



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년12월07일
(11) 등록번호 10-1805754
(24) 등록일자 2017년11월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/09 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01) C07D 491/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7015933
(22) 출원일자(국제) 2009년12월08일
심사청구일자 2014년11월11일
(85) 번역문제출일자 2011년07월08일
(65) 공개번호 10-2011-0114565
(43) 공개일자 2011년10월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/067197
(87) 국제공개번호 WO 2010/077680
국제공개일자 2010년07월08일
(30) 우선권주장
61/120,827 2008년12월08일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20080161292 A1
KR1020030095729 A

(73) 특허권자
먼디파머 인터내셔널 코포레이션 리미티드
버뮤다 해밀턴 에이치엠제이엑스 팔-라-빌 로드
14 먼디파머 하우스
(72) 발명자
우 제이 지에-창
미국 캘리포니아주 94538 프리몬트 노스포트 루프
이스트 45535 2층
왕 링
미국 캘리포니아주 94538 프리몬트 노스포트 루프
이스트 45535 2층
(74) 대리인
특허법인태평양

전체 청구항 수 : 총 31 항

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 단백질 수용체 티로신 키나아제 억제제의 조성물

(57) 요약

본 발명은 수용체 티로신 키나아제 패밀리를 억제하거나 길항작용을 할 수 있는 합성 치환된 헤테로시클릭 화합물 및 이를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 화합물을 통증, 암, 재협착, 동맥경화증, 건선, 혈전증, 수초형성부전 또는 탈수초화와 연관된 질병, 장애 또는 손상, 또는 NGF 수용체인 TrkA의 비정상적인 활성화와 연관된 질병 또는 장애에 사용하는 용도에 관한 것이다.

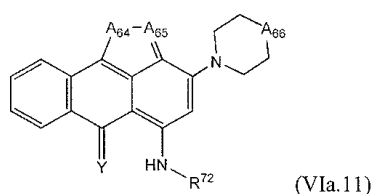
명세서

청구범위

청구항 1

유효량의 구조식 (VIa.11)을 갖는 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물; 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 비히클을 함유하며, 환자에서 불규칙한 TrkA 활성화와 관련된 질병, 장애, 증상 또는 증세를 치료하기 위한 약학적 조성물로서,

상기 질병, 장애, 증상 또는 증세는 급성 통증, 만성 통증, 염증성 통증, 신경병증성 통증, 강직성 (tonic) 통증, 지속성 통증, 수술후 통증, 화학-유도 통증, 화학요법-유도 통증, 암-통증, 약물-유도 통증, 뼈 통증, 알코올-유도 통각과민과 관련된 통증, 전신 통증 질병, 불안, 골격근 연축 (skeletal muscle spasm), 경련성 발작, 간질, 재협착, 죽상경화증, 건선, 혈전증, 화상, 외상후 스트레스 장애, 심장 장애, 흡연, 염증 및 면역-매개 장애, 암, 수초형성부진 또는 탈수초화와 관련된 질병, 장애 또는 손상 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학적 조성물:



상기 식에서,

A₆₄는 O이고;

A₆₅는 N이며;

A₆₆는 NR⁷³이고;

Y는 O이며;

R⁷²는 페닐, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -SO₂NHAc 및 -C(CF₃)₂OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나의 치환체로 치환된 페닐, 또는 푸라닐(C₁₋₃)알킬이고; 및

R⁷³은 C₃-C₇ 시클로알킬이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 구조식 (VIa.11)의 화합물은 다음의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학적 조성물:

ID IUPAC Name

701 4-([3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일]아미노)벤조산,

703 3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-5-[(푸란-2-일메틸)아미노]-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온,

1021 메틸 4-([3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일]아미노)벤조에이트,

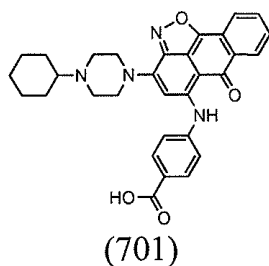
1041 N-[(4-([3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일]아미노)페닐)설폰일]아세트아미드, 및

1043 3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-5-[[4-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-히드록시프로판-2-일)페닐]아미노]-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온.

청구항 3

청구항 2에 있어서,

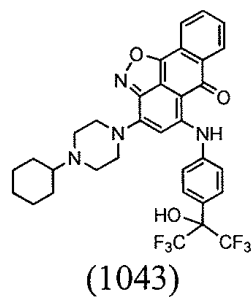
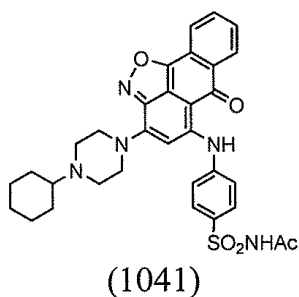
상기 구조식 (VIa.11)의 화합물은



, 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염인 약학적 조성물.

청구항 4

청구항 2에 있어서,



상기 구조식 (VIa.11)의 화합물은

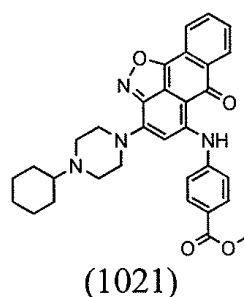
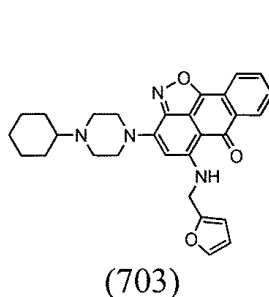
및

로 이루어진 군으로

부터 선택되는 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염인 약학적 조성물.

청구항 5

청구항 2에 있어서,



상기 구조식 (VIa.11)의 화합물은

및

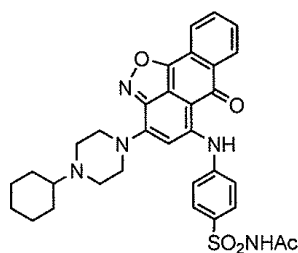
로 이루어진 군으로부터

부터 선택되는 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염인 약학적 조성물.

청구항 6

청구항 2에 있어서,

상기 구조식 (VIa.11)의 화합물은



(1041)

, 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염인 약학적 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서,

상기 조성물은 경구 단위 투약 형태 (dosage form), 정맥내 단위 투약 형태, 비강내 단위 투약 형태, 좌약 단위 투약 형태, 진피내 단위 투약 형태, 근육내 단위 투약 형태, 복강내 단위 투약 형태, 피하 단위 투약 형태, 경막외 단위 투약 형태, 허밀 단위 투약 형태, 또는 대뇌내 단위 투약 형태인 약학적 조성물.

청구항 8

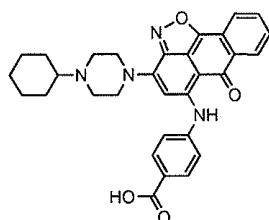
청구항 7에 있어서,

상기 조성물은 경구 단위 투약 형태이고, 이를 필요로 하는 환자에게 체중 1 킬로그램 당 0.001 내지 200 mg의 화합물의 투여용으로 적합하며, 상기 환자는 포유동물인 약학적 조성물.

청구항 9

청구항 8에 있어서,

상기 조성물은 경구 단위 투약 형태이고, 상기 구조식 (VIa.11)의 화합물은



(701)

, 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염인 약학적 조성물.

청구항 10

청구항 8에 있어서,

상기 환자는 인간인 약학적 조성물.

청구항 11

청구항 1에 있어서,

정제, 알약, 펠릿, 캡슐, 분말, 로젠지 (lozenge), 과립, 용액, 현탁물, 에멀전, 시럽, 엘릭시르 (elixir), 서방 제형, 에어로졸 및 스프레이로 이루어진 군으로부터 선택되는 형태인 약학적 조성물.

청구항 12

청구항 11에 있어서,

정제 또는 캡슐로 이루어진 군으로부터 선택되는 경구 단위 투약 형태인 약학적 조성물.

청구항 13

청구항 11에 있어서,

경구용 액체물을 포함하는 경구 단위 투약 형태인 약학적 조성물.

청구항 14

청구항 7에 있어서,

상기 조성물은 경구 단위 투약 형태이고, 감미제, 착향제, 발색제, 보존제, 시간 지연 또는 분해 지연 물질, 표준 경구용 비히클, 적합한 담체, 부형제 및 희석제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 선택적인 제제를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 15

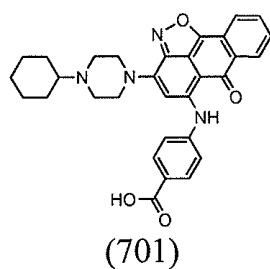
청구항 7에 있어서,

상기 조성물은 정맥내 단위 투약 형태이고, 상기 정맥내 단위 투약 형태는 체중 1 킬로그램 당 0.01 내지 100 mg의 화합물의 투여용으로 적합한 약학적 조성물.

청구항 16

청구항 15에 있어서,

상기 조성물은 정맥내 단위 투약 형태이고, 상기 구조식 (VIa.11)의 화합물은



, 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염인 약학적 조성물.

청구항 17

청구항 15에 있어서,

상기 투약 형태는 수용액의 형태인 약학적 조성물.

청구항 18

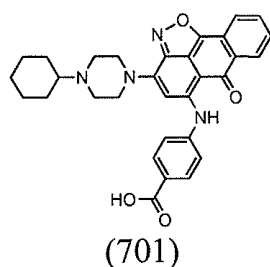
청구항 7에 있어서,

상기 조성물은 비강내 단위 투약 형태이고, 상기 비강내 단위 투약 형태는 체중 1 킬로그램 당 0.01 내지 1 mg의 화합물의 투여용으로 적합한 약학적 조성물.

청구항 19

청구항 18에 있어서,

상기 조성물은 비강내 단위 투약 형태이고, 상기 구조식 (VIa.11)의 화합물은



, 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염인 약학적 조성물.

청구항 20

청구항 19에 있어서,

상기 투약 형태는 수용액의 형태인 약학적 조성물.

청구항 21

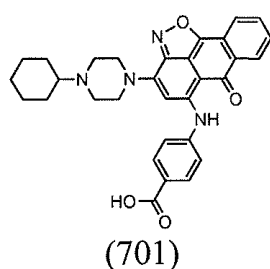
청구항 7에 있어서,

상기 조성물은 좌약 단위 투약 형태이고, 상기 좌약 단위 투약 형태는 체중 1 킬로그램 당 0.01 내지 50 mg의 화합물의 투여용으로 적합하며, 0.5 내지 10 중량% 범위의 활성 성분을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 22

청구항 21에 있어서,

상기 조성물은 좌약 단위 투약 형태이고, 상기 구조식 (VIa.11)의 화합물은



, 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염인 약학적 조성물.

청구항 23

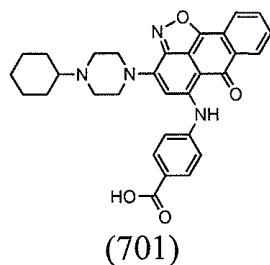
청구항 7에 있어서,

상기 조성물은 진피내 단위 투약 형태, 근육내 단위 투약 형태, 복강내 단위 투약 형태, 피하 단위 투약 형태, 경막외 단위 투약 형태, 허밀 단위 투약 형태, 또는 대뇌내 단위 투약 형태이고, 상기 진피내, 근육내, 복강내, 피하, 경막외, 허밀, 또는 대뇌내 단위 투약 형태는 체중 1 킬로그램 당 0.001 내지 200 mg의 화합물의 투여용으로 적합한 약학적 조성물.

청구항 24

청구항 23에 있어서,

상기 조성물은 진피내, 근육내, 복강내, 피하, 경막외, 허밀, 또는 대뇌내 단위 투약 형태이고, 상기 구조식 (VIa.11)의 화합물은



, 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염인 약학적 조성물.

청구항 25

청구항 1에 있어서,

경구 투여, 또는 주사, 또는 데포 제제의 이식 또는 경피 패치로 투입되는 약학적 조성물.

청구항 26

청구항 1 내지 청구항 25 중 어느 한 항에 있어서,

단백질 키나아제의 억제제 (PKA), cAMP 신호의 억제제, 비스테로이드성 항염증 약물, 프로스타글라딘 합성 억제제, 국부 마취제, 경련 방지제, 항울제, 오피오이드 수용체 작용제, 신경 이완제, GABA_A 수용체의 작용제, 진통제 또는 TrkA 길항제와는 상이한 메커니즘에 의해 작용하는 함암제, 벤조디아제핀, 바르비투르산염, 신경 스테로이드 및 흡입 마취제, 마취제, 항암 약물, mGluR5 수용체의 조절제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 활성제를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

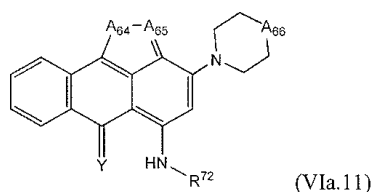
청구항 27

청구항 1 내지 청구항 25 중 어느 한 항에 있어서,

상기 질병, 장애, 증상 또는 증세는 작열통, 당뇨병, 콜라겐 혈관 질환, 삼차 신경통, 척수 손상, 두뇌 줄기 손상, 시상 통증 증후군, 복합부위 통증 증후군 타입 I/반사성 교감신경 위축증, 파브리 증후군, 소섬유 신경병증, 암, 암 화학 요법, 만성 알코올 중독, 스트로크, 농양, 탈수초성 질환, 바이러스 감염, 항바이러스 요법, AIDS, AIDS 요법, 화상, 일광화상, 관절염, 대장염, 심장염, 피부염, 근염, 신경염, 점막염, 요도염, 방광염, 위염, 폐렴 및 콜라겐 혈관 질환, 외상, 외과수술, 절단, 독소, 부적응적 물질 사용, 물질 의존, 알코올 사용 또는 남용, 물질 사용 또는 남용, 약물 사용 또는 남용, 약물-관련 효과, 전이, 섬유 근통, 과민성 대장 증후군 및 측두 하악 장애, 염증, 면역 이상증, 이들의 조합에 기인하거나 관련된 약학적 조성물.

청구항 28

구조식 (VIa.11)을 갖는 화합물, 또는 그의 염, 또는 용매화물:



상기 식에서,

A₆₄는 O이고;

A₆₅는 N이며;

A₆₆은 NR⁷³이고;

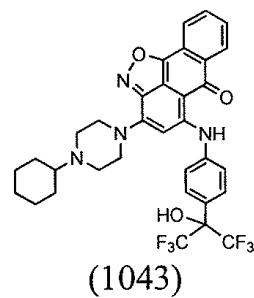
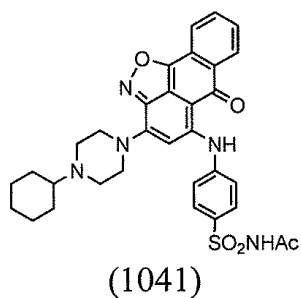
Y는 O이며;

R⁷²는 페닐, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -SO₂NHAc 및 -C(CF₃)₂OH로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나의 치환체로 치환된 페닐, 또는 푸라닐(C₁₋₃)알킬이고; 및

R⁷³은 C₃-C₇ 시클로알킬이다.

청구항 29

청구항 28에 있어서,



상기 구조식 (VIa.11)의 화합물은

또는

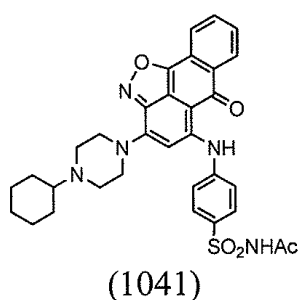
인 화합물, 또는

약학적으로 허용 가능한 그의 염인 화합물.

청구항 30

청구항 29에 있어서,

상기 구조식 (VIa.11)의 화합물은



, 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염인 화합물.

청구항 31

청구항 1 내지 청구항 25 중 어느 한 항의 약학적 조성물 또는 청구항 28 내지 청구항 30 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2008년 12월 8일자로 출원되고, 발명의 명칭이 "단백질 수용체 티로신 키나아제 억제제의 조성물"이며, 모든 목적을 위하여 그 내용의 전체가 참조로서 본 발명에 포함되어 있는 미국 가출원 제61/120,827호에 대한 우선권을 주장한다.

[0002] 본 발명은 수용체 티로신 키나아제 패밀리에 트로포미오신 연관성 키나아제 (Tropomyosin Related Kinase, Trk), 특히 신경 성장 인자 (NGF) 수용체인 TrkA를 억제하거나 길항작용을 할 수 있는 합성 치환된 헤테로시클릭 화합물 및 이를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 화합물을 통증, 암, 재협착, 죽상경화증 (atherosclerosis), 건선, 혈전증, 수초형성부전 (dysmyelination) 또는 탈수초화 (demyelination)와 연관된 질병 (disease), 장애 (disorder) 또는 손상 (injury), 또는 NGF 수용체인 TrkA의 비정상적인 활성화와 연관된 질병 또는 장애에 사용하는 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] Trk 패밀리에 단백질은 TrkA, TrkB 및 TrkC의 3가지 패밀리에 속하는 수용체 티로신 키나아제이다. 이들은 그 원형 (prototype) 멤버가 신경 성장 인자 (NGF), 뇌 유래의 신경영양 인자 (BDNF) 및 뉴로트로핀 3-5 (NT 3-5)인 뉴로트로핀 패밀리에 리간드에 높은 친화도로 결합하고, 이들에 의해 유도되는 신호 전달을 매개한다. 아울러, 낮은 친화도로 모든 뉴로트로핀 (NT)에 결합하고 뉴로트로핀의 신호를 조절하는 효소 활성이 결합된 공동-수용체 (co-receptor)인 p75가 동정되었다. 중추 및 말초 신경계의 발생 과정에서의 Trk 및 그 리간드의 핵심적인 역할은 마우스에서의 유전자 파괴 연구를 통해 확립되었다. 특히, TrkA-NGF 상호작용은 통증 신호를 매개하는데 관여하는 특정 말초 신경 개체군 (population)의 생존에 필요한 것으로 나타났다. TrkA의 발현

증가는 또한 체장암의 경우에 통증 레벨의 증가와 연관이 있는 것으로 나타났다 (Zhu, et al., Journal of Clinical Oncology, 17:2419-2428 (1999)). NGF 및 TrkA의 발현 증가는 또한 인간의 골관절염 연골세포에서도 관찰되었다 (Iannone et al., Rheumatology 41:1413-1418 (2002)).

[0004] TrkA (트로포미오신-수용체 키나아제 A)는 세포외, 막투과 및 세포질내 키나아제 도메인을 함유하는 세포 표면의 수용체 키나아제이다. 뉴로트로핀이 결합하면 상기 수용체의 올리고머화, 상기 키나아제 도메인 내의 티로신 잔기의 인산화 및 Ras/MAPK 캐스케이드 (cascade), PI3K/AKT 및 IP3-의존성 Ca^{2+} 방출을 포함하는 세포내 신호 경로의 활성이 촉발된다. 티로신 키나아제 활성은 이러한 클래스의 수용체를 통한 신호 전달에 절대적으로 필요하다. NGF 수용체는 또한 신경계 이외의 다양한 세포 타입에서 발견되어 왔다. 예를 들면, TrkA는 또한 인간 단핵구, T- 및 B-림프구 및 비만세포에서도 발견되었다.

[0005] 항-TrkA 항체 또는 항-NGF 항체의 몇 가지 예가 본 기술분야에 알려져 있다. 예를 들면, PCT 공개공보 W02006/131952, W02005/061540 및 EP 1181318은 염증 및 신경병증성 통증 (neuropathic pain)의 생체내 동물 모델에서 효과적인 진통제로서의 항-TrkA 항체의 용도에 대해 개시하고 있다. PCT 공개공보 W001/78698, W02004/058184 및 W02005/019266은 통증을 예방 또는 치료하기 위한 NGF 길항제 (antagonist)의 용도에 대해 개시하고 있다. PCT 공개공보 W02004/096122는 항-NGF 항체와 오피오이드 (opioid) 진통제를 동시투여함으로써 통증을 치료 또는 예방하는 방법에 대해 개시하고 있다. PCT 공개공보 W02006/137106은 항-TrkA 항체와 오피오이드 진통제를 동시투여함으로써 통증을 치료 또는 예방하는 방법에 대해 개시하고 있다. 아울러, 항-NGF 항체를 이용함으로써 전립선암 전이에 의해 초래된 뼈 통증의 고도한 (profound) 또는 현저히 약화된 감소가 달성되었다 (Sevik, MA, et al, Pain 115:128-141 (2005)).

[0006] 그러나, 항체 이외에는 TrkA 억제제가 거의 알려져 있지 않으며, (있더라도) 높은 TrkA 키나아제 선택성을 보여주는 경우는 거의 없다 (스토로스포르인 유래의 TrkA 억제제인 CEP-751 및 CEP-701 포함). 특히 통증을 치료 또는 예방하기 위하여 합성 유기 분자 또는 화합물을 직접적인 TrkA 또는 NGF 억제제 또는 길항제로서 사용한 경우는 (있더라도) 본 기술분야에 거의 알려져 있지 않다. 이것은 비록 TrkA 수용체와 복합체를 형성한 NGF의 결정 구조가 결정되어 있기는 하지만 (Nature 401:184-188 (1996) & 254:411 (1991)), 주로 강력하고 특별히 선별적인 항-TrkA 또는 항-NGF 유기 소분자를 동정하는 것이 어렵다는 사실 때문일 수 있다.

[0007] 효과적인 TrkA 억제제의 치료학적 영향은 통증의 치료를 훨씬 넘어설 수 있다. 또한, 어떤 암에서는 상기 수용체 및 그 신호 경로가 파괴된다는 것이 문서화되어 있다. Trk의 티로신 키나아제 활성은 세포 증식 장치의 비조절된 활성을 촉진하는 것으로 여겨진다. TrkA, TrkB 또는 TrkC 키나아제의 억제제는 개별적으로 또는 조합하여 뇌암, 흑색종, 다발성 골수종, 편평상피세포, 방광, 위, 췌장, 유방, 머리, 목, 식도, 전립선, 결장직장, 폐, 신장, 난소, 부인과의 암, 갑상선암 및 특정 타입의 혈액학적 암과 같은 대부분의 보통 암들의 일부에 대해 유용성을 갖는 것으로 여겨진다. Flt-3 및 TrkA를 포함하는 몇 가지 티로신 키나아제의 인돌로카바졸 억제제인 레스토르티니브 (lestaurtinib)(CEP-701, Cephalon) 및 범용 (pan) Trk 억제제인 CEP-751은 급성 골수성 백혈병 (AML), 췌장암 및 다발성 골수종 (MM) 및/또는 전립선암을 치료하기 위한 임상시험 2상에 들어갔다.

[0008] 인간 췌장 암종 및 췌장관 선암종의 발생 및 진행, 급성 골수성 백혈병 (AML), 갑상선암 및 유방암에서의 Trk의 염색체 재배열의 활성 및 결장 종양에서 지속적으로 활성인 것으로 예측되는 수용체의 점 돌연변이와 연관되는 NGF 및 TrkA 수용체 키나아제의 비정상적 발현에 대한 보고는 특히 주목할 만하다. 이러한 활성 메카니즘 이외에, 증가된 Trk 수용체 및 리간드는 또한 다발성 골수종, 흑색종, 신경아세포종, 난소 및 췌장 암종을 포함하는 다양한 종양 타입에서 보고되었다. 상기 뉴로트로핀 및 대응하는 Trk 수용체의 아형 (subtype)은 증가된 종양의 침범 및 키모택시스 (chemotaxis), 아포토시스의 활성, 클론형 성장의 촉진 및 변형된 세포 형태를 포함하는 악성 세포에 대한 다양한 다면발현 반응 (pleiotropic response)을 발휘하는 것으로 나타났다. 이러한 효과는 전립선, 유방, 갑상선, 결장에서의 암종, 악성 흑색종, 폐 암종, 교모세포종, 췌장 칼시노이드 (calcinoid) 및 매우 다양한 소아과 및 율름 종양, 신경아세포종 및 수모세포종을 포함하는 신경외배엽-유래의 종양에서 관찰되었다. 뉴로트로핀 및 그 수용체 아형은 상기 암에서 암종 세포 및 주변의 실질성 (parenchymal) 또는 기질성 (stromal) 조직을 포함하는 자가분비 (autocrine) 또는 주변분비 (paracrine) 메카니즘을 통해 연관된다. 전체적으로, 복수의 종양 타입에서의 Trk 신호의 암유전자 특성은 Trk 수용체 신호를 조절하는 것이 상이한 암에서 잠재적으로 매력적인 치료학적 개입점이 되도록 한다.

[0009] TrkA의 억제와 연관된 치료학적 전망과 강력하고 선별적인 억제제의 상대적인 부재로 인하여, 강력하고 특별히 이소폼 (isoform)의 선별적인 TrkA 억제제, 특히 TrkA 활성과 연관된 질병 또는 장애를 잠재적으로 치료 또는 예방하기 위한 경구용으로 활성인 합성 소분자를 발견하는 것이 매우 필요하다.

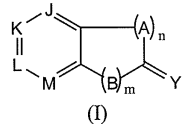
발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 목적은 통증, 암, 재협착, 동맥경화증, 건선, 혈전증 또는 수초형성부전 또는 탈수초화와 연관된 질병, 장애 또는 손상을 포함하는 TrkA의 억제와 연관된 질병을 치료 및/또는 예방하기 위한 약물을 제조하기 위한 NGF 수용체 TrkA 억제제 및/또는 길항제로서 합성 소분자를 사용하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 한 양상에서, 본 발명은 구조식 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체 (physiologically functional derivative)를 제공한다:



- [0012]
- [0013] 상기 식에서,
- [0014] n은 1, 2 또는 3이고;
- [0015] m은 0, 1 또는 2이며;
- [0016] A는 C, N, O, S, NR^1 , $\text{C}=\text{CR}^1$ (E 및 Z 이성질체), $\text{C}=\text{NR}^1$ (E 및 Z 이성질체), $\text{C}(\text{R}^1\text{R}^2)$, $\text{CR}^1=\text{CR}^2-\text{CR}^1\text{R}^2$ (E 및 Z 이성질체), 또는 $\text{CR}^1=\text{CR}^2-\text{NR}^1$ (E 및 Z 이성질체)이고;
- [0017] n이 2 또는 3일 때, 임의의 인접하는 2개의 A는 다른 원자와 결합하여, 각각의 고리가 선택적으로 치환된 하나 또는 2개의 고리를 형성하며;
- [0018] B는 C, N, O, S, NR^3 , 또는 $\text{C}(\text{R}^3\text{R}^4)$ 이고;
- [0019] J, K, L 및 M은 독립적으로 N 또는 CR^5 이며;
- [0020] Y는 O, S, NR^6 , 또는 $\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)$ 이고;
- [0021] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 할로젠, 아실, 치환된 아실, 알콕시카보닐, 치환된 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 치환된 아릴옥시카보닐, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬이며;
- [0022] R^8 및 R^9 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬 또는 치환된 헤테로알킬이고; 또는 R^8 및 R^9 가 모두 수소가 아니면 R^8 및 R^9 은 그들이 부착된 질소 원자와 결합하여 4-, 5-, 6- 또는 7-원자 (membered) 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다.
- [0023] 다른 양상에서, 본 발명은 전술한 하나 이상의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체, 및 약학적으로 허용 가능한 비히클 (vehicle)을 함유하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0024] 또 다른 양상에서, 본 발명은 치료적 유효량의 전술한 화합물, 또는 그들의 염, 용매화물, 또는 생리 기능성 유도체를 이용하여, 통증, 암, 재협착, 죽상경화증, 건선, 혈전증, 수초형성부전 또는 탈수초화와 관련된 질병, 장애 또는 손상의 치료 및/또는 예방을 위해 NGF 수용체 TrkA를 선택적으로 억제하거나 길항작용을 하는 방법을 제공한다.
- [0025] 또 다른 양상에서, 본 발명은 (a) 치료적 유효량의 전술한 화합물, 또는 그들의 염, 용매화물, 또는 생리 기능성 유도체, 및 (b) 오피오이드 진통제 또는 TrkA 길항제와는 상이한 메커니즘에 의해 작용하는 적어도 하나의 진통제를 조합하여 통증, 암, 재협착, 죽상경화증, 건선, 혈전증, 수초형성부전 또는 탈수초화와 관련된 질병,

장애 또는 손상의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0026] 본 발명은 TrK 패밀리 단백질 키나아제, 특히 NGF 수용체인 TrKA 멤버의 억제제 및/또는 길항제로서 작용하는 신규한 합성 소분자에 관한 것이다.
- [0027] 5.1 정의
- [0028] 청구항 및 상세한 설명에 사용된 용어는 별도로 명시하지 않는 한 하기에 설명한 바와 같이 정의된다.
- [0029] '본 발명의 한 화합물 (a compound)', '본 발명의 화합물 (the compound)', '본 발명의 화합물들 (compounds)' 또는 '본 화합물들 (the present compounds)'이란 용어는 본 발명에 개시된 구조식 및/또는 임의의 아속 식 (subgeneric formula)으로 망라되는 하나 이상의 화합물을 의미하고, 그 구조가 본 명세서 개시되어 있는 이들 일반식 내에서 임의의 구체적인 화합물을 포함한다. 발명의 화합물들은 하나 이상의 키랄 센터 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있으며, 따라서 이중-결합 이성질체 (즉, 기하 이성질체)와 같은 입체 이성질체, 라세미 혼합물, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서 본 발명에 묘사된 화학 구조는 입체 이성질체적으로 순수한 형태 (stereoisomerically pure form) (예컨대 기하 이성질체적으로 순수한, 거울상 이성질체적으로 순수한 또는 부분입체 이성질체적으로 순수한) 및 거울상 이성질체 및 입체 이성질체 혼합물을 포함하는 도시된 화합물의 모든 가능한 거울상 이성질체 및 입체 이성질체를 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 몇몇의 호변체 (tautomeric) 형태로 존재할 수 있다. 따라서 본 발명에 묘사된 화학 구조는 도시된 화합물의 모든 가능한 호변체 형태를 포함한다. 화합물들은 또한 하나 이상의 원자가 자연계에서 통상 발견되는 원자 질량과 상이한 원자 질량을 가지는 동위원소 표지 화합물을 포함한다. 화합물들에 포함될 수 있는 동위 원소의 예는 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O 등을 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아니다. 화합물들은 수화된 형태를 포함하여, 용매화된 형태뿐만 아니라, 용해되지 않은 형태 및 N-옥사이드로서 존재할 수 있다. 일반적으로, 염, 수화, 용매화 및 N-옥사이드 형태는 본 발명의 범위 내에 존재한다. 본 발명의 특정 화합물은 다중 결정 형태 또는 비정질 형태로 존재한다. 일반적으로, 모든 물리적인 형태는 본 발명에 의해 생각되는 용도에 상응하며, 본 발명의 범위 내에 존재하도록 의도된다.
- [0030] 본 명세서에 사용된 "생리 기능성 유도체"란 용어는 본 발명의 화합물의 임의의 생리적으로 허용되는 (tolerated) 유도체, 예를 들면 에스테르 또는 프로드러그 (prodrug)를 의미하며, 그들은 포유동물, 예를 들면 인간에 투여될 때 직접적으로 또는 간접적으로 식 (Ia), (Ic), (Ii), (II)의 화합물로 또는 그들의 활성 대사산물로 변형된다. 생리 기능성 유도체는 본 발명의 화합물의 프로드러그를 포함한다. 프로드러그의 예는 H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61에 기재되어 있다. 이러한 프로드러그는 생체 내에서 본 발명의 화합물로 대사변화될 수 있다. 이들 프로드러그는 그들 자신이 활성화되거나 되지 않을 수 있다.
- [0031] 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "알킬"은 모체 (parent) 알칸, 알켄 또는 알킨의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유래되는 포화 또는 불포화된, 분지형 (branched), 직쇄 또는 시클릭 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. "알킬"이란 용어는 특히 임의의 정도 또는 수준의 포화를 가지는 기, 즉 오로지 탄소-탄소 단일결합을 가지는 기, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가지는 기, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가지는 기 및 탄소-탄소 단일, 이중, 삼중 결합의 혼합을 가지는 기를 포함하도록 의도된다. 특정 수준의 포화가 의도되는 곳에서, "알카닐 (alkanyl)", "알케닐 (alkenyl)" 및 "알키닐 (alkynyl)" 표현이 사용된다. 어떤 구현예에서, 알킬기는 1 내지 20개의 탄소 원자 ($\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 알킬)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자 ($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)를 포함한다. 전형적인 알킬기는 한정되는 것은 아니나, 메틸; 에틸 (ethanyl), 에테닐 (ethenyl), 에티닐 (ethynyl)과 같은 에틸; 프로판-1-일, 프로판-2-일, 시클로프로판-1-일, 프로프-1-엔-1-일 (prop-1-en-1-yl), 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일(알릴), 시클로프로프-1-엔-1-일과 같은 프로필; 시클로프로프-2-엔-1-일, 프로프-1-인(yn)-1-일, 프로프-2-인-1-일 등; 부탄-1-일, 부탄-2-일, 2-메틸-프로판-1-일, 2-메틸-프로판-2-일, 시클로부탄-1-일, 부트-1-엔-1-일, 부트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-2-일, 부타-1,3-디엔-1-일, 부타-1,3-디엔-2-일, 시클로부트-1-엔-1-일, 시클로부트-1-엔-3-일, 시클로부타-1,3-디엔-1-일, 부트-1-인-1-일, 부트-1-인-3-일, 부트-3-인-1-일과 같은 부틸 등을 포함한다.

