	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0048968 (43) 공개일자 2014년04월24일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 473/34</i> (2006.01) <i>C07D 473/32</i> (2006.01) <i>A61K 31/52</i> (2006.01) <i>A61K 31/433</i> (2006.01) <i>A61P 17/00</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2014-7003521 (22) 출원일자(국제) 2012년07월13일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2014년02월11일 (86) 국제출원번호 PCT/US2012/046779 (87) 국제공개번호 WO 2013/010136 국제공개일자 2013년01월17일 (30) 우선권주장 61/507,482 2011년07월13일 미국(US)		(71) 출원인 파마시클릭스, 인코포레이티드 미국 94086 캘리포니아 서니베일 이스트 아퀴스 애브뉴995 (72) 발명자 쉐 웨이 미국 94539 캘리포니아주 프레몬트 월드 코트 1668 로우리 데이비드 제이. 미국 95129 캘리포니아주 산 호세 갈리 드라이브 7130 (뒷면에 계속) (74) 대리인 김진희, 김성기
전체 청구항 수 : 총 67 항		
(54) 발명의 명칭 브루톤형 티로신 키나제의 억제제		

(57) 요약

본 발명은 키나제 억제제 화합물, 상기 억제제의 합성 방법, 질환의 치료에서 상기 억제제의 사용 방법에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 키나제를 비롯한 단백질의 적절한 억제제를 측정하기 위한 방법, 분석 및 시스템에 관한 것이다.

(72) 발명자

모디 타락 디.

미국 94086 캘리포니아주 썬니베일 라 메사 테라스
#이 995

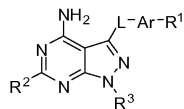
왕 룡첵

미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 윌키 웨이
4294 아파트 엘

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그:
<화학식 I>



상기 화학식에서,

L은 각각 독립적으로 CR^aR^a, O, S, NR^b, N-OR^b, C=O, C=S, C=N-R^b 또는 C=N-OR^b이고;

R^a는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b이고;

R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

R¹은 L-Ar², OR^b 또는 NR^bR^b이고;

R²는 H, OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

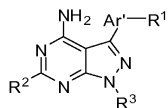
R³은 임의로 치환된 알킬, -(C=O)C₁-C₆ 알킬, -(C=O)OR^b, -(C=O)NR^bR^b, -(C=O)SR^b, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

Ar 및 Ar²는 각각 독립적으로 할로젠, OR^b, NR^bR^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C₆-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 2

하기 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그:

<화학식 II>



상기 화학식에서,

R¹은 L-Ar²이고;

L은 각각 독립적으로 CR^aR^a, O, S, NR^b, N-OR^b, C=O, C=S, C=N-R^b 또는 C=N-OR^b이고;

R²는 H, OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

R³은 임의로 치환된 알킬, -(C=O)C₁-C₆ 알킬, -(C=O)OR^b, -(C=O)NR^bR^b, -(C=O)SR^b, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

R^a는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b이고;

R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

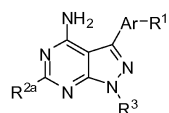
Ar'는 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸, 이미다졸, 트리아졸, 피라졸, 티오디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리미딘 및 피라진으로부터 선택되며;

Ar²는 할로젠, OR^b, NR^bR^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 3

하기 화학식 III의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그:

<화학식 III>



상기 화학식에서,

R¹은 L-Ar²이고;

L은 CR^aR^a, O, S, NR^b, N-OR^b, C=O, C=S, C=N-R^b 또는 C=N-OR^b이고;

R^a는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b이고;

R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

R^{2a}는 OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

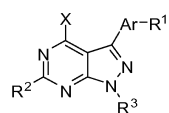
R³은 임의로 치환된 알킬, -(C=O)C₁-C₆ 알킬, -(C=O)OR^b, -(C=O)NR^bR^b, -(C=O)SR^b, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

Ar 및 Ar²는 각각 독립적으로 할로젠, OR^b, NR^bR^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 4

하기 IV의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그:

<화학식 IV>



상기 화학식에서,

X는 수소, 히드록시, 알콕시, 티올, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R¹은 L-Ar²이고;

L은 CR^aR^a, O, S, NR^b, N-OR^b, C=O, C=S, C=N-R^b 또는 C=N-OR^b이고;

R^a는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b이고;

R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

R^2 는 H, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

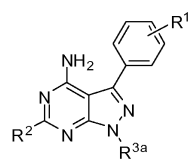
R^3 은 임의로 치환된 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

Ar 및 Ar^2 는 각각 독립적으로 할로젠, OR^b , NR^bR^b , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 5

하기 화학식 V의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그:

<화학식 V>



상기 화학식에서,

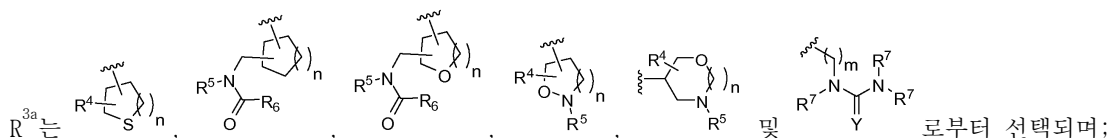
R^1 은 $L-Ar^2$ 이고;

L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, $C=O$, $C=S$, $C=N-R^b$ 또는 $C=N-OR^b$ 이고;

R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;

R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

R^2 는 H, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;



R^4 는 수소, 시아노, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시카르보닐, 치환 또는 비치환된 알콕시알킬, 치환 또는 비치환된 히드록시알킬, 치환 또는 비치환된 아미노카르보닐, 치환 또는 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환 또는 비치환된 아릴알킬 기이고;

R^5 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R^6 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 NR^5 이고;

R^7 은 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

Ar^2 는 할로젠, 히드록시, 아민 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이고;

n은 0 내지 3의 정수이고;

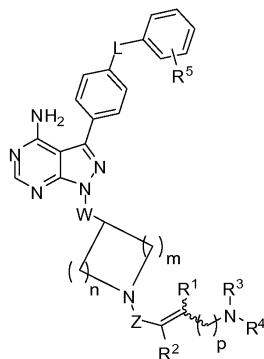
m은 0 내지 6의 정수이고;

Y는 O, S 또는 NR^b 이다.

청구항 6

하기 화학식 VI의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그:

<화학식 VI>



상기 화학식에서,

L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , N-OR^b , C=O, C=S, C=N- R^b 또는 C=N- OR^b 이고;

W는 결합 또는 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이고;

Z는 C=O, SO_2 또는 SO이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 시스 또는 트랜스 관계를 갖거나; 또는 R^1 및 R^2 는 함께 연결되어 결합을 형성하며;

n 및 p는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

m은 1 내지 3의 정수이고;

R^3 은 H, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 아릴 또는 치환 또는 비치환된 $\text{C}_5\text{-C}_{11}$ 헤테로아릴이고;

R^4 는 치환 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 아릴 또는 치환 또는 비치환된 $\text{C}_5\text{-C}_{11}$ 헤테로아릴이고;

R^5 는 H, OH, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬 또는 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 헤테로시클로알킬이고;

R^a 는 각각 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;

R^b 는 각각 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬 또는 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 헤테로시클로알킬이다.

청구항 7

제1항에 있어서, L이 CH_2 또는 C=O인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, Ar이 페닐인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R^2 가 H이고, R^3 이 임의로 치환된 시클로알킬인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 헤테로시클로알킬인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 헤테로시클로알킬이 피롤리딘 또는 피페리딘인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 피롤리딘 또는 피페리딘은 할로겐, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -SR⁸, -S(=O)R⁹, -S(=O)₂R⁹, -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -OR¹⁰, -C(=O)R⁹, -OC(=O)R⁹, -CO₂R¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰C(=O)R¹⁰, -NR¹⁰C(=O)OR¹⁰, -NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬 및 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되며; 여기서 R⁸은 H 또는 치환 또는 비치환된 알킬이고; R⁹는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 그리고 각각의 R¹⁰은 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나 또는 2개의 R¹⁰은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하는 것인 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, 피롤리딘 또는 피페리딘은 -C(=O)R⁹로 치환된 것인 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R⁹가 치환 또는 비치환된 알킬인 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 16

제2항에 있어서, Ar'가 옥사졸, 이속사졸 또는 옥사디아졸인 화합물.

청구항 17

제2항에 있어서, R²가 H인 화합물.

청구항 18

제2항에 있어서, R¹이 O-페닐인 화합물.

청구항 19

제2항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬인 화합물.

청구항 20

제3항에 있어서, R^{2a} 가 CH_3 또는 OH인 화합물.

청구항 21

제3항에 있어서, R^1 이 O-페닐인 화합물.

청구항 22

제3항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 시클로알킬인 화합물.

청구항 23

제3항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 헤테로시클로알킬인 화합물.

청구항 24

제4항에 있어서, X가 히드록시 또는 알콕시인 화합물.

청구항 25

제4항에 있어서, Ar이 페닐인 화합물.

청구항 26

제4항에 있어서, R^1 이 O-페닐인 화합물.

청구항 27

제4항에 있어서, R^2 가 H인 화합물.

청구항 28

제4항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 시클로알킬인 화합물.

청구항 29

제4항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 헤테로시클로알킬인 화합물.

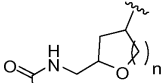
청구항 30

제5항에 있어서, R^1 이 O-페닐인 화합물.

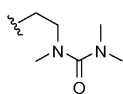
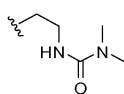
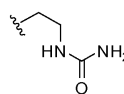
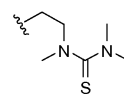
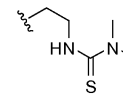
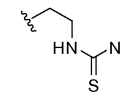
청구항 31

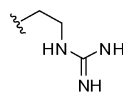
제5항에 있어서, R^2 가 H인 화합물.

청구항 32

제5항에 있어서, R^{3a} 가 인 화합물.

청구항 33

제5항에 있어서, R^{3a} 가 , , , , , 또는  인 화합물.

 인 화합물.

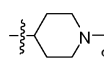
청구항 34

제5항에 있어서, R^5 가 H 또는 CH_3 인 화합물.

청구항 35

제6항에 있어서, R^4 가 C_3-C_6 시클로알킬인 화합물.

청구항 36

제6항에 있어서, R^4 가 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 옥세탄 또는 인 화합물.

청구항 37

제6항에 있어서, R^4 가 피리딘인 화합물.

청구항 38

제6항에 있어서, L이 0인 화합물.

청구항 39

제6항에 있어서, W가 결합인 화합물.

청구항 40

제6항에 있어서, R^1 이 H인 화합물.

청구항 41

제6항에 있어서, R^2 가 H인 화합물.

청구항 42

제6항에 있어서, R^1 및 R^2 는 트랜스 관계를 갖는 것인 화합물.

청구항 43

제6항에 있어서, m이 2인 화합물.

청구항 44

제6항에 있어서, n이 1 또는 2인 화합물.

청구항 45

제6항에 있어서, m이 3이고, n이 1인 화합물.

청구항 46

제6항에 있어서, p가 1인 화합물.

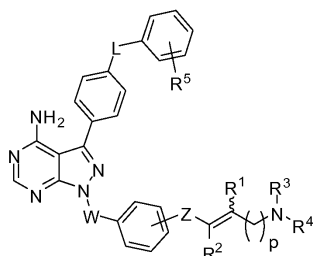
청구항 47

제6항에 있어서, R³이 H 또는 CH₃인 화합물.

청구항 48

하기 화학식 VII의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그:

<화학식 VII>



상기 화학식에서,

L은 CR^aR^a, O, S, NR^b, N-OR^b, C=O, C=S, C=N-R^b 또는 C=N-OR^b이고;

W는 결합 또는 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬이고;

Z는 NR^cC=O, SO₂ 또는 SO이고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고, 여기서 R¹ 및 R²는 시스 또는 트랜스 관계를 갖거나; 또는

R¹ 및 R²는 함께 연결되어 결합을 형성하며;

p는 0 내지 3의 정수이고;

R³은 H, 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₂ 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₁ 헤테로아릴이고;

R⁴는 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₂ 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₁ 헤테로아릴이고;

R⁵는 H, OH, OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

R^a는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b이고;

R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

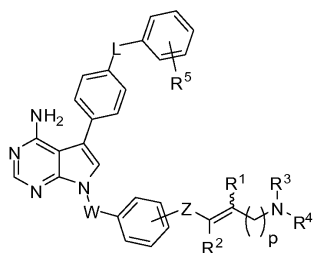
R^c는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

청구항 49

하기 화학식 VIII의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러

그:

<화학식 VIII>



상기 화학식에서,

L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, $C=N-R^b$ 또는 $C=N-OR^b$ 이고;

W는 결합 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고;

Z는 $NR^cC=O$, SO_2 또는 SO이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 시스 또는 트랜스 관계를 갖거나; 또는

R^1 및 R^2 는 함께 연결되어 결합을 형성하며;

p는 0 내지 3의 정수이고;

R^3 은 H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

R^5 는 H, OH, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;

R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

R^c 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.

청구항 50

하기 화학식 IX의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그:

<화학식 IX>



상기 화학식에서,

L은 각각 독립적으로 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, $C=N-R^b$ 또는 $C=N-OR^b$ 이고;

R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;

R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

R^1 은 $L-Ar^2$, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;

R^2 는 H, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

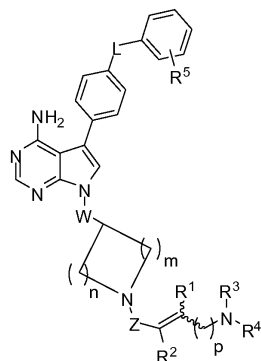
R^3 은 임의로 치환된 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

Ar 및 Ar^2 는 각각 독립적으로 할로젠, OR^b , NR^bR^b , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 C_5-C_{11} 헤테로아릴이다.

청구항 51

하기 화학식 X의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그:

<화학식 X>



상기 화학식에서,

L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, $C=N-R^b$ 또는 $C=N-OR^b$ 이고;

W는 결합 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고;

Z는 C=O, SO_2 또는 SO이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 시스 또는 트랜스 관계를 갖거나; 또는

R^1 및 R^2 는 함께 연결되어 결합을 형성하며;

n 및 p는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

m은 1 내지 3의 정수이고;

R^3 은 H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된

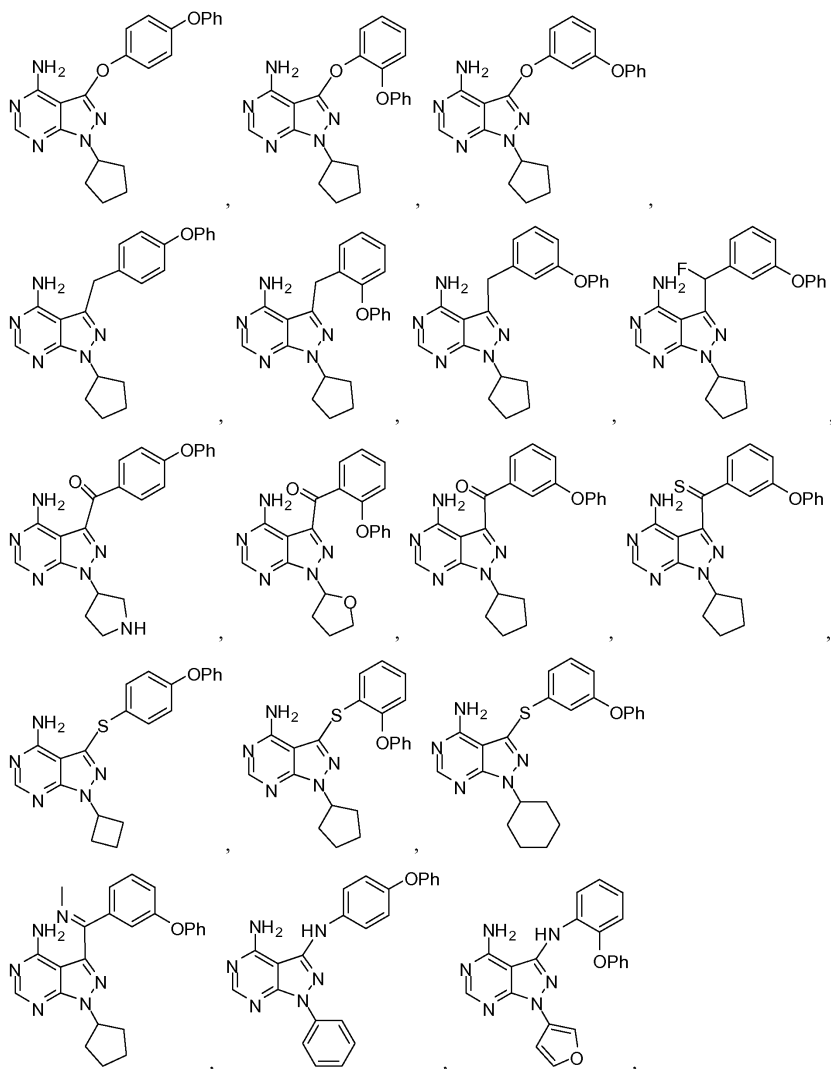
C₆-C₁₂ 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₁ 헤테로아릴이고;

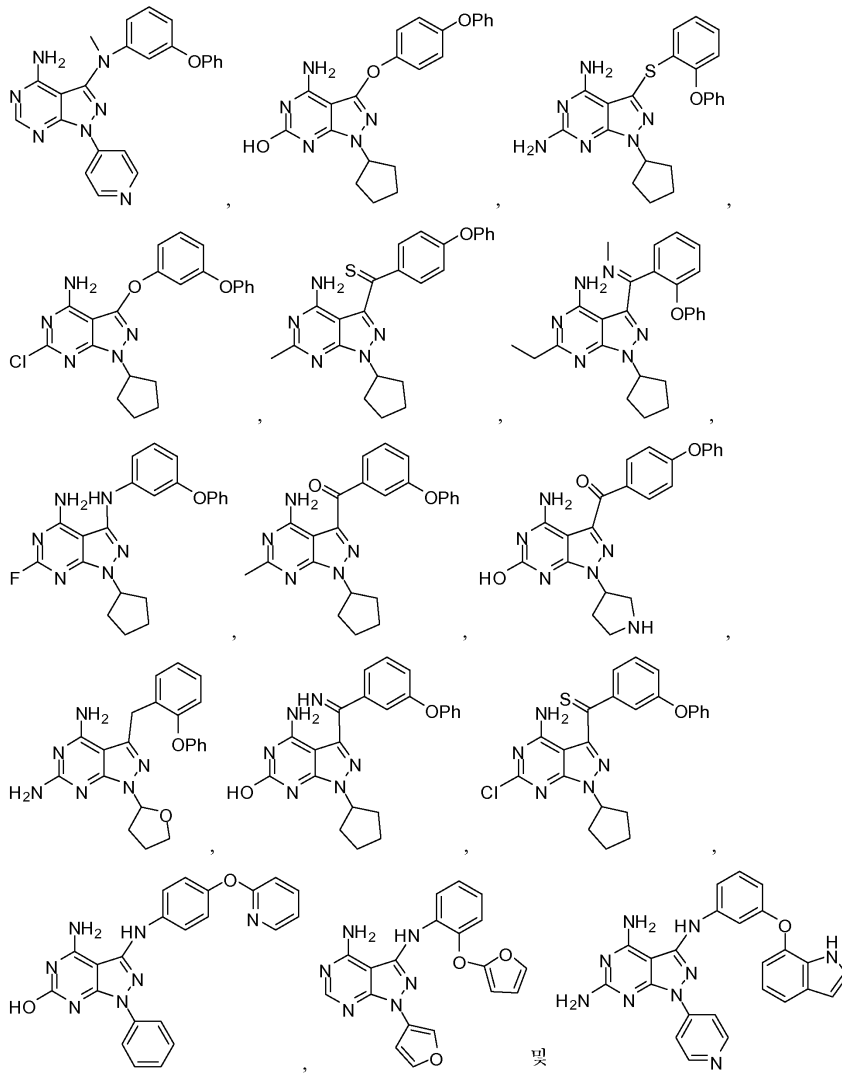
R⁵는 H, OH, OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

R^a는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b이고;

R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이다.

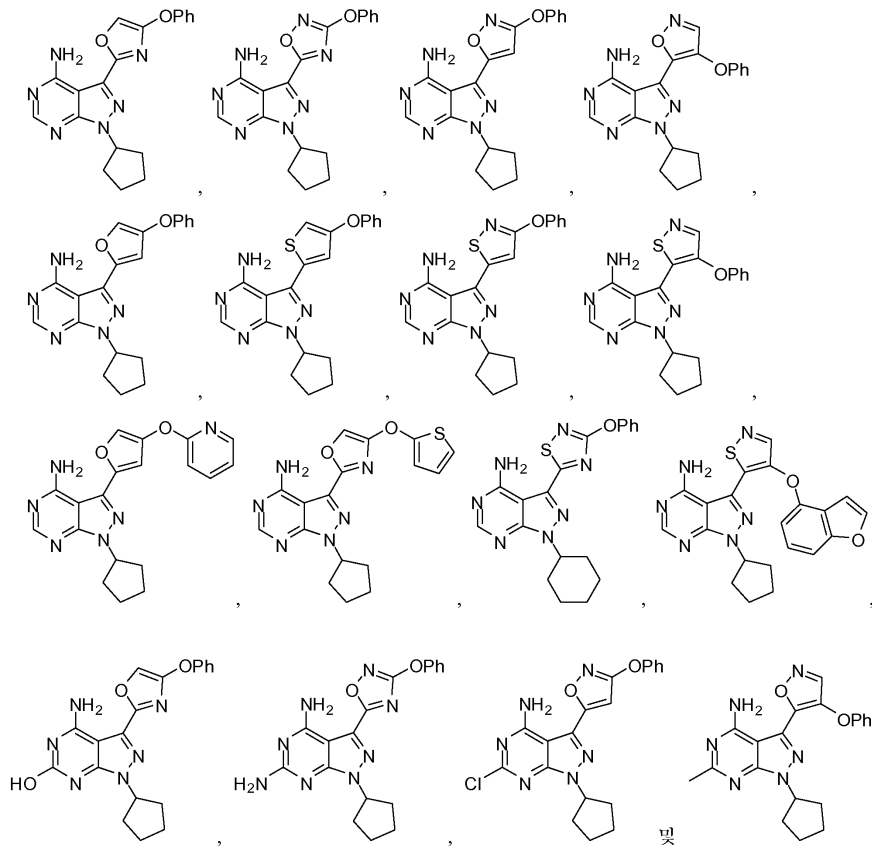
청구항 52





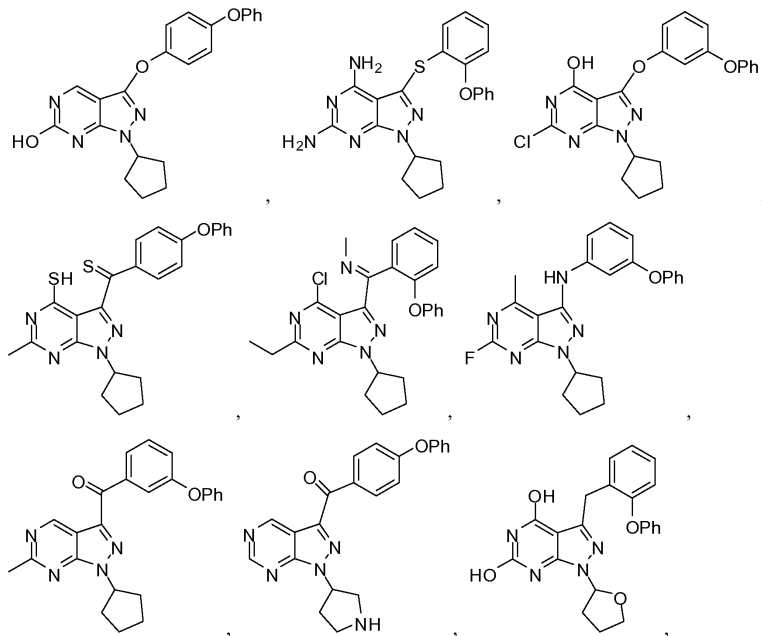
로부터 선택된 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그.

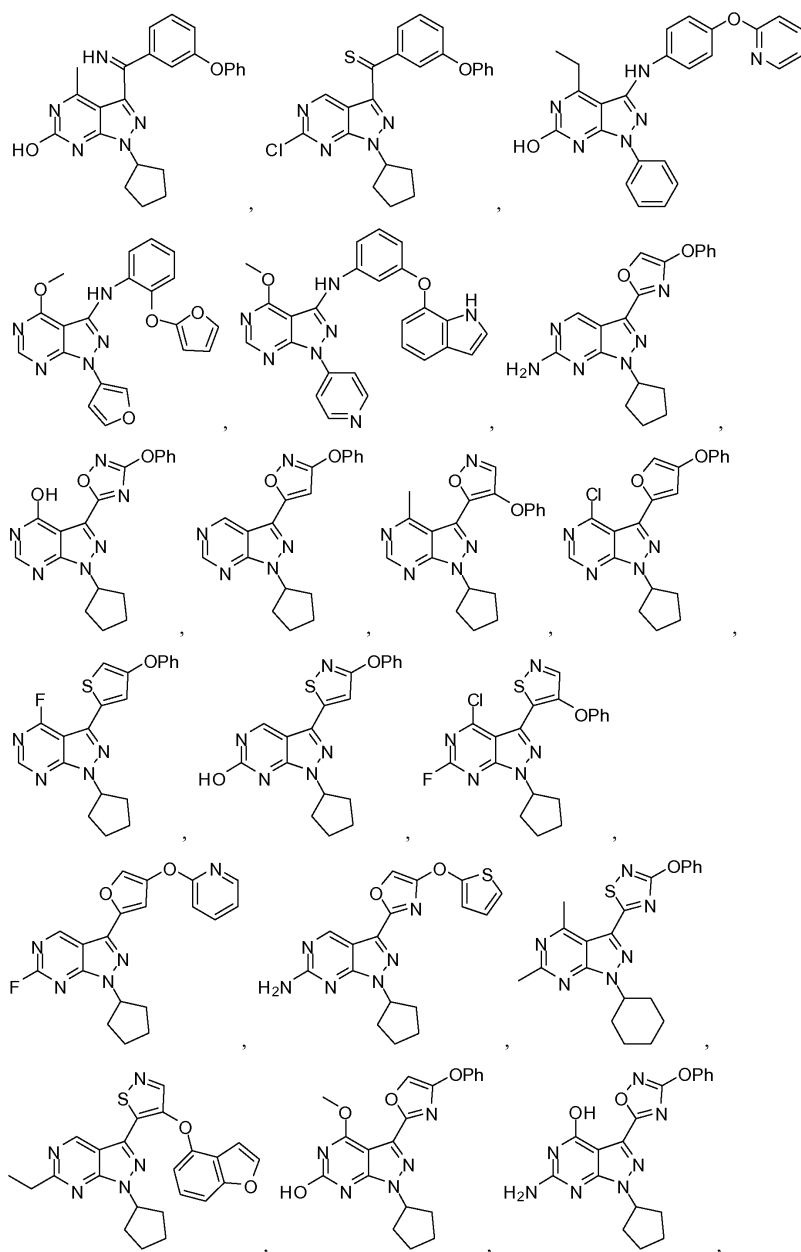
청구항 53

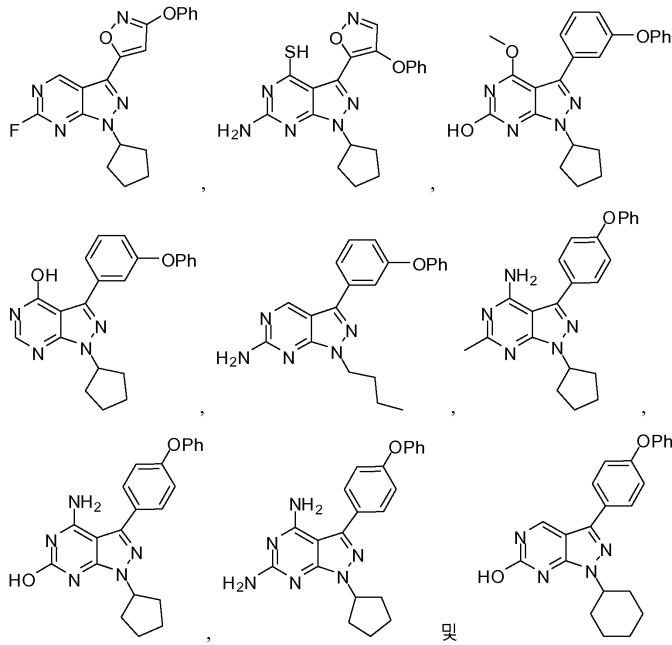


로부터 선택된 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그.

