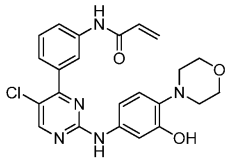
N-(3-(6-클로로-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드 (50 mg, 0.130 mmol), 5-아미노-2-모폴리노페놀 (25.3 mg, 0.130 mmol) 및 탄산칼륨 (45.0 mg, 0.326 mmol)을 t-BuOH (80 mL)에서 용해시켰다. 이후 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (3.01 mg, 5.21 μmol) 및 Pd_2dba_3 (2.386 mg, 2.61 μmol)을 용액에 부가했다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 12 시간 동안 환류하고, 반응을 TLC로 모니터링했다. 반응의 완료 다음에, 반응 혼합물을 냉각되도록 하고, 용매를 진공에서 제거했다. 수득한 조 물질을 플래시 크로마토그래피 (2% 메탄올/ DCM)로 정제하여 표제 화합물 (20 mg, 0.037 mmol, 28.3 % 수율)을 황색 고형물로서 얻었다. 조 물질을 추가 정제없이 사용하고 다음 단계에서 직접 사용했다.

8. N-(3-(6-((3-하이드록시-4-모폴리노페닐)아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드의 제조.



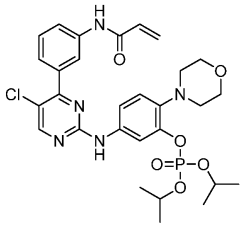
2,2,2-트리플루오로아세트산 (526 mg, 4.62 mmol)을 DCM (10 ml) 중 N-(3-(6-((3-하이드록시-4-모폴리노페닐)아미노)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드 (100 mg, 0.185 mmol)의 용액에 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 (약 8-12 시간) 교반하고, 그 후 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (MeOH/DCM 5%)로 정제하여 표제 화합물 (45mg, 0.096 mmol, 52.2 % 수율)을 고형물로서 얻었다. ^{1}NMR (CD3OD, 400 MHz): 8.98 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.56 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.36-7.29 (m, 2H), 6.54-6.43 (m, 2H), 5.85 (dd, 1H, J = 2.8 & 9.6 Hz), 4.03 (m, 4H), 3.54 (m, 4H).

9. N-(3-(5-클로로-2-((3-하이드록시-4-모폴리노페닐)아미노)피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드의 제조



N-(3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드 (151 mg, 0.515 mmol), 5-아미노-2-모폴리노페놀 (100 mg, 0.515 mmol) 및 탄산칼륨 (178 mg, 1.287 mmol)을 t-BuOH (5 mL)에서 용해시키고 Pd_2dba_3 (9.43 mg, 10.30 μmol) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (11.92 mg, 0.021 mmol)을 부가하고 그 다음 반응 혼합물을 가열된 마이크로웨이브 조사를 통해 1 시간 동안 140 ℃로 가열했다. 반응을 TLC로 모니터링했다. 반응의 완료 후, 약 실온으로 냉각되도록 하고, 그 다음 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x50 mL)로 추출했다. 유기상을 농축하고 잔류물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (4% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물 (120 mg, 50.0 % 수율)을 황백색 고형물으로 제공했다. 1HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.43 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.53 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 2.4 & 8.8 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.50-6.38 (m, 2H), 5.80 (dd, 1H, J = 2.4 & 9.6 Hz), 3.83 (m, 4H), 2.93 (m, 4H). 질량: 452.1 $[M+H]^+$.

10. 5-((4-(3-아실아미도페닐)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-모폴리노페닐 디이소프로필 포스페이트의 제조