- [0032] 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "알카닐 (Alkanyl)"은 모체 알칸의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유래되는 포화된 분지형, 직쇄 또는 시클릭 알킬 라디칼을 의미한다. 전형적인 알카닐기는 한정되는 것은 아니나, 메타닐; 에타닐; 프로판-1-일, 프로판-2-일 (이소프로필), 시클로프로판-1-일 등의 프로파닐; 부탄-1-일, 부탄-2일 (sec-부틸), 2-메틸-프로판-1-일 (이소부틸), 2-메틸-프로판-2-일 (t-부틸), 시클로부탄-1-일 등의 부타닐; 등을 포함한다.
- [0033] 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "알케닐 (Alkenyl)"은 모체 알켄의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유래되는 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 가지는 불포화된 분지형, 직쇄 또는 시클릭 알킬 라디칼을 의미한다. 상기 기는 이중 결합에 대해 시스 또는 트랜스 배치로 있을 수 있다. 전형적인 알케닐 기는 한정되는 것은 아니나, 에테닐; 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일 (알릴), 프로프-2-엔-2-일, 시클로프로프-1-엔-1-일과 같은 프로페닐; 시클로프로프-2-엔-1-일; 부트-1-엔-1-일, 부트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-2-일, 부타-1,3-디엔-1-일, 부타-1,3-디엔-2-일, 시클로부트-1-엔-1-일, 시클로부트-1-엔-3-일, 시클로부타-1,3-디엔-1-일 등과 같은 부테닐; 등을 포함한다.
- [0034] 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "알키닐 (Alkynyl)"은 모체 알킨의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유래되는 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 가지는 불포화된 분지형, 직쇄 또는 시클릭 알킬 라디칼을 의미한다. 전형적인 알키닐 기는 한정되는 것은 아니나, 에티닐; 프로프-1-인-1-일, 프로프-2-인-1-일 등과 같은 프로피닐; 부트-1-인-1-일, 부트-1-인-3-일, 부트-3-인-1-일 등과 같은 부티닐 등을 포함한다.
- [0035] 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "알킬디일 (Alkyldiyl)"은 모체 알칸, 알켄, 또는 알킨으로부터 각기 다른 두 개의 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유래되는 포화 또는 불포화된 분지형, 직쇄 또는 시클릭 2가 탄화수소 기를 의미한다. 두 개의 1가 라디칼 센터 또는 2가 라디칼 센터의 각 원자는 동일하거나 상이한 원자들과 결합을 형성할 수 있다. 전형적인 알킬디일 기는 한정되는 것은 아니나, 메탄디일; 에탄-1,1-디일, 에탄-1,2-디일, 에텐-1,1-디일, 에텐-1,2-디일과 같은 에틸디일; 프로판-1,1-디일, 프로판-1,2-디일, 프로판-2,2-디일, 프로판-1,3-디일, 시클로프로판-1,1-디일, 시클로프로판-1,2-디일, 프로프-1-엔-1,1-디일, 프로프-1-엔-1,2-디일, 프로프-2-엔-1,2-디일, 프로프-1-엔-1,3-디일, 시클로프로프-1-엔-1,2-디일, 시클로프로프-2-엔-1,2-디일, 시클로프로프-2-엔-1,1-디일, 프로프-1-인-1,3-디일 등과 같은 프로필디일; 부탄-1,1-디일, 부탄-1,2-디일, 부탄-1,3-디일, 부탄-1,4-디일, 부탄-2,2-디일, 2-메틸-프로판-1,1-디일, 2-메틸-프로판-1,2-디일, 시클로부탄-1,1-디일과 같은 부틸디일; 시클로부탄-1,2-디일, 시클로부탄-1,3-디일, 부트-1-엔-1,1-디일, 부트-1-엔-1,2-디일, 부트-1-엔-1,3-디일, 부트-1-엔-1,4-디일, 2-메틸-프로프-1-엔-1,1-디일, 2-메타닐리텐-프로판-1,1-디일, 부타-1,3-디엔-1,1-디일, 부타-1,3-디엔-1,2-디일, 부타-1,3-디엔-1,3-디일, 부타-1,3-디엔-1,4-디일, 시클로부트-1-엔-1,2-디일, 시클로부트-1-엔-1,3-디일, 시클로부트-2-엔-1,2-디일, 시클로부타-1,3-디엔-1,2-디일, 시클로부타-1,3-디엔-1,3-디일, 부트-1-인-1,3-디일, 부트-1-인-1,4-디일, 부타-1,3-디인-1,4-디일 등;을 포함한다. 특정 수준의 포화가 의도되는 곳에서, 명명법 알카닐디일 (alkanyldiyl), 알케닐디일 (alkenyldiyl) 및/또는 알키닐디일 (alkynyldiyl)이 사용된다. 어떤 구현예에서, 알킬디일 기는 (C₁-C₂₀) 알킬디일, 보다 바람직하게 (C₁-C₁₀) 알킬디일, 가장 바람직하게는 (C₁-C₆) 알킬디일이다.
- [0036] 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "알킬레노 (Alkyleno)"는 직쇄 모체 알칸, 알켄 또는 알킨의 각각의 두 개의 말단 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유래되는 두 개의 말단 1가 라디칼 센터를 가지는 직쇄 알킬디일기를 의미한다. 전형적인 알킬레노 기는 한정되는 것은 아니나, 메타노; 에타노, 에테노, 에티노와 같은 에틸레노 (ethyleno); 프로파노, 프로프[1]에노, 프로파[1,2]디에노, 프로프[1]이노 등과 같은 프로필레노 (propyleno); 부타노, 부트[1]에노, 부트[2]에노, 부타[1,3]디에노, 부트[1]이노, 부트[2]이노, 부트[1,3]디이노 (but[1,3]diyno) 등과 같은 부틸레노 (butyleno); 등을 포함한다. 특정 수준의 포화가 의도되는 곳에서, 명명법 알카노, 알케노, 및/또는 알키노가 사용된다.
- [0037] 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "아실 (Acy1)"은 라디칼 -C(O)R²⁰⁰을 의미하며, 이때 R²⁰⁰은 본 명세서에 정의된 바와 같이 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬이다. 대표적인 예는 한정되는 것은 아니나, 포르밀, 아세틸, 시클로헥실카보닐, 시클로헥실메틸카보닐, 벤조일, 벤질카보닐 등을 포함한다.
- [0038] 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "아미노"는 라디칼 -NR^aR^b를 의미하며, 이때 R^a 및 R^b는 본 명세서

에 정의된 바와 같이 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬이며, 또는 R^a 및 R^b 는 이들이 결합되는 원자와 함께 결합되어 (take together with) 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다. 대표적인 예는 한정되는 것은 아니나, $-NH_2-$, $-NHCH_3-$, $N(CH_3)_2$, $-NH-$ 페닐, $-NH-CH_2-$ 페닐, 피롤리딘 등을 포함한다.

[0039]

단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "아릴"은 본 명세서에 정의된 바와 같이 모체 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유래되는 1가 방향족 탄화수소기를 의미한다. 전형적인 아릴기는 한정되는 것은 아니나, 아세안트릴렌 (aceanthrylene), 아세나프틸렌 (acenaphthylene), 아세페난트릴렌 (acephenanthrylene), 안트라센 (anthracene), 아줄렌 (azulene), 벤젠, 크리센 (chrysene), 코로넨 (coronene), 플루오란텐 (fluoranthene), 플루오렌 (fluorene), 헥사센 (hexacene), 헥사펜 (hexaphene), 헥사렌 (hexalene), *as*-인다센 (*as*-indacene), *s*-인다센 (*s*-indacene), 인단 (indane), 인텐 (indene), 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥타렌, 오바렌 (ovalene), 펜타-2,4-디엔, 펜타센 (pentacene), 펜타렌 (pentalene), 펜타펜 (pentaphene), 페릴렌 (perylene), 페날렌 (phenalene), 페난트렌 (phenanthrene), 피센 (picene), 프레디아텐 (pleiadene), 피렌 (pyrene), 피란트렌 (pyranthrene), 루비센 (rubicene), 트리페닐렌 및 트리나프탈렌 등을 포함한다. 어떤 구현예에서, 아릴기는 6 내지 20개의 탄소 원자 (C_6-C_{20} 아릴)를 포함한다. 다른 구현예에서, 아릴기는 6 내지 15개의 탄소 원자 (C_6-C_{15} 아릴)를 포함한다. 다른 구현예에서, 아릴기는 6 내지 10개의 탄소 원자 (C_6-C_{10} 아릴)를 포함한다.

[0040]

단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "아릴알킬"은 본 명세서에 정의된 바와 같이 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 아릴기로 대체된 아크릴릭 알킬기를 의미한다. 전형적으로 아릴알킬기는 한정되는 것은 아니나, 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 2-페닐에텐-1일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 2-나프틸에텐-1-일, 나프토벤질, 2-나프토펜에탄-1-일 등을 포함한다. 특정 알킬 모이어티가 의도되는 곳에서, 명명법 아릴알카닐, 아릴알케닐 및/또는 아릴알킬닐이 사용된다. 어떤 구현예에서, 아릴알킬기는 (C_6-C_{30}) 아릴알킬이고, 예를 들어 아릴알킬기의 알카닐, 알케닐 또는 알킬닐 모이어티는 (C_1-C_{10}) 알킬이며, 아릴 모이어티는 (C_6-C_{20}) 아릴이다. 다른 구현예에서, 아릴알킬기는 (C_6-C_{20}) 아릴알킬이고, 예를 들어, 아릴알킬기의 알카닐, 알케닐 또는 알킬닐 모이어티는 (C_1-C_8) 알킬이며, 아릴 모이어티는 (C_6-C_{12}) 아릴이다. 다른 구현예에서, 아릴알킬기는 (C_6-C_{15}) 아릴알킬이고, 예를 들어, 아릴알킬기의 알카닐, 알케닐 또는 알킬닐 모이어티는 (C_1-C_5) 알킬이며, 아릴 모이어티는 (C_6-C_{10}) 아릴이다.

[0041]

단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "아릴옥시"는 식 $-O-R^{201}$ 의 라디칼을 의미하며, 이때 R^{201} 은 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬이다.

[0042]

단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "아릴옥시카보닐"은 식 $-C(O)-O-R^{201}$ 을 의미하며, 이때 R^{201} 은 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬이다.

[0043]

단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "시클로알킬" 또는 "카르보시클릴 (carbocyclyl)"은 본 명세서에 정의된 바와 같이 포화된 또는 불포화된 시클릭 알킬 라디칼을 의미한다. 특정 수준의 포화가 의도되는 곳에서, 명명법 "시클로알카닐" 또는 "시클로알케닐"이 사용된다. 전형적인 시클로알킬기는 한정되는 것은 아니나, 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄 및 시클로헥산 등으로부터 유래되는 기를 포함한다. 어떤 구현예에서, 시클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 원자 (C_3-C_{10} 시클로알킬)를 포함한다. 다른 구현예에서, 시클로알킬기는 3 내지 7개의 고리 원자 (C_3-C_7 시클로알킬)를 포함한다.

[0044]

단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "시클로헤테로알킬" 또는 "헤테로시클릴 (heterocyclyl)"은 포화된 또는 불포화된 시클릭 알킬 라디칼을 의미하며, 그것은 하나 이상의 탄소 원자 (및 선택적으로 임의의 회합된 (associated) 수소 원자)가 독립적으로 동일하거나 또는 상이한 헤테로 원자로 대체된다. 탄소 원자를 대체하기 위한 전형적인 헤테로원자는 한정되는 것은 아니나, B, N, P, O, S, Si 등을 포함한다. 특정 수준의 포화가 의도되는 곳에서, 명명법 "시클로헤테로알카닐" 또는 "시클로헤테로알케닐"이 사용된다. 전형적인 시클로헤테로알킬기는 한정되는 것은 아니나, 에폭사이드, 아지린 (azirine), 티란 (thiirane), 이미다졸리딘, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피롤리딘, 퀴누클리딘 (quinuclidine), 보로란 (borolane), 디옥사보로란 (dioxaborolane) 등에서 유래되는 기를 포함한다. 어떤 구현예에서, 시클로헤테로알킬기는 3 내지 10개

의 고리 원자 (3-10 원자 시클로헥테로알킬)를 포함한다. 다른 구현예에서, 시클로알킬기는 5 내지 7개의 고리 원자 (5-7 원자 시클로헥테로알킬)를 포함한다.

[0045] 시클로헥테로알킬기는 헥테로원자, 예를 들면 질소 원자에서 (C_1-C_6)가 알킬기로 치환될 수 있다. 구체적인 예로서, N-메틸-이미다졸리디닐, N-메틸-모르폴리닐, N-메틸-피페라지닐, N-메틸-피페라디닐, N-메틸-피라졸리디닐 및 N-메틸-피롤리디닐은 "시클로헥테로알킬"의 정의 내에 포함된다. 고리 탄소 원자 또는 고리 헥테로원자에 의해서 시클로헥테로알킬기를 분자의 잔기에 부착할 수 있다.

[0046] 그들 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "헥테로알킬, 헥테로알카닐, 헥테로알케닐, 헥테로알키닐, 헥테로알킬디일 및 헥테로알킬레노"는 알킬, 알카닐, 알케닐, 알키닐, 알킬디일 및 알킬레노기를 각각 의미하며, 그것은 하나 이상의 탄소 원자 (및 임의의 회합된 수소 원자)가 각각 독립적으로 동일하거나 또는 상이한 헥테로 원자기로 치환된다. 이들 기에 포함할 수 있는 전형적인 헥테로원자기는 한정되는 것은 아니나 -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, $-NR^{203}R^{204}-$, $=N=N=$, $-N=N-$, $-N=N-NR^{205}R^{206}-$, $-PR^{207}-$, $-P(O)_2-$, $-POR^{208}-$, $-O-P(O)_2-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SnR^{209}R^{210}-$, $-BR^{211}R^{212}$ 및 $BOR^{213}OR^{214}$ 등을 포함하고, 이때 R^{203} , R^{204} , R^{205} , R^{206} , R^{207} , R^{208} , R^{209} , R^{210} , R^{211} , R^{212} , R^{213} 및 R^{214} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환된 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환된 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 또는 치환된 헥테로아릴알킬이다.

[0047] 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "헥테로아릴"은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 모체 헥테로방향족 고리 시스템의 단일 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유래되는 1가 헥테로방향족 라디칼을 의미한다. 전형적인 헥테로아릴기는 한정되는 것은 아니나, 아크리딘, β -카보린 (β -carboline), 크로만 (chromane), 크로멘 (chromene), 시놀린 (cinnoline), 푸란, 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소크로멘, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이소옥사졸 (isoxazole), 나프티리딘 (naphthyridine), 옥사디아졸, 옥사졸, 페리미딘 (perimidine), 페난트리딘 (phenanthridine), 페난트롤린 (phenanthrodine), 페나진 (phenazine), 프탈라진, 프테리딘 (pteridine), 퓨린, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리이미딘, 피롤, 피롤리진, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린 (quinoxaline), 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아졸, 크산텐 및 푸로피리딘 등으로부터 유래된 기를 포함한다. 어떤 구현예에서 헥테로아릴 기는 5 내지 20개의 탄소 고리원자 (5-20 원자 헥테로아릴)를 포함한다. 다른 구현예에서, 헥테로아릴기는 5 내지 10개의 고리 원자 (5-10 원자 헥테로아릴)를 포함한다. 대표적인 헥테로아릴 기는 푸란, 티오펜, 피롤, 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤지이미다졸, 인돌, 피리딘, 피라졸, 퀴놀린, 이미다졸, 옥사졸, 이소옥사졸 및 피라진으로부터 유래된 것들을 포함한다.

[0048] 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "헥테로아릴알킬"은 아크릴릭 알킬기를 의미하며, 그것은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 하나의 수소 원자가 헥테로아릴기로 치환된다. 특정 알킬 모이어티가 의도되는 곳에서, 명명법 헥테로아릴알카닐, 헥테로아릴알케닐 및/또는 헥테로아릴알키닐이 사용된다. 어떤 구현예에서, 헥테로아릴알킬기는 6-21 원자 헥테로아릴알킬, 예를 들어 헥테로아릴알킬의 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 모이어티는 (C_1-C_6) 알킬이고, 헥테로아릴 모이어티는 5-15 원자 헥테로아릴이다. 다른 구현예에서, 헥테로아릴알킬은 6-13 원자 헥테로아릴알킬, 예를 들어 알카닐, 알케닐 또는 알키닐 모이어티는 (C_1-C_3) 알킬이고, 헥테로아릴 모이어티는 5-10 원자 헥테로아릴이다.

[0049] 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "헥테로아릴옥시"는 식 $-O-R^{201}$ 의 라디칼을 의미하며, 이때 R^{201} 은 헥테로아릴, 치환된 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 또는 치환된 헥테로아릴알킬이다.

[0050] 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로 사용되는 "헥테로아릴옥시카보닐"은 식 $-C(O)-O-R^{201}$ 의 라디칼을 의미하며, 이때 R^{201} 은 헥테로아릴, 치환된 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 또는 치환된 헥테로아릴알킬이다.

[0051] "조절 (modulating)"은 조정하는 (adjusting), 변화하는 (varying) 또는 변하는 (changing) 것을 의미한다. 본 발명에서 사용된 바와 같이, 칼슘 이온 채널의 조절은 길항작용 (antagonizing), 아고나이징 (agonizing), 또는 부분적으로 길항작용을 포함한다. 즉, 본 발명의 화합물은 칼슘 이온 채널 활성의 길항제, 작용제 (agonist) 또는 부분적인 길항제로서 작용한다.

- [0052] "모체 방향족 고리 시스템 (Parent Aromatic Ring System)"은 공액 π 전자 시스템을 가지는 불포화된 시클릭 또는 폴리시클릭 고리 시스템을 의미한다. 특히, '모체 방향족 고리 시스템'의 정의 내에 포함되는 것은 예를 들면 플루오렌, 인단, 인덴, 페날렌 (phenalene) 등과 같이, 하나 이상의 고리는 방향족이고, 하나 이상의 고리는 포화 또는 불포화된, 융합된 고리 시스템이다. 전형적인 모체 방향족 고리 시스템은 한정되는 것은 아니나, 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥사렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥타렌, 오바렌, 펜타-2,4-디엔, 펜타센, 펜타렌, 펜타펜, 페틸렌, 페날렌, 페난트렌, 피센, 프레이아텐, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌 및 트리나프탈렌 등을 포함한다.
- [0053] "모체 헤테로방향족 고리 시스템 (Parent Heteroaromatic Ring System)"은 하나 이상의 탄소 원자 (및 선택적으로 임의의 회합된 수소 원자)가 각각 독립적으로 동일하거나 또는 상이한 헤테로 원자로 대체된 모체 방향족 고리 시스템을 의미한다. 탄소 원자를 대체하기 위한 전형적인 헤테로 원자는 한정되는 것은 아니나, B, N, P, O, S, Si 등을 포함한다. 구체적으로, "모체 헤테로방향족 고리 시스템"의 정의 내에 포함되는 것은 예를 들면 벤조디옥산, 벤조푸란, 크로만, 크로멘, 인돌, 인돌린, 크산텐 등과 같이, 하나 이상의 고리는 방향족이고, 하나 이상의 고리는 포화 또는 불포화된, 융합된 고리 시스템이다. 전형적인 모체 헤테로방향족 고리 시스템은 한정되는 것은 아니나, 아르신돌 (arsindole), 카바졸, β -카보린, 크로만, 크로멘, 시놀린, 푸란, 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소크로멘, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이소옥사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 페리미딘, 페난트리딘, 페난트롤린, 페나진, 프탈라진, 프테리딘, 퓨린, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리진, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티라졸, 티오펜, 트리아졸 및 크산텐 등을 포함한다.
- [0054] "환자 (Patient)" 또는 "대상 (subject)"은 한정되는 것은 아니나, 예를 들면 포유동물과 같은 동물을 포함한다, 바람직하게 환자는 인간이다.
- [0055] "예방하는 (Preventing)" 또는 "예방 (prevention)"은 질병 또는 장애 (예를 들어 질병에 노출될 수 있거나, 또는 질병에 걸리기 쉬우나, 아직 질병 경험이 없거나 증상이 나타나지 않은 환자에게서 발견되지 않은 질병의 적어도 하나의 임상 징후를 야기하는)를 얻는 (acquiring) 위험성을 감소시키는 것을 의미한다.
- [0056] "보호기"란 분자 마스크 (molecule mask) 내 반응성 작용기에 부착하면 작용기의 반응성을 감소시키거나 방해하는 원자의 기를 의미한다. 보호기의 예는 Green *et al.*, "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2nd ed. 1991) 및 Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)에서 찾을 수 있다. 대표적인 아미노 보호기는 한정되는 것은 아니나, 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카보닐 ("CBZ"), tert-부톡시카보닐 ("Boc"), 트리메틸실릴 ("TMS"), 2-트리메틸실릴-에탄설포닐 ("SES"), 트리틸 (trityl) 및 치환된 트리틸 기, 알릴옥시카보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카보닐 ("FMOC"), 니트로-베라트리틸옥시카보닐 ("NVOC") 등을 포함한다. 대표적인 히드록시 보호기는 한정되는 것은 아니나, 알킬 에테르, 테트라히드로피라닐 에테르, 트리알킬실릴 에테르 및 알릴 에테르뿐만 아니라 벤질 및 트리틸 에테르와 같은 히드록시기가 아실화되거나 알킬화된 것들을 포함한다.
- [0057] "염"은 원하는 모체 화합물의 약물 활성을 가지는 화합물의 염을 의미한다. 이러한 염은 (1) 염산, 브롬산, 황산, 질산 및 인산 등과 같은 무기산으로 형성되거나; 또는 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루빈산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸말산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설포산, 에탄설포산, 1,2-에탄-디설포산, 2-히드록시에탄설포산, 벤젠설포산, 4-클로로벤젠설포산, 2-나프탈렌설포산, 4-톨루엔설포산, 캄페솔폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 터셔리부틸아세트산, 라우릴황산, 글루콘산, 글루타민산, 히드록시나프톤산, 살리실산, 스테아르산, 뮤코닉산 등과 같은 유기산으로 형성된 산 부가염, 또는 (2) 모체 화합물에 존재하는 산성 프로톤이 금속 이온, 예를 들면 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온, 또는 알루미늄 이온으로 대체될 때; 또는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와 배위할 때 형성된 염을 포함한다.
- [0058] "용매화물"은 용매화 (solvation)(용매 분자와 용질, 즉 본 발명의 화합물의 분자 또는 이온의 결합)에 의해 형성된 화합물 또는 용질 이온 또는 분자 (본 발명의 화합물)와 하나 이상의 용매 분자로 구성된 집합체를 말한다.
- [0059] "약학적 허용 가능한"은 심한 독성, 자극 (irritation) 및 알러지 반응 등이 없이 인간과 동물의 조직에 접촉해 사용하기 적합하고, 적당한 이익/위험성 (benefit/risk) 비에 알맞으며, 또한 타당한 의학적 판단 (sound

medical judgment) 범위 내에서 그들의 의도된 목적에 유효하다는 의미이다.

[0060] "프로드러그 (prodrug) 또는 소프트드러그 (softdrug)"는 약학적 활성 화합물의 전구체를 의미하며, 이때 전구체 자체는 약학적 활성을 가지거나, 또는 가지지 않을 수 있으나, 투여되면 대사변화 또는 다른 방법으로, 약학적 활성 화합물 또는 관심 약물 (drug of interest)로 변환될 수 있다. 예를 들어, 프로드러그 또는 소프트드러그는 약학적 활성 화합물의 에스테르 또는 에테르 형태이다. 몇몇 프로드러그는 다양한 조제약용으로 준비되며, 개시되었다. 예를 들어, Bundgaard, H. and Moss, J., J. Pharm. Sci. 78: 122-126 (1989) 참조한다. 따라서 당업자라면 일반적으로 이용되는 유기 합성 기술을 이용하여 이러한 전구체, 프로드러그 또는 소프트드러그를 제조하는 방법을 알 수 있다.

[0061] 특정 기 또는 라디칼을 변형할 때 이용되는 "치환된"이란 용어는 특정 기 또는 라디칼의 하나 이상의 수소 원자가 각각 서로 독립적으로 동일하거나 상이한 치환기로 대체된 것을 의미한다. 특정 기 또는 라디칼 내 포화 탄소 원자를 치환하는데 유용한 치환기는 한정되는 것은 아니나, $-R^a$, 할로, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ 및 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ 를 포함하며, 이때 R^a 는 알킬, 치환된 알킬, 아릴알킬, 알킬디일, 치환된 알킬디일, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로알킬디일, 치환된 헤테로알킬디일, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각 R^b 는 독립적으로 수소 또는 R^a 이며; 각 R^c 는 독립적으로 R^b 또는 2개의 R^c 가 그들이 결합되는 원자와 함께 결합하여 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 동일하거나 또는 상이한 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 포함할 수 있는 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다. 구체적인 예로서, $-NR^cR^c$ 은 $-NH_2$, $-NH$ -알킬, N-피롤리딘 및 N-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다.

[0062] 유사하게, 특정 기 또는 라디칼에서 불포화 탄소 원자를 치환하기에 유용한 치환기는 한정되는 것은 아니나, $-R^a$, 할로, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ 및 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ 를 포함하며, 이때 R^a , R^b 및 R^c 는 앞서 정의한 바와 같다.

[0063] 헤테로알킬 및 시클로헤테로알킬기에서 질소 원자를 치환하는데 유용한 치환기는 한정되는 것은 아니나, $-R^a$, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ 및 $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ 를 포함하며, 이때 R^a , R^b 및 R^c 는 앞서 정의한 바와 같다.

[0064] 다른 특정 기 또는 원자를 치환하는데 유용한 치환기는 상기 리스트에 의해 당업자에게 명백할 수 있다.

[0065] 특정된 기를 치환하는데 사용되는 치환기는 전형적으로 상기 특정된 다양한 기로부터 선택된 동일하거나 또는 상이한 하나 이상의 기를 이용하여 추가로 치환될 수 있다.

[0066] 임의 질병 또는 장애를 "치료하는 (treating)", "치료하다 (treat)" 또는 "치료 (treatment)"한다는 용어는 어떤 구현예에서 질병 또는 장애를 개선하거나 (ameliorating) 또는 예방 (즉, 질병 또는 적어도 하나의 그 질병

의 임상 증상의 성장을 구속하거나, 예방하거나, 유지하거나 또는 감소)한다는 것을 의미한다. 다른 구현예에서, "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"는 환자에 의해 인식할 수 없는, 적어도 하나의 물리적 변수를 개선하는 것을 의미한다. 또 다른 구현예에서, "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"는 물리적으로 (예를 들면 인식할 수 있는 증상의 안정화), 생리적으로 (예를 들면 물리적 변수의 안정화) 또는 이 두 가지 모두로 질병 또는 장애의 진행을 억제하거나, 또는 유지 또는 예방하는 것을 의미한다. 또 다른 구현예에서, "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"는 질병 또는 장애의 발병을 지연하는 것을 의미한다.

[0067] "치료적 유효량 (Therapeutically effective amount)"은 질병을 치료하기 위해 환자에게 투여할 때에, 이러한 질병 치료에 효과적일 정도로 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 화합물과, 질병 및 질병의 심각성, 치료할 환자의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.

[0068] "비히클"은 화합물이 투약되는데 이용되는 희석제, 보조제 (adjuvant), 부형제 (excipient), 또는 담체 (carrier)를 의미한다.