청구항 54

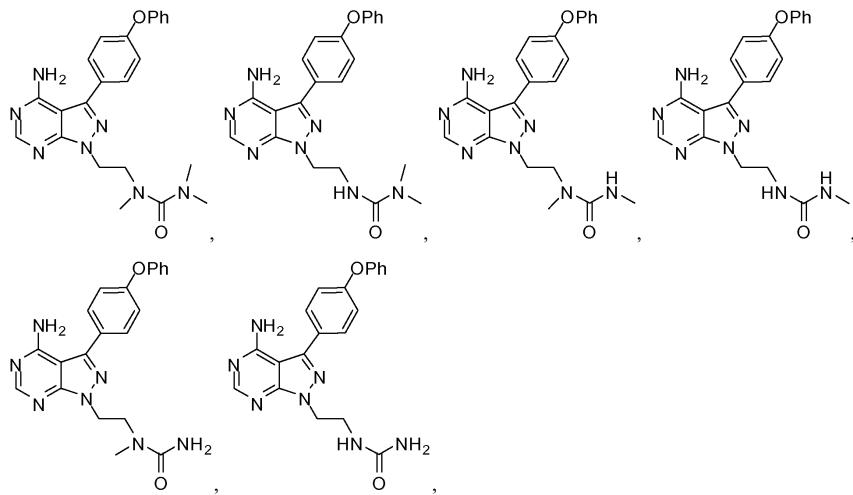


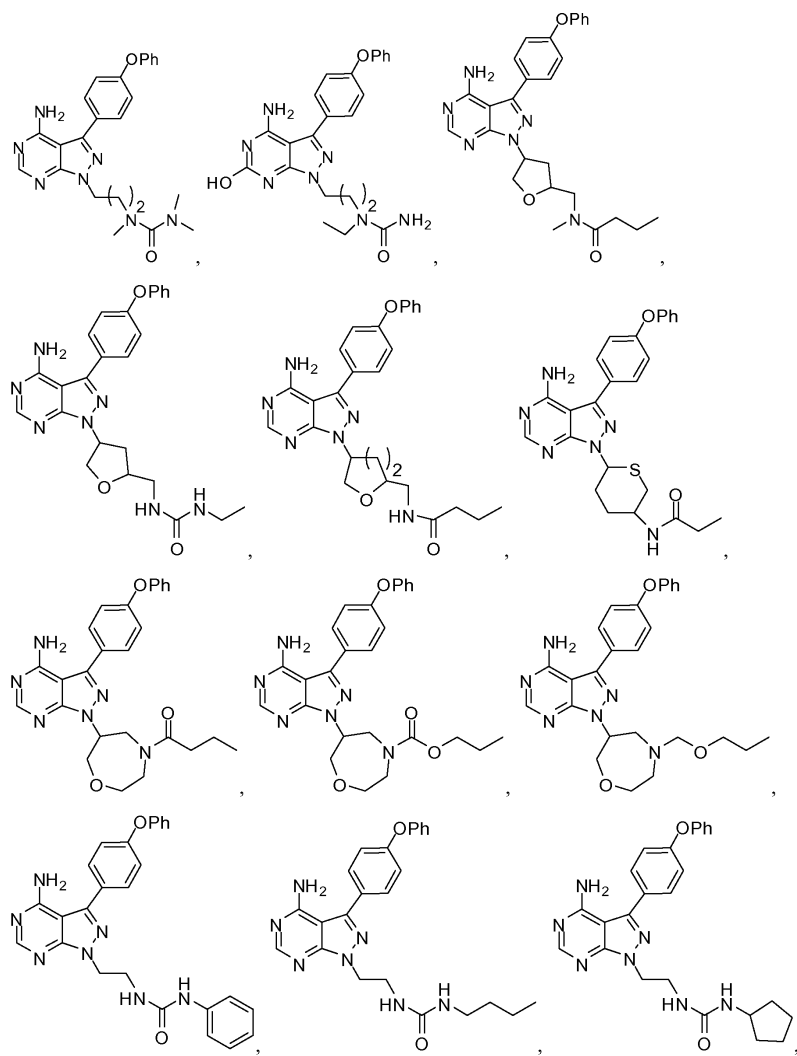


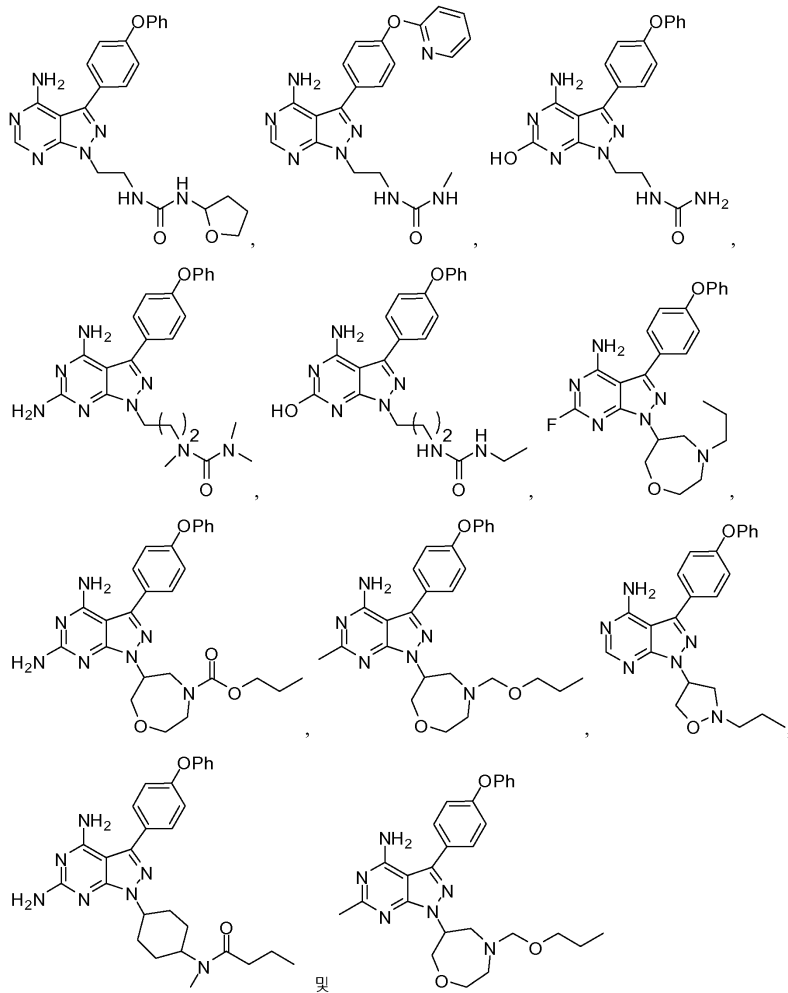


로부터 선택된 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그.

청구항 55

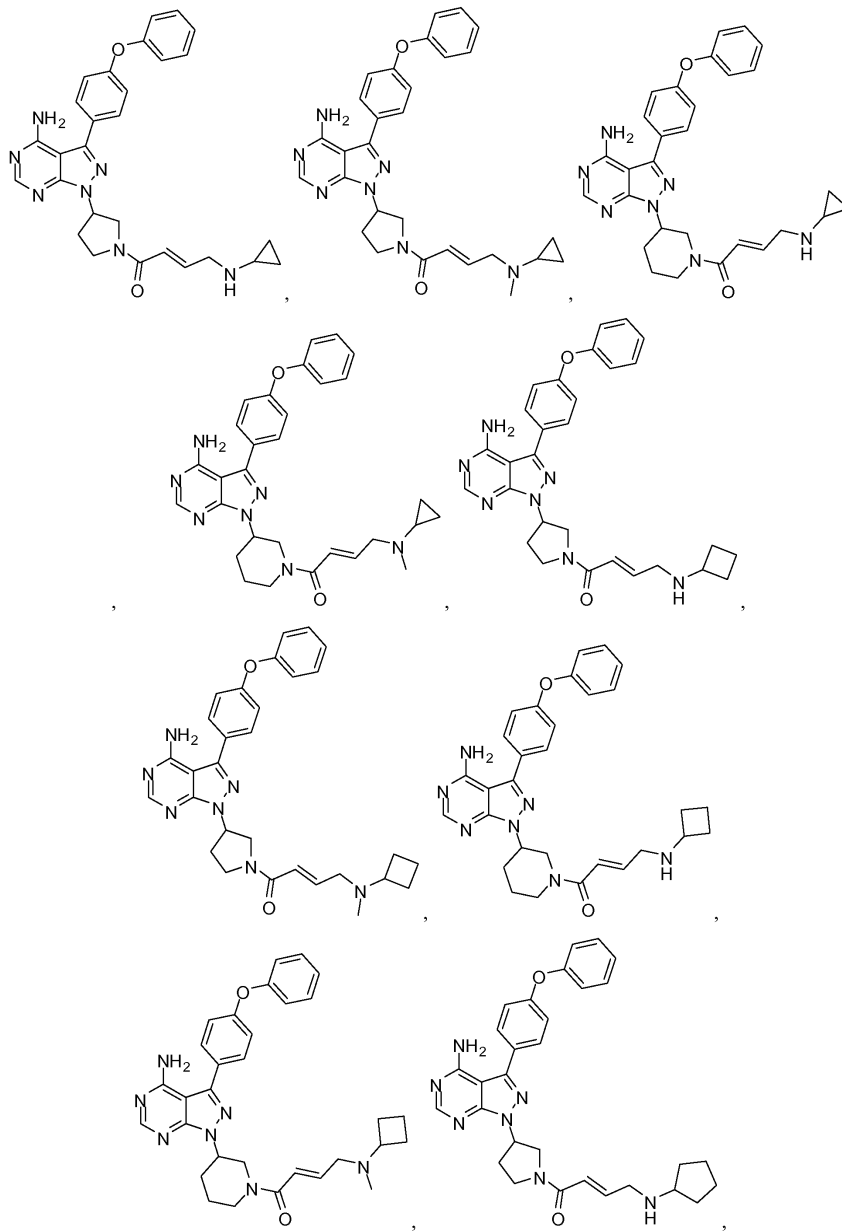


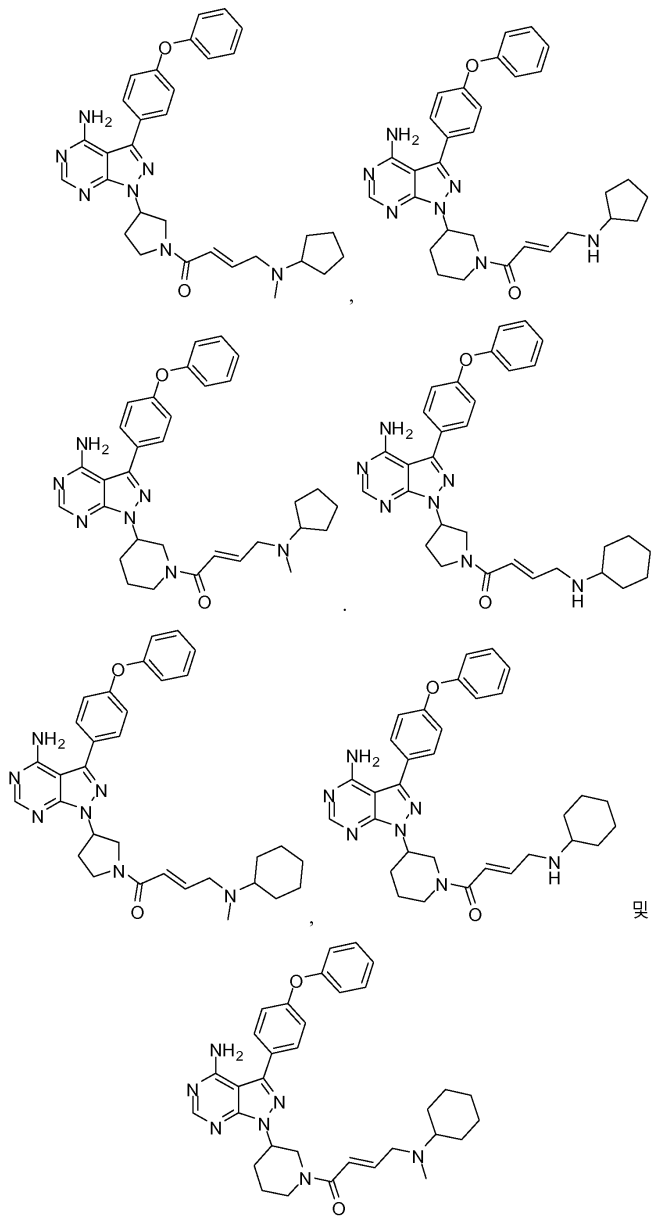




및 로부터 선택된 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그.

청구항 56

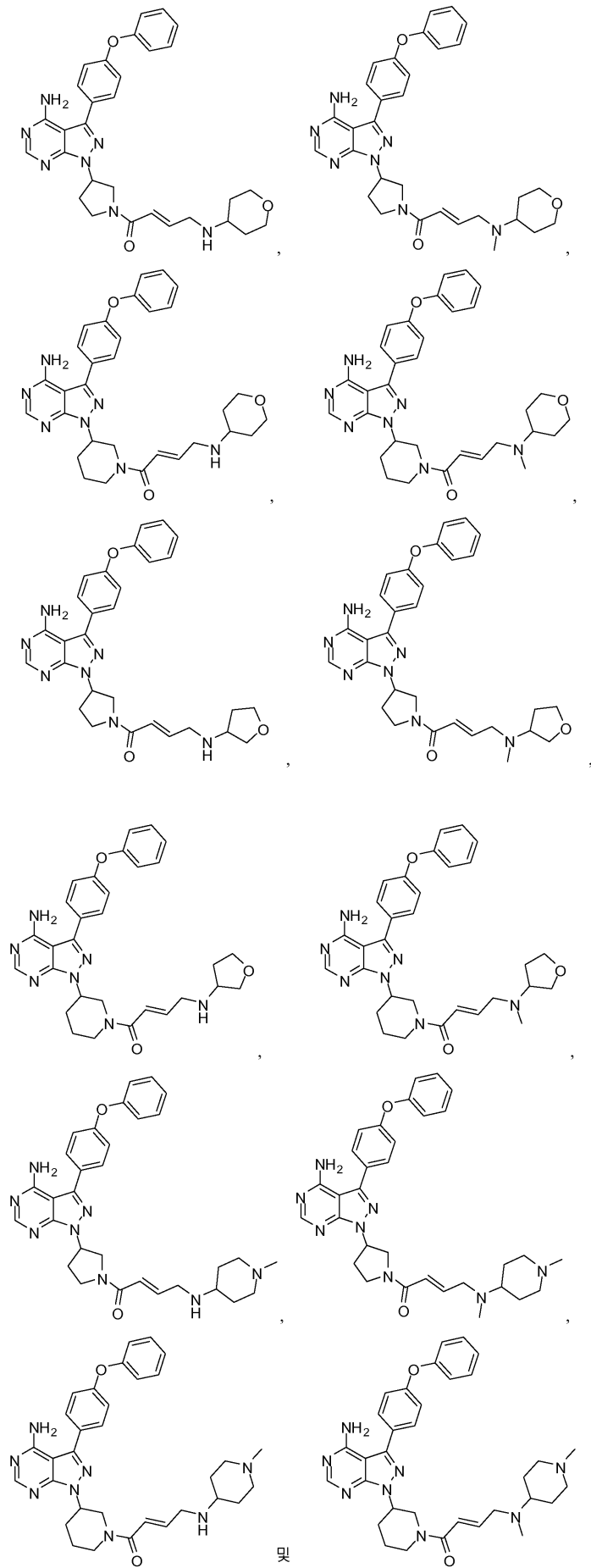




학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그.

로부터 선택된 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약

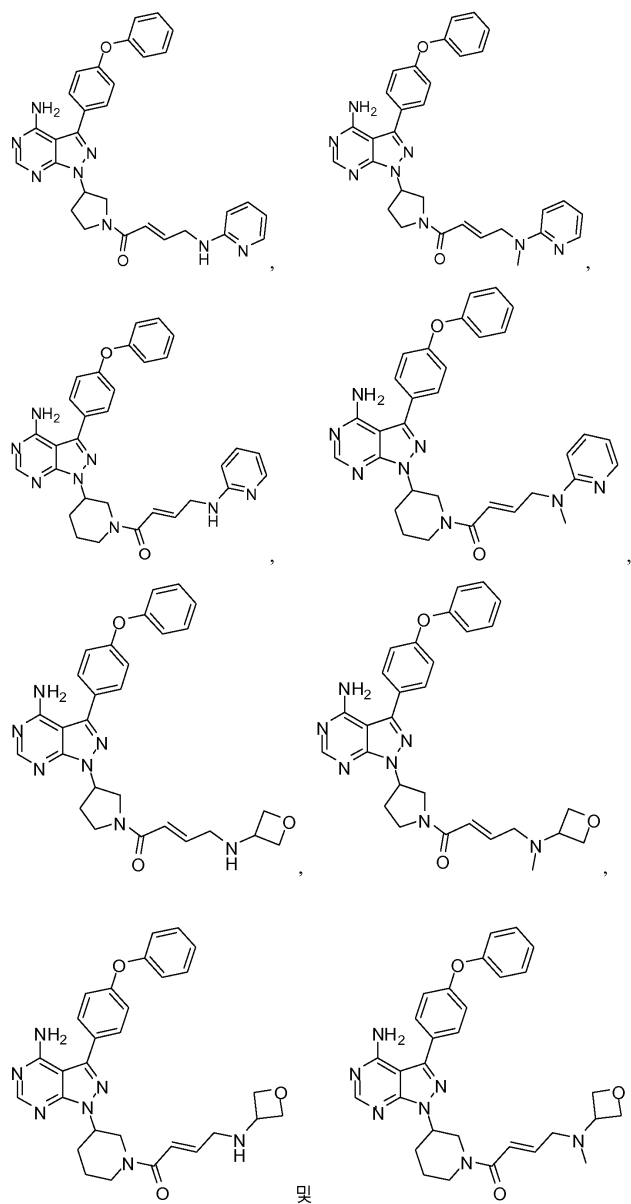
청구항 57



로부터 선택된 구조를 갖는 화합물, 또는 그의

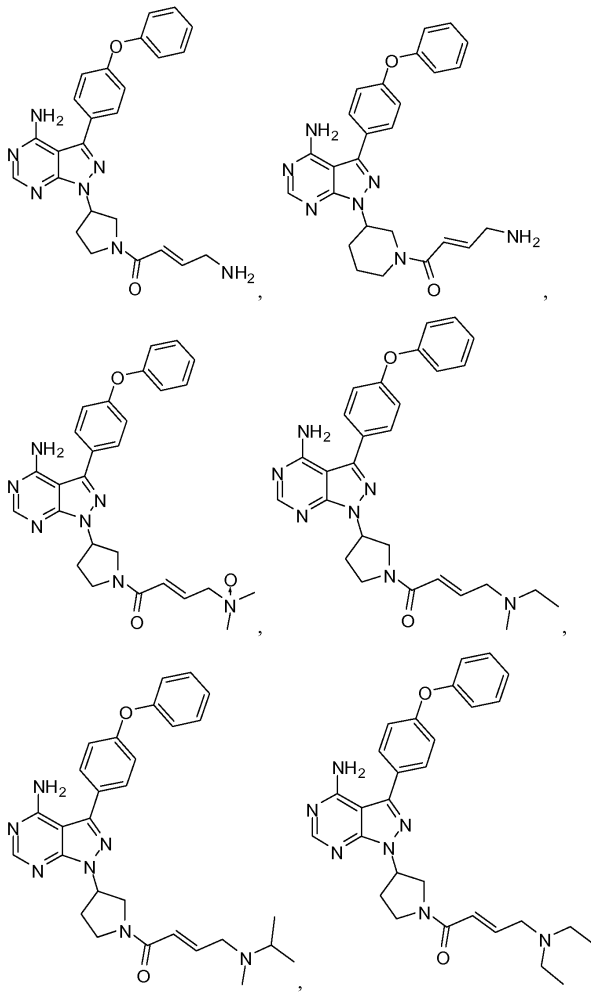
약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그.

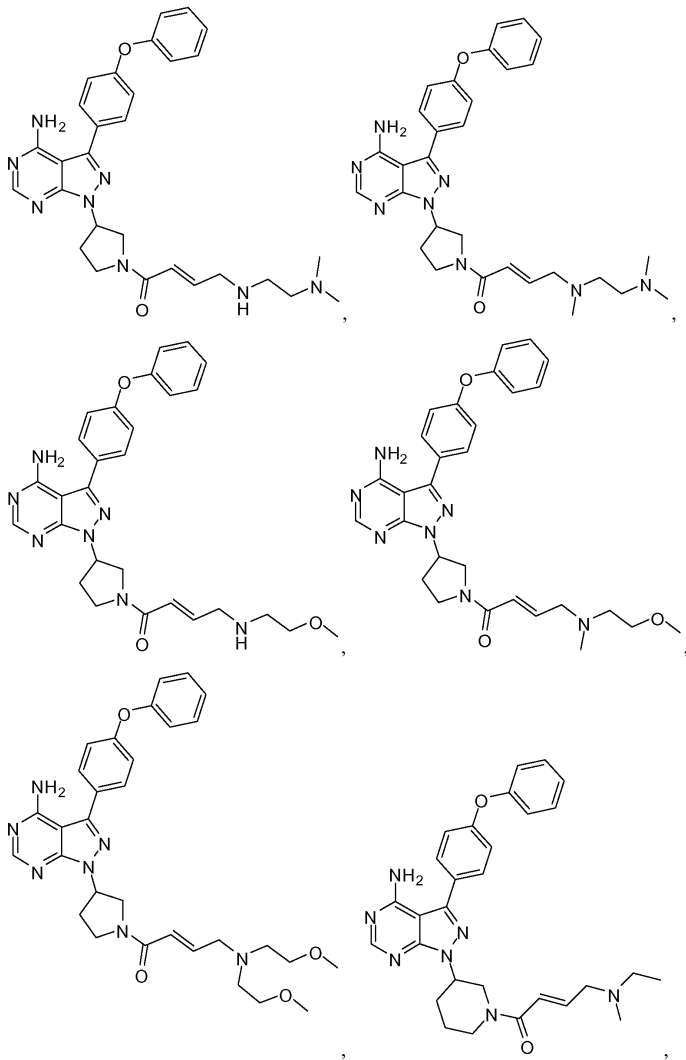
청구항 58

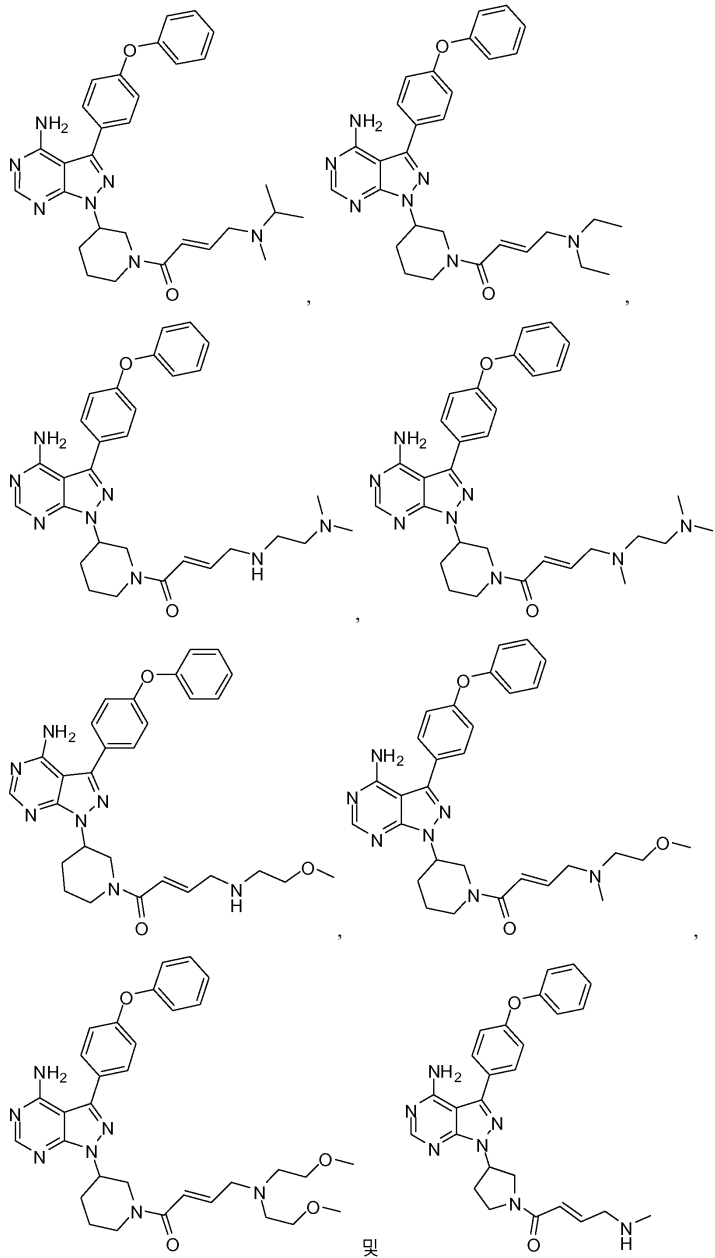


적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그.

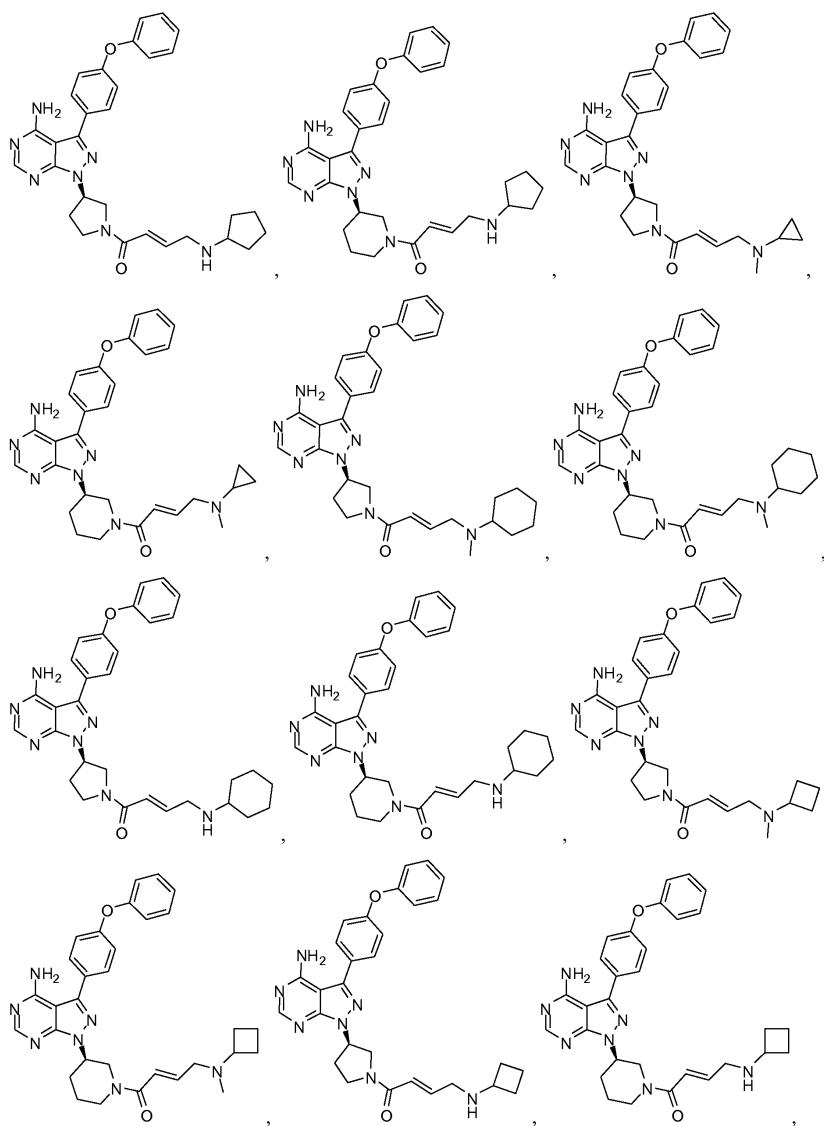
청구항 59

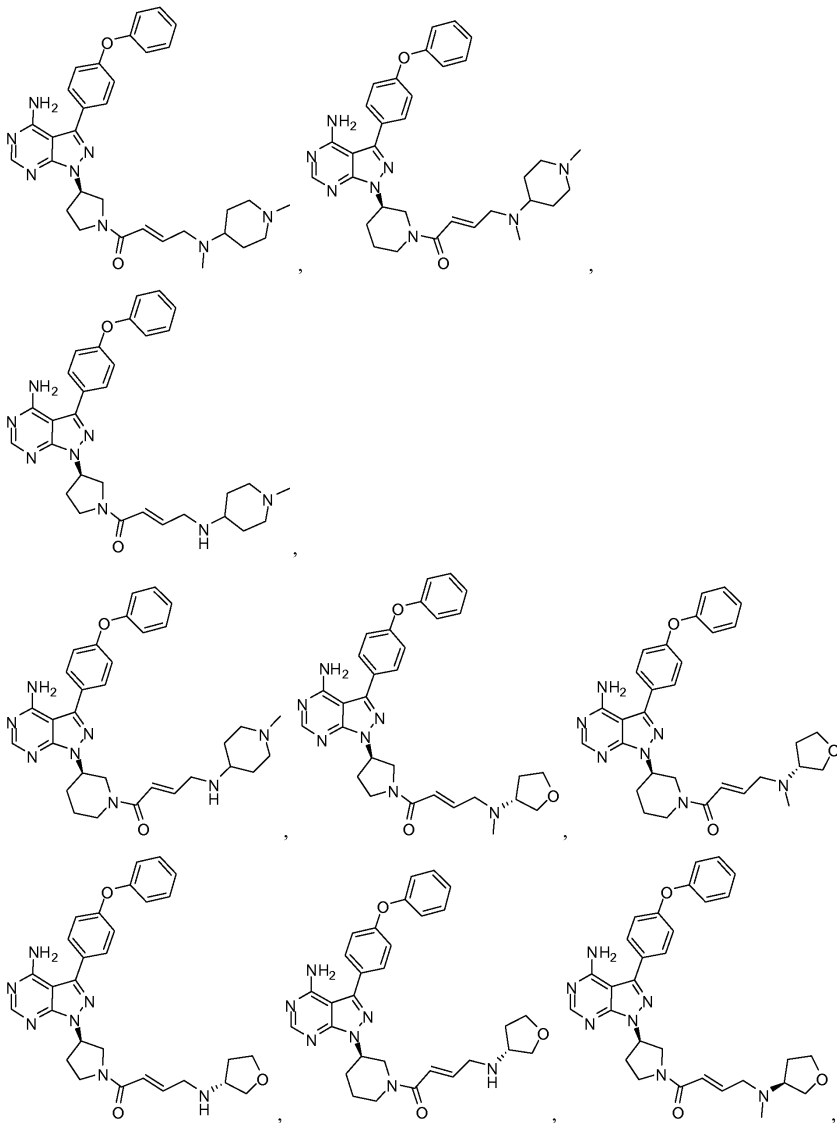


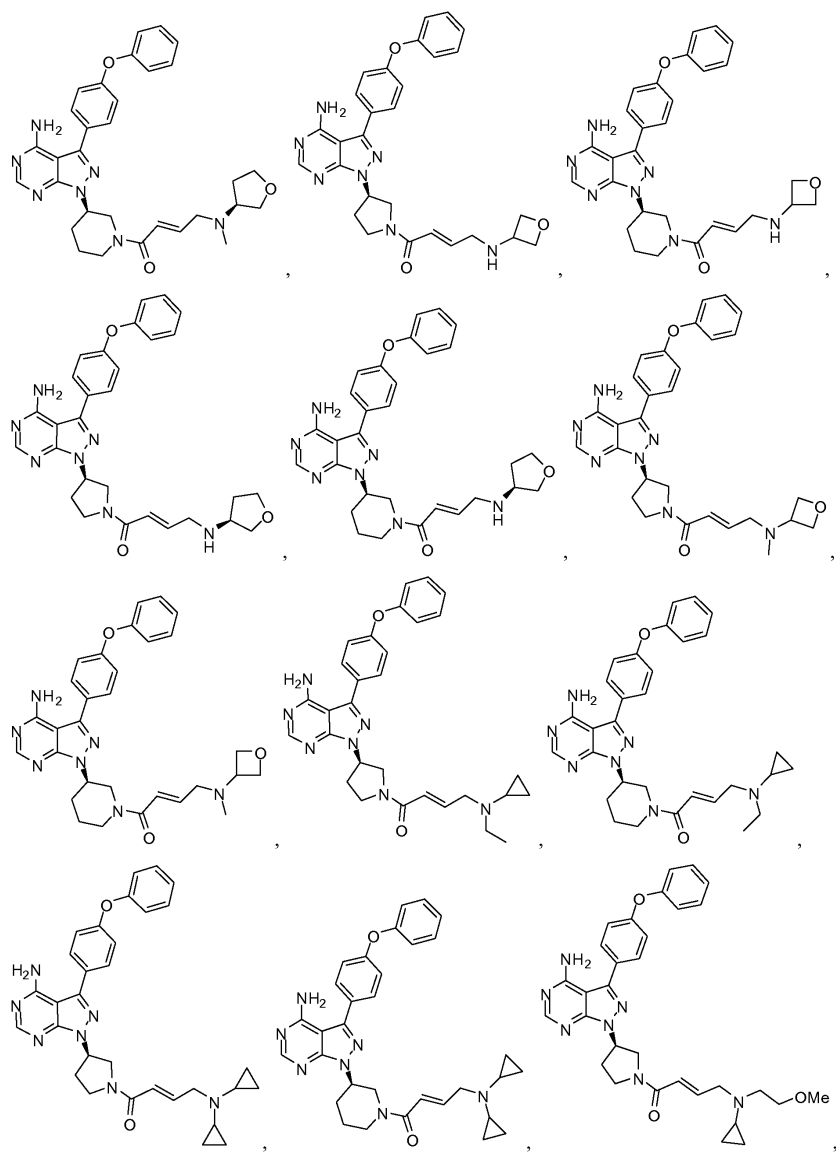


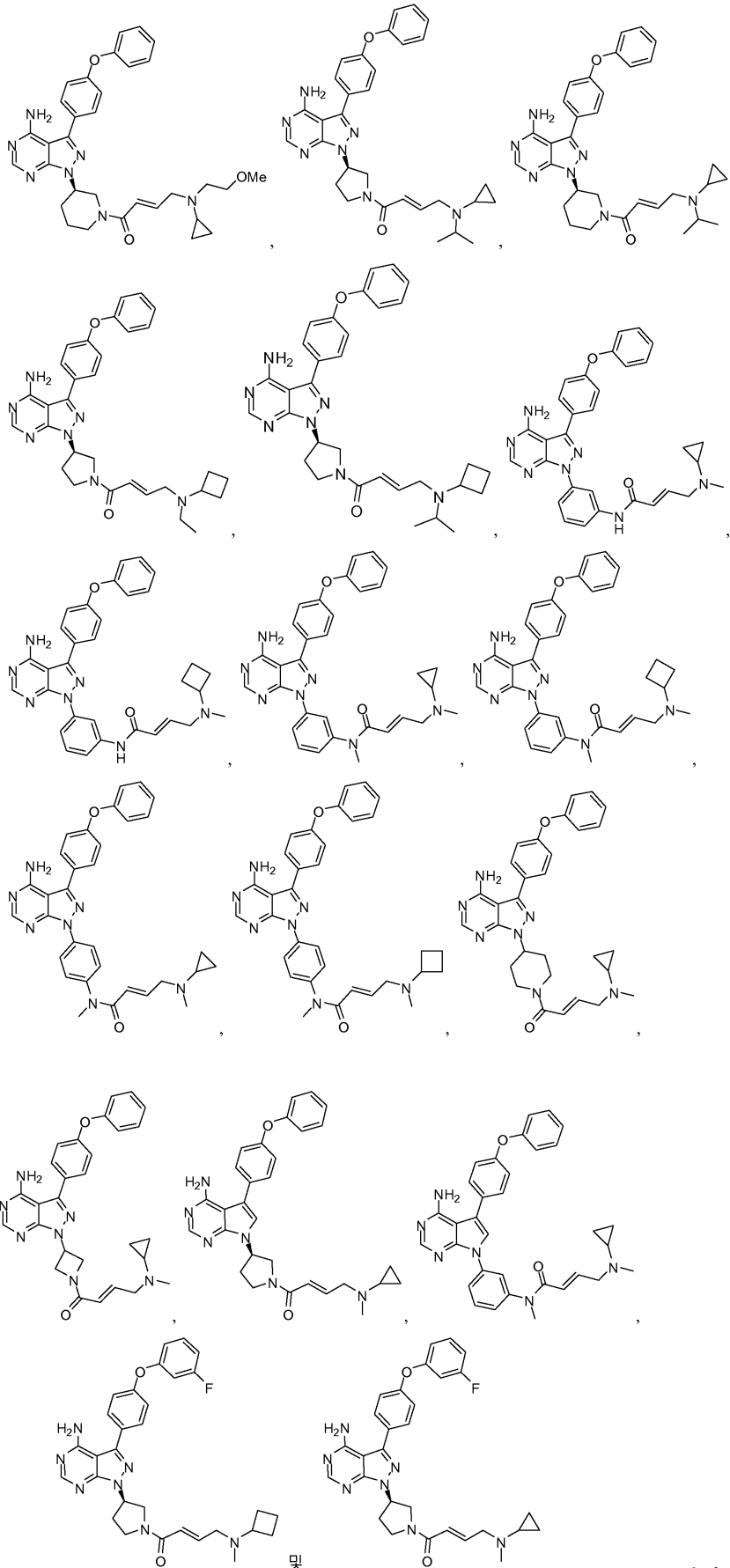


의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그.로부터 선택된 구조를 갖는 화합물, 또는 그









허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그.