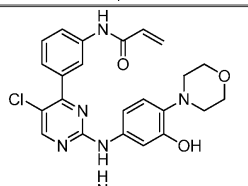
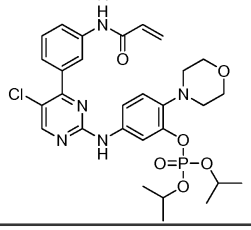
n-부틸 리튬 (0.14 mL, 헥산 중 2.5 M 용액)을 THF (1.4 mL)에서 10-배 희석하고, 수득한 혼합물을 THF (5 ml) 중 N-(3-(5-클로로-2-((3-하이드록시-4-모폴리노페닐)아미노)피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드 (100 mg, 0.221 mmol)의 교반 용액에 아르곤 가스 하에서 빠르게 적가하고 반응 용기를 염-빙욕 (배쓰 온도 약 -10 ℃ 내지 -5 ℃)에서 함침시켰다. 수득한 백색 서스펜션을 5 분 동안 교반하고, 그 다음 디이소프로필 포스포로클로리데이트 (178 mg, 0.885 mmol)을 반응 혼합물에 단일 부분으로 부가했다. 서스펜션은 약 5 분 내에 맑은 용액이 되었고, 그 다음 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 18 시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 회전식 증발기 상에서 증발 건조시켰다. 수득한 조 잔류물을 3% 메탄올 및 DCM의 혼합물을 용출 용매로서 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 0.078 mmol, 35.2 % 수율)을 시럽으로서 제공했다. 1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 (bs, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.37 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.38 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 8.0

Hz), 6.45 (m, 2H), 5.68 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 4.74 (m, 2H), 3.81 (m, 4H), 2.96 (m, 4H). 질량: 616.2 $[M+H]^+$.

11. 예시적인 화합물의 특성화

치환된 *N*-(3-(피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드 유사체는 본원의 상기에서 기재된 것과 동일 또는 비슷한 방법으로 합성되었고 아래의 표 1에서 보여진다. 필수 개시 물질은 상업적으로 이용가능하고, 문헌에 기재되어 있거나, 유기 합성의 당해분야의 숙련가에 의해 용이하게 합성되었다.

[표 1]

번호	구조	명칭	M+H
1		N-(3-(5-클로로-2-((3-히드록시-4-모르포리노페닐)아미노)피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드	452.1
2		5-((4-(3-아크릴아미도페닐)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-2-모르포리노페닐 디이소프로필 포스페이트	616.2

12. 세포 배양

모든 세포주를 37℃ 및 5% CO_2에서 10% 우태 혈청 ("FBS") 및 1% 페니실린/스트렙토마이신 (100 IU/mL 페니실린 및 100 μg/mL 스트렙토마이신)이 보강된 RPMI-1640 배지에서 배양했다. 추가의 보충물은 하기 표에서 명시된 바와 같다. ATCC는 미국 종균 협회 (Manassas, 버지니아)이고, DSMZ는 Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (미생물 및 세포 배양물의 독일 콜렉션 (German Collection of Microorganims and Cell Cultures); Braunschweig, 독일)이다. 이들 연구에 전형적으로 사용된 세포주는 하기 표 2에 명시된다.

[표 2]

세포주	조직 공급원	ATCC/DSMZ 번호	배양 배지
BxPC-3	췌장 선암종	CRL-1687 (ATCC)	RPMI-1640
GRANTA-519	고급 B-NHL (외투 세포 림프종의 백혈병성 전환, IV기	ACC 342 (DSMZ)	둘베코 MEM (4.5 g/L 글루코스) + 2 mM L-글루타민
OPM-2	백혈병성 단계 중 다발성 골수종 (IgG 람다)	ACC 50 (DSMZ)	RPMI-1640
Ramos (RA-1)	버킷 림프종	CRL-1596 (ATCC)	RPMI-1640