[0069] 본 발명의 바람직한 구현예에 대해 상세한 정의가 이루어질 것이다. 본 발명은 바람직한 구현예와 함께 묘사될 수 있으나, 이는 발명은 이해하기 위한 것으로, 이들 바람직한 구현예로 발명이 한정되는 것은 아니다. 이와 반대로, 발명은 부가된 청구항에 의해 정의된 바와 같은 발명의 정신 및 범위 내에서 포함될 수 있으며, 대안, 변경 및 균등물을 모두 포함한다.

[0070] "수용체"란 용어는 분자 또는 분자의 복합체, 전형적으로 (반드시 필요한 것은 아니지만), 하나 이상의 특정 리간드에 의해 특별히 결합된 단백질을 의미한다. 상기 수용체는 이러한 리간드에 대한 수용체가 된다고들 말한다. 많은 실례에서, 리간드-수용체 결합은 하나 이상의 생물학상의 반응을 유도한다. 폴리펩티드의 "조절제 (modulator)"란 억제제 또는 폴리펩티드의 활성 또는 기능증강제이다. 유사하게, 신호 전달 경로 (signaling pathway)의 "조절제"란 신호 전달 경로에 의해 매개되는 적어도 하나의 기능 억제제 또는 증강제이다. 조절제의 양상은 폴리펩티드와 관련하여 하기에 정의되지만; 당업자들은 이 정의가 신호 전달 경로에 또한 적용되는 것을 쉽게 인식한다.

[0071] 폴리펩티드의 "비-선택적인 (non-selective)" 조절제는 특정 폴리펩티드가 모듈레이션을 위해 전형적으로 이용되는 농도에서 동일한 패밀리의 폴리펩티드의 다른 멤버를 조절하는 제제 (agent)이다.

[0072] 폴리펩티드의 "선택적인 (selective)" 조절제는 같은 패밀리의 폴리펩티드의 다른 멤버가 현저하게 조절되지 않는 농도에서 특정 폴리펩티드를 현저하게 조절한다.

[0073] 폴리펩티드와의 직접적인 상호작용에 의해 조절제가 그의 활성을 발휘하면, 조절제는 폴리펩티드에 "직접적으로 작용"한다.

[0074] 폴리펩티드를 제외한 분자와의 상호작용에 의해 조절제가 그의 활성을 발휘하면 조절제는 폴리펩티드에 "간접적으로 작용"하는데, 상호작용은 폴리펩티드의 활성 또는 기능의 조절을 초래한다.

[0075] 폴리펩티드의 "억제제" 또는 "길항제"는 약제의 부재 (또는 적은 양으로 존재)로 관찰되는 것에 비해, 폴리펩티드의 임의 활성 또는 기능이 임의의 메커니즘에 의해 감소하는 약제이다. 폴리펩티드 억제제는 (1) 발현, mRNA 안정성, 단백질 수송 (protein trafficking), 변형 (예를 들어 인산화), 또는 폴리펩티드의 분해, 또는 (2) 폴리펩티드의 하나 이상의 정상적인 활성 또는 작용에 영향을 줄 수 있다. 폴리펩티드 억제제는 비선택적이거나 또는 선택적일 수 있다. 바람직한 억제제 (길항제)는 대체로 타겟 폴리펩티드에 직접적으로, 그리고 선택적으로 작용하는 소분자이다.

[0076] "가역성 (reversible)" 억제제는 그 효과가 가역적일 수 있는 것이다 (즉, 타겟 폴리펩티드를 비가역적으로 불활성화하지 않는 것).

[0077] 폴리펩티드의 "경쟁 (competitive)" 억제제는 폴리펩티드 작용을 위해 요구되는 다른 구성 요소와 함께 폴리펩티드에 결합하기 위해 경쟁하는 것이다. 예를 들어, TrkA 기능은 ATP와 기질의 결합을 요구한다. 따라서 TrkA의 경쟁 억제제는 예를 들어 ATP 또는 기질 결합 부위에서 결합함으로써 작용할 수 있다. ATP 또는 기질의 농도 증가에 의해 상기 억제는 반응 혼합물에 대해 대체로 가역적이다. ATP 또는 기질 각각에 대하여 이러한 억제제는 경쟁적으로 TrkA를 억제한다고 한다.

[0078] 폴리펩티드의 "비-경쟁 (non-competitive)" 억제제는 폴리펩티드 작용을 위해 요구되는 다른 구성 요소의 결합 부위를 제외한 영역에서 폴리펩티드와 일반적으로 결합한다. 폴리펩티드 기능을 위해 요구되는 구성 요소의 농

도가 증가함으로써 상기 억제제는 가역적일 수 있다.

- [0079] 본 발명에서 사용되는 바와 같이, 폴리펩티드, 전형적으로 효소 또는 수용체의 "알로스테릭 조절제 (allosteric modulator)"는 타깃 폴리펩티드의 활성 영역을 제외한 위치에서 결합하고, 타깃 폴리펩티드의 형태에서 알로스테릭 변화를 유도함으로써 활성을 변경하는 (altering) 조절제이다.
- [0080] "폴리펩티드" 및 "단백질"이란 용어는 본 명세서에서 아미노산의 폴리머를 나타내기 위해 상호 교환적으로 (interchangeably) 사용되며, 그리고 별도로 한정되지 않는 한, 자연적으로 발생하는 아미노산에 비슷한 방법으로 기능할 수 있는 비전형 (atypical) 아미노산을 포함한다.
- [0081] "특이 결합 (specific binding)"이란 용어는 본 명세서에서 특정 영역에서 다른 것 (예를 들어, 2개의 폴리펩티드, 폴리펩티드와 핵산 분자, 또는 두 개의 핵산 분자)에 우선적으로 결합하는 결합 파트너로서 정의된다. "특이적으로 결합한다 (specifically binds)"라는 용어는 타깃 분자/서열을 위한 결합 선호도 (예를 들어 친화력)가 비특이적 타깃 분자 (예를 들어 특이적으로 인지된 부위가 부족한 무작위로 발생된 분자)에 비해 적어도 2배, 보다 바람직하게 적어도 5배, 가장 바람직하게 적어도 10배 또는 20배를 나타낸다.
- [0082] "유효량" 및 "충분한 양"이란 구는 의도된 생물학적 활성을 생산하는 생물학적 활성제의 양을 의미한다.
- [0083] Trk (즉, TrkA) 길항제 및 다른 약제를 투여하는 것과 관련하여 사용되는 경우, "동시 투여하다 (co-administer)" 또는 "동시 투여하는 (co-administering)"이란 용어는 대상에 대한 그들의 생리학적 활성 내에 적어도 일부의 연대적 중복이 있도록, 길항제 및 다른 약제가 코디네이트된 방식 (coordinated fashion)으로 투여되는 것을 나타낸다. 따라서 TrkA 길항제는 다른 약제와 함께 동시에 및/또는 연속적으로 투여될 수 있다. 연속적 투여에 있어서, 제1 투여된 제제가 유기체에 대해 어떤 생리학적 효과가 존재하는 한, 제2 투여된 제제가 투여되거나, 또는 대상에서 활성을 가질 때, 제2 제제의 투여 전에 상당한 지연 (예를 들어 분 아니 몇 시간 또는 일)이 얼마간 있을 수 있다.
- [0084] 본 발명에서 사용되는 바와 같은 "통증 감소 (reducing pain)"란 용어는 상기 개입이 없을 경우에 대상이 받았을 통증의 수준에 대하여 대상이 받는 통증의 수준이 줄어드는 것을 나타낸다. 대상이 사람이라는 점에서, 사람이 인식하는 통증의 수준은 개개인에서 통증을 묘사하거나, 다른 통증 경험에 그것을 비교하도록 질문함으로써 평가할 수 있다. 또는, 통증 수준은 통증에 대한 대상의 물리적 반응, 예컨대 말초신경계 (peripheral nervous system) 또는 CNS에서 스트레스 관련 인자 (stress-related factors)의 방출 또는 통증 전도 신경 (pain-transducing nerves)의 활성을 측정함으로써 산정할 수 있다.
- [0085] 통증이 존재하지 않는다고 보고하기 위해 사람에게 요구되거나 통증의 증상이 나타나는 것을 멈추기 위해 대상에게 요구되는 잘 특성화된 진통제 (well-characterized analgesic)의 양을 측정함으로써 통증 수준을 산정할 수도 있다. 통증의 감소는 또한 대상이 고통처럼 주어진 자극을 경험하는 역치 (threshold)에서의 증가로 측정할 수 있다. 특정 구현예에서, "통각 과민 (hyperalgesia)"과 같이 유해 자극에 강화된 민감성의 감소로 통증 감소를 이룰 수 있고, 그리고 이러한 억제제는 "유해인자 (nociception)", "유해한"증상에 대한 대상의 정상적인 민감성의 손상 없이 발생할 수 있다.
- [0086] 통증 감소에 관련하여 참조한 바와 같이, "그것을 필요로 하는 실험 대상 (a subject in need thereof)"은 동물 또는 인간, 바람직하게 가까운 미래에 통증을 경험할 것으로 예상되는 사람을 의미한다. 이런 동물 및 인간은 현재 통증을 야기하거나, 통증이 야기가 계속될 것 같은 진행 조건을 가질 수 있다. 또한, 동물 또는 인간은 평소에는 고통 결과를 가지는 과정 또는 사건을 견뎌야 했거나, 견디고 있거나 또는 견뎌야 한다. 당뇨병성 신경병증성 통각 과민 (diabetic neuropathic hyperalgesia) 및 콜라겐 혈관 질환 (collagen vascular diseases)과 같은 만성 통증 질병 (Chronic painful conditions)은 제1 유형의 예이고; 치과 치료 (dental work), 특히 염증 또는 신경 손상을 동반한, 및 독소 노출 (항암제 (chemotherapeutic agents)에 노출하는 것을 포함하는)이 후자의 예이다.
- [0087] "염증성 통증 (inflammatory pain)"은 염증으로부터 발생하는 통증을 의미한다. 염증성 통증은 종종 기계적 자극 (기계적 통각과민 또는 압통)에 대한 증가된 민감도를 나타낸다. 예를 들어, 염증성 통증은 화상, 일광화상, 관절염, 대장염, 심장염, 피부염, 근염, 신경염, 점막염, 요도염, 방광염, 위염, 폐렴 및 콜라겐 혈관 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증세 (condition)에 기인한다.
- [0088] "신경병증성 통증"은 신경 손상을 일으키는 증세 또는 사건 (event)으로부터 발생하는 통증을 의미한다. "신경 장애 (neuropathy)"는 신경에 손상을 일으키는 질병의 진행을 의미한다. "작열통 (causalgia)"은 신경 손상 후의 만성 통증 상태를 나타낸다. "이질통 (allodynia)"은 사람이 부드러운 터치와 같이 일반적으로 고통이 없는

자극에 대한 반응으로 통증을 경험한 상태를 의미한다. 예를 들어, 신경병증성 통증은 작열통, 당뇨병, 콜라겐 혈관 질환, 삼차 신경통, 척수 손상, 두뇌 줄기 손상, 시상 통증 증후군, 복합부위 통증 증후군 타입 I/반사성 교감신경 위축증 (reflex sympathetic dystrophy), 파브리 증후군 (Fabry's syndrome), 소섬유 신경병증 (small fiber neuropathy), 암, 암 화학 요법, 만성 알코올 중독, 스트로크, 농양, 탈수초성 질환, 바이러스 감염, 항바이러스 요법, 에이즈 및 에이즈 치료로 이루어진 군으로부터 선택되는 증세에 기인한다. 신경병증성 통증은 외상, 외과수술, 절단, 독소 및 화학 요법으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제제에 기인한다.

[0089] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "일반 통증 장애 (generalized pain disorder)"는 특발성 통증 증후군 (예를 들어, 섬유 근통, 과민성 대장 증후군 및 측두 하악 장애)의 군을 의미하며, 병원성 기작이 미만성 (diffuse) 또는 일반 통증을 특징으로 하며 현재 알려져 있지 않고, 통증의 직접적 원인인 염증이나 신경 장애가 배제된 것이다.

[0090] "진통제"는 통증 감소를 야기시키는 분자 또는 분자의 조합을 의미한다.

[0091] "급성" 및 "만성" 통증 사이의 차이점은 시간적인 것의 하나이며: 급성 통증은 이러한 통증을 유도했던 사건 (예컨대, 염증 또는 신경 손상) 발생 후 곧 (예를 들어, 일반적으로 약 48시간 이내, 보다 전형적으로는 24시간 이내, 가장 전형적으로는 약 12시간 이내) 경험되는 것이다. 이와 대조적으로, 만성 통증과 이러한 통증을 유도했던 사건 사이에는 현저한 시간이 지연된다. 이러한 시간 지연은 일반적으로 이러한 사건 후 적어도 약 48시간, 보다 전형적으로는 이러한 사건 후 적어도 약 96시간, 가장 전형적으로는 이러한 사건 후 적어도 약 1주일이다.

[0092] "약물 관련 효과"란 어구는 약물에 대한 반응으로 발생하는 생체 내에서의 효과를 의미한다. 예시적 효과는 흥분제, 진정제, 최면 및 운동 실조 효과를 포함한다.

[0093] "진정 효과 (sedative effect)"는 대상의 활동도 및/또는 흥분의 감소를 의미한다.

[0094] "최면 효과 (hypnotic effect)"는 졸음의 증가 및/또는, 수면의 개시 및/또는 유지의 촉진을 포함한다.

[0095] "운동 실조 효과 (ataxic effect)"는 운동 조정 (motor coordination)의 감소를 의미한다.

[0096] "부적응적 물질 사용 (maladaptive substance use)"이란 용어는 물질로부터 유도되는 임의의 이득을 증가하는 사용자에게 대한 불리한 결과를 초래하는 임의의 물질의 사용을 의미한다. 부적응적 방식으로 사용되는 물질은 일반적으로 임의의 투여 경로에 의해 신체에 투여되거나 (보통 자가 투여) 또는 소비됨으로써, 사용자가 일반적으로 즐거운 경험을 하는 신체에 대한 효과를 제공한다. 상기 물질은 단일 물질 (예를 들어, 코카인) 또는 물질의 형태 (예를 들어, 일반적으로 식료품)일 수 있다. 상기 불리한 결과는 예를 들어 건강에 악영향, 스스로 돌볼 수 있는 능력, 인간 관계를 형성하고 유지하는 능력 및/또는 작업 능력을 포함할 수 있다. 상기 불리한 결과는 일반적으로 사용자가 물질 사용을 제어, 감소 또는 종료하고 싶어하거나, 또는 다른 한편으로는 사용자의 가족 구성원 및/또는 친구가, 사용자가 물질 사용을 제어, 감소 또는 종료하는 것을 보고 싶어할 만큼 충분히 심각하다. 부적응적 물질 사용은 물질에 대한 억제할 수 없는 갈망; 심리적 및/또는 물리적 의존을 포함하는 물질 의존; 및 부적응적 물질 사용; 뿐만 아니라 물질 의존 각각의 증상 중 어느 하나 및/또는 하기에 열거된 남용을 포함할 수 있다.

[0097] "물질 남용 (substance abuse)"은 12개월 이내에 발생하는 다음 중 하나 (또는 그 이상)에 의해 명시되는 임상적으로 상당한 장애 또는 손해를 유도하는 물질 사용의 부적응적 패턴을 포함한다: (1) 직장, 학교, 또는 가정에서 주요 역할 의무를 이행하지 못하게 하는 재발성 물질 사용 (예를 들어, 물질 사용과 관련된 반복된 결석 또는 뒤떨어지는 작업 성능; 물질 관련된 결석, 정학 또는 학교로부터 추방; 어린이나 가정의 부주의); (2) 물리적으로 위험한 상황에서의 반복적 물질 사용 (예를 들어, 물질 사용에 의해 손상되었을 때 자동차를 운전하거나 또는 기계를 작동시킴); (3) 재발성 물질 관련 법률 문제 (예를 들어, 물질 관련 문란 행위에 대한 체포); 및 (4) 물질의 영향에 의해 유발되거나 또는 악화되는 지속성 또는 재발성 사회적 또는 대인 관계 문제가 발생함에도 불구하고 계속된 물질의 사용 (예를 들어, 중독의 결과에 대한 배우자와의 말다툼, 신체적 싸움). (미국 정신과 협회, DSM-IV에 대한 진단 기준, Washington DC, APA, 1994. 참조)

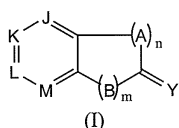
[0098] "약물 남용 (drug of abuse)"은 미국 정신과 협회 또는 동등한 기준에 의해 보급된 현재의 DSM 기준에 의해 정의되거나 또는 본 명세서에 정의된 바와 같은 물질에 대한 의존 또는 남용을 진단할 수 있는, 임의의 물질의 과도한 소비 또는 투여를 포함한다. 약물의 남용은 제한되는 것은 아니며, 오피오이드, 정신 자극제, 카나비노이드, 엠파싸젠 (empathogen), 해리성 약물 및 에탄올을 포함한다. 따라서, 예를 들면 본 명세서에서 정의되는 바와 같이 헤로인, 코카인, 메탐페타민, 마리화나, 3-4 메틸렌디옥시-메탐페타민 (MDMA), 바르비투르산염

(barbiturate), 펜시클리딘 (PCP), 케타민 및 에탄올은 모두 남용되는 약물이다.

- [0099] "신경 이완제 (neuroleptic)"는 정신 질환을 치료하는데 사용되고, 중추 신경계의 신경 전달 물질의 활동을 조절하는 정신 안정제 (tranquilizing drug)의 군을 의미하며, 아세틸클로린, 도파민, 노르에피네프린, 세로토닌 또는 γ -아미노부티르산 (GABA) 전달을 조정함으로써 역할을 할 수 있다.
- [0100] "신경 스테로이드 (neurosteroid)"란 용어는 내분비 땀샘의 스테로이드적 활동과 관계없이 중추 또는 말초 신경계의 세포에 의해 생성되는 천연 형태의 스테로이드의 군을 의미한다. 신경 스테로이드는 콜레스테롤로부터 유도되며, 신경 스테로이드의 예는 $3\alpha, 5\alpha$ -테트라히드로프로게스테론, $3\alpha, 5\beta$ -테트라히드로프로게스테론 및 $3\alpha, 5\alpha$ -테트라히드로데옥시코르티코스테론을 포함한다. 예를 들어, 가낙살론 및 알팍살론.
- [0101] "벤조디아제핀 (benzodiazepine)"은 알프라졸람, 클로디아제폭사이드, 클로디아제폭사이드 하이드로클로라이드, 클로르메자논, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트 디포타슘, 디아제팜, 드로페리돌, 에스타졸람, 펜타닐 시트레이트, 플루라제팜 하이드로클로라이드, 할라제팜, 로라제팜, 미다졸람 하이드로클로라이드, 옥사제팜, 프라제팜, 쿠아제팜, 터메지팜 및 트리아졸람으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제제를 의미한다.
- [0102] "바르비투르산염"은 아모바르비탈, 아모바르비탈 소듐, 아프로바르비탈, 부타바르비탈 소듐, 헥소바르비탈 소듐, 메포바르비탈, 메타아비탈, 메토헥시탈 소듐, 펜토바르비탈, 펜토바르비탈 소듐, 페노바르비탈, 페노바르비탈 소듐, 세코바르비탈, 세코바르비탈 소듐, 탈부탈, 티아밀랄 소듐 및 티오펜탈 소듐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제제를 의미한다.
- [0103] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 "조성물"이란 용어는 특정 성분을 특정의 양으로 포함하는 생성물 뿐만 아니라, 특정 성분이 특정 양으로 조합된 것으로부터 직접적 또는 간접적으로 발생하는 임의의 생성물을 포괄하고자 한 것이다. 약학적 조성물과 관련된 이러한 용어는 활성 성분(들) 및 담체를 구성하는 비활성 성분(들)을 포함하는 생성물 뿐만 아니라, 임의의 둘 이상의 성분의 조합, 복합 또는 응집으로부터, 또는 하나 이상의 성분들의 해리로부터, 또는 하나 이상의 성분들의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접적 또는 간접적으로 발생하는 임의의 생성물을 포괄하고자 한 것이다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 화합물과 약학적으로 허용 가능한 담체를 혼합함으로써 제조되는 임의의 조성물을 포괄한다. "약학적으로 허용 가능한"에 의해, 담체, 희석제 또는 부형제가 제형 (formulation)의 다른 첨가제와 상용성이 있어야만 하며, 그것의 수용체에 해롭지 않음을 의미한다.
- [0104] "암 (cancer)"이란 용어는 전형적으로 규제되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유류의 생리적 증세를 의미하거나 또는 설명한다. 암의 예는 예를 들어, 백혈병, 림프종, 모세포종, 암종과 육종을 포함한다. 이러한 암의 보다 구체적인 예는 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구성 백혈병 (Ph+ ALL), 편평 세포 암종, 소세포 (small cell) 폐암, 비소세포 (non-small cell) 폐암, 신경교종, 위장암 (gastrointestinal cancer), 신장암, 난소암, 간암, 대장암, 자궁 내막암, 신장 암, 전립선암, 갑상선암, 신경아 세포종, 췌장암, 다형성 교아종, 자궁 경부암, 위암 (stomach cancer), 방광암, 간암, 유방암, 결장 암종, 및 두경부암, 위암 (gastric cancer), 배아 세포 종양, 소아 육종, 비강 자연 살해, 다중 골수종, 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CML)을 포함한다.
- [0105] 본 발명은 물론 달라질 수 있으며, 특정 방법, 시약, 화합물, 조성물 또는 생물학적 시스템으로 한정되는 것이 아니라는 것이 이해된다. 또한 본 발명에서 사용된 용어는 특정한 측면만을 묘사하기 위한 것이지, 제한시키고자 하는 것이 아니라는 것이 이해된다. 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 그 내용에 대해 명백히 다른 지시가 없다면 복수의 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "화합물"은 둘 이상의 화합물 또는 분자의 조합 등을 포함한다.

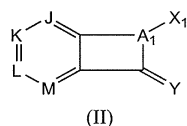
[0106] 5.2 화합물

[0107] 한 양상에서, 본 발명은 구조식 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체를 제공한다:

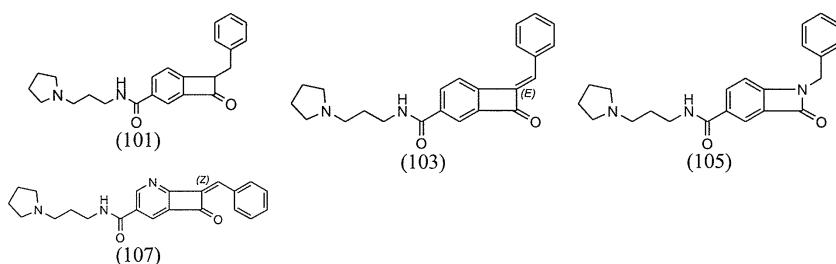


[0108]

- [0109] 상기 식에서,
- [0110] n은 1, 2 또는 3이고;
- [0111] m은 0, 1 또는 2이며;
- [0112] A는 C, N, O, S, NR^1 , $\text{C}=\text{CR}^1$ (E 및 Z 이성질체), $\text{C}=\text{NR}^1$ (E 및 Z 이성질체), $\text{C}(\text{R}^1\text{R}^2)$, $\text{CR}^1=\text{CR}^2-\text{CR}^1\text{R}^2$ (E 및 Z 이성질체), 또는 $\text{CR}^1=\text{CR}^2-\text{NR}^1$ (E 및 Z 이성질체)이고;
- [0113] n이 2 또는 3일 때, 임의의 인접하는 2개의 A는 다른 원자와 결합하여, 각각의 고리가 선택적으로 치환된 하나 또는 2개의 고리를 형성하며;
- [0114] B는 C, N, O, S, NR^3 , 또는 $\text{C}(\text{R}^3\text{R}^4)$ 이고;
- [0115] J, K, L 및 M은 독립적으로 N 또는 CR^5 이며;
- [0116] Y는 O, S, NR^6 , 또는 $\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)$ 이고;
- [0117] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 아실, 치환된 아실, 알콕시카보닐, 치환된 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 치환된 아릴옥시카보닐, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬 또는 치환된 헤테로알킬이며;
- [0118] R^8 및 R^9 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬 또는 치환된 헤테로알킬이고; 또는 R^8 및 R^9 가 모두 수소가 아니면 R^8 및 R^9 은 그들이 부착된 질소 원자와 결합하여 4-, 5-, 6- 또는 7-원자 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다.
- [0119] 식 (I)의 한 구현예에서, $m = 0$, $n = 1$, 및 $A = A_1-X_1$ 이다.
- [0120] 식 (I)의 한 구현예에서, 구조식 (II)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



- [0121]
- [0122] 상기 식에서,
- [0123] A_1-X_1 은 NR^1 , $\text{C}=\text{CR}^1$ (E 및 Z 이성질체), $\text{C}=\text{NR}^1$ (E 및 Z 이성질체), 또는 $\text{C}(\text{R}^1\text{R}^2)$ 이다.
- [0124] 식 (II)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물:
- [0125] 표 1.1

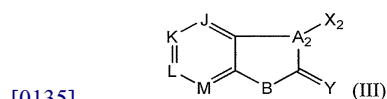


- [0126]
- [0127] 표 1.1에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:
- [0128] ID IUPAC 명칭

- [0129] 101 7-벤질-8-옥소-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]비시클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-3-카복사미드
- [0130] 103 (7E)-7-벤질리텐-8-옥소-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]비시클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-3-카복사미드
- [0131] 105 7-벤질-8-옥소-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]-7-아자비시클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-3-카복사미드
- [0132] 107 (8Z)-8-벤질리텐-7-옥소-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]-2-아자비시클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리엔-4-카복사미드

[0133] 식 (I)의 한 구현예에서, $m = 1$, $n = 1$, 및 $A = A_2-X_2$ 이다.

[0134] 식 (I)의 한 구현예에서, 구조식 (III)을 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:

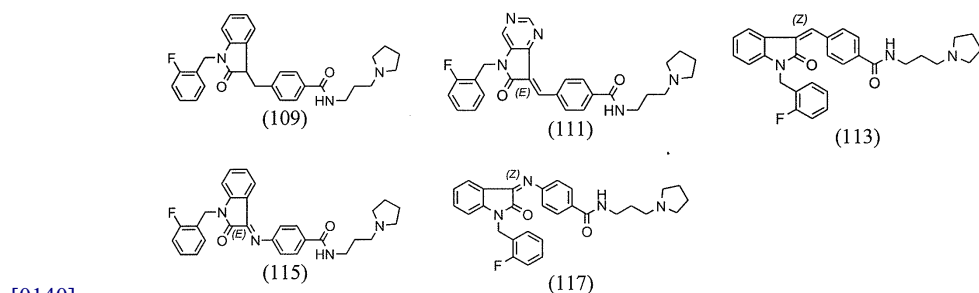


[0136] 상기 식에서,

[0137] A_2-X_2 는 NR^1 , $C=CR^1$ (E 및 Z 이성질체), $C=NR^1$ (E 및 Z 이성질체), 또는 $C(R^1R^2)$ 이다.

[0138] 식 (III)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물:

[0139] 표 1.2



[0141] 표 1.2에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

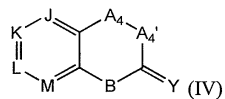
[0142] ID IUPAC 명칭

- [0143] 109 4-{[1-(2-플루오로벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-3-일]메틸}-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]벤즈아미드
- [0144] 111 4-{(E)-[5-(2-플루오로벤질)-6-옥소-5,6-디히드로-7H-피롤로[3,2-d]피리미딘-7-일리텐]메틸}-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]벤즈아미드
- [0145] 113 4-{(Z)-[1-(2-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-인돌-3-일리텐]메틸}-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]벤즈아미드
- [0146] 115
4-{[(3e)-1-(2-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-인돌-3-일리텐]아미노}-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]벤즈아미드
- [0147] 117
4-{[(3Z)-1-(2-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-인돌-3-일리텐]아미노}-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]벤즈아미드

[0148] 식 (I)의 한 구현예에서, $m = 1$, $n = 2$, $A = Z_1$, 및 A는 A_4-A_4' 로 나타낸다.

[0149] 식 (I)의 한 구현예에서, 구조식 (IV)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:

[0150]



[0151]

상기 식에서,

[0152]

A_4 및 A_4' 는 독립적으로 NR^1 , $C=CR^1$ (E 및 Z 이성질체), $C=NR^1$ (E 및 Z 이성질체), 또는 $C(R^1R^2)$ 로부터 선택되고; 또는 A_4 및 A_4' 는 다른 원자들과 함께 선택적으로 치환된 고리를 형성하며; A_4 및 A_4' 사이의 결합은 단일 또는 이중 결합일 수 있다. A_4 및 A_4' 와 다른 원자에 의해 형성된 고리는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 9-원자 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리일 수 있다.

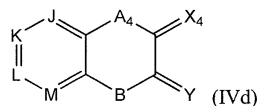
[0153]

식 (IV)의 한 구현예에서, A_4' 는 $C=X_4$ 이고, A_4 및 A_4' 사이의 결합은 단일 결합이다.

[0154]

식 (IV)의 한 구현예에서, 구조식 (IVd)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:

[0155]



[0156]

상기 식에서,

[0157]

A_4 및 X_4 는 독립적으로 $CR^{11}R^{12}$ 또는 NR^{11} 이고;

[0158]

$C=X_4$ 는 E 및 Z 이성질체일 수 있으며;

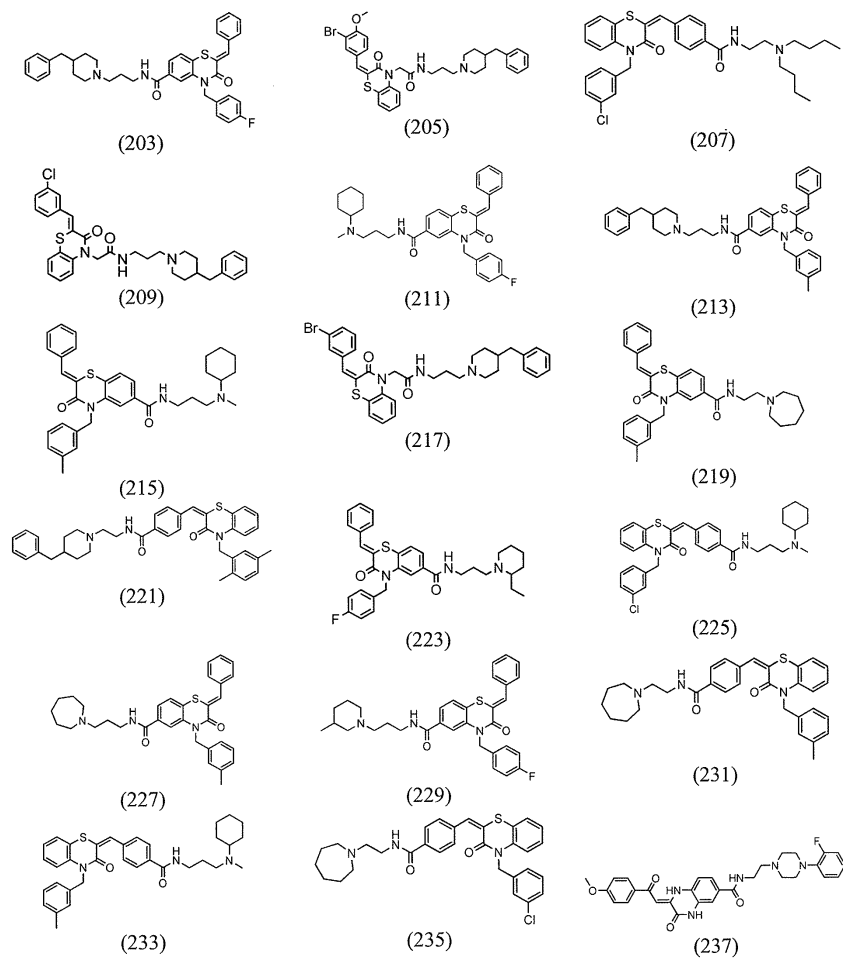
[0159]

R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬 또는 치환된 헤테로알킬이다.

