



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2020년03월25일  
(11) 등록번호 10-2092988  
(24) 등록일자 2020년03월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)  
A61K 31/5375 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
A61K 31/437 (2013.01)  
A61K 31/4709 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7011027

(22) 출원일자(국제) 2013년03월15일

심사청구일자 2018년03월09일

(85) 번역문제출일자 2015년04월28일

(65) 공개번호 10-2015-0064137

(43) 공개일자 2015년06월10일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/032588

(87) 국제공개번호 WO 2014/051698

국제공개일자 2014년04월03일

(30) 우선권주장

61/707,661 2012년09월28일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20100120761 A1\*

W02009050183 A2\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

**벤더르빌트 유니버시티**

미국, 테네시 37240, 내쉬빌, 웨스트 엔드 애비뉴  
2201, 커클랜드 홀 305

(72) 발명자

**홉킨스, 코레이 알.**

미국, 테네시주 37135, 놀렌스빌, 로지 홀 로드  
151

**홍, 찰스 씨.**

미국, 테네시주 37135, 놀렌스빌, 울프 크리크 드  
라이브 1400

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

**강명구, 이경민**

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **선택성 BMP 저해제로써 융합된 헤테로 고리 화합물들**

**(57) 요약**

본 발명은 BMP 신호생성의 소분자 저해제를 제공한다. 이들 화합물들은 세포 성장, 분화, 증식, 및 세포자멸을 조절하는데 이용될 수 있으며, 따라서 염증, 심혈관 질환, 혈액성 질환, 암 및 뼈 장애가 포함된 BMP 신호생성과 연관된 질환 또는 상태를 치료하는데 유용하고, 뿐만 아니라 세포성 분화 및/또는 증식을 조절하는데 유용할 수 있다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/5375* (2013.01)

*C07D 471/04* (2013.01)

*C07D 487/04* (2013.01)

(72) 발명자

**린슬리, 크레이그 더블유.**

미국, 테네시주 37027, 브렌트우드, 브라이얼리 코  
트 401

**앵게르, 다렌 더블유.**

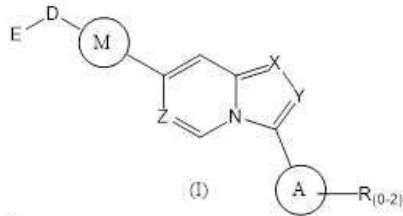
미국, 테네시주 37211, 내슈빌, 레드캐슬 리지  
4809

명세서

청구범위

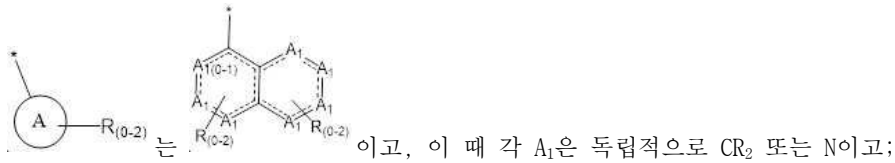
청구항 1

다음의 화학식 (I)로 대표되는 구조를 가진 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염:



여기에서:

X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;



R은  $CF_3$ , 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는  $NR_1R_2$ 이고;

M은 선택적으로 페닐 또는 피리딜로 치환되고, 치환되는 경우, 치환기는 알킬, 알콕시 및 옥소에서 선택되며;

D는 결합(bond), O,  $CR_1R_2$ , NH,  $NR_1$ , 또는  $NR_1R_2$ 에서 선택되며;

E는 존재하지 않거나 H,  $CF_3$ , 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $C_3-C_{12}$  시클로알킬,  $C_3-C_{12}$  시클로헤테로알킬,  $-(CH_2)_x-C_3-C_{12}$  시클로알킬, 또는  $-(CH_2)_x-C_3-C_{12}$  시클로헤테로알킬에서 선택되며;

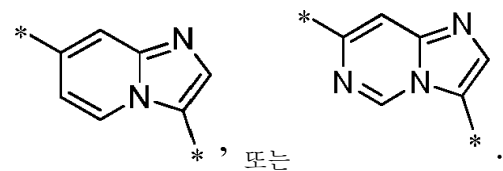
$R_1$ 은 존재하지 않거나 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

$R_2$ 는 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는  $COR_1$ 에서 선택되거나,  $R_1$ 과  $R_2$ 는 이들이 공통으로 결합되는 원자와 함께  $C_3-C_{12}$  시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된  $C_3-C_{12}$  시클로헤테로알킬을 형성하고; 그리고

x는 0, 1 또는 2임.

청구항 2

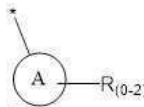
청구항 1에 있어서, X, Y 및 Z는 다음을 형성하도록 선택되는, 화합물:

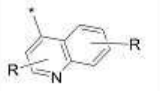
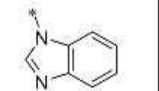
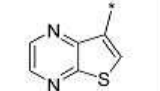
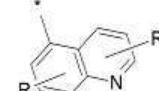
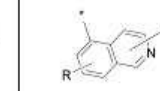
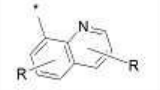
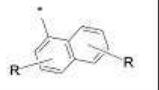
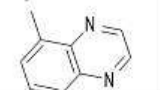

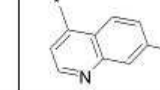
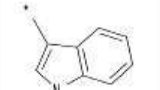
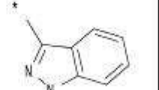
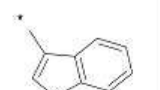
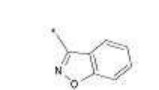
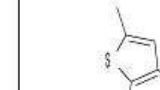


청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, M, D, 그리고 E는 함께 다음을 형성하는, 화합물:

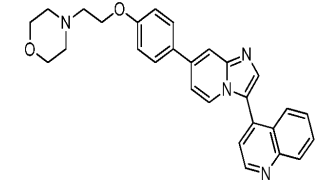
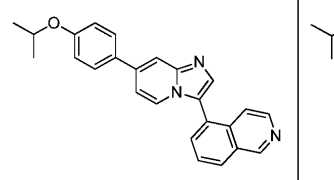
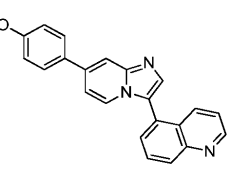

청구항 4

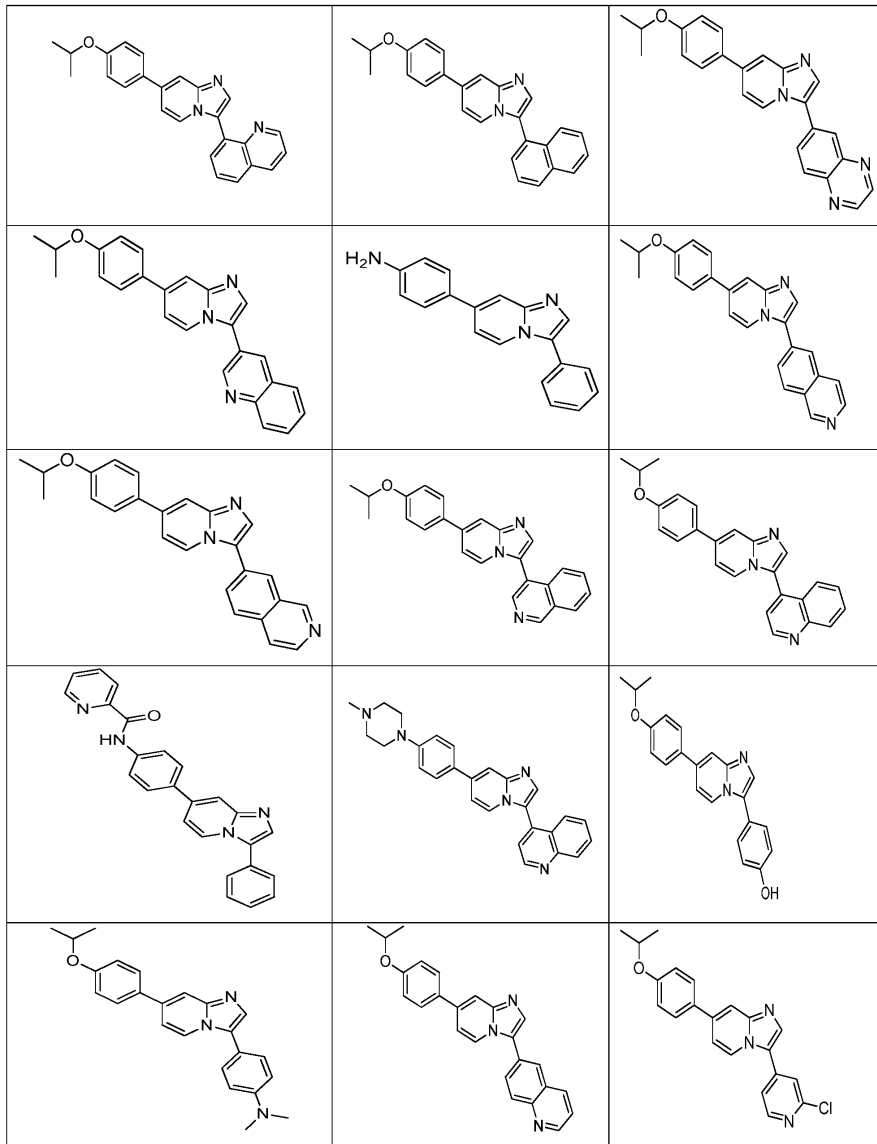
청구항 1 또는 2에 있어서, 는 다음에서 선택되는, 화합물:

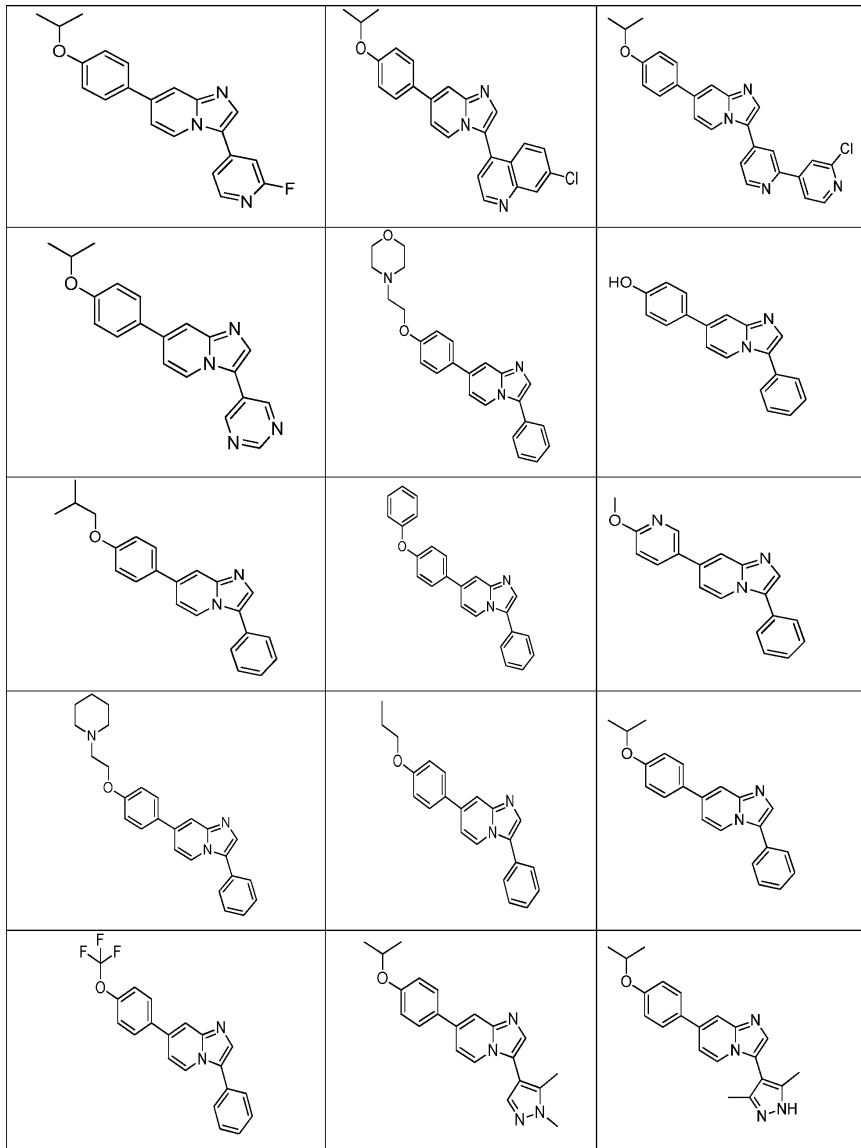
				
				
				 또는

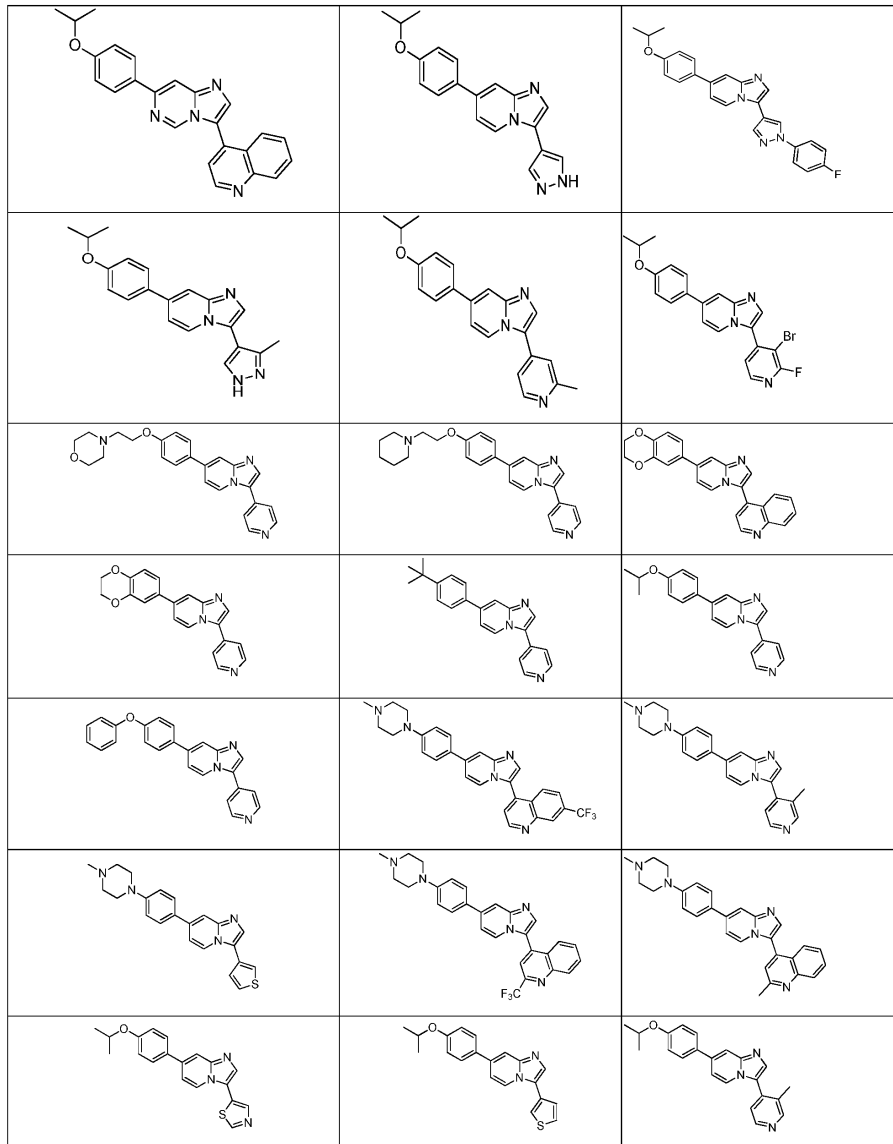
청구항 5

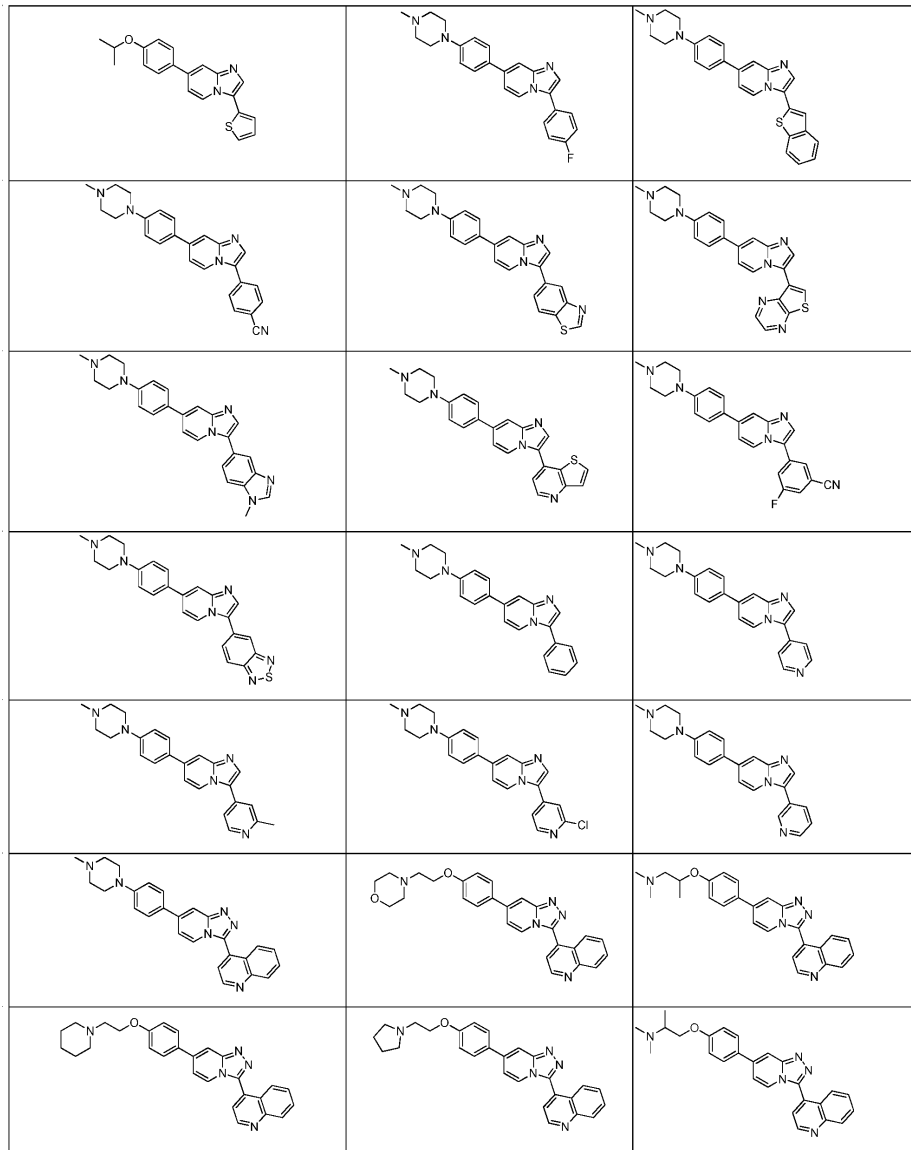
다음 화학식들 중 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염:

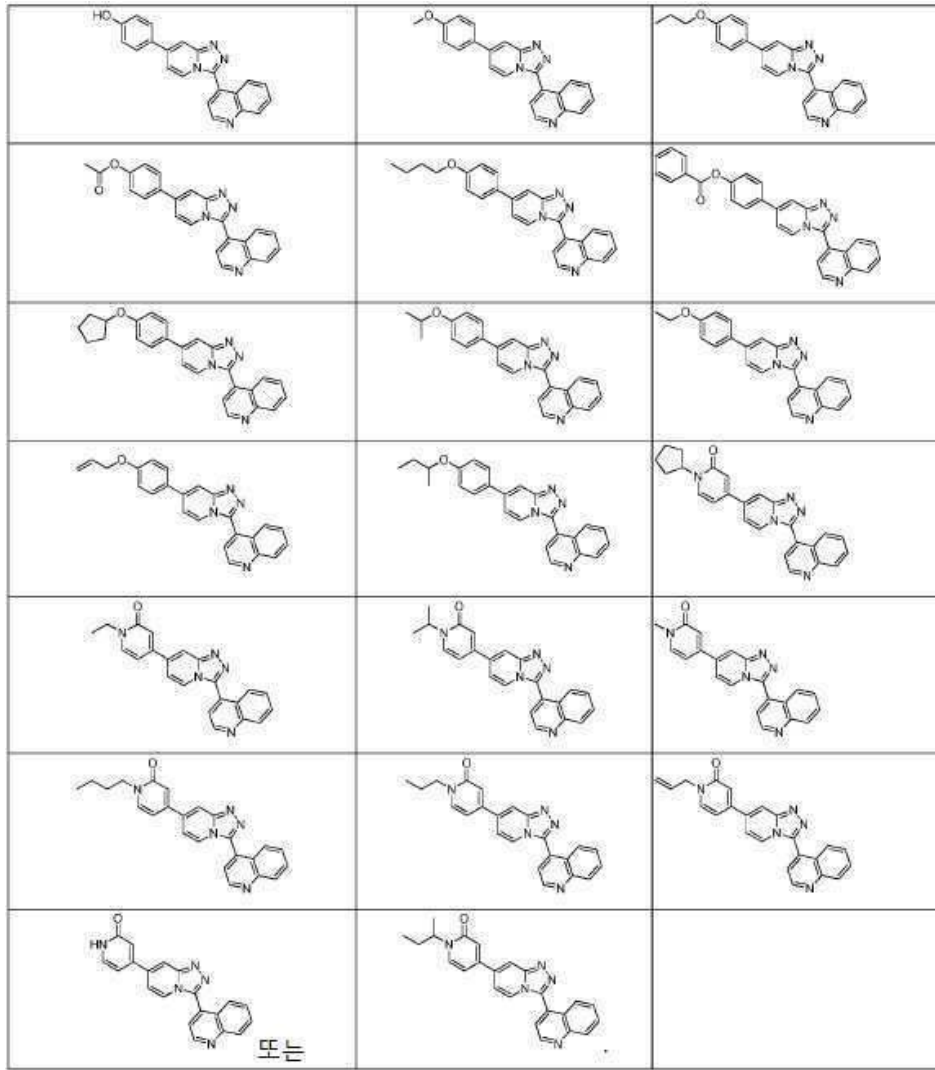
		
--	--	---











### 청구항 6

청구항 1에 있어서, X는 N이고 Y는 CH인 화합물.

### 청구항 7

청구항 1 또는 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염을 포함하는, 개체에서 질환 상태를 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 질환 상태는 빈혈증, 철 결핍성 빈혈증, 만성 질환 빈혈증, 진행성 골화성 섬유이형성증 (FOP), 유방암, 전립선암, 뼈암, 폐암, 신장 세포 암, 염증, 병리적 뼈 기능, 이소성 또는 부적응적 뼈 형성증, 피부 질환, 고혈압, 심실 비대, 동맥경화증, 척수 손상, 신경병증, 급성 거대핵세포 백혈병, 심장 질환, 심장 손상, 간 손상 및 간 질환에서 선택되는, 약학적 조성물.

### 청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 질환 상태는 빈혈증, 철 결핍성 빈혈증, 및 만성 질환 빈혈증에서 선택되는, 약학적 조성물.

### 청구항 9

청구항 7에 있어서, 상기 질환 상태는 진행성 골화성 섬유이형성증 (FOP)인, 약학적 조성물.

### 청구항 10

청구항 1 또는 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염을 포함하는, 개체에서 고형 종양의 종양형성, 성장 또는 전이를 저해하기 위한 약학적 조성물.

**청구항 11**

청구항 5의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염을 포함하는, 개체에서 질환 상태를 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 질환 상태는 빈혈증, 철 결핍성 빈혈증, 만성 질환 빈혈증, 진행성 골화성 섬유이형성증 (FOP), 유방암, 전립선암, 뼈암, 폐암, 신장 세포 암, 염증, 병리적 뼈 기능, 이소성 또는 부적응적 뼈 형성증, 피부 질환, 고혈압, 심실 비대, 동맥경화증, 척수 손상, 신경병증, 급성 거대핵모세포 백혈병, 심장 질환, 심장 손상, 간 손상 및 간 질환에서 선택되는, 약학적 조성물.

**청구항 12**

청구항 11에 있어서, 상기 질환 상태는 빈혈증, 철 결핍성 빈혈증, 및 만성 질환 빈혈증에서 선택되는, 약학적 조성물.

**청구항 13**

청구항 11에 있어서, 상기 질환 상태는 진행성 골화성 섬유이형성증 (FOP)인, 약학적 조성물.

**청구항 14**

청구항 5의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염을 포함하는, 개체에서 고형 종양의 종양발생, 성장 또는 전이를 저해하기 위한 약학적 조성물.

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

- 청구항 25
- 삭제
- 청구항 26
- 삭제
- 청구항 27
- 삭제
- 청구항 28
- 삭제
- 청구항 29
- 삭제
- 청구항 30
- 삭제
- 청구항 31
- 삭제
- 청구항 32
- 삭제
- 청구항 33
- 삭제
- 청구항 34
- 삭제
- 청구항 35
- 삭제
- 청구항 36
- 삭제
- 청구항 37
- 삭제
- 청구항 38
- 삭제
- 청구항 39
- 삭제
- 청구항 40
- 삭제

청구항 41

삭제

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

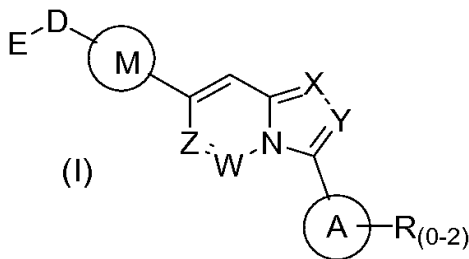
- [0001] **발명의 배경**
- [0002] 형질변환 성장 인자  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 슈퍼패밀리 리간드들이 관련된 신호생성(Signaling)은 세포 성장, 분화, 및 세포자멸(apoptosis)이 포함된 광범위한 세포 프로세스에 중심이 된다. TGF- $\beta$  신호생성은 TGF- $\beta$  리간드가 유형 II 수용체 (세린/트레오닌 키나제)에 결합하는 것과 관련되는데, 이로써 유형 I 수용체를 모집하고, 이를 인산화시킨다. 그 다음 상기 유형 I 수용체는 수용체-조절된 SMAD (R-SMAD; 가령, SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD5, SMAD8 또는 SMAD9)를 인산화시키고, 이는 SMAD4에 결합되며, 그리고 상기 SMAD 복합체는 그 다음 핵으로 진입하여 핵에서 전사에 의한 조절에 역할을 한다. TGF 슈퍼패밀리의 리간드들은 TGF- $\beta$ /액티빈/노달(nodal) 및 골 형성 단백질들 (BMPs)에 의해 특징화되는 2 가지 주요 분과를 포함한다.
- [0003] 골 형성 단백질들 (BMP) 리간드들에 의해 매개되는 신호는 척추동물의 삶에서 다양한 역할을 제공한다. 배아형성(embryogenesis) 동안 리간드들, 수용체들, 공동-수용체들, 그리고 가용성 길항제들의 조직화된 발현에 의해 형성된 BMP 신호생성 성분들에 의해 배복위(dorsoventral) 축이 확립된다(Massague et al. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 1:169-178, 2000). 과량의 BMP 신호생성은 배 구조의 손상에 의해 배가 확장되는 배측화(ventralization)를 야기하고, 한편 감소된 BMP 신호생성은 배 구조의 손상에 의해 등이 확장되는 등쪽화(dorsalization)를 야기한다 (Nguyen et al. Dev. Biol. 199: 93-110, 1998; Furthauer et al. Dev. Biol. 214:181-196, 1999; Mintzer et al. Development 128:859-869, 2001; Schmid et al. Development 127:957-967, 2000). BMPs는 창자배형성(gastrulation), 중배엽 유도, 기관형성, 그리고 연골내 뼈 형성의 주요 조절물질이며, 다능 세포 집단의 운명을 조절한다 (Zhao, Genesis 35:43-56, 2003). BMP 신호는 또한 생리학 및 질환에서도 중요한 역할을 하고, 그리고 원발성허파동맥고혈압, 유전성출혈모세혈관확장증, 진행성 골화성 섬유이형성증, 그리고 청소년 용종증 증후군에 연루된다(Waite et al. Nat. Rev. Genet. 4:763-773, 2003; Papanikolaou et al. Nat. Genet. 36:77-82, 2004; Shore et al. Nat. Genet. 38:525-527, 2006).
- [0004] 상기 BMP 신호생성 패밀리는 TGF- $\beta$  슈퍼패밀리의 가변 하위집단이다(Sebald et al. Biol. Chem. 385:697-710, 2004). 20개 이상의 공지된 BMP 리간드들은 3가지 뚜렷한 유형 II (BMPRII, ActRIIa, 및 ActRIIb)와 최소한 3가지 유형 I (ALK2, ALK3, 및 ALK6) 수용체들로 인지된다. 이량체형 리간드들은 수용체 이형체(heteromers)의 어셈블리를 촉진시켜, 구조적으로-활성 유형 II 수용체 세린/트레오닌 키나제들에 의해 유형 I 수용체 세린/트레오닌 키나제들의 인산화가 허용된다. 활성화된 유형 I 수용체들은 BMP-반응성 (BR-) SMAD 효과인자들 (SMADs 1, 5, 및 8)을 인산화시켜 TGF 신호생성을 또한 촉진시키는 공동-SMAD인 SMAD4와 함께 복합체 안에서 핵 전좌(translocation)를 실행한다. 또한, BMP 신호들은 SMAD-독립적 방식으로 세포내 효과인자들 이를 테면 MAPK p38를 활성화시킨다 (Nohe et al. Cell Signal 16:291-299, 2004). 가용성 BMP 길항제들 이를 테면 노긴(noggin), 코르딘(chordin), 그렘린(gremlin), 그리고 폴리스태틴(follistatin)은 리간드 격리(sequestration)에 의해 BMP 신호생성을 제한한다.
- [0005] 전신 철 균형의 주요 조절물질이며 펩티드 호르몬인 헵시딘(hepcidin)의 발현 조절에 있어서 BMP 신호의 역할이 제시되었다(Pigeon et al. J. Biol. Chem. 276:7811-7819, 2001; Fraenkel et al. J. Clin. Invest. 115:1532-1541, 2005; Nicolas et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99:4596-4601, 2002; Nicolas et al. Nat. Genet. 34:97-101, 2003). 헵시딘은 척추동물에서 족저 철 배출자인 헤로포르틴(ferroportin)에 결합하여 이의 분해를 촉진시킨다. 헤로포르틴 활성의 상실은 장세포, 대식세포, 및 간세포 안의 세포내 창고로부터 혈류로 철의 이동을 막는다 (Nemeth et al. Science 306:2090-2093, 2004). BMP 신호생성과 철 대사 사이의 연계는 치료의 잠재적 표적이 된다.
- [0006] 리간드들 수준에서 (현재 >25개의 별개 리간드들) BMP 및 TGF- $\beta$  슈퍼패밀리 그리고 수용체들 (BMPs를 인지하는 3가지 유형 I과 3가지 유형 II 수용체들)의 상당한 구조적 다양성과, 그리고 수용체 결합의 이종사량체 방식이

제시되지만, 가용성 수용체들, 내생성 저해제들, 또는 중화 항체들을 통한 BMP 신호를 저해하는 전통적인 방법은 실질적이지 못하거나 또는 효과가 없다. 내생성 저해제들 이를 테면 노긴 및 폴리스테틴은 리간드 서브클래스에 대하여 제한된 특이성을 보유한다. 단일 수용체들은 리간드들에 대하여 친화력(affinity)을 가지는 반면, 리간드 이중사양체들은 특정 리간드들에 대하여 오히려 정확한 특이성(specificity)을 나타낸다. 중화 항체들은 특정 리간드들 또는 수용체들에 대하여 특이적이며, 그리고 이러한 신호생성 체계의 구조적 다양성에 의해 또한 제한된다. 따라서, BMP 신호생성 경로들을 특이적으로 길항하고, 그리고 치료요법적 또는 실험적 적용, 이를 테면 상기에서 열거된 것들에 있어서 이들 경로를 조정하는데 이용될 수 있는 약리학적 물질들이 당업계에서 요구된다.

[0007] **요약**

[0008] 본 명세서에서 광범위하게 설명되고, 구체화된 것과 같이, 본 발명의 목적(들)에 따라, 본 발명은 한 측면에서 BMP 신호생성 경로의 조절물질로써 유용한 화합물들, 이를 만드는 방법들, 이를 포함하는 약학 조성물들, 그리고 BMP 신호생성과 연관된 질환들을 치료하는 방법들에 관계한다.