로부터 선택된 화합물, 또는 그의 약학적

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그; 및 약학적 허용 가능한 부형제, 결합제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 62

자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물을 함유하는 조성물 또는 제61항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 자가면역 질환의 치료 방법.

청구항 63

이종면역 병태 또는 질환의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물을 함유하는 조성물 또는 제61항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 이종면역 병태 또는 질환의 치료 방법.

청구항 64

염증성 질환의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물을 함유하는 조성물 또는 제61항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환의 치료 방법.

청구항 65

암의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 화합물을 함유하는 조성물 또는 제61항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 암이 B-세포 증식성 장애인 치료 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, B-세포 증식성 장애가 만성 림프구성 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병인 치료 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본원은 2011년 7월 13일자로 출원된 미국 특허 가출원 제61/507,482호를 우선권 주장으로 하며, 이 출원의 개시 내용은 본원에 그 전문을 참고로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본원은 키나제 억제제 화합물, 상기 억제제의 합성 방법, 질환의 치료에서 상기 억제제의 사용 방법이 기재되어 있다.

배경 기술

[0005] 발명의 배경

[0006] 대안으로 포스포트랜스퍼라제로서 공지된 키나제는 ATP 등의 고 에너지 공여체 분자로부터의 포스페이트 기를 특정 표적 분자에 전달하는 효소의 한 유형이며; 그러한 과정을 인산화라고 지칭한다. 특정 단백질의 활성화 작용하고 그리고 이를 변형시키는 단백질 키나제는 세포에서 신호를 전달하고 그리고 복합 과정을 조절하는데 사용된다. 사람에서는 518개 이하의 상이한 키나제가 확인되었다. 그의 방대한 다양성 및 신호전달에서의 역할은 약물 발견을 위한 중요한 표적이 되게 한다.

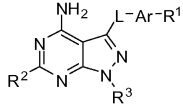
발명의 내용

[0007] 발명의 개요

[0008] 본원에는 브루톤형 티로신 키나제의 억제제(Btk)가 기재되어 있다. 또한, 본원에는 상기 억제제의 합성 방법, 질환(Btk의 억제제 가진 환자에게 치료적 잇점을 제공하는 질환 포함)의 치료에서 상기 억제제의 사용 방법이 기재되어 있다. 추가로, 본원에는 Btk의 억제제를 포함하는 약학적 제제가 기재되어 있다.

[0009] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그가 제공된다:

[0010] <화학식 I>



[0011]

[0012] 상기 화학식에서,

[0013] L은 각각 독립적으로 CR^aR^a, O, S, NR^b, N-OR^b, C=O, C=S, C=N-R^b 또는 C=N-OR^b이고;

[0014] R^a는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b이고;

[0015] R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0016] R¹은 L-Ar², OR^b 또는 NR^bR^b이고;

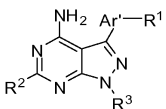
[0017] R²는 H, OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0018] R³은 임의로 치환된 알킬, -(C=O)C₁-C₆ 알킬, -(C=O)OR^b, -(C=O)NR^bR^b, -(C=O)SR^b, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0019] Ar 및 Ar²는 각각 독립적으로 할로젠, OR^b, NR^bR^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0020] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0021] <화학식 II>



[0022]

[0023] 상기 화학식에서,

[0024] R¹은 L-Ar²이고;

[0025] L은 각각 독립적으로 CR^aR^a, O, S, NR^b, N-OR^b, C=O, C=S, C=N-R^b 또는 C=N-OR^b이고;

[0026] R²는 H, OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0027] R³은 임의로 치환된 알킬, -(C=O)C₁-C₆ 알킬, -(C=O)OR^b, -(C=O)NR^bR^b, -(C=O)SR^b, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0028] R^a는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b이고;

- [0029] R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;
- [0030] Ar' 는 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸, 이미다졸, 트리아졸, 피라졸, 티오디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리미딘 및 피라진으로부터 선택되며;
- [0031] Ar^2 는 할로젠, OR^b , NR^bR^b , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이다.
- [0032] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:
- [0033] <화학식 III>
-
- [0034]
- [0035] 상기 화학식에서,
- [0036] R^1 은 $L-Ar^2$ 이고;
- [0037] L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, $C=N-R^b$ 또는 $C=N-OR^b$ 이고;
- [0038] R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;
- [0039] R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;
- [0040] R^{2a} 는 OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;
- [0041] R^3 은 임의로 치환된 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;
- [0042] Ar 및 Ar^2 는 각각 독립적으로 할로젠, OR^b , NR^bR^b , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이다.
- [0043] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:
- [0044] <화학식 IV>
-
- [0045]
- [0046] 상기 화학식에서,
- [0047] X는 수소, 히드록시, 알콕시, 티올, 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0048] R^1 은 $L-Ar^2$ 이고;
- [0049] L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, $C=N-R^b$ 또는 $C=N-OR^b$ 이고;
- [0050] R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;

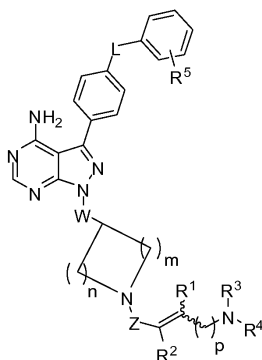
- [0051] R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;
- [0052] R^2 는 H, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;
- [0053] R^3 은 임의로 치환된 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;
- [0054] Ar 및 Ar^2 는 각각 독립적으로 할로젠, OR^b , NR^bR^b , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이다.
- [0055] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:
- [0056] <화학식 V>
-
- [0057]
- [0058] 상기 화학식에서,
- [0059] R^1 은 $L-Ar^2$ 이고;
- [0060] L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, $C=O$, $C=S$, $C=N-R^b$ 또는 $C=N-OR^b$ 이고;
- [0061] R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;
- [0062] R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;
- [0063] R^2 는 H, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;
- [0064]
-
- 로부터 선택되며;
- [0065] R^4 는 수소, 시아노, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시카르보닐, 치환 또는 비치환된 알콕시알킬, 치환 또는 비치환된 히드록시알킬, 치환 또는 비치환된 아미노카르보닐, 치환 또는 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환 또는 비치환된 아릴알킬 기이고;
- [0066] R^5 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0067] R^6 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 NR^5 이고;
- [0068] R^7 은 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;
- [0069] Ar^2 는 할로젠, 히드록시, 아민 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0070] n은 0 내지 3의 정수이고;

[0071] m은 0 내지 6의 정수이고;

[0072] Y는 0, S 또는 NR^b 이다.

[0073] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0074] <화학식 VI>



[0075]

[0076] 상기 화학식에서,

[0077] L은 CR^aR^a, O, S, NR^b, N-OR^b, C=O, C=S, C=N-R^b 또는 C=N-OR^b이고;

[0078] W는 결합 또는 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬이고;

[0079] Z는 C=O, SO₂ 또는 SO₂이고;

[0080] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 시스 또는 트랜스 관계를 갖거나; 또는 R^1 및 R^2 는 함께 연결되어 결합을 형성하며;

[0081] n 및 p 는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

[0082] m 은 1 내지 3의 정수이고;

[0083] R³은 H, 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₂ 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₁ 헤테로아릴이고;

[0084] R⁴는 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₂ 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₁ 헤테로아릴이고;

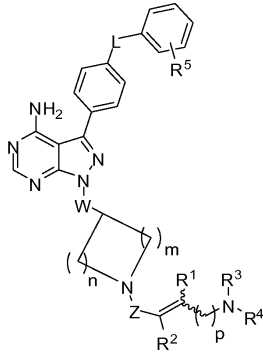
[0085] R⁵는 H, OH, OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이
 고;

[0086] R^a는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b이고;

[0087] R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이다.

[0088] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 VIA의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0089] <화학식 VIA>



[0090]

[0091] 상기 화학식에서,

[0092] L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, C=N- R^b 또는 C=N- OR^b 이고;

[0093] W는 결합 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고;

[0094] Z는 C=O, SO_2 또는 SO이고;

[0095] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 시스 또는 트랜스 관계를 갖거나; 또는 R^1 및 R^2 는 함께 연결되어 결합을 형성하며;

[0096] n 및 p는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

[0097] m은 1 내지 3의 정수이고;

[0098] R^3 은 H, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

[0099] R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

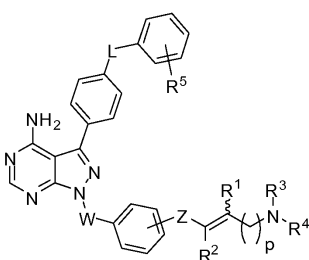
[0100] R^5 는 H, OH, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

[0101] R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;

[0102] R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다.

[0103] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

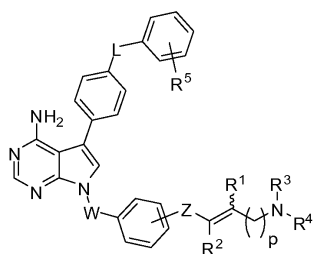
[0104] <화학식 VII>



[0105]

- [0106] 상기 화학식에서,
- [0107] L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, $C=N-R^b$ 또는 $C=N-OR^b$ 이고;
- [0108] W는 결합 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고;
- [0109] Z는 $NR^cC=O$, SO_2 또는 SO이고;
- [0110] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 시스 또는 트랜스 관계를 갖거나; 또는 R^1 및 R^2 는 함께 연결되어 결합을 형성하며;
- [0111] p는 0 내지 3의 정수이고;
- [0112] R^3 은 H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;
- [0113] R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;
- [0114] R^5 는 H, OH, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;
- [0115] R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;
- [0116] R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;
- [0117] R^c 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0118] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

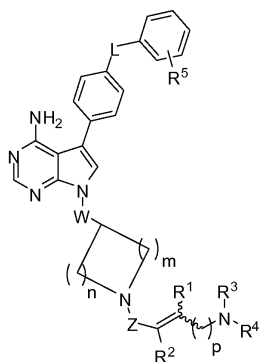
[0119] <화학식 VIII>



- [0120]
- [0121] 상기 화학식에서,
- [0122] L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, $C=N-R^b$ 또는 $C=N-OR^b$ 이고;
- [0123] W는 결합 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고;
- [0124] Z는 $NR^cC=O$, SO_2 또는 SO이고;
- [0125] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 시스 또는 트랜스 관계를 갖거나; 또는 R^1 및 R^2 는 함께 연결되어 결합을 형성하며;

- [0126] p는 0 내지 3의 정수이고;
- [0127] R^3 은 H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;
- [0128] R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;
- [0129] R^5 는 H, OH, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;
- [0130] R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;
- [0131] R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;
- [0132] R^c 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0133] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:
- [0134] <화학식 IX>
-
- [0135]
- [0136] 상기 화학식에서,
- [0137] L은 각각 독립적으로 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, C=N- R^b 또는 C=N- OR^b 이고;
- [0138] R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;
- [0139] R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;
- [0140] R^1 은 L- Ar^2 , OR^b 또는 NR^bR^b 이고;
- [0141] R^2 는 H, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;
- [0142] R^3 은 임의로 치환된 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;
- [0143] Ar 및 Ar^2 는 각각 독립적으로 할로젠, OR^b , NR^bR^b , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 C_5-C_{11} 헤테로아릴이다.
- [0144] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0145] <화학식 X>



[0146]

[0147] 상기 화학식에서,

[0148] L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, C=N- R^b 또는 C=N- OR^b 이고;

[0149] W는 결합 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고;

[0150] Z는 C=O, SO_2 또는 SO이고;

[0151] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 시스 또는 트랜스 관계를 갖거나; 또는 R^1 및 R^2 는 함께 연결되어 결합을 형성하며;

[0152] n 및 p는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

[0153] m은 1 내지 3의 정수이고;

[0154] R^3 은 H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

[0155] R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

[0156] R^5 는 H, OH, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

[0157] R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;

[0158] R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다.

[0159] 하나의 구체예에서, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염 또는 용매화물; 약학적 허용 가능한 부형제, 결합제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물이다. 또다른 구체예에서, 화학식 VI의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염 또는 용매화물; 및 약학적 허용 가능한 부형제, 결합제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물이다.

[0160] 특정 실시양태에서, 본원에서는 i) 생리학적 허용 가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제; 및 ii) 본원에 제공된 화합물 하나 이상을 함유하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0161] 본원에 기재된 방법 및 조성물의 기타 목적, 특징 및 잇점은 하기 상세한 설명으로부터 명백할 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 구체예는 구체적인 실시양태를 나타내지만 단지 예시를 위하여 제공하는 것으로 이해하여야 한

다. 본원에 사용된 부문의 표제는 단지 구조상 제시된 것이며, 본원에 기재된 보호받고자 하는 사항을 한정하는 것으로 간주하여서는 안된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0162] 발명의 상세한 설명

[0163] 본원에 기재된 방법은 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 개시된 1종 이상의 Btk 억제제 화합물의 치료적 유효량을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 이론으로 한정하지는 않지만, 다양한 조혈 세포 기능, 예를 들면 B-세포 수용체 활성화에서 Btk 신호전달에서 다양한 역할을 하는데, 이는 소분자 Btk 억제제가 예를 들면 자가면역 질환, 이종면역 병태 또는 질환, 염증성 질환, 암(예, B-세포 증식성 장애) 및 혈전색전성 장애를 비롯한 다수의 세포 유형의 조혈성 직계성에 의하여 영향을 받거나 또는 영향을 받고 있는 다양한 질환의 위험성을 감소시키거나 또는 치료하는데 유용하다. 추가로, 본원에 기재된 Btk 억제제 화합물은 억제제와 공유 결합을 형성할 수 있는 (Cys 481 잔기를 비롯한) 시스테인 잔기를 가져서 Btk와의 상동성을 공유하는 기타 티로신 키나제의 작은 서브세트를 억제하는데 사용될 수 있다. 그래서, Btk를 제외한 티로신 키나제의 서브세트는 또한 다수의 건강 병태에서 치료적 표적으로서 유용할 것으로 예상된다.

[0164] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸병, 연소성 관절염, 루푸스, 당뇨병, 중증근무력증, 하시모토 갑상선염, 오프 갑상선염, 그레이브스병 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 길랭-바레 증후군, 급성 산재성 뇌척수염, 애디슨병, 안구간대경련-근간대경련 증후군(opsoclonus-myoclonous syndrome), 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생 불량성 빈혈, 자가면역 간염, 복강 질환, 굿파스처 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반, 시신경염, 공피증, 원발성 담즙성 간경변, 라이터 증후군, 다가야스 동맥염, 측두동맥염, 온난 자가면역성 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 범발성 탈모증, 베체트병, 만성 피로, 자율신경이상증, 자궁내막증, 간질성 방광염, 신경근긴장증, 공피증 및 여성 외음부 동통을 비롯한(이에 한정되지 않음) 자가면역 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0165] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 이식편대숙주 질환, 이식, 수혈, 아나필락시스, 알러지(예, 식물 꽃가루, 라텍스, 약물, 식품, 곤충독, 동물털, 동물 비듬, 집먼지 진드기 또는 바퀴벌레 꽃받침에 대한 알러지), I형 과민증, 알러지성 결막염, 알러지성 비염 및 아토피성 피부염을 비롯한(이에 한정되지 않음) 이종면역 병태 또는 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0166] 추가의 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 천식, 염증성 장 질환, 충수염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 황낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 대장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 결합조직염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염 심근염, 근염, 신장염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 체장염, 이하선염, 심막염, 복막염, 인두염, 홍막염, 정맥염, 폐간질염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 이관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 건염, 편도염, 포도막염, 질염, 혈관염 및 외음염을 비롯한(이에 한정되지 않음) 염증성 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0167] 여전히 기타 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 암, 예를 들면 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B-세포 전립선구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종/발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 비장 변연부 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 림프절 변연부 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 종격(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 버킷 림프종/백혈병 및 림프종양 육아종증을 비롯한(이에 한정되지 않음) B-세포 증식성 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0168] 추가의 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 심근 경색증, 협심증(불안정 협심증 포함), 혈관성형술 또는 관상동맥 우회술 후 재폐색증 또는 재협착증, 뇌졸중, 일과성 허혈, 말초 동맥 폐쇄성 장애, 폐 색전증 및 심부정맥 혈전증을 비롯한(이에 한정되지 않음) 혈전색전성 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0169] 혈액성 악성종양

[0170] 본원에서는 특정 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 개체에게 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물의 치료량을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 개체에서의 혈액성 악성종양의 치료 방법이 개시되어 있다.

- [0171] 일부 실시양태에서, 혈액성 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL 또는 비-CLL/SLL 림프종이다. 일부 실시양태에서, 혈액성 악성종양은 여포성 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 다발성 골수종, 변연부 림프종, 버킷 림프종, 비-버킷 고 등급 B 세포 림프종 또는 림프절외 변연부 B 세포 림프종이다. 일부 실시양태에서, 혈액성 악성종양은 급성 또는 만성 골수성(또는 골수) 백혈병, 골수형성이상 증후군 또는 급성 림프아구성 백혈병이다. 일부 실시양태에서, 혈액성 악성종양은 재발성 또는 난치성의 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 재발성 또는 난치성 외투 세포 림프종, 재발성 또는 난치성의 여포성 림프종, 재발성 또는 난치성 CLL; 재발성 또는 난치성 SLL; 재발성 또는 난치성의 다발성 골수종이다. 일부 실시양태에서, 혈액성 악성종양은 고위험으로 분류되는 혈액성 악성종양이다. 일부 실시양태에서, 혈액성 악성종양은 고위험 CLL 또는 고위험 SLL이다.
- [0172] B-세포 림프구증식성 장애(BCLD)는 혈액의 신생물이며, 특히 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병을 포함한다. BCLD는 (림프종의 경우에서와 같은) 림프 조직 또는 (백혈병 및 골수종의 경우에서와 같은) 골수에서 유래할 수 있으며, 이들은 모두 림프구 또는 백혈구 세포의 조절되지 않은 성장과 관련되어 있다. 다수의 서브타입의 BCLD, 예를 들면 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 비-호지킨 림프종(NHL)이 존재한다. BCLD의 질환 경로 및 치료는 BCLD 서브타입에 의존하지만, 각각의 서브타입내에서조차 임상적 표현, 형태학적 외관 및 치료에 대한 반응은 이질적이다.
- [0173] 악성 림프종은 림프 조직내에서 주로 존재하는 세포의 종양 전환이다. 악성 림프종에는 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종(NHL)인 2가지 군이 있다. 림프종의 두가지 유형 모두는 망상내피 조직을 침투한다. 그러나, 이들은 기원의 종양 세포, 질환의 부위, 전신 징후의 존재 및 치료에 대한 반응에 있어서 상이하다. 문헌[Freedman et al., "Non-Hodgkin's Lymphomas" Chapter 134, *Cancer Medicine*, (an approved publication of the American Cancer Society, B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario, 2003)].
- [0174] 비-호지킨 림프종
- [0175] 본원에는 특정 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 개체에게 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물의 치료량을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 비-호지킨 림프종의 치료 방법이 개시되어 있다.
- [0176] 추가로 본원에는 특정 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 개체에게 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 재발성 또는 난치성 비-호지킨 림프종의 치료 방법이 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 재발성 또는 난치성의 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 재발성 또는 난치성 외투 세포 림프종 또는 재발성 또는 난치성의 여포성 림프종이다.
- [0177] 비-호지킨 림프종(NHL)은 B-세포 기원이 주요한 악성종양의 다양한 군이다. NHL은 비장, 림프절 또는 편도 등의 림프계와 관련이 있는 임의의 장기에서 발생할 수 있으며, 어떠한 연령에서도 발생할 수 있다. NHL은 종종 비대 림프절, 열 및 체중 감소가 뚜렷하다. NHL은 B-세포 또는 T-세포 NHL로서 분류된다. 골수 또는 줄기 세포 이식 후 림프구증식성 장애와 관련된 림프종은 일반적으로 B-세포 NHL이다. 작업 포물레이션(Working Formulation) 분류 체계에서, NHL은 그의 자연 결과에 의하여 저-, 중간- 및 고-등급 카테고리로 나뉘었다(문헌["The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project", *Cancer* 49 (1982):2112-2135] 참조). 저-등급 림프종은 5 내지 10 년의 중간 생존 기간으로 무통성이다(문헌[Horning and Rosenberg (1984) *N. Engl. J. Med.* 311:1471-1475]). 화학요법이 대다수의 무통성 림프종에서 진정을 유발할 수 있으나, 치유는 드물며, 대부분의 환자에게서는 결국 재발하게 되어 추가의 치료를 필요로 한다. 중간- 및 고-등급 림프종은 보다 공격적인 종양이지만, 화학요법을 사용한 치유에 대한 기회가 더 크다. 그러나, 상당 비율의 이들 환자는 재발하게 되어 추가의 치료를 필요로 한다.
- [0178] B-세포 NHL의 비제한적인 나열로는 버킷 림프종(예, 지역성 버킷 림프종 및 산발성 버킷 림프종), 피부 B-세포 림프종, 피부 변연부 림프종(MZL), 광범위 대세포 림프종(DLBCL), 미만성 혼합 소세포 및 대세포 림프종, 미만성 소분할 세포, 미만성 소림프구성 림프종, 림프절외 변연부 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 소포 소분할 세포(등급 1), 소포 혼합 소분할 및 대세포(등급 2), 소포 대세포(등급 3), 혈관내 대 B-세포 림프종, 혈관내 림프종증, 대세포 면역모세포 림프종, 대세포 림프종(LCL), 림프모세포성 림프종, MALT 림프종, 외투 세포 림프종(MCL), 면역모세포 대세포 림프종, 전구 B-림프모세포성 림프종, 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병

(CLL)/소림프구성 림프종(SLL), 림프절의 변연부 B-세포 림프종-점막-연관 림프 조직(MALT) 림프종, 종격 대 B-세포 림프종, 림프절 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종, 원발성 종격 B-세포 림프종, 림프형질 세포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종을 들 수 있다. 추가의 비-호지킨 림프종은 본 발명의 범주에 포함되는 것으로 간주하며, 당업자에게 자명할 것이다.

[0179] DLBCL

[0180] 본원에는 특정 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 개체에게 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 DLBCL의 치료 방법이 개시되어 있다.

[0181] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)"은 미만성 성장 패턴 및 고-중간 증식 지수를 갖는 종자 중심 B 림프구의 신생물을 지칭한다. DLBCL은 모든 림프종의 약 30%를 나타내며, 중심모세포성, 면역모세포, T-세포/조각구 풍부, 역형성 및 형질모세포 서브타입을 비롯한 수개의 형태학적 변이체로 나타날 수 있다. 유전자 테스트는 DLBCL의 상이한 서브타입이 존재한다는 것을 나타낸다. 이들 서브타입은 치료에 대한 상이한 전망(예후) 및 반응을 갖는 것으로 보인다. DLBCL은 모든 연령군에 영향을 미칠 수 있으나, 노인(평균 연령 60대 중반)에서 대부분 발생한다.

[0182] 본원에는 특정 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 개체에게 비가역적 Btk 억제제를 300 mg/일 내지 1,000 mg/일 이하의 양으로 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 미만성 거대 B-세포 림프종, 활성화된 B 세포-유사 서브타입(ABC-DLBCL)의 치료 방법이 개시되어 있다. 미만성 거대 B-세포 림프종(ABC-DLBCL)의 ABC 서브타입은 원형질 분화 중에 중지되는 후 종자 중심 B 세포로부터 야기되는 것으로 판단된다. DLBCL의 ABC 서브타입(ABC-DLBCL)은 약 30%의 총 DLBCL 진단에 해당한다. 이는 DLBCL 분자 서브타입의 가장 적은 치유성으로 간주되며, 그리하여 ABC-DLBCL로 진단된 환자는 통상적으로 기타 유형의 DLBCL을 갖는 개체에 비하여 상당히 감소된 생존율을 나타낸다. ABC-DLBCL은 가장 통상적으로는 종자 중심 마스터 조절자 BCL6를 탈조절시키는 염색체 전위 및 형질 세포 분화에 요구되는 전사 억제인자를 암호화하는 PRDM1 유전자를 불활성화시키는 변이와 관련되어 있다.

[0183] ABC-DLBCL의 발병기전에서 특히 관련이 있는 신호전달 경로는 핵 인자(NF)- κ B 전사 복합체에 의하여 매개되는 것이다. NF- κ B 패밀리는 동종이합체 및 이질이합체를 형성하는 5개의 구성원(p50, p52, p65, c-rel 및 RelB)을 포함하며, 각종 증식, 아포프토시스, 염증성 및 면역 반응을 매개하는 전사 인자로서 기능하며, 정상 B-세포 발생 및 생존에 중요하다. NF- κ B는 세포 증식 및 세포 생존을 조절하는 유전자의 조절자로서 진행 세포에 의하여 널리 사용된다. 그리하여, 다수의 상이한 유형의 사람 종양은 오류조절된 NF- κ B를 가지며: 즉 NF- κ B는 구성적으로 활성화이다. 활성화 NF- κ B는 세포를 계속 증식시키며 그리고 그러하지 않을 경우 아포프토시스에 의하여 죽게 될 병태로부터 세포를 보호하는 유전자의 발현을 개시한다.

[0184] NF- κ B에 대한 ABC DLBCL의 의존성은 CARD11, BCL10 및 MALT1(CBM 복합체)로 이루어진 I κ B 키나제의 신호전달 경로 상류에 의존한다. CBM 경로로의 방해는 ABC DLBCL 세포에서의 NF- κ B 신호전달을 끝내고 그리고 아포프토시스를 유발한다. NF- κ B 경로의 구성 활성화에 대한 분자 기준은 현재의 연구의 주체가 되지만, ABC DLBCL의 게놈에 대한 일부 신체 변화는 이러한 경로를 명백하게 유발한다. 예를 들면, DLBCL에서 CARD11의 꼬인 코일 도메인의 변이의 신체 변이는 이러한 신호전달 스카폴드 단백질이 MALT1 및 BCL10과의 단백질-단백질 상호작용을 동시에 핵 형성할 수 있게 하여 IKK 활성화 및 NF- κ B 활성화를 야기한다. B 세포 수용체 신호전달 경로의 구성 활성화는 야생형 CARD11을 갖는 ABC DLBCL에서 NF- κ B의 활성화에 연관되어 있으며, 이는 B 세포 수용체 서브유닛 CD79A 및 CD79B의 세포질 꼬리에서의 변이와 관련되어 있다. 신호전달 어댑터 MYD88에서의 종양발생 활성화 변이는 NF- κ B를 활성화시키며, ABC DLBCL 세포의 생존을 지속시키는데 있어서 B 세포 수용체 신호전달과 상승작용을 한다. 게다가, NF- κ B 경로 A20의 음성 조절자에서의 불활성화 변이는 ABC DLBCL에서 거의 전적으로 발생한다.

[0185] 사실상, NF- κ B 신호전달 경로의 다수의 성분에 영향을 미치는 유전자 변형은 최근 ABC-DLBCL 환자에서 50% 초과로 확인되었으며, 이들 병변은 구성 NF- κ B 활성화를 촉진하여 림프종 성장에 기여한다. 이는 MALT1 및 BCL10과 함께 림프구-특이성 세포질 스카폴딩 단백질인 CARD11의 변이(사례의 약 10%)가 BCR 신호전달 복합체(signalosome)를 형성하며, 이는 항원 수용체로부터 NF- κ B 활성화의 하류 매개체로 신호를 전달한다. 사례의 훨씬 더 큰 비율(약 30%)은 음성 NF- κ B 조절자 A20을 불활성화시키는 2개의 대립유전자 병변을 갖는다. 추가로, NF- κ B 표적 유전자의 높은 레벨의 발현이 ABC-DLBCL 종양 샘플에서 관찰되었다. 예를 들면 문헌[U. Klein et al., (2008), *Nature Reviews Immunology* 8:22-23]; [R. E. Davis et al., (2001), *Journal of*

Experimental Medicine 194:1861-1874]; [G. Lentz et al., (2008), *Science* 319:1676-1679]; [M. Compagno et al., (2009), *Nature* 459:712-721] 및 [L. Srinivasan et al., (2009), *Cell* 139:573-586]을 참조한다.