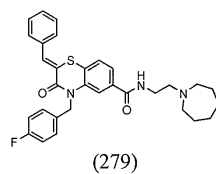
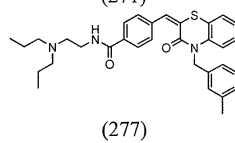
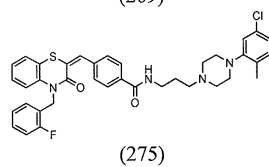
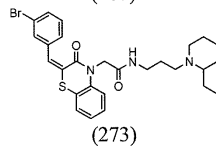
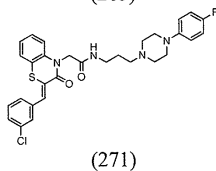
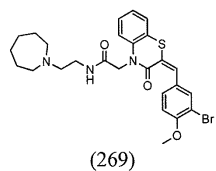
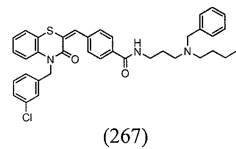
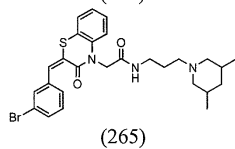
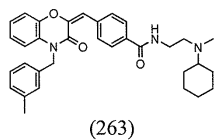
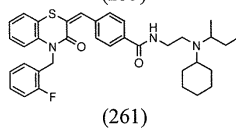
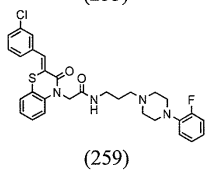
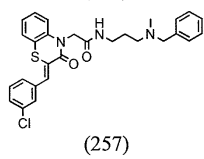
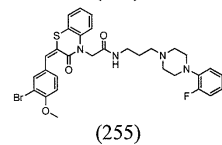
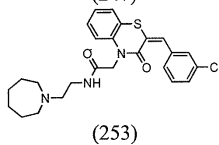
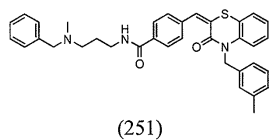
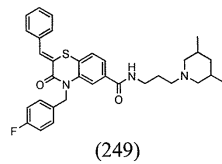
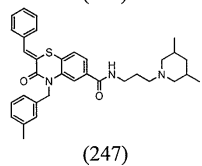
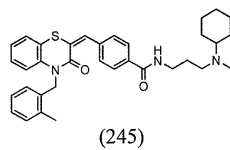
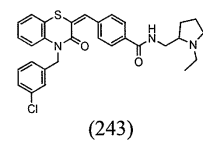
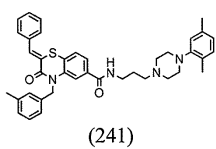
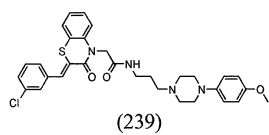
[0160]

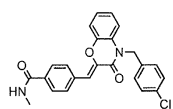
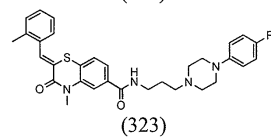
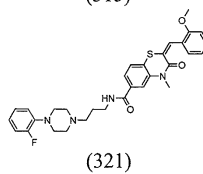
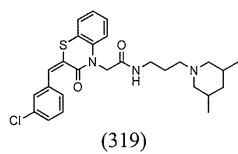
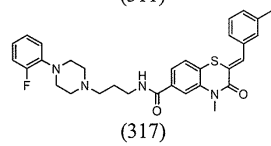
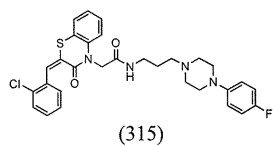
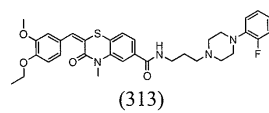
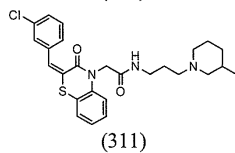
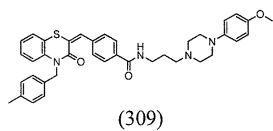
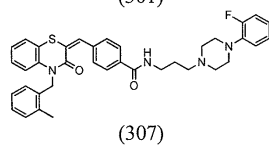
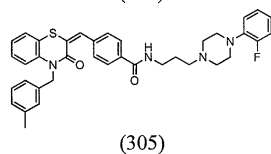
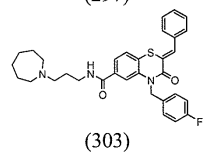
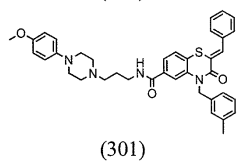
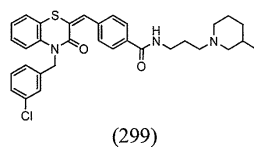
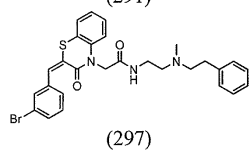
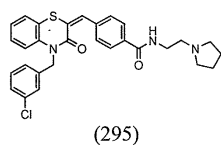
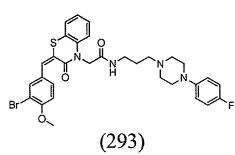
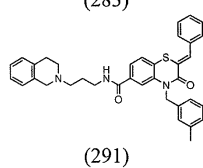
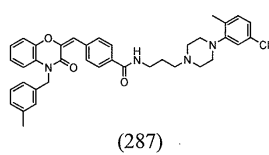
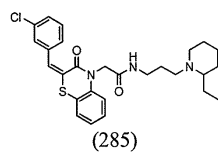
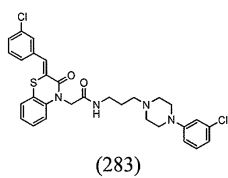
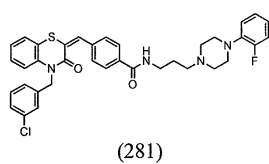
한 구현예에서, 구조식 (IVd)을 갖는 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

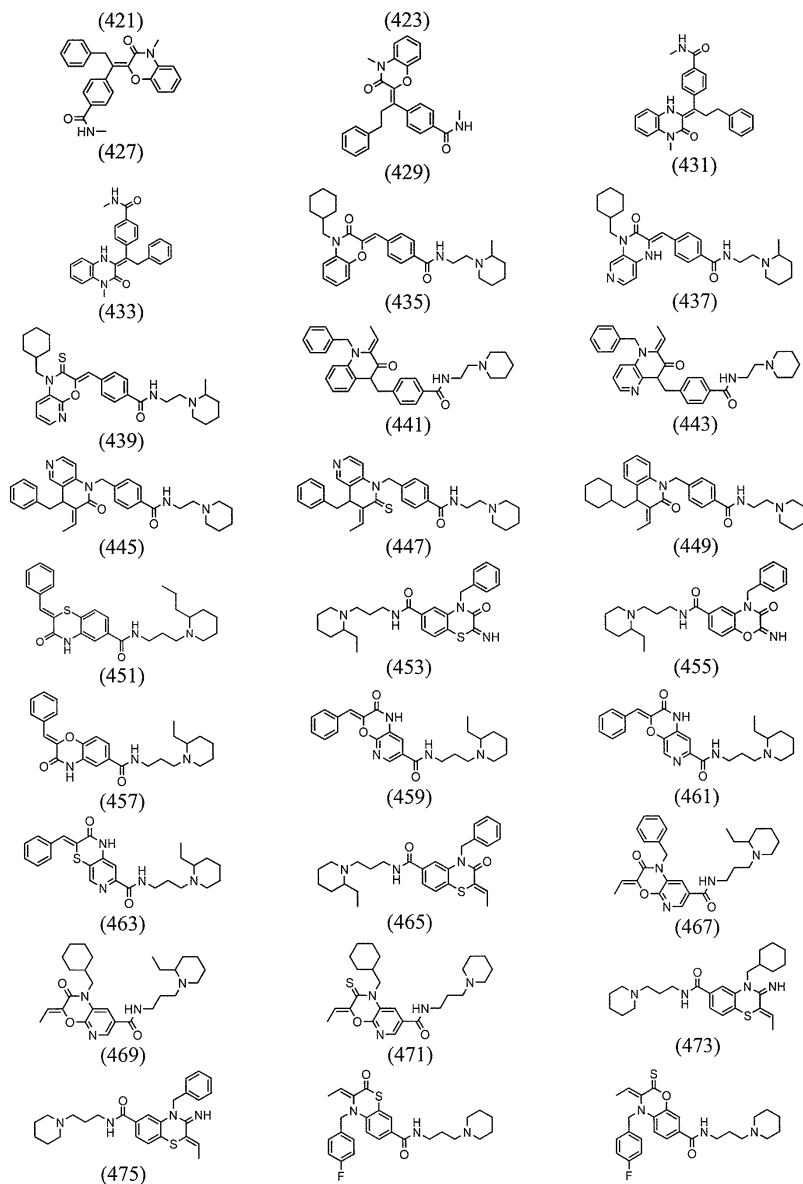
[0161] 표 1.3



[0162]







[0165]

[0166]

[0167]

[0168]

[0169]

[0170]

[0171]

표 1.3에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수 있다:

ID IUPAC 명칭

203 (2Z)-2-벤질리덴-N-[3-(4-벤질피페리딘-1-일)프로필]-4-(4-플루오로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드

205 N-[3-(4-벤질피페리딘-1-일)프로필]-2-[(2E)-2-(3-브로모-4-메톡시벤질리덴)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]아세트아미드

207 4-[(E)-[4-(3-클로로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리덴]메틸]-N-[2-(디부틸아미노)에틸]벤즈아미드

- [0172] 209 N-[3-(4-벤질피페리딘-1-일)프로필]-2-[(2Z)-2-(3-클로로벤질리덴)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]아세트아미드
- [0173] 211 (2Z)-2-벤질리덴-N-{3-[시클로헥실(메틸)아미노]프로필}-4-(4-플루오로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0174] 213 (2Z)-2-벤질리덴-N-[3-(4-벤질피페리딘-1-일)프로필]-4-(3-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0175] 215 (2Z)-2-벤질리덴-N-{3-[시클로헥실(메틸)아미노]프로필}-4-(3-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0176] 217 N-[3-(4-벤질피페리딘-1-일)프로필]-2-[(2E)-2-(3-브로모벤질리덴)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]아세트아미드
- [0177] 219 (2Z)-N-[2-(아제판-1-일)에틸]-2-벤질리덴-4-(3-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0178] 221 N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-4-[(E)-[4-(2,5-디메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리덴]메틸]벤즈아미드
- [0179] 223 (2Z)-2-벤질리덴-N-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]-4-(4-플루오로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0180] 225
4-[(E)-[4-(3-클로로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리덴]메틸]-N-{3-[시클로헥실(메틸)아미노]프로필}벤즈아미드
- [0181] 227 (2Z)-N-[3-(아제판-1-일)프로필]-2-벤질리덴-4-(3-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0182] 229 (2Z)-2-벤질리덴-4-(4-플루오로벤질)-N-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로필]-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0183] 231 N-[2-(아제판-1-일)에틸]-4-[(E)-[4-(3-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리덴]메틸]벤즈아미드
- [0184] 233 N-{3-[시클로헥실(메틸)아미노]프로필}-4-[(E)-[4-(3-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리덴]메틸]벤즈아미드
- [0185] 235 N-[2-(아제판-1-일)에틸]-4-[(E)-[4-(3-클로로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리덴]메틸]벤즈아미드
- [0186] 237 (2Z)-N-{2-[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]에틸}-2-[2-(4-메톡시페닐)-2-옥소에틸리덴]-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀살린-6-카복사미드
- [0187] 239 2-[(2Z)-2-(3-클로로벤질리덴)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]-N-{3-[4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일]프로필}아세트아미드
- [0188] 241 (2Z)-2-벤질리덴-N-[3-[4-(2,5-디메틸페닐)피페라진-1-일]프로필]-4-(3-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0189] 243 4-[(E)-[4-(3-클로로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리덴]메틸]-N-[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]벤즈아미드
- [0190] 245 N-{3-[시클로헥실(메틸)아미노]프로필}-4-[(E)-[4-(2-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리덴]메틸]벤즈아미드
- [0191] 247 (2Z)-2-벤질리덴-N-[3-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)프로필]-4-(3-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0192] 249 (2Z)-2-벤질리덴-N-[3-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)프로필]-4-(4-플루오로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-

1,4-벤조티아진-6-카복사미드

- [0193] 251 N-{3-[벤질(메틸)아미노]프로필}-4-{(E)-[4-(3-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리텐]메틸}벤즈아미드
- [0194] 253 N-[2-(아제판-1-일)에틸]-2-[(2E)-2-(3-클로로벤질리텐)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]아세트아미드
- [0195] 255 2-[(2E)-2-(3-브로모-4-메톡시벤질리텐)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]-N-{3-[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필}아세트아미드
- [0196] 257 N-{3-[벤질(메틸)아미노]프로필}-2-[(2Z)-2-(3-클로로벤질리텐)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]아세트아미드
- [0197] 259 2-[(2Z)-2-(3-클로로벤질리텐)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]-N-{3-[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필}아세트아미드
- [0198] 261 N-{2-[부탄-2-일(시클로헥실)아미노]에틸}-4-{(E)-[4-(2-플루오로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리텐]메틸}벤즈아미드
- [0199] 263 N-{2-[시클로헥실(메틸)아미노]에틸}-4-{(E)-[4-(3-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-2-일리텐]메틸}벤즈아미드
- [0200] 265 2-[(2E)-2-(3-브로모벤질리텐)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]-N-[3-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)프로필]아세트아미드
- [0201] 267 N-{3-[벤질(부틸)아미노]프로필}-4-{(E)-[4-(3-클로로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리텐]메틸}벤즈아미드
- [0202] 269 N-[2-(아제판-1-일)에틸]-2-[(2E)-2-(3-브로모-4-메톡시벤질리텐)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]아세트아미드
- [0203] 271 2-[(2Z)-2-(3-클로로벤질리텐)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]-N-{3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필}아세트아미드
- [0204] 273 2-[(2E)-2-(3-브로모벤질리텐)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]-N-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]아세트아미드
- [0205] 275 N-{3-[4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일]프로필}-4-{(E)-[4-(2-플루오로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리텐]메틸}벤즈아미드
- [0206] 277 N-[2-(디프로필아미노)에틸]-4-{(E)-[4-(3-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리텐]메틸}벤즈아미드
- [0207] 279 (2Z)-N-[2-(아제판-1-일)에틸]-2-벤질리텐-4-(4-플루오로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0208] 281 4-{(E)-[4-(3-클로로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리텐]메틸}-N-{3-[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필}벤즈아미드
- [0209] 283 2-[(2Z)-2-(3-클로로벤질리텐)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]-N-{3-[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일]프로필}아세트아미드
- [0210] 285 2-[(2E)-2-(3-클로로벤질리텐)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]-N-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]아세트아미드
- [0211] 287 N-{3-[4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일]프로필}-4-{(E)-[4-(3-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-2-일리텐]메틸}벤즈아미드
- [0212] 291 (2Z)-2-벤질리텐-N-[3-(3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)프로필]-4-(3-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0213] 293 2-[(2E)-2-(3-브로모-4-메톡시벤질리텐)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]-N-{3-[4-(4-플루오

로페닐)피페라진-1-일]프로필}아세트아미드

- [0214] 295 4-{(E)-[4-(3-클로로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리덴]메틸}-N-[2-(피롤리딘-1-일)에틸]벤즈아미드
- [0215] 297 2-[(2E)-2-(3-브로모벤질리덴)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]-N-{2-[메틸(2-페닐에틸)아미노]에틸}아세트아미드
- [0216] 299 4-{(E)-[4-(3-클로로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리덴]메틸}-N-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로필]벤즈아미드
- [0217] 301 (2Z)-2-벤질리덴-N-{3-[4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일]프로필}-4-(3-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0218] 303 (2Z)-N-[3-(아제판-1-일)프로필]-2-벤질리덴-4-(4-플루오로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0219] 305 N-{3-[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필}-4-{(E)-[4-(3-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리덴]메틸}벤즈아미드
- [0220] 307 N-{3-[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필}-4-{(E)-[4-(2-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리덴]메틸}벤즈아미드
- [0221] 309 N-{3-[4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일]프로필}-4-{(E)-[4-(4-메틸벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일리덴]메틸}벤즈아미드
- [0222] 311 2-[(2E)-2-(3-클로로벤질리덴)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]-N-[3-(3-메틸피페리딘-1-일)프로필]아세트아미드
- [0223] 313 (2E)-2-(4-에톡시-3-메톡시벤질리덴)-N-{3-[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필}-4-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0224] 315 2-[(2E)2-(2-클로로벤질리덴)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]-N-{3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필}아세트아미드
- [0225] 317 (2Z)-N-{3-[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필}-4-메틸-2-(3-메틸벤질리덴)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0226] 319 2-[(2E)-2-(3-클로로벤질리덴)-3-옥소-2,3-디히드로-4H-1,4-벤조티아진-4-일]-N-[3-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)프로필]아세트아미드
- [0227] 321 (2E)-N-{3-[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필}-2-(2-메톡시벤질리덴)-4-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0228] 323 (2Z)-N-{3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필}-4-메틸-2-(2-메틸벤질리덴)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0229] 421 4-{(Z)-[4-(4-클로로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-2-일리덴]메틸}-N-메틸벤즈아미드
- [0230] 423 4-{(Z)-[4-(4-클로로벤질)-3-티옥소-3,4-디히드로-2H-피리도[4,3-b][1,4]옥사진-2-일리덴]메틸}-N-메틸벤즈아미드
- [0231] 425 N-메틸-4-[(Z)-(4-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-2-일리덴)메틸]벤즈아미드
- [0232] 427 N-메틸-4-[(1Z)-1-(4-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-2-일리덴)-2-페닐에틸]벤즈아미드
- [0233] 429 N-메틸-4-[(1Z)-1-(4-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-2-일리덴)-3-페닐프로필]벤즈아미드
- [0234] 431 N-메틸-4-[(1Z)-1-(4-메틸-3-옥소-3,4-디히드로퀴녹살린-2(1H)-일리덴)-3-페닐프로필]벤즈아미드
- [0235] 433 N-메틸-4-[(1Z)-1-(4-메틸-3-옥소-3,4-디히드로퀴녹살린-2(1H)-일리덴)-2-페닐에틸]벤즈아미드
- [0236] 435 4-{(Z)-[4-(시클로헥실메틸)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-2-일리덴]메틸}-N-[2-(2-메틸피페리딘-1-일)에틸]벤즈아미드

- [0237] 437 4-{(Z)-[4-(시클로헥실메틸)-3-옥소-3,4-디히드로피리도[3,4-b]피라진-2(1H)-일리텐]메틸}-N-[2-(2-메틸피페리딘-1-일)에틸]벤즈아미드
- [0238] 439 4-{(Z)-[1-(시클로헥실메틸)-2-티옥소-1,2-디히드로-3H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3-일리텐]메틸}-N-[2-(2-메틸피페리딘-1-일)에틸]벤즈아미드
- [0239] 441 4-{[(2Z)-1-벤질-2-에틸리텐-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-4-일]메틸}-N-[2-(피페리딘-1-일)에틸]벤즈아미드
- [0240] 443 4-{[(2Z)-1-벤질-2-에틸리텐-3-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘-4-일]메틸}-N-[2-(피페리딘-1-일)에틸]벤즈아미드
- [0241] 445 4-{[(3E)-4-벤질-3-에틸리텐-2-옥소-3,4-디히드로-1,6-나프티리딘-1(2H)-일]메틸}-N-[2-(피페리딘-1-일)에틸]벤즈아미드
- [0242] 447 4-{[(3E)-4-벤질-3-에틸리텐-2-티옥소-3,4-디히드로-1,6-나프티리딘-1(2H)-일]메틸}-N-[2-(피페리딘-1-일)에틸]벤즈아미드
- [0243] 449 4-{[(3E)-4-(시클로헥실메틸)-3-에틸리텐-2-옥소-3,4-디히드로퀴놀린-1(2H)-일]메틸}-N-[2-(피페리딘-1-일)에틸]벤즈아미드
- [0244] 451 (2Z)-2-벤질리텐-3-옥소-N-[3-(2-프로필피페리딘-1-일)프로필]-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0245] 453 4-벤질-N-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]-2-이미노-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0246] 455 4-벤질-N-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]-2-이미노-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-6-카복사미드
- [0247] 457 (2Z)-2-벤질리텐-N-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-6-카복사미드
- [0248] 459 (3Z)-3-벤질리텐-N-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-카복사미드
- [0249] 461 (3Z)-3-벤질리텐-N-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-피리도[3,4-b][1,4]옥사진-7-카복사미드
- [0250] 463 (3Z)-3-벤질리텐-N-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-피리도[3,4-b][1,4]티아진-7-카복사미드
- [0251] 465 (2Z)-4-벤질-2-에틸리텐-N-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0252] 467 (3Z)-1-벤질-3-에틸리텐-N-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-카복사미드
- [0253] 469 (3Z)-1-(시클로헥실메틸)-3-에틸리텐-N-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]-2-옥소-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-카복사미드
- [0254] 471 (3Z)-1-(시클로헥실메틸)-3-에틸리텐-N-[3-(피페리딘-1-일)프로필]-2-티옥소-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-7-카복사미드
- [0255] 473 (2Z)-4-(시클로헥실메틸)-2-에틸리텐-3-이미노-N-[3-(피페리딘-1-일)프로필]-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0256] 475 (2Z)-4-벤질-2-에틸리텐-3-이미노-N-[3-(피페리딘-1-일)프로필]-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-6-카복사미드
- [0257] 477 (3Z)-3-에틸리텐-4-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-[3-(피페리딘-1-일)프로필]-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-7-카복사미드
- [0258] 479 (3Z)-3-에틸리텐-4-(4-플루오로벤질)-N-[3-(피페리딘-1-일)프로필]-2-티옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-7-카복사미드

[0259] 481 4-{{[4-(2-플루오로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조티아진-2-일]메틸}-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]벤즈아미드

[0260] 483 4-{{(Z)-[4-(2-플루오로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-2-일리덴]메틸}-N-메틸벤즈아미드

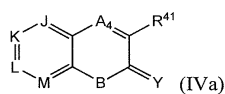
[0261] 485 4-{{(E)-[4-(2-플루오로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-2-일리덴]메틸}-N-메틸벤즈아미드

[0262] 487 4-{{[(2Z)-4-(2-플루오로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-2-일리덴]아미노}-N-메틸벤즈아미드

[0263] 489 4-{{[(2E)-4-(2-플루오로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-2-일리덴]아미노}-N-메틸벤즈아미드

[0264] 식 (IV)의 한 구현예에서, A₄-A₄'의 결합은 이중 결합이고, A₄'는 CR⁴¹이다.

[0265] 식 (IV)의 한 구현예에서, 구조식 (IVa)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



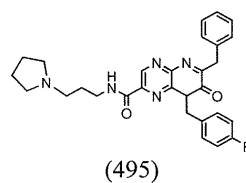
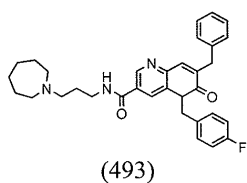
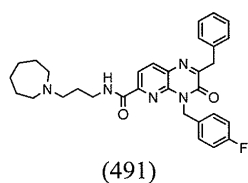
[0267] 상기 식에서,

[0268] R⁴¹은 수소, 할로젠, 아실, 치환된 아실, 알콕시카보닐, 치환된 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 치환된 아릴옥시카보닐, -C(O)NR^{42, 43}, -NR^{42, 43}, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬 또는 치환된 헤테로알킬;

[0269] R⁴² 및 R⁴³은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬, 또는 치환된 헤테로알킬, 또는 R⁴² 및 R⁴³은 그들이 부착되는 질소와 함께 결합하여 4-, 5-, 6- 또는 7-원자 시클로헥테로알킬 고리를 형성한다.

[0270] 식 (IVa)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물:

[0271] 표 1.4



[0272]

[0273] 표 1.4에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

[0274] ID IUPAC 명칭

[0275] 491 N-[3-(아제판-1-일)프로필]-2-벤질-4-(4-플루오로벤질)-3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-6-카복사미드

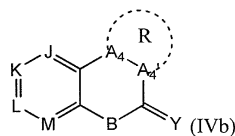
[0276] 493 N-[3-(아제판-1-일)프로필]-7-벤질-5-(4-플루오로벤질)-6-옥소-5,6-디히드로퀴놀린-3-카복사미드

[0277] 495 6-벤질-8-(4-플루오로벤질)-7-옥소-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]-7,8-디히드로피리도[2,3-b]피라진-2-카복사미드

[0278] 식 (IV)의 한 구현예에서, A₄ 및 A₄'는 다른 원자와 함께 5, 6 또는 7-원자 고리 시스템을 형성한다.

[0279] 식 (IV)의 한 구현예에서, 구조식 (IVb)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성

유도체:

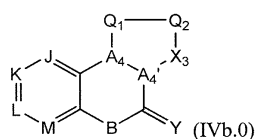


상기 식에서,

R 고리는 아릴, 치환된 아실, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬, 헥테로아릴 또는 치환된 헥테로아릴 고리이다. R 고리는 4-, 5-, 6- 또는 7-원자 카보시클릭 또는 헥테로시클릭 고리일 수 있다.

식 (IVb)의 한 구현예에서, R 고리는 5-원소 고리 시스템이다.

식 (IVb)의 한 구현예에서, 구조식 (IVb.0)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



상기 식에서,

A₄-Q₁, Q₁-Q₂, Q₂-X₃, A₄'-X₃, A₄-A₄'는 독립적으로 단일 또는 이중 결합이고;

Q₁, Q₂, 및 X₃은 독립적으로 S, O, N, N(R¹⁵), C(R¹⁵), C(R¹⁵R¹⁶)이며;

A₄ 및 A₄'는 독립적으로 N, C, 또는 CR¹⁷이고;

R¹⁵, R¹⁶ 및 R¹⁷은 독립적으로 수소, 할로젠, 아실, 치환된 아실, 알콕시카보닐, 치환된 알콕시카보닐, 아릴옥시 카보닐, 치환된 아릴옥시카보닐, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헥테로아릴, 치환된 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬, 치환된 헥테로아릴알킬, 헥테로알킬, 또는 치환된 헥테로알킬이다.

식 (IVb.0)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물:

표 1.5

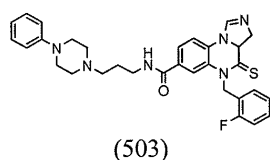
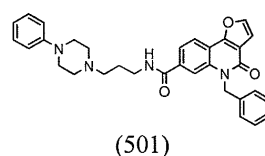
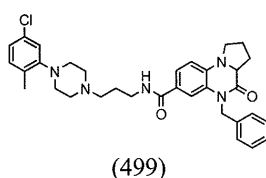
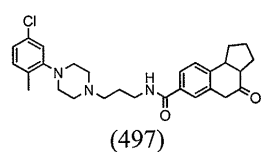


표 1.5에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

ID IUPAC 명칭

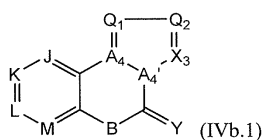
497 N-{3-[4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일]프로필}-4-옥소-2,3,3a,4,5,9b-헥사히드로-1H-시클로펜타[a]나프탈렌-7-카복사미드

499 5-벤질-N-{3-[4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일]프로필}-4-옥소-1,2,3,3a,4,5-헥사히드로피롤로[1,2-a]퀴놀살린-7-카복사미드

- [0298] 501 5-벤질-4-옥소-N-[3-(4-페닐피페라진-1-일)프로필]-4,5-디히드로푸로[3,2-c]퀴놀린-7-카복사미드
- [0299] 503 5-(2-플루오로벤질)-N-[3-(4-페닐피페라진-1-일)프로필]-4-티옥소-3,3a,4,5-테트라히드로이미다조[1,5-a]퀴놀린-7-카복사미드

[0300] 식 (IVb.0)의 한 구현예에서, A_4-Q_1 및 Q_2-X_3 은 이중 결합이고, Q_1-Q_2 , A_4-X_3 및 A_4-A_4' 는 단일 결합이다.

[0301] 식 (IVb.0)의 한 구현예에서, 구조식 (IVb.1)을 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



[0302]

[0303] 상기 식에서,

[0304] A_4 는 C이고;

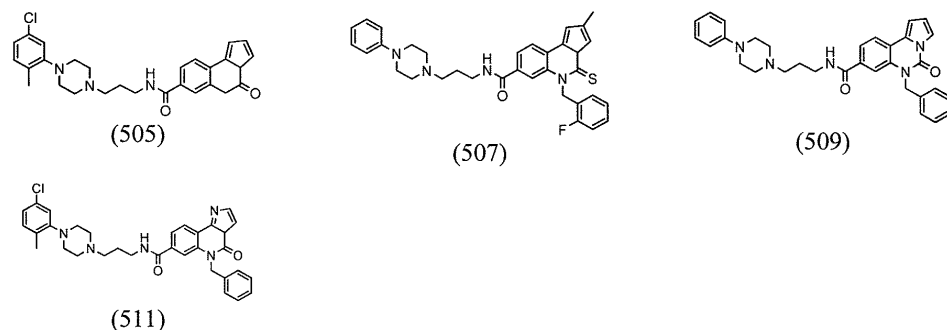
[0305] A_4' 는 N 또는 CR¹⁸이며;

[0306] X_3 , Q_1 및 Q_2 는 독립적으로 N 또는 CR¹⁹이고;

[0307] R¹⁸ 및 R¹⁹는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬이다.