[0009] 개체에서 BMP 신호생성 경로의 조절과 연관된 질환 상태를 치료하는 방법이 제공되는데, 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 상기 개체의 질환 상태 치료에 효과적인 투여량(dosage)과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:



[0010]

[0011] 여기에서:

[0012] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0013] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0014] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0015] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

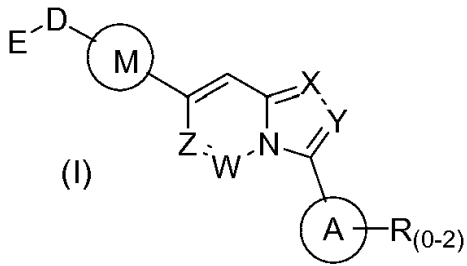
[0016] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0017] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;

[0018] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고

[0019] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 그리고 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬을 형성할 수 있거나; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

[0020] 개체에서 BMP 신호생성 경로를 조절하는 방법들이 제공되는데, 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 상기 BMP 신호생성 조절에 효과적인 투여량과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:



[0021]

[0022] 여기에서:

[0023] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0024] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0025] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로겐, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0026] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

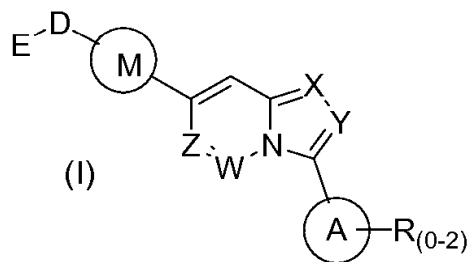
[0027] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0028] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로겐, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;

[0029] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고

[0030] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 그리고 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬을 형성할 수 있거나; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

[0031] 개체에서 철 결핍이 포함된 빈혈, 그리고 만성 질환 빈혈증을 치료하는 방법들이 또한 제공되는데, 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 빈혈증을 치료하는데 효과적인 투여량과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:



[0032]

[0033] 여기에서:

[0034] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0035] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0036] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로겐, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0037] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

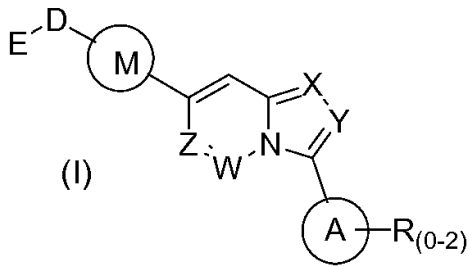
[0038] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0039] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로겐, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;

[0040] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고

[0041] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

[0042] 개체에서 진행성 골화성 섬유이형성증 (FOP)을 치료하는 방법들이 또한 제공되는데, 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 FOP을 치료하는데 효과적인 투여량과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:



[0043]

[0044] 여기에서:

[0045] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0046] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0047] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0048] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

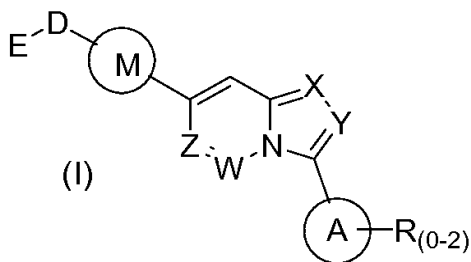
[0049] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0050] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;

[0051] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고

[0052] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

[0053] 종양형성, 성장, 또는 유방, 전립선 암종, 뼈, 폐, 그리고 신장 세포 암종이 포함된 고형 종양의 전이를 저해시키는 방법들이 또한 제공되는데, 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 종양형성을 치료하는데 효과적인 투여량과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:



[0054]

[0055] 여기에서:

[0056] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0057] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0058] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0059] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

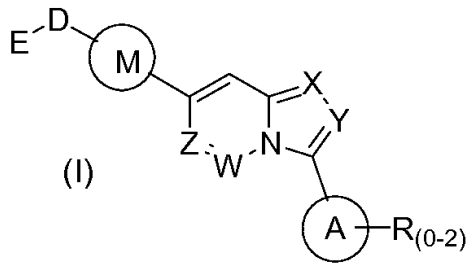
[0060] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0061] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;

[0062] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고

[0063] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

[0064] 염증 또는 면역 반응을 증가시키는 방법들이 또한 제공되는데, 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 전술한 반응을 증가시키는데 효과적인 투여량과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:



[0065]

[0066] 여기에서:

[0067] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0068] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0069] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0070] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

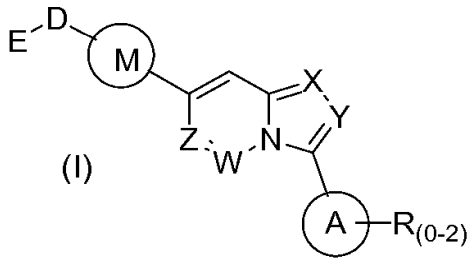
[0071] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0072] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;

[0073] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고

[0074] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

[0075] 병리적 뼈 기능을 치료하는 방법들이 또한 제공되는데, 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 병리적 뼈 기능을 치료하는데 효과적인 투여량과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:



[0076]

[0077] 여기에서:

[0078] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0079] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0080] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0081] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

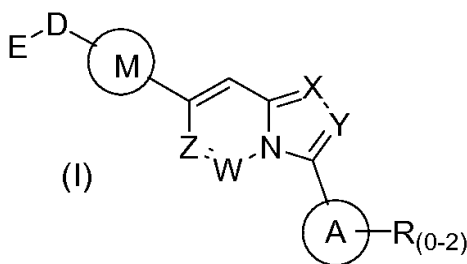
[0082] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0083] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;

[0084] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고

[0085] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

[0086] 이소성(ectopic) 또는 부적응적(maladaptive) 뼈 형성의 치료를 요하는 개체에서 이를 치료하는 방법들이 또한 제공되는데, 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 이소성 또는 부적응적 뼈 형성을 치료하는데 효과적인 투여량과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:



[0087]

[0088] 여기에서:

[0089] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0090] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0091] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0092] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0093] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

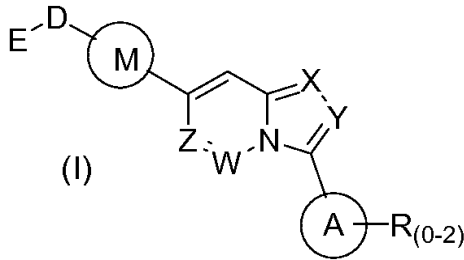
[0094] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는

$-(CH_2)_x-C_3-C_{12}$  시클로알킬 또는  $-(CH_2)_x-C_3-C_{12}$  시클로헤테로알킬에서 선택되며;

[0095]  $R_1$ 은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴,  $COR_1$ 에서 선택되며; 그리고

[0096]  $R_2$ 는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴,  $COR_1$ 에서 선택되며, 더욱이,  $R_1$ 과  $R_2$ 는  $C_3-C_{12}$  시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된  $C_3-C_{12}$  시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

[0097] 피부 질환의 치료를 요하는 개체에서 이를 치료하는 방법들이 또한 제공되는데, 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 피부 질환을 치료하는데 효과적인 투여량과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:



[0098] 여기서:

[0100] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0101] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0102] R은 H,  $CF_3$ , 할로겐, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $NR_1R_2$ ,  $COR_1R_2$ ,  $CR_1R_2$ ,  $S(O)_{0-2}NR_1R_2$ ;  $S(O)_{0-2}R_1R_2$ 에서 선택되며;

[0103] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

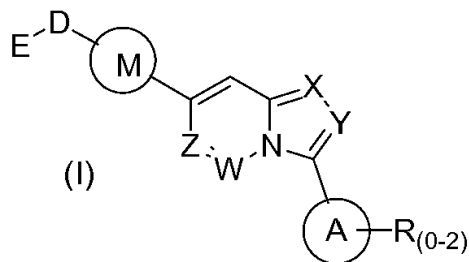
[0104] D는 결합(bond), O,  $CR_1R_2$  또는 NH 또는  $NR_1$  또는  $NR_1R_2$  또는  $S(O)_{0-2}R_1R_2$ 에서 선택되며;

[0105] E는 H,  $CF_3$ , 할로겐, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $C_3-C_{12}$  시클로알킬 또는  $C_3-C_{12}$  시클로헤테로알킬 또는  $-(CH_2)_x-C_3-C_{12}$  시클로알킬 또는  $-(CH_2)_x-C_3-C_{12}$  시클로헤테로알킬에서 선택되며;

[0106]  $R_1$ 은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴,  $COR_1$ 에서 선택되며; 그리고

[0107]  $R_2$ 는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴,  $COR_1$ 에서 선택되며, 더욱이,  $R_1$ 과  $R_2$ 는  $C_3-C_{12}$  시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된  $C_3-C_{12}$  시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

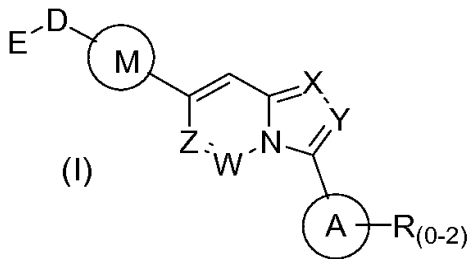
[0108] 고혈압의 치료를 요하는 개체에서 이를 치료하는 방법들이 또한 제공되는데, 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 고혈압을 치료하는데 효과적인 투여량과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:



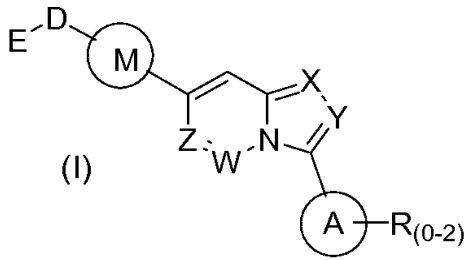
[0109] 여기서:

[0110] 여기서:

- [0111] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;
- [0112] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;
- [0113] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;
- [0114] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;
- [0115] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;
- [0116] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;
- [0117] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고
- [0118] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.
- [0119] 심실비대(ventricular hypertrophy)의 치료를 요하는 개체에서 이를 치료하는 방법들이 또한 제공되는데, 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 심실비대를 치료하는데 효과적인 투여량과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:



- [0120] .
- [0121] 여기에서:
- [0122] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;
- [0123] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;
- [0124] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;
- [0125] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;
- [0126] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;
- [0127] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;
- [0128] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고
- [0129] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.
- [0130] 척수 손상과 신경병의 치료를 요하는 개체에서 이를 치료하는 방법들이 또한 제공되는데, 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 척수 손상을 치료하는데 효과적인 투여량과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:



[0131]

[0132] 여기에서:

[0133] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0134] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0135] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로겐, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0136] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

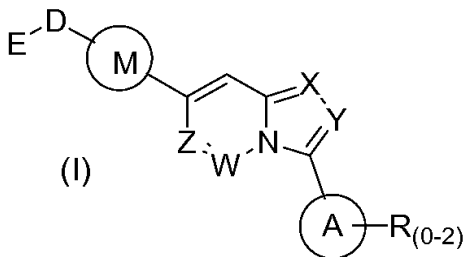
[0137] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0138] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로겐, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;

[0139] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고

[0140] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

[0141] 죽상경화증 치료를 요하는 개체에서 이를 치료하는 방법들이 또한 제공되는데, 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 BMP 신호생성을 조절하는데 효과적인 투여량과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:



[0142]

[0143] 여기에서:

[0144] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0145] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0146] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로겐, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0147] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

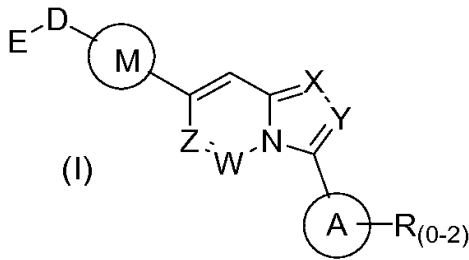
[0148] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0149] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로겐, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;

[0150] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고

[0151] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

[0152] 급성 거대핵모세포 백혈병을 치료하는 방법들이 또한 제공되는데, 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 세포를 증식시키는데 효과적인 투여량과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:



[0153]

[0154] 여기에서:

[0155] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0156] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0157] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0158] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

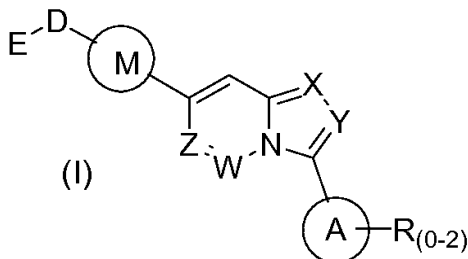
[0159] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0160] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;

[0161] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고

[0162] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

[0163] 간 질량의 간 복원을 촉진 또는 강화시키고, 간 손상을 치료하고, 간 질환을 치료하고, 또는 아세트아미노펜 과도복용의 치료를 요하는 개체에서 이들중 최소한 한가지를 위한 방법이 또한 제공되는데, 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 세포를 증식시키는데 효과적인 투여량과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:

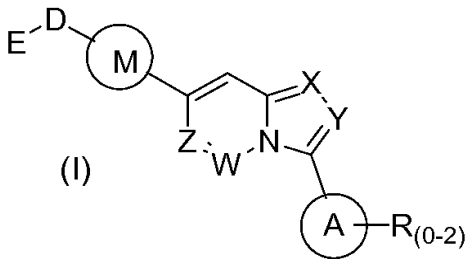


[0164]

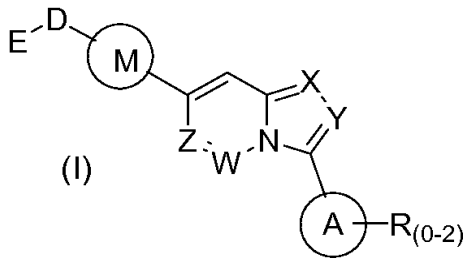
[0165] 여기에서:

[0166] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

- [0167] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;
- [0168] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;
- [0169] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;
- [0170] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;
- [0171] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;
- [0172] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고
- [0173] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.
- [0174] 심장 질환을 치료하고, 심장 손상을 치료하고, 심외막 활성화의 조절과 상피에서 간엽세포로의 전환을 촉진, 유도 또는 강화시키고; 또는 심근세포 형성을 유도, 강화 또는 촉진시키는 방법중 최소한 한가지에 대한 방법들이 또한 공개되는데; 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 세포를 증식시키는데 효과적인 투여량과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:



- [0175] .
- [0176] 여기에서:
- [0177] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;
- [0178] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;
- [0179] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;
- [0180] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;
- [0181] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;
- [0182] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;
- [0183] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고
- [0184] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.
- [0185] 전구 세포들의 증식, 이식(engraftment) 및 분화중 최소한 한가지를 위한 방법들이 또한 공개되는데, 이 방법은 이러한 치료를 요하는 개체에게 세포를 증식시키는데 효과적인 투여량과 양의 최소한 한 개의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물은 화학식 (I)로 나타낸 구조를 가진다:



[0186]

[0187] 여기서:

[0188] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0189] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0190] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로겐, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0191] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

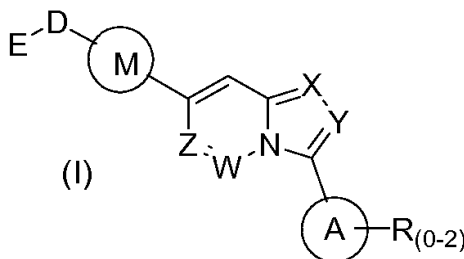
[0192] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0193] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로겐, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;

[0194] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고

[0195] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

[0196] 본 명세서에서 공개된 화합물 및 이들을 포함하는 조성물들이 또한 공개된다. 본 명세서에서 공개된 화합물들은 화학식 (I)로 대표된 구조를 보유한 것들을 포함한다:



[0197]

[0198] 여기서:

[0199] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0200] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0201] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로겐, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0202] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0203] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0204] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로겐, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;

- [0205] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고
- [0206] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.
- [0207] 본 발명의 다른 구체예들은 심근 허혈성 손상, 미숙아 망막증, 당뇨병 망막증, 그리고 습성 황반 변성, 대동맥 판막 석회화 (선천성 및 보철 모두), 혈관 석회화, 당뇨병 신장병 및 신장 섬유증, 유전성 강직성 하반신마비, 듀켄씨근이영양증에서 이영양증 표현형, 염증 장 질환, 유아기 백혈병, 림프성 그리고 원발성 중앙 성장을 표적으로 하는 암 전이증 최소한 하나를 치료하는 방법들; 그리고 간세포독소 노출 이를 테면 타이레놀(Tylenol) 과도복용을 포함하는 급성 손상이후 간 재생 및 치유를 촉진시키는 방법들을 포함하는데, 이러한 치료를 요하는 개체에게 본 발명의 화합물의 유효량을 투여한다.
- [0208] 본 발명의 추가 목적 및 장점들은 다음의 설명에서 부분적으로 제시될 것이며, 이들은 설명으로부터 명백할 것이며, 또는 본 발명의 실시예에 의해 배우게 될 수도 있다. 본 발명의 장점들은 첨부된 청구범위에서 구체적으로 제시된 요소들 및 조합들에 의해 실현되거나 획득될 것이다. 전술한 전반적인 설명 및 다음의 상세한 설명은 예시적이며 설명을 위함이고, 청구되는 바와 같이 본 발명을 제한하는 것이 아님을 인지할 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0209] 본 발명은 다음의 본 발명의 상세한 설명과 명세서에 포함된 실시예들을 참고하여 더 용이하게 이해될 수 있다.
- [0210] 본 화합물들, 조성물들, 제품, 시스템, 장치, 및/또는 방법들이 공개되고 설명되기 전, 이들은 명시적으로 다른 언급이 없는 한, 특정 합성 방법들이나, 또는 특정 물질에 한정되지 않으며, 이런 것들은 물론 변화될 수 있음을 인지해야 한다. 본 명세서에서 이용된 용어는 특정 측면들만을 설명하기 위한 것이며, 이에 제한시키려는 의도는 없다. 본 명세서에서 설명된 것과 유사한 또는 대등한 방법들과 재료들이 본 발명의 실시 또는 테스트에 이용될 수 있지만, 예시적인 방법들과 재료들은 지금 설명된다.
- [0211] 본 명세서에서 언급된 공개들은 이들 공개에서 언급된 것과 연관된 방법들 및/또는 물질들을 설명하고 공개하기 위하여 본원 명세서의 참고자료에 편입된다. 본 명세서에서 논의되는 공개들은 본 발명의 출원일 이전에 오직 이들 공개를 위하여 제공된다. 본원에서 어느 것도 본 발명이 선행 발명에 의해 그러한 공개에 선행하지 않는다는 것의 승인으로서 간주되는 것은 없다 더욱이, 본원 명세서에서 제공되는 공개물의 날짜는 실제 공개 일과 상이할 수 있으며, 따라서 별도로 확인할 필요가 있다.

**A. 정의**

- [0213] 본원 명세서 및 첨부된 청구범위에서 이용된 바와 같이 단수는 다른 명시적인 언급이 없는 한 복수 개념을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "기능 기"를 언급할 때, "알킬", 또는 "잔기"는 2개 또는 그 이상의 이러한 기능기들, 알킬, 또는 잔기, 그리고 이와 유사한 것들의 혼합물을 포함한다.
- [0214] 본 명세서에서 설명된 범위는 "약(about)" 한 개의 특정 값에서부터 및/또는 "약" 또다른 한 개의 특정 값까지로 표현될 수 있다. 이러한 범위로 표현될 때, 추가 측면은 한 개의 특정 값에서부터 및/또는 다른 한 개의 특정 값을 포함한다. 유사하게, 값이 "약"이라는 어구와 함께 근사치로 표현될 때, 한 특정 값은 또다른 측면을 만든다. 각 범위의 종점은 다른 종점과 관련되며, 그리고 다른 종점과는 독립적으로 의미가 있음을 더 인지할 것이다. 본 명세서에는 많은 값들이 공개되어 있으며, 각 값은 그 값 자체에 추가하여 특정 값의 "대략"으로도 또한 공개됨을 인지해야 한다. 예를 들면, 값 "10"이 공개되면, 그 다음 "약 10" 또한 공개된다. 2개의 특정 단위 사이의 각 단위 또한 공개되는 것으로 인지된다. 예를 들면, 10와 15가 공개되면, 그 다음 11, 12, 13, 및 14 또한 공개된다.
- [0215] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "임의선택적" 또는 "임의선택적으로"이란 후속적으로 기술된 요소 또는 환경이 일어날 수도 또는 일어나지 않을 수도 있으며, 설명은 사건 또는 환경이 포함안 된 사례가 포함될 수 있다는 것을 의미한다
- [0216] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "개체(subject)"는 투여 대상을 말한다. 본 명세서에서 공개된 방법들

의 개체는 척추동물, 이를 테면 포유류, 물고기, 새, 파충류, 곤충 및 양서류가 될 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 공개된 방법들의 개체는 인간, 인간이 아닌 영장류, 말, 돼지, 토끼, 개, 양, 염소, 소, 고양이, 기니피그 또는 설치류가 될 수 있다. 상기 용어는 특정 나이 또는 성별을 나타내지 않는다. 따라서, 남성 또는 여성과 상관없이 성인 및 신생 개체, 뿐만 아니라 태아가 포함된다. 환자는 질환 또는 장애를 앓는 개체를 말한다. 용어 "환자"은 인간과 수의학적 개체들을 포함한다.

[0217] 공개된 방법들의 일부 측면에 있어서, 상기 개체는 BMP 신호생성 경로 조절이 포함된 치료를 요하는 것으로 진단받았다.

[0218] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료(treatment)"는 질환, 병리적 상태, 또는 장애를 치료, 개선, 안정화 또는 예방하려는 의도로 환자를 의학적으로 관리하는 것을 말한다. 이 용어는 활성 치료, 즉 질환, 병리적 상태 또는 장애의 개선을 지향하는 치료를 포함하고, 그리고 인과관계 치료, 즉 연관된 질환, 병리적 상태 또는 장애 원인의 제거를 지향하는 치료를 또한 포함한다. 또한, 이 용어는 완화치료, 즉, 질환, 병리적 상태 또는 장애의 치료보다는 증상의 완화를 위한 치료; 방지적(preventative) 치료, 즉, 연관된 질환, 병리적 상태 또는 장애의 발달을 최소화 또는 부분적 또는 완전한 저해를 지향하는 치료; 그리고 지지적(supportive) 치료, 즉, 연관된 질환, 병리적 상태 또는 장애의 발달을 지향하는 또다른 특정 치료법을 보충하는데 이용되는 치료를 포함한다.

[0219] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "방지하다(prevent)" 또는 "방지하는(preventing)"이란 어떤 일이 발생 특히 진전된 작용에 의해 발생하는 것을 방해하고, 회피하고, 배제하고, 미연에 방지하고, 중단시키거나 또는 저해시키는 것을 말한다. 본 명세서에서 감소, 저해 또는 방지가 사용될 때, 명시적으로 다른 언급이 없는 한, 다른 두 단어의 사용 또한 명시적으로 공개됨을 인지해야 한다.

[0220] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "진단됨(diagnosed)"이란 숙련자, 예를 들면, 의사가 신체 검사를 하고, 본 명세서에서 공개된 화합물들, 조성물들, 또는 방법들에 의해 진단되거나 또는 치료될 수 있는 질환이 있는 것으로 발견된 상태를 말한다. 예를 들면, "골 형성 단백질들의 활성의 저해에 의해 치료가능한 장애를 가진 것으로 진단됨"이란 숙련자, 예를 들면, 의사가 신체 검사를 하고, 본 명세서에서 공개된 화합물들, BMP 또는 BMP 활성을 선호적으로 저해시킬 수 있는 화합물 또는 조성물에 의해 진단되거나 또는 치료될 수 있는 질환이 있는 것으로 발견된 상태를 말한다. 추가예로써, "BMP 또는 BMP 활성의 저해가 필요한 것으로 진단됨"이란 숙련자, 예를 들면, 의사가 신체 검사를 하고, 비정상적 BMP 활성으로 특징화되는 질환이 있는 것으로 발견된 상태를 말한다. 이러한 진단은 본 명세서에서 논의된 바와 같이 장애, 이를 테면 진행성 골화성 섬유이형성증, 그리고 이와 유사한 것들과 관련될 수 있다.

[0221] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 구절 " 장애에 대해 치료를 요하는 것으로 확인됨", 또는 이와 유사한 것들은 장애 치료의 필요에 기반된 개체의 선별을 말한다. 예를 들면, 개체는 전문인에 의한 조기 진단에 의해 장애 (가령, 비정상적 BMP 활성과 관련된 장애)의 치료를 요하는 것으로 식별될 수 있고, 그 다음 장애 치료를 받게 된다. 한 측면에서 식별은 진단을 한 사람과 다른 사람에 의해 실행될 수 있다는 점도 고려된다. 추가 측면에서, 투여는 후속적으로 투여를 실행하는 자에 의해 실행될 수 있음이 또한 고려된다.

[0222] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "투여하는"과 "투여"는 약학 조제물(preparation)을 개체에게 제공하는 임의의 방법을 말한다. 이러한 방법들은 당업계 숙련자들에게 잘 공지되어 있으며, 경구 투여, 경피 투여, 흡입에 의한 투여, 비강 투여, 국소 투여, 질내 투여, 눈에 투여, 귀내 투여, 대뇌 투여, 직장 투여, 그리고 주사 가능한 이를 테면 정맥내 투여, 동맥내 투여, 근육내 투여, 그리고 피하 투여가 포함된 비경구 투여를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 투여는 연속적 또는 간헐적일 수 있다. 다양한 측면에 있어서, 조제물은 치료요법적으로 투여될 수 있는데; 즉, 기존 질환 또는 상태를 치료하기 위하여 투여된다. 추가 다양한 측면에 있어서, 조제물은 예방적으로 투여될 수 있는데; 즉, 질환 또는 상태를 방지하기 위하여 투여된다.

[0223] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 원하는 결과를 얻는데 충분한 양 또는 바람직하지 못한 상태에 대하여 효과를 가지는데 충분한 양을 말한다. 예를 들면, "치료요법적으로 유효량"이란 원하는 치료요법적 결과를 얻는데 충분한 양 또는 원하는 증상에 대하여 효과를 가지는 충분한 양을 말하지만, 일반적으로 부작용을 야기하기에는 불충분한 양이 된다. 임의의 특정 환자의 경우 특정 치료요법적 유효한 투여분량(dose) 수준은 치료될 장애와 장애의 심각성; 이용되는 특정 조성물; 환자의 나이, 체중, 전반적인 건강, 성별 및 식사; 투여 시간; 투여 경로; 이용된 특정 화합물의 배출 속도; 치료 기간, 이용되는 특정 화합물과 복합 또는 동시에 이용되는 약물 그리고 의학 분야에 공지된 유사한 요인들을 1마하는 다양한 인자들에 따라 달라질 것이다. 예를 들면, 원하는 치료요법적 효과를 얻는데 요구되는 것보다는 낮은 수준에서 화합물의 투여 분량을 시

작하고, 원하는 효과가 획득될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시키는 것은 당기술 분야내에 있다. 원한다면, 효과적인 일일 투여 분량은 투여 목적으로 다중 투여 분량으로 나눌 수 있다. 결과적으로, 단일 투여분량 조성물은 이러한 양을 포함할 수 있거나 또는 준-다중량을 포함하여 일일 투여분량을 채울 수 있다. 상기 투여량은 임의의 금기 사항의 경우 개별 의사에 의해 조정될 수 있다. 투여분량은 변화될 수 있으며, 하루 또는 몇 일간 일일 일회 또는 그 이상의 투여분량 투여에 의해 투여될 수 있다. 약학 산물의 주어진 부류에 적절한 투여량은 문헌에서 그 지침을 찾아볼 수 있다. 추가 다양한 측면에 있어서, 조제물은 "예방적으로 유효량"; 즉, 질환 또는 상태를 예방하는데 효과적인 양으로 투여될 수 있다.

[0224] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 수용가능한 운반체"는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 유액, 뿐만 아니라 사용직전 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액으로 재구성되는 멸균 분말을 말한다. 적합한 수성 및 비수성 운반체, 희석제, 용매 또는 비이클의 예로는 물, 에탄올, 폴리올(이를 테면 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 이와 유사한 것들), 카르복시메틸셀룰로오스 및 이의 적합한 혼합물들, 식물성 오일 (이를 테면 올리브 오일) 그리고 주사가능한 유기 에스테르 이를 테면 에틸 올레이트를 포함한다. 예를 들면, 피복 물질, 이를 테면 레시틴의 이용에 의해, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 이용에 의해 적절한 유동성이 유지될 수 있다. 이들 조성물은 어쥬번트(adjuvants) 이를 테면 보존제, 가습제(wetting agents), 유화제 및 분산제를 또한 포함할 수 있다. 다양한 항균 및 항곰팡이 물질 이를 테면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 및 이와 유사한 것들이 포함됨으로써 미생물의 작용이 예방될 수 있다. 등장성 물질 이를 테면 슈가, 염화나트륨 및 이와 유사한 것들이 포함되는 것이 또한 바람직할 수 있다. 흡수를 지연시키는 물질, 이를 테면 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 물질이 포함됨으로써 주사가능한 약품의 연장된 흡수를 제공할 수 있다. 생물분해가능한 폴리머 이를 테면 폴리락티드-폴리글리콜리드, 폴리(오르소에스테르) 및 폴리(안하이드리드)에 약물의 미소포집캡슐 매트릭스를 형성함으로써 주사가능한 데포우 형태가 만들어진다. 폴리머에 대한 약물의 비율, 그리고 이용되는 특정 폴리머의 성질에 따라 약물의 방출 속도가 조절될 수 있다. 신체 조직과 양립가능한 리포솜 또는 현미유액 안에 약물을 포집시킴으로써 주사가능한 데포우 제제(formulations)가 또한 만들어진다. 상기 주사가능한 제제는 예를 들면, 세균을 걸러내는 필터를 통한 여과 또는 사용직전 멸균 물 또는 기타 멸균 주사가능한 매체에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고형 조성물의 형태에 멸균 물질을 혼합시킴으로써 살균될 수 있다. 적합한 비활성 운반체들은 슈가 이를 테면 락토오스를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 활성 성분 입자 중량의 최소한 95%는 0.01 내지 10 마이크로미터 범위의 효과적인 입자 크기를 보유한다.

[0225] 본 명세서와 청구범위에서 이용된 것과 같이, 화학물 종의 잔기는 모이어티(moiety) 즉 상기 모이어티가 실질적으로 화학종에서 획득된 것인지와는 무관하게, 특정 반응 과정 또는 후속 제제 또는 화학 산물에서 화학종의 생성 산물을 말한다. 따라서, 폴리에스테르에서 에틸렌 글리콜 잔기는 에틸렌 글리콜이 상기 폴리에스테르의 제조에 이용되었는지와 무관하게 폴리에스테르에서 하나 또는 그 이상의 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- 단위를 말한다. 유사하게, 폴리에스테르에서 세바신산 잔기는 상기 잔기가 상기 폴리에스테르를 얻기 위하여 세바신산 또는 이의 에스테르를 반응시켜 획득된 것인지에 무관하게, 폴리에스테르에서 하나 또는 그 이상의 -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CO- 모이어티를 말한다.

[0226] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"이란 유기 화합물들의 모든 허용가능한 치환체를 포함하는 것으로 간주된다. 광범위한 측면에서 상기 허용가능한 치환체들은 유기화합물들의 비고리형(acyclic) 및 고리형, 가지형 및 비가지형, 카르보사이클 및 헤테로사이클, 그리고 방향족고리 및 비방향족 치환체들을 포함한다. 설명을 위한 치환체들은 예를 들면, 하기에서 설명되는 것들을 포함한다. 상기 허용가능한 치환체들은 적합한 유기 화합물들에 대하여 하나 또는 그 이상의 그리고 동일한 또는 상이한 것일 수 있다. 본 설명을 목적으로, 헤테로원자들, 이를 테면 질소는 여기에서 설명된 수소 치환체들 및/또는 헤테로원자들의 원자를 만족시키는 본 명세서에서 설명된 유기 화합물들의 임의의 허용가능한 치환체들을 보유할 수 있다. 본 공개는 유기 화합물들의 허용가능한 치환체들에 의해 임의의 방식으로 제한시키고자 하는 의도는 없다. 또한, 용어 "치환" 또는 "~로 치환된"이란 이러한 치환은 치환된 원자의 용되는 원자가 및 치환체에 따르며, 그리고 치환에 의해 안정적인 화합물, 가령, 이를 테면 재배열, 고리화, 제거 등에 의해 자발적 변환을 겪지 않는 화합물을 결과한다는 단서조건을 내포한다.

[0227] 다양한 용어들을 정의함에 있어서, "A<sup>1</sup>", "A<sup>2</sup>", "A<sup>3</sup>", 및 "A<sup>4</sup>"는 본 명세서에서 다양한 특정 치환체를 나타내기 위한 일반적인 기호로 이용된다. 이들 기호는 임의의 치환체일 수 있으며, 본 명세서에서 공개된 것에 한정되지 않으며, 그리고 한 개의 상황에서 특정 치환체들로 한정될 경우, 또다른 경우에서 이들이 일부 다른 치환체

들로 한정될 수 있다.