13. BTK 키나아제 검정: ADP 발생 검정

화합물 억제 활성을 위한 일차 검정은 본원에 기재된 ADP 발생 검정이었다. 시험 화합물을 키나아제 반응 완충제에서 원하는 농도로 희석하고 $(His)_6$ 태그를 갖는 재조합 전장 인간 BTK 키나아제 (81.3 kDa; Invitrogen Corporation, Carlsbad, California)와 함께 간단히 인큐베이션했다. 기재된 바와 같은 검정은 고체, 화이트-벽 플레이트를 사용한 표준 384 웰 포맷에서 사용되는 용적을 기준으로 한다. 차후에 반응은 ATP 및 미엘린 염기성 단백질 (MBP) 기질 (Millipore Corporation, Waltham, Massachusetts)의 부가에 의해 개시되었다. 검정 반응 혼합물 (5 mL 용적)의 조성은 다음과 같았다: 5% v/v DMSO, 60 nM BTK, 1.6 μM ATP, 및 20 μM MBP 기질. 실온에서 60분 동안 인큐베이션 후, 5 ml의 ADP-Glo™ 시약 (Promega Corporation, Madison, Wisconsin)을 각 웰에 부가하고 추가의 40 분 동안 인큐베이션했다. 상기 시약은 키나아제 반응을 중지시키고 소비되지 않은 ATP를 고갈시켰다. 키나아제 검출 시약 (10 mL; Promega Corporation)을 이후 각 웰에 부가했다. 키나아제 검출 시약은 ADP를 ATP로 전환시키고 ATP를 검출하기 위한 루시퍼라아제 및 루시페린을 제공하는 시약을 포함한다. 발광을 EnVision® 마이크로플레이트 판독기 (PerkinElmer) 상에서 측정했다. 각 반응으로부터 발광의 양은

BTK 키나아제 활성과 직접적으로 관련된다. 퍼센트 억제 및 IC_{50} 값은 약물-처리된 웰들에서의 효소 활성을 적절한 대조군과 비교하여 계산되었다.

14. BTK 키나아제 검정: 시간 분해-FRET 검정

화합물의 활성은 본원에 기재된 바와 같은 2차 검정을 사용하여 일상적으로 확인되었다. 2차 검정은 시간 분해-FRET 키나아제 검정이었다. 시험 화합물을 키나아제 반응 완충제에서 원하는 농도로 희석하고 BTK 키나아제 (상기에서 기재된 바와 같음; Invitrogen)와 함께 간단히 인큐베이션한다. 상기 반응은 ATP 및 효소 기질, HTRF® KinEASE™-TK 기질-바이오틴 (Cisbio US, Bedford, Massachusetts)의 부가에 의해 개시된다. 반응물 (10 μl)의 조성은 다음과 같았다: 1% v/v DMSO, 10 nM BTK, 60 μM ATP, 및 1 μM 기질. 실온에서 60분 동안 인큐베이션 후, 효소 반응을 EDTA-함유 버퍼로 중지시키며, 이는 또한 유로퓸-표지된 (Eu^{3+}-크립테이트) 항-포스포티로신 항체 (Cisbio) 및 스트렙타비딘-XL665 (Cisbio)를 함유한다. 유로퓸-표지된 항체는 기질이 인산화되는 경우 스트렙타비딘 접합체를 통해 바이오티닐화된 TK 기질에 결합하는 스트렙타비딘-XL665와 함께 시간-분해 FRET 신호를 생성한다. 실온에서 1시간 인큐베이션 후, 형광을 EnVision 마이크로플레이트 판독기 상에서 320 nm의 여기 및 615 및 665 nm의 이중 방출로 측정했다. 신호는 TR-FRET 비 (665:615)의 측면에서 표시된다.

15. 세포 생존력 검정

세포를 상기에서 기재된 바와 같이 성장시키고, 검정 세포에 대해 새로 수확하고 이후 (상기에서 기재된 바와 같이) 표준 고체 화이트-벽 384-웰 플레이트에서 45 ml의 적절한 배지에 1000 세포/웰의 밀도로 플레이팅했다. 세포를 37℃ 및 5% CO_2에서 밤새 인큐베이션하여 부착시켰다. 시험 화합물을 사용된 세포에 대해 적절한 배지 (3% DMSO 함유)에서 10x 농도로 희석하고, 5 ml의 이들 희석물이 세포를 함유하는 적절한 웰들이었다. 시험 화합물은 전형적으로 3중으로 시험되었다 (즉 주어진 농도의 화합물은 3개의 웰에서 검정되었다). 약물-처리된 세포 및 적절한 대조군을 함유하는 플레이트를 96 시간 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 종료시, 40 ml의 ATP-lite (PerkinElmer, Inc., Waltham, Massachusetts) 시약을 각 웰에 부가하고 발광 신호를 EnVision 마이크로플레이트 판독기 상에서 측정했다.