[0308] 식 (IVb.1)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물:

[0309] 표 1.6



[0310]

[0311] 표 1.6에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

[0312] ID IUPAC 명칭

[0313] 505 N-{3-[4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일]프로필}-4-옥소-4,5-디히드로-3aH-시클로펜타[a]나프탈렌-7-카복사미드

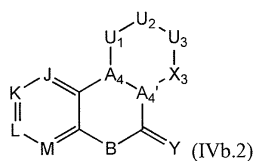
[0314] 507 5-(2-플루오로벤질)-2-메틸-N-[3-(4-페닐피페라진-1-일)프로필]-4-티옥소-4,5-디히드로-3aH-시클로펜타[c]퀴놀린-7-카복사미드

[0315] 509 6-벤질-5-옥소-N-[3-(4-페닐피페라진-1-일)프로필]-5,6-디히드로피롤로[1,2-c]퀴나졸린-8-카복사미드

[0316] 511 5-벤질-N-{3-[4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일]프로필}-4-옥소-4,5-디히드로-3aH-피롤로[3,2-c]퀴놀린-7-카복사미드

[0317] 식 (IVb)의 구현예에서, R 고리는 6-원자 고리이다.

[0318] 식 (IVb)의 구현예에서, 구조식 (IVb.2)을 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



[0319]

[0320] 상기 식에서,

[0321] A_4-U_1 , U_1-U_2 , U_2-U_3 , U_3-X_3 , $A_4'-X_3$, A_4-A_4' 는 독립적으로 단일 또는 이중 결합이고;

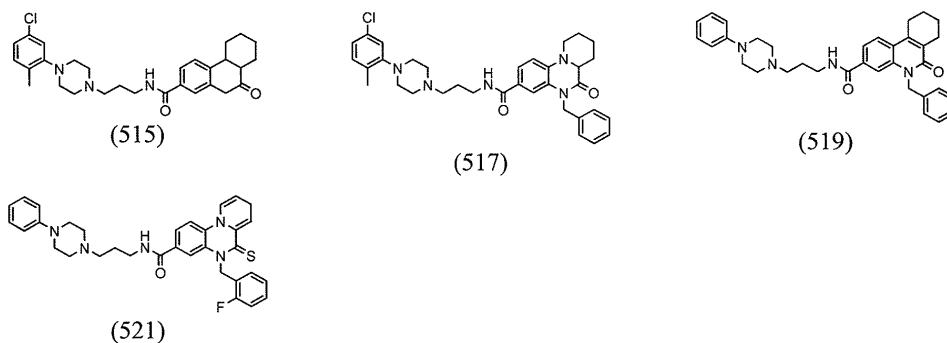
[0322] U_1 , U_2 , U_3 및 X_3 은 독립적으로 S, O, N, $N(R^{20})$, $C(R^{20})$, 또는 $C(R^{20}R^{21})$ 이며;

[0323] A_4 및 A_4' 는 독립적으로 N, C, 또는 CR^{22} 이고;

[0324] R^{20} , R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 아실, 치환된 아실, 알콕시카보닐, 치환된 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 치환된 아릴옥시카보닐, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬, 또는 치환된 헤테로알킬이다.

[0325] 식 (IVb.2)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물:

[0326] 표 1.7



[0327]

[0328] 표 1.7에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

[0329] ID IUPAC 명칭

[0330] 515 N-{3-[4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일]프로필}-9-옥소-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타히드로페난트렌-2-카복사미드

[0331] 517 5-벤질-N-{3-[4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일]프로필}-6-옥소-6,6a,7,8,9,10-헥사히드로-5H-피리도[1,2-a]퀴놀살린-3-카복사미드

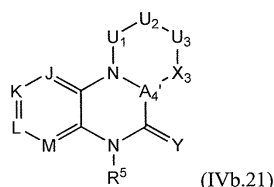
[0332] 519 5-벤질-6-옥소-N-[3-(4-페닐피페라진-1-일)프로필]-5,6,7,8,9,10-헥사히드로페난트리딘-3-카복사미드

[0333] 521 5-(2-플루오로벤질)-N-[3-(4-페닐피페라진-1-일)프로필]-6-티옥소-6,8-디히드로-5H-피리도[1,2-a]퀴놀살린-3-카복사미드

[0334] 식 (IVb.2)의 한 구현예에서, U_1 , U_2 , U_3 , X_3 , A_4' 및 A_4 는 6-원자 시클로헥테로 고리를 형성한다.

[0335] 식 (IVb.2)의 한 구현예에서, A_4 는 N이고, B는 NR^5 이다.

[0336] 식 (IVb.2)의 한 구현예에서, 구조식 (IVb.21)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



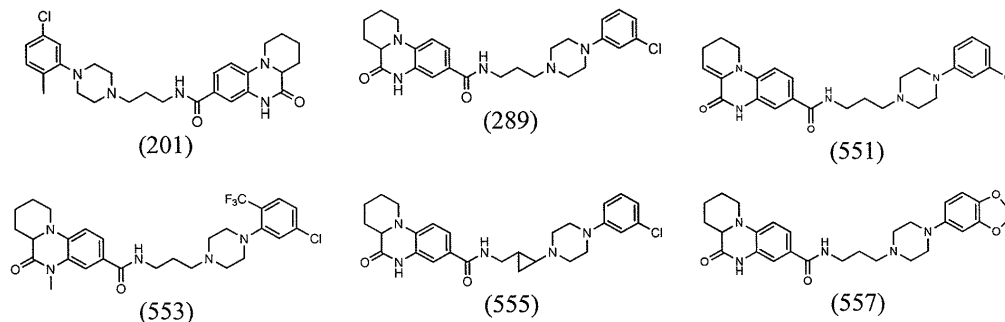
[0337]

[0338]

[0339]

식 (IVb.21)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물:

표 1.8



[0340]

[0341]

[0342]

[0343]

[0344]

[0345]

[0346]

[0347]

[0348]

[0349]

[0350]

[0351]

[0352]

표 1.8에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

ID IUPAC 명칭

201 N-{3-[4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일]프로필}-6-옥소-6,6a,7,8,9,10-헥사히드로-5H-피리도[1,2-a]퀴놀살린-3-카복사미드

289 N-{3-[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일]프로필}-6-옥소-6,6a,7,8,9,10-헥사히드로-5H-피리도[1,2-a]퀴놀살린-3-카복사미드

551 N-{3-[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일]프로필}-6-옥소-6,8,9,10-테트라히드로-5H-피리도[1,2-a]퀴놀살린-3-카복사미드

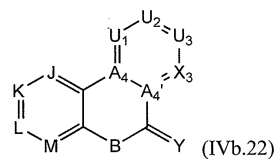
553 N-(3-{4-[5-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일}프로필)-5-메틸-6-옥소-6,6a,7,8,9,10-헥사히드로-5H-피리도[1,2-a]퀴놀살린-3-카복사미드

555 N-({2-[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일]시클로프로필}메틸)-6-옥소-6,6a,7,8,9,10-헥사히드로-5H-피리도[1,2-a]퀴놀살린-3-카복사미드

557 N-{3-[4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피페라진-1-일]프로필}-6-옥소-6,6a,7,8,9,10-헥사히드로-5H-피리도[1,2-a]퀴놀살린-3-카복사미드

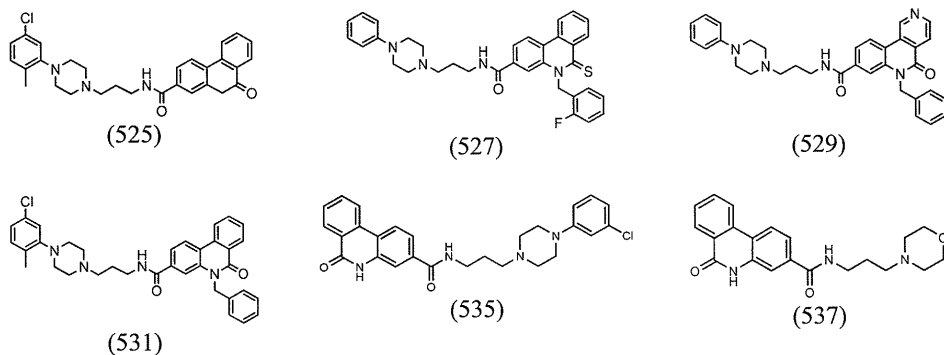
식 (IVb.2)의 한 구현예에서, U_1 , U_2 , U_3 , X_3 , A_4' 및 A_4 는 벤젠 고리를 형성한다.

식 (IVb.2)의 한 구현예에서, 구조식 (IVb.22)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



식 (IVb.22)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물:

[0353] 표 1.9



[0354]

[0355] 표 1.9에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

[0356] ID IUPAC 명칭

[0357] 525 N-{3-[4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일]프로필}-9-옥소-9,10-디히드로페난트렌-2-카복사미드

[0358] 527 5-(2-플루오로벤질)-N-[3-(4-페닐피페라진-1-일)프로필]-6-티옥소-5,6-디히드로페난트리딘-3-카복사미드

[0359] 529 6-벤질-5-옥소-N-[3-(4-페닐피페라진-1-일)프로필]-5,6-디히드로벤조[c][2,6]나프티리딘-8-카복사미드

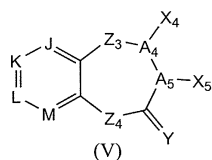
[0360] 531 5-벤질-N-{3-[4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일]프로필}-6-옥소-5,6-디히드로페난트리딘-3-카복사미드

[0361] 535 N-{3-[4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일]프로필}-6-옥소-5,6-디히드로페난트리딘-3-카복사미드

[0362] 537 N-[3-(모르폴린-4-일)프로필]-6-옥소-5,6-디히드로페난트리딘-3-카복사미드

[0363] 식 (I)의 한 구현예에서, $m = 1$; $n = 3$; A는 " Z_3 , A_4-X_4 및 A_5-X_5 "이고; B는 Z_4 이다.

[0364] 식 (I)의 한 구현예에서, 식 (V)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



[0365]

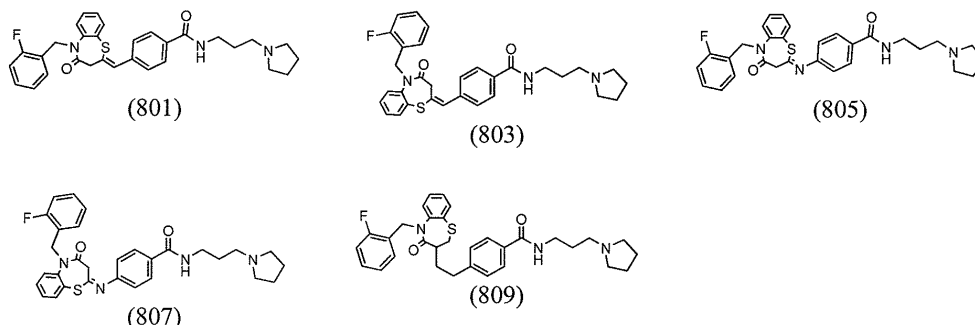
[0366] 상기 식에서,

[0367] A_4-X_4 , A_5-X_5 는 독립적으로 NR^1 , $C=CR^1$ (E 및 Z 이성질체), $C=NR^1$, $C=O$ 또는 $C(R^1R^2)$ 이고;

[0368] Z_3 및 Z_4 는 독립적으로 O, S, NR^3 , 또는 $C(R^3R^4)$ 이며; 또는 $Z_3-A_4-X_4$ 또는 $X_4-A_4-A_5-X_5$ 는 다른 원자와 함께 선택적으로 치환된 6- 또는 7-원자 고리를 형성한다.

[0369] 식 (V)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물:

[0370] 표 2.0



[0371]

[0372] 표 2.0에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

[0373] ID IUPAC 명칭

[0374] 801 4-{(Z)-[5-(2-플루오로벤질)-4-옥소-4,5-디히드로-1,5-벤조티아제핀-2(3H)-일리텐]메틸}-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]벤즈아미드

[0375] 803 4-{(E)-[5-(2-플루오로벤질)-4-옥소-4,5-디히드로-1,5-벤조티아제핀-2(3H)-일리텐]메틸}-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]벤즈아미드

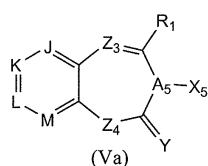
[0376] 805 4-{[(2Z)-5-(2-플루오로벤질)-4-옥소-4,5-디히드로-1,5-벤조티아제핀-2(3H)-일리텐]아미노}-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]벤즈아미드

[0377] 807 4-{[(2E)-5-(2-플루오로벤질)-4-옥소-4,5-디히드로-1,5-벤조티아제핀-2(3H)-일리텐]아미노}-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]벤즈아미드

[0378] 809 4-{2-[5-(2-플루오로벤질)-4-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,5-벤조티아제핀-3-일]에틸}-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]벤즈아미드

[0379] 식 (V)의 한 구현예에서, Z_3-A_4 는 이중 결합이고, A_4-X_4 는 CR^1 이며, A_5-X_5 는 $C(R^1R^2)$, NR^1 , $C=CR^1$ (E 및 Z 이성질체) 또는 $C=NR^1$ (E 및 Z 이성질체)이다.

[0380] 식 (V)의 한 구현예에서, 구조식 (Va)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



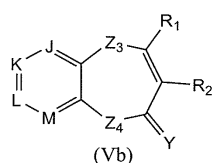
[0381]

[0382] 상기 식에서,

[0383] Z_3 및 Z_4 는 독립적으로 O, N, S, $N(R^3)$ 또는 $C(R^3R^4)$ 이다.

[0384] 식 (V)의 한 구현예에서, A_4-A_5 는 이중 결합이고, $A_4(X_4)$ 는 CR^1 이며, $A_5(X_5)$ 는 CR^2 이다.

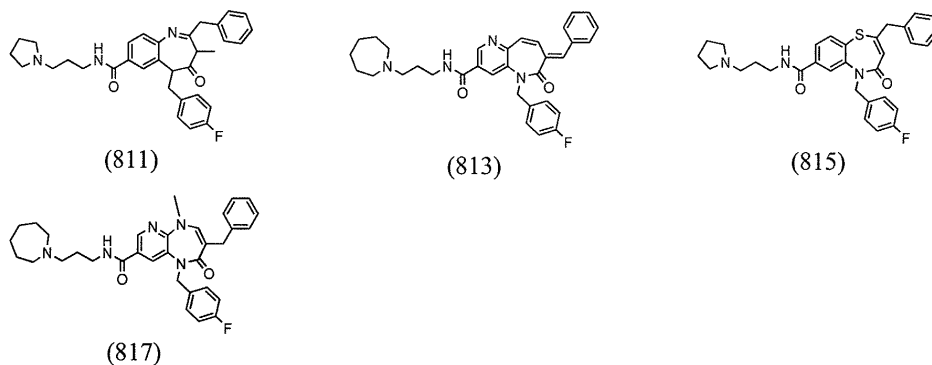
[0385] 식 (V)의 한 구현예에서, 구조식 (Vb)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



[0386]

[0387] 식 (V)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물:

[0388] 표 2.1



[0389]

[0390] 표 2.1에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

[0391] ID IUPAC 명칭

[0392] 811 2-벤질-5-(4-플루오로벤질)-3-메틸-4-옥소-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]-4,5-디히드로-3H-1-벤즈아제핀-7-카복사미드

[0393] 813 (7E)-N-[3-(아제판-1-일)프로필]-7-벤질리텐-5-(4-플루오로벤질)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-피리도[3,2-b]아제핀-3-카복사미드

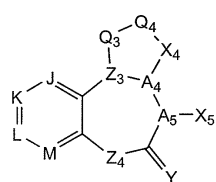
[0394] 815 2-벤질-5-(4-플루오로벤질)-4-옥소-N-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]-4,5-디히드로-1,5-벤조티아제핀-7-카복사미드

[0395] 817 N-[3-(아제판-1-일)프로필]-3-벤질-1-(4-플루오로벤질)-5-메틸-2-옥소-2,5-디히드로-1H-피리도[2,3-b][1,4]디아제핀-8-카복사미드

[0396] 식 (V)의 한 구현예에서, Z_3 은 NR^3 또는 $C(R^3R^4)$ 이다.

[0397] 식 (V)의 한 구현예에서, R^3 은 A_4-X_4 와 함께 5-원자 고리 시스템을 형성한다.

[0398] 식 (V)의 한 구현예에서, 구조식 (Vc)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



(Vc)

[0399]

[0400] 상기 식에서,

[0401] Z_3-Q_3 , Q_3-Q_4 , Q_4-X_4 , A_4-X_4 , Z_3-A_4 는 독립적으로 단일 또는 이중 결합이고;

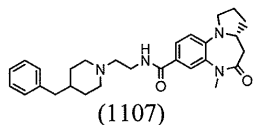
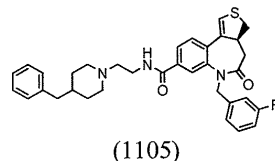
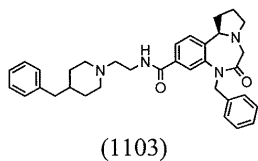
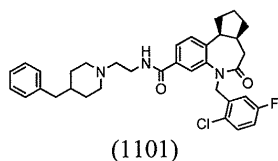
[0402] Q_3 , Q_4 , 및 X_4 는 독립적으로 S, O, N, $N(R^{16})$, $C(R^{16})$, $C(R^{16}R^{17})$;

[0403] Z_3 및 A_4 는 독립적으로 N, C 또는 CR^{18} 이며;

[0404] R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 아실, 치환된 아실, 알콕시카보닐, 치환된 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 치환된 아릴옥시카보닐, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬, 또는 치환된 헤테로알킬이다.

[0405] 식 (Vc)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물:

[0406] 표 2.2



[0407]

[0408] 표 2.2에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

[0409] ID IUPAC 명칭

[0410] 1101 (7aS,10a5)-N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-5-(2-클로로-5-플루오로벤질)-6-옥소-5,6,7,7a,8,9,10,10a-옥타히드로벤조[b]시클로헵타[d]아제핀-3-카복사미드

[0411] 1103 (11bR)-7-벤질-N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-6-옥소-2,3,5,6,7,11b-헥사히드로-1H-피롤로[1,2-d][1,4]벤조디아제핀-9-카복사미드

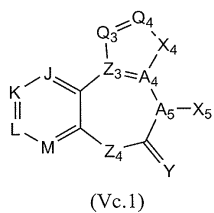
[0412] 1105 (3aS)-N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-6-(3-플루오로벤질)-5-옥소-3a,4,5,6-테트라히드로-3H-티에노[3,4-d][1]벤즈아제핀-8-카복사미드

[0413] 1107 (7aR)-N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-5-메틸-6-옥소-6,7,7a,8,9,10-헥사히드로-5H-피롤로[1,2-a][1,5]벤조디아제핀-3-카복사미드

[0414] 식 (Vc)의 한 구현예에서, Z_3-Q_3 및 Q_4-X_4 는 이중 결합이다.

[0415] 식 (Vc)의 한 구현예에서, Z_3-A_4 , Q_3-Q_4 및 A_4-X_4 는 단일 결합이다.

[0416] 식 (Vc)의 한 구현예에서, 구조식 (Vc.1)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



[0417]

[0418] 상기 식에서,

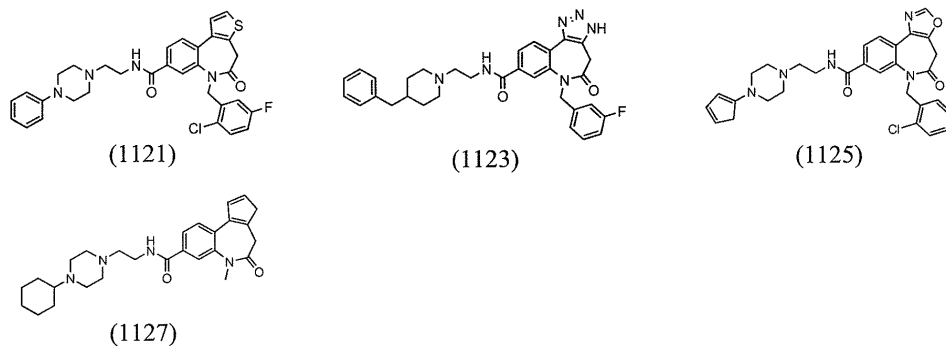
[0419] Z_3 은 C이고;

[0420] A_4 는 N 또는 CR^{18} 이며;

[0421] X_4 , Q_3 및 Q_4 는 독립적으로 N 또는 CR^{16} 이다.

[0422] 식 (Vc.1)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물:

[0423] 표 2.3



[0424] 표 2.3에 나열된 화합물은 다음과 같은 화학명으로 나타낼 수도 있다:

[0426] ID IUPAC 명칭

[0427] 1121 6-(2-클로로-5-플루오로벤질)-5-옥소-N-[2-(4-페닐피페라진-1-일)에틸]-5,6-디히드로-4H-티에노[2,3-d][1]벤즈아제핀-8-카복사미드

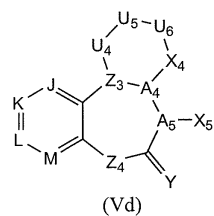
[0428] 1123 N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-6-(3-플루오로벤질)-5-옥소-3,4,5,6-테트라히드로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d][1]벤즈아제핀-8-카복사미드

[0429] 1125 6-(2-클로로벤질)-N-(2-[4-(시클로펜타-1,3-디엔-1-일)피페라진-1-일]에틸)-5-옥소-5,6-디히드로-4H-[1,3]옥사졸로[5,4-d][1]벤즈아제핀-8-카복사미드

[0430] 1127 N-[2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)에틸]-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라히드로벤조[b]시클로펜타[d]아제핀-3-카복사미드

[0431] 식 (V)의 한 구현예에서, R^3 은 A_4-X_4 와 6-원자 고리 시스템을 형성한다.

[0432] 식 (V)의 한 구현예에서, 구조식 (Vd)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



[0433] [0434] 상기 식에서,

[0435] Z_3-U_4 , U_4-U_5 , U_5-U_6 , U_6-X_4 , A_4-X_4 , Z_3-A_4 는 독립적으로 단일 또는 이중 결합이고;

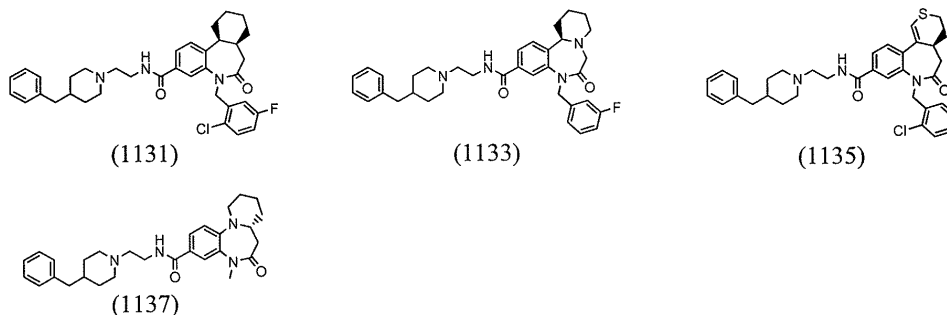
[0436] U_4 , U_5 , U_6 및 X_4 는 독립적으로 S, O, N, $N(R^{19})$, $C(R^{19})$, $C(R^{19}R^{20})$ 이며;

[0437] Z_3 및 A_4 는 독립적으로 N, C, 또는 CR^{21} 이고;

[0438] R^{19} , R^{20} 및 R^{21} 은 독립적으로 수소, 할로젠, 아실, 치환된 아실, 알콕시카보닐, 치환된 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 치환된 아릴옥시카보닐, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬, 또는 치환된 헤테로알킬이다.

[0439] 식 (Vd)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물:

[0440] 표 2.4



[0441]

[0442] 표 2.4에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

[0443] ID IUPAC 명칭

[0444] 1131 (7aS, 11aS)-N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-5-(2-클로로-5-플루오로벤질)-6-옥소-6,7,7a,8,9,10,11,11a-옥타히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-3-카복사미드

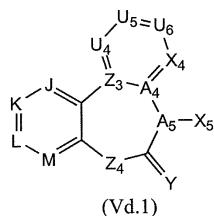
[0445] 1133 (12aR)-N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-5-(3-플루오로벤질)-6-옥소-5,6,7,9,10,11,12,12a-옥타히드로피리도[1,2-d][1,4]벤조디아제핀-3-카복사미드

[0446] 1135 (4aR)-N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-7-(2-클로로벤질)-6-옥소-3,4,4a,5,6,7-헥사히드로티오피라노[4,3-d][1]벤즈아제핀-9-카복사미드

[0447] 1137 (7aR)-N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-5-메틸-6-옥소-5,6,7,7a,8,9,10,11-옥타히드로피리도[1,2-a][1,5]벤조디아제핀-3-카복사미드

[0448] 식 (Vd)의 한 구현예에서, Z_3-U_4 , U_4-U_5 , U_5-U_6 , U_6-X_4 , A_4-X_4 , Z_3-A_4 는 함께 방향족 시스템을 형성한다.

[0449] 식 (Vd)의 한 구현예에서, 구조식 (Vd.1)을 가지는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



[0450]

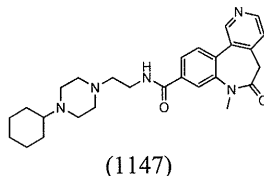
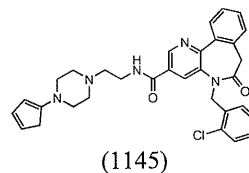
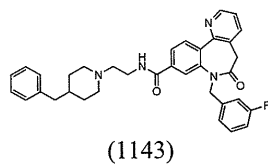
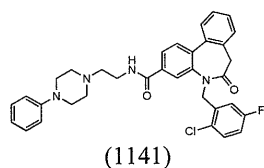
[0451] 상기 식에서,

[0452] Z_3 및 A_4 는 C이고;

[0453] U_4 , U_5 , U_6 및 X_4 는 독립적으로 N 또는 CR¹⁹이다.

[0454] 식 (Vd.1)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조식을 갖는 화합물:

[0455] 표 2.5



[0456]

[0457] 표 2.5에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

[0458] ID IUPAC 명칭

[0459] 1141 5-(2-클로로-5-플루오로벤질)-6-옥소-N-[2-(4-페닐피페라진-1-일)에틸]-6,7-디히드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-3-카복사미드

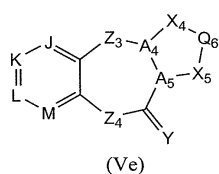
[0460] 1143 N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-7-(3-플루오로벤질)-6-옥소-6,7-디히드로-5H-피리도[3,2-d][1]벤즈아제핀-9-카복사미드

[0461] 1145 5-(2-클로로벤질)-N-{2-[4-(시클로펜타-1,3-디엔-1-일)피페라진-1-일]에틸}-6-옥소-6,7-디히드로-5H-피리도[2,3-a][3]벤즈아제핀-3-카복사미드

[0462] 1147 N-[2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)에틸]-7-메틸-6-옥소-6,7-디히드로-5H-피리도[4,3-d][1]벤즈아제핀-9-카복사미드

[0463] 식 (V)의 한 구현예에서, A_4 - A_4 및 A_5 - X_5 는 5-원소 고리 시스템을 형성한다.

[0464] 식 (V)의 한 구현예에서, 구조식 (Ve)을 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



[0465]

[0466] 상기 식에서,

[0467] A_4 - X_4 , X_4 - Q_6 , Q_6 - X_5 , A_5 - X_5 , A_4 - A_5 는 독립적으로 단일 또는 이중 결합이고;

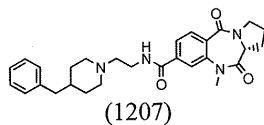
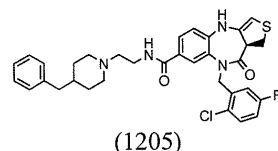
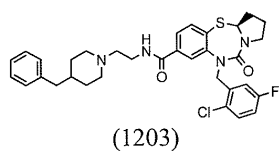
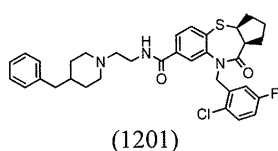
[0468] X_4 , X_5 , 및 Q_6 은 독립적으로 S, O, N, $N(R^{22})$, $C(R^{22})$, 또는 $C(R^{22}R^{23})$ 이며;

[0469] A_4 및 A_5 는 독립적으로 N, C, 또는 CR^{24} 이고;

[0470] R^{22} , R^{23} 및 R^{24} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 아실, 치환된 아실, 알콕시카보닐, 치환된 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 치환된 아릴옥시카보닐, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬, 또는 치환된 헤테로알킬이다.

[0471] 식 (Ve)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

[0472] 표 2.6



[0473]

[0474] 표 2.6에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

[0475] ID IUPAC 명칭

[0476] 1201 (3aS, 10aS)-N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-9-(2-클로로-5-플루오로벤질)-10-옥소-2,3,3a,9,10,10a-헥사히드로-1H-벤조[b]시클로펜타[f][1,4]티아제핀-7-카복사미드

[0477] 1203 (11aS)-N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-6-(2-클로로-5-플루오로벤질)-5-옥소-1,2,3,5,6,11a-헥사히드로피롤로[2,1-b][1,3,5]벤조티아디아제핀-8-카복사미드

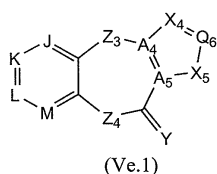
[0478] 1205 (10aR)-N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-9-(2-클로로-5-플루오로벤질)-10-옥소-4,9,10,10a-트라히드로-1H-티에노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀-7-카복사미드

[0479] 1207 (11aR)-N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-10-메틸-5,11-디옥소-2,3,5,10,11,11a-헥사히드로-1H-피롤로[2,1-c][1,4]벤조디아제핀-8-카복사미드

[0480] 식 (Ve)의 한 구현예에서, A₄-X₄ 및 Q₆-X₅는 이중 결합이다.

[0481] 식 (Ve)의 한 구현예에서, A₄-A₅, X₄-Q₆ 및 A₅-X₅는 단일 결합이다.