[0186] ABC 서브타입의 DLBCL 세포, 예컨대 OCI-Ly10은 만성 활성 BCR 신호전달을 가지며 그리고 본원에 기재된 Btk 억제제에 대하여 매우 민감하다. 본원에 기재된 비가역적 Btk 억제제는 OCI-Ly10의 성장을 유효하게 그리고 비가역적으로 억제한다(EC₅₀ 연속 노출=10 nM, EC₅₀ 1 시간 파=50 nM). 게다가, 카스페이스 활성화, 아넥신 (Annexin)-V 흐름 흐름세포측정 및 서브-G0 분율의 증가에 의하여 나타난 바와 같은 아포프토시스의 유도는 OCI-Ly10에서 관찰된다. 민감성 및 내성 세포 모두는 Btk를 유사한 레벨에서 발현시키며, Btk의 활성 부위는 형광 표지된 친화성 프로브를 사용하여 나타난 바와 같이 둘다에서 억제제에 의하여 완전 점유된다. OCI-Ly10 세포는 본원에 기재된 Btk 억제제에 의하여 의존적으로 억제되는 투약인 NF-κB에 신호전달하는 만성 활성 BCR 신호전달을 갖는 것으로 보인다. 본원에서 실험한 세포주에서의 Btk 억제제의 활성은 또한 BCR 자극을 사용하고 그리고 BCR 자극을 사용하지 않고 신호 전달 프로파일(Btk, PLCγ, ERK, NF-κB, AKT), 시토킨 분비 프로파일 및 mRNA 발현 프로파일을 비교하여 특성화하고, Btk 억제제 치료에 대하여 가장 민감한 환자 모집단을 확인하는 임상적 바이오마커를 초래하는 이들 프로파일에서의 유의적 차이점이 관찰되었다. 미국 특허 제7,711,492호 및 문헌[Staudt et al., *Nature*, Vol. 463, Jan. 7, 2010, pp. 88-92]을 참조하며, 이들의 개시내용은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0187] 여포성 림프종

[0188] 본원에는 특정 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 개체에게 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 여포성 림프종의 치료 방법이 개시되어 있다.

[0189] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "여포성 림프종"은 림프종 세포가 결절 또는 소포로 무리를 이루는 비-호지킨 림프종의 임의의 수개의 유형을 지칭한다. 세포는 림프절에서의 원형 또는 결절형 패턴으로 성장하는 경향이 있기 때문에 용어 소포를 사용한다. 이러한 림프종을 갖는 사람의 평균 연령은 약 60세이다.

[0190] CLL/SLL

[0191] 본원에는 특정 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 개체에게 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 개체에서의 CLL 또는 SLL의 치료 방법이 개시되어 있다.

[0192] 만성 림프구성 백혈병 및 소림프구성 림프종(CLL/SLL)은 약간 상이한 징후를 갖는 동일한 질환으로 통상적으로 판단된다. 암 세포가 모여 있는 곳은 CLL 또는 SLL로 지칭되는지의 여부를 결정한다. 암 세포가 주로 림프절에서 림프계(신체에서 발견되는 주로 작은 혈관의 계)의 리마콩 형상의 구조로 발견되는 경우, SLL로 지칭한다. SLL은 전체 림프종의 약 5% 내지 10%에 해당한다. 대부분의 암세포가 혈류 및 골수에 존재할 때, CLL로 지칭한다.

[0193] CLL 및 SLL 모두는 서서히 자라는 질환으로, 더 흔한 CLL이 더 느리게 자라는 경향을 갖기는 한다. CLL 및 SLL은 동일한 방식으로 처리된다. 이들은 일반적으로 표준 치료로 치유 가능한 것으로 간주되지는 않지만, 질환의 단계 및 성장 속도에 의존하여, 대부분의 환자는 10년 이상 산다. 시간이 경과함에 따라 때때로 이들 느리게 성장하는 림프종은 공격성이 더 큰 유형의 림프종으로 변환될 수 있다.

[0194] 만성 림프양 백혈병(CLL)은 가장 흔한 유형의 백혈병이다. 미국에서는 100,760명의 사람이 CLL을 갖고 생활하거나 또는 CLL로부터 차도가 있는 것으로 추정된다. CLL을 새롭게 진단받은 대부분(>75%)의 사람들은 50세 이상이다. 통상적으로 CLL 치료는 전면적인 치유보다는 질환 및 그의 증상의 조절에 집중한다. CLL은 화학요법, 방사선 요법, 생물학적 요법 또는 골수 이식에 의하여 치료된다. 증상은 때때로 수술(비대 비장의 비장절제 제거)로 치료되거나 또는 방사선 치료(부어오른 림프절의 "용적 축소")에 의하여 치료된다. CLL이 대부분의 사례에서 느리게 진행되는 하지만, 일반적으로 치유 불가능한 것으로 간주된다. 특정한 CLL은 고-위험인 것으로 분류된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "고위험 CLL"은 1) 17p13-; 2) 11q22-; 3) ZAP-70+ 및/또는 CD38+와 함께 비변이 IgVH; 또는 4) 세염색체중 12 중 하나 이상을 특징으로 하는 CLL을 의미한다.

[0195] 질환이 환자의 삶의 질에 영향을 미칠 수 있는 시점으로 진행된다는 것을 환자의 임상적 징후 또는 혈액 계수가

나타낼 때 CLL 치료를 통상적으로 투여한다.

[0196] 소림프구성 백혈병(SLL)은 상기 기재된 CLL과 매우 유사하며, 또한 B-세포의 암이다. SLL에서 비정상 림프구는 주로 림프절에 영향을 미친다. 그러나, CLL에서, 비정상 세포는 주로 혈액 및 골수에 영향을 미친다. 비장은 병태 모두에 영향을 미칠 수 있다. SLL은 비-호지킨 림프종의 25개의 전체 사례 중 약 1개에 해당한다. 젊은 성인으로부터 고령까지 어떠한 시점에서도 발생할 수 있으나, 50세 이하에서는 드물다. SLL은 무통성 림프종인 것으로 간주된다. 이는 질환이 매우 느리게 진행하며, 환자는 진단후 수년간 생존하는 경향을 갖는다는 것을 의미한다. 그러나, 대부분의 환자는 진행된 질병을 진단받으며, SLL이 다양한 화학요법 약물에 대하여 잘 반응하기는 하나, 일반적으로는 치유 불가능한 것으로 고려된다. 일부 암은 하나의 성별 또는 다른 성별에서 더 자주 발생하는 경향이 있으나, SLL로 인한 사례 및 사망은 남성 및 여성 사이에서 고르게 나뉜다. 진단 시점에서의 평균 연령은 60세이다.

[0197] SLL이 무통성이기는 하나, 지속적인 진행성이다. 이러한 질환의 일반적인 패턴은 질병 차도의 기간과 함께 반응 속도가 높은 방사선 요법 및/또는 화학 요법 중 하나이다. 이는 불가피한 재발에 의하여 수개월후 또는 수년후이다. 재-치료는 다시 반응을 초래하지만, 다시 질환은 재발될 것이다. 이는 SLL의 단기간 예후가 매우 좋더라도 시간이 경과함에 따라 다수의 환자는 재발되는 질환의 심각한 합병증이 발생한다는 것을 의미한다. 통상적으로 CLL 및 SLL로 진단된 개체의 연령을 고려하면, 환자의 삶의 질을 방해하지 않는 최소의 부작용을 갖는 질환의 단순하면서 그리고 효과적인 치료에 대한 요구가 당업계에 존재한다. 본 발명은 당업계의 이와 같은 오랜 기간에 걸친 요구를 충족한다.

[0198] 외투(mantle) 세포 림프종

[0199] 본원에는 특정 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 개체에게 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 외투 세포 림프종의 치료 방법이 개시된다.

[0200] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "외투 세포 림프종"은 정상의 종자 중심 소포를 둘러싸는 외투층내에서 CD5 양성 항원-나이브(naive) 전초기(pregerminal) 중심 B-세포로 인한 B-세포 림프종의 서브타입을 지칭한다. MCL 세포는 일반적으로 DNA에서 t(11:14) 염색체 전위로 인하여 시클린 D1을 과발현시킨다. 보다 구체적으로, 전위는 t(11:14)(q13;q32)에서 발생한다. 림프종의 약 5%만이 이러한 유형을 갖는다. 세포는 크기가 작은 것으로부터 중간의 것이 있다. 남성은 더 자주 영향을 받는다. 환자의 평균 연령은 60대 초반이다. 림프종은 일반적으로 진단시 림프절, 골수 및 매우 흔하게는 비장을 비롯하여 퍼지게 된다. 외투 세포 림프종은 매우 빠르게 성장하는 림프종은 아니지만, 치료가 어렵다.

[0201] 변연부 B-세포 림프종

[0202] 본원에는 특정 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 개체에게 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 변연부 B-세포 림프종의 치료 방법이 개시되어 있다.

[0203] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "변연부 B-세포 림프종"은 소포 외투층의 외부의 군데군데 부위인 변연부에서의 림프 조직을 포함하는 관련 B-세포 신생물의 군을 지칭한다. 변연부 림프종은 림프종의 약 5% 내지 10%에 해당한다. 이러한 림프종에서의 세포는 현미경에서는 작게 보인다. 변연부 림프종에는 림프절외 변연부 B-세포 림프종, 림프절 변연부 B-세포 림프종 및 비장 변연부 림프종인 3종의 주요 유형이 존재한다.

[0204] MALT

[0205] 본원에는 특정 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 개체에게 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 MALT의 치료 방법이 개시되어 있다.

[0206] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "점막-연관 림프 조직(MALT) 림프종"은 변연부 림프종의 림프절외 징후를 지칭한다. 대부분의 MALT 림프종은 등급이 낮지만, 일부는 초기에 중간-등급 비-호지킨 림프종(NHL)으로 나타나거나 또는 저-등급 형태로부터 발생하기도 한다. 대부분의 MALT 림프종은 위에서 발생하며, 약 70%의 위 MALT 림

프종은 헬리코박터 파이로리(Helicobacter pylori) 감염과 관련되어 있다. 일부 세포유전 이상이 확인되었으며, 가장 흔한 것은 세염색체중 3 또는 t(11;18)이다. 다수의 이들 기타 MALT 림프종은 또한 박테리아 또는 바이러스 감염과 관련되어 있다. MALT 림프종을 갖는 환자의 평균 연령은 약 60세이다.

[0207] 림프절 변연부 B-세포 림프종

[0208] 본원에는 특정 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 개체에게 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 개체에서의 림프절 변연부 B-세포 림프종의 치료 방법이 개시되어 있다.

[0209] 용어 "림프절 변연부 B-세포 림프종"은 대부분 림프절에서 발견되는 무통성 B-세포 림프종을 지칭한다. 질환은 드물며, 전체 비-호지킨 림프종(NHL)의 단 1%에 해당한다. 고령의 환자가 가장 흔하게 진단되며, 여성이 남성에 비하여 더 잘 걸리시 쉽다. 질환은 B-세포의 변연부에서 변이가 발생하므로 변연부 림프종으로 분류된다. 림프절에서의 그의 구속으로 인하여, 이러한 질환은 또한 림프절로서 분류된다.

[0210] 비장 변연부 B-세포 림프종

[0211] 본원에는 특정 실시양태에서 치료를 필요로 하는 개체에게 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 비장 변연부 B-세포 림프종의 치료 방법이 개시되어 있다.

[0212] 용어 "비장 변연부 B-세포 림프종"은 세계보건기구의 분류에 포함되는 특이성 저-등급 작은 B-세포 림프종을 지칭한다. 특징적 특징은 다양한 기관, 특히 골수의 병발의 용모 형태학, 골백내 패딩을 갖는 비장비대, 중간 림프구증가증 및 상대적 무통성 과정이다. 모세포 형태 및 공격적 양상이 증가된 종양 진행은 소수의 환자에게서 관찰된다. 분자 및 세포유전 연구는 아마도 표준화된 진단 기준의 결여로 인하여 이질적 결과를 나타냈다.

[0213] 버킷 림프종

[0214] 본원에는 특정 실시양태에서 치료를 필요로 하는 개체에게 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 버킷 림프종의 치료 방법이 개시된다.

[0215] 용어 "버킷 림프종"은 어린이에게 흔하게 영향을 미치는 유형의 비-호지킨 림프종(NHL)을 지칭한다. 매우 공격적인 유형의 B-세포 림프종은 종종 림프절을 제외한 신체 부위에서 시작하여 병발된다. 빠르게 성장하는 성질에도 불구하고, 버킷 림프종은 종종 최신의 집중 요법으로 치유 가능하다. 버킷 림프종에는 산발성 및 지역성 변종인 2가지 광의의 유형이 존재한다:

[0216] 지역성 버킷 림프종: 이 질환은 성인보다는 어린이에서 훨씬 많이 병발하며, 95%의 사례에서 엡스타인-바아 바이러스(Epstein Barr Virus)(EBV) 감염과 관련되어 있다. 주로 적도 아프리카에서 발생하며, 모든 소아암의 대략 절반은 버킷 림프종이다. 이는 턱뼈에서 병발할 가능성이 높으며, 산발성 버킷에서는 드문 것이 다소 특징적인 특징이다. 또한 복부에서도 흔하게 병발한다.

[0217] 산발성 버킷 림프종: 유럽 및 아메리카를 비롯한 나머지 전세계에 영향을 미치는 버킷 림프종의 유형은 산발성 유형이다. 여기서 이는 또한 어린이에게서 주로 나타나는 질환이다. 엡스타인-바아 바이러스(EBV) 사이의 연관성은, EBV의 직접적인 증거가 5명의 환자중 1명에게서 나타나기는 하지만, 지역성 변종에서와 같이 강력하지는 않다. 림프절의 병발 이상으로, 복부는 어린이의 90% 이상에서 특히 영향을 받는다. 골수 병발은 산발성 변종에서보다 더 흔하다.

[0218] 발덴스트롬 마크로글로불린혈증

[0219] 본원에는 특정 실시양태에서 치료를 필요로 하는 개체에게 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 발덴스트롬 마크로글로불린혈증의 치료 방법이 개시되어 있다.

[0220] 또한, 림프형질세포성 림프종으로서 공지된 용어 "발덴스트롬 마크로글로불린혈증"은 림프구로 지칭되는 백혈구

세포의 서브타입을 포함하는 암이다. 이는 말단 분화된 B 림프구의 비조절 클론 증식을 특징으로 한다. 또한, 면역글로불린 M(IgM)으로 지칭되는 항체를 생성하는 림프종 세포를 특징으로 한다. IgM 항체는 다량으로 혈액 중에서 순환하며, 혈액의 액체 부분을 시럽과 같이 진하게 한다. 이는 다수의 기관으로의 혈류의 감소를 초래할 수 있으며, (안구 뒷면의 혈관에서의 순환 불량으로 인한) 시력과 관련된 문제점 및 뇌에서의 불량한 혈류에 의하여 야기되는 신경학적 문제점(예컨대 두통, 현기증 및 혼란)을 야기할 수 있다. 기타의 징후로는 쇠곤한 느낌 및 쉽게 출혈이 발생하는 경향을 들 수 있다. 기본적인 병인론은 완전하게 이해되지는 않지만, 염색체 6에서의 반점 6p21.3을 비롯한 다수의 위험 인자가 확인되었다. 자가항체를 갖는 자가면역 질환의 개인력을 갖는 사람에서의 WM 발생의 2- 내지 3-배 위험 증가, 특히 간염, 사람 면역결핍 바이러스 및 리케차증과 관련된 증가된 위험이 존재한다.

[0221] 다발성 골수종

[0222] 본원에는 특정 실시양태에서 치료를 필요로 하는 개체에게 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 골수종의 치료 방법이 개시되어 있다.

[0223] 또한 MM, 골수종, 형질 세포 골수종으로 또는 칼러병(오토 칼러(Otto Kahler)로부터)으로 공지된 다발성 골수종은 형질 세포로 공지된 백혈구 세포의 암이다. B 세포의 유형인 형질 세포는 사람 및 기타 척추동물에서의 항체 생성에 관여하는 면역계의 중요 부분이다. 이들은 골수에서 생성되며, 림프계를 통하여 전달된다.

[0224] 백혈병

[0225] 본원에는 특정 실시양태에서 치료를 필요로 하는 개체에게 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 백혈병의 치료 방법이 개시되어 있다.

[0226] 백혈병은 혈액 세포, 일반적으로 백혈구(백혈구 세포)의 비정상적인 증가를 특징으로 하는 혈액 또는 골수의 암이다. 백혈병은 광범위한 질환을 망라하는 광의의 용어이다. 첫번째 분류는 그의 급성 및 만성 형태 사이이다: (i) 급성 백혈병은 미성숙 혈액 세포의 급속한 증가를 특징으로 한다. 이러한 밀집은 골수가 건강한 혈액 세포를 생성한 수 없게 한다. 즉각적인 처리는 악성 세포의 신속한 진행 및 축적으로 인하여 급성 백혈병에서 요구되며, 혈류로 넘치게 되어 신체의 다른 기관으로 퍼진다. 백혈병의 급성 형태는 어린이에게서 가장 흔한 형태의 백혈병이며; (ii) 만성 백혈병은 비교적 성숙하기는 하나 여전히 비정상적인 백혈구 세포가 지나치게 생성되는 것이 특징적이다. 통상적으로 진행되는 데는 수개월 또는 수년이 소요되는데, 세포는 정상 세포보다 훨씬 빠른 속도로 생성되어 혈액 중의 다수의 비정상 백혈구 세포를 생성한다. 만성 백혈병은 주로 노년층에서 발생하지만, 이론적으로는 모든 연령군에서 발생할 수 있다. 추가로, 질환은 영향을 받을 수 있는 혈액 세포의 유형에 따라 세분화된다. 이러한 분할은 백혈병을 림프모세포성 또는 림프구성 백혈병 및 골수 또는 골수성 백혈병으로 나뉜다: (i) 암 변화가 감염과 싸우는 면역계 세포인 정상적으로 림프구를 형성하도록 진행되는 한 유형의 골수 세포에서 발생하는 림프모세포성 또는 림프구성 백혈병; (ii) 암 변화가 정상적으로 적혈구 세포, 일부 기타 유형의 백혈구 세포 및 혈소판을 형성하도록 진행되는 한 유형의 골수 세포에서 발생하는 골수 또는 골수성 백혈병.

[0227] 이들 주요 카테고리내에서, 급성 림프아구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML) 및 모발상 세포 백혈병(HCL)을 비롯한(이에 한정되지 않음) 세부카테고리는 수개가 존재한다.

[0228] 각각의 전술한 병태에 대한 증상, 진단 테스트 및 예후 테스트는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌 [Harrison's Principles of Internal Medicine[®], 16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al., (2006), Cytojournal 3(24)] 및 ["Revised European American Lymphoma" (REAL) classification system]을 참조한다(예를 들면 미국 국립 암 연구소(National Cancer Institute)가 관리하는 웹사이트를 참조한다).

[0229] 임의의 상기 질환을 치료하기 위한 다양한 치료적 유효량의 Btk 억제제 화합물을 설정하기 위한 다수의 동물 모델이 유용하다.

[0230] 예를 들면, 자가면역 질환을 치료하기 위하여 Btk 억제제 화합물을 투여하는 것은 류마티스성 관절염의 마우스 모델에서 평가될 수 있다. 이러한 모델에서, 관절염은 항-콜라겐 항체 및 지질다당질을 투여하여 Balb/c 마우스

에서 유발된다. 문헌[Nandakumar et al., (2003), *Am. J. Pathol* 163:1827-1837]을 참조한다.

[0231] 또다른 예에서, B-세포 증식성 장애의 치료를 위한 Btk 억제제의 투여는 사람 B-세포 림프종 세포(예, 라모스(Ramos) 세포)를 예를 들면 문헌[Page1 et al., (2005), *Clin Cancer Res* 11(13):4857-4866]에 기재된 바와 같은 면역결핍 마우스(예, "누드" 마우스)에게 이식한 사람-대-마우스 이종이식 모델에서 조사할 수 있다.

[0232] 혈전색전성 장애의 치료를 위한 동물 모델도 또한 공지되어 있다.

[0233] 전술한 질환 중 하나를 위한 화합물의 치료적 효능은 치료 과정 중에 최적화될 수 있다. 예를 들면, 치료하고자 하는 개체는 진단적 평가를 실시하여 주어진 투약량의 Btk 억제제를 투여하여 달성되는 생체내 Btk 활성의 억제에 대한 병리학 또는 질환 증상의 이완과 상관관계를 구할 수 있다. 당업계에 공지된 세포 분석을 사용하여 Btk 억제제의 존재 또는 부재하에서 Btk의 생체내 활성을 측정할 수 있다. 예를 들면, 활성화된 Btk는 티로신 223(Y223) 및 티로신 551(Y551)에서 인산화되므로, P-Y223 또는 P-Y551-양성 세포의 포스포-특이성 면역세포화학적 염색은 (예, 염색 대 비염색 세포의 FACS 분석에 의한) 세포의 모집단에서의 Btk의 활성화를 검출 또는 정량화하는데 사용될 수 있다. 예를 들면 문헌[Nisitani et al., (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci, USA* 96:2221-2226]을 참조한다. 그래서, 개체에게 투여되는 Btk 억제제 화합물의 양은 개체의 질환 상태를 치료하기에 최적인 Btk 억제의 레벨을 유지하는데 요구되는 바대로 증가 또는 감소될 수 있다.

[0234] 본원에 개시된 화합물은 Btk를 비가역적으로 억제할 수 있으며, 암, 자가면역 및 기타 염증성 질환을 비롯한(이에 한정되지 않음) 브루튼형 티로신 키나제-의존성 또는 브루튼형 티로신 키나제 매개 병태 또는 질환을 앓고 있는 포유동물을 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에 개시된 화합물은 본원에 기재된 각종 질환 및 병태에서의 효능을 나타낸다.

[0235] 특정한 용어

[0236] 상기 일반적인 기재 및 하기의 상세한 설명은 예시 및 설명을 위한 것일 뿐이며, 청구된 임의의 보호받고자 하는 사항을 한정하는 것이 아닌 것으로 이해하여야 한다. 본원에서, 단수형의 사용은 다른 의미로 구체적으로 명시하지 않는다면 복수형을 포함한다. 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용한 바와 같이 단수 형태 "하나의" 및 "상기"(부정관사 "a", "an" 및 정관사 "the")는 다른 의미로 명백하게 명시하지 않는다면 복수의 지시대상을 포함한다는 점에 유의하여야만 한다. 본원에서, "또는"의 사용은 다른 의미로 명시하지 않는다면 "및/또는"을 의미한다. 게다가, 용어 "포함하는"뿐 아니라, 기타 형태, 예컨대 "포함하다", "포함한" 및 "포함된"의 사용은 제한되지 않는다.

[0237] 표준 화학 용어의 정의는 문헌[Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York]을 비롯한 참고 문헌에서 찾아볼 수 있다. 다른 의미로 나타내지 않는다면, 당업계의 기술내에서 질량 분광학, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학의 통상의 방법을 사용한다. 구체적인 정의를 제공하지 않았다면, 이와 관련하여 사용된 명명법 및, 본원에 기재된 분석 화학, 합성 유기 화학 및 의약 및 약학적 화학의 실험실 절차 및 기술은 당업계에 공지된 것이다. 표준 기법은 임의로 화학적 합성, 화학적 분석, 약학적 제제, 배합 및, 환자의 전달 및 치료에 사용된다. 표준 기법은 재조합 DNA, 올리고뉴클레오타이드 합성 및 조직 배양 및 변환(예, 전기천공, 리포펙션)에 사용된다. 반응 및 정제 기법은 문헌에 기재된 방법론을 사용하여 또는 본원에 기재된 바와 같이 실시한다.

[0238] 본원에 기재된 방법 및 조성물은 본원에 기재된 특정 방법, 프로토콜, 세포주, 작제물 및 시약에 한정되지 않으며, 그리하여 임의로 변경될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 특정한 실시양태만을 기재하기 위한 것이며, 본원에 기재된 방법 및 조성물의 범주를 한정하고자 하는 것이 아니며, 본 발명은 첨부된 특허청구범위에 의해서만 한정될 것으로 이해하여야 한다.

[0239] "알킬" 기는 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 부분은 "포화 알킬" 기를 포함하며, 이는 임의의 알켄 또는 알킨 부분을 함유하지 않는다는 것을 의미한다. 알킬 부분은 또한 "불포화 알킬" 부분을 포함하며, 이는 하나 이상의 알켄 또는 알킨 부분을 함유한다는 것을 의미한다. "알켄" 부분은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 기를 지칭하며, "알킨" 부분은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 기를 지칭한다. 알킬 부분은 포화 또는 불포화이건 간에 분지형, 직쇄형 또는 고리형 부분을 포함한다. 구조에 의존하여, 알킬 기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 알킬렌 기)를 포함하며, "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다.

[0240] 본원에서 사용된 바와 같이, C₁-C_x는 C₁-C₂, C₁-C₃ . . . C₁-C_x를 포함한다.

[0241] "알킬" 부분은 임의로 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다(본원에서 나타날 때는, "1 내지 10"과 같은 수치 범위

는 소정의 범위내에서 각각의 정수를 지칭하며; 예를 들면 "1 내지 10개의 탄소 원자"는 그러한 정의가 또한 수치 범위가 명시되지 않은 용어 "알킬"의 출현을 포함하더라도 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등, 10개 이하(10개 포함)의 탄소 원자를 갖는 부분으로부터 선택되는 것을 의미한다). 본원에 기재된 화합물의 알킬 기는 "C₁-C₄ 알킬" 또는 유사 표시로 나타낼 수 있다. 단지 예로서, "C₁-C₄ 알킬"은 알킬쇄에서 1 내지 4개의 탄소 원자가 존재하는 것을 나타내며, 즉 알킬쇄는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 t-부틸로부터 선택된다. 그래서, C₁-C₄ 알킬은 C₁-C₂ 알킬 및 C₁-C₃ 알킬을 포함한다. 알킬 기는 임의로 치환되거나 또는 비치환된다. 통상의 알킬 기의 비제한적인 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3차 부틸, 펜틸, 헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 들 수 있다.

[0242] "알콕시" 기는 (알킬)O- 기를 지칭하며, 여기서 알킬은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0243] "알콕시알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 알콕시 기로 치환된 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다.

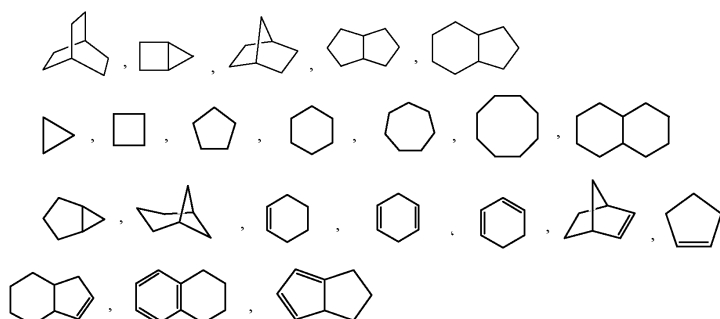
[0244] 용어 "에스테르"는 화학식 -COOR을 갖는 화학 부분을 지칭하며, 여기서 R은 C₁-C₄ 알킬, 페닐 또는 벤질로부터 선택된다. 본원에 기재된 화합물에서의 임의의 히드록시 또는 카르복실 측쇄는 에스테르화될 수 있다. 그러한 에스테르를 생성하기 위한 절차 및 특정 기는 문헌[Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999]과 같은 출처에서 찾아볼 수 있으며, 이 문헌은 본 개시내용을 위하여 본원에 참고로 포함된다.

[0245] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 방향족 고리를 지칭한다. 아릴 고리는 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 9개보다 많은 탄소 원자로 형성될 수 있다. 아릴 기는 임의로 치환될 수 있다. 아릴 기의 비제한적인 예로는 페닐, 나프탈레닐, 페난트레닐, 안트라세닐, 플루오레닐 및 인데닐을 들 수 있다. 구조에 의존하여, 아릴 기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 아릴렌 기)일 수 있다.

[0246] 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "카르보닐"은 하나 이상의 케톤 기 및/또는 하나 이상의 알데히드 기 및/또는 하나 이상의 에스테르 기 및/또는 하나 이상의 카르복실 기 및/또는 하나 이상의 티오에스테르 기를 함유하는 기를 비롯한(이에 한정되지 않음) -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂- 및 -C(S)-로 이루어진 군으로부터 선택된 부분을 함유하는 기를 지칭한다. 그러한 카르보닐 기로는 케톤, 알데히드, 카르복실산, 에스테르 및 티오에스테르를 들 수 있다. 일부 실시양태에서, 그러한 기는 선형, 분지형 또는 고리형 분자의 일부이다.

[0247] 용어 "할로" 또는 대안으로 "할로젠" 또는 "할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 의미한다.

[0248] 용어 "시클로알킬"은 탄소 및 수소만을 함유하는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 라디칼을 지칭하며, 이는 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화될 수 있다. 시클로알킬 기로는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 들 수 있다. 시클로알킬 기의 예로는



[0249] 등을 들 수 있다. 구조에 의존하여, 시클로알킬 기는 모노라디칼 또는 디라디칼(예, 시클로알킬렌 기)일 수 있다). 시클로알킬 기는 또한 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 "저급 시클로알킬"일 수 있다.

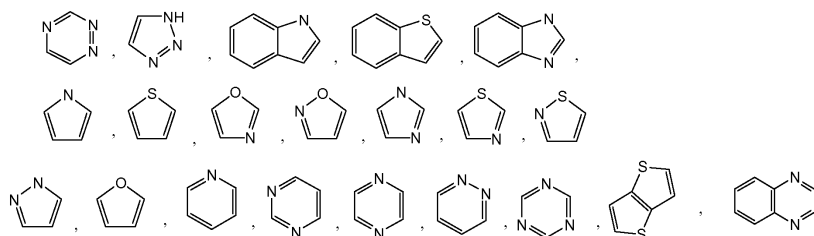
[0250] 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소를 제외한 원자를 지칭한다. 헤테로원자는 통상적으로 산소, 황, 질소, 규소 및 인으로부터 독립적으로 선택되지만, 이들 원자로 한정되지 않는다. 2개 이상의 헤테로원자가 존재하는 실시양태에서, 2개 이상의 헤테로원자는 모두 서로 동일할 수 있거나 또는 2개 이상의 헤테로원자 전부는 각각 서로 상이할 수 있다.