16. IC_{50} 계산

IC_{50} 값을 GraphPad Prism 5 소프트웨어를 사용하여 결정한다. 데이타를 각 약물 농도에 대한 퍼센트 억제로서 소프트웨어에 X-Y 플롯으로서 입력시켰다. 약물의 농도 값은 로그 변환되었고 비선형회귀를 GraphPad 소프트웨어 내의 "에스자형 용량-반응 (가변 기울기)" 옵션을 사용하여 수행하여 데이타를 모델링하고 IC_{50} 값을 계산했다. 보고된 IC_{50} 값은 50% 억제가 도달되었던 약물의 농도이다.

17. BTK에서 치환된 *N*-(3-(피리미딘-4-일)페닐)아크릴아미드 유사체의 활성

활성 (IC_{50})을 상기 본원에 기재된 BTK 검정, 즉 ADP 발생 검정 및/또는 시간-분해 FRET 검정 중 어느 것에서 결정했고, 데이타는 표 3에서 보여진다. 화합물 번호는 표 1에서 사용된 화합물 번호와 일치한다. 하기 표에서, "ADP 검정"은 키나아제에 의해 ATP의 사용으로부터 야기되는 ADP 생산을 측정하는 검정을 나타내고; "HTRF 검정"은 실시예에서 기재된 시간 분해-FRET 키나아제 검정을 나타내고; 그리고 "n.d."은, IC_{50}이 지시된 검정에서 측정되지 않았다는 것을 의미한다. 주어진 세로행에서 다중 값은 주어진 화합물에 대한 1 초과의 검정의 결과들을 명시한다.

[표 3]

번호	IC_{50} (μM)	
	ADP 검정	HDRF 검정
1	0.004	불검출
2	3.580	불검출

18. 유망한 *생체내* 항종양 효과

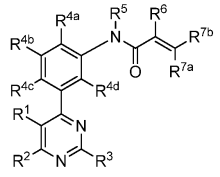
개시된 화합물의 *생체내* 효과의 하기 예는 예언적이다. 일반적으로 BTK 키나아제 억제제를 포함하는, Bcr 경로를 억제하는 제제는 암의 전임상 모델에서 효능을 나타낸다. 이전의 예에 기재된 화합물의 *생체내* 효과가 숙련가에게 알려진 암의 다양한 동물 모델, 예컨대 종양 이종이식 모델에서 보여주는 것으로 기대된다. 이들 모델은

전형적으로 설치류, 가장 흔히 마우스에서 수행되지만, 연구 목표에 편리한 경우 다른 동물 종에서 수행될 수 있다. 본원에 개시된 화합물, 생성물, 및 조성물은 숙련가에게 알려진 암의 다양한 동물 모델, 예컨대 마우스 종양 이종이식 모델에서 *생체내* 효과를 보여지는 것으로 기대된다.

화합물의 *생체내* 효과는 마우스 종양 이종이식 연구에서 평가될 수 있으며, 하나의 가능한 연구 프로토콜이 본원에 기재된다. 간단히, 세포 (100 mL 배양 배지 중 2 내지 5 x 10^6)를 무흉선 nu/nu 누드 마우스 (5 내지 6 주령, 18-22 g)의 오른쪽 뒷 옆구리에 피하로 이식했다. 본 발명의 시험 화합물에 대해, 종양 이종이식 연구에 사용된 전형적인 세포주는 BxPC-3일 것이다. 이들 연구를 위한 다른 적합한 세포주는 GRANTA-519, OPM-2, 및 Ramos (RA-1) 세포이다. 세포를 본원에 기재된 바와 같은 이 프로토콜에 대해 수확 전에 배양한다.