[0482] 식 (Ve)의 한 구현예에서, 구조식 (Ve.1)을 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



[0483]

[0484] 상기 식에서,

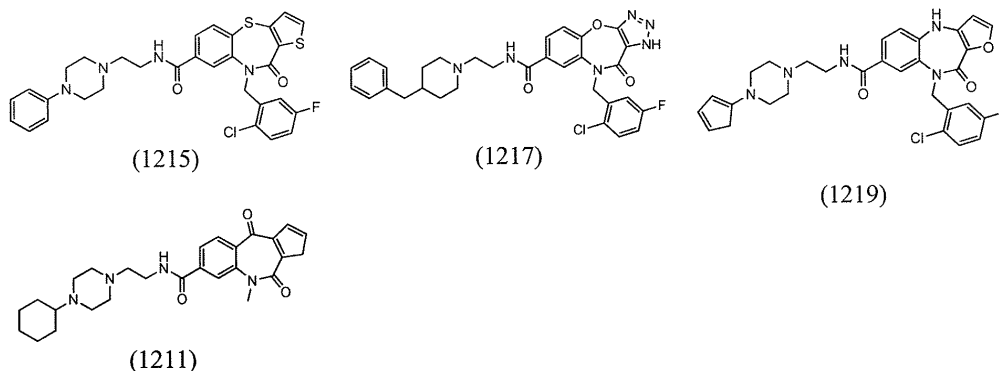
[0485] A₄ 및 A₅는 C이고;

[0486] X₅는 S, O, N, NR²⁴ 또는 CR²⁴이며;

[0487] X₄ 및 Q₆은 독립적으로 N 또는 CR²⁰이다.

[0488] 식 (Ve.1)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물:

[0489] 표 2.7



[0490]

[0491] 표 2.7에 나열된 화합물은 다음과 같이 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

[0492] ID IUPAC 명칭

[0493] 1215 9-(2-클로로-5-플루오로벤질)-10-옥소-N-[2-(4-페닐피페라진-1-일)에틸]-9,10-디히드로티에노[3,2-b][1,5]벤조디아제핀-7-카복사미드

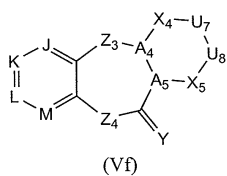
[0494] 1217 N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-9-(2-클로로-5-플루오로벤질)-10-옥소-9,10-디히드로-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b][1,5]벤즈옥사제핀-7-카복사미드

[0495] 1219 9-(2-클로로-5-플루오로벤질)-N-{2-[4-(시클로펜타-1,3-디엔-1-일)피페라진-1-일]에틸}-10-옥소-9,10-디히드로-4H-푸로[3,2-b][1,5]벤조디아제핀-7-카복사미드

[0496] 1221 N-[2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)에틸]-5-메틸-4,10-디옥소-3,4,5,10-테트라히드로벤조[b]시클로펜타[e]아제핀-7-카복사미드

[0497] 식 (V)의 한 구현예에서, A₄-X₄ 및 A₅-X₅는 6-원자 고리 시스템을 형성한다.

[0498] 식 (V)의 한 구현예에서, 구조식 (Vf)을 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



[0499]

[0500] A₄-X₄, X₄-U₇, U₇-U₈, U₈-X₅, A₅-X₅, 및 A₄-A₅는 독립적으로 단일 또는 이중 결합이고;

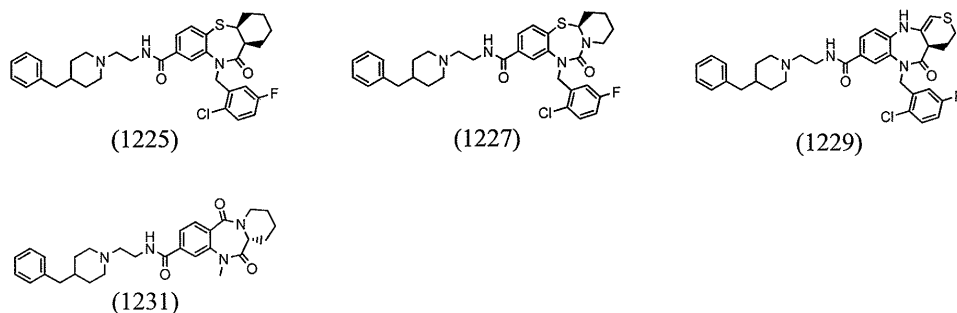
[0501] X₄, U₇, U₈ 및 X₅는 독립적으로 S, O, N, N(R²⁵), C(R²⁵) 또는 C(R²⁵, R²⁶)이며;

[0502] A₄ 및 A₅는 독립적으로 N, C, 또는 CR²⁷이고;

[0503] R²⁵, R²⁶ 및 R²⁷은 독립적으로 수소, 할로겐, 아실, 치환된 아실, 알콕시카보닐, 치환된 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 치환된 아릴옥시카보닐, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬이다;

[0504] 식 (Vf)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물:

[0505] 표 2.8



[0506]

[0507] 표 2.8에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

[0508] ID IUPAC 명칭

[0509] 1225 (4aS, 11aS)-N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-10-(2-클로로-5-플루오로벤질)-11-옥소-1,2,3,4,4a,10,11,11a-옥타히드로디벤조[b, f][1,4]티아제핀-8-카복사미드

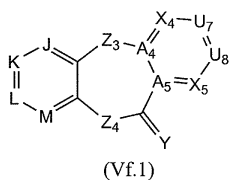
[0510] 1227 (11aS)-N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-5-(2-클로로-5-플루오로벤질)-6-옥소-5,6,9,10,11,11a-헥사히드로-8H-피리도[2,1-b][1,3,5]벤조티아디아제핀-3-카복사미드

[0511] 1229 (4aR)-N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-6-(2-클로로-5-플루오로벤질)-5-옥소-3,4,4a,5,6,11-헥사히드로티오피라노[3,4-b][1,5]벤조디아제핀-8-카복사미드

[0512] 1231 (6aR)-N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-5-메틸-6,12-디옥소-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타히드로피리도[2,1-c][1,4]벤조디아제핀-3-카복사미드

[0513] 식 (Vf)의 한 구현예에서, A_4-X_4 , X_4-U_7 , U_7-U_8 , U_8-X_5 , A_5-X_5 , 및 A_4-A_5 는 함께 방향족 시스템을 형성한다.

[0514] 식 (Vf)의 한 구현예에서, 구조식 (Vf.1)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



[0515]

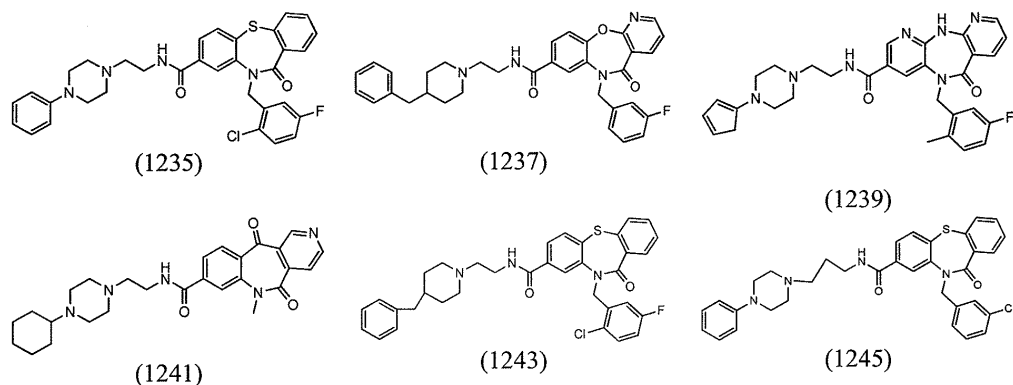
[0516] 상기 식에서,

[0517] A_4 및 A_5 는 C이고;

[0518] X_4 , U_7 , U_8 및 X_5 는 독립적으로 N 또는 CR²⁵이다.

[0519] 식 (Vf.1)의 한 구현예에서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물:

[0520] 표 2.9



[0521]

[0522] 표 2.9에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

[0523] ID IUPAC 명칭

[0524] 1235 10-(2-클로로-5-플루오로벤질)-11-옥소-N-[2-(4-페닐피페라진-1-일)에틸]-10,11-디히드로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-8-카복사미드

[0525] 1237 N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-6-(3-플루오로벤질)-5-옥소-5,6-디히드로피리도[2,3-b][1,5]벤즈옥사제핀-8-카복사미드

[0526] 1239 N-{2-[4-(시클로펜타-1,3-디엔-1-일)피페라진-1-일]에틸}-5-(5-플루오로-2-메틸벤질)-6-옥소-6,11-디히드로-5H-디피리도[3,2-b:2',3'-e][1,4]디아제핀-3-카복사미드

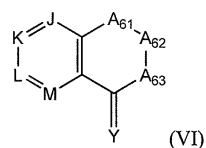
[0527] 1241 N-[2-(4-시클로헥실피페라진-1-일)에틸]-6-메틸-5,11-디옥소-6,11-디히드로-5H-피리도[4,3-c][1]벤즈아제핀-8-카복사미드

[0528] 1243 N-[2-(4-벤질피페리딘-1-일)에틸]-10-(2-클로로-5-플루오로벤질)-11-옥소-10,11-디히드로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-8-카복사미드

[0529] 1245 10-(3-클로로벤질)-11-옥소-N-[3-(4-페닐피페라진-1-일)프로필]-10,11-디히드로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-8-카복사미드

[0530] 식 (I)의 한 구현예에서, $n = 3$, $m = 0$, A는 " $A_{61}-A_{62}-A_{63}$ "이다.

[0531] 식 (I)의 한 구현예에서, 구조식 (VI)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



[0532]

[0533] 상기 식에서,

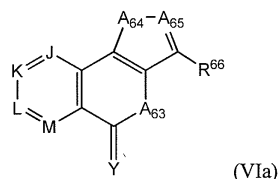
[0534] A_{61} , A_{62} 및 A_{63} 은 독립적으로 C, N, O, S, NR^1 , $C=CR^1$ (E 및 Z 이성질체), $C=NR^1$ (E 및 Z 이성질체), 또는 $C(R^1R^2)$ 이고;

[0535] $A_{61}-A_{62}$ 및 $A_{62}-A_{63}$ 은 독립적으로 단일 또는 이중 결합이다.

[0536] 식 (VI)의 한 구현예에서, A_{61} 및 A_{62} 는 C이고, 이들은 3개의 다른 원자와 함께 5-원자 고리를 형성한다.

[0537] 식 (VI)의 한 구현예에서, 구조식 (VIa)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성

유도체:



[0538]

[0539]

[0540]

[0541]

[0542]

[0543]

[0544]

상기 식에서,

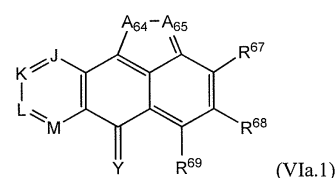
A₆₄는 O 또는 S이고;

A₆₅는 N 또는 CR¹이며;

R⁶⁶은 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이다.

식 (VIa)의 한 구현예에서, A₆₃은 C이고, A₆₃ 및 R⁶⁶은 4개의 다른 원자와 함께 치환된 6-원자 방향족 고리를 형성한다.

식 (VIa)의 한 구현예에서, 구조식 (VIa.1)을 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



[0545]

[0546]

[0547]

상기 식에서,

R⁶⁷, R⁶⁸ 및 R⁶⁹는 독립적으로 수소, 할로젠, 아실, 치환된 아실, 알콕시카보닐, 치환된 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 치환된 아릴옥시카보닐, -CONR^{70, 71}, -NR^{70, 71}, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬, 또는 치환된 헤테로알킬;

[0548]

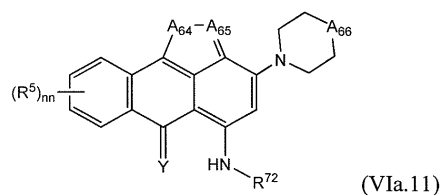
R⁷⁰ 및 R⁷¹은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬 또는 치환된 헤테로알킬 또는, R⁷⁰ 및 R⁷¹은 그들이 부착되는 질소와 함께 결합하여 4-, 5-, 6- 또는 7-원자 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다;

[0549]

식 (VIa.1)의 한 구현예에서, J, K, L 및 M은 CR⁵이고, R⁶⁸은 H이며, R⁶⁷은 치환된 6-원자 시클로헤테로알킬 고리이고, R⁶⁹은 -NHR⁷⁰이다.

[0550]

식 (VIa.1)의 한 구현예에서, 구조식 (VIa.11)을 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 그의 생리 기능성 유도체:



[0551]

[0552]

[0553]

상기 식에서,

nn은 0 내지 4의 정수이고;

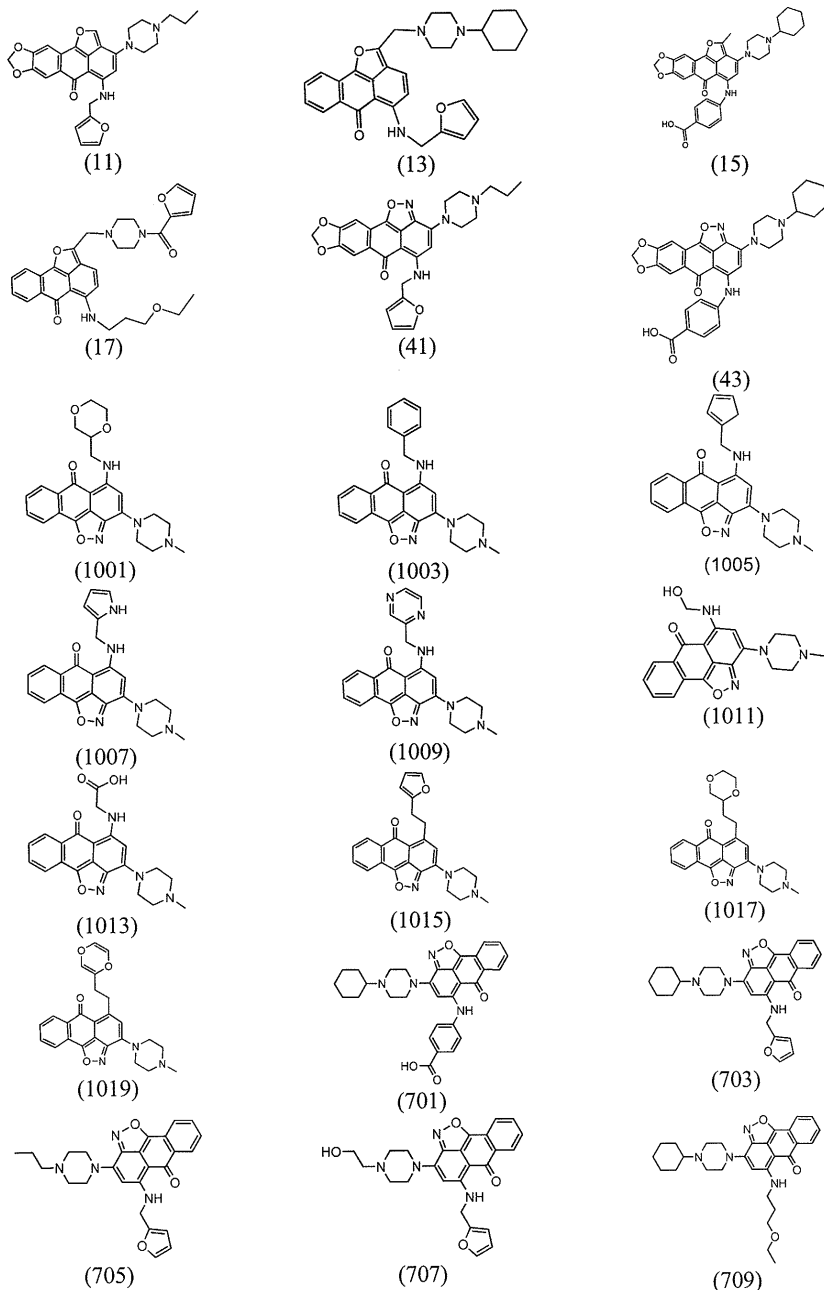
[0554] A_{66} 은 NR^{73} 또는 $CR^{73,74}$ 이며;

[0555] R^{72} , R^{73} 및 R^{74} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노, 치환된 아미노, 설포닐, 치환된 설포닐, 아실, 치환된 아실, 알콕시카보닐, 치환된 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 치환된 아릴옥시카보닐, $-CONR^{75,76}$, $S(O)_2NR^{75,76}$, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬, 또는 치환된 헤테로알킬이고;

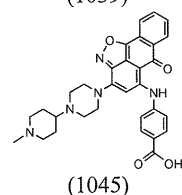
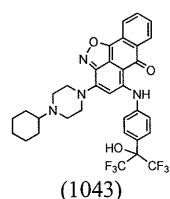
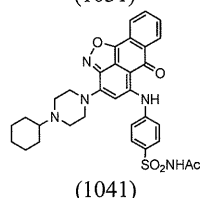
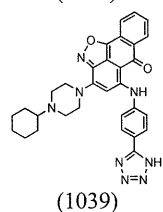
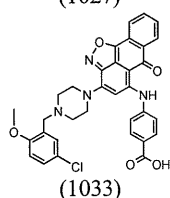
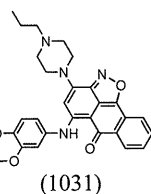
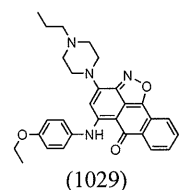
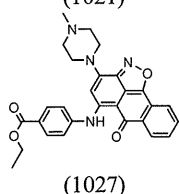
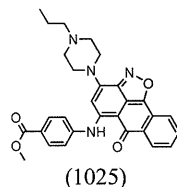
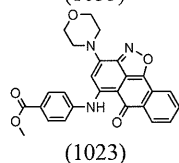
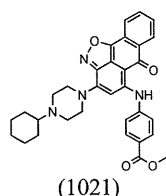
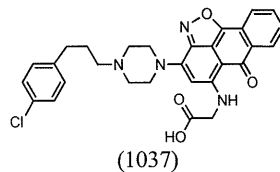
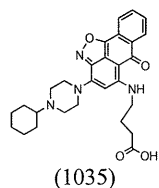
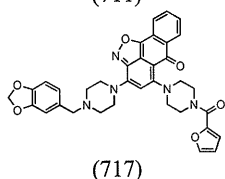
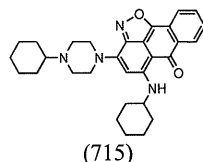
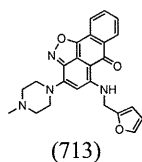
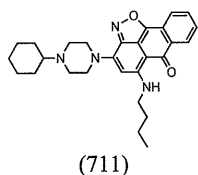
[0556] R^{75} 및 R^{76} 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬 또는 치환된 헤테로알킬 또는, R^{75} 및 R^{76} 은 그들이 부착된 질소 원자와 결합하여 4-, 5-, 6- 또는 7-원자 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다.

[0557] 식 (VIa.11)의 한 구현예에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

[0558] 표 3.0



[0559]



[0560]

[0561] 표 3.0에 나열된 화합물은 다음과 같은 그들의 화학명으로 나타낼 수도 있다:

[0562] ID IUPAC Name

[0563] 11 5-[(푸란-2-일메틸)아미노]-3-(4-프로필피페라진-1-일)-6H-푸로[4',3',2':5,10]안트라[2,3-d][1,3]디옥솔-6-온

[0564] 13 2-[(4-시클로헥실피페라진-1-일)메틸]-5-[(푸란-2-일메틸)아미노]-6H-안트라[9,1-bc]푸란-6-온

[0565] 15 4-{[3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-2-메틸-6-옥소-6H-푸로[4',3',2':5,10]안트라[2,3-d][1,3]디옥솔-5-일]아미노}벤조산

[0566] 17 5-[(3-에톡시프로필)아미노]-2-{[4-(푸란-2-일카보닐)피페라진-1-일]메틸}-6H-안트라[9,1-bc]푸란-6-온

[0567] 41 5-[(푸란-2-일메틸)아미노]-3-(4-프로필피페라진-1-일)-6H-[1,3]디옥솔로[6,7]안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온

[0568] 43 4-{[3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-[1,3]디옥솔로[6,7]안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일]아미노}벤조산

[0569] 1001 5-[(1,4-디옥산-2-일메틸)아미노]-3-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온

[0570] 1003 5-(벤질아미노)-3-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온

[0571] 1005 5-[(시클로펜타-1,3-디엔-1-일메틸)아미노]-3-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온

- [0572] 1007 3-(4-메틸피페라진-1-일)-5-[(1H-피롤-2-일메틸)아미노]-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0573] 1009 3-(4-메틸피페라진-1-일)-5-[(피라진-2-일메틸)아미노]-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0574] 1011 5-[(히드록시메틸)아미노]-3-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0575] 1013 N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일]글리신
- [0576] 1015 5-[2-(푸란-2-일)에틸]-3-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0577] 1017 5-[2-(1,4-디옥산-2-일)에틸]-3-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0578] 1019 5-[2-(1,4-디옥신-2-일)에틸]-3-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0579] 701 4-{{3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일}아미노}벤조산
- [0580] 703 3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-5-[(푸란-2-일메틸)아미노]-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0581] 705 5-[(푸란-2-일메틸)아미노]-3-(4-프로필피페라진-1-일)-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0582] 707 5-[(푸란-2-일메틸)아미노]-3-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0583] 709 3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-5-[(3-에톡시프로필)아미노]-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0584] 711 5-(부틸아미노)-3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0585] 713 5-[(푸란-2-일메틸)아미노]-3-(4-메틸피페라진-1-일)-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0586] 715 5-(시클로헥실아미노)-3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0587] 717 3-[4-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)피페라진-1-일]-5-[4-(푸란-2-일카보닐)피페라진-1-일]-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0588] 1021 메틸 4-{{3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일}아미노}벤조에이트
- [0589] 1023 메틸 4-{{3-(모르폴린-4-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일}아미노}벤조에이트
- [0590] 1025 메틸 4-{{6-옥소-3-(4-프로필피페라진-1-일)-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일}아미노}벤조에이트
- [0591] 1027 에틸 4-{{3-(4-메틸피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일}아미노}벤조에이트
- [0592] 1029 5-[(4-에톡시페닐)아미노]-3-(4-프로필피페라진-1-일)-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0593] 1031 5-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-일아미노)-3-(4-프로필피페라진-1-일)-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0594] 1033 4-({3-[4-(5-클로로-2-메톡시벤질)피페라진-1-일]-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일}아미노)벤조산
- [0595] 1035 4-{{3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일}아미노}부탄산
- [0596] 1037 N-(3-{{4-[3-(4-클로로페닐)프로필]피페라진-1-일}-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일}글리신
- [0597] 1039 3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-5-{{4-(1H-테트라졸-5-일)페닐}아미노}-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0598] 1041 N-[(4-{{3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일}아미노}페닐)설폰일]아세트아미드
- [0599] 1043 3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-5-{{4-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-히드록시프로판-2-일)페닐}아미노}-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-6-온
- [0600] 1045 4-({3-[4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-일]-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일}아미노)벤조산

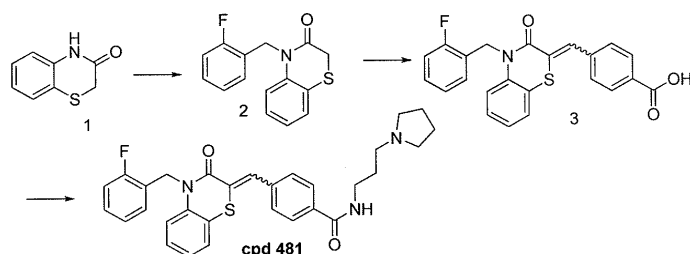
[0601] **5.3 화합물의 합성**

[0602] 본 발명의 화합물의 몇 가지 제조 방법이 하기 도식 및 실시예에 설명된다. 출발 물질은 당업계에 알려진 과정

에 따라 또는 본 명세서 설명된 대로 제조된다. 본 명세서에서는 하기 약자가 사용된다: Me: 메틸; Et: 에틸; t-Bu: tert-부틸; Ar: 아릴; Ph: 페닐; Bn: 벤질; BuLi: 부틸리튬; Piv: 피발로일; Ac: 아세틸; THF: 테트라히드로푸란; DMSO: 디메틸설폭사이드; EDC: N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드; Boc: tert-부틸옥시카보닐; Et₃N: 트리에틸아민; DCM: 디클로로메탄; DCE: 디클로로에탄; DME: 디메톡시에탄; DBA: 디에틸아민; DAST: 디에틸아미노설파 트리플루오라이드; EtMgBr: 에틸마그네슘 브로마이드; BSA: 소 혈청 알부민; TFA: 트리플루오로아세트산; DMF: N,N-디메틸포름아미드; SOCl₂: 티오닐 클로라이드; CDI: 카보닐 디이미다졸; rt: 실온; HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피; TLC: 박막 크로마토그래피. 본 명세서에 기재된 화합물은 당업자에게 알려진 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0603] 본 발명의 화합물을 합성하기 위해 본 명세서에 기재된 절차는 하나 이상의 보호 및 탈보호 단계 (예: 아세탈기의 형성 또는 제거)를 포함할 수 있다. 또한, 하기 기재된 합성 절차는 칼럼 크로마토그래피, 플래시 크로마토그래피, 박막 크로마토그래피 (TLC), 재결정, 증류, 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 등과 같은 다양한 정제를 포함할 수 있다. 또한, 프로톤 및 탄소-13 핵 자기 공명 (¹H 및 ¹³C NMR), 적외선 및 자외선 분광법 (IR 및 UV), X-선 결정법 (crystallography), 원소 분석 (EA), HPLC 및 질량 분광법 (MS)과 같은 화학 반응 생성물의 동정 및 정량을 위한 화학 기술에 있어 잘 알려진 다양한 기술이 또한 사용될 수 있다. 보호 및 탈보호, 정제 및 동정 및 정량은 화학 기술에 있어 잘 알려져 있다.

[0604] **도식 1. 식 IVd (화합물 481)에 대한 일반적인 반응식의 실시예:**



[0605] 4-(2-플루오로벤질)-2H-벤조[b][1,4]티아진-3(4H)-온 (2):

[0606] DMF (10 mL) 내의 2H-벤조[b][1,4]티아진-3(4H)-온 (1.0 g, 6.1 mmole) 및 1-(브로모메틸)-2-플루오로벤젠 (0.76 mL, 1.05 equiv) 혼합물에 t-BuOK (0.75 g)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 덤히고 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고 결과물인 고체를 여과하고 물로 행구며 진공 하에서 건조하여 4-(2-플루오로벤질)-2H-벤조[b][1,4]티아진-3(4H)-온 (1.51 g, 91%)을 얻었다.

[0608] 4-((Z)-(4-(2-플루오로벤질)-3,4-디히드로-3-옥소벤조[b][1,4]티아진-2-일리덴)메틸)벤조산 (3):

[0609] 4-(2-플루오로벤질)-2H-벤조[b][1,4]티아진-3(4H)-온 (1 g, 3.66 mmole) 및 메틸 4-포르밀벤조에이트 (1.2 g)를 THF (20 mL) 내에서 용해시키고 이 용액에 NaOEt (1 g)를 첨가하였다. 반응 용액을 70 °C에서 밤새 가열하고 염산 수용액 (5%, 10 mL)을 가하여 반응을 켄치 (quench)하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 두 번 추출하고 결합된 (combined) 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 여과 후, 용매를 진공 하에서 제거하여 4-((Z)-(4-(2-플루오로벤질)-3,4-디히드로-3-옥소벤조[b][1,4]티아진-2-일리덴)메틸)벤조산 (1.13 g, 71%)을 얻었다.

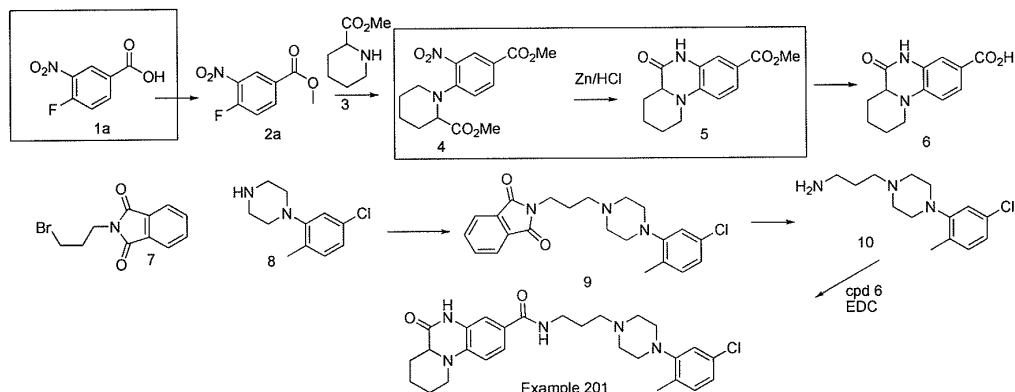
[0610] 4-((Z)-(4-(2-플루오로벤질)-3,4-디히드로-3-옥소벤조[b][1,4]티아진-2-일리덴)메틸)-N-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)벤즈아미드 (cpd 481):

[0611]

염화	메틸렌	(10	mL)	내의
4-((Z)-(4-(2-플루오로벤질)-3,4-디히드로-3-옥소벤조[b][1,4]티아진-2-일리덴)메틸)벤조산	(704 mg,	1.74	mmole)	및 DMF (2 방울) 용액에 (COCl) ₂ (0.23 mL)를 적가하였다. 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고 용매를 증발시켜 산 염화물을 얻었다. 다른 용액인, 염화 메틸렌 (10 mL) 내의 3-(피롤리딘-1-일)프로판-1-아민 (267 mg) 및 DIPEA (0.3 mL) 용액에 염화 메틸렌 (10 mL) 내의 상기 산 염화물을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 포화 중탄산나트륨 (50 mL), 물 (50 mL)로 세척하고 무수 황산 마

그네슘으로 건조시켰다. 여과 후, 잔류물을 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 5:1)로 정제하여 4-((Z)-(4-(2-플루오로벤질)-3,4-디히드로-3-옥소벤조[b][1,4]티아진-2-일리텐)메틸)-N-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)벤즈아미드 (797 mg, 89%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD), ppm: 7.94 (d, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 7.77 (d, 2 H), 7.36-7.25 (m, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 7.12-7.02 (m, 4 H), 5.44 (s, 2 H), 3.52 (t, 2 H), 3.30 (m, 4 H), 3.14 (t, 2 H), 2.15-1.98 (m, 6 H). LCMS (ESI+) M/z : 516 (M+H)

[0612] 도식 2. 식 IVb (화합물 289)에 대한 일반적인 반응식의 실시예:



[0613] 메틸 1-(4-(메톡시카보닐)-2-니트로페닐)피페리딘-2-카복실레이트 (4):

[0614] DMF (80 mL) 내의 메틸 4-플루오로-3-니트로벤조에이트 (6.46 g, 32.5 mmole) 및 메틸 피페리딘-2-카복실레이트 (5.57 g, 1.2 equiv) 혼합물에 Cs_2CO_3 (12.7g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 55 °C에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산으로 재결정하여 메틸 1-(4-(메톡시카보닐)-2-니트로페닐)피페리딘-2-카복실레이트 (9.4 g, 90%)를 얻었다.