[0251]

용어 "헤테로사이클"은 각각 O, S 및 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 및 헤테로지환족 기를 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로시클릭 기는 그의 고리계에서 4 내지 10개의 원자를 갖지만, 단 상기 기의 고리는 2개의 이웃하는 O 또는 S 원자를 함유하지 않아야 한다. 여기서, 헤테로사이클에서의 탄소 원자의 갯수를 명시할 경우(예, C₁-C₆ 헤테로사이클), 하나 이상의 기타 원자(헤테로원자)는 고리내에 존재하여야만 한다. "C₁-C₆ 헤테로사이클"과 같은 명칭은 고리에서 탄소 원자의 갯수만을 지칭하며, 고리에서의 원자의 총수를 지칭하지 않는다. 헤테로시클릭 고리는 고리에서 추가의 헤테로원자를 가질 수 있는 것으로 이해한다. "4-6 원 헤테로사이클"과 같은 명칭은 고리(즉, 하나 이상의 원자가 탄소 원자이고, 하나 이상의 원자가 헤테로원자이고, 나머지 2 내지 4개의 원자는 탄소 원자 또는 헤테로원자이고, 나머지 2 내지 5개의 원자는 탄소 원자 또는 헤테로원자인 4원, 5원 또는 6원 고리)에 함유된 원자의 총수를 지칭한다. 2개 이상의 헤테로원자를 갖는 헤테로사이클에서, 2개 이상의 헤테로원자는 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 헤테로사이클은 임의로 치환될 수 있다. 헤테로사이클로의 결합은 헤테로원자에서 또는 탄소 원자를 통하여 이루어질 수 있다. 비-방향족 헤테로시클릭 기는 그의 고리계에서 4개의 원자만을 갖는 기를 포함하지만, 방향족 헤테로시클릭 기는 그의 고리계에서 5개 이상의 원자를 가져야만 한다. 헤테로시클릭 기는 벤조-융합 고리계를 포함한다. 4-원 헤테로시클릭 기의 예로는 (아세트디딘으로부터 유래한) 아세트디딘이 있다. 5-원 헤테로시클릭 기의 예는 티아졸릴이다. 6-원 헤테로시클릭 기의 예는 피리디리고, 10-원 헤테로시클릭 기의 예는 퀴놀리닐이다. 비-방향족 헤테로시클릭 기의 예로는 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 아세트디딘, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디히드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴 및 퀴놀리지닐을 들 수 있다. 방향족 헤테로시클릭 기의 예로는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐을 들 수 있다. 상기 제시된 기로부터 유래하는 상기 기는 가능할 경우 C-결합 또는 N-결합될 수 있다. 예를 들면, 피롤로부터 유래하는 기는 피롤-1-일(N-결합) 또는 피롤-3-일(C-결합)일 수 있다. 추가로, 이미다졸로부터 유래하는 기는 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일(모두 N-결합된) 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일(모두 C-결합된)일 수 있다. 헤테로시클릭 기는 벤조-융합 고리계 및, 하나 또는 2개의 옥소(=O) 부분으로 치환된 고리계, 예컨대 피롤리딘-2-온을 포함한다. 구조에 의존하여, 헤테로사이클 기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 헤테로사이클렌 기)일 수 있다.

[0252]

용어 "헤테로아릴" 또는 대안으로 "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1종 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 아릴 기를 지칭한다. N-함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 부분은 고리의 골격 원자 중 하나 이상이 질소 원자인 방향족 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기의 예로는



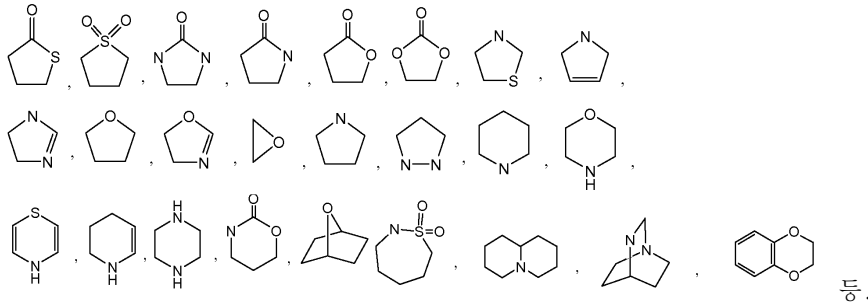
[0253]

등을 들 수 있다. 구조에 의존하여 헤테로아릴 기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 헤테로아릴렌 기)일 수 있다.

[0254]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비-방향족 헤테로사이클", "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로지환족"은 고리를 형성하는 하나 이상의 원자가 헤테로원자인 비-방향족 고리를 지칭한다. "비-방향족 헤테로사이클" 또는 "헤테로시클로알킬" 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 시클로알킬 기를 지칭한다. 라디칼은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합될 수 있다. 헤테로시클로알킬 고리는 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 또는 9개 또는 그보다 많은 원자에 의하여 형성될 수 있다. 헤테로시클로알킬 고리는 임의로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 비-방향족 헤테로사이클은 1종 이상의 카르보닐 또는 티오카르보닐 기, 예컨대 옥소-

및 티오-함유 기를 함유한다. 헤테로시클로알킬의 비제한적인 예로는 락탐, 락톤, 시클릭 이미드, 시클릭 티오 이미드, 시클릭 카르바메이트, 테트라히드로티오피란, 4H-피란, 테트라히드로피란, 피페리딘, 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥신, 1,4-디옥산, 피페라진, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,4-옥사티안, 테트라히드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 숙신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 디옥소피페라진, 히단토인, 디히드로우라실, 모르폴린, 트리옥산, 헥사히드로-1,3,5-트리아진, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로푸란, 피롤린, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 1,3-디옥솔, 1,3-디옥솔란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘 및 1,3-옥사티올란을 들 수 있다. 또한 비-방향족 헤테로사이클로 지칭되는 헤테로시클로알킬 기의 예로는 하기를 들 수 있다:



[0256] 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 결합에 의하여 연결되는 원자가 더 큰 구조의 일부가 되는 것으로 간주될 때 2개의 원자 또는 2개의 부분 사이의 화학적 결합을 지칭한다.

[0257] 용어 "부분"은 분자의 특정한 분절 또는 작용기를 지칭한다. 화학적 부분은 종종 분자에 매립되거나 또는 부속되는 화학적 부분으로 인지된다.

[0258] "티오알콕시" 또는 "알킬티오" 기는 -S-알킬 기를 지칭한다.

[0259] "SH" 기는 또한 티올 기 또는 술포히드릴 기로 지칭된다.

[0260] 본원에서 사용된 바와 같이, 제제, 조성물 또는 성분과 관련하여 용어 "허용 가능한" 또는 "약학적 허용 가능한"은 치료되는 개체의 건강에 지속적인 유해한 영향이 없는 것을 의미하거나 또는 화합물의 생물학적 활성 또는 성질을 없애지 않으며, 비교적 독성이다.

[0261] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "작용제"는 예를 들면 Btk 등의 단백질에 대한 자연 발생 리간드의 존재로부터 발생하는 생물학적 활성과 동일한 단백질의 생물학적 활성을 초래하는 존재인 화합물을 지칭한다.

[0262] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "부분 작용제"는 단백질에 대한 자연 발생 리간드의 존재로부터 발생하는 것과는 동일한 유형이지만 그 정도는 더 낮은 단백질의 생물학적 활성을 초래하는 존재인 화합물을 지칭한다.

[0263] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "길항제"는 단백질의 생물학적 활성의 정도의 감소를 초래하는 존재인 화합물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 길항제의 존재는 예를 들면 Btk와 같은 단백질의 생물학적 활성의 완전 억제 또는 초래한다. 특정 실시양태에서, 길항제는 억제제이다.

[0264] 본원에서 사용된 바와 같이, 특정 화합물 또는 약학적 조성물의 투여에 의한 특정 질환, 장애 또는 병태의 증상의 "향상"은 화합물 또는 조성물의 투여에 기인하거나 또는 이와 관련될 수 있는 영구적 또는 일시적, 지속적 또는 순간적이건 간에 경증도의 임의의 완화, 개시의 지연, 진행의 서행 또는 기간의 단축을 지칭한다.

[0265] "생체이용효율"은 실험에 사용되는 동물 또는 사람의 대순환에 전달되도록 투여되는 본원에 기재된 화합물, 예컨대 화학식 I의 화합물의 중량 비율을 지칭한다. 정맥내 투여시 약물의 총 노출($AUC_{(0-\infty)}$)은 일반적으로 100% 생체이용효율(F%)로 정의한다. "경구 생체이용효율"은 본원에 개시된 화합물, 예컨대 화학식 I의 화합물이 약학적 조성물을 정맥내 주사에 비하여 경구 투여시 대순환으로 흡수되는 정도를 지칭한다.

[0266] "혈장 농도"는 개체의 혈액의 혈장 성분 중 본원에 개시된 화합물, 예컨대 화학식 I의 화합물의 농도를 지칭한다. 화학식 I의 화합물의 혈장 농도는 기타 치료제와의 대사 및/또는 가능한 상호작용에 대한 변동성으로 인한 개체간에 상당하게 변경 가능한 것으로 이해된다. 본원에 개시된 하나의 실시양태에 의하면, 화학식 I의 화합물의 혈장 농도는 개체에 따라 변동된다. 마찬가지로, 수치, 예컨대 최대 혈장 농도(C_{max}) 또는 최대 혈장 농도에 도달되는 시간(T_{max}) 또는 혈장 농도 시간 곡선 아래의 총 면적($AUC_{(0-\infty)}$)은 개체에 따라 변동될 수 있다. 이러한

변동성으로 인하여, 화학식 I의 화합물의 "치료적 유효량"을 구성하는데 필요한 양은 개체마다 다를 것으로 예상된다.

- [0267] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "브루톤형(Bruton's) 티로신 키나제"는 예를 들면 미국 특허 제6,326,469호에 개시된 바와 같은 호모 사피엔스(*Homo sapiens*)로부터의 브루톤형 티로신 키나제를 지칭한다(진뱅크(GenBank) 수탁 번호 NP_000052).
- [0268] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "브루톤형 티로신 키나제 상동성"은 브루톤형 티로신 키나제의 이상상동성, 예를 들면 마우스(진뱅크 수탁 번호 AAB47246), 개(진뱅크 수탁 번호 XP_549139.), 래트(진뱅크 수탁 번호 NP_001007799), 닭(진뱅크 수탁 번호 NP_989564) 또는 제브라 피쉬(진뱅크 수탁 번호 XP_698117) 및 브루톤형 티로신 키나제의 1종 이상의 기질(예, 아미노산 서열 "AVLESEEELYSSARQ"를 갖는 펩티드 기질)에 대한 키나제 활성을 나타내는 임의의 상기의 것의 융합 단백질로부터의 이상상동성을 지칭한다.
- [0269] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "동시투여" 등은 단일 환자에 대한 선택된 치료제의 투여를 포괄하는 것을 의미하며, 투여의 동일하거나 또는 상이한 경로에 의하여 또는 동일하거나 또는 상이한 시간에 약물이 투여되는 치료 섭생을 포함시키고자 한다.
- [0270] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 치료되는 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상을 어느 정도까지 완화시킬 투여되는 시약 또는 화합물의 충분한 양을 지칭한다. 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화 또는 생물학적 계의 임의의 기타 소정의 변경일 수 있다. 예를 들면, 치료적 용도를 위한 "유효량"은 지나치게 유해한 부작용 없이 질환 증상에서의 임상적으로 상당한 감소를 제공하는데 필요한 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개개의 사례에서 적절한 "유효량"은 예컨대 투약량 증가 실험 등의 기법을 사용하여 임의로 결정된다. 용어 "치료적 유효량"은 예를 들면 예방적 유효량을 포함한다. 본원에 개시된 화합물의 "유효량"은 지나치게 유해한 부작용 없이 소정의 약리학적 효과 또는 치료적 개선을 달성하기에 효과적인 양이다. "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 화학식 I의 대사의 차이, 연령, 체중, 개체의 일반적인 상태, 치료되는 병태, 치료되는 병태의 경중도 및 주치의의 판단에 따라 개체마다 다를 수 있는 것으로 이해한다.
- [0271] 용어 "향상시키다" 또는 "향상된"은 효능 또는 기간에서 소정의 효과를 증가 또는 연장시키는 것을 의미한다. 예를 들면, 치료제의 효과를 "향상시키는" 것은 효능 또는 기간에서 질환, 장애 또는 병태의 치료 동안 치료제의 효과를 증가 또는 연장시키는 능력을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "향상된-유효량"은 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료제의 효과를 향상시키기에 적절한 양을 지칭한다. 환자에게 사용시, 이러한 용도에 효과적인 양은 질환, 장애 또는 병태의 경중도 및 경로, 이전의 치료, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응 및 주치의의 판단에 의존할 것이다.
- [0272] 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "상동성 시스템"은 본원에서 정의된 바와 같은 브루톤형 티로신 키나제의 시스템 481과 상동성을 갖는 서열 위치에서 존재하는 시스템 잔기를 지칭한다. 예를 들면, 시스템 482는 브루톤형 티로신 키나제의 래트 이상상동성을 갖는 상동성 시스템이며; 시스템 479는 닭의 이상상동성을 갖는 상동성 시스템이고; 시스템 481은 제브라 피쉬 이상상동성에서의 상동성 시스템이다. 또다른 예에서, 브루톤형 티로신과 관련된 Tec 키나제 패밀리인 TKK의 상동성 시스템은 Cys 350이다. 또한, 월드 와이드 웹 kinase.com/human/kinome/phylogeny.html에 공개된 티로신 키나제(TK)의 서열 정렬을 참조한다.
- [0273] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 키나제의 "억제하다", "억제하는" 또는 "억제제"는 효소 포스포트랜스퍼라제 활성의 억제를 지칭한다.
- [0274] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조절하다"는 단지 예로서 표적의 활성을 향상시키기 위하여, 표적의 활성을 억제하기 위하여, 표적의 활성을 제한하기 위하여 또는 표적의 활성을 연장시키기 위한 것을 비롯한 표적의 활성을 변경시키도록 직접적으로 또는 간접적으로 표적과 상호작용하는 것을 의미한다.
- [0275] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조절제"는 분자의 활성을 변경시키는 화합물을 지칭한다. 예를 들면, 조절제는 조절제의 부재시의 활성 정도에 비하여 분자의 특정 활성의 정도에서의 증가 또는 감소를 야기할 수 있다. 특정 실시양태에서, 조절제는 분자의 하나 이상의 활성의 정도를 감소시키는 억제제이다. 특정 실시양태에서, 억제제는 분자의 하나 이상의 활성을 완전 예방한다. 특정 실시양태에서, 조절제는 분자의 하나 이상의 활성의 정도를 증가시키는 활성화제이다. 특정한 실시양태에서, 조절제의 존재는 조절제의 부재시 발생하지 않는 활성을 초래한다.
- [0276] 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "혈장 반감기"는 단일 투약후 혈장내에서 시간 경과에 따른 약물 농도를 측정

하고, 소프트웨어, 예컨대 WinNonLin를 사용한 표준 약물동력학에 데이터를 대입하여 약물이 혈장으로부터 50% 제거되는 시간을 측정하여 결정되는 바와 같은 래트, 개 또는 사람에서의 반감기를 지칭한다.

[0277] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "예방적 유효량"은 치료되는 질환, 병태 또는 장애 증상 중 하나 이상을 어느 정도로 완화시키게 될 환자에게 투여된 조성물의 양을 지칭한다. 그러한 예방적 적용에서, 상기 양은 환자의 건강 상태, 체중 등에 의존할 것이다.

[0278] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "선택적 결합 화합물"은 1종 이상의 표적 단백질의 임의의 부분이 선택적으로 결합하는 화합물을 지칭한다.

[0279] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "선택적으로 결합하는"은 비-표적 단백질에 결합되는 것보다 더 높은 친화력으로 선택적 결합 화합물의 표적 단백질, 예컨대 Btk에 결합되는 능력을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 특정 결합은 비-표적에 대한 친화도보다 적어도 약 10배, 약 50배, 약 100배, 약 250배, 약 500배, 약 1,000배 또는 그 이상인 친화도로 표적에 결합되는 것을 지칭한다.

[0280] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "선택적 조절제"는 비-표적 활성화에 대하여 표적 활성을 선택적으로 조절하는 화합물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 특이적 조절제는 비-표적 활성화보다 적어도 약 10배, 약 50배, 약 100배, 약 250배, 약 500배, 약 1,000배로 표적 활성을 조절하는 것을 지칭한다.

[0281] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로 정제된"은 정제된 정상적으로 해당 성분을 수반 또는 상호작용하는 기타 성분이 실질적으로 또는 본질적으로 없을 수 있는 해당 성분을 지칭한다. 예를 들면, 해당 성분의 제조가 약 30% 미만, 약 25% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만 또는 약 1% 미만(건조 중량 기준)의 오염 성분을 함유할 때 "실질적으로 정제될" 수 있다. 그래서, "실질적으로 정제된" 해당 성분은 순도 레벨이 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 그 이상일 수 있다.

[0282] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "개체"는 치료, 관찰 또는 실험의 목적인 동물을 지칭한다. 예를 들면, 개체는 사람을 비롯한(이에 한정되지 않음) 포유동물일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0283] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "표적 활성화"는 선택적 조절제에 의하여 조절될 수 있는 생물학적 활성을 지칭한다. 특정한 예시의 표적 활성화의 비제한적인 예로는 결합 치환도, 신호 전달, 효소 활성화, 종양 성장, 염증 또는 염증-관련 과정 및 질환 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상의 향상을 들 수 있다.

[0284] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "표적 단백질"은 선택적 결합 화합물에 의하여 결합될 수 있는 단백질의 분자 또는 일부를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 표적 단백질은 Btk이다.

[0285] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태 증상의 완화, 악화 또는 개선, 추가의 증상의 예방, 증상의 기본적인 대사 원인의 개선 또는 예방, 질환 또는 병태의 억제, 예를 들면 질환 또는 병태의 발생의 중지, 질환 또는 병태의 완화, 질환 또는 병태의 회귀의 유발, 질환 또는 병태에 의하여 야기되는 병태의 완화 또는 질환 또는 병태의 증상의 중지를 들 수 있다. 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"의 비제한적인 예로는 예방 및/또는 치료적 치료를 들 수 있다.

[0286] 본원에서 사용된 바와 같이, IC_{50} 은 최대 반응의 50% 억제, 예컨대 그러한 반응을 측정하는 분석에서 Btk의 억제를 달성하는 특정 테스트 화합물의 양, 농도 또는 투약량을 지칭한다.

[0287] 본원에서 사용된 바와 같이, EC_{50} 은 특정 테스트 화합물에 의하여 유도, 유발 또는 강화되는 특정 반응의 최대 발현의 50%에서 투약량-의존성 반응을 나타내는 특정 테스트 화합물의 투약량, 농도 또는 양을 지칭한다.

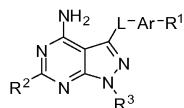
[0288] 억제제 화합물

[0289] 본원에 기재된 방법에 사용하기에 적절한 Btk 화합물의 하기 기재에서, 지칭된 표준 화학 용어의 정의는 문헌 [Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York]을 비롯한 (본원에서 다른 의미로 정의되지 않았다면) 참고 문헌에서 찾아볼 수 있다. 다른 의미로 명시되지 않는다면, 당업계의 통상의 기술내에서 질량 분광학, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기법 및 약리학의 통상의 방법을 사용할 수 있다. 또한, Btk(예, 사람 Btk)에 대한 핵산 및 아미노산 서열은 예를 들면 미국 특허 제6,326,469호에 개시된 바와 같이 당업계에서 공지되어 있다. 구체적인 정의가 제공되지 않는다면, 본원에 기재된 분석 화학, 합성 유기 화학 및 의약 및 약학적 화학과 관련하여 사용된 명명법 및 실험실 절차 및 기법은 당업계에서 공지되어 있다. 표준 기법은 화학적 합성, 화학적 분석, 약학적 제조, 제제 및 전달

그리고 환자의 치료에 사용될 수 있다.

- [0290] 본원에 기재된 Btk 억제제 화합물은 Btk에서 시스테인 481의 아미노산 서열 위치에 대하여 상동성을 갖는 티로신 키나제의 아미노산 서열 위치에서의 시스테인 잔기를 갖는 키나제 및 Btk에 대하여 선택성을 갖는다.
- [0291] Btk 억제에 대한 세포 작용성 분석은 후보 Btk 억제제 화합물의 농도 범위의 부재 또는 존재하에서 세포주에서의 Btk 매개 경로를 자극하는 반응(예, 라모스 세포에서의 BCR 활성화)에서의 하나 이상의 세포성 종말점을 측정하는 것을 포함한다. BCR 활성화에 대한 반응을 측정하기 위한 유용한 종말점은 예를 들면 Btk의 자가인산화, Btk 표적 단백질(예, PLC- γ)의 인산화 및 세포질 칼슘 흐름을 들 수 있다.
- [0292] 다수의 비세포성 생화학적 분석(예, 키나제 분석) 및 세포성 작용성 분석(예, 칼슘 흐름)에 대한 고 처리량 분석은 당업자에게 공지되어 있다. 또한, 고 처리량 스크리닝 시스템은 입수 가능하다(예를 들면 미국 매사추세츠주 함킨턴에 소재하는 자이마크 코포레이션(Zymark Corp.); 미국 오하이오주 멘토에 소재하는 에어 테크니컬 인더스트리즈(Air Technical Industries); 미국 캘리포니아주 풀러턴에 소재하는 벡만 인스트루먼트즈, 인코포레이티드(Beckman Instruments, Inc.); 미국 매사추세츠주 내틱에 소재하는 프리시전 시스템즈, 인코포레이티드(Precision Systems, Inc.) 등). 이들 시스템은 통상적으로 모든 샘플 및 시약 피펫팅, 액체 분배, 한시적 배양 및 분석에 적절한 검출기(들)에서의 미세평판의 최종 판독을 비롯한 자동화된 전체 절차를 포함한다. 그리하여, 자동화 시스템은 지나친 수고 없이 다수의 Btk 화합물의 확인 및 특성화를 가능케 한다.
- [0293] Btk 억제제 화합물은 임의의 상기 병태(예, 자가면역 질환, 염증성 질환, 알러지 장애, B-세포 증식성 장애 또는 혈전색전성 장애)를 치료하기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0294] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용되는 Btk 억제제 화합물은 시험관내 IC₅₀이 10 μ M 미만(예, 1 μ M 미만, 0.5 μ M 미만, 0.4 μ M 미만, 0.3 μ M 미만, 0.1 μ M 미만, 0.08 μ M 미만, 0.06 μ M 미만, 0.05 μ M 미만, 0.04 μ M 미만, 0.03 μ M 미만, 0.02 μ M 미만, 0.01 μ M 미만, 0.008 μ M 미만, 0.006 μ M 미만, 0.005 μ M 미만, 0.004 μ M 미만, 0.003 μ M 미만, 0.002 μ M 미만, 0.001 μ M 미만, 0.00099 μ M 미만, 0.00098 μ M 미만, 0.00097 μ M 미만, 0.00096 μ M 미만, 0.00095 μ M 미만, 0.00094 μ M 미만, 0.00093 μ M 미만, 0.00092 또는 0.00090 μ M 미만)인 Btk 상동성 키나제 활성을 억제한다.
- [0295] 하나의 실시양태에서, Btk 억제제 화합물은 그의 표적 티로신 키나제의 활성화된 형태(예, 티로신 키나제의 인산화 형태)를 선택적으로 억제한다. 예를 들면, 활성화된 Btk는 티로신 551에서 트랜스인산화된다. 그래서, 이러한 실시양태에서, Btk 억제제는 표적 키나제가 신호전달 경우에 의하여서 활성화되는 경우에만 세포에서의 표적 키나제를 억제한다.
- [0296] 본원에 기재된 방법에 사용하기에 적절한 키나제 억제제 화합물의 하기 기재에서, 특정한 정의를 제공하지 않는다면, 이와 관련하여 사용된 명명법 및, 본원에 기재된 분석 화학, 합성 유기 화학 및 의학 및 약학적 화학의 실험실 절차 및 기술은 당업계에 공지된 것이다. 표준 기법은 화학적 합성, 화학적 분석, 약학적 제제, 배합 및, 전달 및 환자의 치료에 사용될 수 있다.
- [0297] 본원에는 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물이 기재되어 있다. 또한, 본원에는 상기 화합물의 약학적 허용 가능한 염, 약학적 허용 가능한 용매화물, 약학적 활성 대사물질 및 약학적 허용 가능한 프로드러그가 개시되어 있다. 하나 이상의 상기 화합물 또는 상기 화합물의 약학적 허용 가능한 염, 약학적 허용 가능한 용매화물, 약학적 활성 대사물질 또는 약학적 허용 가능한 프로드러그를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물이 산화성 질소 원자를 함유하는 경우, 질소 원자는 당업계에 공지된 방법에 의하여 N-산화물로 전환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV로 나타난 구조를 갖는 화합물의 이성질체 및 화학적으로 보호된 형태도 또한 제공된다.
- [0298] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0299] <화학식 I>



[0300]

[0301] 상기 화학식에서,

[0302] L은 각각 독립적으로 CR^aR^a, O, S, NR^b, N-OR^b, C=O, C=S, C=N-R^b 또는 C=N-OR^b이고;

[0303] R^a는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b이고;

[0304] R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0305] R¹은 L-Ar², OR^b 또는 NR^bR^b이고;

[0306] R²는 H, OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0307] R³은 임의로 치환된 알킬, -(C=O)C₁-C₆ 알킬, -(C=O)OR^b, -(C=O)NR^bR^b, -(C=O)SR^b, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0308] Ar 및 Ar²는 각각 독립적으로 할로젠, OR^b, NR^bR^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0309] 하나의 실시양태에서, L은 CH₂ 또는 C=O인 화학식 I의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, Ar이 페닐인 화학식 I의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, R²는 H이고, R³은 임의로 치환된 시클로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹은 O-Ph인 화학식 I의 화합물이다.

[0310] 임의의 그리고 모든 실시양태에 대하여, 치환기는 제시된 대안의 서브세트로부터 선택된다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, R²는 H, OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고; R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 H, OH, NH₂, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 F, Cl, Br 또는 I이다. 기타 실시양태에서, R²는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, n-펜틸 또는 헥실이다. 여전히 기타 실시양태에서, R²는 H, OH 또는 NH₂이다. 기타 실시양태에서, R²는 H이다.

[0311] 일부 실시양태에서, R¹은 O-Ar²이고, 여기서 Ar²는 할로젠, OR^b, NR^bR^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 O-Ar²이고, 여기서 Ar²는 할로젠, 히드록시, 아민 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, Ar²는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다. 기타 실시양태에서, Ar²는 페닐, 피리디닐, 푸라닐, 티오펜 또는 퀴놀리닐이다. 특정 실시양태에서, Ar²는 페닐 또는 피리디닐이다.

[0312] 일부 실시양태에서, R³은 임의로 치환된 알킬, -(C=O)C₁-C₆ 알킬, -(C=O)OR^b, -(C=O)NR^bR^b, -(C=O)SR^b, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

기타 실시양태에서, R^3 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)Me$, $-(C=O)Et$ 또는 $-(C=O)Bu$ 이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 $-COOH$, $-COOMe$, $-COOEt$, $-COOPr$ 또는 $-COOBu$ 이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$ 또는 $-CONHBu$ 이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)SMe$, $-(C=O)SEt$ 또는 $-C(=O)SPr$ 이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 등이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다.

[0313]

또다른 실시양태에서, R^3 은 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며; R^8 은 H 또는 치환 또는 비치환된 알킬이고; R^9 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 그리고 각각의 R^{10} 은 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나 또는 2개의 R^{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하는 화학식 I의 화합물이다. 하나의 실시양태에서, R^3 은 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-SH$ 로 치환된다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$ 로 치환된 화학식 I의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 또는 tert-부틸로부터 선택된 비치환 또는 치환된 알킬이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 시클로알킬인 화학식 I의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸로부터 선택된다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 아릴이다. 추가의 실시양태에서, 아릴은 페닐 기이다. 추가의 실시양태에서, 아릴은 나프탈렌 기이다. 여전히 추가의 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 여전히 또다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 피롤, 푸란, 티오펜, 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 이소티아졸, 티아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,3,4-트리아졸, 1-옥사-2,3-디아졸, 1-옥사-2,4-디아졸, 1-옥사-2,5-디아졸, 1-옥사-3,4-디아졸, 1-티아-2,3-디아졸, 1-티아-2,4-디아졸, 1-티아-2,5-디아졸, 1-티아-3,4-디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진으로부터 선택된다.

[0314]

일부 실시양태에서, L은 각각 독립적으로 CR^aR^a , O, S, NR^b , C=O, C=S, $C=N-R^b$ 또는 $C=N-OR^b$ 이며, 여기서 R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고; R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, L은 각각 독립적으로 CR^aR^a , O, S, NR^b , C=O, C=S, $C=N-R^b$ 또는 $C=N-OR^b$ 이고, 여기서 R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 또는 할로젠이고; R^b 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 기타 실시양태에서, L은 CH_2 , O, S, NH, C=O, C=S, C=N-H 또는 C=N-OH이다. 기타 실시양태에서, L은 $-CH(Me)$ 또는 $-CH(Cl)$ 이다. 여전히 기타 실시양태에서, L은 C=N-Me, C=N-OMe, C=N-Et, C=N-OEt, C=N- n -Pr 또는 C=N- n -Pr이다.

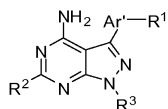
[0315]

일부 실시양태에서, Ar은 할로젠, OR^b , NR^bR^b , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로

시클로알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, Ar은 할로젠, 히드록시, 아민 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, Ar은 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다. 특정 실시양태에서, Ar은 아민 또는 히드록시로 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐이다. 특정 실시양태에서, Ar은 메틸, 에틸, 프로필로 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 등이다.

[0316] 또다른 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0317] <화학식 II>



[0318]

[0319] 상기 화학식에서,

[0320] R¹은 L-Ar²이고;

[0321] L은 각각 독립적으로 CR^aR^a, O, S, NR^b, N-OR^b, C=O, C=S, C=N-R^b 또는 C=N-OR^b이고;

[0322] R²는 H, OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0323] R³은 임의로 치환된 알킬, -(C=O)C₁-C₆ 알킬, -(C=O)OR^b, -(C=O)NR^bR^b, -(C=O)SR^b, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0324] R^a는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b이고;

[0325] R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0326] Ar'는 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸, 이미다졸, 트리아졸, 피라졸, 티오디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리미딘 및 피라진으로부터 선택되며;

[0327] Ar²는 할로젠, OR^b, NR^bR^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0328] 하나의 실시양태에서, Ar'는 옥사졸, 이속사졸 또는 옥사디아졸인 화학식 II의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R²는 H인 화학식 II의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, R²는 H이고, R³은 임의로 치환된 시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹은 O-Ph인 화학식 II의 화합물이다.

[0329] 일부 실시양태에서, R¹은 O-Ar²이고, 여기서 Ar²는 할로젠, OR^b, NR^bR^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 O-Ar²이고, 여기서 Ar²는 할로젠, 히드록시, 아민 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, Ar²는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다. 기타 실시양태에서, Ar²는 페닐, 피리디닐, 푸라닐, 티오펜 또는 퀴놀리닐이다. 특정

실시양태에서, Ar^2 는 페닐 또는 피리디닐이다.

[0330]

일부 실시양태에서, R^2 는 H, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고; R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 H, OH, NH_2 , 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다. 기타 실시양태에서, R^2 는 F, Cl, Br 또는 I이다. 기타 실시양태에서, R^2 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, n-펜틸 또는 헥실이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^2 는 H, OH 또는 NH_2 이다. 기타 실시양태에서, R^2 는 H이다.

[0331]

일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)Me$, $-(C=O)Et$ 또는 $-(C=O)Bu$ 이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 $-COOH$, $-COOMe$, $-COOEt$, $-COOPr$ 또는 $-COOBu$ 이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$ 또는 $-CONHBu$ 이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)SMe$, $-(C=O)SEt$ 또는 $-C(=O)SPr$ 이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 등이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다.