- [0228] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 1 내지 24개 탄소 원자들의 가지형 또는 비가지형 포화된 탄화수소 군이며, 이를 테면 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *s*-부틸, *t*-부틸, *m*-펜틸, 이소펜틸, *s*-펜틸, 네오펀틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 에이코실, 테트라코실, 그리고 이와 유사한 것들이다. 상기 알킬기는 고리형 또는 비고리형일 수 있다. 상기 알킬기는 가지형 또는 비가지형일 수 있다. 상기 알킬기는 또한 치환되거나 또는 치환되지 않을 수 있다. 예를 들면, 상기 알킬기는 본 명세서에서 설명된 것과 같이, 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 아미노, 에테르, 할로겐화물, 히드록시, 니트로, 실일, 술폰-옥소, 또는 티올이 포함되나, 이에 한정되지 않은 하나 또는 그 이상의 기들로 치환될 수 있다. "저가(lower) 알킬"이기는 1 내지 6개(가령 1 내지 4개)의 탄소 원자들이 포함된 알킬기다.
- [0229] 명세서를 통하여 "알킬"은 치환안된 알킬 기들과 치환된 알킬 기들을 모두 지칭하는데 일반적으로 사용되지만; 그러나, 치환된 알킬 기들은 상기 알킬기에서 특정 치환체(들)을 식별함으로써 본 명세서에서 특별히 지칭된다. 예를 들면, 용어 "할로겐화된 알킬"은 하나 또는 그 이상의 할로겐화물, 가령, 플루오린, 염소, 브롬, 또는 요오드로 치환된 알킬기를 특별히 지칭한다. 용어 "알콕시알킬"은 하기에서 설명된 바와 같이 하나 또는 그 이상의 알콕시 기들로 치환된 알킬기를 특별히 지칭한다. 용어 "알킬아미노"는 하기에서 설명된하나 또는 그 이상의 아미노 기들과 이와 유사한 것들로 치환된 알킬기를 특별히 지칭한다. "알킬"이 한 경우에 이용될 때, 특정 용어 이를 테면 "알킬알코올"이 또다른 경우에 이용되면, 용어 "알킬"은 이를 테면 "알킬알코올" 및 이와 유사한 것들의 특정 용어를 또한 지칭하지 않는다는 것을 의미하지 않는다.
- [0230] 본 명세서에서 설명된 다른 기들에도 이러한 이론이 또한 이용된다. 즉, 용어 이를 테면 "시클로알킬"은 치환안된 그리고 치환된 시클로알킬 모이어티를 모두 지칭하지만, 치환된 모이어티는 추가적으로 본 명세서에서 특이적으로 확인될 수 있는데; 예를 들면, 특정 치환된 시클로알킬은 가령, "알킬시클로알킬"로 지칭될 수 있다. 유사하게, 치환된 알콕시는 가령, "할로겐화된 알콕시"로 구체적으로 지칭될 수 있으며, 특정 치환된 알케닐은 가령, "알케닐알코올", 및 이와 유사한 것들일 수 있다. 다시, 일반 용어, 이를 테면 "시클로알킬"의 실시, 그리고 특정 용어, 이를 테면 "알킬시클로알킬"은 일반 용어에 특정 용어가 포함되지 않는다는 의미는 아니다.
- [0231] 본 명세서에서 이용된 바와 같이 용어 "시클로알킬"은 최소한 3가지 탄소 원자들로 구성된 비-방향족 탄소계 고리(ring)다. . 시클로알킬 기들의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 노르보르닐(norbornyl), 및 이와 유사한 것들을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 용어 "헤테로시클로알킬"은 상기에서 정의한 바와 같은 시클로알킬기 유형이며, 용어 "시클로알킬"의 의미에 포함되며, 이때 상기 고리의 탄소 원자들 중 최소한 하나는 헤테로원자 이를 테면, 질소, 산소, 황, 또는 인을 포함하나 이에 한정되지 않는 것으로 대체된다. 상기 시클로알킬기와 헤테로시클로알킬기는 치환되거나 또는 치환되지 않을 수 있다. 상기 시클로알킬기와 헤테로시클로알킬기는 본 명세서에서 설명된 것과 같이, 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 아미노, 에테르, 할로겐화물, 히드록시, 니트로, 실일, 술폰-옥소, 또는 티올이 포함되나, 이에 한정되지 않은 하나 또는 그 이상의 기들로 치환될 수 있다.
- [0232] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "폴리알킬렌기"는 서로 연결된 2개 또는 그 이상의 CH<sub>2</sub>기를 보유하는 기다. 상기 폴리알킬렌기는 화학식 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-로 대표되며, 여기에서 "a"는 2 내지 500의 정수다.
- [0233] 본 명세서에서 이용된 용어 "알콕시" 및 "알콕실"은 에테르 링키지를 통하여 결합된 알킬 또는 시클로알킬기를 말하며; 즉, "알콕시"이기는 -OA<sup>1</sup>로 표현되며, 여기에서 A<sup>1</sup>는 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 또는 시클로알킬이다. "알콕시"은 방금 설명된 알콕시 기들의 중합체를 포함하는데; 즉, 알콕시는 폴리테르 이를 테면 -OA<sup>1</sup>-OA<sup>2</sup> 또는 -OA<sup>1</sup>-(OA<sup>2</sup>)<sub>a</sub>-OA<sup>3</sup>이 될 수 있고, 여기에서 "a"는 1 내지 200의 정수이며, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, 및 A<sup>3</sup>은 알킬 및/또는 시클로알킬 기들이다.
- [0234] 본 명세서에서 이용된 용어 "알케닐"은 최소한 한 개의 탄소-탄소 이중 결합이 포함된 구조적 화학식을 가진 2 내지 24개 탄소 원자의 탄화수소기다. 비대칭 구조 이를 테면 (A<sup>1</sup>A<sup>2</sup>)C=C(A<sup>3</sup>A<sup>4</sup>)는 E 및 Z는 이성질체를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 본 명세서의 구조적 화학식에서 추정될 수 있는데, 여기에서 비대칭 알켄이 존재하고, 또는 결합 부호 C=C로 명시적으로 표시될 수 있다. 상기 알케닐기는 본 명세서에서 설명된 것과 같이, 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데히드, 아미노, 카르복실산, 에스테르, 에테르, 할로겐화물, 히드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실

일, 술포-옥소, 또는 티올을 포함하나 이에 한정되지 않은 하나 또는 그 이상의 기들로 치환될 수 있다.

[0235] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "시클로알케닐"은 최소한 3가지 탄소 원자들로 구성된 비-방향족 탄소계 고리이며, 최소한 한 개의 탄소-탄소 이중 결합, 즉, C=C를 포함한다. 시클로알케닐 기들의 예로는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헥사디에닐, 노르보르네닐, 그리고 이와 유사한 것들을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 용어 "헤테로시클로알케닐"은 상기에서 정의한 바와 같은 시클로알케닐기 유형이며, 그리고 용어 "시클로알케닐"의 의미에 포함되고, 여기에서 상기 고리의 탄소 원자들 중 최소한 하나는 헤테로원자 이를 테면, 질소, 산소, 황, 또는 인을 포함하나 이에 한정되지 않는 것으로 대체된다. 상기 시클로알케닐기와 헤테로시클로알케닐기는 치환되거나 또는 치환되지 않을 수 있다. 상기 시클로알케닐기와 헤테로시클로알케닐기는 본 명세서에서 설명된 것과 같이, 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데히드, 아미노, 카르복실산, 에스테르, 에테르, 할로겐화물, 히드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실일, 술포-옥소, 또는 티올을 포함하나 이에 한정되지 않은 하나 또는 그 이상의 기들로 치환될 수 있다.

[0236] 본 명세서에서 이용된 용어 "알키닐"은 최소한 한 개의 탄소-탄소 삼중 결합이 포함된 구조적 화학식을 가진 2 내지 24개 탄소 원자의 탄화수소기다. 상기 알키닐기는 본 명세서에서 설명된 것과 같이, 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데히드, 아미노, 카르복실산, 에스테르, 에테르, 할로겐화물, 히드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실일, 술포-옥소, 또는 티올을 포함하나 이에 한정되지 않은 하나 또는 그 이상의 기들로 치환될 수 있다.

[0237] 본 명세서에서 이용된 바와 같이 용어 "시클로알키닐"은 최소한 7가지 탄소 원자들로 구성되고, 최소한 한개의 탄소-탄소 삼중 결합이 포함된 비-방향족 탄소계 고리이다. 시클로알키닐 기들의 예로는 시클로헵타닐, 시클로옥티닐, 시클로노니닐, 그리고 이와 유사한 것들을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 용어 "헤테로시클로알키닐"은 상기에서 정의한 바와 같은 시클로알케닐기 유형이며, 용어 "시클로알키닐"의 의미에 포함되며, 여기에서 상기 고리의 탄소 원자들중 최소한 하나는 헤테로원자 이를 테면, 질소, 산소, 황, 또는 인을 포함하나 이에 한정되지 않는 것으로 대체된다. 상기 시클로알키닐기와 헤테로시클로알키닐기는 치환되거나 또는 치환되지 않을 수 있다. 상기 시클로알키닐기와 헤테로시클로알키닐기는 본 명세서에서 설명된 것과 같이, 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데히드, 아미노, 카르복실산, 에스테르, 에테르, 할로겐화물, 히드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실일, 술포-옥소, 또는 티올을 포함하나 이에 한정되지 않은 하나 또는 그 이상의 기들로 치환될 수 있다.

[0238] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, 용어 "아릴"은 벤젠, 나프탈렌, 페닐, 바이페닐, 페녹시벤젠, 그리고 이와 유사한 것들을 포함하나 이에 한정되지 않은 임의의 탄소계 방향족기를 포함하는 기다. 용어 "아릴"은 "헤테로아릴"을 또한 포함하는데, 이는 방향족기의 고리내 혼입된 최소한 한 개의 헤테로원자를 가지는 방향족기가 포함된 기로 정의된다. 헤테로원자들의 예로는 질소, 산소, 황, 그리고 인을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 유사하게, 용어 "아릴"안에 또한 포함된 용어 "비-헤테로아릴"은 헤테로원자를 포함하지 않은 방향족기를 포함한 기로 정의된다. 상기 아릴기는 치환되거나 또는 치환되지 않을 수 있다. 상기 아릴기는 본 명세서에서 설명된 것과 같이, 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알데히드, 아미노, 카르복실산, 에스테르, 에테르, 할로겐화물, 히드록시, 케톤, 아지드, 니트로, 실일, 술포-옥소, 또는 티올을 포함하나 이에 한정되지 않은 하나 또는 그 이상의 기들로 치환될 수 있다. 용어 "바이아릴(biaryl)"은 아릴기의 특정 유형으로, "아릴"의 정의내에 포함된다. 바이아릴은 나프탈렌과 같이 융합된 고리 구조를 통하여 함께 결합된 2개 아릴기를 말하며, 또는 바이페닐에서와 같이, 하나 또는 그 이상의 탄소-탄소 결합을 통하여 붙어있다.

[0239] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, 용어 "알데히드"는 화학식  $-C(O)H$ 으로 표시된다. 명세서를 통하여 "C(O)"은 카르보닐기, 즉, C=O의 단축표시이다.

[0240] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, 용어 "아민" 또는 "아미노"는 화학식  $NA^1A^2A^3$ 으로 나타내며, 여기에서  $A^1$ ,  $A^2$ , 및  $A^3$ 은 본 명세서에서 설명된 것과 같이 독립적으로, 수소 또는 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴기가 될 수 있다.

[0241] 본 명세서에서 이용된 것과 같이 용어 "카르복실산"은 화학식  $-C(O)OH$ 으로 표시된다.

[0242] 본 명세서에서 이용된 것과 같이 용어 "에스테르"는 화학식  $-OC(O)A^1$  또는  $-C(O)OA^1$ 으로 나타내며, 여기에서  $A^1$

은 본 명세서에서 설명된 것과 같이 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴기가 될 수 있다. 본 명세서에서 이용된 것과 같이 용어 "폴리에스테르"는 화학식  $-(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a-$  또는  $-(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a-$ 으로 나타내며 여기에서  $A^1$ 와  $A^2$ 는 본 명세서에서 설명된 것과 같이 독립적으로, 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴기일 수 있으며, "a"는 1 내지 500의 정수다. "폴리에스테르"는 최소한 2개의 카르복실산 기를 보유한 화합물과 최소한 2개의 히드록실기를 가진 화합물과의 반응에 의해 생성된 기를 말할 때 이용되는 용어다.

[0243] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, 용어 "에테르"는 화학식  $A^1OA^2$ 으로 나타내며, 여기에서  $A^1$ 와  $A^2$ 는 본 명세서에서 설명된 것과 같이 독립적으로, 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴기일 수 있다. 본 명세서에서 이용된 것과 같이, 용어 "폴리에테르"는 화학식  $-(A^1O-A^2O)_a-$ 으로 나타낼 수 있으며, 여기에서  $A^1$ 와  $A^2$ 는 본 명세서에서 설명된 것과 같이 독립적으로, 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴기일 수 있고, "a"는 1 내지 500의 정수다. 폴리에테르 기들의 예로는 폴리에틸렌 옥시드, 폴리프로필렌 옥시드, 그리고 폴리부틸렌 옥시드를 포함한다.

[0244] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, 용어 "할로젠화물"은 할로겐 플루오린, 염소, 브롬, 그리고 요오드를 지칭한다.

[0245] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, 용어 "헤테로사이클"은 단일 및 다중-고리형 방향족 또는 비-방향족 고리계를 말하는데, 이때 고리 구성요소중 최소한 한 개의는 탄소이외의 것이다. 헤테로사이클은 피리딘, 피리미딘, 퓨란, 티오펜, 피롤, 이소옥사졸, 이소티아졸, 피라졸, 옥사졸, 티아졸, 이미다졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,5-옥사디아졸 및 1,3,4-옥사디아졸이 포함된 옥사졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,5-티아디아졸, 및 1,3,4-티아디아졸이 포함된 티아디아졸, 1,2,3-트리아졸이 포함된 트리아졸, 1,3,4-트리아졸, 1,2,3,4-테트라졸 및 1,2,4,5-테트라졸이 포함된 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 1,2,4-트리아진 및 1,3,5-트리아진이 포함된 트리아진, 1,2,4,5-테트라진이 포함된 테트라진, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 몰포린, 아제티딘, 테트라히드로피란, 테트라히드로푸란, 디옥산, 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다.

[0246] 본 명세서에서 이용된 것과 같이 용어 "히드록실"은 화학식  $-OH$ 으로 표시된다.

[0247] 본 명세서에서 이용된 것과 같이 용어 "케톤"은 화학식  $A^1C(O)A^2$ 으로 나타내며, 여기에서  $A^1$ 와  $A^2$ 는 본 명세서에서 설명된 것과 같이 독립적으로, 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴기가 될 수 있다.

[0248] 본 명세서에서 이용된 것과 같이 용어 "아지드"는 화학식  $-N_3$ 으로 나타낸다.

[0249] 본 명세서에서 이용된 것과 같이 용어 "니트로"는 화학식  $-NO_2$ 으로 나타낸다.

[0250] 본 명세서에서 이용된 것과 같이 용어 "니트릴"은 화학식  $-CN$ 으로 나타낸다.

[0251] 본 명세서에서 이용된 것과 같이 용어 "실일(silyl)"은 화학식  $-SiA^1A^2A^3$ 으로 나타내며, 여기에서  $A^1$ ,  $A^2$ ,와  $A^3$ 은 본 명세서에서 설명된 것과 같이, 독립적으로, 수소 또는 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴기가 될 수 있다.

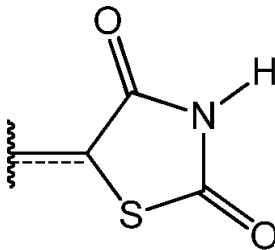
[0252] 본 명세서에서 이용된 것과 같이 용어 "술포-옥소"는 화학식  $-S(O)A^1$ ,  $-S(O)_2A^1$ ,  $-OS(O)_2A^1$ , 또는  $-OS(O)_2OA^1$ 로 나타내며, 여기에서  $A^1$ 은 본 명세서에서 설명된 것과 같이 수소 또는 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴기가 될 수 있다. 본 명세서를 통하여 "S(O)"은 S=O의 단축표시다. 본 명세서에서 이용된 것과 같이 용어 "술포닐"은 화학식  $-S(O)_2A^1$ 로 표시되는 술포-옥소기이며, 여기에서  $A^1$ 은 본 명세서에서 설명된 것과 같이 수소 또는 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴기가 될 수 있다. 본 명세서에서 이용된 것과 같이 용어 "술포"는 화학식  $A^1S(O)_2A^2$ 로 표시되며, 여기에서  $A^1$ 와  $A^2$ 는 본 명세서에서 설명된 것과

같이 독립적으로, 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴기가 될 수 있다. 본 명세서에서 이용된 것과 같이 용어 "술폭시드(sulfoxide)"는 화학식  $A^1S(O)A^2$ 로 나타내며, 여기에서  $A^1$ 와  $A^2$ 는 본 명세서에서 설명된 것과 같이 독립적으로, 임의선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 시클로알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴기가 될 수 있다.

[0253] 본 명세서에서 이용된 것과 같이 용어 "티올"은 화학식  $-SH$ 로 표시된다.

[0254] 용어 "유기 잔기(organic residue)"는 탄소 포함 잔기, 즉, 최소한 한 개의 탄소 원자를 포함하는 잔기로 정의되며, 그리고 본 명세서에서 정의된 바와 같은 탄소-포함하는 기들, 잔기들, 또는 라디칼들이 포함되나, 이에 국한되지 않는다. 유기 잔기들은 다양한 헤테로원자들을 포함하거나, 또는 산소, 질소, 황, 인, 또는 이와 유사한 것들이 포함된 헤테로 원자를 통하여 또다른 분자에 결합될 수 있다. 유기 잔기들의 예로는 알킬 또는 치환된 알킬, 알콕시 또는 치환된 알콕시, 모노 또는 이중-치환된 아미노, 아미드 기들, 등이 포함되나, 이에 국한되지 않는다. 유기 잔기들은 바람직하게는 1 내지 18개의 탄소 원자들, 1 내지 15개의 탄소 원자들, 1 내지 12개의 탄소 원자들, 1 내지 8개의 탄소 원자들, 1 내지 6개의 탄소 원자들, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자들을 포함할 수 있다. 추가 측면에 있어서, 유기 잔기는 2 내지 18개의 탄소 원자들, 2 내지 15개의 탄소 원자들, 2 내지 12개의 탄소 원자들, 2 내지 8개의 탄소 원자들, 2 내지 4개의 탄소 원자들, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자들을 포함할 수 있다.

[0255] 용어 "잔기"에 매우 근접한 동의어는 본 명세서와 청구범위에서 이용된 용어 "라디칼"으로써 해당 분자가 어떻게 만들어졌는지와는 무관하게, 본 명세서에서 설명된 분자의 단편, 기 또는 하위구조를 지칭한다. 예를 들면, 특정 화합물에서 2,4-티아졸리딘디온 라디칼은 티아졸리딘디온이 상기 화합물을 만드는데 이용되었는지와는 무관하게 다음 구조를 가진다



[0256] 일부 측면들에 있어서 상기 라디칼 (예를 들면 알킬)은 하나 또는 그 이상의 "치환체 라디칼"에 결합됨으로써 추가 변형될 수 있다(즉, 치환된 알킬). 주어진 라디칼에서 원자들의 수는 본 명세서에서 반대되는 언급이 없는 한, 본 발명에서 중요하지 않다.

[0258] 본 명세서에서 정의되고, 이용된 바와 같은 용어 "유기 라디칼"은 하나 또는 그 이상의 탄소 원자들을 포함한다. 유기 라디칼은 예를 들면, 1-26개의 탄소 원자들, 1-18개의 탄소 원자들, 1-12개의 탄소 원자들, 1-8개의 탄소 원자들, 1-6개의 탄소 원자들, 또는 1-4개의 탄소 원자들을 보유할 수 있다. 추가 측면에 있어서, 유기 라디칼은 2-26개의 탄소 원자들, 2-18개의 탄소 원자들, 2-12개의 탄소 원자들, 2-8개의 탄소 원자들, 2-6개의 탄소 원자들, 또는 2-4개의 탄소 원자들을 보유할 수 있다. 유기 라디칼들은 대개 유기 라디칼의 탄소 원자의 최소한 일부에 결합된 수소를 보유한다. 무기 원자를 보유하지 않는 유기 라디칼의 한 가지 예는 5, 6, 7, 8-테트라히드로-2-나프틸 라디칼이다. 일부 측면들에 있어서, 유기 라디칼은 할로젠, 산소, 황, 질소, 인, 그리고 이와 유사한 것들이 포함된 또는 라디칼에 결합된 1-10개의 무기 헤테로원자들을 포함할 수 있다. 유기 라디칼들의 예는 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 일-치환된 아미노, 이중-치환된 아미노, 아실옥시, 시아노, 카르복시, 카르보알콕시, 알킬카르복사미드, 치환된 알킬카르복사미드, 디알킬카르복사미드, 치환된 디알킬카르복사미드, 알킬술포닐, 알킬술폰닐, 티오알킬, 티오할로알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 또는 치환된 헤테로사이클 라디칼을 포함하나, 이에 국한되지 않으며, 여기에서 용어들은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 헤테로원자들을 포함하는 유기 라디칼들의 다수 비-제한적 예로는 알콕시 라디칼, 트리플로오르메톡시 라디칼, 아세톡시 라디칼, 디메틸아미노 라디칼들과 유사한 것들을 포함한다.

[0259] 본 명세서에서 정의되고, 이용된 바와 같은 "무기 라디칼"은 탄소 원자들을 포함하지 않으며, 따라서 탄소이외의 원자들만을 포함한다. 무기 라디칼들은 수소, 질소, 산소, 실리콘, 인, 황, 셀레늄, 그리고 할로젠 이를 테면 플루오린, 염소, 브롬, 및 요오드에서 선택된 원자들의 결합 조합을 포함하는데, 이들은 개별적으로 존재하

거나 또는 화학적으로 한정적인 조합으로 결합될 수 있다. 무기 라디칼들은 10 또는 그 미만, 또는 바람직하게는 1 내지 6개 또는 1 내지 4개의 상기에서 열려된 무기원자들이 서로 결합된 것을 보유한다. 무기 라디칼들의 예는 아미노, 히드록시, 할로젠, 니트로, 티올, 술페이트, 포스페이트, 그리고 통상적으로 무기 라디칼로 공지된 유사한 것들을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 원소주기율표의 금속(이를 테면 알칼리 금속들, 알칼리토 금속들, 전이 금속들, 란타넘계열 금속들, 또는 악티나이드 금속들)이 때때로 음이온성 무기 라디칼들 이를 테면 술페이트, 포스페이트, 또는 유사 음이온성 무기 라디칼의 약학적으로 수용가능한 양이온으로 작용할 수 있지만, 상기 무기 라디칼들은 이러한 금속에 결합되지 않는다. 전형적으로, 무기 라디칼들은 본 명세서에서 다른 명시적 기재가 없는 한, 준금속 원소들 이를 테면, 붕소, 알루미늄, 갈륨, 게르마늄, 비소, 주석, 납, 또는 텔루륨, 또는 비활성가스 원소들을 포함하지 않는다.

[0260] 용어 "약학적으로 수용가능한"이란 생물학적이지는 않지만, 바람직한 물질, 즉, 수용불가능한 수준의 바람직하지 못한 생물학적 효과 또는 유해한 방식으로 상호작용을 야기하지 않는 물질을 말한다.

[0261] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "유도체"는 부모 화합물 (가령, 본 명세서에서 공개된 화합물들)의 구조에서 유도된 구조를 가지며, 이 구조는 본 명세서에서 공개된 것과 충분히 유사하며, 그리고 유사성에 기반을 두었을 때, 당업자가 청구된 화합물과 동일한 또는 유사한 활성 및 유용성을 나타내거나 청구된 화합물과 동일한 또는 유사한 활성 및 유용성을 유도하는 전구물질로써 예측될 수 있는 화합물을 지칭한다. 예시적인 유도체는 부모 화합물의 염, 에스테르, 아미드, 에스테르 또는 아미드의 염들, 그리고 N-옥시드를 포함한다.

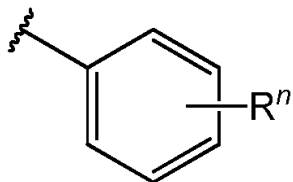
[0262] 용어 "가수분해가능한 잔기"는 염기 또는 산성 조건하에서 가수분해를 할 수 있는 기능기를 지칭한다. 가수분해가능한 잔기들의 예는 산 할로젠화물들 또는 활성화된 카르복실산들의 잔기들, 트리알킬실일 할로젠화물들의 잔기들, 알킬옥시메틸 할로젠화물들의 잔기들, 그리고 당업계에 공지된 다양한 기타 보호기들 (예를 들면, "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999 참고).

[0263] 용어 "이탈기(leaving group)"는 결합 전자를 가져감으로써 안정한 종으로 대체될 수 있는 전자를 빼내가는 능력을 가진 원자 (또는 원자들의 집단)을 말한다. 적합한 이탈기들의 예로는 트리플레이트, 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트가 포함되나 이에 국한되지 않는 술포네이트에스테르, 그리고 할로젠화물들이 포함된다

[0264] 본 명세서에서 설명된 화합물들은 하나 또는 그 이상의 이중 결합을 포함할 수 있고, 따라서 cis/trans (E/Z) 이성질체, 뿐만 아니라 다른 형태학적 이성질체를 잠재적으로 만들 수 있다. 다른 반대되는 언급이 없는 한, 본 발명은 이러한 가능한 모든 이성질체, 뿐만 아니라 이러한 이성질체의 혼합물들을 포함한다.

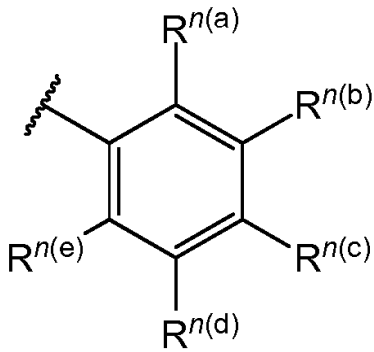
[0265] 다른 반대되는 언급이 없는 한, 웨지(wedges) 또는 점선으로 나타내지 않고 직선으로만 나타낸 화학적 결합을 가진 화학식은 각 모든 가능한 이성질체가 가령, 각 거울상체 및 부분입체이성질체, 그리고 이성질체의 혼합물, 이를 테면 라섬체 또는 스칼레믹(scalemic) 혼합물을 고려한다. 본 명세서에서 설명된 화합물들은 하나 또는 그 이상의 비대칭 중심들을 포함할 수 있고, 따라서 부분입체이성질체들과 광학적이성질체를 잠재적으로 만들 수 있다. 다른 반대되는 언급이 없는 한, 본 발명은 이러한 모든 가능한 부분입체이성질체들 뿐만 아니라 이들의 라섬체 혼합물들, 이들의 실질적으로 순수한 해리된 거울상체들, 가능한 모든 기하학적 이성질체, 그리고 이의 약학적으로 수용가능한 염을 포함한다. 입체이성질체, 뿐만 아니라 단리된 특이적 입체이성질체의 혼합물 또한 포함된다. 이러한 화합물들을 만드는데 이용된 합성 과정 동안 또는 당업계의 숙련자들에게 공지된 라섬체화 또는 에피머화 과정 동안 이러한 산물들은 입체이성질체의 혼합물이 될 수 있다.

[0266] 물론, 한 가지 경우 이상의 가변성이 존재할 때, 각 경우는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 환언하면, 각 변수들은 서로 독립적이다. 일부 측면들에 있어서, 화합물의 구조는 화학식으로 대표될 수 있다:



[0267]

[0268] 이는 화학식에 등가인 것으로 이해된다:



[0269]

[0270] 여기에서  $n$ 은 전형적으로 정수다. 즉,  $R^n$ 은 5개의 독립적 치환체들,  $R^{n(a)}$ ,  $R^{n(b)}$ ,  $R^{n(c)}$ ,  $R^{n(d)}$ ,  $R^{n(e)}$ 를 나타내는 것으로 이해된다. "독립적 치환체들"이란 각  $R$  치환체가 독립적으로 정의된다는 것을 의미한다. 예를 들면, 한 가지 경우에서  $R^{n(a)}$ 이 할로겐이라면, 그 다음  $R^{n(b)}$ 은 이 경우에서 필연적으로 할로겐이 아니하는 것이다. 유사하게,  $R$ 기가 4개 치환체들로 정의될 경우,  $R$ 은  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ , 및  $R^d$ 의 4개 독립 치환체를 나타내는 것으로 이해된다. 다른 반대되는 언급이 없는 한, 상기 치환체들은 임의의 특정 순서 또는 배열에 국한되지 않는다.

[0271] 본 명세서에서는 다음의 약어들이 이용된다. DMF: 디메틸 포름아미드. EtOAc: 에틸 아세테이트. THF: 테트라히드로퓨란. DIPEA 또는 DIEA: 디이소프로필에틸아민. HOBt: 1-히드록시벤조트리아졸. EDC: 1-에틸-3-[3-디메틸아미노프로필]카르보디이미드. 히드로클로라이드. DMSO: 디메틸설폭사이드. DMAP: 4-디메틸아미노피리딘. RT: 실온. h: 시간. Min: 분. DCM: 디클로로메탄. MeCN: 아세토니트릴. MeOH: 메탄올. iPrOH: 2-프로판올. n-BuOH: 1-부탄올.

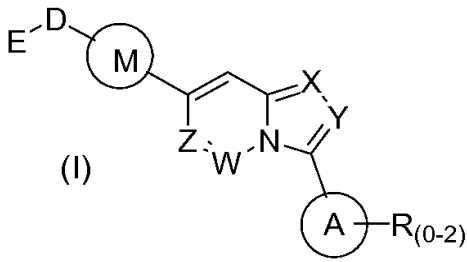
[0272] 본 발명의 조성물들을 만드는데 이용된 성분들 뿐만 아니라 상기 조성물들 자체가 본 명세서에서 공개된 방법들에 이용되는 것들이 공개된다. 이들 재료 및 다른 재료들이 본 명세서에서 공개되며, 이들 재료의 조합, 하위 세트, 상호작용, 기들이 설명되는데, 각 다양한 개별 그리고 집합적 조합 및 이들 화합물들의 순열치환(permutation)의 특정 언급이 명시적으로 공개되지 않았을 때, 각각은 본 명세서에서 특이적으로 고려되고 설명된다. 예를 들면, 특정 화합물이 공개되고, 논의되며, 상기 화합물들이 포함된 다수의 분자로 만들어질 수 있는 다수의 변형이 논의된다면, 다른 명시적인 언급이 없는 한, 상기 화합물의 모든 각 조합 및 순열치환과 모든 가능한 조합이 특별히 고려된다. 따라서, 분자 A, B, 및 C의 부류가 공개되고 뿐만 아니라 분자 D, E, 및 F의 부류 및 분자의 조합, 예로써 A-D가 공개된다면, 그 다음 비록 개별적으로 언급되지 않지만, 개별적으로 그리고 집합적으로 A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, 및 C-F의 조합이 공개된 것으로 간주된다. 유사하게, 이들의 임의의 하위집합 또는 조합 또한 공개된다. 따라서, 예를 들면, A-E, B-F, 및 C-E의 하위-집단이 공개된 것으로 간주될 수 있다. 이러한 개념은 본 발명의 조성물들을 만들고 이용하는 단계들이 포함되나 이에 국한되지 않는 본 출원의 모든 측면에 적용된다. 따라서, 실행될 수 있는 다양한 추가 단계들이 있다면, 이들 추가 단계 각각들은 본 발명의 방법들의 특정 측면 또는 측면들의 조합에 의해 실행될 수 있는 것으로 이해된다.

[0273] 본 명세서에서 공개된 조성물들은 특정 기능을 보유한 것으로 이해된다. 공개된 기능들을 실행하기 위한 특정 구조적 요구조건들이 본 명세서에서 공개되며, 그리고 공개된 구조들과 관련된 동일한 기능을 실행할 수 있는 다양한 구조들이 있으며, 그리고 이런 구조들은 일반적으로 동일한 기능을 얻을 수 있다는 것으로 이해된다.

[0274] **B. 화합물들**

[0275] 한 측면에 있어서, 본 발명은 BMP 저해제들로 유용한 화합물들, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체들에 관계한다. 일반적으로, 각 공개된 유도체는 임의선택적으로 추가 치환될 수 있는 것으로 고려된다. 임의의 하나 또는 그 이상의 유도체는 본 발명으로부터 임의선택적으로 생략될 수 있다는 것 또한 고려된다. 공개된 화합물은 공개된 방법들에 의해 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 공개된 화합물들은 공개된 이용 방법에서 이용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0276] 한 측면에 있어서, 본 발명은 다음의 화학식 (I)으로 대표되는 구조를 가진 화합물들에 관계한다:



[0277]

[0278] 여기에서:

[0279] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0280] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0281] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0282] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

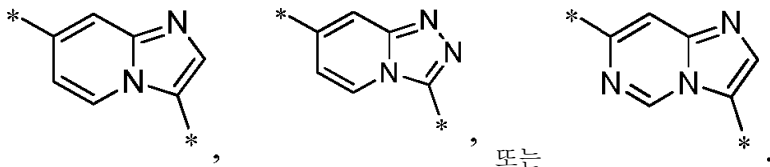
[0283] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0284] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;

[0285] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고

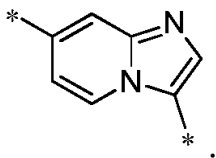
[0286] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

[0287] 화학식 (I)의 화합물들이 또한 공개되는데, 여기에서 Z, X, 와 Y는 함께 다음을 형성하는 것을 돕는다:



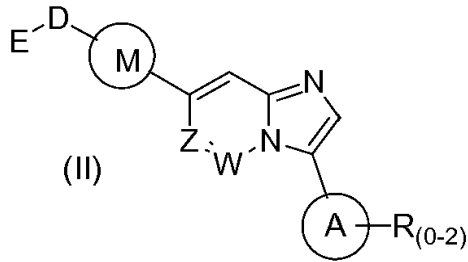
[0288]

[0289] 화학식 (I)의 화합물들이 또한 공개되는데, 여기에서 Z, X, 와 Y는 함께 다음을 형성하는 것을 돕는다:



[0290]

[0291] 다음의 화학식 (II)으로 대표되는 구조를 가진 화합물들이 또한 공개된다:



[0292]

여기에서:

[0293]

W 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0294]

A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0295]

R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0296]

M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0297]

D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0298]

E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;

[0299]

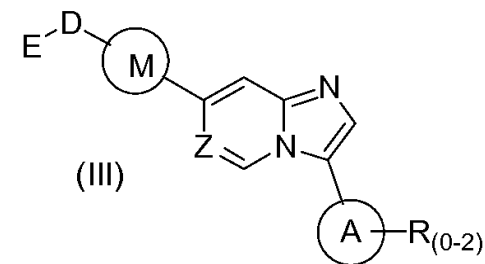
R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고

[0300]

R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

[0301]

다음의 화학식 (III)으로 대표되는 구조를 가진 화합물들이 또한 공개된다



[0303]

여기에서:

[0304]

Z는 N 또는 CH이며;

[0305]

A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0306]

R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0307]

M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

[0308]

D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;

[0309]

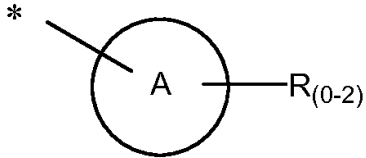
E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;

[0310]

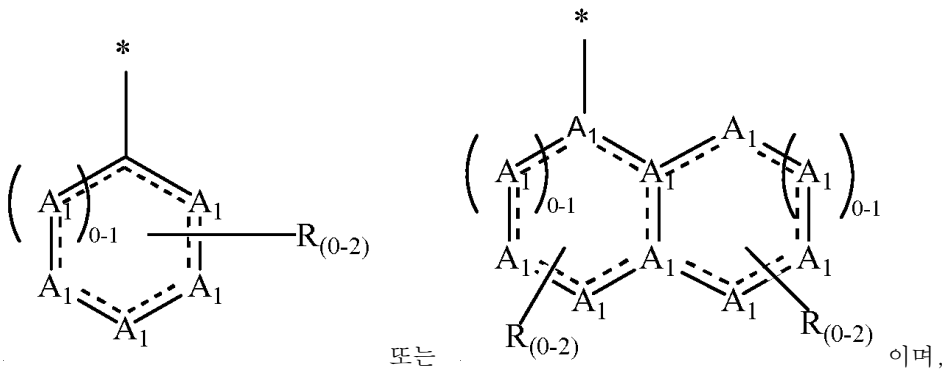
[0311] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고

[0312] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

[0313] 화학식 (I)의 화합물들이 또한 공개되는데, 여기에서



[0314] 는 :



[0315] 또는 이며,

[0316] 여기에서 A<sub>1</sub> 은 독립적으로 O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>이거나, 또는 또다른 A<sub>1</sub>과 연결되어 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알케닐 또는 아릴 또는 헤테로아릴 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클로알케닐 또는 C, O, S, 및/또는 N이 포함된 3-8 원(membered) 고리를 만들 수 있다.