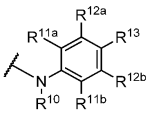
이식 후, 종양을 100 mm^3로 성장시킨 후 동물을 처리 기 (예를 들면 비히클, 양성 대조군 및 다양한 투여 수준의 시험 화합물)로 랜덤화하고; 그룹당 동물의 수는 전형적으로 8-12 마리이다. 연구 1일은 동물이 이들의 제1 용량을 수령한 날에 상응한다. 시험 화합물의 효능은 연구 목표에 의존하는 다양한 길이의 연구에서 결정될 수 있다. 전형적인 연구 기간은 14, 21 및 28일 동안이다. 복용 빈도 (예를 들면 동물이 매일, 격일로, 이틀 간격으로 또는 다른 빈도로 복용되는지)를 시험 화합물의 독성 및 효력에 따라 각 연구에 대해 결정한다. 전형적인 연구 디자인은 주말에 회복을 갖는 시험 화합물로의 매일 복용 (M-F)을 수반할 것이다. 연구 내내, 종양 용적 및 체중을 매주 2회 측정한다. 연구 종료시 동물을 안락사시키고 종양을 수확하고 추가 분석을 위해 냉동시킨다.

예를 들면, 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 화합물:



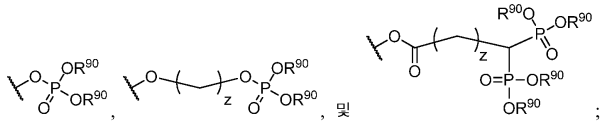
,

여기서 R^1은 할로겐 또는 NR^8Ar^1이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^8은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 Ar^1은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이거나, 또는 Ar^1은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^9, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^9은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^2은 수소이거나; 또는 여기서 R^1 및 R^2는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^3은 하기 식으로 나타낸 구조이고:



,

여기서 R^{10}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{12a}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 R^{12b}은 하이드록실 및 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기로부터 선택되고:

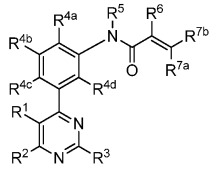


, , 및 ;

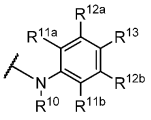
여기서 z는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고; 여기서 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, C1-C8 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 0-3 개의 기로 치환된 5-원 또는 6-원 C3-C6 헤테로사이클이고; 여기서 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{5}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^{6}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체는, 암의 동물 모델에서 항종양 활성 및/또는 증가된 생존과 같은 그와 같은 생체내 효과를 보여주는 것으로 기대된다.

19. 예언적인 약제학적 조성물의 예

이들 실시예를 통해 사용된 "활성 성분"은 하나 또는 그 이상의 개시된 화합물, 또는 개시된 제조 방법의 생성물에 관한 것이다. 예를 들면, 활성 성분은 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 다형체를 포함하는 것으로 이해된다:

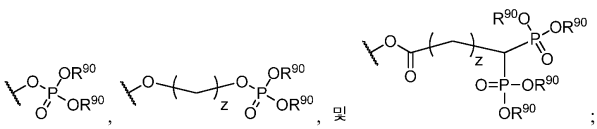


여기서 R^{1}은 할로겐 또는 $NR^{8}Ar^{1}$이거나; 또는 여기서 R^{1} 및 R^{2}는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^{8}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 Ar^{1}은 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^{9}, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 페닐이거나, 또는 Ar^{1}은 할로, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, C1-C6 폴리할로알킬, C1-C6 시아노알킬, SO_2R^{9}, C1-C3 알킬아민, 및 C1-C3 디알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0-3 개의 기로 치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{9}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^{2}은 수소이거나; 또는 여기서 R^{1} 및 R^{2}는 임의로 공유결합되고, 중간 탄소와 함께, 임의로 치환된 융합된 5-원 또는 6-원 C2-C5 헤테로사이클 고리를 포함하고; 여기서 R^{3}은 하기 식으로 나타낸 구조이고:



,

여기서 R^{10}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{12a}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 R^{12b}은 하이드록실 및 하기 식으로 나타낸 구조를 갖는 기로부터 선택되고:



;

여기서 z는 1, 2, 및 3으로부터 선택된 정수이고; 여기서 각 경우의 R^{90}은, 존재할 때, 수소, C1-C8 알킬, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{13}은 할로겐, 시아노, C1-C6 알킬, C1-C6 할로알킬옥시, C1-C6 할로알킬, 및 C1-C6 폴리할로알킬로부터 선택된 0-3 개의 기로 치환된 5-원 또는 6-원 C3-C6 헤테로사이클이고; 여기