[0332]

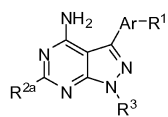
또다른 실시양태에서, R^3 은 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, CO_2R^{10} , $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며; R^8 은 H 또는 치환 또는 비치환된 알킬이고; R^9 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 그리고 각각의 R^{10} 은 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나 또는 2개의 R^{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하는 화학식 II의 화합물이다. 하나의 실시양태에서, R^3 은 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-SH$ 로 치환된다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$ 로 치환된 화학식 II의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 또는 tert-부틸로부터 선택된 비치환 또는 치환 알킬이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환 시클로알킬인 화학식 II의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸로부터 선택된다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 아릴이다. 추가의 실시양태에서, 아릴은 페닐 기이다. 추가의 실시양태에서, 아릴은 나프탈렌 기이다. 여전히 추가의 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 여전히 또다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 피롤, 푸란, 티오펜, 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 이소티아졸, 티아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,3,4-트리아졸, 1-옥사-2,3-디아졸, 1-옥사-2,4-디아졸, 1-옥사-2,5-디아졸, 1-옥사-3,4-디아졸, 1-티아-2,3-디아졸, 1-티아-2,4-디아졸, 1-티아-2,5-디아졸, 1-티아-3,4-디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리

다진, 피리미딘 및 피라진으로부터 선택된다.

[0333] 일부 실시양태에서, Ar'는 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이소옥사졸, 옥사디아졸, 티아졸, 이소티아졸 및 티아디아졸로부터 선택된다. 기타 실시양태에서, Ar'는 옥사졸, 이소옥사졸 또는 옥사디아졸이다.

[0334] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0335] <화학식 III>



[0336]

[0337] 상기 화학식에서,

[0338] R¹은 L-Ar²이고;

[0339] L은 CR^aR^a, O, S, NR^b, N-OR^b, C=O, C=S, C=N-R^b 또는 C=N-OR^b이고;

[0340] R^a는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b이고;

[0341] R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0342] R^{2a}는 OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0343] R³은 임의로 치환된 알킬, -(C=O)C₁-C₆ 알킬, -(C=O)OR^b, -(C=O)NR^bR^b, -(C=O)SR^b, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0344] Ar 및 Ar²는 각각 독립적으로 할로젠, OR^b, NR^bR^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0345] 하나의 실시양태에서, Ar은 페닐인 화학식 III의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^{2a}는 CH₃ 또는 OH인 화학식 III의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, R³은 임의로 치환된 시클로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹은 O-Ph인 화학식 III의 화합물이다.

[0346] 일부 실시양태에서, R^{2a}는 OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{2a}는 OH, NH₂, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이다. 기타 실시양태에서, R^{2a}는 OH, NH₂, F, Cl, Br 또는 I이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^{2a}는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸이다.

[0347] 일부 실시양태에서, R¹은 O-Ar²이고, 여기서 Ar²는 할로젠, OR^b, NR^bR^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 O-Ar²이고, 여기서 Ar²는 할로젠, 히드록시, 아민 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, Ar²는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다. 기타 실시양태에서, Ar²는 페닐, 피리디닐, 푸라닐, 티오펜닐 또는 퀴놀리닐이다. 특정

실시양태에서, Ar^2 는 페닐 또는 피리디닐이다.

[0348] 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)Me$, $-(C=O)Et$ 또는 $-(C=O)Bu$ 이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 $-COOH$, $-COOMe$, $-COOEt$, $-COOPr$ 또는 $-COOBu$ 이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$ 또는 $-CONHBu$ 이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)SMe$, $-(C=O)SEt$ 또는 $-C(=O)SPr$ 이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 등이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다.

[0349] 또다른 실시양태에서, R^3 은 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}S(=O)R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며; R^8 은 H 또는 치환 또는 비치환된 알킬이고; R^9 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 그리고 각각의 R^{10} 은 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나 또는 2개의 R^{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하는 화학식 III의 화합물이다. 하나의 실시양태에서, R^3 은 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-SH$ 로 치환된다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}S(=O)R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$ 로 치환된 화학식 III의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 또는 tert-부틸로부터 선택된 비치환 또는 치환 알킬이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 시클로알킬인 화학식 III의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸로부터 선택된다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 아릴이다. 추가의 실시양태에서, 아릴은 페닐 기이다. 추가의 실시양태에서, 아릴은 나프탈렌 기이다. 여전히 추가의 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 여전히 또다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 피롤, 푸란, 티오펜, 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 이소티아졸, 티아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,3,4-트리아졸, 1-옥사-2,3-디아졸, 1-옥사-2,4-디아졸, 1-옥사-2,5-디아졸, 1-옥사-3,4-디아졸, 1-티아-2,3-디아졸, 1-티아-2,4-디아졸, 1-티아-2,5-디아졸, 1-티아-3,4-디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진으로부터 선택된다.

[0350] 일부 실시양태에서, Ar 은 할로젠, OR^b , NR^bR^b , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, Ar 은 할로젠, 히드록시, 아민 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, Ar 은 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴,

피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다. 특정 실시양태에서, Ar은 아민 또는 히드록시로 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐이다. 특정 실시양태에서, Ar은 메틸, 에틸, 프로필로 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 등이다.

[0351] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0352] <화학식 IV>

[0353]

[0354] 상기 화학식에서,

[0355] X는 수소, 히드록시, 알콕시, 티올, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0356] R¹은 L-Ar²이고;

[0357] L은 CR^aR^a, O, S, NR^b, N-OR^b, C=O, C=S, C=N-R^b 또는 C=N-OR^b이고;

[0358] R^a는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b이고;

[0359] R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0360] R²는 H, OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0361] R³은 임의로 치환된 알킬, -(C=O)C₁-C₆ 알킬, -(C=O)OR^b, -(C=O)NR^bR^b, -(C=O)SR^b, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

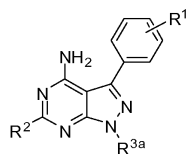
[0362] Ar 및 Ar²는 각각 독립적으로 할로젠, OR^b, NR^bR^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0363] 일부 실시양태에서, R¹은 O-Ar²이고, 여기서 Ar²는 할로젠, 히드록시, 아민 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, Ar²는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다. 기타 실시양태에서, Ar²는 페닐, 피리디닐, 푸라닐, 티오펜 또는 퀴놀리닐이다. 특정 실시양태에서, Ar²는 페닐 또는 피리디닐이다.

[0364] 일부 실시양태에서, R³은 임의로 치환된 알킬, -(C=O)C₁-C₆ 알킬, -(C=O)OR^b, -(C=O)NR^bR^b, -(C=O)SR^b, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, R³은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸이다. 여전히 기타 실시양태에서, R³은 -C(=O)-Me, -(C=O)Et 또는 -(C=O)Bu이다. 기타 실시양태에서, R³은 -COOH, -COOMe, -COOEt, -COOPr 또는 -COOBu이다. 여전히 기타 실시양태에서, R³은 -CONH₂, -CONHMe, -CONHEt 또는 -CONHBu이다. 기타 실시양태에서, R³은 -C(=O)-SMe, -(C=O)SEt 또는 -C(=O)SPr이다. 여전히 기타 실시양태에서, R³은 임의로 치환된 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이다. 여전히 기타 실시양태에서, R³은 임의로 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 등이다. 여전히 기타 실시양태에서, R³은 임의로 치환된 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다.

- [0365] 또다른 실시양태에서, R^3 은 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며; R^8 은 H 또는 치환 또는 비치환된 알킬이고; R^9 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 그리고 각각의 R^{10} 은 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나 또는 2개의 R^{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하는 화학식 IV의 화합물이다. 하나의 실시양태에서, R^3 은 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-SH$ 로 치환된다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$ 로 치환된 화학식 IV의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 또는 tert-부틸로부터 선택된 비치환 또는 치환 알킬이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 시클로알킬인 화학식 IV의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸로부터 선택된다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 아릴이다. 추가의 실시양태에서, 아릴은 페닐 기이다. 추가의 실시양태에서, 아릴은 나프탈렌 기이다. 여전히 추가의 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 여전히 또다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 피롤, 푸란, 티오펜, 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 이소티아졸, 티아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,3,4-트리아졸, 1-옥사-2,3-디아졸, 1-옥사-2,4-디아졸, 1-옥사-2,5-디아졸, 1-옥사-3,4-디아졸, 1-티아-2,3-디아졸, 1-티아-2,4-디아졸, 1-티아-2,5-디아졸, 1-티아-3,4-디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진으로부터 선택된다.
- [0366] 하나의 실시양태에서, Ar은 페닐인 화학식 IV의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, X는 히드록시 또는 알콕시인 화학식 IV의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 시클로알킬인 화학식 IV의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^1 은 O-Ph인 화학식 IV의 화합물이다.
- [0367] 일부 실시양태에서, X는 히드록시, 메톡시, 에톡시 또는 부톡시이다. 기타 실시양태에서, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 여전히 기타 실시양태에서, X는 메틸, 에틸, 프로필 등이다.
- [0368] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 V의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

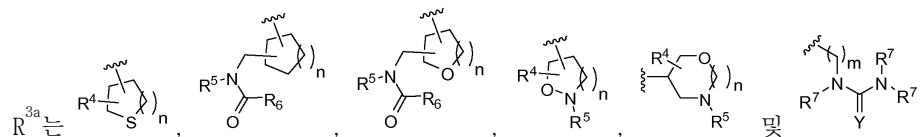
[0369] <화학식 V>



- [0370]
- [0371] 상기 화학식에서,
- [0372] R^1 은 $L-Ar^2$ 이고;
- [0373] L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, C=N- R^b 또는 C=N- OR^b 이고;
- [0374] R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;

[0375] R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

[0376] R^2 는 H, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

[0377] R^{3a} 는 로부터 선택되며;

[0378] R^4 는 수소, 시아노, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시카르보닐, 치환 또는 비치환된 알콕시알킬, 치환 또는 비치환된 히드록시알킬, 치환 또는 비치환된 아미노카르보닐, 치환 또는 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환 또는 비치환된 아릴알킬 기이고;

[0379] R^5 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0380] R^6 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 NR^5 이고;

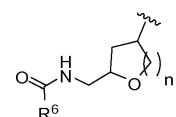
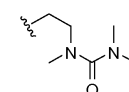
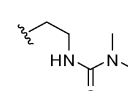
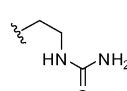
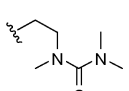
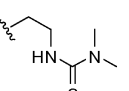
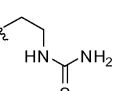
[0381] R^7 은 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0382] Ar^2 는 할로젠, 히드록시, 아민 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0383] n은 0 내지 3의 정수이고;

[0384] m은 0 내지 6의 정수이고;

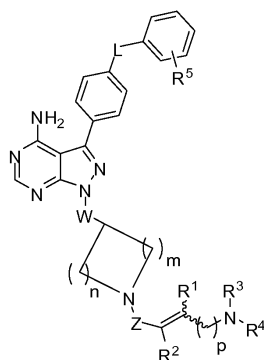
[0385] Y는 O, S 또는 NR^b 이다.

[0386] 하나의 실시양태에서, R^{3a} 는 인 화학식 V의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^{3a} 는 , , , ,  또는 인 화학식 V의 화합물이다.

여전히 또다른 실시양태에서, R^5 는 H 또는 CH_3 인 화학식 V의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^1 은 O-Ph인 화학식 V의 화합물이다.

[0387] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0388] <화학식 VI>



[0389]

[0390] 상기 화학식에서,

[0391] L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, C=N- R^b 또는 C=N- OR^b 이고;

[0392] W는 결합 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고;

[0393] Z는 C=O, SO_2 또는 SO이고;

[0394] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 시스 또는 트랜스 관계를 갖거나; 또는 R^1 및 R^2 는 함께 연결되어 결합을 형성하며;

[0395] n 및 p는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

[0396] m은 1 내지 3의 정수이고;

[0397] R^3 은 H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

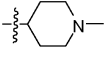
[0398] R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

[0399] R^5 는 H, OH, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

[0400] R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;

[0401] R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다.

[0402] 하나의 실시양태에서, L은 CH_2 또는 C=O인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, W는 결합인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, W는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^1 은 H인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^2 는 H인 화학식 VI의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, R^1 은 H이고, R^2 는 H인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 트랜스 관계를 갖는 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 시스 관계를 갖는 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, m은 2인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, n은 1인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, n은 2인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, n은 2이고, m은 1인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, n은 3이고, m은 1인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, n은 2이고, m은 2인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실

시양태에서, p는 1인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R³은 H인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R³은 CH₃인 화학식 VI의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R³은 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬이 아닌 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R³은 H, 메틸, 에틸 또는 이소프로필인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬인 화학식 VI의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁴는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬인 화학식 VI의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁴는 테트라히드로피란, 테트라히드로푸란, 옥세탄 또는 인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₁ 헤테로아릴인 화학식 VI의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁴는 피리딜인 화학식 VI의 화합물이다.

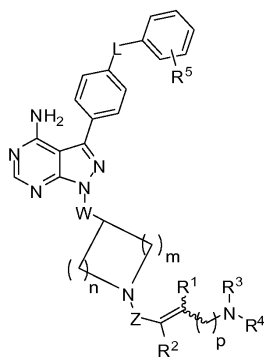
[0403]

또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이며, Z는 C=O이고, R³은 H이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 H이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 메틸이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 메틸이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 에틸이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 에틸이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 H이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₂ 아릴인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 H이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₁ 헤테로아릴인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 메틸이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₂ 아릴인 화학식 VI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 메틸이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₁ 헤테로아릴인 화학식 VI의 화합물이다.

[0404]

하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 VIA의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0405] <화학식 VIA>



[0406]

[0407] 상기 화학식에서,

[0408] L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, C=N- R^b 또는 C=N- OR^b 이고;

[0409] W는 결합 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고;

[0410] Z는 C=O, SO_2 또는 SO이고;

[0411] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 시스 또는 트랜스 관계를 갖거나; 또는 R^1 및 R^2 는 함께 연결되어 결합을 형성하며;

[0412] n 및 p는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

[0413] m은 1 내지 3의 정수이고;

[0414] R^3 은 H, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

[0415] R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

[0416] R^5 는 H, OH, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

[0417] R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;

[0418] R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다.

[0419] 하나의 실시양태에서, L은 CH_2 또는 C=O인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, W는 결합인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, W는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^1 은 H인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^2 는 H인 화학식 VIA의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, R^1 은 H이고, R^2 는 H인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 트랜스 관계를 갖는 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 시스 관계를 갖는 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, m은 2인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, n은 1인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, n은 2인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, n은 2이고, m은 1인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, n은 3이고, m은 1인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, n은 2이고, m은 2인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, p는 1인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 H인 화학식

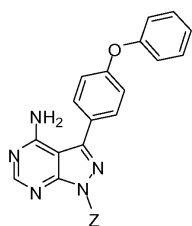
VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬인 화학식 VIA의 화합물이다.

[0420] 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 H이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 H이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 H이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 H이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴인 화학식 VIA의 화합물이다.

[0421] 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴인 화학식 VIA의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴인 화학식 VIA의 화합물이다.

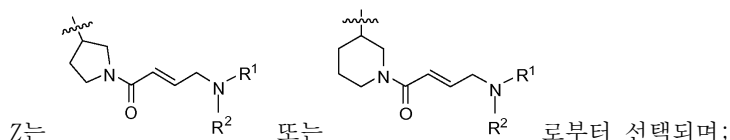
[0422] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 VIB의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0423] <화학식 VIB>



[0424]

[0425] 상기 화학식에서,



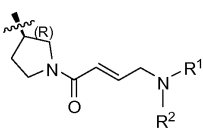
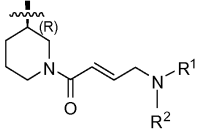
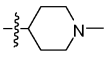
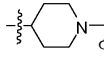
[0426]

[0427] R^1 은 C_3-C_6 시클로알킬, 피리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란 또는 이고;

[0428]

R^2 는 H 또는 CH_3 이다.

[0429]

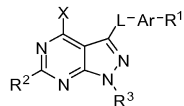
일부 실시양태에서, Z는  또는  인 화학식 VIB의 화합물이다. 하나의 실시양태에서, R¹은 C₃-C₆ 시클로알킬이고, R²는 H인 화학식 VIB의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R¹은 C₃-C₆ 시클로알킬이고, R²는 CH₃인 화학식 VIB의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R¹은 피리딘이고, R²는 H인 화학식 VIB의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R¹은 피리딘이고, R²는 CH₃인 화학식 VIB의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R¹은 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란 또는  이고; R²는 H인 화학식 VIB의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, R¹은 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란 또는  이고, R²는 CH₃인 화학식 VIB의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R¹은 테트라히드로푸란 또는 테트라히드로피란이고; R²는 H인 화학식 VIB의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R¹은 테트라히드로푸란 또는 테트라히드로피란이고; R²는 CH₃인 화학식 VIB의 화합물이다.

[0430]

특정한 구체예에서, 하기 화학식 IA의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그가 제공된다:

[0431]

<화학식 IA>



[0432]

상기 화학식에서,

[0433]

L은 각각 독립적으로 CR^aR^a, O, S, NR^b, N-OR^b, C=O, C=S, C=N-R^b 또는 C=N-OR^b이고;

[0434]

R^a는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b이고;

[0435]

R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0436]

R¹은 L-Ar², OR^b 또는 NR^bR^b이고;

[0437]

R²는 H, OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0438]

R³은 임의로 치환된 알킬, -(C=O)C₁-C₆ 알킬, -(C=O)OR^b, -(C=O)NR^bR^b, -(C=O)SR^b, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0439]

Ar 및 Ar²는 각각 독립적으로 할로젠, OR^b, NR^bR^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0440]

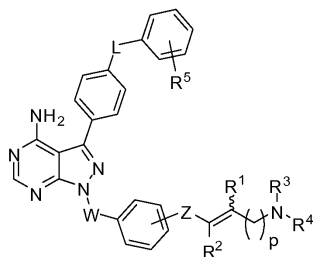
X는 수소, 히드록시, 알콕시, 티올, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

[0441]

하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0442]

[0443] <화학식 VII>



[0444]

[0445] 상기 화학식에서,

[0446] L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, C=N- R^b 또는 C=N- OR^b 이고;

[0447] W는 결합 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고;

[0448] Z는 $NR^cC=O$, SO_2 또는 SO이고;

[0449] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 시스 또는 트랜스 관계를 갖거나; 또는 R^1 및 R^2 는 함께 연결되어 결합을 형성하며;

[0450] p는 0 내지 3의 정수이고;

[0451] R^3 은 H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

[0452] R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

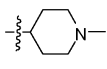
[0453] R^5 는 H, OH, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

[0454] R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;

[0455] R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

[0456] R^c 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0457] 하나의 실시양태에서, L은 CH_2 또는 C=O인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, W는 결합인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, W는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^1 은 H인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^2 는 H인 화학식 VII의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, R^1 은 H이고, R^2 는 H인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 트랜스 관계를 갖는 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 시스 관계를 갖는 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, p는 1인 화학식 VII의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^3 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬이 아닌 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 H, 메틸, 에틸 또는 이소프로필인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 H인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 CH_3 인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양

태에서, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬인 화학식 VII의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^4 는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬인 화학식 VII의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^4 는 테트라히드로피란, 테트라히드로푸란, 옥세탄 또는 인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴인 화학식 VII의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^4 는 피리딜인 화학식 VII의 화합물이다.

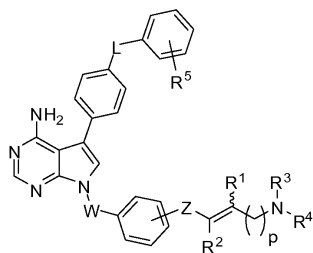
[0458]

또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 H이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 메틸이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 에틸이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 메틸이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 에틸이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 H이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 메틸이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 에틸이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 H이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 메틸이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴인 화학식 VII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 에틸이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴인 화학식 VII의 화합물이다.

[0459]

하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0460] <화학식 VIII>



[0461]

[0462] 상기 화학식에서,

[0463] L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, C=N- R^b 또는 C=N- OR^b 이고;

[0464] W는 결합 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고;

[0465] Z는 $NR^cC=O$, SO_2 또는 SO이고;

[0466] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 시스 또는 트랜스 관계를 갖거나; 또는 R^1 및 R^2 는 함께 연결되어 결합을 형성하며;

[0467] p는 0 내지 3의 정수이고;

[0468] R^3 은 H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

[0469] R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

[0470] R^5 는 H, OH, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

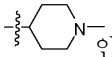
[0471] R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;

[0472] R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

[0473] R^c 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0474] 하나의 실시양태에서, L은 CH_2 또는 C=O인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, W는 결합인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, W는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^1 은 H인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^2 는 H인 화학식 VIII의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, R^1 은 H이고, R^2 는 H인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 트랜스 관계를 갖는 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 시스 관계를 갖는 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, p는 1인 화학식 VIII의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^3 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬이 아닌 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 H, 메틸, 에틸 또는 이소프로필인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 H인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 CH_3 인 화학

식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬인 화학식 VIII의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁴는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬인 화학식 VIII의 화합물이다.

추가의 실시양태에서, R⁴는 테트라히드로피란, 테트라히드로푸란, 옥세탄 또는 인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₁ 헤테로아릴인 화학식 VIII의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R⁴는 피리딜인 화학식 VIII의 화합물이다.

[0475]

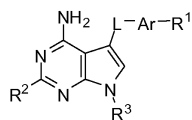
또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 H이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 메틸이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 에틸이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 시클로알킬인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 H이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 메틸이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 에틸이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 H이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₂ 아릴인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 메틸이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₂ 아릴인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 에틸이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₂ 아릴인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 H이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₁ 헤테로아릴인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 메틸이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₁ 헤테로아릴인 화학식 VIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O이고, W는 결합이고, R¹은 H이고, R²는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R³은 에틸이고, R⁴는 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₁ 헤테로아릴인 화학식 VIII의 화합물이다.

[0476]

하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 IX의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0477]

<화학식 IX>



[0478]

[0479]

상기 화학식에서,

- [0480] L은 각각 독립적으로 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, $C=N-R^b$ 또는 $C=N-OR^b$ 이고;
- [0481] R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;
- [0482] R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;
- [0483] R^1 은 $L-Ar^2$, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;
- [0484] R^2 는 H, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;
- [0485] R^3 은 임의로 치환된 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;
- [0486] Ar 및 Ar^2 는 각각 독립적으로 할로젠, OR^b , NR^bR^b , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 C_5-C_{11} 헤테로아릴이다.
- [0487] 하나의 실시양태에서, L은 CH_2 또는 C=O인 화학식 IX의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, Ar은 페닐인 화학식 IX의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, R^2 는 H이고, R^3 은 임의로 치환된 시클로알킬인 화학식 IX의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^1 은 O-Ph인 화학식 IX의 화합물이다.
- [0488] 임의의 그리고 모든 실시양태에 대하여, 치환기는 제시된 대안의 서브세트로부터 선택된다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, R^2 는 H, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고; R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 H, OH, NH_2 , 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 F, Cl, Br 또는 I이다. 기타 실시양태에서, R^2 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, n-펜틸 또는 헥실이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^2 는 H, OH 또는 NH_2 이다. 기타 실시양태에서, R^2 는 H이다.
- [0489] 일부 실시양태에서, R^1 은 $O-Ar^2$ 이고, 여기서 Ar^2 는 할로젠, OR^b , NR^bR^b , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $O-Ar^2$ 이고, 여기서 Ar^2 는 할로젠, 히드록시, 아민 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, Ar^2 는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다. 기타 실시양태에서, Ar^2 는 페닐, 피리디닐, 푸라닐, 티오펜 또는 퀴놀리닐이다. 특정 실시양태에서, Ar^2 는 페닐 또는 피리디닐이다.
- [0490] 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)-Me$, $-(C=O)Et$ 또는 $-(C=O)Bu$ 이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 $-COOH$, $-COOMe$, $-COOEt$, $-COOPr$ 또는 $-COOBu$ 이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$ 또는 $-CONHBu$ 이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)-SMe$, $-(C=O)SEt$ 또는 $-C(=O)-SPr$ 이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3

은 임의로 치환된 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 등이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다.

[0491]

또다른 실시양태에서, R^3 은 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, $-C(=O)R^9$, $-O(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며; R^8 은 H 또는 치환 또는 비치환된 알킬이고; R^9 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 그리고 각각의 R^{10} 은 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나 또는 2개의 R^{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하는 화학식 IX의 화합물이다. 하나의 실시양태에서, R^3 은 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-SH$ 로 치환된다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$ 로 치환된 화학식 IX의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 또는 tert-부틸로부터 선택된 비치환 또는 치환 알킬이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 시클로알킬인 화학식 IX의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸로부터 선택된다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 아릴이다. 추가의 실시양태에서, 아릴은 페닐 기이다. 추가의 실시양태에서, 아릴은 나프탈렌 기이다. 여전히 추가의 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 여전히 또다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 피롤, 푸란, 티오펜, 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 이소티아졸, 티아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,3,4-트리아졸, 1-옥사-2,3-디아졸, 1-옥사-2,4-디아졸, 1-옥사-2,5-디아졸, 1-옥사-3,4-디아졸, 1-티아-2,3-디아졸, 1-티아-2,4-디아졸, 1-티아-2,5-디아졸, 1-티아-3,4-디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진으로부터 선택된다.

[0492]

일부 실시양태에서, L은 각각 독립적으로 CR^aR^a , O, S, NR^b , C=O, C=S, C=N- R^b 또는 C=N- OR^b 이고, R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고; R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, L은 각각 독립적으로 CR^aR^a , O, S, NR^b , C=O, C=S, C=N- R^b 또는 C=N- OR^b 이고, R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬 또는 할로젠이고; R^b 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 기타 실시양태에서, L은 CH_2 , O, S, NH, C=O, C=S, C=N-H 또는 C=N-OH이다. 기타 실시양태에서, L은 $-CH(Me)$ 또는 $-CH(Cl)$ 이다. 여전히 기타 실시양태에서, L은 C=N-Me, C=N-OMe, C=N-Et, C=N-OEt, C=N- nPr 또는 C=N- nPr 이다.

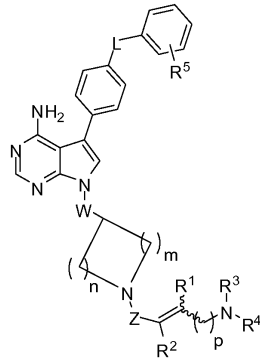
[0493]

일부 실시양태에서, Ar은 할로젠, OR^b , NR^bR^b , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고; R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, Ar은 할로젠, 히드록시, 아민 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, Ar은 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다. 특정 실시양태에서, Ar은 아민 또

는 히드록시로 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐이다. 특정 실시양태에서, Ar은 메틸, 에틸, 프로필로 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 등이다.

[0494] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 X의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0495] <화학식 X>



[0496]

[0497] 상기 화학식에서,

[0498] L은 CR^aR^a , O, S, NR^b , $N-OR^b$, C=O, C=S, C=N- R^b 또는 C=N- OR^b 이고;

[0499] W는 결합 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고;

[0500] Z는 C=O, SO_2 또는 SO이고;

[0501] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 시스 또는 트랜스 관계를 갖거나; 또는 R^1 및 R^2 는 함께 연결되어 결합을 형성하며;

[0502] n 및 p는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

[0503] m은 1 내지 3의 정수이고;

[0504] R^3 은 H, 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

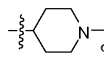
[0505] R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴 또는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴이고;

[0506] R^5 는 H, OH, OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

[0507] R^a 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;

[0508] R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다.

[0509] 하나의 실시양태에서, L은 CH_2 또는 C=O인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 O인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, W는 결합인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, W는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^1 은 H인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^2 는 H인 화학식 X의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, R^1 은 H이고, R^2 는 H인 화학식 X의 화합

물이다. 또다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 트랜스 관계를 갖는 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 시스 관계를 갖는 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, m은 2인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, n은 1인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, n은 2인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, p는 1인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 H인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 CH_3 인 화학식 X의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^3 은 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬이 아닌 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 H, 메틸, 에틸 또는 이소프로필인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬인 화학식 X의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^4 는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬인 화학식 X의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^4 는 테트라히드로피란, 테트라히드로푸란, 옥세탄 또는 인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴인 화학식 X의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^4 는 피리딘인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬인 화학식 X의 화합물이다.

[0510]

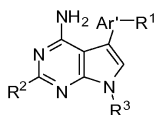
또다른 실시양태에서, L은 0이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 H이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 0이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 메틸이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 0이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 에틸이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 0이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 H이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 0이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 메틸이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 0이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 에틸이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 헤테로시클로알킬인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 0이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 H이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 0이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 메틸이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 0이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 에틸이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_6-C_{12} 아릴인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 0이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 H이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 0이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 메틸이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴인 화학식 X의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, L은 0이고, W는 결합이고, R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, p는 1이고, Z는 C=O이고, R^3 은 에틸이고, R^4 는 치환 또는 비치환된 C_5-C_{11} 헤테로아릴인 화학식 X의 화합물이다.

[0511]

또다른 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염,

용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

<화학식 XI>



상기 화학식에서,

R^1 은 $L-Ar^2$ 이고;

L 은 각각 독립적으로 CR^aR^a , O , S , NR^b , $N-OR^b$, $C=O$, $C=S$, $C=N-R^b$ 또는 $C=N-OR^b$ 이고;

R^2 는 H , OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

R^3 은 임의로 치환된 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

R^a 는 각각 독립적으로 H , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;

R^b 는 각각 독립적으로 H , C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

Ar^1 는 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이소옥사졸, 옥사디아졸, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸, 이미다졸, 트리아졸, 피라졸, 티오디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리미딘 및 피라진로부터 선택되며;

Ar^2 는 할로젠, OR^b , NR^bR^b , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이다.

하나의 실시양태에서, Ar^1 는 옥사졸, 이소옥사졸 또는 옥사디아졸인 화학식 XI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^2 는 H 인 화학식 XI의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, R^2 는 H 이고, R^3 은 임의로 치환된 시클로알킬인 화학식 XI의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^1 은 $O-Ph$ 인 화학식 XI의 화합물이다.

일부 실시양태에서, R^1 은 $O-Ar^2$ 이고, 여기서 Ar^2 는 할로젠, OR^b , NR^bR^b , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^b 는 각각 독립적으로 H , C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $O-Ar^2$ 이고, 여기서 Ar^2 는 할로젠, 히드록시, 아민 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, Ar^2 는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다. 기타 실시양태에서, Ar^2 는 페닐, 피리디닐, 푸라닐, 티오펜 또는 퀴놀리닐이다. 특정 실시양태에서, Ar^2 는 페닐 또는 피리디닐이다.

일부 실시양태에서, R^2 는 H , OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고; R^b 는 각각 독립적으로 H , C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 H , OH , NH_2 , 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다. 기타 실시양태에서, R^2 는 F , Cl , Br 또는 I 이다. 기타 실시양태에서, R^2 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, n-펜틸 또는 헥실이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^2 는 H , OH 또는 NH_2 이다. 기타 실시양태에서, R^2 는 H

이다.

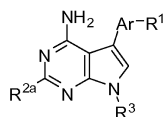
[0526] 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)-Me$, $-(C=O)Et$ 또는 $-(C=O)Bu$ 이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 $-COOH$, $-COOMe$, $-COOEt$, $-COOPr$ 또는 $-COOBu$ 이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$ 또는 $-CONHBu$ 이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)-SMe$, $-(C=O)SEt$ 또는 $-C(=O)-SPr$ 이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 등이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다.