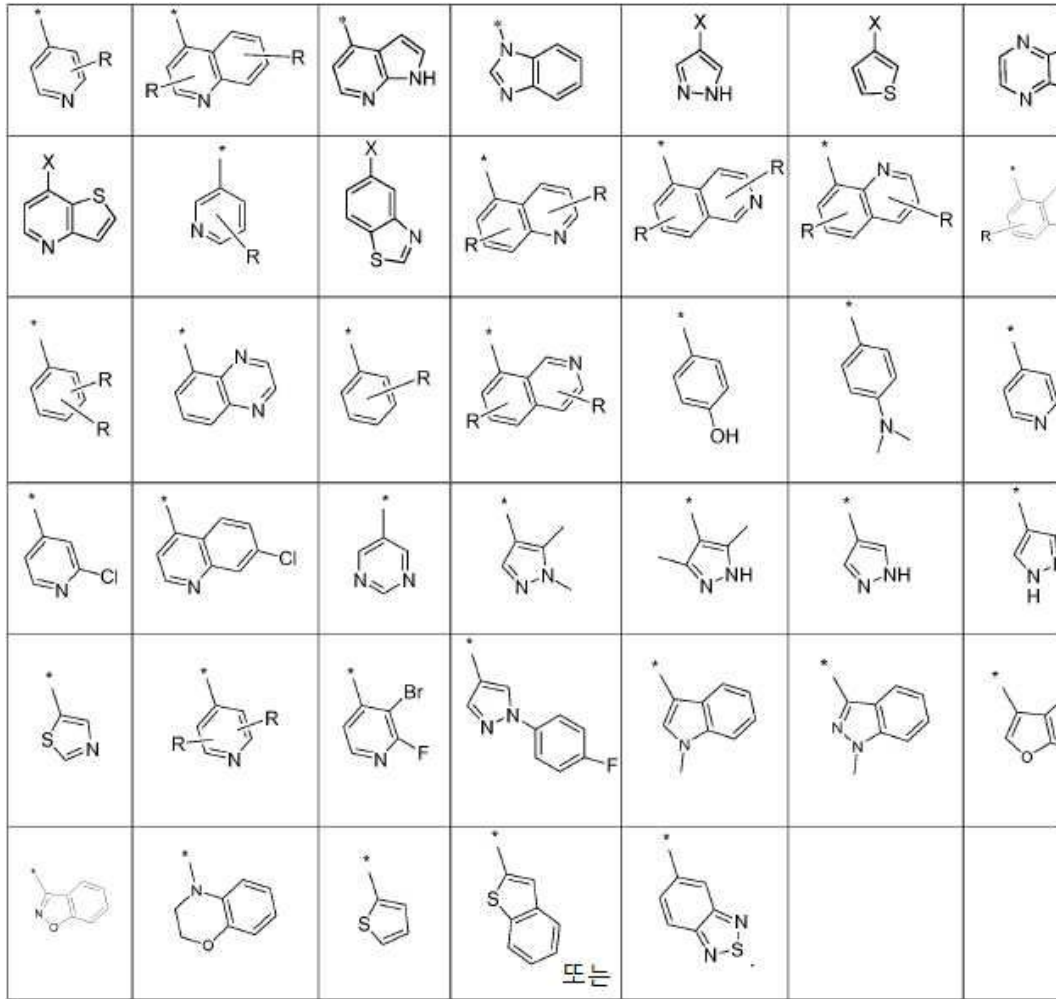
[0317] 화학식 (I)의 화합물들이 또한 공개되는데, 여기에서 M은 임의선택적으로 하나 또는 그 이상의 R로 치환되며, 그리고 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알케닐 또는 아릴 또는 헤테로아릴 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클로알케닐 또는 C, O, S, 및/또는 N이 포함된 3-8 원(membered) 고리에서 선택된다.

[0318] 화합물들이 또한 공개되는데, 여기에서 M은 임의선택적으로 치환된 페닐 또는 피리딘이다.

[0319] 화학식 (I)의 화합물들이 또한 공개되는데, 여기에서 M, D, 그리고 E는 함께 다음을 형성한다

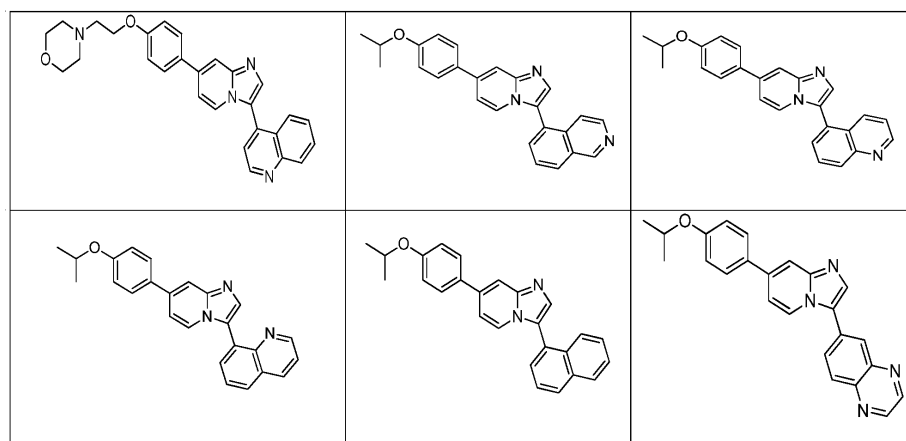

[0320]

[0321] 화학식 (I)의 화합물들이 또한 공개되는데, 여기에서 A는 다음에서 선택된다:

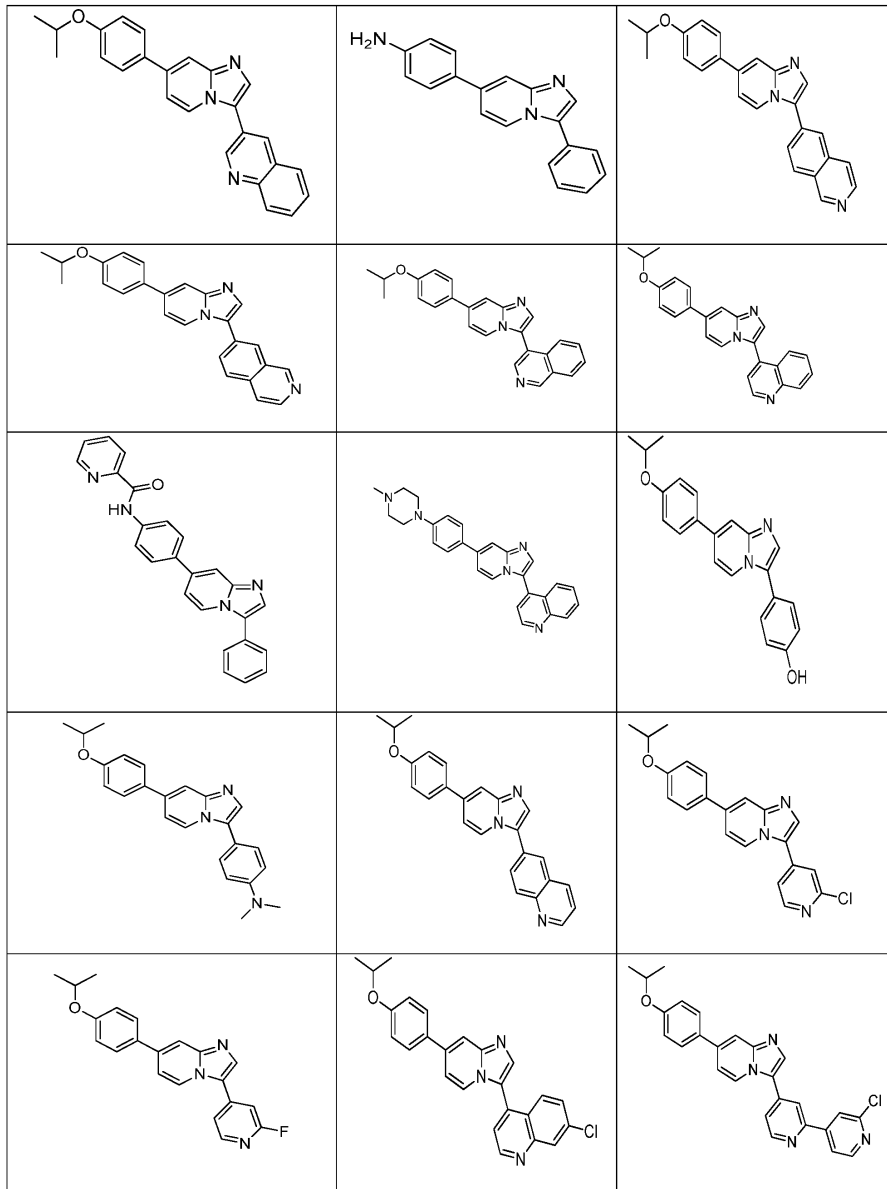


[0322]

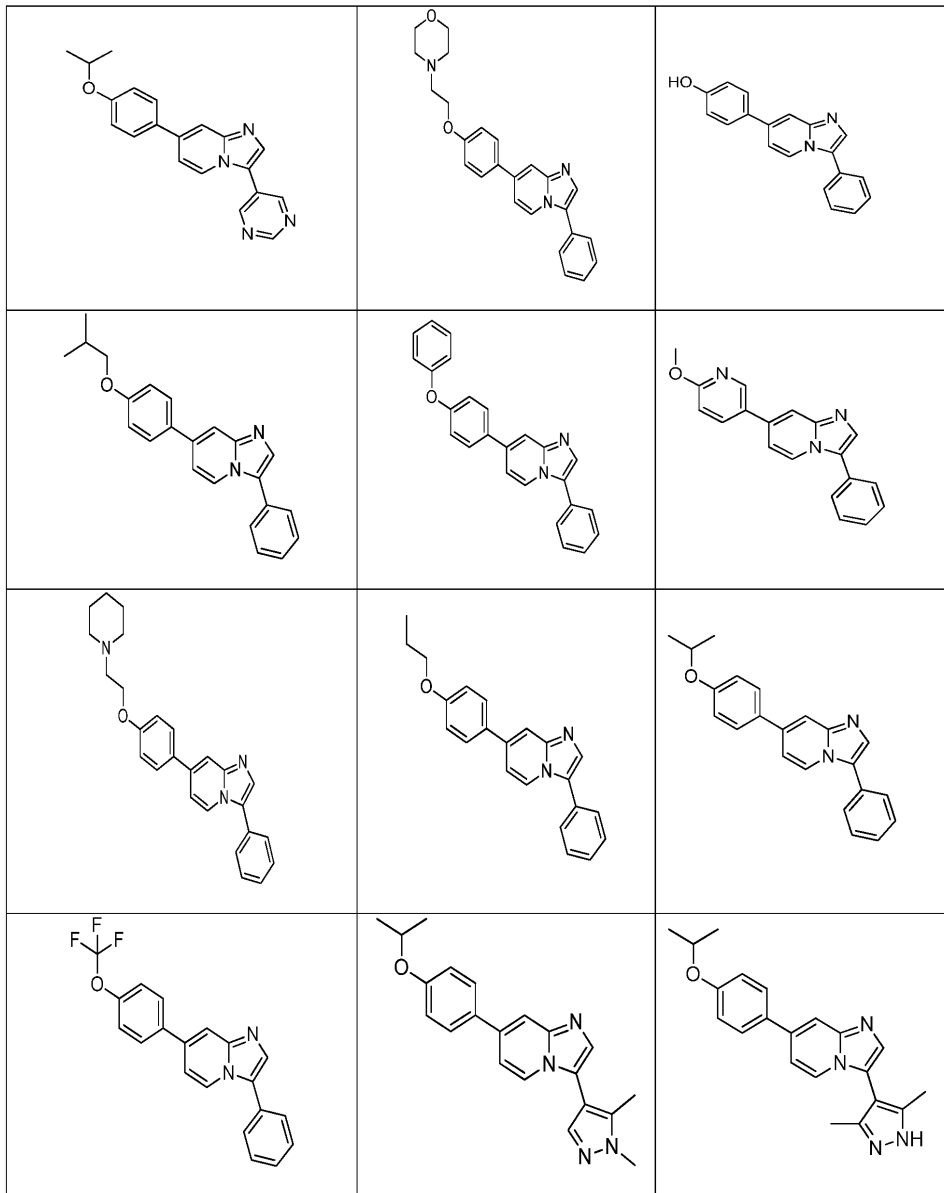
[0323] 다음의 화학식들의 화학식(I)의 화합물이 또한 공개된다:



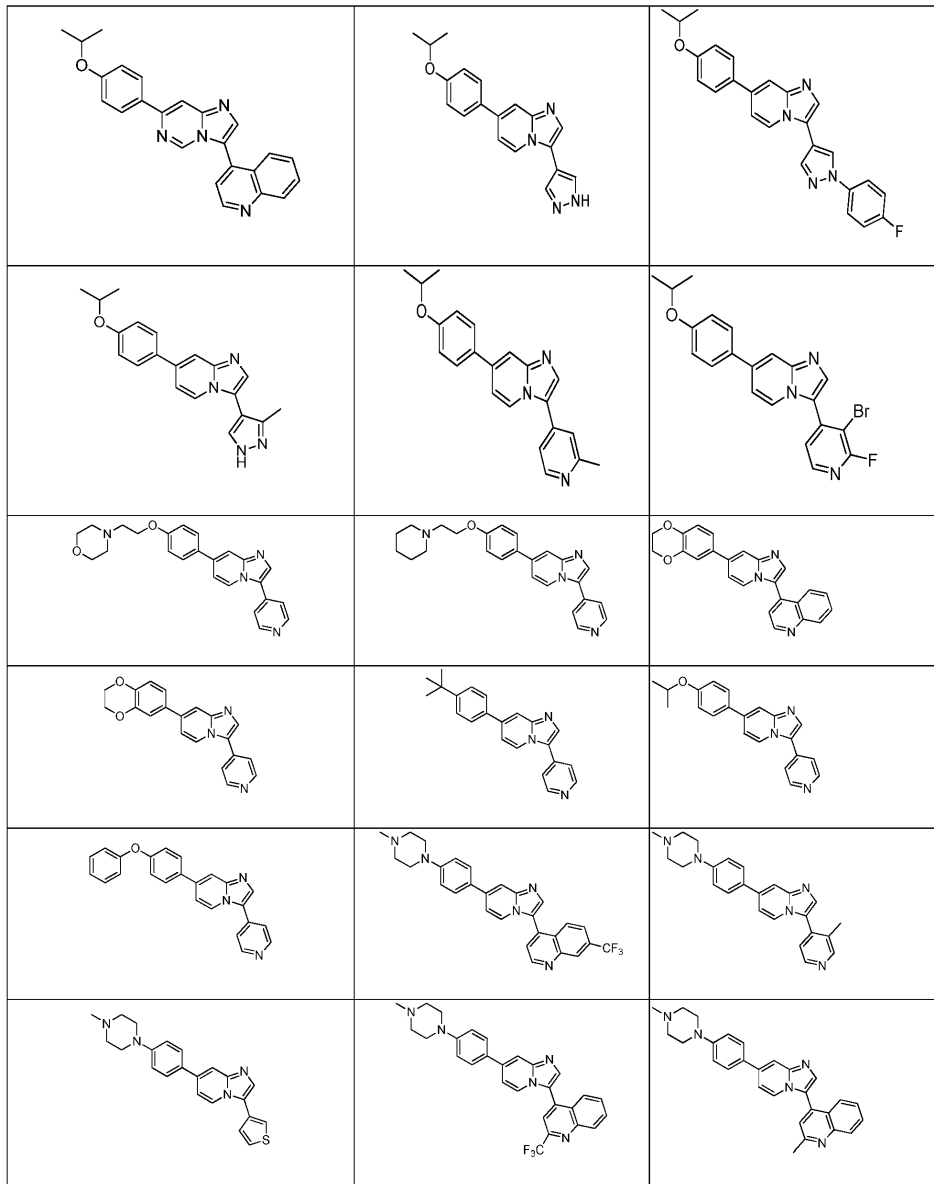
[0324]



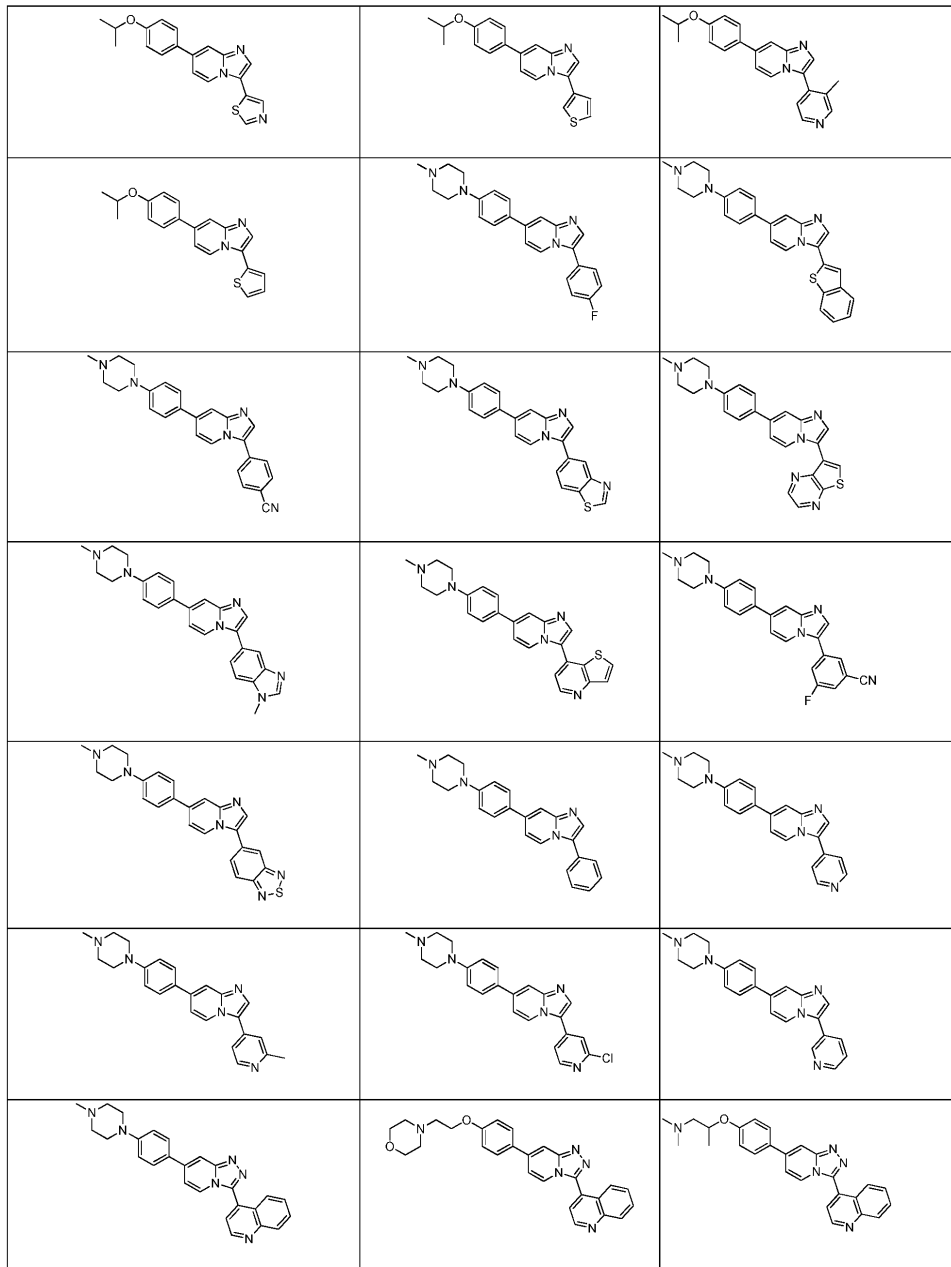
[0325]



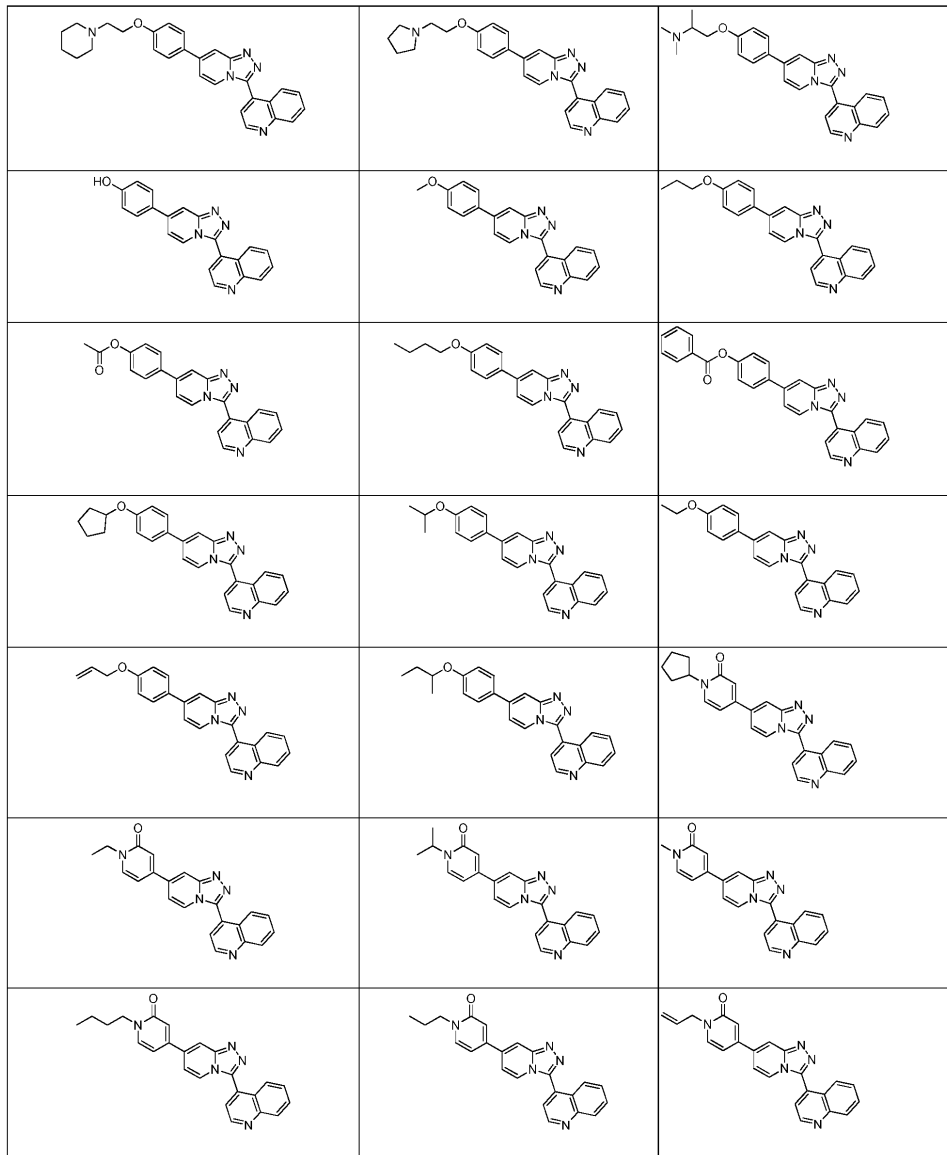
[0326]



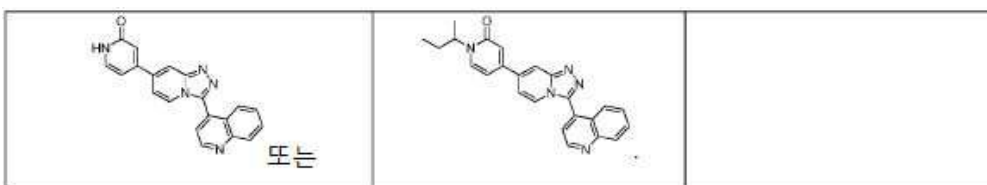
[0327]



[0328]

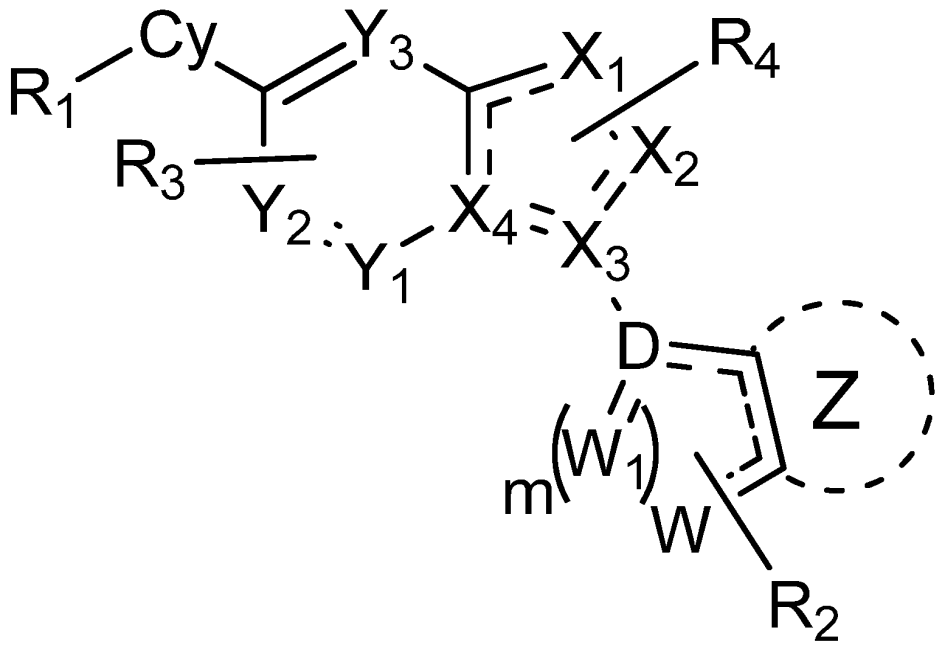


[0329]



[0330]

[0331] 여전히 다른 측면들에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)로 대표되는 구조를 가진 화합물들에 관계한다:



[0332]

[0333] 여기에서:

[0334] X<sub>1</sub>은 N, O, 또는 CR<sub>1</sub>이며;

[0335] X<sub>2</sub>, 및 X<sub>4</sub>는 독립적으로 N 또는 CR<sub>1</sub>이며;

[0336] X<sub>3</sub>은 C 또는 N이며;

[0337] Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, 와 Y<sub>3</sub>은 독립적으로 N 또는 CR<sub>1</sub>이며;

[0338] D는 C 또는 N이며;

[0339] W는 N 또는 O이며;

[0340] W<sub>1</sub>은 N, O 또는 C이며;

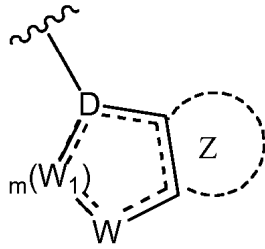
[0341] Cy는 하나 또는 그 이상의 R<sub>1</sub>으로 임의선택적으로 치환되며, 그리고 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알케닐 또는 아릴 또는 헤테로아릴 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클로알케닐 또는 C, O, S, 및/또는 N이 포함된 3-8 원(membered) 고리에서 선택된다.

[0342] R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>는 수소, 할로젠, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, OC<sub>1-10</sub> 알킬 (하나 또는 그 이상의 R<sup>4</sup>에 의해 임의선택적으로 치환된, C, O, S 또는 N이 포함된 C<sub>3-8</sub> 원(membered) 고리를 포함할 수 있고), NR<sub>1</sub>C<sub>1-10</sub> 알킬 (하나 또는 그 이상의 R<sup>4</sup>에 의해 임의선택적으로 치환된, C, O, S 또는 N이 포함된 C<sub>3-8</sub> 원(membered) 고리를 포함할 수 있고), CN 또는 CF<sub>3</sub>에서 독립적으로 선택되며;

[0343] Z는 하나 또는 그 이상의 R<sub>1</sub>으로 임의선택적으로 치환되며, 그리고 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알케닐 또는 아릴 또는 헤테로아릴 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클로알케닐 또는 C, O, S, 및/또는 N이 포함된 3-8 원(membered) 고리에서 선택된다.

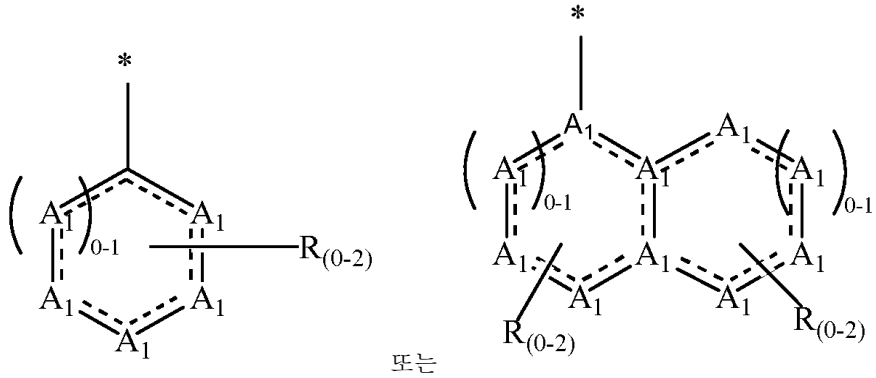
[0344]

화합물들이 또한 공개되는데, 여기에서,



, 상기의 것은 다음과 같고

[0345]

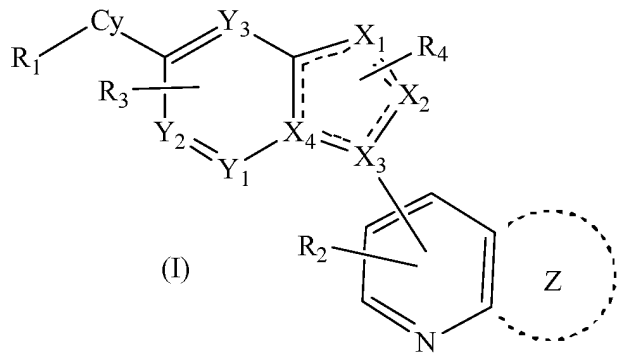


[0346]

여기에서 A<sub>1</sub> 독립적으로 O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>이거나, 또는 또다른 A<sub>1</sub>과 연결되어 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알케닐 또는 아릴 또는 헤테로아릴 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클로알케닐 또는 C, O, S, 및/또는 N이 포함된 3-8 원(membered) 고리를 만들 수 있다.

[0347]

화합물들이 또한 공개되는데, 여기에서:



[0348]

여기에서:

[0349]

X<sub>1</sub>은 N, O, 또는 CR<sub>1</sub>이며;

[0350]

X<sub>2</sub>, 및 X<sub>4</sub>는 독립적으로 N 또는 CR<sub>1</sub>이며;

[0351]

X<sub>3</sub>은 C 또는 N이며;

[0352]

Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, 와 Y<sub>3</sub>은 독립적으로 N 또는 CR<sub>1</sub>이며;

[0353]

Cy은 결합이거나, 또는 하나 또는 그 이상의 R<sub>1</sub>으로 임의선택적으로 치환된 고리를 형성하고, 그리고 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알케닐 또는 아릴 또는 헤테로아릴 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클로알케닐 또는 C, O, S, 및/또는 N이 포함된 3-8 원(membered) 고리에서 선택된다.

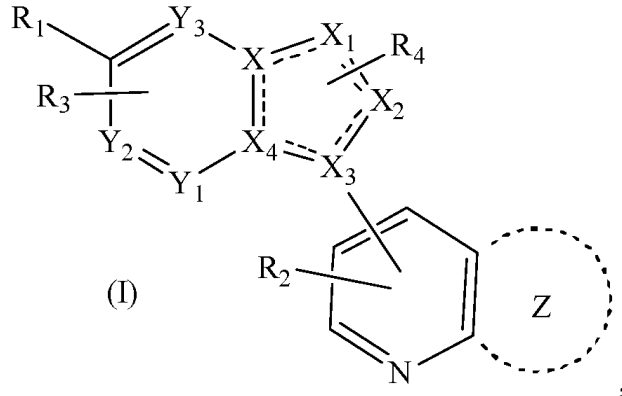
[0354]

R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>는 수소, 할로젠, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, OC<sub>1-10</sub> 알킬 (하나 또는 그 이상의 R<sup>4</sup>에 의해 임의선택적으로 치환된, C, O, S 또는 N이 포함된 C<sub>3-8</sub> 원(membered) 고리를 포함할 수 있고), NR<sub>1</sub>C<sub>1-10</sub> 알킬 (하나 또는 그 이상

의 R<sup>4</sup>에 의해 임의선택적으로 치환된, C, O, S 또는 N이 포함된 C<sub>3-8</sub> 원(membered) 고리를 포함할 수 있고), CN 또는 CF<sub>3</sub>에서 독립적으로 선택되며;

[0356] Z는 하나 또는 그 이상의 R<sub>1</sub>으로 임의선택적으로 치환되며, 그리고 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알케닐 또는 아릴 또는 헤테로아릴 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클로알케닐 또는 C, O, S, 및/또는 N이 포함된 3-8 원(membered) 고리에서 선택된다.