서 각각의 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, 및 R^{4d}은 수소, 할로겐, 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 R^{5}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 여기서 R^{6}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 선택되고; 그리고 여기서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}은 수소 및 C1-C6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

본 발명의 제형에 대한 레시피의 전형적인 예는 하기 주어진 바와 같다. 본 발명에 따라 개시된 화합물을 원하는 복용량으로 이용한 다양한 다른 복용 형태 예컨대 충전된 젤라틴 캡슐, 액체 에멀젼/서스펜션, 연고, 좌약 또는 씹을 수 있는 정제 형태가 본원에 적용될 수 있다. 적합한 복용 형태를 제조하기 위한 다양한 종래의 기술은 예언적인 약제학적 조성물, 예컨대 본원 및 표준 참조 텍스트, 예를 들면 영국 및 미국 약전, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) 및 Martindale The Extra Pharmacopoeia (London The Pharmaceutical Press)에 개시된 것들을 제조하는데 사용될 수 있다.

이 참조의 개시내용은 이로써 본원에 참고로 편입된다.

a. 경구 투여용 약제학적 조성물

정제는 하기와 같이 제조될 수 있다:

구성성분	양
활성성분	10 내지 500 mg
락토오스	100 mg
미세결정성 셀룰로오스,	60 mg
마그네슘 스테아레이트	5
전분(예컨대, 감자 전분)	아래 지시된 총 중량을 산출하기 위하여 필요한 양
총(캡슐당)	1000 mg

대안적으로, 정제 당 약 100 mg의 개시된 화합물, 50 mg의 락토오스 (단일수화물), 50 mg의 옥수수 전분 (원상태), 10 mg의 폴리비닐피롤리돈 (PVP 25) (예를 들면 BASF, Ludwigshafen, Germany로부터 입수) 및 2 mg의 마그네슘 스테아레이트를 사용한다. 활성 구성성분, 락토오스 및 전분의 혼합물은 수중 PVP의 5% 용액 (m/m)으로 과립화된다. 건조 후, 상기 과립을 마그네슘 스테아레이트와 5분 동안 혼합한다. 이 혼합물을 관례적 정제 프레스를 사용하여 성형한다 (예를 들면 정제 포맷: 직경 8 mm, 곡률 반경 12 mm). 적용된 성형 강도는 전형적으로 약 15 kN이다.

대안적으로, 개시된 화합물은 경구 사용을 위해 제형화된 서스펜션으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 약 100-5000 mg의 원하는 개시된 화합물, 1000 mg의 에탄올 (96%), 400 mg의 크산탄 검, 및 99 g의 물을 교반하면서 조합한다. 따라서 단회 용량의 약 10-500 mg의 원하는 개시된 화합물이 10 ml의 경구 서스펜션으로 제공될 수 있다.

이들 예에서, 활성 성분은 동일한 양의 본 발명에 따르는 화합물 중 임의의 것으로, 특히 동일한 양의 예시된 화합물 중 임의의 것에 의해 대체될 수 있다. 일부 상황에서, 정제 형태 대신에 캡슐, 예를 들면 충전된 젤라틴 캡슐을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 정제 또는 캡슐의 선택은, 부분적으로, 사용되는 특정한 개시된 화합물의 물리화학 특성에 따라 달라질 것이다.

경구 제제를 제조하기 위한 대안적인 유용한 담체의 예는 락토오스, 수크로오스, 전분, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 결정성 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스, 글리세린, 나트륨 알기네이트, 아라비아검, 등이다. 이들 대안적인 담체는 원하는 용해, 흡수, 및 제조 특성을 위해 필요한 경우 상기 주어진 것들을 대체할 수 있다.