[0527] 또다른 실시양태에서, R^3 은 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며; R^8 은 H 또는 치환 또는 비치환된 알킬이고; R^9 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 이고; 그리고 각각의 R^{10} 은 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나 또는 2개의 R^{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하는 화학식 XI의 화합물이다. 하나의 실시양태에서, R^3 은 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-SH$ 로 치환된다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$ 로 치환된 화학식 XI의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 또는 tert-부틸로부터 선택된 비치환 또는 치환 알킬이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 시클로알킬인 화학식 IX의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸로부터 선택된다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 아릴이다. 추가의 실시양태에서, 아릴은 페닐 기이다. 추가의 실시양태에서, 아릴은 나프탈렌 기이다. 여전히 추가의 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 여전히 또다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 피롤, 푸란, 티오펜, 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 이소티아졸, 티아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,3,4-트리아졸, 1-옥사-2,3-디아졸, 1-옥사-2,4-디아졸, 1-옥사-2,5-디아졸, 1-옥사-3,4-디아졸, 1-티아-2,3-디아졸, 1-티아-2,4-디아졸, 1-티아-2,5-디아졸, 1-티아-3,4-디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진으로부터 선택된다.

[0528] 일부 실시양태에서, Ar' 는 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이소옥사졸, 옥사디아졸, 티아졸, 이소티아졸 및 티아디아졸로부터 선택된다. 기타 실시양태에서, Ar' 는 옥사졸, 이소옥사졸 또는 옥사디아졸이다.

[0529] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 XII의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0530] <화학식 XII>



[0531]

[0532] 상기 화학식에서,

[0533] R^1 은 $L-Ar^2$ 이고;

[0534] L 은 CR^aR^a , O , S , NR^b , $N-OR^b$, $C=O$, $C=S$, $C=N-R^b$ 또는 $C=N-OR^b$ 이고;

[0535] R^a 는 각각 독립적으로 H , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b 이고;

[0536] R^b 는 각각 독립적으로 H , C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

[0537] R^{2a} 는 OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이고;

[0538] R^3 은 임의로 치환된 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0539] Ar 및 Ar^2 는 각각 독립적으로 할로젠, OR^b , NR^bR^b , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0540] 하나의 실시양태에서, Ar 은 페닐인 화학식 XII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^{2a} 는 CH_3 또는 OH 인 화학식 XII의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 시클로알킬인 화학식 XII의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^1 은 $O-Ph$ 인 화학식 XII의 화합물이다.

[0541] 일부 실시양태에서, R^{2a} 는 OR^b , NR^bR^b , 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{2a} 는 OH , NH_2 , 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이다. 기타 실시양태에서, R^{2a} 는 OH , NH_2 , F , Cl , Br 또는 I 이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^{2a} 는 메틸, 에틸, n -프로필, 이소-프로필, n -부틸, 이소-부틸 및 $tert$ -부틸이다.

[0542] 일부 실시양태에서, R^1 은 $O-Ar^2$ 이고, 여기서 Ar^2 는 할로젠, OR^b , NR^bR^b , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^b 는 각각 독립적으로 H , C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $O-Ar^2$ 이고, 여기서 Ar^2 는 할로젠, 히드록시, 아민 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, Ar^2 는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜일, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다. 기타 실시양태에서, Ar^2 는 페닐, 피리디닐, 푸라닐, 티오펜일 또는 퀴놀리닐이다. 특정 실시양태에서, Ar^2 는 페닐 또는 피리디닐이다.

[0543] 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 메틸, 에틸, n -프로필, 이소-프로필, n -부틸, 이소-부틸 및 $tert$ -부틸이다. 여전히 기

타 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)Me$, $-(C=O)Et$ 또는 $-(C=O)Bu$ 이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 $-COOH$, $-COOMe$, $-COOEt$, $-COOPr$ 또는 $-COOBu$ 이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$ 또는 $-CONHBu$ 이다. 기타 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)SMe$, $-(C=O)SEt$ 또는 $-C(=O)SPr$ 이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 등이다. 여전히 기타 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다.

[0544]

또다른 실시양태에서, R^3 은 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며; R^8 은 H 또는 치환 또는 비치환된 알킬이고; R^9 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴 이고; 그리고 각각의 R^{10} 은 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나 또는 2개의 R^{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하는 화학식 XII의 화합물이다. 하나의 실시양태에서, R^3 은 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-SH$ 로 치환된다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$ 로 치환된 화학식 XII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 또는 tert-부틸로부터 선택된 비치환 또는 치환 알킬이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 시클로알킬인 화학식 XII의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸로부터 선택된다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 아릴이다. 추가의 실시양태에서, 아릴은 페닐 기이다. 추가의 실시양태에서, 아릴은 나프탈렌 기이다. 여전히 추가의 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 여전히 또다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 피롤, 푸란, 티오펜, 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 이소티아졸, 티아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,3,4-트리아졸, 1-옥사-2,3-디아졸, 1-옥사-2,4-디아졸, 1-옥사-2,5-디아졸, 1-옥사-3,4-디아졸, 1-티아-2,3-디아졸, 1-티아-2,4-디아졸, 1-티아-2,5-디아졸, 1-티아-3,4-디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진으로부터 선택된다.

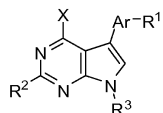
[0545]

일부 실시양태에서, Ar은 할로젠, OR^b , NR^bR^b , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이고; R^b 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, Ar은 할로젠, 히드록시, 아민 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, Ar은 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다. 특정 실시양태에서, Ar은 아민 또는 히드록시로 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐이다. 특정 실시양태에서, Ar은 메틸, 에틸, 프로필로 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐 등이다.

[0546]

하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 XIII의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0547] <화학식 XIII>



[0548]

[0549] 상기 화학식에서,

[0550] X는 수소, 히드록시, 알콕시, 티올, 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0551] R¹은 L-Ar²이고;

[0552] L은 CR^aR^a, O, S, NR^b, N-OR^b, C=O, C=S, C=N-R^b 또는 C=N-OR^b이고;

[0553] R^a는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b이고;

[0554] R^b는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0555] R²는 H, OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0556] R³은 임의로 치환된 알킬, -(C=O)C₁-C₆ 알킬, -(C=O)OR^b, -(C=O)NR^bR^b, -(C=O)SR^b, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0557] Ar 및 Ar²는 각각 독립적으로 할로젠, OR^b, NR^bR^b, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0558] 일부 실시양태에서, R¹은 O-Ar²이고, 여기서 Ar²는 할로젠, 히드록시, 아민 또는 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 C₅-C₁₂ 아릴 또는 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, Ar²는 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다. 기타 실시양태에서, Ar²는 페닐, 피리디닐, 푸라닐, 티오펜 또는 퀴놀리닐이다. 특정 실시양태에서, Ar²는 페닐 또는 피리디닐이다.

[0559] 일부 실시양태에서, R³은 임의로 치환된 알킬, -(C=O)C₁-C₆ 알킬, -(C=O)OR^b, -(C=O)NR^bR^b, -(C=O)SR^b, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 기타 실시양태에서, R³은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸이다. 여전히 기타 실시양태에서, R³은 -C(=O)-Me, -(C=O)Et 또는 -(C=O)Bu이다. 기타 실시양태에서, R³은 -COOH, -COOMe, -COOEt, -COOPr 또는 -COOBu이다. 여전히 기타 실시양태에서, R³은 -CONH₂, -CONHMe, -CONHEt 또는 -CONHBu이다. 기타 실시양태에서, R³은 -C(=O)-SMe, -(C=O)SEt 또는 -C(=O)-SPr이다. 여전히 기타 실시양태에서, R³은 임의로 치환된 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이다. 여전히 기타 실시양태에서, R³은 임의로 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 등이다. 여전히 기타 실시양태에서, R³은 임의로 치환된 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 푸라닐, 티오펜, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴 등이다.

[0560] 또다른 실시양태에서, R³은 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -SR⁸, -S(=O)R⁹, -S(=O)₂R⁹, -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -OR¹⁰, -C(=O)R⁹, -OC(=O)R⁹, -CO₂R¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰C(=O)R¹⁰, -NR¹⁰C(=O)OR¹⁰, -NR¹⁰C(=O)N(R¹⁰)₂, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환

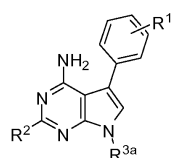
된 시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며; R^8 은 H 또는 치환 또는 비치환된 알킬이고; R^9 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 그리고 각각의 R^{10} 은 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나 또는 2개의 R^{10} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하는 화학식 XIII의 화합물이다. 하나의 실시양태에서, R^3 은 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -SH로 치환된다. 또다른 실시양태에서, R^3 은 -S(=O) R^9 , -S(=O)₂ R^9 , -NR¹⁰S(=O)₂ R^9 , -S(=O)₂N(R^{10})₂, -C(=O) R^9 , -CO₂ R^{10} , -C(=O)N(R^{10})₂로 치환된 화학식 XIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 또는 tert-부틸로부터 선택된 비치환 또는 치환 알킬이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 시클로알킬인 화학식 XIII의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸로부터 선택된다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬이다. 또다른 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 아릴이다. 추가의 실시양태에서, 아릴은 페닐 기이다. 추가의 실시양태에서, 아릴은 나프탈렌 기이다. 여전히 추가의 실시양태에서, R^9 는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 여전히 또다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 피롤, 푸란, 티오펜, 피라졸, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 이소티아졸, 티아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,3,4-트리아졸, 1-옥사-2,3-디아졸, 1-옥사-2,4-디아졸, 1-옥사-2,5-디아졸, 1-옥사-3,4-디아졸, 1-티아-2,3-디아졸, 1-티아-2,4-디아졸, 1-티아-2,5-디아졸, 1-티아-3,4-디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진으로부터 선택된다.

[0561] 하나의 실시양태에서, Ar은 페닐인 화학식 XIII의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, X는 히드록시 또는 알콕시인 화학식 XIII의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 시클로알킬인 화학식 XIII의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^1 은 O-Ph인 화학식 XIII의 화합물이다.

[0562] 일부 실시양태에서, X는 히드록시, 메톡시, 에톡시 또는 부톡시이다. 기타 실시양태에서, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 여전히 기타 실시양태에서, X는 메틸, 에틸, 프로필 등이다.

[0563] 하나의 구체예에서, 본원은 하기 구조를 갖는 화학식 XIV의 화합물, 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그를 제공한다:

[0564] <화학식 XIV>



[0565]

[0566] 상기 화학식에서,

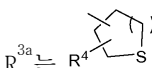
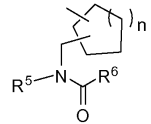
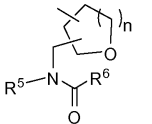
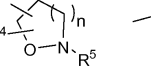
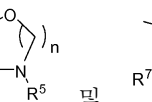
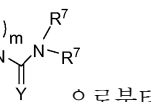
[0567] R^1 은 L-Ar²이고;

[0568] L은 CR^aR^a, O, S, NR^b, N-OR^b, C=O, C=S, C=N-R^b 또는 C=N-OR^b이고;

[0569] R^a 는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 할로젠, OR^b 또는 NR^bR^b이고;

[0570] R^b 는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0571] R^2 는 H, OR^b, NR^bR^b, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이고;

[0572] R^{3a} 는 , , , ,  및  으로부터 선택되며;

[0573] R^4 는 수소, 시아노, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알콕시카르보닐, 치환 또는 비치환된 알콕시 알킬, 치환 또는 비치환된 히드록시알킬, 치환 또는 비치환된 아미노카르보닐, 치환 또는 비치환된 알킬카르보닐 또는 치환 또는 비치환된 아릴알킬 기이고;

[0574] R^5 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, $-(C=O)C_1-C_6$ 알킬, $-(C=O)OR^b$, $-(C=O)NR^bR^b$, $-(C=O)SR^b$, 시클로알킬, 헤테로 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0575] R^6 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 NR^5 이고;

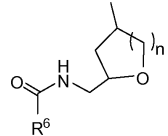
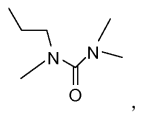
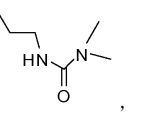
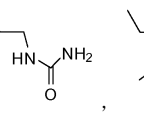
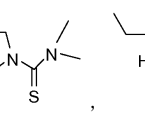
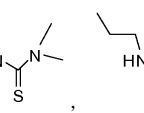
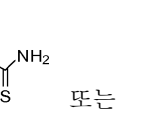
[0576] R^7 는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 헤테로시클로 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0577] Ar^2 는 할로젠, 히드록시, 아민 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 C_5-C_{12} 아릴 또는 헤테로아릴이고;

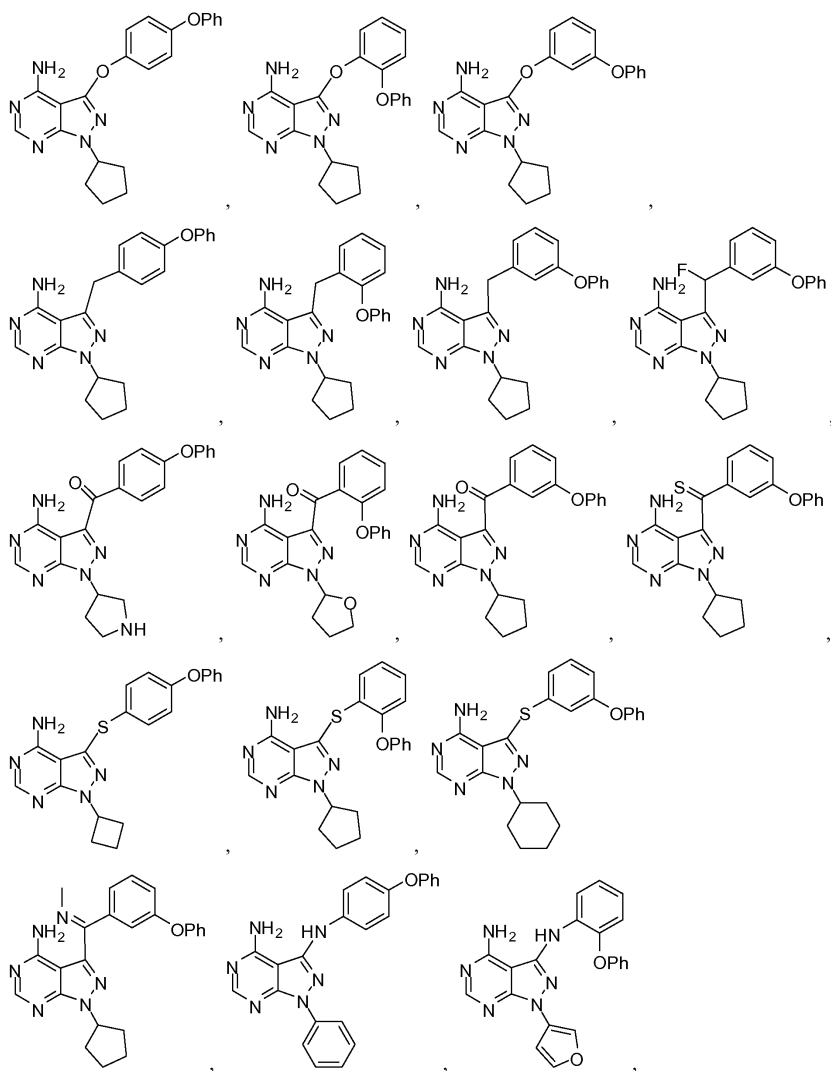
[0578] n은 0 내지 3의 정수이고;

[0579] m은 0 내지 6의 정수이고;

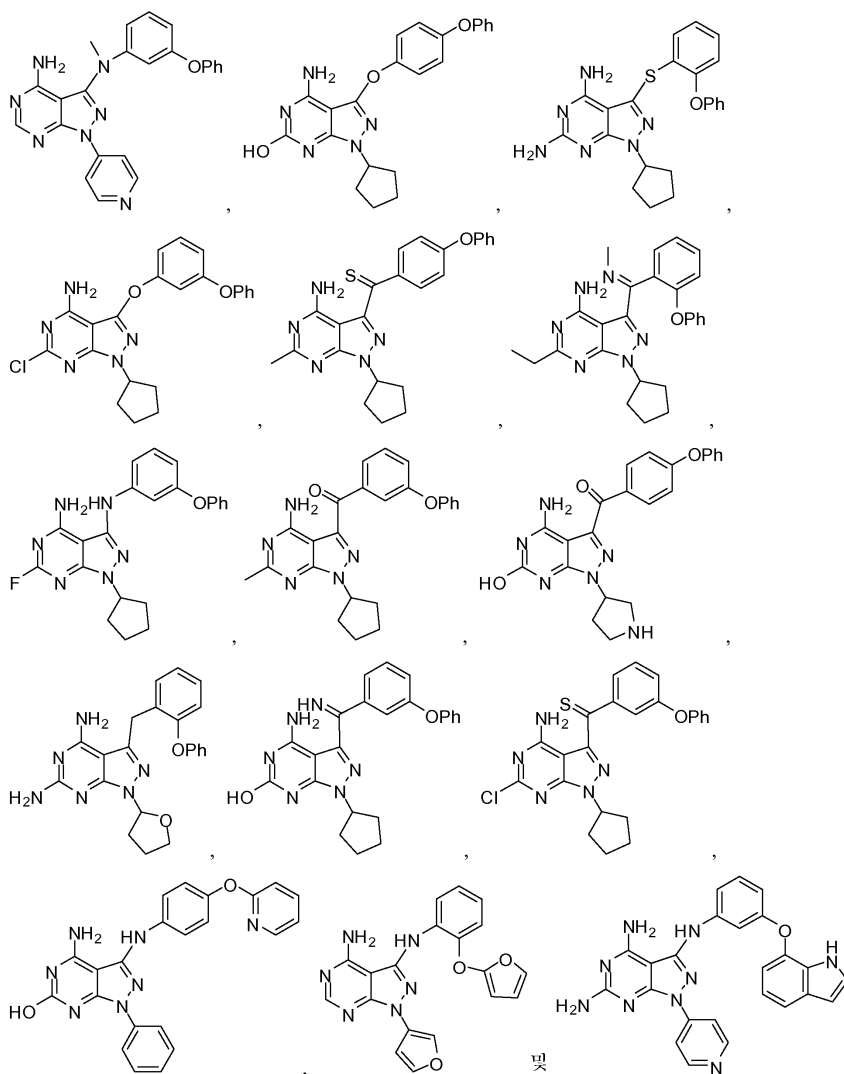
[0580] Y는 O, S 또는 NR^b 이다.

[0581] 하나의 실시양태에서, R^{3a} 는  인 화학식 XIV의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, R^{3a} 는 , , , ,  또는  인 화학식 XIV의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, R^5 는 H 또는 CH_3 인 화학식 XIV의 화합물이다. 추가의 실시양태에서, R^1 은 O-Ph인 화학식 XIV의 화합물이다.

[0582] 하나의 실시양태에서,

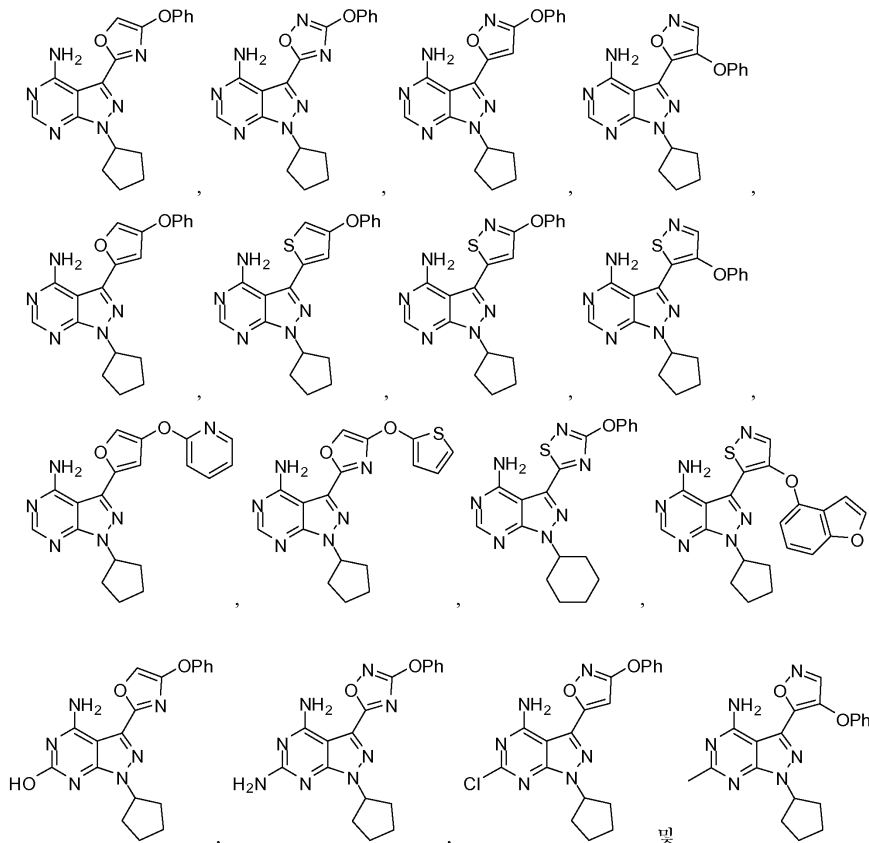


[0583]



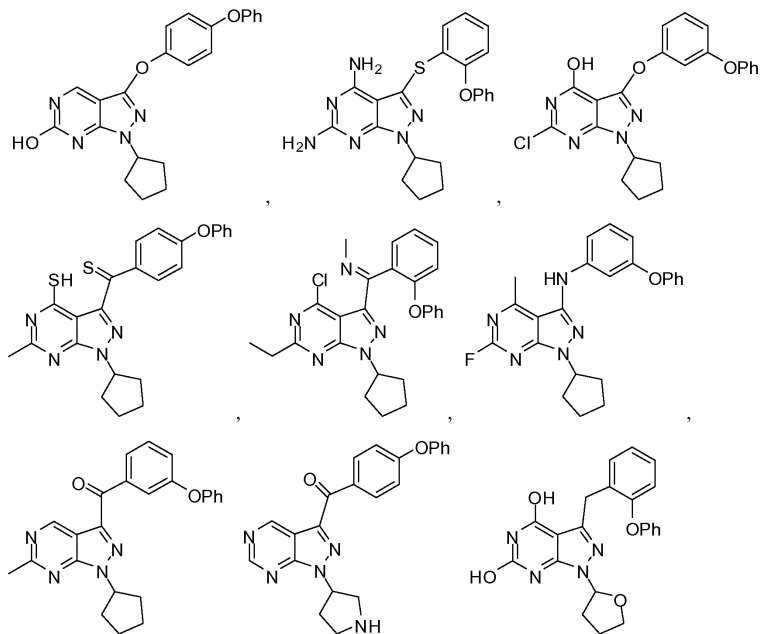
[0584]로부터 선택된 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그이다.

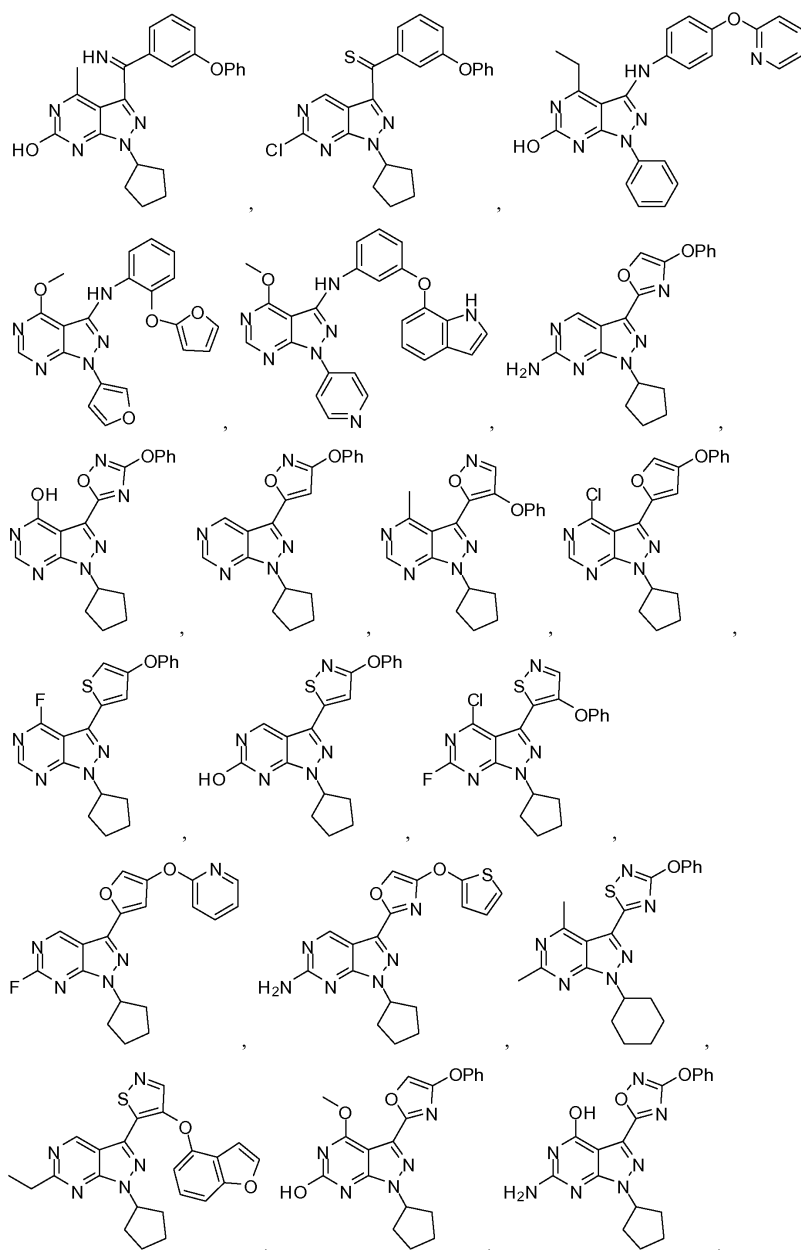
[0585] 또다른 실시양태에서, 본원에는



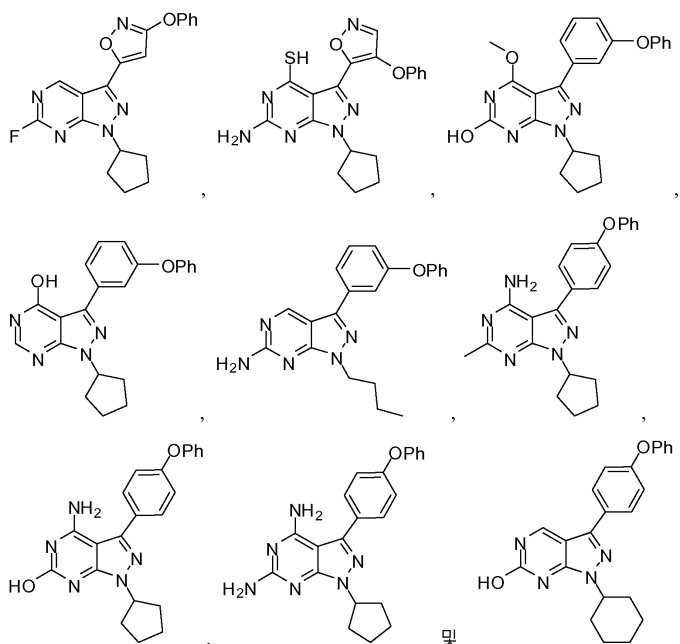
의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그가 제공된다.

[0587] 또다른 실시양태에서, 본원에는





[0589]



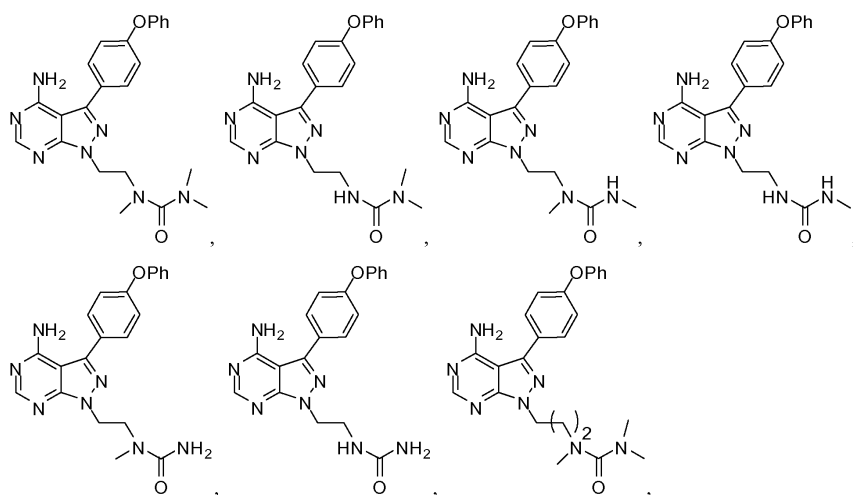
[0590]

로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능

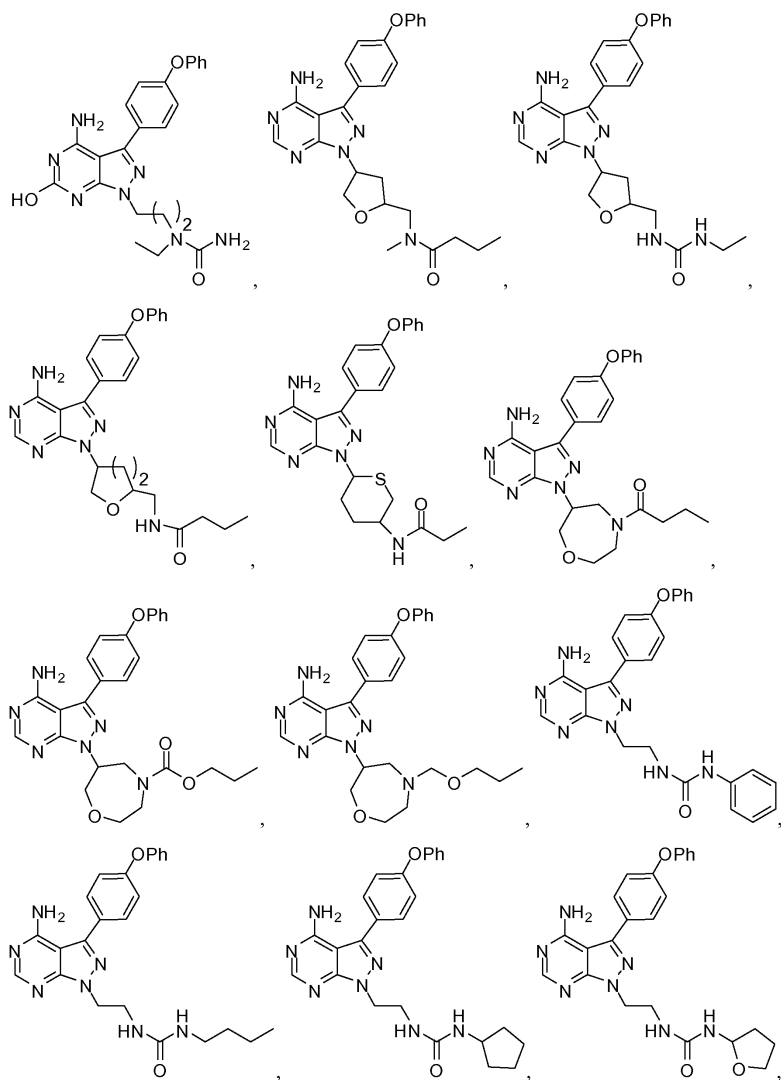
한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그가 제공된다.