[0615] 메틸 6,6a,7,8,9,10-헥사히드로-6-옥소-5H-피리도[1,2-a]퀴놀살린-3-카복실레이트 (5):

[0616] 메틸 1-(4-(메톡시카보닐)-2-니트로페닐)피페리딘-2-카복실레이트 (1.3 g, 4.0 mmole)를 EtOAc (20 mL) 및 1N HCl (20 mL)에 용해시키고 이 용액에 아연 (0.80 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류한 다음 실온으로 냉각하였다. 유기층을 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 여과 후, 용매를 제거하여 메틸 6,6a,7,8,9,10-헥사히드로-6-옥소-5H-피리도[1,2-a]퀴놀살린-3-카복실레이트 (0.92 g, 88%)를 얻었다.

[0617] 6,6a,7,8,9,10-헥사히드로-6-옥소-5H-피리도[1,2-a]퀴놀살린-3-카르복시산 (6):

[0618] 메틸 6,6a,7,8,9,10-헥사히드로-6-옥소-5H-피리도[1,2-a]퀴놀살린-3-카복실레이트 (0.762 g, 0.29 mmole) 및 LiOH (0.25 g)를 MeOH (5 mL), THF (5 mL) 및 물 (2 mL) 내에 현탁시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. 반응물을 거의 건조될 때까지 증발시키고, 2N HCl을 첨가하여 pH를 약 2로 조정하였다. 고체를 여과하고 건조하여 6,6a,7,8,9,10-헥사히드로-6-옥소-5H-피리도[1,2-a]퀴놀살린-3-카르복시산을 흰색 고체로 얻었다 (0.72 g, 100%).

[0619] 2-(3-(4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일)프로필)이소인돌린-1,3-디온 (9)

[0620] 아세톤 내의 2-(3-브로모프로필)이소인돌린-1,3-디온 (2.68 g, 10 mmol) 및 NaI (20 mmol)를 5시간 동안 환류시킨 다음 여기에 1-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진 (2.11 g, 10.0 mmol)을 첨가하였다. 환류를 12시간 동안 계속하였다. 다음, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고 농축시켰다. 조생성물을 아세톤으로부터 재결정하여 표제의 화합물을 흰색 고체로 얻었다 (3.21 g, 81%).

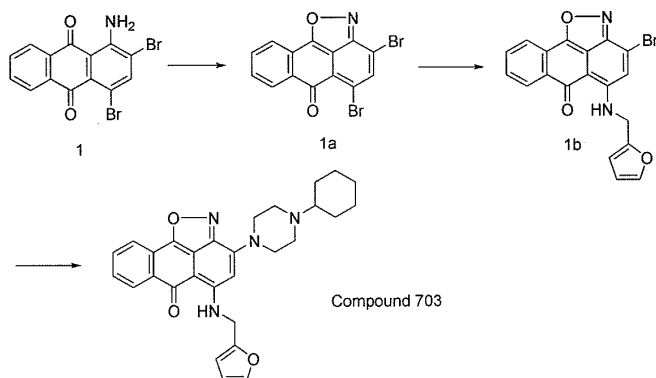
[0622] 3-(4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일)프로판-1-아민 (10)

[0623] 에탄올 (5 mL) 내의 2-(3-(4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일)프로필)이소인돌린-1,3-디온 (397 mg, 1.0 mmol) 및 히드라진 모노하이드레이트 (52 mg, 1.04 mmol) 용액을 70 °C에서 12시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 고체를 여과하여 제거하고 여과액을 증발시켜 추가 정제 없이 표제의 화합물을 얻었다.

[0624] (6aS/R)-N-{3-[4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일]프로필}-6-옥소-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-5H-피리도[1,2-a]퀴놀살린-3-카복사미드 (cpd 201):

[0625] DMF (5 mL) 내의 6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-6-옥소-5H-피리도[1,2-a]퀴놀살린-3-카복사미드 (200 mg, 0.80 mmole), 3-(4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일)프로판-1-아민 (1.0 mmol), DMAP (10 mg) 및 DIPEA (0.30 mL) 용액에 EDC (0.377 g, 2.0 mmole)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고 EtOAc (60 mL)를 첨가하였다. 유기층을 포화 중탄산나트륨 (10 mL), 물 (10 mL)로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 여과 및 농축 후에 잔류물을 디클로로메탄 내 0-10% 메탄올을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(3-(4-(5-클로로-2-메틸페닐)피페라진-1-일)프로필)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로-6-옥소-5H-피리도[1,2-a]퀴놀살린-3-카복사미드 (6.28 g, 78%)를 흰색 고체로 얻었다. ¹HNMR (300 MHz, dmsO-d6), ppm: 10.48 (s, 1 H), 8.27 (t, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 3.83 (d, 1 H), 3.57 (dd, 1 H), 3.26 (q, 2 H), 2.84 (m, 4 H), 2.73 (dt, 1 H), 2.40 (t, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.00 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 1.69 (m, 3 H), 1.52-1.33 (m, 3 H). MS (ESI+) M/z: 496, 498 (M+H).

[0626] 도식 3. 식 VI 화합물 703에 대한 일반적인 반응식의 실시예:



[0627]

[0628] 화합물 703의 합성이 다음과 같이 수행되었다: NaNO₂ (0.57 g, 8.3 mmol)를 5.2 mL 농축 H₂SO₄에 30-40°C에서 20분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 다음, 2.9 g의 화합물 1을 상기 용액에 첨가하고, 이 용액을 50-55°C에서 4시간 동안 교반하였다. 결과 용액을 얼음 (50 g)에 붓고 노란색 침전물을 여과하고, 50 mL 얼음물로 세척한 다음, 에탄올-에테르의 1:1 혼합물 150 mL로 세척하였다. 100 mL 물 내의 NaN₃ (0.78 g, 12 mmol) 용액에 습윤 필터 케이크 (wet filter cake)를 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 생성물을 여과하고 100 mL 물로 세척한 다음, 아세톤과 물의 혼합물 (9:1) 50mL로 세척하였다. 생성물을 30 mL 톨루엔 내에 현탁시키고 8시간 동안 70°C까지 가열하였다. 다음, 현탁물을 여과하고, 50 mL의 메탄올로 세척하고 건조하여 노란색 고체를 얻었다.

[0629] ¹HNMR (400 MHz, CC1₄ 및 DMSO-d6), ppm: 10.31 (br t, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.54 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 6.41 (d, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 4.75 (d, 2 H), 3.94 (m, 4 H), 2.59 (m, 4 H), 2.38 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H), 0.89 (t, 3 H).

[0630] 다른 화합물의 스펙트럼 정보에 대한 예:

- [0631] 화합물 205: ^1H NMR (400 MHz, CCl_4 및 DMSO- d_6), ppm: 7.87 (d, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.20 (m, 3 H), 7.13-6.96 (m, 7 H), 4.50 (s, 2 H) 3.94 (s, 3 H), 3.18 (q, 2 H), 2.83 (m, 2 H), 2.49 (t, 2 H), 2.26 (m, 2 H), 1.80-1.11 (m, 9 H).
- [0632] 화합물 207: ^1H NMR (400 MHz, CCl_4 및 DMSO- d_6), ppm: 8.00 (br s, 1 H), 7.91 (d, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 7.32-6.94 (m, 8 H), 5.32 (s, 2 H), 3.33 (q, 2 H), 2.55 (t, 2 H), 2.43 (m, 4 H), 1.45-1.25 (m, 8 H), 0.82 (t, 6 H).
- [0633] 화합물 209: ^1H NMR (400 MHz, CCl_4 및 DMSO- d_6), ppm: 77.95 (br s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H) 7.43 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.22-7.14 (m, 3 H), 7.10-6.95 (m, 5 H), 4.52 (s, 2 H), 3.14 (q, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 2.47 (m, 2 H), 2.45 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.55 (m, 4 H), 1.43 (m, 1 H), 1.18 (m, 2 H).
- [0634] 화합물 211: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), ppm: 8.23 (t, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.62 (m, 3 H), 7.42 (m, 3 H), 7.34 (m, 3 H), 7.26 (d, 1 H), 7.01 (t, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 3.23 (q, 2 H), 2.40 (m, 2 H), 2.28 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.75-1.50 (m, 7 H), 1.20-1.00 (m, 5 H).
- [0635] 화합물 213: ^1H NMR (400 MHz, CCl_4 및 DMSO- d_6), ppm: 8.31 (br s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.50-7.25 (m, 5 H), 7.21-6.95 (m, 9 H), 5.37 (s, 2 H), 3.10 (m, 2 H), 2.79 (m, 2 H), 2.48 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.25 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.70-1.35 (m, 5 H), 1.19 (m, 2 H).
- [0636] 화합물 215: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), ppm: 8.29 (br s, 1 H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.42 (m, 3 H), 7.30 (m, 7.33 (m, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.10-6.93 (m, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.40 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.22 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 1.69 (m, 4 H), 1.57 (m, 3 H), 1.20-1.00 (m, 5 H).
- [0637] 화합물 217: ^1H NMR (400 MHz, CCl_4 및 DMSO- d_6), ppm: 7.95 (t, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.37 (t, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.24-7.14 (m, 3 H), 7.12-6.98 (m, 5 H), 4.54 (s, 2 H), 3.17 (q, 2 H), 2.81 (m, 2 H), 2.47 (m, 2 H), 2.26 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.55 (m, 4 H), 1.45 (m, 1 H), 1.20 (m, 2 H).
- [0638] 화합물 219: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), ppm: 8.06 (br s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (d, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.44 (m, 3 H), 7.35 (m, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 2.65 (m, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 1.55 (m, 8 H).
- [0639] 화합물 701: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), ppm: 10.16 (br s, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 3.79 (m, 4 H), 3.54 (m, 6 H), 2.69 (m, 4 H), 2.31 (m, 1 H), 1.95 (m, 2 H), 1.61 (m, 4 H), 1.62 (m, 1 H), 1.20 (m, 8 H).
- [0640] 화합물 709: ^1H NMR (400 MHz, CCl_4 및 DMSO- d_6), ppm: 10.31 (br t, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.54 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 6.41 (d, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 4.74 (d, 2 H), 3.94 (m, 4 H), 2.73 (m, 4 H), 2.31 (m, 1 H), 1.81 (m, 4 H), 1.62 (m, 1 H), 1.15 (m, 5 H).
- [0641] 화합물 705: ^1H NMR (400 MHz, CCl_4 및 DMSO- d_6), ppm: 10.31 (br t, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.54 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 6.41 (d, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 4.78 (d, 2 H), 3.94 (m, 4 H), 3.84 (M, 1 H), 3.57 (m, 2 H), 2.67 (m, 4 H), 2.52 (m, 2 H).
- [0642] 화합물 707: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), ppm: 11.92 (s, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.14 (m, 3 H), 7.76 (t, 1 H), 7.66 (t, 1 H), 7.47 (d, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 3.94 (m, 7 H), 2.78 (m, 4 H), 2.32 (m, 1 H), 1.90 (m, 4 H), 1.69 (m, 1 H), 1.23 (m, 5 H).

[0643] 화합물 711: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), ppm: 10.14 (t, 1 H), 8.42 (d, 1H), 8.07 (d, 1 H), 7.89 (t, 1 H), 7.83 (t, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 3.95 (m, 4 H), 3.56 (m, 2 H), 2.70 (m, 4 H), 2.31 (m, 1 H), 2.85-2.40 (m, 9 H), 1.24 (m, 4 H), 1.10 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H).

[0644] 화합물 1021: ^1H NMR (400 MHz, CCl_4 및 DMSO- d_6), ppm: 11.70 (br s, 1 H), 10.38 (d, 1 H), 9.98 (s, 1 H), 8.64 (m, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 7.95 (m, 2 H), 7.85 (d, 1 H), 7.51 (t, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 6.97 (m, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 3.71 (m, 2 H), 3.49 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.11 (m, 6 H), 2.28 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.14 (m, 2 H).

[0645] 화합물 1033: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), ppm: 11.85 (s, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.02 (d, 2 H), 7.79 (t, 1 H), 7.64 (t, 1 H), 7.50 (d, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 3.92 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 3.52 (s, 2 H), 2.62 (m, 4 H).

[0646] 화합물 1035: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), ppm: 10.16 (s, 1 H), 8.42 (m, 1 H), 8.06 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 4.01 (m, 4 H), 3.58 (m, 2 H), 2.79 (m, 5 H), 2.37 (m, 2 H), 2.00-1.80 (m, 6 H), 1.63 (m, 1 H), 1.28 (m, 4 H), 1.10 (m, 1 H).

[0647] 화합물 1243: ^1H NMR (400 MHz, CCl_4 및 DMSO- d_6), ppm: 8.11 (br s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 7.57 (m, 2 H), 7.41 (m, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.17 (m, 2 H), 7.10-7.02 (m, 4 H), 6.94 (dt, 1 H), 5.72 (d, 1 H), 5.00 (d, 1 H), 3.31 (q, 2 H), 2.82 (m, 2 H), 2.45 (m, 2 H), 2.35 (t, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 1.51 (m, 2 H), 1.47 (m, 1 H), 1.20 (m, 2 H).

[0648] 5.3 생물학적 활성

[0649] 방사분석 (radiometric)에 기반한 혼합된 마이셀 분석에서의 화합물의 억제: 25 μl 의 최종 반응 부피 내에 TrkA (h)(3 nM)을 키나아제 반응 버퍼 (20 mM의 HEPES (pH 7.5), 10 mM의 MgCl_2 , 1 mM의 EGTA, 0.02%의 Brij 35, 0.02 mg/ml의 BSA, 0.1 mM의 Na_3VO_4 , 2 mM의 DTT, 1% DMSO), 0.2 mg/ml의 기질 폴리(EY)(4:1) 및 2 nM의 MnCl_2 및 [^{33}P -ATP] (요구되는 농도인 대략 500 cpm/pmol의 특이 활성)와 함께 인큐베이션한다. MgATP 혼합물을 첨가함으로써 반응을 개시한다. 적어도 40분 동안 실온에서 인큐베이션한 후, 5 μl 의 3% 인산 용액을 첨가함으로써 반응을 중지시킨다. 이후, 10 μl 의 반응액을 P30 필터매트 (filtermat) 위에 점적고, 건조 및 섬광 계수하기 전에 75 mM의 인산에서 5분 동안 3회 및 메탄올에서 1회 세척한다. TrkA: 히스티딘-태그되고 곤충 세포에서 발현된 재조합 인간 세포질내 도메인 (아미노산 441-796). 자가-인산화를 통해 시험관내에서 활성화됨. Mw=42.8 kDa. 키나아제의 기질: TrkA의 경우 폴리(EY); 2 mM의 MnCl_2 를 갖는 폴리(EY)(4:1), 평균 Mw=16 kDa. 표준 조건 (달리 특정하지 않을 경우): 30 nM의 TrkA, 0.2 mg/ml 폴리(EY) + 2 mM MnCl_2 및 10 μM 의 ($[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$) ATP. 재조합 인간 세포질내 도메인의 다른 키나아제와 유사한 분석 조건을 이용함으로써 다른 키나아제의 활성도 측정할 수 있었다.

[0650] 본 발명에서 사용될 수 있는 화합물의 TrkA 키나아제 길항제 활성은 이러한 분석에 의해 측정될 수 있다. 특히, 표 1.1 내지 3.0을 포함하는 전술한 예의 본 발명의 화합물은 전술한 분석에서 일반적으로 약 25 μM 이하의 IC50으로 TrkA 키나아제 활성에 대한 길항제 활성을 갖는다. 본 발명에 속하는 바람직한 화합물은 전술한 분석에서 약 2.5 μM 이하의 IC50으로 TrkA 키나아제 활성의 길항제 활성을 갖는다. 본 발명에 속하는 더욱 바람직한 화합물은 전술한 분석에서 약 0.25 μM 이하의 IC50으로 TrkA 키나아제 활성의 길항제 활성을 갖는다. 본 발명에 속하는 더욱 더 바람직한 화합물은 전술한 분석에서 약 0.1 μM 이하의 IC50으로 TrkA 키나아제 활성의 길항제 활성을 갖는다. 예를 들면, 본 발명의 화합물 A (즉, 화합물 201)는 0.085 μM 의 IC50을 갖는다; 본 발명의 화합물 B는 0.007 μM 의 IC50을 가지며, 예를 들면 TrkB, TrkC, ABL1, AKT1, ALK5/TGFB-R1, ARAF, AXL, BMX, BTK, CDK1/cyclinB, CDK2/cyclinA, CDK2/cyclinE, c-MET, c-Src, EPHA1, FES/FPS, FGFR1, FGR, FLT1, FLT3 (CD), FMS, FYN, IGF-1R, IR, ITK, JAK3, JNK3, LCK, LYN, MEK1, MEK2, MLK1/MAP3K9, MUSK, P38a/MAPK14, P38b/MAPK11, PDGFRa, PDGFRb, PKA, PKCalpha, PKCbetaI, PKCbetaII, PKCdelta, PKCepsilon, PKCeta, PKCgamma, PKCiota, PKCmu/PKD1, PKCtheta, PKCzeta, PKD2/PRKD2, PKG1a, PKG1b, RAF1, RET, TEC,

TGF β R2, TIE2/TEK, VEGFR2/KDR, VEGFR3/FLT4와 같은 구조적으로 연관된 단백질 키나아제에 대해 약 10 μ M의 IC₅₀ 값 이상의 길항제 활성을 갖는다 (2중 실험 (duplicate), 범용-키나아제 억제제인 스토로스포린 또는 K-252a를 양성 대조군 화합물로 이용함). 이러한 결과는 TrkA 키나제 활성의 이소폼-선택적인 길항제로 사용함에 있어서의 상기 화합물의 고유한 활성을 나타낸다.

[0651] 살아있는 온전한 세포에 기반한 기능성 분석에서의 화합물의 억제: 살아있는 세포에서 그 자연형 리간드 또는 길항제 NGF에 의해 자극된 온전한 길이의 TrkA 활성을 측정하는 방법이 몇 가지 있다. 예를 들면, DiscoverX (Fremont, CA)에 의해 제공된 패스헌터 프로파일링 서비스 (PathHunter Profiling service)가 있다. 상기 패스헌터 기술은 단백질-단백질 상호작용을 검출하기 위하여 신규하고 포괄적인 (generic) 기능성 세포-기반의 분석 포맷을 제공하는 효소 절편 상보성 (complementation)을 적용한 것이다. U2OS 세포 배경을 갖는 상기 세포-기반의 분석 접근법에서 작은 펩티드 에피토프 (PK)는 TrkA의 세포내 C-말단 (인간의 전장 (full length)) 상에서 재조합적으로 발현된다. 이것은 TrkA와 세포내에서 상호작용하게 되는 효소 역셉터 (EA)로 명명된 세포질 단백질 SHC1에 부착되는 더 큰 서열을 이용하여 동시 발현된다. TrkA 수용체의 NGF에 의해 유도된 활성은 TrkA의 호모- 또는 헤테로-다이머화를 일으키고, 그 결과 교차-인산화된다. 이후, SHC1-EA 융합 단백질은 상기 인산화된 TrkA 수용체에 결합하여 상기 PK 및 EA 절편의 상보성을 강제한다. 상기 상호작용은 활성형 베타-갈락토시다제 효소를 생성하며, 이것은 화학발광 기질을 이용하여 검출된다.

[0652] 이러한 세포-기반의 기능성 분석에서, 본 발명의 화합물 C는 낮은 나노몰 농도 (세포내 IC₅₀=0.047 μ M, 3중 실험의 평균)에서 NGF에 의해 자극된 TrkA 활성을 억제하지만, BDNF에 의해 자극된 TrkB 또는 NT3에 의해 자극된 TrkC 활성에 대해서는 실질적으로 효과가 없다 (양쪽의 경우에 IC₅₀ > 10 μ M, 3중 실험, 범용-키나아제 억제제인 스토로스포린 또는 K-252a, 내부 작용제 대조군 및 음성 대조군 화합물을 이용함).

[0653] ATP에 관한 억제 모드. 상기 TrkA 키나아제 분석을 실온에서 수행하였다. 4가지 농도의 화합물 (0, 0.037, 0.11 및 0.33 μ M)을 음향 기술을 이용하여 효소/기질 혼합물 내로 첨가하였고, 40분 동안 인큐베이션하여 모든 화합물이 평형화되고 상기 효소에 결합되도록 하였다. 이후, 다양한 농도의 ATP (0.2 mg/ml의 폴리(EY)를 함유하는 10, 100, 200, 350 및 500 μ M ATP)를 첨가하여 반응을 개시하였다. 매 5-15분의 시간 코스로 활성을 모니터링하였다. 이러한 동역학적 분석은 예를 들면 화합물 D가 ATP에 관하여 TrkA를 비-경쟁적으로 억제한다는 것을 보여준다: 라인위버-벌크 (Lineweaver-Burk) 이중-역수 플롯 (double-reciprocal plot)은 상기 4가지 조건에 대하여 V_{max}에서는 차이를 보였지만, K_m에 대해서는 그렇지 않았다.

[0654] 기질에 관한 억제 모드. ATP 연구와 유사한 방식으로 상기 키나아제 분석을 수행하였다. 다양한 농도의 화합물 (0, 0.037, 0.11 및 0.33 μ M)을 음향 기술을 이용하여 효소/기질 혼합물 내로 첨가하였고, 40분 동안 인큐베이션하여 모든 화합물이 평형화되고 상기 효소에 결합되도록 하였다. 이후, 10 μ M의 ATP 및 다양한 농도의 기질 (0.02, 0.05, 0.1, 0.2 및 0.5 mg/ml의 폴리(EY))를 첨가하여 반응을 개시하였다. 매 5-15분의 시간 코스로 활성을 모니터링하였다. 이러한 동역학적 분석은 예를 들면 화합물 D가 기질에 관하여 TrkA를 비-경쟁적으로 억제한다는 것을 보여준다: 라인위버-벌크 이중-역수 플롯은 상기 4가지 조건에 대하여 V_{max}에서는 차이를 보였지만, K_m에 대해서는 그렇지 않았다.

[0655] 래트에서 신경병증성 통증의 만성 협착 손상 (CCI) 모델. CCI 모델은 베넷 및 자이에 의해 처음으로 상세하게 기술된 가장 흔히 사용되는 모노-신경병증성 통증 모델 중 하나이다 (Bennett GJ, Xie YK, Pain, 1988;33(1):87-107). 이것은 기계적 이질통 및 열적 통각과민과 같은 중요한 임상적 만성 통증 증후군을 모방한다. 베넷 및 자이의 방법에 따라 왼쪽 좌골신경 주위로 4개의 느슨한 실을 묶음으로써 좌골 신경의 만성 협착 손상을 생성하였다. 상기 절차의 결과 왼쪽 뒷발에서 촉각 이질통 (tactile allodynia)이 생겼다. 눈금이 있는 본 프레이 (von Frey) 필라멘트를 사용하여 래트의 뒷발에서 빠른 발 철수 반사반응을 일으키는데 필요한 가장 낮은 기계적 (촉각) 역치를 측정하였다. 본 프레이 시험 전에 15-20분 동안 래트를 와이어 망사 우리 내에서 순화되도록 하였다. CCI-수술 (0일에서의 수술전 기준선) 전에 본 프레이 필라멘트를 이용한 발 철수 역치 (PWT)의 평가를 수행하였다. 14일에 약물을 복용하기 전에, 복용전 기준선을 각각의 래트에 대해 기록하였다. 본 연구에서는 운동기능부전 (예컨대, 발의 끌림 또는 떨어뜨림)을 나타내지 않고 PWT가 4 g 이하인 경우에만 래트를 포함시켰다. 약물 복용력이 없는 (drug-naive) CCI-래트 (4-6마리/군)를 사용하였다. 경구용 비히클은 증류수 내의 0.5% CMC-Na/0.1% Tween 80이었다. 양성 대조군인 가바펜틴 (gabapentin)을 상기 비히클에 용해시켰고, 100 mg/kg으로 경구 투여하였다 (경구 강제투여 (gavage)). 시험 화합물을 상기 비히클에 현탁하였고, 50 mg/kg 및 100 mg/kg으로 경구 투여하였다. PWT를 평가하기 2시간 전에 각각의 CCI-래트에 단일 경구 용량의 시험 화합물, 가바펜틴 또는 비히클 대조군을 투여하였다.

[0656] 그 결과, 예를 들면 본 발명의 화합물 D를 경구 투여하면 신경병증성 통증 모델의 CCI 래트에서 용량-의존적인 방식으로 기계적 이질통이 현저하게 감소됨을 나타내었다. 아울러, 100 mg/kg의 동일한 경구용 용량에서 화합물 D는 신경병증성 통증에 대한 현재의 황금 표준 약물인 가바펜틴과 비교하여 CCI 신경병증성 통증에서 기계적 이질통을 억제함에 있어서 약 98% 더 효과적이고, 심지어 50 mg/kg의 경구용 화합물 D는 100 mg/kg의 경구용 가바펜틴보다 약 28% 더 효과적이다. 중요한 것은, 가바펜틴을 복용한 CCI-래트는 졸립 또는 운동 불협응을 보였는데, 이는 가바펜틴의 알려진 부작용과 일치한다. 그러나, 화합물 D를 복용한 CCI-래트에서는 이러한 부작용이나 다른 이상은 관찰되지 않았다. 아울러, 100 mg/kg의 화합물 D의 동일한 단일 경구 투여로 처리된 동일한 군의 CCI-래트에 대해 14일 및 20일에 측정할 때 항-이질통 효과에 대한 통계적으로 유의한 차이는 없었는데, 이는 내성 문제가 없음을 나타낸다.

[0657] 래트에서의 척수 신경 결찰 (SNL) 모노-신경병증성 통증 모델. 김 및 정에 의해 처음으로 기술된 방법에 따라 수술 절차를 수행할 것이다 (Kim SH, Chung JM, Pain, 1996;25(3):355-63). 상기 절차의 결과 왼쪽 뒷발에서 촉각 이질통이 생길 것이다. 본 연구에서는 운동기능부진 (예컨대, 발의 끌림 또는 떨어뜨림)을 나타내지 않고 PWT가 4 g 이하인 경우에만 래트를 포함시킬 것이다. 시험 화합물의 항-이질통 효과의 투약-반응: 수술 후 14일에 4가지 용량 중 하나의 시험 화합물, 비히클 또는 양성 대조군을 경구 강제투여에 의해 래트에 처리할 것이며, 0 (약물 투여 직전, 복용전 기준선), 0.5, 1, 2, 4 및 6시간의 시점에서 눈금이 있는 본 프레이 필라멘트에 의해 PWT를 측정한다. 내성 효과: 14일의 시험 6일 후, 즉 수술 후 20일에 14일에서와 동일한 (효과적인) 용량으로 처리된 동일한 군의 CCI-래트를 이용하여 20일에 14일에서와 동일한 절차를 반복할 것이다. 14일 및 20일에 시험했을 때의 시험 화합물의 항-이질통 효과의 결과를 비교하여 시험 화합물이 동물에서 임의의 내성 효과가 있는지 여부를 볼 것이다. 시험 화합물의 반복 투여시의 항-이질통 효과: 시험 화합물의 투여는 수술 7일 후에 7일 동안 매일 한 번 시작할 것이다. PWT는 화합물 투여 2시간 후에 매일 한 번 눈금이 있는 본 프레이 필라멘트를 이용하여 측정할 것이다. 7일간 투여한 후, 추가로 7일 동안 화합물 투여 없이 이틀에 한 번 측정을 계속할 것이다. PWT는 전술한 것과 같은 시점에서 측정할 것이다. 열적 통각과민 효과. 전술한 시점에서 단일 용량의 시험 화합물을 이용한 발바닥 시험에 의해 SNL 래트에서 열적 통각과민을 평가할 수 있다.

[0658] **D2.2.3. 스트렙토토신-유도된 당뇨병성 폴리-신경병증성 통증 모델^(a)**. 당뇨병성 말초 신경병은 당뇨병의 장기간 합병증이다. 래트는 복강내 주사로 스트렙토토신 (STZ, 주사 직전에 pH 4.5의 시트레이트 버퍼에 용해된 50 mg/kg)을 투여받아 인슐린-의존성 당뇨병이 유도되고 촉각 이질통이 생성될 것이다. 1주 후, 꼬리 정맥으로부터 취한 샘플로부터 표준 시험 스트립 및 비색계를 이용하여 혈중 글루코오스 레벨을 분석할 것이다. >350 mg/dL의 혈중 글루코오스 레벨을 갖는 동물만이 당뇨병으로 고려되어 시험에 포함될 것이다. 신경병증성 통증의 전형적인 특성 (촉각 이질통)은 STZ 주사 후 2 내지 3주 부근에 시작하여 뒷발에서 발생할 것이다. 4주 후, 안정한 레벨의 이질통에 보통 도달할 것이다. 이 시점에서, 4.5 g 이하의 PWT를 갖는 래트를 등록하여 화합물 시험을 할 것이다. 이질통 상태는 STZ 주사 후 8번째 주까지 온전히 남아있을 것이다. 연구 기간 동안에 모든 동물을 매일 관찰하고 규칙적으로 무게를 잴 것이다. 상기 신경병증성 통증 모델은 신경통 환자에서의 신경병 증상을 모방한 것이다 (Lynch JJ, 3rd, et al, Eur J Pharmacol. 1999;364(2-3):141-6; Calcutt NA, J Neurol Sci. 2004;220(1-2):137-9). 시험 화합물의 항-이질통 효과의 투약-반응: STZ 주사 후 28일에 4가지 용량 중 하나의 시험 화합물 또는 대조군 (비히클 및 양성 대조군)을 경구 강제투여에 의해 래트에 처리할 것이며, 0 (약물 투여 직전, 복용전 기준선), 0.5, 1, 2, 4 및 6시간의 시점에서 눈금이 있는 본 프레이 필라멘트에 의해 PWT를 측정한다. 내성 효과: 28일의 시험 6일 후, 즉 STZ 주사 후 34일에 28일에서와 동일한 (효과적인) 용량으로 처리된 동일한 군의 STZ-래트를 이용하여 34일에 28일에서와 동일한 절차를 반복할 것이다. 28일 및 34일에 측정했을 때의 시험 화합물의 항-이질통 효과의 2가지 결과를 비교하여 시험 화합물이 동물에서 임의의 내성 효과가 있는지 여부를 볼 것이다. 시험 화합물의 반복 투여시의 항-이질통 효과: 시험 화합물의 투여 (p.o.)는 STZ 주사 21일 후에 7일 동안 매일 한 번 시작할 것이다. PWT는 화합물 투여 1시간 후에 매일 한 번 눈금이 있는 본 프레이 필라멘트를 이용하여 측정할 것이다. 7일간 투여한 후, 추가로 7일 동안 화합물 투여 없이 이틀에 한 번 측정을 계속할 것이다. PWT는 전술한 것과 같은 시점에서 측정할 것이다. STZ 모델에서 단일 용량으로 발바닥 시험에 의한 열적 통각과민 평가를 수행할 수 있으며, 전술한 것과 같은 시점에서 PWL을 측정할 것이다.