[0357] 한 측면에 있어서, 본 발명은 화학식 (I)로 대표되는 구조를 가진 화합물들에 관계한다:



[0358]

[0359] 여기에서:

[0360] X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> 및 X<sub>4</sub>는 독립적으로 N 또는 CR<sub>1</sub>이며;

[0361] X는 N, O, 또는 CR<sub>1</sub>이며;

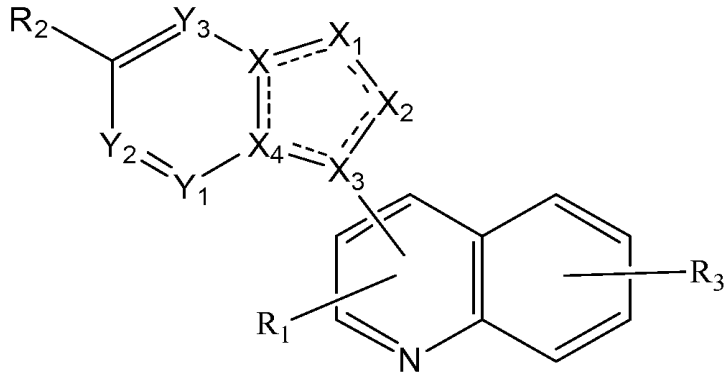
[0362] X<sub>3</sub>은 C 또는 N이며;

[0363] Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, 와 Y<sub>3</sub>은 독립적으로 N 또는 CR<sub>1</sub>이며;

[0364] R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>는 수소, 할로젠, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, OC<sub>1-10</sub> 알킬 (하나 또는 그 이상의 R<sup>4</sup>에 의해 임의선택적으로 치환된, C, O, S 또는 N이 포함된 C<sub>3-8</sub> 원(membered) 고리를 포함할 수 있고), CN 또는 CF<sub>3</sub>에서 독립적으로 선택되며;

[0365] Z는 하나 또는 그 이상의 R<sub>1</sub>으로 임의선택적으로 치환되며, 그리고 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알케닐 또는 아릴 또는 헤테로아릴 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 헤테로시클로알케닐 또는 C, O, S, 및/또는 N이 포함된 3-8 원(membered) 고리에서 선택된다.

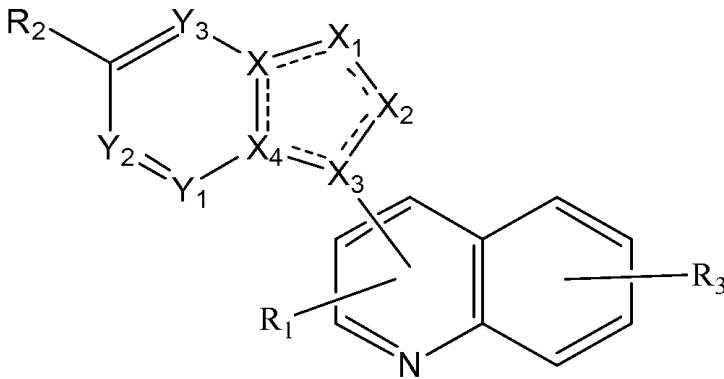
[0366] 다음의 화합물들이 또한 공개된다:



[0367]

[0368] 여기에서 상기 변수들은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0369] 다음 화학식의 화합물들이 또한 공개되는데:



[0370]

[0371] 여기에서

[0372] (i)  $X_1$ 은 O이며,  $X_2$ 는 N이고, 그리고 X,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , 와  $Y_3$ 은 독립적으로 C 또는  $CR_1$ 이며;

[0373] (ii)  $X_1$ 은 O이며,  $X_2$ 는 N이며,  $Y_1$ 은 N이며, 그리고 X,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $Y_2$ , 와  $Y_3$ 은 독립적으로 C 또는  $CR_1$ 이고;

[0374] (iii)  $X_1$ 은 N이고,  $X_4$ 는 N이며, 그리고  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , 와  $Y_3$ 은 독립적으로 C 또는  $CR_1$ 이고;

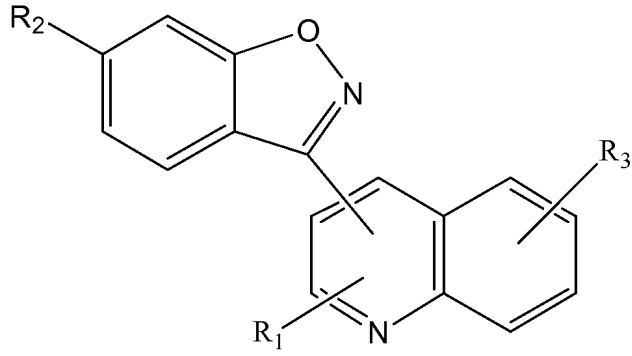
[0375] (iv)  $X_1$ 은 N이고,  $X_2$ 는 N이며,  $Y_1$ 은 N이며, 그리고 X,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $Y_2$ , 와  $Y_3$ 은 독립적으로 C 또는  $CR_1$ 이며;

[0376] (v)  $X_1$ 은 N이며,  $X_2$ 는 N이며,  $Y_2$ 는 N이며, 그리고 X,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $Y_2$ , 와  $Y_3$ 은 독립적으로 C 또는  $CR_1$ 이거나; 또는

[0377] (vi)  $X_1$ 은 N이며,  $X_3$ 은 N이며, 그리고  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ , 와  $Y_3$ 은 독립적으로 C 또는  $CR_1$ 이며;

[0378] 그리고 여기에서 나머지 변수들은 상기에서 정의된 바와 같다.

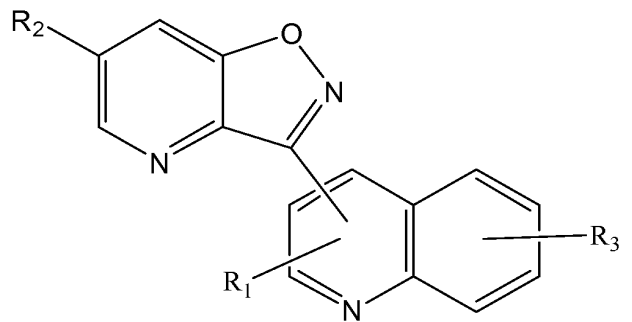
[0379] 다음 화학식의 화합물들이 또한 공개되는데:



[0380]

[0381] 여기에서 상기 변수들은 상기에서 정의된 바와 같다.

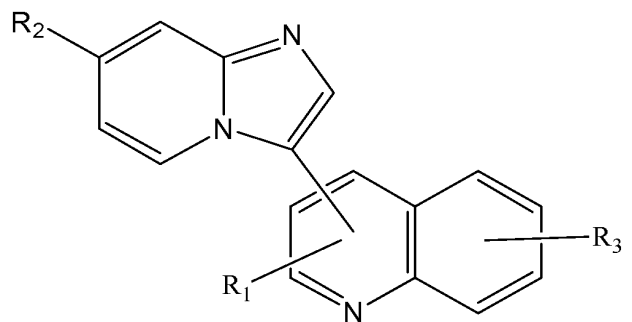
[0382] 다음 화학식의 화합물들이 또한 공개되는데:



[0383]

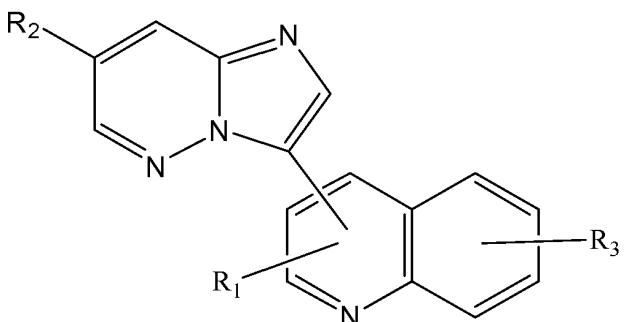
[0384] 여기에서 상기 변수들은 상기에서 정의된 바와 같다.

[0385] 다음 화학식의 화합물들이 또한 공개되는데:



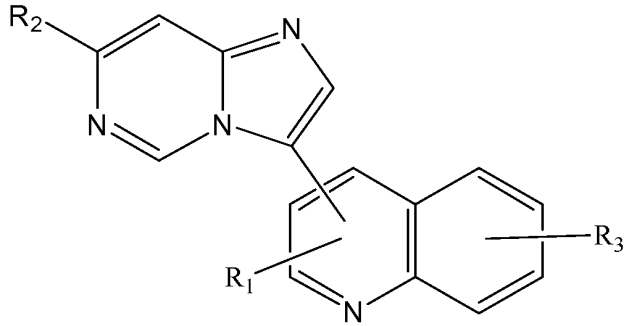
[0386]

[0387] 여기에서 상기 변수들은 상기에서 정의된 바와 같다.



[0388]

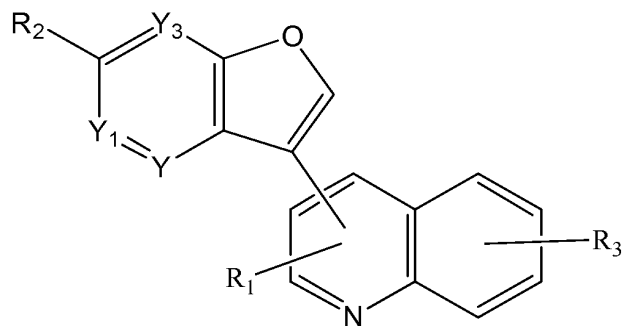
[0389] 다음 화학식의 화합물들이 또한 공개되는데:



[0390]

[0391] 여기에서 상기 변수들은 상기에서 정의된 바와 같다.

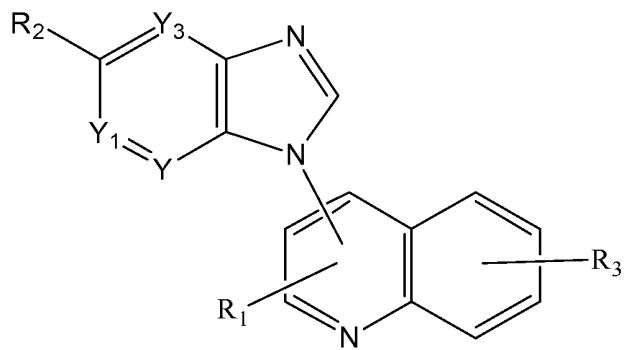
[0392] 다음 화학식의 화합물들이 또한 공개되는데:



[0393]

[0394] 여기에서 상기 변수들은 상기에서 정의된 바와 같다.

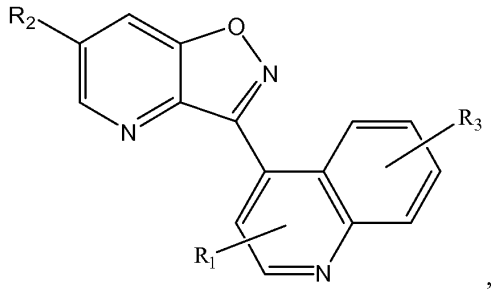
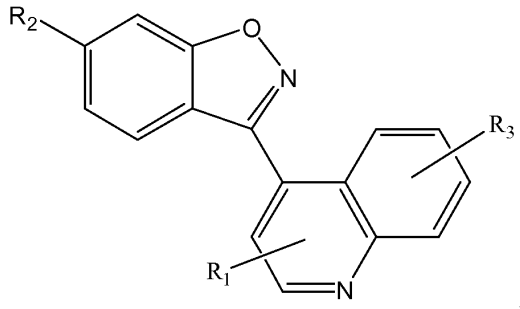
[0395] 다음 화학식의 화합물들이 또한 공개되는데:



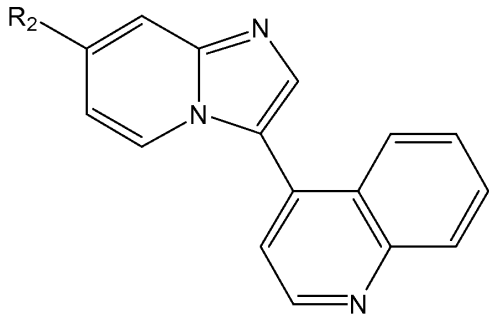
[0396]

[0397] 여기에서 상기 변수들은 상기에서 정의된 바와 같다.

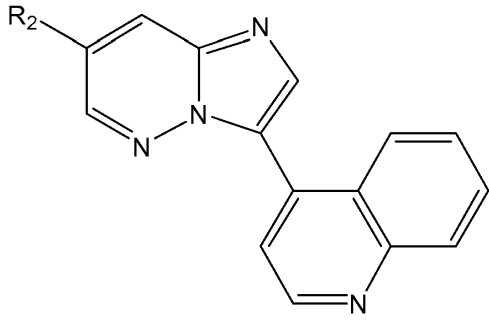
[0398] 다음 화학식의 화합물들이 또한 공개되는데:



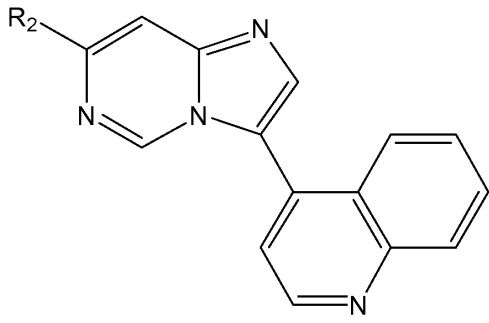
[0399]



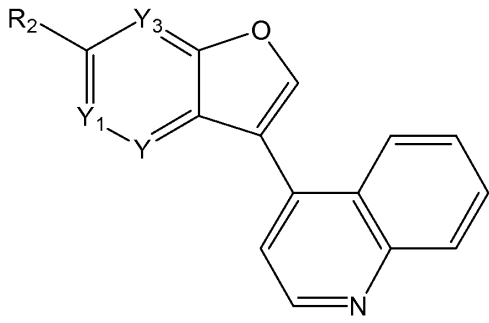
,



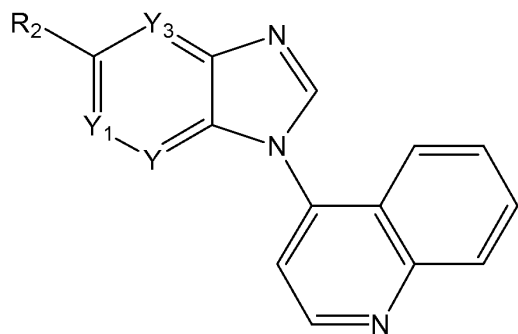
,



,



, 그리고



.

[0400]

[0401]

[0402]

본 명세서에서 공개된 화합물들은 모든 가능한 염 형태, 예를 들면, 염기성 기들, 그중에서도, 아민의 염, 뿐만 아니라 산성 기들, 그중에서도, 카르복실산의 염들을 모두 포함할 수 있다. 다음은 양성자제공된 염기성 기들과 염을 형성할 수 있는 비-제한적인 음이온이다: 클로라이드, 브롬화물, 요오드화물, 술페이트, 바이술페이트, 탄산염, 중탄산염, 포스페이트, 포름산염, 아세테이트, 프로피온산염, 부티레이트, 피루베이트, 락테이트, 옥살

레이트, 말로네이트, 말레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 푸마레이트, 시트레이트, 그리고 이와 유사한 것들. 다음은 산성 기체들과 염을 형성할 수 있는 비-제한적인 양이온이다: 암모늄, 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 비스무트, 리신, 그리고 이와 유사한 것들.

[0403] 본 공개의 유사체들(화합물들)은 본 명세서에서 명시적으로 구체화되지 않은 유사체 조제물의 합리적 합성 전략에 적용할 때 조제업자를 돕기 위하여 몇 가지 범주에 속하도록 배열된다. 이들 범주로의 배열은 본 명세서에서 공개된 물질의 임의의 조성물에 증가된 또는 감소된 효과를 나타내지 않는다.

[0404] **C. 약학 조성물들**

[0405] 한 측면에 있어서, 본 발명은 공개된 화합물들이 포함된 약학 조성물들에 관계한다. 치료요법적으로 유효량의 최소한 한 가지의 공개된 화합물 또는 공개된 방법의 최소한 한 가지 산물과 약학적으로 수용가능한 운반체가 포함된 약학 조성물이 제공된다.

[0406] 특정 측면들에 있어서, 상기 공개된 약학 조성물들은 활성 성분으로써 상기 공개된 화합물들 (이의 약학적으로 수용가능한 염(들) 포함), 약학적으로 수용가능한 운반체, 그리고 임의선택적으로, 다른 치료요법적 성분들 또는 어췌번트를 포함한다. 본 조성물들은 경구, 직장, 국소 및 비경구(피하, 근육내, 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함하지만, 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 경로는 특정 숙주, 활성 성분이 투여되는 상태의 성질 및 심각성에 따라 달라질 것이다. 상기 약학 조성물들은 통상적으로 단위 투약형으로 제공되며, 제약 분야에 잘 공지된 임의의 방법들에 의해 만들어질 수 있다.

[0407] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 수용가능한 염"이란 약학적으로 수용가능한 비-독성 염기 또는 산에서 만들어진 염을 말한다. 본 발명의 화합물이 산이라면, 이의 대응하는 염은 통상적으로 무기 염기 및 유기 염기 포함된, 복합약학적으로 수용가능한 비-독성 염기로부터 만들어질 수 있다. 이러한 무기 염기로부터 유도된 염들은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리 (copperic 및 copperous), 제2철(ferric), 제1철(ferrous), 리튬, 마그네슘, 망간 (-ic 및 -ous), 칼륨, 나트륨, 아연 그리고 이와 유사한 것들 염을 포함한다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이 특히 바람직하다. 약학적으로 수용가능한 유기 비-독성 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차, 그리고 3차 아민, 뿐만 아니라 고리형 아민 그리고 치환된 아민 이를 테면 자연적으로 생성되는 그리고 합성된 치환된 아민을 포함한다. 염이 형성될 수 있는 다른 약학적으로 수용가능한 유기 비-독성 염기는 이온 교환 수지 이를 테면, 예를 들면, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸몰포린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 몰포린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브롬, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 그리고 이와 유사한 것들을 포함할 수 있다.

[0408] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 수용가능한 비-독성 산"은 무기 산, 유기 산, 그리고 이로부터 만들어진 염, 예를 들면, 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 구연산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루타민산, 히드로브롬산, 히드로염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 점액산, 질산, 파론산, 판토테인산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 구연산, 히드로브롬산, 히드로염산, 말레산, 인산, 황산 그리고 타르타르산이 바람직하다.

[0409] 실제, 본 발명의 화합물들, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염은 통상적인 제약 화합물제조 기술에 따라 약학 운반체와 혼합된 고유한 활성 성분으로 복합될 수 있다. 상기 운반체는 투여, 가령, 경구 또는 비경구(정맥내 포함) 투여에 바람직한 조제물의 형태에 따라 광범위한 형태를 취할 수 있다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물들은 경구 투여에 적합한 별도의 단위 이를 테면 캡슐, 카시에(cachets) 또는 테블릿로 제공될 수 있으며, 이들 각각은 예정된 양의 활성 성분들이 포함된다. 더욱이, 상기 조성물들은 분말, 과립, 용액, 수성 유체내 현탁액, 비수성 유체, 수중유 유액 또는 유중수 유액으로 제공될 수 있다. 상기에서 제시하는 통상적인 투여형태에 추가로, 본 발명의 화합물들 및/또는 이의 약학적으로 수용가능한 염(들)은 방출 조절 수준 및/또는 운반 장치에 의해 또한 투여될 수 있다. 상기 조성물들은 임의의 제약 방법에 의해 만들어질 수 있다. 일반적으로, 이러한 방법들은 하나 또는 그 이상의 필수 성분들을 구성하는 운반체와 활성 성분을 연합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 조성물들은 상기 활성 성분과 액체 운반체들 또는 미세하게 분화된 고체 운반체들 또는 이 둘 모두와 균질하고 친밀하게 혼합되어 만들어진다. 산물은 그 다음 원하는 형태로 통상적으로 성형될 수 있다.

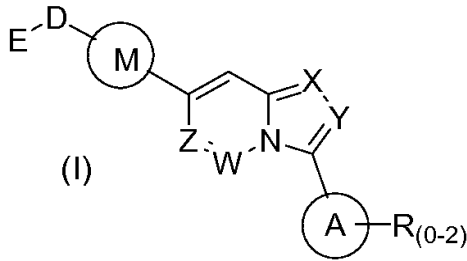
- [0410] 따라서, 본 발명의 약학 조성물들은 약학적으로 수용가능한 운반체와 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물들, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염은 하나 또는 그 이상의 다른 치료요법적으로 활성 화합물들과 복합된 약학 조성물에 또한 포함될 수 있다. 이용된 약학 운반체는 예를 들면, 고체, 액체, 또는 기체일 수 있다. 고체 운반체들의 예로는 락토오스, 백토(terra alba), 슈크로스, 활석, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트, 그리고 스테아르 산을 포함한다. 액체 운반체들의 예는 슈가 시럽, 땅콩오일, 올리브 오일, 그리고 물이다. 기체 운반체들의 예는 이산화탄소와 질소다.
- [0411] 경구 투약형의 조성물을 만들때, 임의의 통상적인 약학 매질이 이용될 수 있다. 예를 들면, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 풍미제, 보존제, 발색제 그리고 이와 유사한 것들이 이용되어 경구 액체 조제물 이를 테면 현탁액, 엘룩시르와 용액을 만드는데; 한편 운반체들 이를 테면 전분, 슈가, 미소결정 셀룰로오스, 희석제, 과립형성 물질들, 율활제들, 결합제들, 붕해제들, 그리고 이와 유사한 것들이 이용되어 경구 고체 조제물들 이를 테면 분말, 캡슐 및 테블릿을 만들 수 있다. 투여 용이성으로 인하여, 테블릿과 캡슐이 바람직한 경구 투여량 단위이며, 이때 고체 약학 운반체들이 이용된다. 임의선택적으로, 테블릿은 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 피복될 수 있다.
- [0412] 본 발명의 조성물을 포함하는 테블릿은 임의선택적으로 하나 또는 그 이상의 보조 성분들 또는 어쥬번트와 함께 압착 또는 몰딩에 의해 준비될 수 있다. 압착된 테블릿은 적합한 기계에서 결합제, 율활제, 비활성 희석제, 표면 활성제 또는 분산제와 임의 선택적으로 혼합된 자유-유동이 없는 형태의 활성 성분 이를 테면 분말 또는 과립형으로 압착됨으로써 만들어질 수 있다. 몰드된(Molded) 테블릿은 적합한 기계에서 비활성 액체 희석제에 의해 가습된 분말 화합물 혼합물을 몰딩하여 만들어질 수 있다.
- [0413] 본 발명의 약학 조성물들은 활성 성분으로 본 발명의 화합물 (또는 이의 약학적으로 수용가능한 염), 약학적으로 수용가능한 운반체, 그리고 임의선택적으로 하나 또는 그 이상의 추가 치료요법적 물질들 또는 어쥬번트를 포함할 수 있다. 본 조성물들은 경구, 직장, 국소 및 비경구(피하, 근육내, 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 조성물들을 포함하지만, 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 경로는 특정 숙주, 활성 성분이 투여되는 상태의 성질 및 심각성에 따라 달라질 것이다. 상기 약학 조성물들은 통상적으로 단위 투약형으로 제공되며, 제약 분야에 잘 공지된 임의의 방법들에 의해 만들어질 수 있다.
- [0414] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 약학 조성물들은 물에서 활성 화합물들의 용액 또는 현탁액으로 만들어질 수 있다. 적합한 계면활성제 이를 테면, 히드록시프로필셀룰로오스가 포함될 수 있다. 오일 안에 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 그리고 이의 혼합물들에서 또한 분산물이 만들어질 수 있다. 더욱이, 미생물의 유해한 성장을 막기 위하여 보존제가 포함될 수 있다.
- [0415] 주사가능한 용도에 적합한 본 발명의 약학 조성물들은 멸균 수성 용액 또는 분산액을 포함한다. 더욱이, 상기 조성물들은 이러한 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 조제를 위한 멸균 분말 형으로 존재할 수 있다. 모든 경우에 있어서, 최종 주사가능한 형태는 멸균상태이어야 하고, 용이한 주사를 위하여 효과적으로 유동되어야만 한다. 상기 약학 조성물들은 제조 및 보관 조건에서 안정적이어야 하고; 따라서 바람직하게는 이를 테면 세균 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염에 대하여 보존되어야만 한다. 상기 운반체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올 (가령, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일, 그리고 이들의 적합한 혼합물들이 포함된 용매 또는 분산액 매질이 될 수 있다.
- [0416] 본 발명의 약학 조성물들은 국소 사용에 적합한 형태, 예를 들면, 에어로졸, 크림, 연고, 로션, 가루 분말, 구강 세척액, 가글, 그리고 이와 유사한 것들이 될 수 있다. 더욱이, 상기 조성물들은 경피 장치에 사용하기에 적합한 형태일 수도 있다. 이들 제제는 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염을 이용하여 통상적인 처리 방법에 의해 만들어질 수 있다. 예를 들면, 친수성 재료와 물과 함께 약 5 wt% 내지 약 10 wt%의 화합물을 혼합함으로써 원하는 경도를 가진 크림 또는 연고가 만들어질 수 있다.
- [0417] 본 발명의 약학 조성물들은 직장 투여에 적합한 형태가 될 수 있는데, 이때, 상기 운반체는 고체이다. 상기 혼합물은 단위 투여분량의 좌약을 형성하는 것이 바람직하다. 적합한 운반체들은 코코아버터와 당업계에 흔히 이용되는 다른 재료들을 포함한다. 좌약은 연화된 또는 용융된 운반체(들)과 상기 조성물을 우선 혼합시킨 후, 냉각시키고, 틀에서 성형시켜 일반적으로 만들어질 수 있다.
- [0418] 앞서 언급된 운반체 성분들에 추가적으로, 상기에서 설명된 약학 제제는 적합한, 하나 또는 그 이상의 추가 운반체 성분들로서 이를 테면 희석제, 완충제, 풍미제, 결합제들, 표면-활성 물질들, 농후제, 율활제들, 보존제

(항-산화제 포함) 그리고 이와 유사한 것들을 포함할 수 있다. 더욱이, 의도된 수용자의 혈액에 상기 제제가 등장성이 되도록 하는 다른 어췌번트가 포함될 수 있다. 본 발명의 화합물, 및/또는 이의 약학적으로 수용가능한 염을 포함하는 조성물들은 분말 또는 액체 농축 형태로 만들어질 수도 있다.

- [0419] BMP 저해가 요구되는 치료 조건에서, 적합한 투여량 수준은 일일 환자의 체중 kg 당 일반적으로 약 0.01 내지 500 mg이 될 것이며, 이는 단일 또는 다중 투여분량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 상기 투여량 수준은 일일 약 0.1 내지 약 250 mg/kg; 더욱 바람직하게는 일일 0.5 내지 100 mg/kg이 될 것이다. 적합한 투여량 수준은 일일 약 0.01 내지 250 mg/kg, 약 0.05 내지 100 mg/kg 또는 일일 약 0.1 to 50 mg/kg이 될 것이다. 이 범위안에서, 상기 투여량은 일일 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5.0 또는 5.0 내지 50 mg/kg이 될 것이다. 경구 투여를 위하여, 치료될 환자의 증상 조절을 위하여 1.0 내지 1000 milligrams의 활성 성분, 바람직하게는 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 및 1000 milligrams의 활성 성분이 포함된 테블릿 형태의 조성물이 제공된다. 상기 화합물은 일일 1 내지 4회의 섭생, 바람직하게는 일일 일회 또는 2회의 섭생으로 투여될 수 있다. 이와 같은 투약 섭생은 최적의 치료요법적 반응을 제공하기 위하여 조정될 수 있다.
- [0420] 그러나, 임의의 특정 환자를 위한 특정 투여분량 수준은 다양한 인자들에 따라 달라진다는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 인자들에는 환자의 나이, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식사가 포함된다. 다른 인자들로는 투여 시간 및 경로, 배출속도, 약물 조합, 치료를 받아야 하는 특정 질환의 유형 및 심각성이 포함된다.
- [0421] 상기 공개된 약학 조성물들은 다른 치료요법적으로 활성 화합물들을 더 포함할 수 있는데, 이는 상기에서 언급된 병리적 상태의 치료에 통상적으로 적용되는 것들이다.
- [0422] 상기 공개된 조성물들은 공개된 화합물들로부터 만들어질 수 있음을 인지해야 한다. 공개된 조성물들은 공개된 이용 방법에서 이용될 수 있음을 인지해야 한다.
- [0423] 하나 또는 그 이상의 공개된 BMP 저해제들과 약학적으로 수용가능한 운반체가 포함된 약학 조성물들이 본 명세서에서 추가 공개된다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물들은 본 발명의 화합물에 추가하여 하나 또는 그 이상의 다른 활성 성분들이 포함된 것들을 포함한다.
- [0424] 상기의 조합은 한 가지 다른 활성 화합물 뿐만 아니라 2개 또는 그 이상의 다른 활성 화합물들과 공개된 화합물들의 조합들을 포함한다. 유사하게, 공개된 화합물들은 공개된 화합물들이 유용한 질환 또는 상태의 예방, 치료, 관리, 완화 또는 위험 감소에 이용되는 다른 약물과 조합될 수 있다. 이러한 다른 약물들은 흔히 이용되는 경로 및 양으로 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 또는 그 이상의 다른 약물들과 동시에 이용될 때, 본 발명의 화합물에 추가하여 이러한 약물들이 포함된 약학 조성물이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물들은 본 발명의 화합물에 추가하여 하나 또는 그 이상의 다른 활성 성분들이 포함된 것들을 포함한다.
- [0425] 본 발명의 화합물과 제 2 활성 성분의 정량비는 변화될 수 있고, 각 성분의 유효 투여 분량에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 투여분량이 이용될 것이다. 따라서, 예를 들면, 본 발명의 화합물이 또다른 물질과 복합될 때, 본 발명의 화합물에 대한 다른 물질의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 바람직하게는 약 200:1 내지 약 1:200의 범위가 될 것이다. 본 발명의 화합물과 다른 활성 성분들의 조합은 전술한 범위 내에 일반적으로 있지만, 그러나, 각 경우에서 각 활성 성분의 유효 투여분량이 이용되어야 한다.
- [0426] 이러한 조합에 있어서, 본 발명의 화합물과 다른 활성 물질들은 별도로 또는 함께 투여될 수 있다. 또한, 한 성분은 다른 물질(들)의 투여에 앞서, 동시에 또는 후속적으로 투여될 수 있다.
- [0427] 따라서, 상기 개체 화합물들은 단독으로, 또는 상기 개체 상황에 유익한 것으로 알려진 다른 물질 또는 공개된 화합물들의 효과, 안정성, 편의성을 증가시키는 또는 원치않는 부작용 또는 독성을 감소시키는 수용체들 또는 효소에 영향을 주는 다른 약물들과 조합하여 이용될 수 있다. 대상 화합물과 상기 다른 물질은 동시 요법 또는 고정된 조합에 의해 공동투여될 수 있다.
- [0428] 한 측면에 있어서, 상기 화합물은 BMP 신호생성 경로들을 조절하는 공지의 부작용을 가진 제 2 화합물과 복합되어 이용될 수 있다.
- [0429] BMP의 저해가 필요한 상태의 치료에 있어서, 적합한 투여량 수준은 일일 환자의 체중 kg 당 일반적으로 약 0.01 내지 500 mg이 될 것이며, 그리고 단일 또는 다중 투여분량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 상기 투여량 수준은 일일 약 0.1 내지 약 250 mg/kg; 더욱 바람직하게는 일일 약 0.5 내지 약 100 mg/kg이 될 것이다. 적합한 투여량 수준은 일일 약 0.01 내지 250 mg/kg, 약 0.05 내지 100 mg/kg 또는 일일 약 0.1 내지 50 mg/kg이 될

것이다. 이 범위안에서, 상기 투여량은 일일 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5 또는 5 내지 50 mg/kg이 될 것이다. 경구 투여를 위하여, 치료될 환자에게 증상 조절을 위하여 1.0 내지 1000 milligrams의 활성 성분, 바람직하게는 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 및 1000 milligrams의 활성 성분이 포함된 테블릿 형태의 조성물이 제공된다. 상기 화합물은 일일 1 내지 4회의 섭생, 바람직하게는 일일 일회 또는 2회의 섭생으로 투여될 수 있다. 이와 같은 투여량 섭생은 최적의 치료요법적 반응을 제공하기 위하여 조정될 수 있다. 그러나, 임의의 특정 환자의 경우 투여 빈도 및 특정 투여 분량 수준은 별과될 것이며, 이용되는 특정 화합물의 활성; 이 화합물의 대사 안전성 및 작용 기간; 환자의 연령, 몸무게, 전반적인 건강, 성별 그리고 식이요법; 투여 방식 및 시간; 배출 속도; 약물 조합; 특정 장애 또는 상태의 중증도; 그리고 숙주가 받고 있는 요법이 포함된 다양한 인자들에 의해 변화될 것으로 이해될 것이다.

[0430] 한 측면에 있어서, 본 발명은 다음의 화학식 (I)로 대표되는 구조를 가진 화합물들이 포함된 약학 조성물에 관계한다:



- [0431] .
- [0432] 여기에서:
- [0433] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;
- [0434] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;
- [0435] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;
- [0436] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;
- [0437] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;
- [0438] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;
- [0439] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고
- [0440] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬을 형성할 수 있다.