인간 사용을 위해 약제학적 조성물에 사용하기 위한 정제당 개시된 화합물의 양은 적합한 동물 모델, 예를 들면 랫트 및 적어도 하나의 비-설치류 종에서 수득된 독물학적 및 약력학적 데이타 둘 모두로부터 결정되며, 인간 임상시험 데이타를 기준으로 조정된다. 예를 들면, 개시된 화합물이 정제 복용량 단위당 약 10 내지 1000 mg의 수준으로 존재하는 것이 적절할 것이다.

b. 주사제 용도를 위한 약제학적 조성물

비경구 조성물은 하기와 같이 제조될 수 있다:

구성성분	양*
활성성분	10 내지 500 mg
탄산나트륨	560 mg*
수산화나트륨	80 mg*
희석된, 멸균수	아래 지시된 총 중량을 제조하는데 충분히 필요한 양
총(캡슐당)	앰플당 10ml

* 활성 성분, 및 활성 성분의 형태, 예를 들면 활성 성분의 특정한 염 형태의 양의 문맥에서 생리적 pH를 유지하기 위해 필요한 경우 조정되는 양.

대안적으로, 정맥내 주사를 위한 약제학적 조성물이 임의로 최대 약 15% 크레모포어 EL, 및 임의로 최대 15% 에틸 알코올, 및 임의로 최대 2 당량의 약제학적으로 적합한 산 예컨대 시트르산 또는 염산과 함께 사용될 수 있으며, 상기 조성물은 약 100-5000 mg의 개시된 화합물, 15 g 폴리에틸렌글리콜 400 및 250 g 염수 중 물을 포함한다. 그와 같은 주사가능한 조성물의 제제는 하기와 같이 달성될 수 있다: 개시된 화합물 및 폴리에틸렌글리콜 400을 교반하면서 물에 용해시킨다. 용액을 멸균 여과 (공극 크기 0.22 μm)하고 무균 조건 하에서 가열 멸균된 주입 병에 충전한다. 주입 병은 고무 실로 밀봉된다.

추가 예에서, 정맥내 주사를 위한 약제학적 조성물이 임의로 최대 15 중량%의 크레모포어 EL, 및 임의로 최대 15 중량%의 에틸 알코올, 및 임의로 최대 2 당량의 약제학적으로 적합한 산, 예컨대 시트르산 또는 염산과 함께 약 10-500 mg의 개시된 화합물, 표준 염수 용액을 포함하는 조성물과 함께 사용될 수 있다. 제제는 하기와 같이 달성될 수 있다: 원하는 개시된 화합물을 교반하면서 염수 용액에 용해시킨다. 임의로 크레모포어 EL, 에틸 알코올 또는 산을 부가한다. 상기 용액을 멸균 여과 (공극 크기 0.22 μm)하고 무균 조건 하에서 가열 멸균된 주입 병에 충전한다. 주입 병은 고무 실로 밀봉된다.

본 실시예에서, 활성 성분은 동일한 양의 본 발명에 따르는 화합물 중의 임의의 것으로, 특히 동일한 양의 예시된 화합물 중 임의의 것에 의해 대체될 수 있다.