[0659] 5.4 치료학적 용도

[0660] 본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물, 또는 상기 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물을 함유하는 약학적 조성물은 다양한 질병을 앓고 있는 환자, 바람직하게는 인간에게 투여된다. 이들은 암, 불안, 일반적인 통증 장애, 급성 통증, 만성 통증, 염증성

통증 및 신경병증성 통증을 포함한다.

[0661] 본 발명은 특정 바람직한 구현예에 관해 개시 및 예시되었지만, 본 기술분야의 숙련된 기술자는 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 여기에 다양한 변화, 변형 및 치환이 수행될 수 있음을 인식할 것이다.

[0662] 5.5 치료학적/예방학적 투여

[0663] 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물, 또는 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물을 함유하는 약학적 조성물은 인간의 의학에 유리하게 사용될 수 있다. 상기 섹션 6.4에서 이미 개시된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 다양한 질병의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0664] 전술한 질병 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 때, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 활성 제제 (예컨대, 다른 통증 제제)와의 조합으로 투여 또는 적용될 수 있다.

[0665] 본 발명은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물을 투여함으로써 치료 및 예방하는 방법을 제공한다. 상기 환자는 동물, 더욱 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간일 수 있다.

[0666] 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물은 경구로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물은 또한 임의의 다른 편리한 경로, 예를 들면, 주입 또는 볼루스 (bolus) 주사, 상피 또는 점막피부 내벽 (예컨대, 구강 점막, 직장 및 장의 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있다. 전신 또는 국소 투여될 수 있다. 화합물 및/또는 그의 약학적 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있는 다양한 전달 시스템 (예컨대, 리포솜, 미세입자, 미세캡슐, 캡슐 등)이 알려져 있다. 투여 방법은 진피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 경구, 혀밑, 비강내, 대뇌내, 질내, 경피, 직장내, 흡입에 의해, 또는 특히 귀, 코, 눈 또는 피부에 국소적으로 투여되는 것을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직한 투여 방식은 의사의 재량으로 남겨두며, 부분적으로는 의학적 증상 부위에 의존할 것이다. 대부분의 경우, 투여하게 되면 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물은 환자의 혈류 내로 방출될 것이다.

[0667] 특정 구현예에서, 하나 이상의 본 발명의 화합물, 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물을 치료를 필요로 하는 영역에 국소적으로 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 예를 들면 수술하는 동안의 국소 주입, 예컨대 수술 후 상처 드레싱과 함께 국소 적용, 주사, 카테터의 사용, 좌약의 사용, 임플란트의 사용에 의해 달성될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 임플란트는 시알라ستيك (sialastic) 막과 같은 막을 포함하는 다공성, 비-다공성 또는 젤라틴성 물질 또는 섬유이다. 어떤 구현예에서, 투여는 암 또는 관절염의 부위 (또는 이전 (former) 부위)에 직접 주사함으로써 달성될 수 있다.

[0668] 어떤 구현예에서, 하나 이상의 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물을 뇌실내 (intraventricular), 척추강내 (intrathecal) 및 경막외 주사를 포함하는 임의의 적합한 경로에 의해 환자의 중추신경계 내로 도입하는 것이 바람직할 수 있다. 뇌실내 주사는 예를 들면 옴마야 리저버 (Ommaya reservoir)와 같은 리저버에 부착된 실내 카테터에 의해 촉진될 수 있다.

[0669] 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물은 또한 흡입에 의해 직접 폐에 투여될 수 있다. 흡입에 의해 투여하기 위하여, 본 발명의 화합물, 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물은 다수의 상이한 장치에 의해 편리하게 폐로 전달될 수 있다. 예를 들면, 적합한 낮은 끓는점의 분사제 (예컨대, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로메탄, 이산화탄소 또는 임의의 다른 적합한 가스)를 함유하는 용기 (canister)를 이용하는 눈금이 있는 용량 흡입기 ("MDI")가 본 발명의 화합물을 직접 폐로 전달하기 위해 사용될 수 있다.

[0670] 다른 한편으로, 건조 분말 흡입기 ("DPI") 장치가 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물을 폐에 투여하기 위해 사용될 수 있다. DPI 장치는 전형적으로 용기 내부에 건조 분말의 구름을 생성하기 위해 가스의 터짐 (burst)과 같은 메커니즘을 사용하며, 이후 환자에 의해 흡입될 수 있다. DPI 장치는 또한 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 대중적인 변형은 하나 이상의 치료학적 용량을 전달하도록 하는 다중 용량 DPI ("MDDPI") 시스템이다. 예를 들면, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 본 발명의 화합물의 분말 혼합물 및 락토오스 또는 전분과 같이 상기 시스템용으로 적합한 분말 베이스를 함유하도록 제형화될 수 있다.

[0671] 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물을 전달하기 위해 사용될 수 있는 다른

타입의 장치는 예를 들면 아라다임사 (Aradigm corporation, Hayward, CA)에 의해 공급되는 액체 분사 장치이다. 액체 분사 시스템은 액체 약물 제형을 에어로졸화하기 위하여 매우 작은 노즐 구멍을 사용하며, 이후 직접 폐에 흡입될 수 있다.

[0672] 어떤 구현예에서, 본 발명의 화합물, 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물을 폐로 전달하기 위하여 네블라이저 (nebulizer)가 사용된다. 네블라이저는 예를 들면 초음파와 에너지를 이용하여 즉시 흡입될 수 있는 미세한 입자를 형성함으로써 액체 약물 제형으로부터 에어로졸을 생성한다 (예컨대, Verschoyle et al., British J. Cancer, 1999, 80, Suppl. 2, 96 참조). 네블라이저는 다수의 상업적 공급처 (예컨대, Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd., Aventis 및 Batelle Pulmonary Therapeutics)로부터 이용가능하다.

[0673] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물을 폐로 전달하기 위하여 전기수력학적 ("EHD") 에어로졸 장치가 사용된다. EHD 에어로졸 장치는 액체 약물 용액 또는 현탁물을 에어로졸화하기 위하여 전기 에너지를 이용한다 (예컨대, Noakes et al., 미국 특허 제4,765,539호 참조). 상기 제형의 전기화학적 특성은 EHD 에어로졸 장치를 이용하여 본 발명의 화합물, 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물을 폐로 전달할 때 최적화하기 위한 중요한 파라미터일 수 있으며, 이러한 최적화는 본 기술분야의 숙련된 기술자에 의해 일상적으로 수행된다. EHD 에어로졸 장치는 현존하는 폐 전달 기술보다 약물을 폐로 보다 효과적으로 전달할 수 있다.

[0674] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물은 소낭 (vesicle), 특히 리포솜 내에 전달될 수 있다 (Langer, 1990, Science, 249:1527-1533; treat et al., in "Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer", Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989) 참조; 일반적으로 "Liposomes in the therapy of Infectious Disease and Cancer", Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989) 참조).

[0675] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물은 시스템을 통해 전달될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 상기 지연된 방출 시스템은 경구용 서방 (sustained release) 시스템이다. 또 다른 구현예에서, 펌프가 사용될 수 있다 (Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit Ref Biomed Eng. 14:201; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574 참조).

[0676] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물을 함유하는 약학적 조성물 내에 폴리머성 물질이 사용될 수 있다 (예시적인 폴리머성 물질은 "Medical Applications of Controlled Release," Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability," Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61 참조; 또한 Levy et al, 1985, Science 228:190; During et al, 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al, 1989, J. Neurosurg. 71:105 참조). 또 다른 구현예에서, 폴리머성 물질은 경구용 약학적 조성물의 서방 전달을 위해 사용된다. 예시적인 폴리머는 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 히드록시 에틸셀룰로오스 (가장 바람직하게는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스)를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 셀룰로오스 에테르가 개시되어 있다 (Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1984, 5(3), 1-9). 약물의 방출에 영향을 미치는 인자는 숙련된 당업자에게 잘 알려져 있으며, 본 기술분야에 개시되어 있다 (Bamba et al., Int. J. Pharm., 1979, 2, 307).

[0677] 다른 구현예에서, 경구용 서방 투여를 위하여 장용-코팅된 제조물이 사용될 수 있다. 코팅 물질은 pH-의존성 용해도를 갖는 폴리머 (즉, pH-조절성 방출), 느린 또는 pH-의존성 팽창, 용해 또는 부식 속도를 갖는 폴리머 (즉, 시간-조절성 방출), 효소에 의해 분해되는 폴리머 (즉, 효소-조절성 방출) 및 압력의 증가에 의해 파괴되는 견고한 층을 형성하는 폴리머 (즉, 압력-조절성 방출)를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0678] 또 다른 구현예에서, 경구용 서방 투여를 위하여 삼투 전달 시스템이 사용된다 (Verma et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708). 또 다른 구현예에서, 경구용 서방 전달 장치로서 OROS™ 삼투 장치가 사용된다 (Theeuwes et al., 미국 특허 제3,845,770호; Theeuwes et al., 미국 특허 제3,916,899호).

[0679] 또 다른 구현예에서, 조절된-방출 시스템이 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 전구약물의 표적 부근에 위치해서, 단지 전신 용량의 일부만을 필요로 할 수 있다 (예컨대 Goodson, in "Medical Applications of Controlled Release", supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984) 참조). 또한, Langer, 1990,

Science 249:1527-1533에 논의되어 있는 다른 조절된-방출 시스템도 사용될 수 있다.

5.6 본 발명의 약학적 조성물

한 측면에서, 본 발명은 구조식 (I) 내지 (VI)를 갖는 화합물 및 이들의 아속 군 중 어느 하나를 갖는 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공하며, 특정 구현예는 상기 섹션 5.2에 설명되어 있다.

본 발명의 약학적 조성물은 치료상 효과적인 양의 본 발명의 화합물 하나 이상, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그를 함유하며, 바람직하게는 환자에게 적절한 투여를 위한 형태를 제공하기 위해 적합한 양의 약학적으로 허용 가능한 비히클과 함께 정제된 형태로 함유한다. 환자에게 투여되었을 때, 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 비히클은 바람직하게는 무균이다. 화합물이 정맥 내로 투여되는 경우 물이 바람직한 비히클이다. 식염수 용액 및 수성 텍스트로오스 및 글리세롤 용액 또한 특히 주사용 용액의 액체 비히클로서 이용될 수 있다. 적합한 약학적 비히클은 전분, 글루코오스, 락토오스, 수크로오스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 쇼크, 실리카 겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트의, 활석, 나트륨 클로라이드, 건조 탈지 우유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등과 같은 부형제도 포함할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 원한다면 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 윤활제 및 착색제가 사용될 수 있다.

약학적 조성물은 통상적 혼합, 용해, 과립화, 드라제-제조 (dragee-making), 가루화, 에멀전화, 캡슐화, 포착화 (entrapping) 또는 동결 건조화 공정에 의해 제조될 수 있다. 약학적 조성물은 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 사용하여 통상의 방식으로 제형화될 수 있으며, 이들은 본 발명의 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 조제품 (preparation)으로 가공하는 것을 용이하게 한다. 적절한 제형화는 선택된 투여 경로에 의존한다.

본 발명의 약학적 조성물은 용액, 현탁물, 에멀전, 정제, 알약, 펠릿, 캡슐, 액체 함유 캡슐, 분말, 서방 제형, 좌약, 에멀전, 에어로졸, 스프레이, 현탁물의 형태, 또는 사용하기 적합한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 약학적으로 허용 가능한 비히클은 캡슐이다 (예를 들어, Grosswald 등의 미국 특허 제 5,698,155호 참조). 적합한 약학 비히클의 다른 예를 선행 문헌에서 찾아볼 수 있다 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 20th Edition, 2000 참조).

국소 투여에 대하여는 선행 문헌에서 잘 알려진 바와 같이 화합물은 용액, 겔, 연고, 크림, 현탁물 등으로 제형화될 수 있다.

전신성 제형 (systemic formulation)은 예를 들어, 피하내, 정맥내, 근육내, 척추 강내 또는 복강내 주사에 의한 투여를 위해 고안된 것들 뿐만 아니라, 경피, 점막관통, 경구 또는 폐 투여를 위해 고안된 것들을 포함한다. 전신성 제형은 다른 항암제와 같은 추가의 활성제와 조합되어 제조될 수 있다.

어떤 구현예에서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그는 인간에게 정맥내 투여하도록 맞춰진 약학적 조성물로서 일반적인 절차에 따라 제형화된다. 전형적으로, 정맥내 투여용 화합물은 무균성 등장 (sterile isotonic) 수성 완충액 내에서 용액이다. 주사를 위해, 본 발명의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그는 수용액 내에서 제형화될 수 있고, 바람직하게는 헵크스 용액, 링거 용액 또는 생리적 식염수 완충액과 같은 생리학적으로 상용성 있는 완충액 내에서 제형화될 수 있다. 상기 용액은 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제 (formulatory agent)를 함유할 수 있다. 필요한 경우, 상기 약학적 조성물은 가용화제도 포함할 수 있다. 정맥내 투여를 위한 약학적 조성물은 주사 부위에서 고통을 진정시키기 위해 선택적으로 리그노카인과 같은 국부 마취약을 포함할 수 있다. 일반적으로 상기 성분들은 개별적으로, 또는 예를 들어 활성제의 양을 표시하는 앰플 또는 사체 (sachette)와 같은 밀폐 밀봉된 용기 내의 동결 건조된 분말 또는 무수 농축물과 같은 단위 투약 형태 (unit dosage form)로 함께 혼합되어 제공된다. 본 발명의 화합물, 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그가 주입 (infusion)에 의해 투여되는 경우, 예를 들어 무균의 약학 등급 물 또는 식염수를 함유하는 주입 병으로 분배될 수 있다. 본 발명의 화합물, 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그가 주사에 의해 투여되는 경우, 주사용 무균수 또는 식염수의 앰플이 제공될 수 있어 성분들은 투여에 앞서 혼합될 수 있다.

경점막 투여를 위해, 투과되는 배리어에 적합한 침투물이 제형화시 사용된다. 이러한 침투물은 일반적으로 종래에 알려진 것이다.

- [0689] 경구 전달을 위한 약학적 조성물은 예를 들어, 정제, 로젠지 (lozenge), 수성 또는 유성 현탁물, 과립, 분말, 에멀전, 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르 (elixir)의 형태일 수 있다. 경구 투여된 약학적 조성물은 하나 이상의 선택적 제제 예를 들어, 프록토오스, 아스파탐 또는 사카린과 같은 감미제; 박하, 윈터그린 오일과 같은 착향료 또는 체리 착색제 및 보존제를 함유함으로써 약학적으로 입에 맞는 조제품이 되도록 할 수 있다. 더욱이, 정제 또는 알약 형태에 있어서 상기 조성물은 위장관에서의 분해 및 흡수를 지연시키기 위해 코팅됨으로써 연장된 시간에 걸쳐 지속적인 활동을 제공할 수 있다. 삼투성 활성 추진 화합물 (osmotically active driving compound)을 둘러싸는 선택적 투과막은 경구 투여되는 본 발명의 화합물에도 적합하다. 이들 이후의 플랫폼 (later platform)에서, 캡슐을 둘러싸는 환경으로부터의 유체는 추진 화합물에 의해 흡수되고, 팽창하여 개구를 통해 제제 또는 제제 조성물을 치환시킨다. 이들 전달 플랫폼은 속방성 (immediate release) 제형인 스파이크 된 프로파일 (spiked profile)과는 대조적으로 본질적으로 제로 오더 (zero order)의 전달 프로파일을 제공할 수 있다. 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 스테아레이트와 같은 시간을 지연시키는 물질 또한 사용될 수 있다. 경구 조성물은 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 셀룰로오스, 마그네슘 카보네이트 등과 같은 표준 비히클을 포함할 수 있다. 이러한 비히클은 바람직하게는 약학적 등급이다.
- [0690] 경구 액체용으로, 예를 들어 현탁물, 엘릭시르 및 용액, 적합한 담체, 부형제 또는 희석제와 같은 조제품은 물, 식염수, 알킬렌글리콜 (예를 들어, 프로필렌 글리콜), 폴리알킬렌 글리콜 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜) 오일, 알코올, pH 4와 pH 6 사이의 약산성 완충액 (예를 들어, 약 5.0mM 내지 약 50.0mM 사이의 아세트이트, 시트레이트, 아스코르베이트) 등을 포함한다. 또한, 착향료, 보존제, 착색제, 담즙산염 (bile salt), 아실카르니틴 등이 첨가될 수 있다.
- [0691] 구강 투여를 위해, 약학적 조성물은 통상의 방식으로 제형화되는 정제, 로젠지 등의 형태를 취할 수 있다.
- [0692] 네블라이저 및 액체 분무 장치 및 EHD 에어로졸 장치로 사용하기에 적합한 액체 약물 제형은 전형적으로 약학적으로 허용 가능한 비히클과 함께 본 발명의 화합물을 포함할 것이다. 어떤 구현예에서, 상기 약학적으로 허용 가능한 비히클은 알코올, 물, 폴리에틸렌 글리콜 또는 과불화탄소와 같은 액체이다. 선택적으로, 본 발명에 개시된 화합물의 용액 또는 현탁물의 에어로졸 특성을 바꾸기 위해 다른 물질이 첨가될 수 있다. 바람직하게는 이러한 물질은 알코올, 글리콜, 폴리글리콜 또는 지방산과 같은 액체이다. 에어로졸 장치에서 사용하기 적합한 액체 약물 용액 또는 현탁물을 제형화하는 다른 방법이 종래 기술에서 숙련자에게 알려져 있다 (예를 들어, Biesalski의 미국 특허 제5,112,598호; Biesalski의 미국 특허 제5,556,611호 참조).
- [0693] 본 발명의 화합물, 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그는 예를 들어 코코아 버터 또는 다른 글리세리드와 같은 통상의 좌약 베이스를 함유하는 좌약 또는 정제 관장과 같은 직장 또는 질 약학적 조성물로 제형화될 수도 있다.
- [0694] 이미 설명된 제형 뿐만 아니라, 본 발명의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그는 데포제 (depot preparation)로서 제형화될 수도 있다. 이러한 길게 작용하는 제형은 이식 (implantation) (예를 들면, 피하내 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들면 본 발명의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그는 적합한 중합성 또는 소수성 물질 (예를 들면, 허용 가능한 오일 내의 에멀전으로) 또는 이온 교환 수지, 또는 예를 들어 난용성 (sparingly soluble) 염인 난용성 유도체와 함께 제형화될 수 있다.
- [0695] **5.7 치료적 복용량 (Therapeutic Doses)**
- [0696] 본 발명의 화합물, 이의 염, 프로드러그 또는 소프트드러그, 프로드러그 또는 소프트드러그의 염, 용매화물 또는 수화물 및 약학적으로 허용 가능한 비히클이 제공되며, 일반적으로 의도하는 목적을 달성하기 위해 효과적인 양으로 사용될 것이다. 하향 조절된 세포사멸 (down regulated apoptosis)을 특징으로 하는 질병 또는 장애를 치료하고 예방하는데 사용하기 위해, 화합물 및/또는 이의 약학적 조성물이 치료적 유효량으로 투여되거나 적용된다.
- [0697] 본 발명에 개시된 특정 장애 또는 증세의 치료에 효과적일 것인 본 발명의 화합물, 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그의 양은 장애 또는 증세의 성질에 따라 달라질 것이며, 종래에 알려진 표준 임상 기법에 의해 결정될 수 있다. 또한, 최적의 복용량 범위를 확인하도록 하기 위해 시험관내 또는 생체내 분석이 선택적으로 적용될 수 있다. 투여되는 본 발명의 화합물, 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그는 물론 다른 인자들 사이에서 치료받는 대상, 대상의 체중, 고통의 심각도, 투여 방법 및 처방 의사의 판단에 따라 달

라질 것이다.

[0698] 예를 들어, 복용량은 단일 투여에 의해, 다수의 적용 또는 조절된 방출에 의해 약학적 조성물에서 전달될 수 있다. 어떤 구현예에서, 본 발명의 화합물, 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그는 경구를 통한 서방 투여에 의해 전달된다. 투약은 간헐적으로 반복될 수 있고, 다른 약물과의 조합으로 또는 단독으로 제공될 수 있으며, 질병 상태 또는 장애의 효과적인 치료를 위해 요구되는 한 계속될 수 있다.

[0699] 경구 투여를 위한 적합한 복용량 범위는 본 발명 화합물의 효능에 따라 다르지만, 일반적으로 킬로그램 체중당 본 발명 화합물이 약 0.001mg 내지 약 200mg 사이이다. 복용량 범위는 당업자에게 알려진 방법에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0700] 정맥 주사 (i.v.) 투여를 위한 적합한 복용량 범위는 킬로그램 체중당 약 0.01mg 내지 약 100mg이다. 비강내 투여를 위한 적합한 복용량 범위는 일반적으로 kg 체중당 약 0.01mg 내지 약 1mg이다. 좌약은 일반적으로 킬로그램 체중당 본 발명의 화합물을 약 0.01mg 내지 약 50mg 함유하고, 약 0.5중량% 내지 약 10중량% 범위의 활성 성분을 포함한다. 피내, 근육내, 복강내 (intraperitoneal), 피하, 경막외, 허밀 또는 뇌내 투여를 위해 추천되는 복용량은 kg 체중당 약 0.001mg 내지 약 200mg의 범위이다. 효과적인 복용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유도되는 복용량-반응 곡선으로부터 외삽될 수 있다. 이러한 동물 모델 및 시스템은 종래에 알려진 것이다.

[0701] 본 발명의 화합물, 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그는 바람직하게는 인간에게 사용하기에 앞서 원하는 치료 또는 예방 활동을 위해 시험관내 또는 생체내에서 분석된다. 예를 들어, 시험관내 분석은 본 발명의 특정 화합물 또는 화합물들의 조합을 투여한 것이 bcl-2 단백질을 과잉 발현하는 세포에서의 세포사멸을 유도하기 위해 바람직한지의 여부를 결정하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물, 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그는 또한 동물 모델 시스템을 이용하여 효과적이고 안전하다고 증명될 수 있다.

[0702] 바람직하게는 본 발명의 화합물, 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그의 치료상 효과적인 복용량은 실질적인 독성을 유발시키지 않으면서 치료적 이점을 제공할 것이다. 본 발명의 화합물, 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그의 독성은 표준의 약학적 절차를 이용하여 결정될 수 있고, 숙련자에 의해 용이하게 규명될 수 있다. 독성 효과 및 치료 효과 사이의 복용량 비가 치료 지수이다. 본 발명의 화합물, 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그는 일반적으로 질병 및 장애와 관련된 세포사멸을 치료하는데 있어서 특별히 높은 치료 지수를 나타낸다. 본 발명의 화합물, 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그의 복용은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 또는 없는 효과적인 복용량을 포함하는 순환하는 농도의 범위 내일 것이다.

[0703] 5.8 병용 요법 (Combination Therapy)

[0704] 본 발명의 일정한 구현예에서, 본 발명의 화합물, 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그는 적어도 하나의 추가 활성제 또는 치료제와 함께 병용 요법으로 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물, 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그, 및 적어도 하나의 추가 활성제 또는 치료제는 부가적으로, 또는 보다 바람직하게 상승적으로 작용할 수 있다. 어떤 구현예에서, 본 발명의 화합물, 이의 염, 용매화물, 에스테르 및/또는 프로드러그는 다른 치료제의 투여와 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여된다. 예시적 활성제 또는 화학 요법제는 아세글라톤, 아클라루비신, 알트레타민, 아미노글루테티미드; 5-아미노레블린산, 암사크린, 아나스트로졸, 안시타빈 하이드로클로라이드, 17-1a 항체, 항림프구 이뮤노글로불린, 안티네오플라스톤 a10, 아스파라기나아제, 페가스파가제, 아자싸이티딘, 아자티오프린, 바티매스타트, 벤조포르피린 유래체, 비칼루타미드, 비산트렌 하이드로클로라이드, 블레오마이신 황산염 (sulphate), 브레퀴나르 소듐, 브록쉬리딘, 부셀판, 캄파스-1H, 카라세마이드, 카르베티머, 카보플라틴, 카르쿠온, 카르모푸르, 카무스틴, 클로람부실, 클로로조토신, 크로모마이신, 시스플라틴, 클라드리빈, 코리네박테리아 파블, 시클로포스파미드, 시클로스포린, 시타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노루비신 하이드로클로라이드, 데시타빈, 디아지퀸논, 디클로로디에틸설파이드, 디텐닌 b., 도세탁셀, 독시피우리딘, 독소루비신 하이드로클로라이드, 드로록시펜, 에키노마이신, 에다트렉세이트, 엘립티니움, 엘무스틴, 엔로플라틴, 에노시타빈, 에피루비신 하이드로클로라이드, 에스트라무스틴 소듐 포스페이트, 에타니아졸, 에토글루사이드, 에토포사이드, 파드로졸 하이드로클로라이드, 파자라빈, 펜레티나이드, 플록쉬리딘, 플루다라빈 포스페이트, 플루오로우라실, 플루타미드, 포메스테인, 포테무스틴, 갈륨 니트레이트, 젠시타빈, 구스페리무스, 호모해링토닌, 히드록시우레아, 이다루비신 하이드로클로라이드, 이포스파미드, 일모

포사인, 임프로술판 토실레이트, 이노리모맵, 인터루킨-2; 이리노테칸, jm-216, 레트로졸, 리튬 가몰네이트, 로바플라틴, 로무스틴, 로니다민, 마포스파미드, 메이파란, 메노가릴, 머캡토푸린, 메토티렉세이트, 메토티렉세이트 소듐, 미보플라틴, 밀테포신, 미소니다졸, 미토브로니톨, 미토구아존 디하이드로클로라이드, 미토락톨, 미토마이신, 미토테인, 미토잔트론 하이드로클로라이드, 미조리빈, 모피다몰, 무이틀라이칠헵타이드, 무로모넵-cd3, 무스틴 하이드로클로라이드, 마이코페놀산, 마이코페놀레이트 모페틸, 네다플라틴, 닐루타미드, 니무스틴 하이드로클로라이드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, pcnu, 페노스타틴, 페플로마이신 황산염, 피포브로만, 피라루비신, 피리트렉심 이세티오네이트, 피록산트론 하이드로클로라이드, 플리카마이신, 포르피머 소듐, 프레드닌무스틴, 프로카바진 하이드로클로라이드, 랄티트렉세드, 라니무스틴, 라조산, 로글레티마이드, 로퀴니멕스, 세브리플라틴, 세무스틴, 시롤리무스, 시조피란, 소부족세인, 소듐 브로메브레이트, 스파르포스산, 스파르포세이트 소듐, 스템토조신, 술로페너, 타크로리무스, 타목시펜, 테가파, 텔록산트론 하이드로클로라이드, 테모졸로미드, 테니포사이드, 테스토락톤, 테트라소듐 메조테트라페닐포르핀-설포네이트, 티오구아닌, 티오이노신, 티오테파, 토포테칸, 토레미펜, 트리메트렉세이트, 트로포스파미드, 중앙 괴사 인자, 우베니멕스, 우라무스틴, 빈블라스틴 황산염, 빈크리스틴 황산염, 빈데신 황산염, 비노렐빈 타르테이트, 보로졸, 지노스타틴, 줄리모맵 아리톡스 및 조루비신 하이드로클로라이드 등, 단백질 키나아제의 억제제 (PKA), cAMP 신호의 억제제, 비스테로이드성 항염증 약물, 프로스타글라딘 합성 억제제, 국부 마취약, 경련 방지제, 항울제, 오피오이드 수용체 작용제 및 신경이완제, 벤조디아제핀, 바르비투르산염, 신경 스테로이드 및 흡입 마취제, 마취제 및 다른 진통제를 포함하지만, 이것들로 한정되는 것은 아니다.

[0705] 본 명세서 내의 모든 공개 및 특허 출원은 각각의 개별적인 공개 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 나타내어져 참조에 의해 포함되는 것처럼 동일한 정도로 참조에 의해 포함된다. 상기한 상세한 설명은 이해의 명료도를 위해 주어진 것일 뿐, 변경이 당업자에게 자명할 것이기 때문에 불필요한 제한이 그것들로부터 해석되지 않을 것이다. 본 명세서에 제공된 임의의 정보가 종래 기술이거나, 또는 현재 청구된 발명과 관련된 것이며, 구체적으로 또는 암시적으로 참조된 임의의 공개 내용이 종래 기술이라는 것은 승인된 사실이 아니다.

[0706] 본 발명을 실행하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최상의 형태를 포함하여 본 발명의 구현예가 본 명세서에서 설명된다. 이들 바람직한 구현예의 변화는 전술한 명세서를 읽었을 때 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명자들은 숙련자가 이러한 변화를 적절하게 적용할 것을 기대하며, 본 발명자들은 본 발명이 본 명세서에 구체적으로 설명된 것과 달리 실행될 것을 의도하고 있다. 따라서, 본 발명은 관련 법률에 의해 허용되는 바와 같이 여기에 추가되는 특허청구범위에 열거된 내용에 대한 모든 변경물 및 동등물을 포함한다. 더욱이, 본 명세서에 달리 언급되지 않았거나 문맥에 의해 달리 명백히 반박되지 않는다면, 본 발명의 모든 가능한 변화에 있어서 상기에 설명된 요소들간의 조합이 본 발명에 포함된다.