[0441] D. 화합물들과 조성물들을 이용하는 방법들

[0442] 1. 치료 방법들

[0443] BMPs 및 TGF-β 신호생성 경로들은 정상적인 기관형성과 패턴 형성, 뿐만 아니라 성숙한 조직의 정상적인 그리고 병리적 재건에 필수적이다. BMP 신호생성 경로의 결함은 유전적 출혈성 말초혈관확장 증후군, 원발성 폐동맥 고혈압, 청소년 가족성 폴립증, 뿐만 아니라 특발성 신장 세포 및 전립선 암종이 포함된 다수의 선천적 그리고 후천적 질환 과정에 연루되어 있다. 결합성 신호생성 성분들과 연관된 특정 질환 상태에서, 감소된 BMP 신호생성이 원인일 수 있다고 제시되었지만, 우리의 발견에 따르면 일부 경우에 과도한 BMP 신호생성이 병원성일 것이다 (Waite et al. Nat. Rev. Genet. 4:763-773, 2005; Yu et. J. Biol. Chem. 280:24443-24450, 2003). BMP 신호생성을 실험적으로 조절하는 능력은 조사 치료에 대한 수준을 제공할 것이며; 그리고 이들 상태의 근원적인 원인을 결정하는 수단이 될 것이다.

[0444]

A. 철 결핍이 포함된 질환과 만성 질환의 빈혈증의 치료

[0445]

검토를 위하여 Weiss et al. N. Engl. J. Med. 352:1011-1023, 2005 참고. 염증 빈혈증(또한 만성 질환 빈혈증이라고도 불림)은 만성 감염, 자가면역질환 (이를 테면 전신 홍반성 루푸스 및 류마티스성 관절염, 그리고 Castleman 질환), 염증 장 질환, 암 (다발성 골수종 포함), 그리고 신장 부전 환자에서 볼 수 있다. 염증 빈혈증은 대개 펩티드 호르몬 헵시딘의 부적응적(maladaptive) 발현이 원인이다. 헵시딘은 대식세포에 세포의 세포 저장고와 창자의 상피 세포로부터 철을 운반할 수 있는 주요 단백질인 헤로포르틴을 분해시킨다. 신장 부전이 있는 많은 환자들은 에리트로포에틴 결핍과 과도한 헵시딘 발현의 복합 현상을 가진다. BMP 신호생성은 헵시딘의 발현을 유도하고, BMP 길항제들을 이용한 헵시딘 발현의 저해로 철 수준은 증가된다. 본 명세서에서 설명된 화합물들은 만성 질환 또는 염증 및 연합된 과다헵시딘증 상태로 인한 빈혈증 치료에 이용될 수 있다.

[0446]

염증 사이토킨 IL-6은 다양한 병인학에서 염증 빈혈증의 경우 IL-6의 상승, 장기적 IL-6 투여 효과 및 IL-6 결핍된 설치류에서 빈혈증에 대한 보호에 근거하여 염증 상태에서 상승된 헵시딘 발현의 주요 원인으로 간주된다 (Weiss et al. N. Engl. J. Med. 352:1011-1023, 2005). 간중앙 세포 계통을 IL-6으로 자극하면 헵시딘 발현이 유도되며, BMP 길항제로 치료하면 IL-6-유도된 헵시딘 발현을 유도한다(Yu et al. Nat. Chem. Biol. 4:33-41, 2008). 더욱이, BMP 길항제들은 생체내에서 병원성 박테리아 주사에 의해 유도된 헵시딘 발현을 저해시킬 수 있다는 것을 알았다(실시예 8 참고). 마우스와 제브라피쉬에게 전신 철 투여하면 간에서 BMP-반응성-SMADs 및 헵시딘 발현을 신속하게 활성화시키고, BMP 길항작용은 이들 반응을 효과적으로 차단시킨다는 것이 또한 밝혀졌다 (Yu et al. Nat. Chem. Biol. 4:33-41, 2008). 철 조절에서 BMP 신호생성의 기능적 중요성은 BMP 길항제들이 생체내에서 헵시딘 발현을 저해시키고, 혈청 철 수준을 상승시킨다는 우리의 발견에 의해 뒷받침된다( 실시예 7 참고). 이들 데이터를 함께 고려하면 철- 및 염증-매개된 헵시딘의 조절 및 순환하는 철 수준은 BMP 신호생성을 요구한다는 것을 암시한다. 본 명세서에서 설명된 바와 같은 화합물들은 치료요법적 이익을 위하여 다양한 환경에서 철 이용성을 변경시키는데 이용될 수 있다.

[0447]

본 명세서에서 설명된 화합물들은 (i) 혈청 철 농도를 증가시키기 위하여 식용 철 또는 경구 철 보충제(철의 정맥내 투여보다는 더 안정적임)의 효과를 보장시키기 위하여; (ii) 외과 수술이 혈액내 헤모글로빈의 구축을 보강하기 위하여 또는 외과 수술이 자가 수혈을 가능하게 하기 위하여; 그리고 (iii) 에리트로포에틴 및 이의 관련물질의 효과를 강화시키고, 이로 인하여 에리트로포에틴의 공지의 독성 및 부작용(즉, 고혈압, 심혈관 문제들, 그리고 중앙 성장)을 최소화시키면서 빈혈증을 위하여 투여되는 에리트로포에틴의 투여분량을 낮출 수 있도록 하기 위하여, 빈혈증 상태에 이용될 수 있다.

[0448]

B. 진행성 골화성 섬유이형성증 (FOP)의 치료

[0449]

FOP는 병이 있는 개체에서 ALK2의 구조적 활성 돌연변이형의 존재에 의해 야기된다(Shore et al. Nat. Genet. 38:525-527, 2006). BMP 신호생성의 특이적 저해제 이를 테면 본 명세서에서 설명된 화합물을 이용하여 외상 (trauma), 근골격 스트레스 또는 염증에 반응하여 과도한 뼈 형성을 방지할 수 있다. 이러한 화합물은 병리적 뼈의 회귀를 지원하는데 또한 이용될 수 있다. 상기 BMP 저해제는 외상 또는 염증 지역에 집중 또는 제한되도록 전신 또는 국소적으로 투여될 수 있다.

[0450]

본 명세서에서 설명된 바와 같이 BMP 저해제는 매우 민감한 개체에서 자발성 뼈 형성을 억제하기 위한 만성 요법에 이용될 수 있다. 외상적 사건 전, 사건 동안 또는 그 이후 투여에 의해 외상과 관련된 골종(osteomas) 또는 병리적 뼈가 발생하는 FOP 개체에서 비정상적 뼈 형성을 방지하기 위하여 일시적 요법이 이용될 수 있다. 본 명세서에서 설명된 바와 같은 BMP 저해제들을 이용한 일시적 요법은 병리적 석회화를 방지하기 위하여 FOP 개체들에게서 필수적 또는 응급 의료 또는 외과적 과정(중용한 면역주사 및 치아 발치의 경우에도)에 앞서, 또는 이 과정 동안 또는 이 과정 직후에 이용될 수 있다. 다른 뼈 저해 물질들, 면역 조정 또는 항-염증 약물들 (이를 테면 NSA/Ds, 스테로이드, 시클로스포린, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 메토티렉세이트, 리투수마브 (rituxumab), 에타네르셉트(etanercept), 또는 유사 약물들)을 이용한 복합 요법은 이 장애의 이소성 뼈 형성의 저해에 있어서 BMP 길항제들의 효과를 증가시킬 수 있다.

[0451]

Cre 레코믹비나제(recombinase)의 발현을 지시하는 아데노바이러스를 이용하여 유전적으로 변형시킨 마우스의 슬와에 주사함으로써 ALK2의 구조적으로-활성 돌연변이형의 발현이 유도된 FOP의 마우스 모델이 개발되었다. 이 모델은 FOP 환자에서 볼 수 있는 이소성(ectopic) 석회화 및 장애를 재생시킨다. 화합물 13의 일일 2회 투여 (3 mg/kg ip)에 의해 이소성(ectopic) 석회화와 장애가 방지되었다 (시예 10 참고).

[0452]

C. 암의 치료

[0453] BMPs의 과다 발현, 또는 역설적이지만, BMP 유형 II 수용체 발현의 상실 결과로써 발생할 수 있는 과도한 BMP 신호성능은 유방, 전립선 암종, 뼈, 폐, 및 신장 세포 암종이 포함된 특정 고체 종양 형성, 성장 또는 전이의 원인이 될 수 있다 (Yu et al. J. Biol. Chem. 280:24443-24450, 2008; Waite et al. Nat. Rev. Genet. 4:763-773, 2003; Alarmo et al. Genes, Chromosomes Cancer 45:411-419, 2006; Kim et al. Cancer Res. 60:2840-2844, 2000; Kim et al. Clin. Cancer Res. 9:6046-6051, 2003; Kim et al. Oncogene 23:7651-7659, 2004). BMP 과다-발현 또는 BMP 유형 II 수용체 결핍과 연관된 BMP 활성의 증가가 질환의 병인성에 원인이 된다면, 그 다음 본 명세서에서 설명된 화합물들을 BMP 유형 I 수용체들 (리간드들 및 유형 II 수용체의 하류)의 수준에서 이용하여 BMP 유형 I 수용체들BMP 신호생성 활성의 저해는 BMP 신호생성 활성을 정상화시키고, 그리고 잠재적으로 종양 성장 또는 전이를 저해시키는 효과적인 수단이 될 수 있다.

[0454] 본 명세서에서 설명된 화합물들은 보조 또는 1차 화학요법으로써 임상적 잇점을 위하여 이러한 종양 세포(뿐만 아니라 다른 종양 구성 세포 유형들)의 성장 또는 전이를 지연 또는 막는데 이용될 수 있다. 또한, 본 명세서에서 설명된 것과 같은 BMP 저해제들을 이용하여 특정 유형의 암 (가령, 선암종, 이를 테면 전립선 및 유방 암종)의 뼈 전이 성질을 간섭할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 설명된 것과 같은 화합물들은 뼈를 형성하는 종양 또는 뼈-유도된, 이를 테면 골육종에서 골모세포 활성을 억제시키는데 이용될 수 있다(보조 또는 1차 화학요법으로써). 더욱이, 본 명세서에서 설명된 것과 같은 화합물들은 이를 테면 다발성 골수종 및 다른 뼈-표적화된 종양과 같은 상태에서 병리학적으로 증가되는 파골 활성(표적 유전자 RANKL의 작용을 통하여 또한 조절됨)을 저해하는데 이용될 수 있다. 이들 상태에 BMP 저해제들을 사용하면, 종양 관련으로 인한 골용해성 병소 및 뼈 과절이 감소될 수 있다.

[0455] D. BMP 길항제들을 통한 면역 조절

[0456] BMPs는 염증 또는 면역 반응을 감소시키는 것으로 보고된 바 있으며(Choi et al. Nat. Immunol. 7:1057-1065, 2006; Kersten et al. BMC Immunol. 6:9, 2005), 이는 개체가 감염(즉, 바이러스, 세균, 곰팡이, 기생충 또는 결핵)과 싸우는 능력을 손상시킬 수 있다. 본 발명에서 설명된 것과 같은 BMP 신호생성의 저해제들은 따라서 염증 또는 면역 반응을 증강시킬 수 있고, 이로 인하여 개체가 좀더 신속하게 감염을 제거할 수 있도록 한다.

[0457] 림프구 및 다른 면역 세포들은 이들 세포 표면에 BMP 수용체들을 발현시키고, 다양한 체액성 및 세포성 면역학적 구획의 발달 및 성숙을 조절하고, 그리고 성숙한 유기체에서 체액성 및 세포성 면역 반응을 조절한다는 증거들이 늘어나고 있다. 면역 세포에서 BMP 신호의 효과는 면역학적으로 중요한 다수의 사이토킨의 효과들이 공통적으로 공지되어 있기 때문에 사안-특이적일 수 있으며, 따라서 이들이 특정 림프구 집단의 발생 또는 기능을 증가 또는 감소시키는데 대해서는 임상적으로 판단되어야 한다. 본 명세서에서 설명된 것과 같은 화합물들을 이용한 BMP 길항작용은 치료를 위한 고유의 세포성, 또는 체액성 면역 구획의 발달을 의도적으 편향시키기 위한 효과적인 전략이 될 수 있거나, 또는 성숙한 면역계에서 면역반응의 치료요법적 편차를 위한 전략일 수도 있다. 이들 전략은 고유의 세포성, 또는 체액성 면역의 선천적 장애를 표적으로 할 수 있거나, 또는 면역 반응이 부적절하게 약한 장애를 표적으로 할 수 있거나(가령, 면역주사가 곤란하거나 다른 수단에 의해서는 효과가 없을 때 성공적인 항체 감작화를 촉진시키는 어쥬번트로서), 또는 면역 반응이 과도하거나 부적절한 장애(가령, 자가면역 및 자가감작(autosensitization))를 표적으로 할 수 있다. 본 명세서에서 설명된 것과 같은 BMP 길항제들은 면역 내성의 의도적 유도 (즉, 동종타가이식술(allotransplantation) 또는 자가면역에서)를 위하여 일부 경우에서 또한 효과적일 수 있다.

[0458] E. 병인적 골 형성의 치료

[0459] 본 명세서에서 설명된 화합물들은 염증 장애, 이를 테면 강직성 척수염 또는 다른 "혈청반응음성" 척추관절염에서 병리적 뼈 형성/뼈 용해를 개선시키는데 이용될 수 있으며, 이때 이러한 장애에서 자가면역 및 염증은 뼈 형성을 촉진시키는 것으로 보인다. 상기 화합물들의 한 가지 용도는 구체적으로 강직성 척수염 또는 류마티스성 관절염 환자에서 관절 수술 후 과도한 뼈 형성을 방지하는 것일 수 있다. 본 명세서에서 설명된 화합물들은 질환, 이를 테면 전신 홍반성 루푸스, 피부경화증, 또는 피부근염에서 석회화(빈영양성 연조직 석회화)를 예방하는데 또한 이용될 수 있다

[0460] 근육에 둔한 외상적 손상은 특정 개인의 경우 근육내 비정상적 뼈 형성의 원인이 될 수 있고, 이로 인하여 골화 근육염 트라우마(myositis ossificans traumatica)라고 불리는 장애가 초래될 수 있다 (Cushner et al. Orthop. Rev. 21:1319-1326, 1992.). 두부 외상 및 화상 손상은 또한 이소성 뼈 형성을 유도할 수 있고, 이는 환자 재활 및 회복에 상당한 손상을 준다. 이러한 상태에 통상적으로 처방되는 임의선택적으로 항-염증 약물(가령, 비-스테로이드성 항-염증 약물들 이를 테면 인도메타신 또는 이부프로펜)의 추가와 함께, 본 명세서에서 설

명된 바와 같은 BMP 저해제를 이용한 치료는 취약한 개체에서 병리적 뼈 형성을 방지하는데 도움을 줄 수 있거나, 또는 최근 또는 예전에 앓은 개체의 병소를 경감 또는 퇴행시키는데 도움이 될 수 있다. 심장 근육을 포함한 매우 희귀한 다른 근육들은 손상 또는 외상이 있을 때 골화가 발생하는 것으로 설명되고 있으며, 본 명세서에서 설명된 것과 같이 BMP 저해제를 이용한 유사 치료가 이러한 환경에서 도움이 될 수 있다.

- [0461] F. 이소성(Ectopic) 또는 부적응성(Maladaptive) 뼈 형성의 치료
- [0462] BMP 신호들 및 이들의 전사에 의한 표적들은 Monckeberg의 혈관 석회화 질환 및 죽종성 혈관 질환에서 맥관내막 및 내측 맥관 재구성 및 석회화에 연루된다 (Bostrom et al. J. Clin. Invest. 91:1800-1809, 1993; Tyson et al. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 23:489-494, 2003). BMPs 및 BMP-유도된 골분화는 또한 심상 판막 석회화에 연루된다. 고유의 심장 판막은 이들이 이미 비정상적일 때 특히 석회화될 수 있다. 전통적인 예는 이엽성 대동맥판이며--이들 판은 전형적으로 경화되어 협착증으로 발전된다. 석회화 대동맥 판막 협착증이 있는 환자들은 대개 판막 대체를 위하여 심장 수술을 필요로 한다. 비정상적 석회화는 보철 혈관 그라프트 또는 심장 판막의 기능에 부정적으로 영향을 줄 수 있다. 예를 들면, 보철 심장 판막은 석회화되어 좁아지게 되고, 대개 누출로 이어진다.
- [0463] 본 명세서에서 설명된 화합물들은 혈관 또는 판막 석회화 질환 단독 또는 죽종성 질환, 신장 질환, 신장 골형성 장애 또는 부갑상샘 질환과 함께 저해하는데 이용될 수 있다.
- [0464] 본 명세서에서 설명된 화합물들은 전신 또는 국소 투여 또는 보철 재료 또는 다른 임플란트안에 직접 혼입 (가령, 임플란트 또는 보철을 피복하는 또는 일부 또는 전부를 구성하는 폴리머와 혼합)에 의해 보철 혈관 또는 판막 재료의 석회화를 저해하는데 이용될 수 있다.
- [0465] 일부 경우에 있어서, 뼈 과절 후 과절의 치료를 지연시키거나, 또는 부적응적(maladaptive) 뼈 형성에 의해 기능의 손상을 막기 위하여 특정 위치에서 과절 치료를 의도적으로 방해하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들면, 과절이 발생되고, 의학적 또는 실질적 이유로 외과수술을 바로 실행할 수 없는 경우, 과절 치료는 일시적으로 본 명세서에서 설명된 BMP 저해제를 이용하여 완결 수술 또는 조정이 실시될 때까지 "보류"될 수 있다. 이것은 예를 들면 뼈 단편의 정확한 연립을 확보하기 위하여 후속적으로 의도적인 재-과절의 필요성을 방지시킬 수 있다. 치료 기간이 상대적으로 짧다면, BMP 저해제의 사용 중지시 정상적인 과절 치료 공정이 뒤따라 이어질 수 있을 것으로 기대된다. 다른 경우들에 있어서, 임의의 양의 새로운 뼈 성장은 이를 테면 과절이 관절을 직접적으로 영향을 줄때 기능을 손상시킬 수 있다. 이와 같은 경우에, BMP 활성의 전신 또는 국소 저해 (본 명세서에서 설명된 BMP 길항제를 전신 또는 국소 임플란트 또는 매트릭스로부터 확산을 통하여 국소 전달에 의해)는 주요 부위에서 과절 치유를 저해하거나 또는 과절 캘러스(calluses)를 막는데 이용될 수 있다.
- [0466] G. 피부 질환의 치료
- [0467] 배양된 각질세포의 확장--시험관에서, BMPs는 각질세포 증식을 저해하고, 분화를 촉진시킨다(Botchkarev et al. Differentiation 72:512-526, 2004를 검토). 피부 이식이 필요한 환자들(가령, 화상후), 피부 이식은 배양된 각질세포에서 이루어진다. 상기 각질세포는 다른 동물 (이종이식편)에서 유도될 수 있지만, 이들 세포는 면역계에 의해 거부될 것이기 때문에 단지 일시적이다. 환자로부터 각질세포가 유도될 수 있고, 실험실에서 세포 슈트로 성장될 수 있다 (배양된 상피 자가이식). 상기 환자는 자신의 신체로부터 유도된 각질세포를 거부하지는 않는다. 각질세포 배양물에 본 명세서에서 설명된 BMP 길항제들을 추가하면 각질세포 증식을 촉진시키고, 환자가 이식편을 더 빨리 수용하도록 할 수 있다.
- [0468] 개선된 상피화--BMP6은 피부 손상에서 상당히 많이 발견되며, 상이한 병인적 만성적 인간 상처에서 높은 수준의 BMP6가 탐지된다(Kaiser et al. J. Invest. Dermatol. 111:1145-1152, 1998). 피부에 BMP6을 과다발현시키는 마우스에서 재상피화 및 피부 상처 치유는 상당히 지연되었다(Kaiser et al. J. Invest. Dermatol. 111:1145-1152, 1998). 개선된 상피화는 반흔 형성을 감소시킬 수 있다. 압박 궤양 (욕창) 또는 비-치유 또는 열악하게-치유 피부 궤양 (가령, 말초 혈관 질환, 진성 당뇨병, 정맥 부전증 환자에게서)의 치료에서 본 명세서에서 설명된 본 명세서에서 설명된 BMP 길항제들의 국소 또는 전신 투여를 이용하여 피부 상처의 상피화를 증가시킬 수 있다. 화합물들은 반흔 형성을 감소시키는 것으로 또한 예상될 수 있다.
- [0469] 털(hair) 성장 촉진- 두피에서 털 모낭의 성장은 3가지 단계로 순환된다: 아나겐 (성장 단계), 카타겐(퇴행 단계), 그리고 텔로젠 (휴식 단계). 최근 증거에서 BMP 신호들은 텔로젠에서 아나겐으로 전이를 지연시킨다고 제시된다 (Plikus et al. Nature 451:340-344, 2008). 본 명세서에서 설명된 것과 같은 화합물들을 이용하여 BMP 신호 생성을 저해하면 텔로젠 단계를 단축시킬 수 있고, 그리고 아나겐 단계에서 모낭의 수를 증가시킬 수

있다. 본 명세서에서 설명된 화합물들은 모나가 불충분한 환경 또는 털이 성장하는 것보다 더 빈번하게 빠지는 환경을 치료하는데 이용될 수 있다. 이런 상황은 대머리(남성의 머리가 벗겨지는 상태), 여성탈모(alopecia greata), 그리고 휴지기 탈모를 포함한다.

[0470] 건선의 치료--건선은 피부 외상 후 그리고 뒤이어 복구 및 염증(Koebner 현상)후에 때때로 발생하는 염증성 피부 장애다. 마우스의 피부에 BMP-6의 과다-발현이 건선환자에서 볼 수 있는 것과 유사한 병소로 이어지기 때문에 (Blessing et al. J. Cell. Biol. 135:227-239, 1996), BMPs는 건선을 일으키는 복구 및 염증 기전에 참여할 수 있다. 본 명세서에서 설명된 화합물들은 이미 발생한 건선을 치료하기 위하여, 또는 피부 손상 후 건선의 발생을 방지하기 위하여 국소적으로 또는 전신으로 투여될 수 있다.

[0471] 각막 반흔 링의 치료--BMP6 발현은 결막 반흔 링과 연관된다(Andreev et al. Exp. Eye Res. 83:1162-1170, 2006). 본 명세서에서 설명된 화합물들은 각막 반흔링과 결막되는 시력상실을 방지 또는 치료하는데 이용될 수 있다.

[0472] H. 전신성 고혈압의 치료

[0473] BMP4를 주입시키면 마우스에서 전신성(systemic) 고혈압이 유도된다 (Miryala et al. Circulation 113:2818-2825, 2006). 맥관 평활근 세포들은 다양한 BMP 리간드들을 발현시킨다. BMPs는 전위 게이트 칼슘 채널의 발현을 증가시키고, 이로 인하여 혈관 평활근의 수축을 증가시킨다 (Fantozzi et al. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 291:L993-1004, 2006). BMP 신호생성을 억제시키는 본 명세서에서 설명된 화합물들은 혈압을 낮추는데 이용될 수 있다. 고혈압 환자에서 지속적인 혈압의 감소는 심근경색, 울혈성 심부전, 대뇌 혈관 사건, 그리고 신장 부전을 예방하는 것으로 기대될 수 있다. 본 명세서에서 설명된 BMP 저해제들은 허파동맥고혈압에서 국소 전달 (가령, 에어로졸을 통하여) 특이적 혈관 베드(beds)에서 고혈압을 표적으로 할 수 있다.

[0474] I. 허파동맥 고혈압의 치료

[0475] BMP 신호생성은 허파동맥고혈압의 병인에 기여한다. 예를 들면, BMP4 수준이 감소된 마우스는 장기간 낮은 산소 농도 호흡에 의해 유도된 허파동맥고혈압 및 폐 혈관 재구성으로부터 보호된다 (Frank et al. Circ. Res. 97:496-504, 2005). 더욱이, 유형 II BMP 수용체 (BMPRII)를 인코딩하는 유전자의 돌연변이는 특발성 그리고 가족성 허파동맥고혈압 환자들에서 빈번하게 발견된다. 감소된 BMP 신호생성이 허파동맥고혈압의 원인일 것으로 예상될 수 있다. 그러나, Yu 및 동료들 (Yu et al. J. Biol. Chem. 280:24443-24450, 2008)의 보고에 따르면 BMPRII 결핍은 역설적이지만 BMP 리간드들의 하위 집단에 의해 BMP 신호를 증가시키며, 본 명세서에서 설명된 것과 같은 화합물들을 이용하여 증가된 BMP 신호생성이 허파동맥고혈압의 발생에 실질적으로 기여할 수 있다.

[0476] 본 명세서에서 설명된 화합물들을 이용하여 이 질환에 대해 위험한 환자 (가령, BMPRII 돌연변이를 가진 환자)에서 허파동맥 고혈압의 발달을 저지시키거나 또는 특발성 또는 후천적 허파동맥 고혈압 환자를 치료할 수 있다. 본 발명에서 설명된 화합물들로 치료된 개체에서 감소된 허파동맥고혈압은 호흡의 짧음, 우측 심실비대, 그리고 우측 심실 부전을 감소시킬 것으로 예상될 것이다.

[0477] J. 심실 비대의 치료

[0478] 고혈압이 있는 랫의 비대된 심실에는 BMP-10 수준이 증가되며, 그리고 배양된 신생 심실 근세포에서 BMP 리간드는 비대를 유도한다 (Nakano et al. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 293:H3396-3403, 2007). BMP-10 신호생성을 본 명세서에서 설명된 것과 같은 화합물들로 저해시키면 심실비대를 예방/치료할 수 있다. 심실 비대는 확장기 기능이상으로 인하여 울혈성 심장 부전으로 이어질 수 있다. 본 명세서에서 설명된 화합물들은 울혈성 심장 부전을 방지/치료할 수 있을 것으로 예상될 것이다.

[0479] K. 신경 장애의 치료

[0480] 척수 손상 및 신경병의 치료--BMPs는 척수 손상 후 성인 척수에서 신경돌기 재생의 강력한 저해제들이다 (Matsuura et al. J. Neurochem. 2008). 척수 타박상 후 손상 부위 주변 희돌기교세포 및 성상세포에서 BMPs 발현이 상승된다고 보고된다. BMP 저해제인 노킨의 척추강내 투여로 척수 타박상 후 피질척수 관의 운동 활성화와 상당한 재생을 강화시킨다.

[0481] RGMa는 척수 손상 후 신경돌기 성장 및 회복, 뿐만 아니라 시냅스 재형성을 저해시키고, 이의 효과는 RGMa에 대항하는 항체에 의해 차단된다 (Hata et al. J. Cell. Biol. 173:47-58, 2006; Kyoto et al. Brain Res. 1186:74-86, 2007). RGMa는 BMP 신호생성을 강화시키고 (Babitt et al. J. Biol. Chem. 280:29820-29827,

2005), 이는 BMP 신호생성이 신경돌기 성장 및 회복을 방지하는 역할을 하는 것을 암시한다.

- [0482] 이러한 상황들을 근거하여, 본 명세서에서 설명된 것과 같은 화합물들은 척수손상후 신경돌기 성장 및 회복을 증가시킬 것으로 예측될 수 있다. 본 명세서에서 설명된 화합물들은 진성 당뇨병이 포함된 광범위한 장애와 연합된 신경병증을 예방/치료할 수 있을 것으로 기대된다. 본 명세서에서 설명된 화합물들은 신경병증과 연합된 통증 및 운동 기능이상을 치료할 수 있을 것으로 기대된다.
- [0483] 중추신경계 염증과 연합된 신경 장애의 치료--BMP4 및 5는 다발성 경화증 및 Creutzfeldt-Jakob 질환 병소들에서 발견되었다 (Deininger et al. Acta Neuropathol. 90:76-79, 1995). 다발성 경화증의 동물 모델인 실험적 자가면역 뇌척수염이 있는 마우스에서 BMPs가 또한 탐지되었다 (Ara et al. J. Neurosci. Res. 86:125-135, 2008). 본 명세서에서 설명된 화합물들을 이용하여 다발성 경화증뿐만 아니라 중추신경계 염증과 연합된 다른 신경성 장애, 또는 BMP 신호들에 의해 매개된 적응적(maladaptive) 손상 복구 과정을 방지 또는 치료할 수 있다.
- [0484] 치매의 치료-- BMP 신호생성의 저해는 마우스 신경망 전구 세포들에서 신경형성을 촉진시킬 수 있다 (Koike et al. J. Biol. Chem. 282:15843-15850, 2007). 본 명세서에서 설명된 화합물들은 대뇌혈관 사건과 Alzheimer 질환, 뿐만 아니라 다른 치매를 포함하는 뉴우런의 상실의 가속화와 연합된 다양한 신경 장애에서 신경형성을 증가시키는데 이용될 수 있다.
- [0485] 기억과 학습의 변화--BMP 신호생성은 기억 및 인지 거동에 관련된 뉴우런의 발생 및 유지에 중요한 역할을 가진다. 예를 들면, BMP 길항제인 코르딘에 결핍된 마우스는 공간적 학습은 강화되었지만, 새로운 환경에서의 모험 활동은 줄었다(Sun et al. J. Neurosci. 27:7740-7750, 2007). 본 명세서에서 설명된 화합물들을 이용하여 기억 또는 학습을 변경 또는 방지시킬 수 있는데, 예를 들면, 마취 또는 스트레스의 원인이 될 수 있는 다른 상황에서 기억상실 유도 또는 외상후 스트레스 장애를 방지하는데 이용될 수 있다.
- [0486] L. 죽상경화증의 치료
- [0487] BMP 리간드들은 혈관 벽에서 전-염증성 및 전-죽상경화성 물질이라는 많은 증거가 있다 (Chang et al. Circulation 116:1258-1266, 2007). BMP4의 발현의 녹-다운은 염증 신호들을 감소시켰고, BMP 길항제들 (가령, 폴리스타틴 또는 노긴)의 녹다운은 염증 신호들을 증가시켰다. 본 명세서에서 설명된 화합물들은 죽상경화증, 자가면역 질환, 그리고 다른 맥관염과 연합된 혈관 염증을 감소시키는데 이용될 수 있다. 죽상경화증을 감소시킴으로써, 본 명세서에서 설명된 것과 같은 화합물들은 급성 관상증후군 (협심증 및 심장 마비), 일시적 허혈성 마비, 뇌일혈, 말초 혈관 질환, 그리고 다른 혈관 허혈성 사건을 감소시킬 수 있을 것으로 기대될 것이다. 더욱이, 죽상경화증이 동맥류 형성의 병인에 기여하는 한, 본 명세서에서 설명된 것과 같은 화합물들을 이용하여 동맥류 형성의 진행을 느리게 할 수 있고, 동맥류 구조의 빈도를 감소시키고, 혈관 외과술의 필요성을 감소시킨다.
- [0488] 매트릭스 재구성에 영향을 주는BMPs 및 많은 BMP-유도된 유전자 산물이 초기 죽상경화증 병소에 과다발현되기 때문에, BMP 신호들은 플라크 형성 및 진행을 촉진시킬 수 있다 (Bostrom et al. J Clin Invest. 91: 1800-1809. 1993; Dhore et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 21: 1998-2003. 2001). 죽종성 플라크에서 BMP 신호생성 활성화는 따라서 부적응적(maladaptive) 손상-복구의 형태를 나타낼 수 있거나, 또는 염증에 기여할 수 있다. 시간의 경과에 따라 BMP 신호들은 거주(resident ) 또는 고유 혈관 세포 집단이 골아세포-유사 세포로 분화되도록 하여, 혈관의 내막 및 중간층의 석회화로 이어진다 (Hruska et al. Circ Res. 97: 105-112. 2005). 석회화 혈관 질환, 또는 죽상경화증은 혈관 팽창성의 감소와 연합되며, 그리고 심혈관 문제들과 치사율의 위험을 증가시키며, 그리고 구체적으로 근원적 죽상경화성 질환과 연합될 경우 문제가 된다 (Bostrom et al. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 10: 151-158. 2000). 죽상경화성 병소들과 석회화 병소들은 퇴행될 수 있지만, 그러나 이들의 진행에 기여하는 신호들은 중단될 수 있다(Sano et al. Circulation. 103: 2955-2960. 2001). 특정 측면들에 있어서, 화합물 13 또는 BMP 유형 I 수용체 활성화의 또다른 저해제를 이용하여 생체내에서 죽종성 플라크 및 혈관 석회화의 진행을 제한시킬 수 있다.
- [0489] M. 시험관 및 생체내에서 배아 세포와 성인 줄기세포가 포함된 선조 세포들의 증식, 이식(Engraftment) 및 분화
- [0490] BMP 신호들은 일부 경우에서 전구 세포 및 줄기 세포 집단 및 일부 경우 조직의 분화 및 재생 그리고 (다른 경우) 계통으로의 분화를 저지하는데 중요하다. (i) 생체내 또는 시험관내에서 줄기 세포 또는 다능 세포 집단이 다분화능 상태를 유지하게 하고; (ii) 생체내 또는 시험관내에서 줄기 세포 또는 다능 세포 집단을 확장시키고; (iii) 생체내 또는 시험관내에서 줄기 세포 또는 다능 세포 집단의 분화를 저지하고; (iv) 생체내 또는 시험관

내에서 줄기 세포 또는 다능 세포 집단의 분화를 단독으로 또는 다른 치료와 함께 조작 또는 지시하고; 그리고 (v) 분화된 세포 집단을 다능 집단 또는 조상(progenitor) 집단으로 탈-분화를 조절하기 위하여 본 명세서에서 설명된 화합물들을 이용할 수 있다.