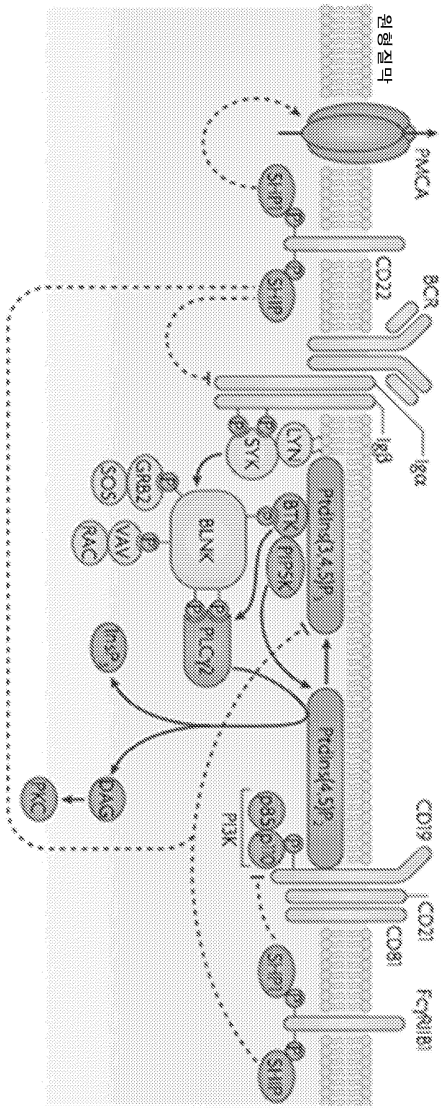
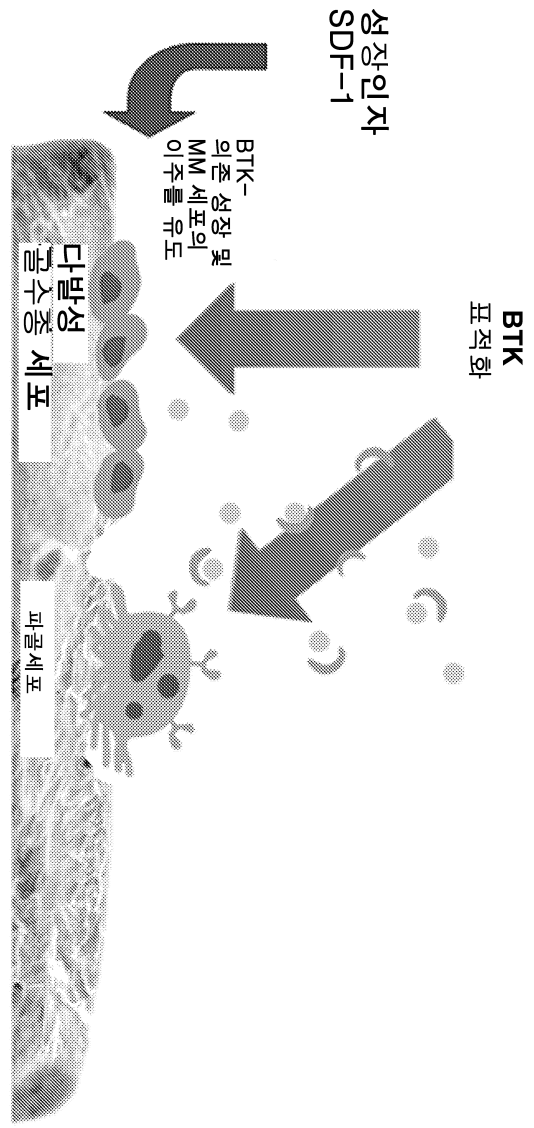
인간 사용을 위해 약제학적 조성물에 사용하기 위한 앰플당 개시된 화합물의 양은 적합한 동물 모델, 예를 들면 랫트 및 적어도 하나의 비-설치류 종에서 수득된 독물학적 및 약력학적 데이타 둘 모두로부터 결정되며, 인간 임상시험 데이타를 기준으로 조정된다. 예를 들면, 개시된 화합물이 정제 복용량 단위당 약 10 내지 1000 mg의 수준으로 존재하는 것이 적절할 것이다.

비경구 제제에 적합한 담체는, 예를 들면, 물, 생리적 염수 용액, 등이며, 이것은 가용화제 또는 pH 조정제로서의 역할을 하는 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 나트륨 카보네이트, 나트륨 하이드록사이드 등과 함께 사용될 수 있다. 비경구 제제는 바람직하게는 복용량 단위당 50 내지 1000 mg의 개시된 화합물을 함유한다.

다양한 변형 및 변화가 본 발명의 범위 또는 정신을 벗어나지 않으면서 본 발명에 이루어질 수 있음이 당해분야의 숙련가에게 분명할 것이다. 본 발명의 다른 구현예는 본원에 개시된 본 발명의 명세서 및 실시를 고려하여 당해분야의 숙련가에게 분명할 것이다. 명세서 및 실시예는 단지 예시적인 것으로 간주되며 본 발명의 실제 범위 및 정신은 하기 청구항들에 의해 명시되는 것으로 의도된다.

도면

도면1


원형질막
PMCA
CD22
BCR
Igβ
Igα
LYN
SYK
GRB2
SOS
BLNK
VAV
GTP
PLCγ2
PtdIns(3,4,5)P3
PI3K
PtdIns(4,5)P2
PIP3
PIP2
PI3K
CD19
CD21
CD81
FcγRIIB
SHIP

도면2