[0491] 다수의 줄기 세포 및 전구 세포 계통들은 이들이 특정 조직 계통으로 확장, 분화, 특정 조직으로 유형으로 귀속 및 통합, 또는 예정된 세포 사멸을 거치는 지를 결정하기 위하여 BMP 신호를 요구한다. 빈번하게 BMP 신호들은 이들의 변화에 영향을 주는 성장 인자들 (bFGF, PDGF, VEGF, HBEGF, PIGF, 및 기타), Sonic Hedgehog (SHH), 노취(notch), 및 Wnt 신호생성 경로들에 의해 제공되는 신호들과 상호반응한다 (Okita et al. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 1:103-111, 2006). 본 명세서에서 설명된 화합물들을 이용하여 줄기 세포들 (가령, 배아 줄기 세포들) 또는 조직 전구 세포들이 치료요법적 용도를 위한 특정 계통으로의 분화를 지시할 수 있다 (Park et al. *Development* 131:2749-2762, 2004; Pashmforoush et al. *Cell* 117:373-386, 2004). 특정 세포 집단의 경우 대안으로, 본 명세서에서 설명된 BMP 저해제들은 임상적 용도에 효과적일 수 있는 충분한 수의 세포를 만들기 위하여 분화를 방지하고, 확장을 촉진시키는데 유효할 수 있다. BMP 길항제와 성장 인자 또는 신호생성 분자의 정확한 조합은 각 세포 및 조직 유형에 매우 특이적일 수 있다.

[0492] 예를 들면, 특정 배아 줄기 세포 계통은 특정 배양된 배아 줄기 세포 계통의 분화를 저지하고, 이들의 전분화능을 유지시키기 위하여 백혈병 저해 인자(LIF)와 함께 공동-배양을 요구한다 (Okita et al. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 1:103-111, 2006). 본 명세서에서 설명된 BMP 저해제는 LIF 없이 전분화능을 유지시키는데 이용될 수 있다. 기타 ES 세포 계통은 전분화능을 유지시키기 위하여 특이적 피더(feeder) 세포 층과 함께 공동배양을 요구한다. 피더(feeder) 세포 층, 또는 이의 DNA 또는 단백질 성분들의 오염 문제가 인간 치료용 세포의 사용을 까다롭게 할 수 있거나 또는 사용이 저지될 경우, 본 명세서에서 설명된 BMP 저해제는 단독으로 또는 다른 물질들과 조합이 전분화능 유지에 유효할 수 있다.

[0493] 또다른 실시예에서, 일부 환경에서 배양에서 LIF의 중단 직전에 BMP 신호들을 단백질 이틀 테면 노킨으로 길항시키면 심근세포 계통으로의 분화가 유도된다 (Yuasa et al. *Nat. Biotechnol.* 23:607-611, 2005). 본 명세서에서 설명된 약리학적 BMP 길항제의 사용으로 더 강력한 효과는 아니지만, 유사한 효과를 얻을 수 있다. 이러한 분화된 세포들은 병에 걸린 심근에 치료요법적으로 도입될 수 있다. 대안으로, 이러한 치료는 병에 걸린 심근으로 이미 회귀한 이식된 전구 세포들에게 실질적으로 더욱 효과적일 수 있다. BMP의 단백질 길항제, 이틀 테면 노킨을 이용한 전신 치료법은 엄청나게 비용이 들고, 복잡한 투여를 수반할 것이다. 본 명세서에서 설명된 BMP 길항제를 전신 또는 국소적으로 운반으로 이러한 전구 세포를 실제 기능을 하는 심근 세포로의 분화로 편향시킬 수 있다.

[0494] N. 다양한 정도의 선택성을 가진 화합물들의 적용: BMP 신호생성 Via 특정 BMP 유형 I 수용체들을 저해하는 화합물들, 또는 TGF-β, 액티빈, AMP 키나제, 또는 VEGF 수용체들을 통하여 신호생성에 또한 영향을 주는 화합물들

[0495] ALK-특이적 길항제들--도르소모르핀(Dorsomorphin)은 BMP 유형 I 수용체들, ALK2, ALK3,와 ALK6의 활성을 저해한다. 도르소모르핀은 ALK6를 저해하는 것보다 더 큰 수준으로 ALK2와 ALK3를 저해한다 (Yu et al. *Nat. Chem. Biol.* 4:33-41, 2008). 본 명세서에서 설명된 몇 가지 화합물들은 특정 BMP 유형 I 수용체들에 대해 상대적으로 더 큰 선택성을 가질 것이다. 특정 질환의 병인은 한 가지 특정 수용체의 기능이상 신호생성이 원인일 수 있다. 예를 들면, 진행성 골화성 섬유이형성증은 비정상적 (구조적으로 활성화) ALK2 기능에 의해 야기되는 질환이다(Yu et al. *Nat. Chem. Biol.* 4:33-41, 2008). 이러한 경우들에 있어서, BMP 유형 I 수용체들의 하위집단의 기능을 특이적으로 길항하는 본 명세서에서 설명된 것과 같은 화합물들은 감소된 독성 또는 부작용, 또는 더 큰 효과 또는 이들 모두의 장점을 가질 수 있다.

[0496] 본 명세서에서 설명된 것과 같은 일부 화합물들은 TGF-β, 액티빈, AMP 키나제, 그리고 VEGF 수용체 신호생성과 비교하여 BMP에 대해 더 높은 수준의 선택성을 보유할 수 있다. 기타 화합물들은 특이성이 덜 할 수 있으며, BMP 신호생성에 추가하여 다른 경로들을 표적으로 할 수도 있다. 종양의 치료에 있어서, 예를 들면, BMP 신호생성 뿐만 아니라 상기 경로중 하나 또는 그 이상을 저해하는 물질은 특이적 환자의 종양의 분자 표현형이 다중 경로의 조절이상으로 나타날 경우 유익한 효과(가령, 종양 크기 감소)를 가질 수 있다.

[0497] 0. 인간이 아닌 다른 종들에서 화합물들의 적용

[0498] 본 명세서에서 설명된 화합물들은 당업자에 의해 적합한 것으로 판단된 투여량 및 투여 섭생을 이용하여 개체들 (가령, 인간, 가정용 애완동물, 가축, 또는 다른 동물들)을 치료하는데 이용될 수 있고, 투여량 및 투여 섭생의

매개 변수들은 예를 들면, 치료되는 장애의 유형 및 정도, 상기 개체의 전반적인 건강 상태, 화합물의 치료 지수 및 투여 경로등에 따라 가변적일 수 있다. 표준 임상 시험을 이용하여 본 발명의 임의의 특정 약학 조성물에 대한 투여분량 및 투약 빈도를 최적화할 수 있다. 이용될 수 있는 예시적인 투여 경로는 경구, 비경구, 정맥내, 동맥내, 피하, 근육내, 국소, 두개내, 안와내(intraorbital), 눈에, 심실내, 관절내, 척수내, 낭내(intracisternal), 복막내, 비강내, 에어로졸, 또는 좌약에 의한 투여가 포함된다. 본 발명에 이용될 수 있는 제제를 만드는 방법들은 당분야에 잘 알려져 있고, 예를 들면, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th edition, Ed., A. R. Gennaro), Lippincott Williams & Wilkins, 2000에서 찾아볼 수 있다.

[0499] P. 곤충에서 BMP 신호생성의 저해

[0500] 본 명세서에서 설명된 것과 같은 일부 화합물들은 척삭동물(chordates)과 비교하여 절지동물의 BMP 수용체들에 대하여 선택성 및 활성을 가진다. 절지동물 애벌레 또는 알에서 BMP 신호생성 저해는 심각한 발달성 비정상을 야기할 것이며, 아마도 이 경로가 저해될 때 제브라피쉬 및 도롱뇽에서 관찰되는 등쪽화(dorsalization)를 통하여 재생되는 이들의 능력을 절충시킬 것이다. 본 명세서에서 설명된 BMP 길항제들이 인간의 것과 비교하여 절지동물 BMP 수용체들에 대해 매우 강력한 선택성을 보유한다면, 현재 전략보다 명백하게 독성이 적거나 또는 더 환경친화적인 살충제 또는 페스트 조절 물질로 이용될 수 있다.

[0501] Q. 본 발명의 추가 구체예들

[0502] 상기에서 설명된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 다양한 다른 치료 방법에 이용될 수 있다. 예를 들면, 심근 허혈성 손상을 감소시키는 방법들(Pachori AK. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2010, 48:1255-65); 미숙아 망막증, 당뇨병성 망막증, 및 습성 황반 변성을 치료하는 방법들 (Zhu D, Deng X, Xu J, Hinton DR. Aging 2009; 1:740-745; Zhu D, Wu J, Spee C, Ryan SJ, Hinton Dr, Journal of Biological Chemistry 2009; 284:9529-9539); 대동맥 판막 석회화 (고유 및 보철 모두)를 치료하는 방법들 (Ankeny RF, Thouranin VH, Weiss D, Vega JD, Taylor WR, Nerem RM, Jo H. PLoS ONE 2011; 6:e20969); 혈관 석회화를 치료하는 방법들 (Shao J-S, et al. Ann N.Y. Acad. Sciences 2007, 1117:40-50; Mohler ER, et al. Circulation 2001, 103:1522-1528); 당뇨병 신장병 및 신장 섬유증을 치료하는 방법들 (Kishi S et al. Journal of Biological Chemistry 2011; 286:32162-69; Patel SR and Dressler GR. Trends in Molecular Medicine 2005:11:512); 유전성 강직성 하반신마비를 치료하는 방법들 (Tsang HTH et al, Human Molecular Genetics 2009:18:3805-3821; Blackstone C, O'Kane CJ, Reid E. Nature Neuroscience 2011; 12:31); 듀켄씨근이영양증에서 빈영양성 표현형을 치료하는 방법들 (Shi S, et al. Neurobiology of Disease 2011, 41:353-360; Shi S, et al. Cell Mol Life Sci. 2013, 70:407-23); 염증 장 질환을 치료하는 방법들(Wang, L, Trebicka, E, Fu, Y, Ellenbogen, S, Hong, CC, Babitt, JL, Lin, HY, Cherayil, BJ. The bone morphogenetic protein-hepcidin axis as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2012; 18:112-119. PMID:21351217); 아동 백혈병을 치료하는 방법들 (Crispino JD and Le Beau MM. Cancer Cell 2012; 22:567; Gruber TA, et al. Cancer Cell 2012; 22:683-697); 림프성 및 원발성종양 성장을 표적으로 하는 암 전이를 치료하는 방법들(Farnsworth RH, et al. Cancer Res 2011; 71:6547-57); 그리고 간세포독성 노출, 이를 테면 아세트아미노펜 과도복용이 포함된 급성 손상 후 간 재생 및 치유를 촉진시키는 방법들 (Do N, et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2012; 303:G1220-7)에 본 발명의 화합물들은 이용될 수 있다.

[0503] 2. 공동-투여 방법들

[0504] 상기 공개된 화합물들은 화학식 I 의 화합물들 또는 다른 약물들이 유용성을 가지는 전술한 질환, 장애 및 상태의 치료, 방지, 조절, 개선 또는 위험의 감소에 있어서 단독으로 또는 하나 또는 그 이상의 약물들과 조합되어 이용될 수 있으며, 여기에서 함께하는 약물의 조합은 약물 단독보다 더 안전하거나 더 효과적이다. 다른 약물들은 이들의 흔히 이용되는 경로 및 양으로 공개된 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 또는 그 이상의 다른 약물들과 동시에 이용될 때, 이러한 약물과 화합물이 포함된 단위 투약형내 약학 조성물이 바람직하다. 그러나, 복합 요법은 중첩 일정에서 또한 투여될 수 있다. 하나 또는 그 이상의 활성 성분들과 공개된 화합물의 복합은 단일 물질보다는 더 효과적이라고 또한 판단된다.

[0505] 특정 경우들에 있어서 본 명세서에서 설명된 BMP 길항제들은 다른 현재 또는 미래의 약물 요법과 복합되어 이용될 수 있는데, 그 이유는 BMP 신호생성과 기능적으로 상호작용하는 별도의 경로들, 또는 BMP 경로 자체에 작용하는 치료와 복합되면 공조효과가 있거나 또는 더 효과적이기 때문이다. 복합 요법의 일부 실시예들은 다음을 포함할 수 있다.

[0506] 에리트로포에틴 (Epoegen)과 본 명세서에서 설명된 BMP 길항제들의 공동투여는 상기에서 설명된 염증 빈혈증, 구체적으로 이를 테면 만성 염증과 에리트로포에틴 부족이 모두 빈혈증을 촉진시키는 말기 단계 신장 질환의 특정 유형에서 특히 효과적일 수 있다.

[0507] 티로신 키나제 수용체 저해제들, 이를 테면 SU-5416과 본 명세서에서 설명된 BMP 길항제들은 종양에 대하여 항-맥관형성 요법에서 맥관형성을 저해하는데 공조적 효과를 가질 수 있다. BMP 신호들 (BMP-4)은 줄기 세포 또는 전구 세포들이 조혈/내피 공통적인 조상이 되는데 중요하며, 그리고 맥관형성에 필수적인 성숙한 내피 세포의 증식, 생존, 이동을 촉진시킬 수 있다 (Park et al. Development 131:2749-2762, 2004). 따라서 본 명세서에서 설명된 것과 같은 화합물들을 이용한 BMP 신호의 길항작용은 내피 전구 세포 및 세포의 수준에서 맥관형성을 추가 저해할 수 있다. 유사하게, 본 명세서에서 설명된 BMP 길항제들과 다른 티로신 키나제 수용체 저해제들 이를 테면 이마티니브 (Gleevec)의 공동-치료를 이용하여 혈관 재구성 및 특정 종양의 맥관형성을 저해시킬 수 있다.

[0508] sonic hedgehog 항진제와 본 명세서에서 설명된 BMP 길항제들의 복합은 털 성장을 촉진시키는데 특히 유용할 수 있는데, 그 이유는 SHH 활성화는 모낭이 텔로겐(휴가지) 단계에서 벗어나도록 전이를 촉진시키는 것으로 알려져 있으며 (Paladini et al. J. Invest. Dermatol. 125:638-646, 2005), 한편 BMP 경로를 저해하면 텔로겐 단계를 단축시킨다 (Plikus et al. Nature 451:340-344, 2008). 이 둘 모두의 사용으로 아나겐 또는 성장 단계에 있는 시간을 상대적으로 늘릴 수 있을 것으로 예상된다.

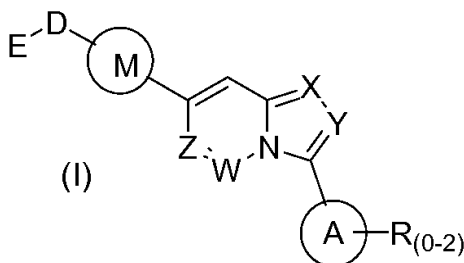
[0509] Notch 조절물질(가령, 감마-세크레타제 저해제들)과 본 명세서에서 설명된 BMP 길항제들의 복합 사용은 혈관 재구성 또는 뼈 분화를 저해시키도록 기획된 용도에서 이들 물질중 하나만을 사용하는 것보다 더 효과적일 수 있는데, 그 이유는 세포 분화와 혈관 세포 이동에 이들 두 경로 모두가 공조적으로 영향을 준다는 증거들이 많이 제시되기 때문이다 (Kluppel et al. Bioessays 27:115-118, 2005). 이들 치료법은 하나 또는 두 경로 모두 혼란이 야기된 종양의 치료에 공조적 효과가 있을 수 있다 (Katoh, Stem Cell Rev. 3:30-38, 2007).

[0510] Indian Hedgehog (IHH) 길항제 및 본 명세서에서 설명된 BMP 길항제의 복합 사용은 병리적 뼈 형성을 저해시킬 수 있다. IHH는 뼈 전구세포들이 연골세포 또는 연골 형성 세포로 진행되는 것을 담당한다. 연골내 뼈 형성은 연골형성 (BMP 신호들 및 IHH 신호들에 의해 촉진됨)과 이의 후속으로 BMP 신호들에 의해 시작되는 미네랄화 프로그램에 의한 석회화의 공조적 활성화와 관련된다(Seki et al. J. Biol. Chem. 279:18544-18549, 2004; Minina et al. Development 128:4523-4534, 2001). IHH 길항제와 본 명세서에서 설명된 BMP 길항제의 공동 투여는 BMP 신호생성의 과다 활성화로 인한 병리적 뼈 성장의 저해에 있어서 (이를 테면 FOP에서), 또는 상기에서 설명된 염증 또는 외상 장애의 병리적 뼈 형성의 성장 저해에 더 효과적일 수 있다.

[0511] 교모세포종의 치료에 Smo 길항작용과 BMP 길항작용 모두의 효과에 대한 상당한 실험적 증거들이 존재한다. 교모세포종을 치료하기 위하여 본 명세서에서 설명된 화합물들은 Smo 길항제들과 복합 이용될 수 있다.

[0512] E. 약물의 제조

[0513] 한 측면에 있어서, 본 발명은 BMP 신호생성의 조절이 필요한 개체에서 이를 조절하기 위한 약물의 제조 방법에 관계하는데, 이 약물은 다음의 화학식 (I)의 화합물과 약학 운반체의 복합을 포함한다:



[0514] .  
[0515] 여기에서:

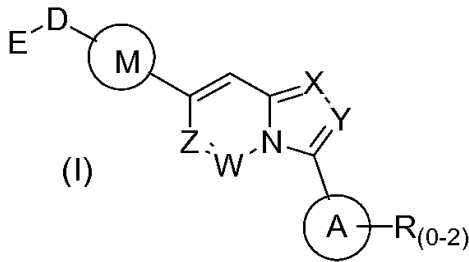
[0516] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;

[0517] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;

- [0518] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;
- [0519] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;
- [0520] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;
- [0521] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;
- [0522] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고
- [0523] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 그리고 더욱더, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S를 포함하는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.

[0524] F. 화합물의 용도

[0525] 한 측면에 있어서, 본 발명은 BMP 신호생성의 조절이 필요한 개체에서 이를 조절하기 위한 화합물들의 용도에 관계되며, 여기에서 상기 화합물은 다음의 화학식 (I)로 나타내는 구조를 가진다:



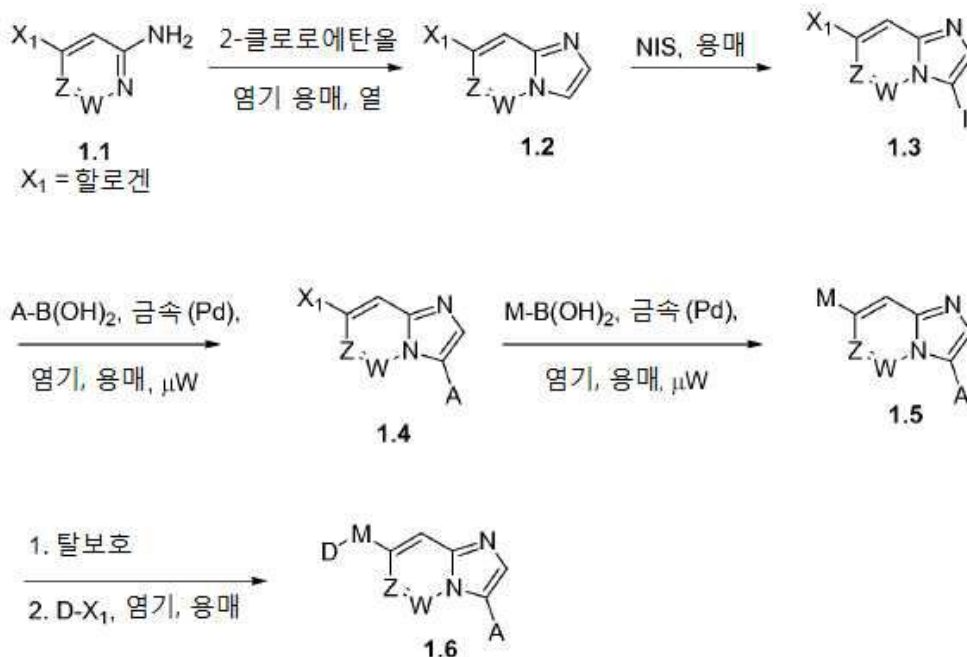
- [0526]
- [0527] 여기에서:
- [0528] W, X, Y, 및 Z는 독립적으로 N 또는 CH이며;
- [0529] A는 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;
- [0530] R은 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, COR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;
- [0531] M은 치환되거나 또는 치환되지 않으며, 그리고 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택되며;
- [0532] D는 결합(bond), O, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 NH 또는 NR<sub>1</sub> 또는 NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 또는 S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>에서 선택되며;
- [0533] E는 H, CF<sub>3</sub>, 할로젠, CN, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬에서 선택되며;
- [0534] R<sub>1</sub>은 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며; 그리고
- [0535] R<sub>2</sub>는 H, 알킬, 아릴, 헤테아릴, COR<sub>1</sub>에서 선택되며, 그리고 더욱이, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬 또는 O, N 또는 S가 포함된 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로헤테로알킬을 형성할 수 있거나; 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 또는 이의 약학적으로 수용가능한 유도체를 형성할 수 있다.
- [0536] 치료요법적 방법에서 환자에게 투여되는 것에 추가적으로, 본 명세서에서 설명된 것과 같은 화합물들은 환자(상기 참조)에게 이식되는 세포 및 조직 뿐만 아니라 구조적 재료들의 생체외 처리에 또한 이용될 수 있다. 예를 들면, 상기 화합물들은 예를 들면, 이식에 이용될 수 있는 체외이식편 조직의 처리에 이용될 수 있다.

[0537] G. 실험

[0538] 다음의 실시예들은 본 발명에서 청구하는 상기 화합물들, 조성물들, 물건들, 장치들 및/또는 방법들이 어떻게 만들어지고, 평가되는지에 대한 완벽한 공개 및 설명을 당업계 숙련자들에게 제시하기 위하여 제공되는 것으로, 이들은 본 발명의 순수한 예시일 뿐이며, 본 발명자들이 본 발명으로 간주하는 범위를 제한하려는 의도는 아니다. 수치(가령, 양, 온도 등)에 있어서 정확성을 보장하기 위한 노력이 있음에도 불구하고, 일부 오류 및 편차들에 있어서는 해명된다. 다른 언급이 없는 한, 비율은 중량비이며, 온도는 °C 또는 실온이며, 압력은 대기압 또는 그 주변값이다.

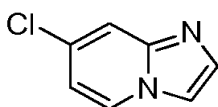
[0539] **개론** 모든 NMR 스펙트럼은 400 MHz AMX Bruker NMR 분광계에서 기록된다. <sup>1</sup>H 화학변위는 내부 표준으로써 중수소화된 용매로 ppm 다운필드에서의 δ 값으로 기록된다. 데이터는 다음과 같이 보고된다: 화학변위, 다원성 (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, br = broad, m = multiplet), 통합, 커플링 상수 (Hz). 낮은 해리 질량 스펙트럼은 전자분무 이온화와 함께 Agilent 1200 series 6130 질량 분광계에서 얻었다. 고 해리 질량 스펙트럼은 전자분무 이온화와 함께 Waters Q-TOF API-US plus Acquity 시스템에서 기록되었다. 분석학적 박층 크로마토그래피는 EM 시약 0.25 mm 실리카 겔 60-F 플레이트에서 실시되었다. 분석학적 HPLC는 215 nm 및 254 nm에서 UV 탐지 및 ELSD 탐지와 함께 Agilent 1200 series에서 실행되었다. LC/MS: (Phenomenex-C18, 2.1 X 30 mm, 1 min 그라디언트, 7%[0.1%TFA/CH<sub>3</sub>CN]:93%[0.1%TFA/H<sub>2</sub>O] to 95%[0.1%TFA/CH<sub>3</sub>CN]. 예비 정제는 질량 탐지에 의해 촉발된 수집과 함께 custom HP1100 정제 시스템 (reference 16)에서 실시되었다. 추출, 세척 및 크로마토그래피용 용매는 HPLC 등급이었다. 모든 시약은 Aldrich Chemical Co.에서 구입한 것이며, 추가 정제없이 이용되었다.

[0540] 일반적인 과정 I



[0541]

[0542] 7-클로로이미다조[1,2-a]피리딘.



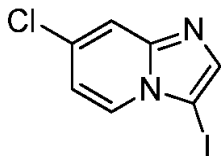
[0543]

[0544] 4-클로로피리딘-2-아민 (1.0 g, 7.78 mmol, 1.0 eq) 및 NaHCO<sub>3</sub> (1.31 g, 15.56 mmol, 2.0 eq)의 EtOH (18 mL) 혼합물에 클로로아세트알데히드, 50% wt/물, (1.48 mL, 11.67 mmol, 1.5 eq)이 첨가되었다. 상기 반응혼합물은 재환류되도록 가열되었다. 10 h 후, 상기 용매는 감압하에서 제거되었고, 잔기는 EtOAc: H<sub>2</sub>O (1:1, 100 mL)

사이에서 분할되었다. 상기 유기 층은 염수 (50 mL)로 세척되고, 건조되고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과되었고, 그리고 농축되었다. 상기 물질은 추가 정제없이 취하였다.

[0545] LCMS: R<sub>T</sub> = 0.123 min, >98% @ 215 및 254 nM, m/z = 153.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0546] 7-클로로-3-요오드이미다조[1,2-a]피리딘.

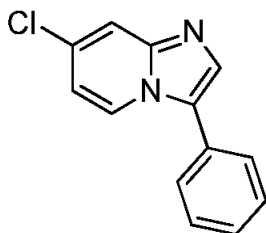


[0547]

[0548] 7-클로로이미다조[1,2-a]피리딘 (7.78 mmol, 1.0 eq)/DMF (12 mL)용액에 실온에서 N-요오드숙시니미드 (1.84 g, 8.17 mmol, 1.05 eq)가 추가되었다. 16 h 후, 갈색 슬러리는 H<sub>2</sub>O (100 mL) 및 염수 (15 mL)로 희석되었다. 상기 혼합물은 EtOAc (100 mL)에 의해 추출되었다. 상기 수성 층은 EtOAc (100 mL)을 이용하여 재-추출되었으며, 수집된 유기 층들은 H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL), 10% 나트륨 티오술페이트 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척되었고, 건조되었다 (MgSO<sub>4</sub>). 여과 후, 상기 용액은 농축되었다. 잔기는 디에틸 에테르 (15 mL)로 저장되었고(triturate) 그리고 여과되어 회백색 고체가 수득되었다 (1.58 g, 2단계에 걸쳐 73% 수율).

[0549] LCMS: R<sub>T</sub> = 0.265 min, >98% @ 215 및 254 nM, m/z = 279.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0550] 7-클로로-3-페닐이미다조[1,2-a]피리딘.

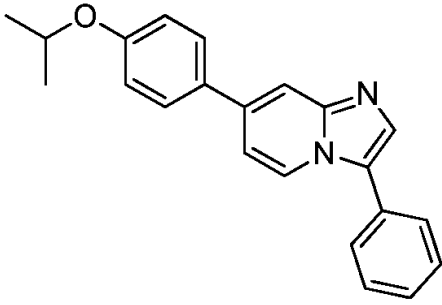


[0551]

[0552] μ 웨이브(wave) 바이알안에 7-클로로-3-요오드이미다조[1,2-a]피리딘 (0.39 g, 1.38 mmol, 1.0 eq), 페닐 붕소 산 (0.18 g, 1.45 mmol, 1.05eq), 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (50.5 mg, 0.07 mmol, 0.05 eq)가 첨가되었다. 상기 고체 혼합물은 진공하에서 배출되었고(evacuated) 아르곤 (3x)으로 정화되었다. 상기 혼합물에 1,4-디옥산 (6 mL)이 추가되었고, 이어서 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.59 g, 2.76 mmol, 2.0 eq)/H<sub>2</sub>O (2.5 mL) 용액이 추가되었다. 상기 반응물은 마이크로오븐 조사하에 30분간 120 °C로 가열되었다. 상기 반응물은 EtOAc: H<sub>2</sub>O (1:1, 120 mL)에 추가되었다. 상기 유기 층들은 분리되었고, H<sub>2</sub>O (2 x 25 mL), 염수 (25 mL)로 세척되었고, 건조되었고(MgSO<sub>4</sub>), 여과되었고, 그리고 농축되었다. 상기 물질은 역-상 HPLC (15-40% 아세토니트릴: H<sub>2</sub>O w/ 0.1% TFA)에 의해 정제되어 7-클로로-3-페닐이미다조[1,2-a]피리딘 (0.30 g, 96% 수율)이 제공되었다.

[0553] LCMS: R<sub>T</sub> = 0.458 min, >98% @ 215 및 254 nM, m/z = 229.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0554] 7-(4-이소프로폭시페닐)-3-페닐이미다조[1,2-a]피리딘.

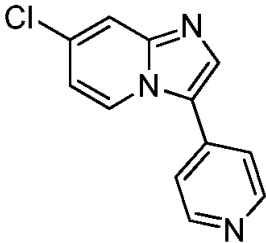


[0555]

[0556]  $\mu$  웨이브(wave) 바이알안에 7-클로로-3-페닐이미다조[1,2-a]피리딘 (5) (25.0 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq), 붕소산 6 (22.0 mg, 0.121 mmol, 1.1 eq), 그리고 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4.0 mg, 0.006 mmol, 0.05 eq)가 첨가되었다. 상기 고체 혼합물은 진공하에서 배출되었고(evacuated) 아르곤 (3x)으로 정화되었다. 상기 혼합물에 1,4-디옥산 (2 mL)이 추가되었고, 이어서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30.0 mg, 0.22 mmol, 2.0 eq)/H<sub>2</sub>O (1.0 mL) 용액이 추가되었다. 상기 반응물은 마이크로오븐 조사하에 30분간 150 °C로 가열되었다. 상기 반응물은 EtOAc: H<sub>2</sub>O (1:1, 20 mL)에 추가되었다. 상기 유기 층들은 분리되었고, H<sub>2</sub>O (5 mL), 염수 (5 mL), 건조되었고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과되었고 그리고 농축되었다. 상기 물질은 역-상 HPLC (30-65% 아세토니트릴: H<sub>2</sub>O w/ 0.1% TFA)에 의해 정제되어, 7-(4-이소프로폭시페닐)-3-페닐이미다조[1,2-a]피리딘 (5.30 mg, 15% 수율)이 제공되었다.

[0557] LCMS: R<sub>T</sub> = 0.714 min, >98% @ 215 및 254 nM, m/z = 329.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0558] 7-클로로-3-(피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘.

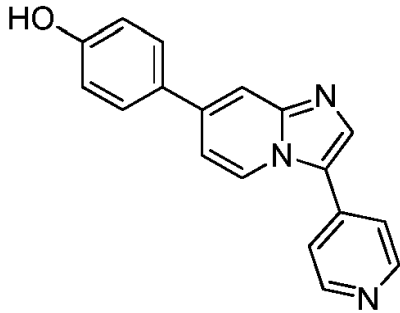


[0559]

[0560]  $\mu$  웨이브(wave) 바이알안에 7-클로로-3-요오드이미다조[1,2-a]피리딘 (3) (0.31 g, 1.13 mmol, 1.0 eq), 4-피리딜 붕소산 (0.15 g, 1.24 mmol, 1.1eq), 그리고 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (41.0 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq)가 첨가되었다. 상기 고체 혼합물은 진공하에서 배출되었고(evacuated) 아르곤 (3x)으로 정화되었다. 상기 혼합물에 1,4-디옥산 (5 mL)이 추가되었고, 이어서 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.48 g, 2.26 mmol, 2.0 eq)/H<sub>2</sub>O (2.0 mL) 용액이 추가되었다. 상기 반응물은 마이크로오븐 조사하에 30분간 120 °C로 가열되었다. 상기 반응물은 EtOAc: H<sub>2</sub>O (1:1, 120 mL)에 추가되었다. 상기 유기 층들은 분리되었고, H<sub>2</sub>O (2 x 25 mL), 염수 (25 mL)로 세척되었고, 건조되었고(MgSO<sub>4</sub>), 여과되었고, 그리고 농축되었다. 상기 물질은 추가 정제없이 취하였다.

[0561] LCMS: R<sub>T</sub> = 0.147 min, >98% @ 215 및 254 nM, m/z = 230.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0562] 4-(3-(피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)페놀.

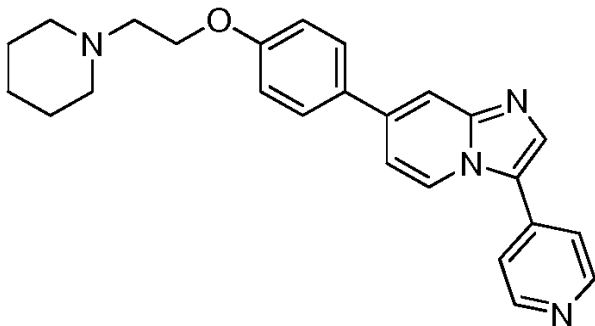


[0563]

[0564]  $\mu$  웨이브(wave) 바이알안에 7-클로로-3-(피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘 (0.28 g, 1.23 mmol, 1.0 eq), 4-히드록시페닐 붕소산 (0.19 g, 1.35 mmol, 1.1 eq), 그리고 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (45.0 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq)가 첨가되었다. 상기 고체 혼합물은 진공하에서 배출되었고(evacuated) 아르곤 (3x)으로 정화되었다. 상기 혼합물에 1,4-디옥산 (5 mL)이 추가되었고, 이어서 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.34 g, 2.46 mmol, 2.0 eq)/H<sub>2</sub>O (2.0 mL) 용액이 추가되었다. 상기 반응물은 마이크로오븐 조사하에 30분간 150 °C로 가열되었다. 상기 반응물은 EtOAc: H<sub>2</sub>O (1:1, 20 mL)에 추가되었다. 상기 유기 층들은 분리되었고, H<sub>2</sub>O (5 mL), 염수 (5 mL), 건조되었고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과되었고 그리고 농축되었다. 상기 물질은 역-상 HPLC (5-35% 아세토니트릴: H<sub>2</sub>O w/ 0.1% TFA)에 의해 정제되어 4-(3-(피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)페놀 (53.0 mg, 15% 수율)이 제공되었다.

[0565] LCMS: R<sub>T</sub> = 0.343 min, >98% @ 215 및 254 nM, m/z = 288.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0566] 7-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-3-(피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘.

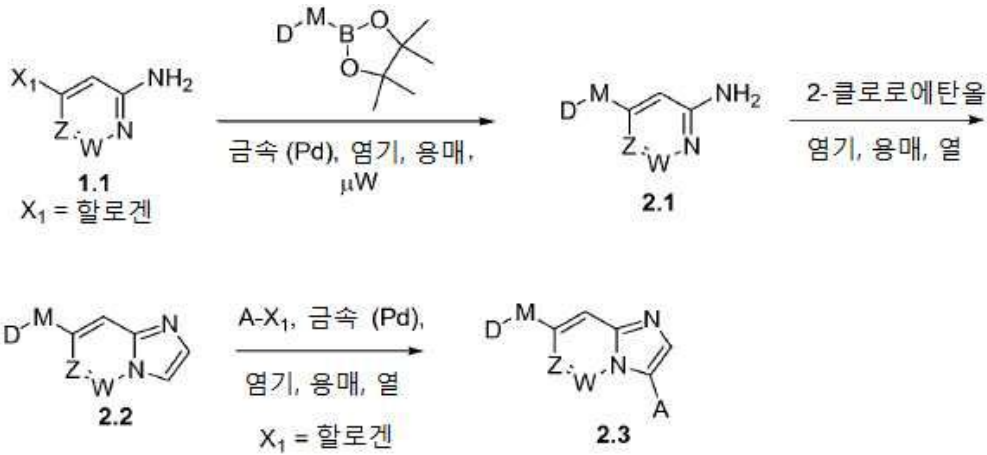


[0567]

[0568]  $\mu$  웨이브(wave) 바이알안에 4-(3-(피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)페놀 (29.5 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (134.0 mg, 0.411 mmol, 4.0 eq), KI (16.6 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq), 1-(2-클로로에틸)피페리딘 히드로클로라이드 (20.3 mg, 0.11 mmol, 1.1 eq) 및 DMF (1.5 mL)가 추가되었다. 반응물은 120 ° C에서 10분간 마이크로파 조사를 받았다. 상기 반응물은 Celite 플러그를 통하여 여과되었고, 상기 용액은 역-상 HPLC (5-35% 아세토니트릴: H<sub>2</sub>O w/ 0.1% TFA)에 의해 정제되어 7-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-3-(피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘 (15.02 mg, 38% 수율)이 제공되었다.

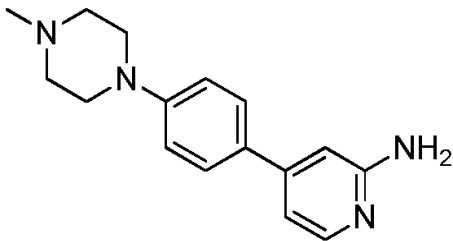
[0569] LCMS: R<sub>T</sub> = 0.404 min, >98% @ 215 및 254 nM, m/z = 399.0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0570] 일반적인 과정 II



[0571]

[0572] 4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리딘-2-아민.

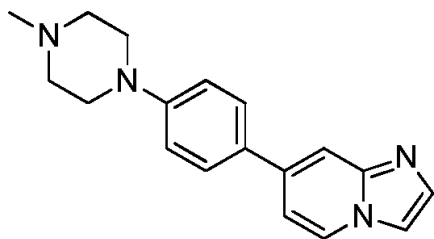


[0573]

[0574] μ 웨이브(wave) 바이알안에 4-브로모피리딘-2-아민 (0.50 g, 2.89 mmol, 1.0 eq), 붕소ic 에스테르 (0.92 g, 3.03 mmol, 1.05eq), 그리고 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (106 mg, 0.15 mmol, 0.05 eq)이 첨가되었다. 상기 고체 혼합물은 진공하에서 배출되었고(evacuated) 아르곤 (3x)으로 정화되었다. 상기 혼합물에 1,4-디옥산 (12 mL)이 추가되었고, 이어서 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.23 g, 5.78 mmol, 2.0 eq)/H<sub>2</sub>O (5.0 mL) 용액이 추가되었다. 상기 반응물은 마이크로온 조사하에 30분간 120 °C로 가열되었다. 반응물에 EtOAc (15 mL)가 추가되었고, 반응물은 여과되었다. 상기 고체는 냉각 EtOAc (2 mL)로 세척되었다. 상기 물질은 추가 정제없이 취하였다.

[0575] LCMS: R<sub>T</sub> = 0.285 min, >98% @ 215 nM 그리고 ELS, m/z = 269.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0576] 7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘.

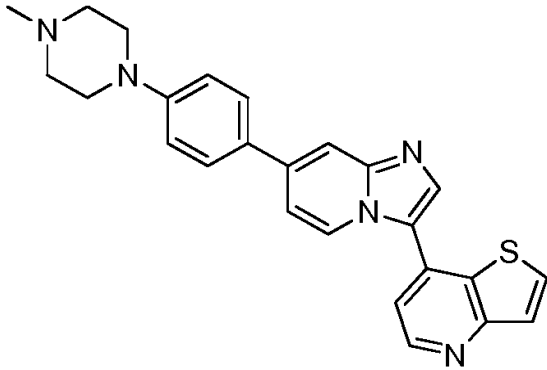


[0577]

[0578] 4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리딘-2-아민 (2.89 mmol, 1.0 eq) 및 NaHCO<sub>3</sub> (0.49 g, 5.78 mmol, 2.0 eq) 의 EtOH (30 mL) 혼합물에 클로로아세트알데히드, 50% wt/물, (0.56 mL, 4.34 mmol, 1.5 eq)이 추가되었다. 상기 반응혼합물은 재환류되도록 가열되었다. 18 h 후, 상기 용매는 감압하에서 제거되었고, 잔기는 EtOAc:H<sub>2</sub>O (1:1, 100 mL) 사이에서 분할되었다. 상기 유기 층은 염수 (50 mL)로 세척되고, 건조되고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과되었고, 그리고 농축되었다. 상기 물질은 추가 정제없이 취하였다.

[0579] LCMS:  $R_T = 0.343$  min, >90% @ 215 nM 그리고 ELSA,  $m/z = 293.1$  [M + H]<sup>+</sup>.

[0580] 7-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)티에노[3,2-b]피리딘.

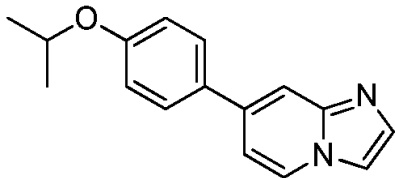


[0581]

[0582]  $\mu$  웨이브(wave) 바이알안에 7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘 (23 mg, 0.08 mmol, 1.1 eq), 7-클로로티에노[3,2-b]피리딘 (8  $\mu$ L, 0.071 mmol, 1.0 eq), KOAc (14.0 mg, 0.143 mmol, 2.0 eq) 그리고 Pd(OAc)<sub>2</sub> (~1 mg, 0.001 eq)가 추가되었고, 이어서 DMA (1.5 mL)가 첨가되었다. 상기 반응물은 마이크로오븐 조사하에 30분간 200 °C로 가열되었다. 상기 반응물에 DMSO (0.5 mL)가 첨가되고, Celite 플러그를 통하여 여과된 후, 상기 용액은 역-상 HPLC (20-55% 아세토니트릴: H<sub>2</sub>O w/ 0.1% TFA)에 의해 정제되어 7-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)티에노[3,2-b]피리딘 (14.0 mg, 47% 수율)이 제공되었다.

[0583] LCMS:  $R_T = 0.361$  min, >98% @ 215 nM 그리고 ELSA,  $m/z = 370.1$  [M + H]<sup>+</sup>.

[0584] 7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘.

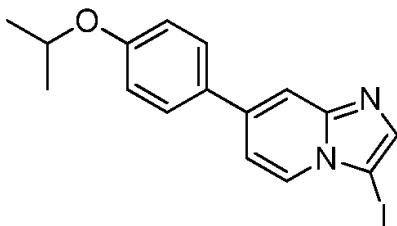


[0585]

[0586] 화합물 7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘은 7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘과 유사한 방식으로 제조되었다.

[0587] LCMS:  $R_T = 0.578$  min, >98% @ 220 및 254 nM,  $m/z = 253.1$  [M + H]<sup>+</sup>.

[0588] 3-요오드-7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘.



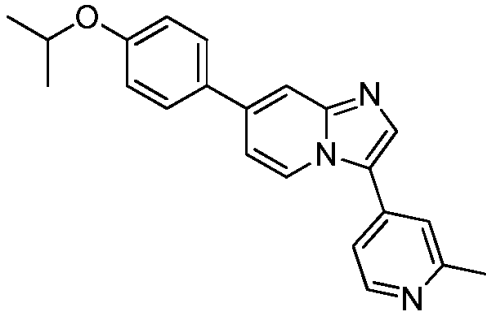
[0589]

[0590] 화합물 7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘 (2.89 mmol, 1.0 eq)/DMF (20 mL) 용액에 실온에서 N-요오드숙시니미드 (0.68 g, 3.03 mmol, 1.05 eq)가 첨가되었다. 16 h 후, 갈색 슬러리는 H<sub>2</sub>O (100 mL) 및 염수

(15 mL)로 회석되었다. 상기 혼합물은 EtOAc (100 mL)에 의해 추출되었다. 상기 수성 층은 EtOAc (100 mL)을 이용하여 재-추출되었으며, 수집된 유기 층들은 H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL), 10% 나트륨 티오술파이트 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척되었고, 건조되었다 (MgSO<sub>4</sub>). 여과 후, 상기 용액은 농축되었고, 상기 물질은 추가 정제없이 취하였다.

[0591] LCMS: R<sub>T</sub> = 0.640 min, >95% @ 220 nM 그리고 ELS, m/z = 378.9 [M + H]<sup>+</sup>.

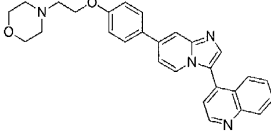
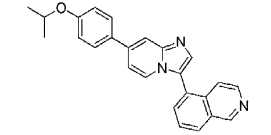
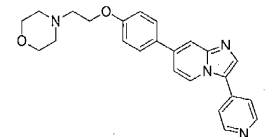
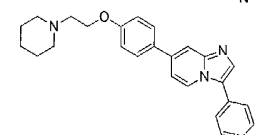
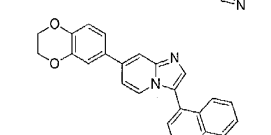
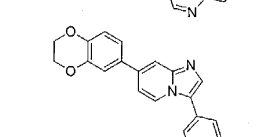
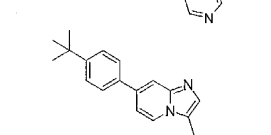
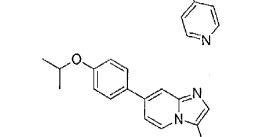
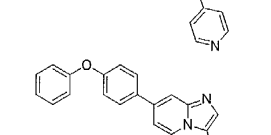
[0592] 7-(4-이소프로폭시페닐)-3-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘.



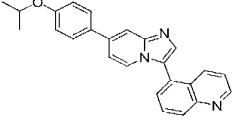
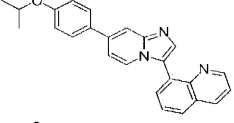
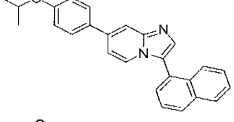
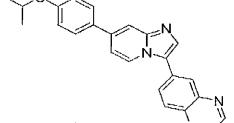
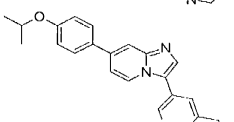
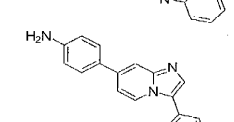
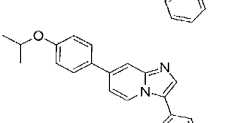
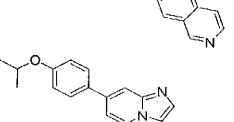
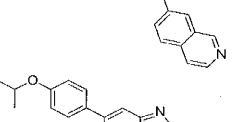
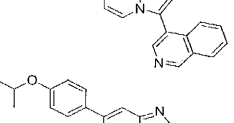
[0593]

[0594] μ 웨이브(wave) 바이알안에 3-요오드-7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘 (35 mg, 0.093 mmol, 1.0 eq), (2-메틸피리딘-4-일)붕소산 (15 mg, 0.11 mmol, 1.2eq), 그리고 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4.0 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq)가 첨가되었다. 상기 고체 혼합물은 진공하에서 배출되었고(evacuated) 아르곤 (3x)으로 정화되었다. 상기 혼합물에 1,4-디옥산 (2 mL)이 추가되었고, 이어서 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (40 mg, 0.19 mmol, 2.0 eq)/H<sub>2</sub>O (0.5 mL) 용액이 추가되었다. 상기 반응물은 마이크로오븐 조사하에 30분간 120 °C로 가열되었다. 상기 반응물은 EtOAc: H<sub>2</sub>O (1:1, 20 mL)에 추가되었다. 상기 유기 층들은 분리되었고, H<sub>2</sub>O (2 x 25 mL), 염수 (25 mL)로 세척되었고, 건조되었고(MgSO<sub>4</sub>), 여과되었고, 그리고 농축되었다. 상기 잔기는 역-상 HPLC (20-55% 아세토니트릴: H<sub>2</sub>O w/ 0.1% TFA)에 의해 정제되어 7-(4-이소프로폭시페닐)-3-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘 (4.3 mg, 14% 수율)이 제공되었다.

[0595] LCMS:  $R_T = 0.544 \text{ min}$ , >98% @ 215 nM 그리고 ELSD,  $m/z = 344.1 [M + H]^+$ .

실시예	화합물	이름	M + H
1		4-(2-(4-(3-(퀴놀린-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)페녹시)에틸)몰포린	451
2		5-(7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소퀴놀린	380
3		4-(2-(4-(3-(피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)페녹시)에틸)몰포린	401
4		7-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-3-(피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘	399
5		4-(7-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)퀴놀린	380
6		7-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-3-(피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘	330
7		7-(4-(tert-부틸)페닐)-3-(피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘	328
8		7-(4-이소프로폭시페닐)-3-(피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘	330
9		7-(4-페녹시페닐)-3-(피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘	364

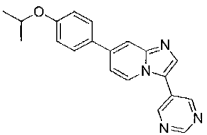
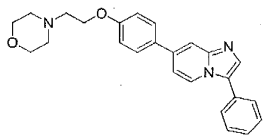
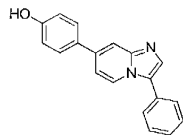
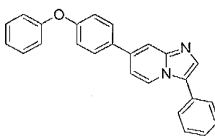
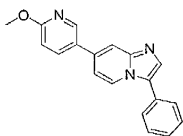
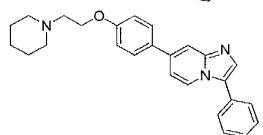
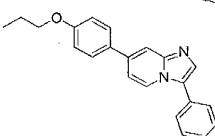
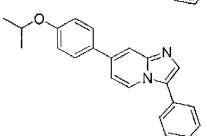
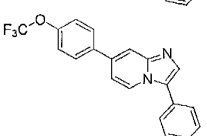
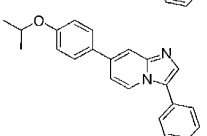
[0596]

10		5-(7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)퀴놀린	380
11		8-(7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)퀴놀린	380
12		7-(4-이소프로폭시페닐)-3-(나프탈렌-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘	379
13		6-(7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)퀴노옥살린	381
14		3-(7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)퀴놀린	380
15		4-(3-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)아닐린	286
16		6-(7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소퀴놀린	380
17		7-(7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소퀴놀린	380
18		4-(7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)이소퀴놀린	380
19		4-(7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)퀴놀린	380

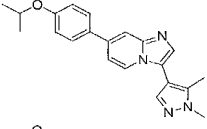
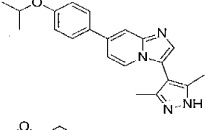
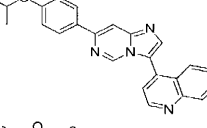
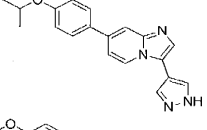
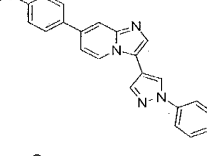
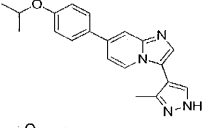
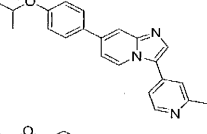
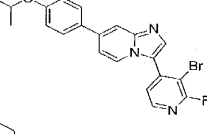
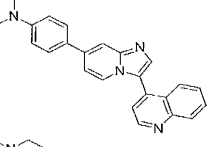
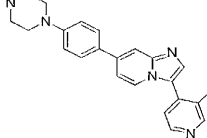
[0597]

20		N-(4-(3-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)페닐)피롤리나미드	391
21		4-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)퀴놀린	420
22		4-(7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)페놀	345
23		4-(7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N,N-디메틸아닐린	372
24		6-(7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)퀴놀린	380
25		3-(2-클로로피리딘-4-일)-7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘	364
26		3-(2-플루오르피리딘-4-일)-7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘	348
27		7-클로로-4-(7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)퀴놀린	414
28		3-(2'-클로로-[2,4'-바이피리딘]-4-일)-7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘	441

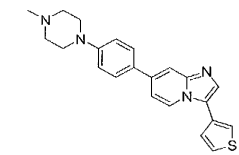
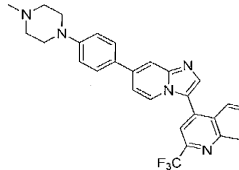
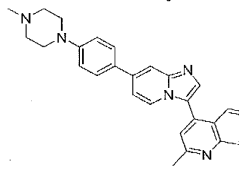
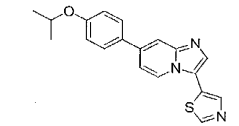
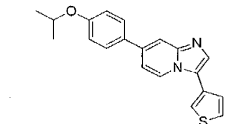
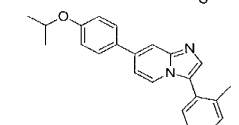
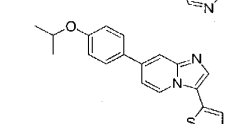
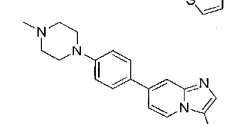
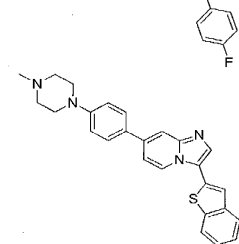
[0598]

29		7-(4-이소프로폭시페닐)-3-(피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘	331
30		4-(2-(4-(3-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)페녹시)에틸)몰포린	400
31		4-(3-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)페놀	287
32		7-(4-페녹시페닐)-3-페닐이미다조[1,2-a]피리딘	363
33		7-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-페닐이미다조[1,2-a]피리딘	302
34		3-페닐-7-(4-(2-(피페르딘-1-일)에톡시)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘	398
35		3-페닐-7-(4-프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘	329
36		7-(4-이소프로폭시페닐)-3-페닐이미다조[1,2-a]피리딘	329
37		3-페닐-7-(4-(트리플로오르메톡시)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘	355
38		7-(4-이소프로폭시페닐)-3-페닐이미다조[1,2-a]피리딘	329

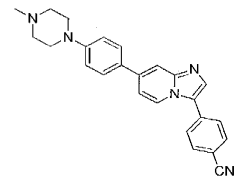
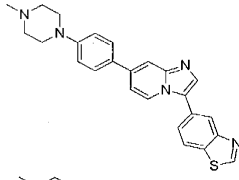
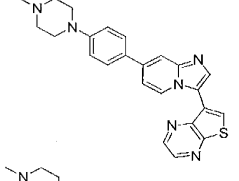
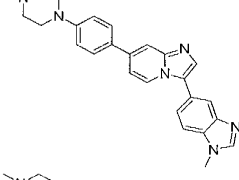
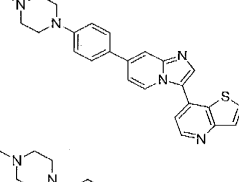
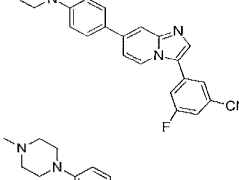
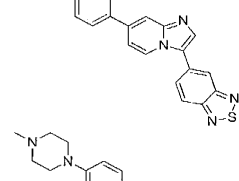
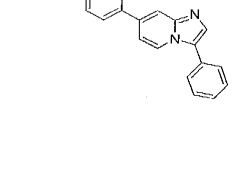
[0599]

39		3-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘	347
40		3-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘	347
41		4-(7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-c]피리미딘-3-일)퀴놀린	381
42		7-(4-이소프로폭시페닐)-3-(1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘	319
43		3-(1-(4-플루오르페닐)-1H-피라졸-4-일)-7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘	413
44		7-(4-이소프로폭시페닐)-3-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘	333
45		7-(4-이소프로폭시페닐)-3-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘	344
46		3-(3-브로모-2-플루오르피리딘-4-일)-7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘	427
47		4-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-7-(트리플루오르메틸)퀴놀린	488
48		7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-3-(3-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘	384

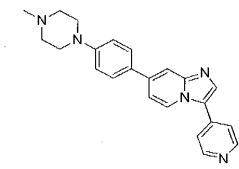
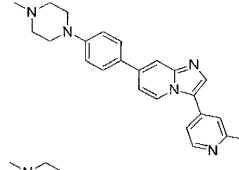
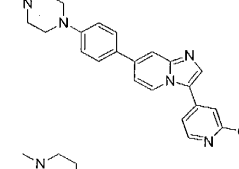
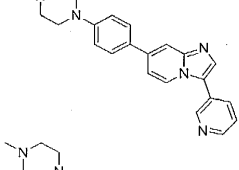
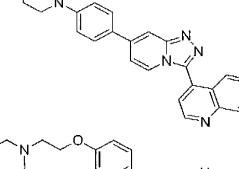
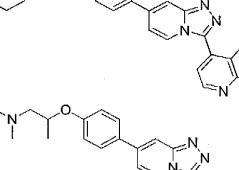
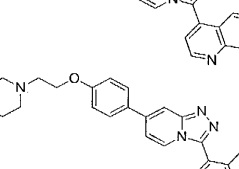
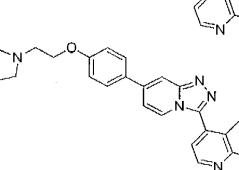

[0600]

49		7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-3-(티오펜-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘	375
50		4-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-2-(트리플루오르메틸)퀴놀린	488
51		2-메틸-4-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)퀴놀린	434
52		5-(7-(4-이소프로폭시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)티아졸	336
53		7-(4-이소프로폭시페닐)-3-(티오펜-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘	335
54		7-(4-이소프로폭시페닐)-3-(3-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘	344
55		7-(4-이소프로폭시페닐)-3-(티오펜-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘	335
56		3-(4-플루오르페닐)-7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘	387
57		3-(벤조[b]티오펜-2-일)-7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘	425

[0601]

58		4-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)벤조니트릴	394
59		5-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)벤조[d]티아졸	426
60		7-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)티에노[2,3-b]피라진	427
61		1-메틸-5-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸	423
62		7-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)티에노[3,2-b]피리딘	426
63		3-플루오르-5-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)벤조니트릴	412
64		5-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)벤조[c][1,2,5]티아디아졸	427
65		7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-3-페닐이미다조[1,2-a]피리딘	369

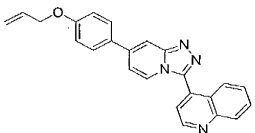
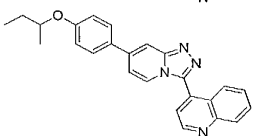
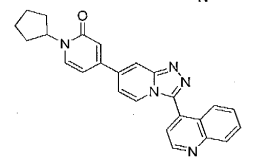
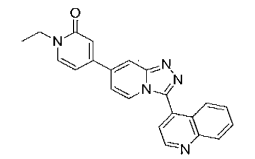
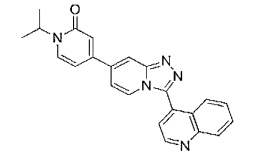
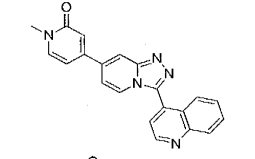
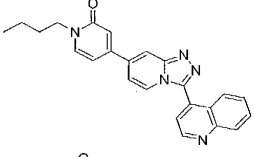
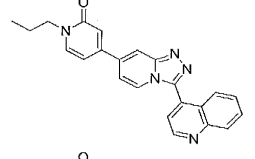
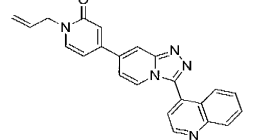
[0602]

66		7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-3-(피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘	370
67		7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-3-(2-메틸피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘	384
68		3-(2-클로로피리딘-4-일)-7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘	404
69		7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-3-(피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘	370
70		4-(7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린	421
71		4-(2-(4-(3-(퀴놀린-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)페녹시)에틸)몰포린	452
72		N,N-디메틸-2-(4-(3-(퀴놀린-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)페녹시)프로판-1-아민	424
73		4-(7-(4-(2-(피페르딘-1-일)에톡시)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린	450
74		4-(7-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린	436

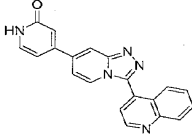
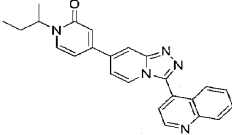
[0603]

75		N,N-디메틸-1-(4-(3-(퀴놀린-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)페녹시)프로판-2-아민	424
76		4-(3-(퀴놀린-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)페놀	339
77		4-(7-(4-메톡시페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린	353
78		4-(7-(4-프로폭시페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린	381
79		4-(3-(퀴놀린-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)페닐 아세테이트	381
80		4-(7-(4-부톡시페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린	395
81		4-(3-(퀴놀린-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)페닐 벤조에이트	443
82		4-(7-(4-(시클로펜틸옥시)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린	407
83		4-(7-(4-이소프로폭시페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린	381
84		4-(7-(4-에톡시페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린	367

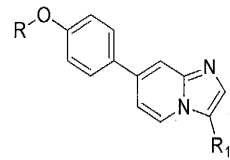
[0604]

85		4-(7-(4-(알일옥시)페닐)- [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린	379
86		4-(7-(4-(sec-부톡시)페닐)- [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)퀴놀린	395
87		1-시클로펜틸-4-(3-(퀴놀린-4-일)- [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피리딘- 2(1H)-온	408
88		1-에틸-4-(3-(퀴놀린-4-일)- [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피리딘- 2(1H)-온	368
89		1-이소프로필-4-(3-(퀴놀린-4-일)- [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피리딘- 2(1H)-온	382
90		1-메틸-4-(3-(퀴놀린-4-일)- [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피리딘- 2(1H)-온	354
91		1-부틸-4-(3-(퀴놀린-4-일)- [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피리딘- 2(1H)-온	396
92		1-프로필-4-(3-(퀴놀린-4-일)- [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피리딘- 2(1H)-온	382
93		1-알일-4-(3-(퀴놀린-4-일)- [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피리딘- 2(1H)-온	380

[0605]

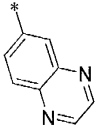
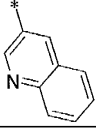
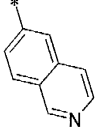
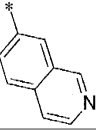
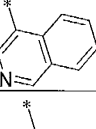
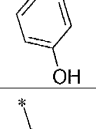
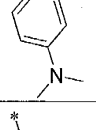

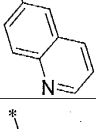
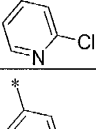
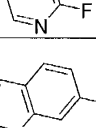

94		4-(3-(퀴놀린-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피리딘-2(1H)-온	340
95		1-(sec-부틸)-4-(3-(퀴놀린-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)피리딘-2(1H)-온	396

[0606]

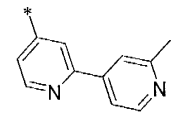
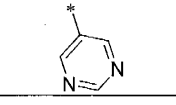
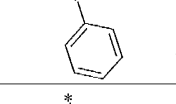
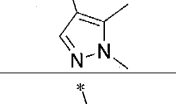
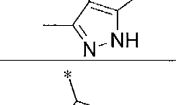
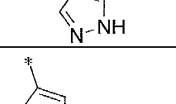
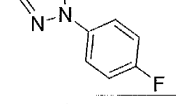
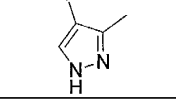
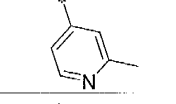
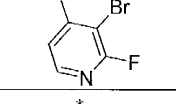
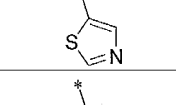
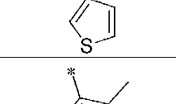
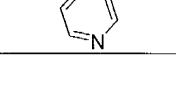


실시예	R	R <sub>1</sub>	BMP4 세포 IC <sub>50</sub> (nM)
1			62
2			
3			
4			
5			
6			6,100
7			
8			
9			
10			>10,000
11			











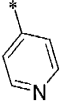



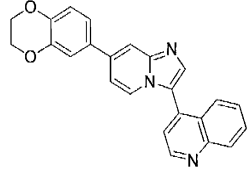
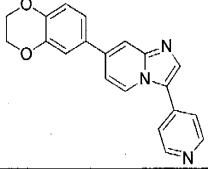
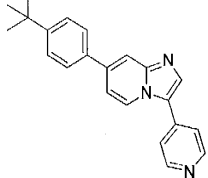
[0607]

12			비활성
13			비활성
14			비활성
15			유성
16			비활성
17			비활성
18			음성
19			음성
20			970
21			1,250
22			>10,000

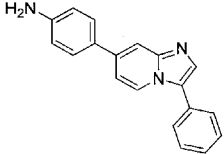
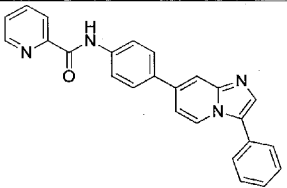
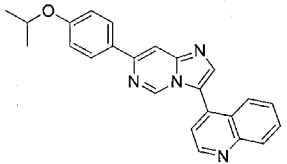
[0608]

23		음성
24		@ 1-10uM 에서 효력있음
25		@ 1-10uM 에서 효력있음
26		@ 0.5-10uM 에서 효력있음
27		음성
28		730
29		비활성
30		>10,000
31		670
32		음성
33		>10,000
34		@ 0.1-10uM 에서 효력있음
35		@1uM 에서 효력있음 그러나 @10uM 에서 감소

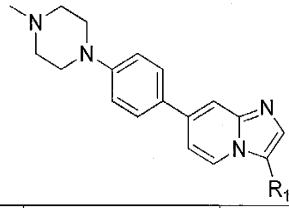
[0609]

36			@ 0.1-10uM 에서 효력있음
37			@ 1-10uM 에서 효력있음
38			@ 0.5-10uM 에서 효력있음
39			@ 0.1-10uM 에서 효력있음
40			음성
41			
42			
43	$H^*$		
			2890
			
			

[0610]

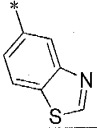
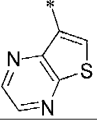
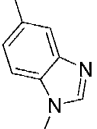
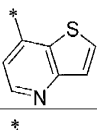
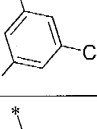
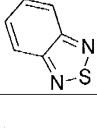
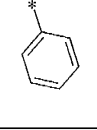
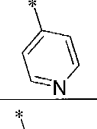
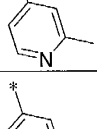
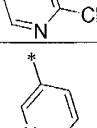

		<p>0.5 - 10 <math>\mu</math>M (5-25-2012)에서 실질적으로 유도/효력있음</p>
		<p>BMP 리포터(5-31-2012, set 9)를 실질적으로 유도/효력있음</p>
		<p>8100</p>

[0611]

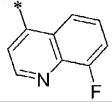
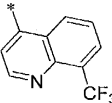
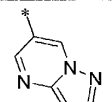
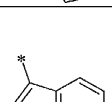
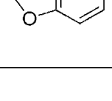
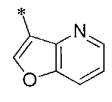
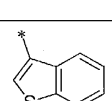
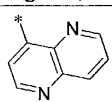
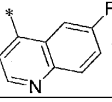


실시예	R <sub>1</sub>	BMP4 세포 IC <sub>50</sub> (nM)
44		<10
45		>10,000 (TFA)
46		5,000 (TFA)
47		5,000 (TFA)
48		10uM 에서 저해
49		4.5
50		10uM 에서 저해
51		10uM 까지 저해없음
52		부분적 저해

[0612]

53		10uM 에서 저해
54		59
55		10uM 까지 저해없음
56		11.6
57		10,000
58		10uM 까지 저해없음
59		0.1-1uM 에서 유도 @ 5uM 에서 부분적으로 저해 10uM 에서 사멸
60		100
61		40
62		58
63		10uM 에서 저해, 그러나 5uM 에서 저해안됨

[0613]

64		<10 (TFA)
65		효력있음: @5uM 에서 50% 저해, @10uM 에서 완전한 저해
66		10uM 에서 활성
67		약하게 효력있음: @5uM 에서 저해, @10uM 에서 완전히 저해 (#26, 10-24- 2012)
69		약하게 효력있음: @5uM 에서 저해, @10uM 에서 완전히 저해 (#26, 10-24- 2012)
69		1280 (TFA)
70		<10
71		16.6
72		10uM 에서 저해

[0614]

명부	BMP 유형 1 수용체 (nM)					
	ALK2/ ACVR1	ALK1/ ACVR1	ALK3/ BMPRI1A	ALK4/ ACVR1B	ALK5/ TGFBRI	ALK6/ BMPRI1B
1	53.1	49.6	52	31,000	23,000	151.2
5	270.0					
21	24.0	6.4	7.9	ND	3960	11
25	155.0	87	118	ND	13,600	340
26	265.0				>100,000	
30	645.1				>100,000	
42	1970.0	494	92	ND	>100,000	895
45	149.0				3490	
51	26.5					
60	1.3		40.1			
62	14.4		50.8			
66	46.0					
67	20.0					
68	33.2		40.6			

[0615]

[0616] 본 발명은 현재 일반적으로 설명되었지만, 본 발명의 측면들과 구체예들의 설명을 위한 목적으로 포함된 실시예를 참고하면 더 용이하게 이해될 것이지만, 본 발명을 이들 실시예에 국한시키는 것은 아니다.