[0591]

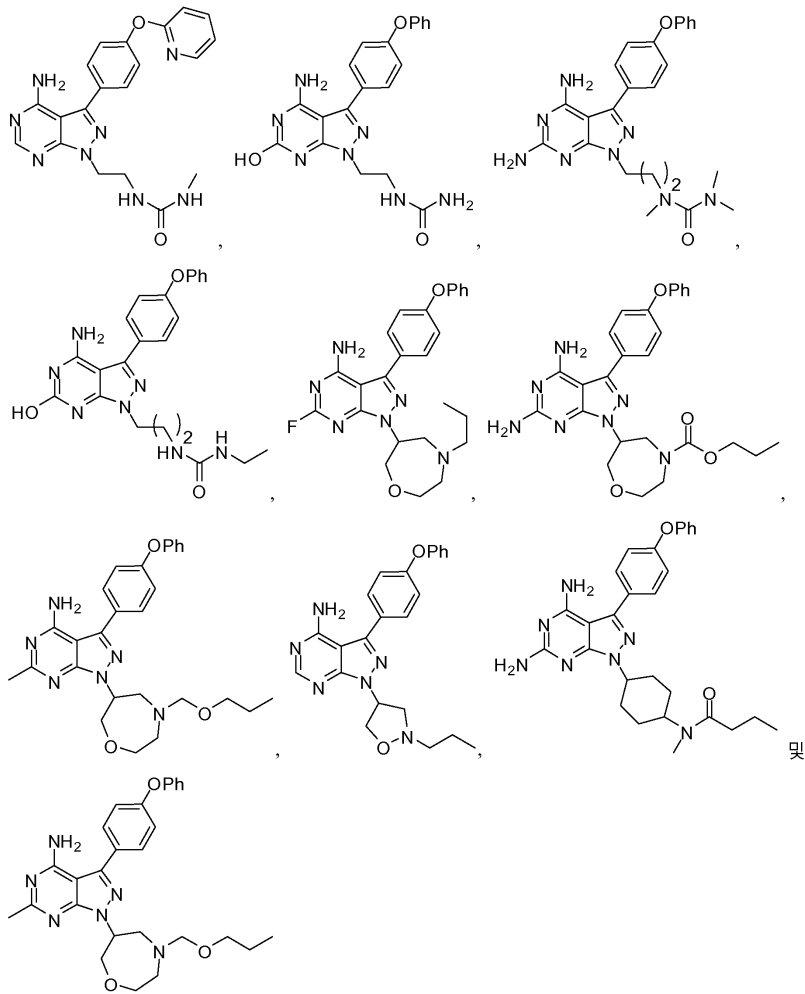
또다른 실시양태에서, 본원에는



[0592]



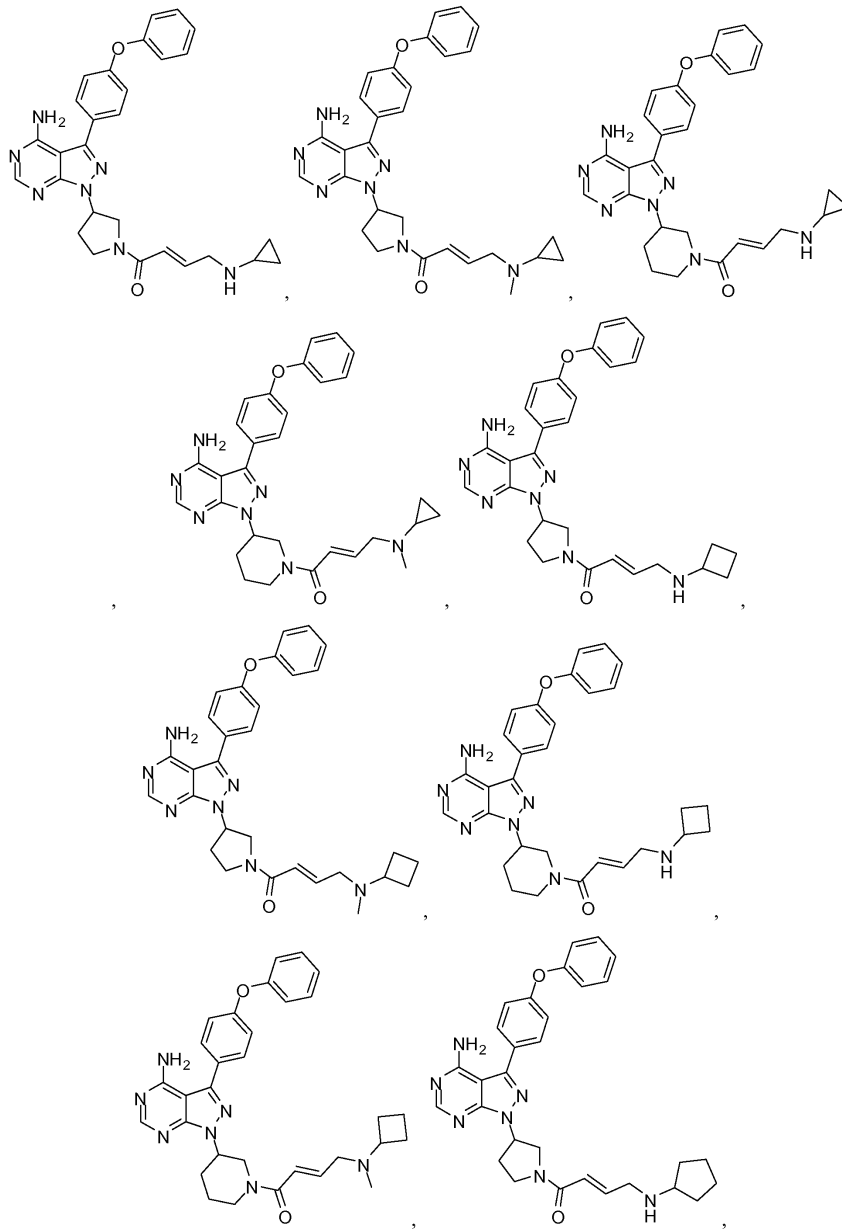
[0593]



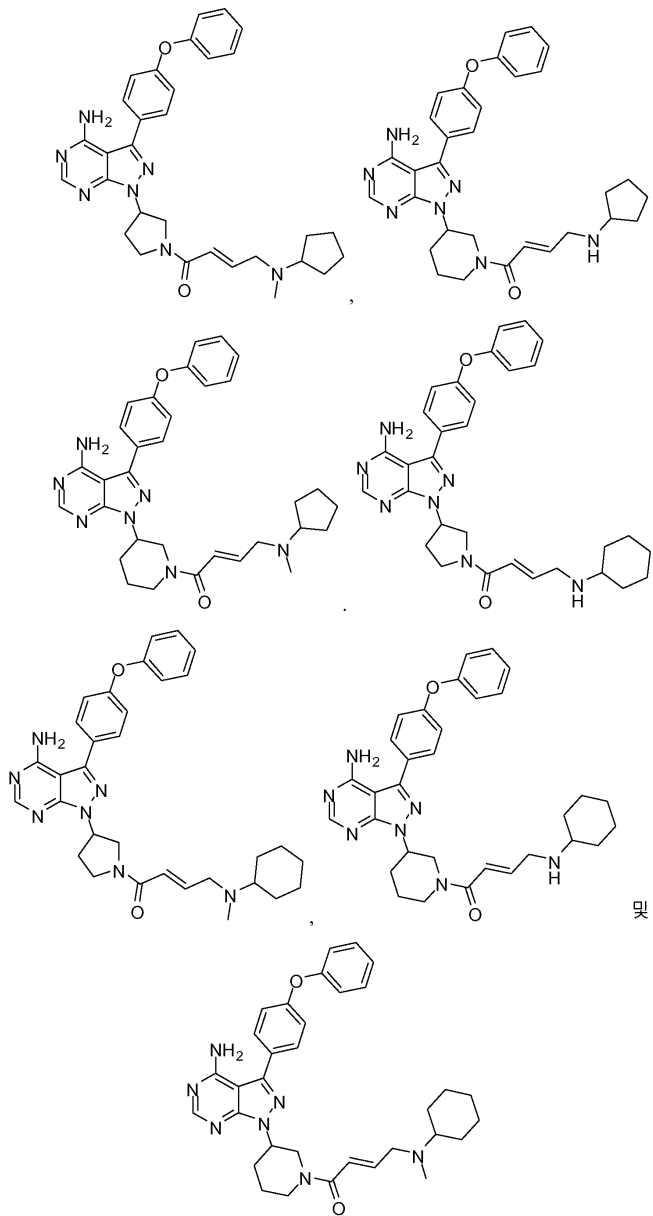
[0594]

로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그가 제공된다.

[0595] 또다른 실시양태에서,



[0596]



[0597]

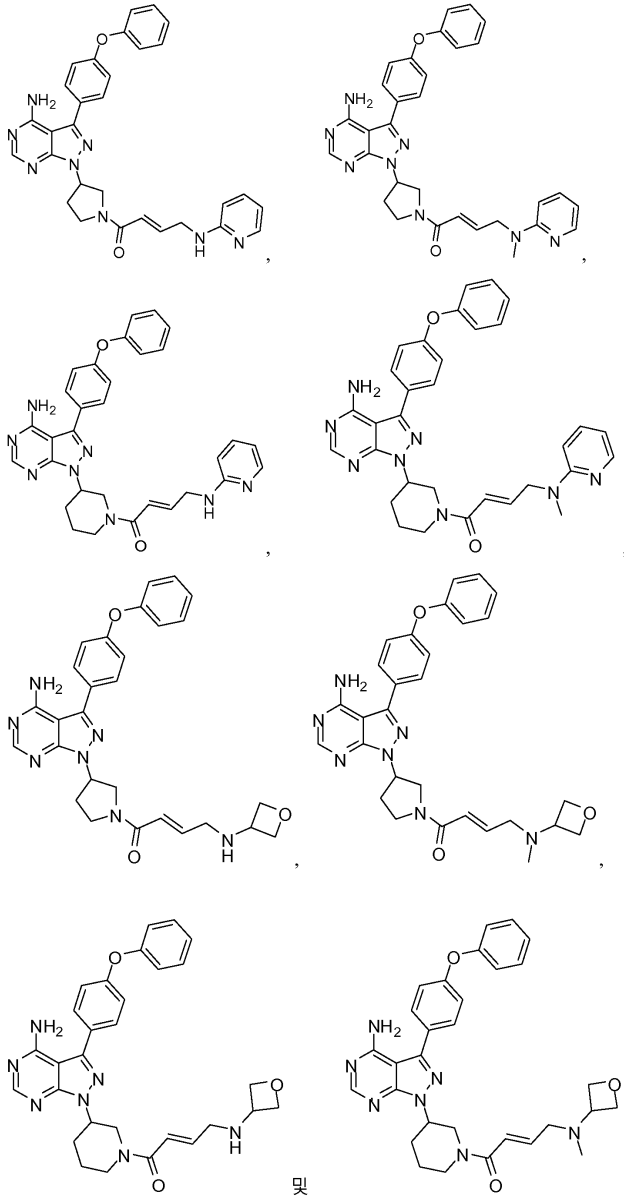
능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그이다.

로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적 허용 가

가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그이다.

[0601]

또다른 실시양태에서,



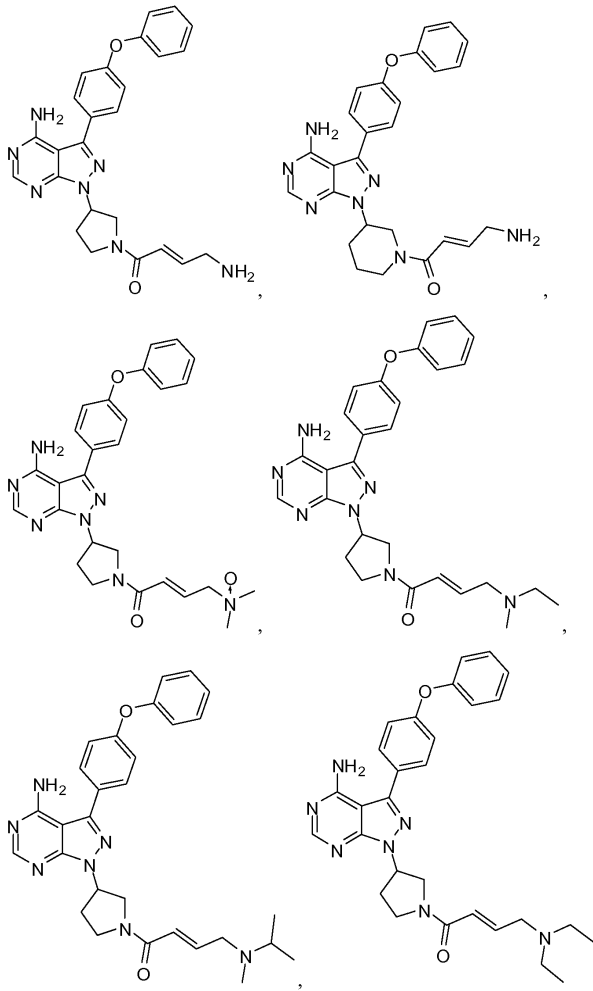
[0602]

한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그이다.

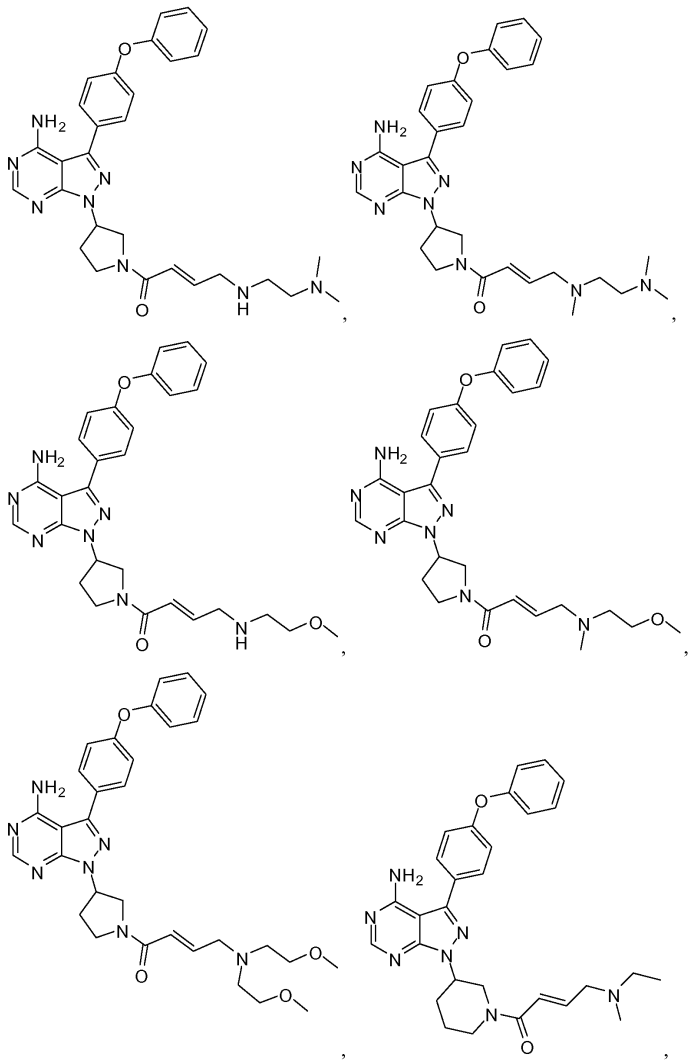
로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능

[0603]

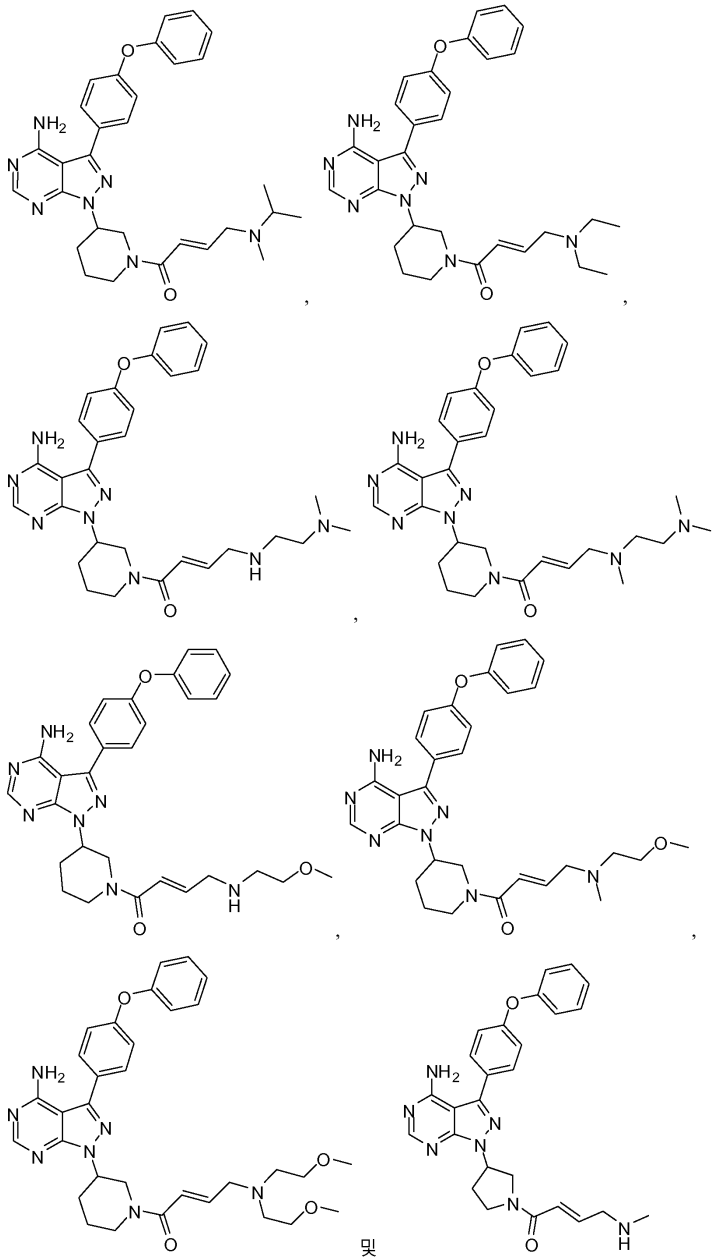
또다른 실시양태에서,



[0604]



[0605]

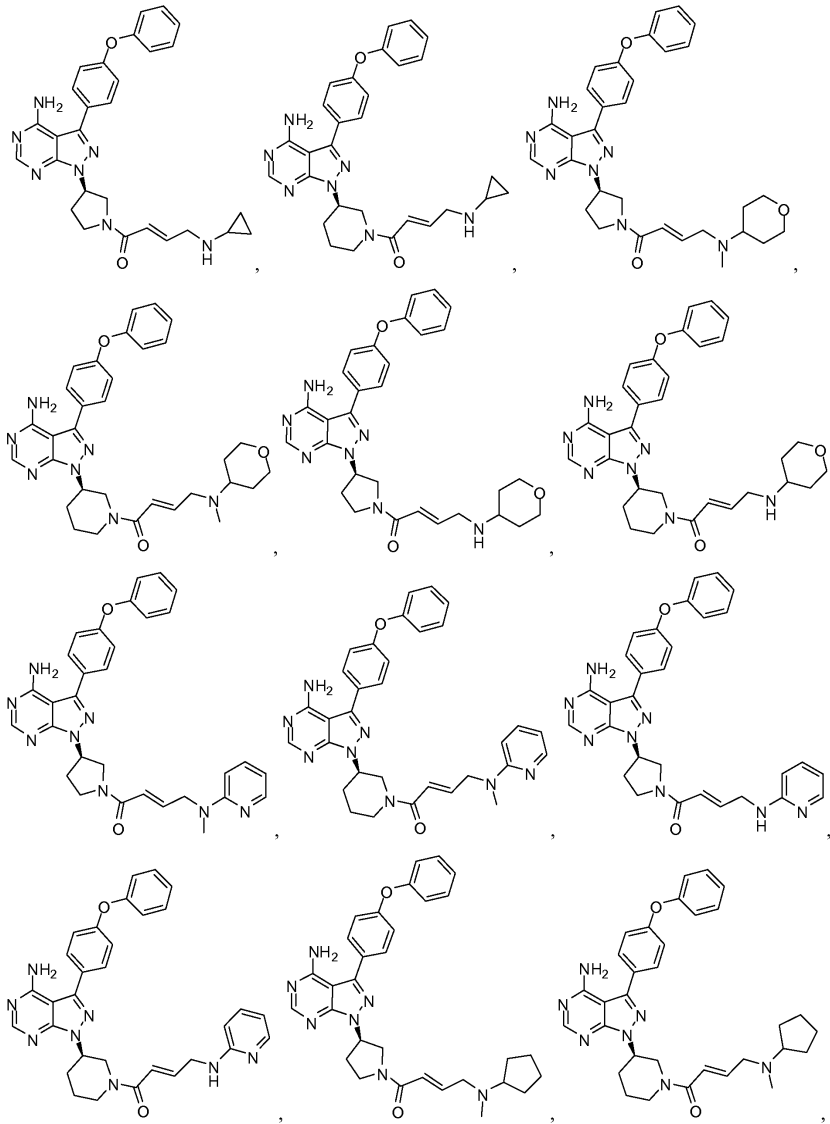


[0606]

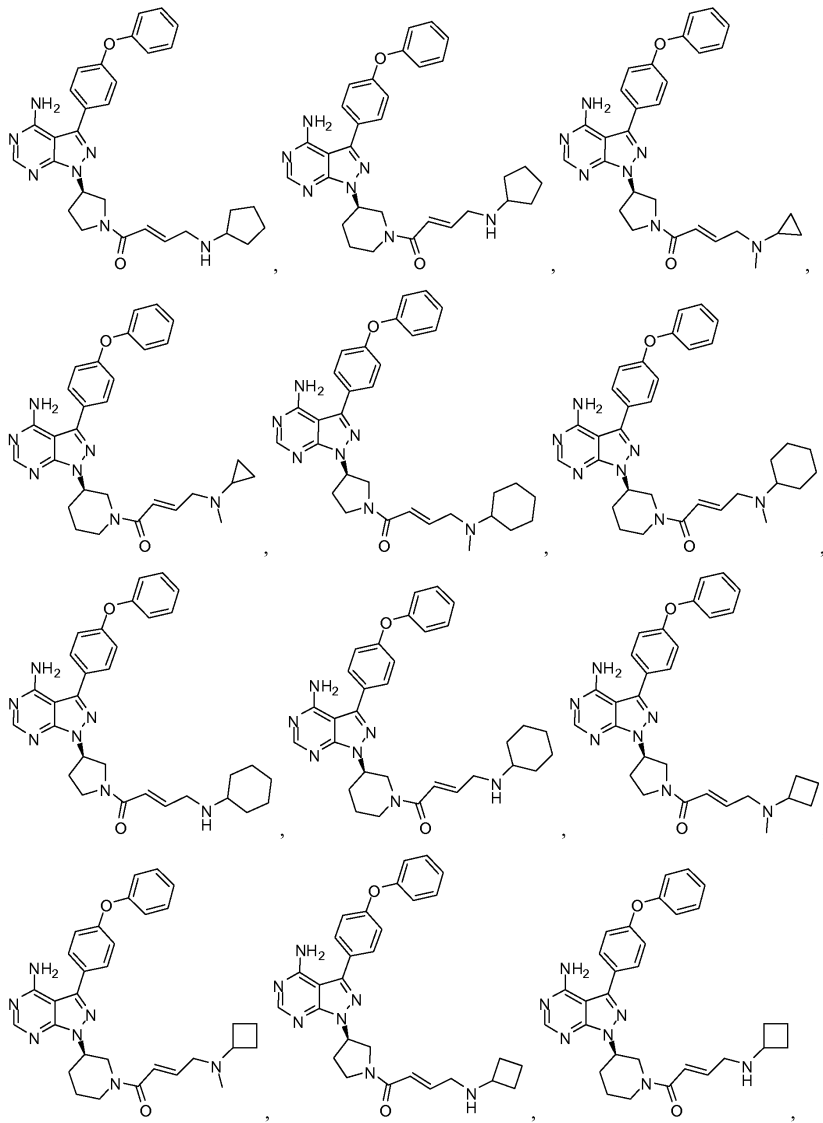
용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그이다.

로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적 허

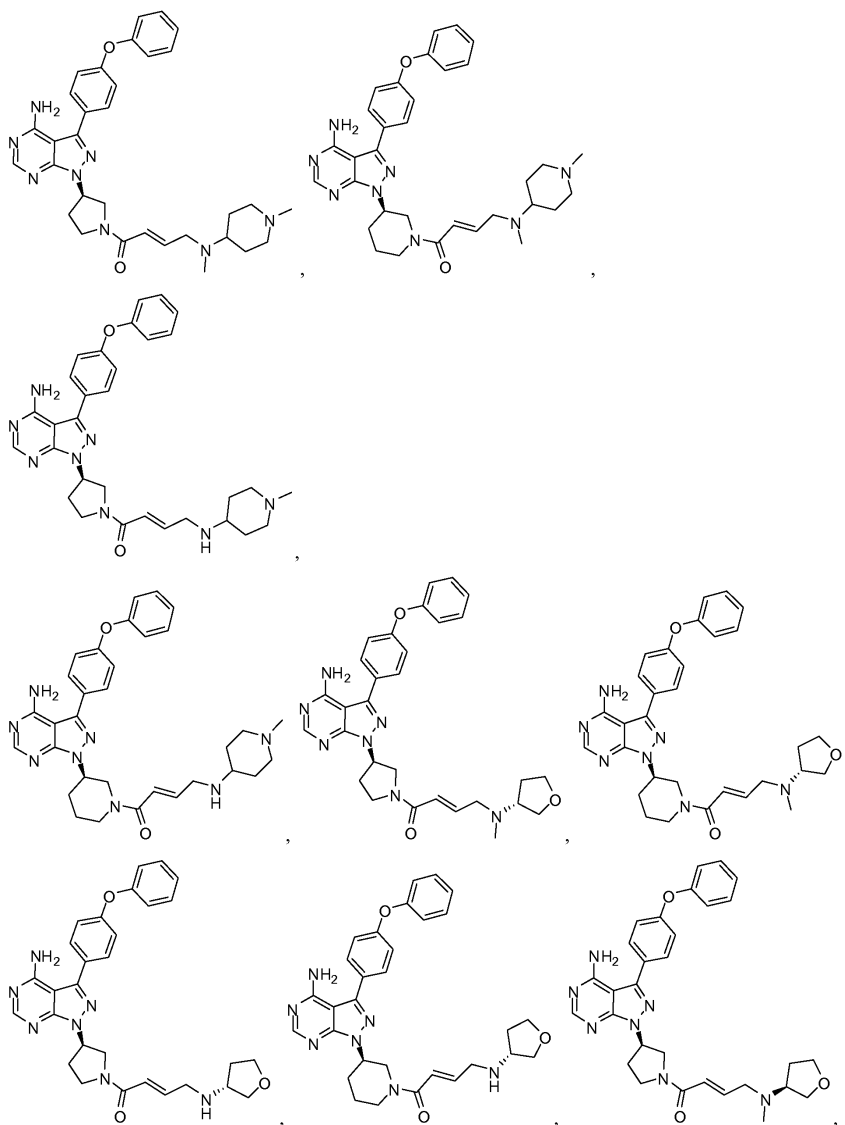
[0607] 또다른 실시양태에서,



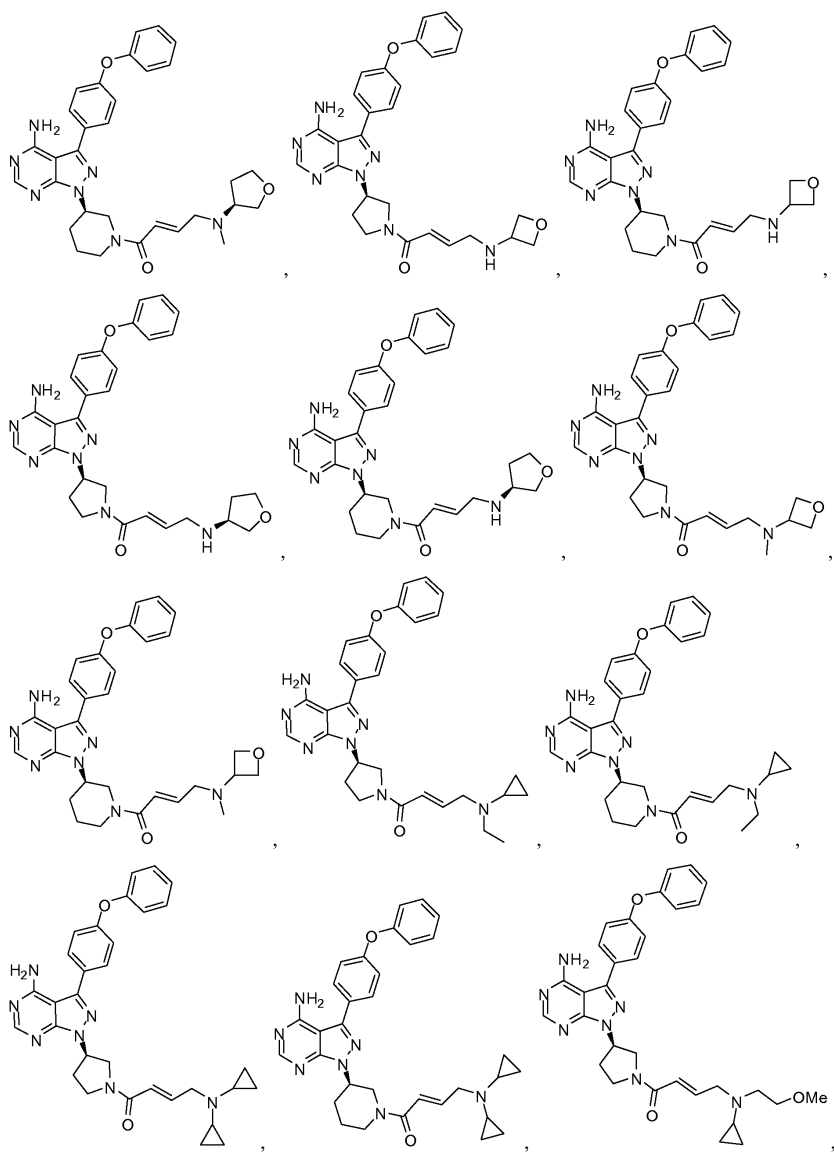
[0608]



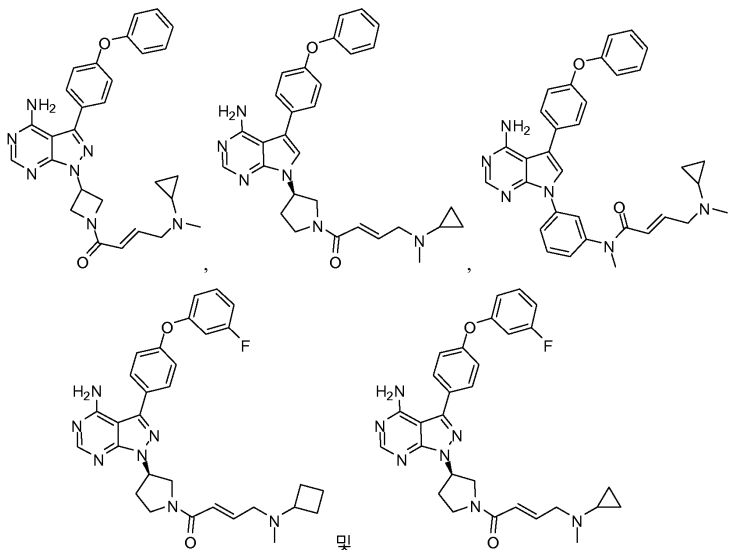
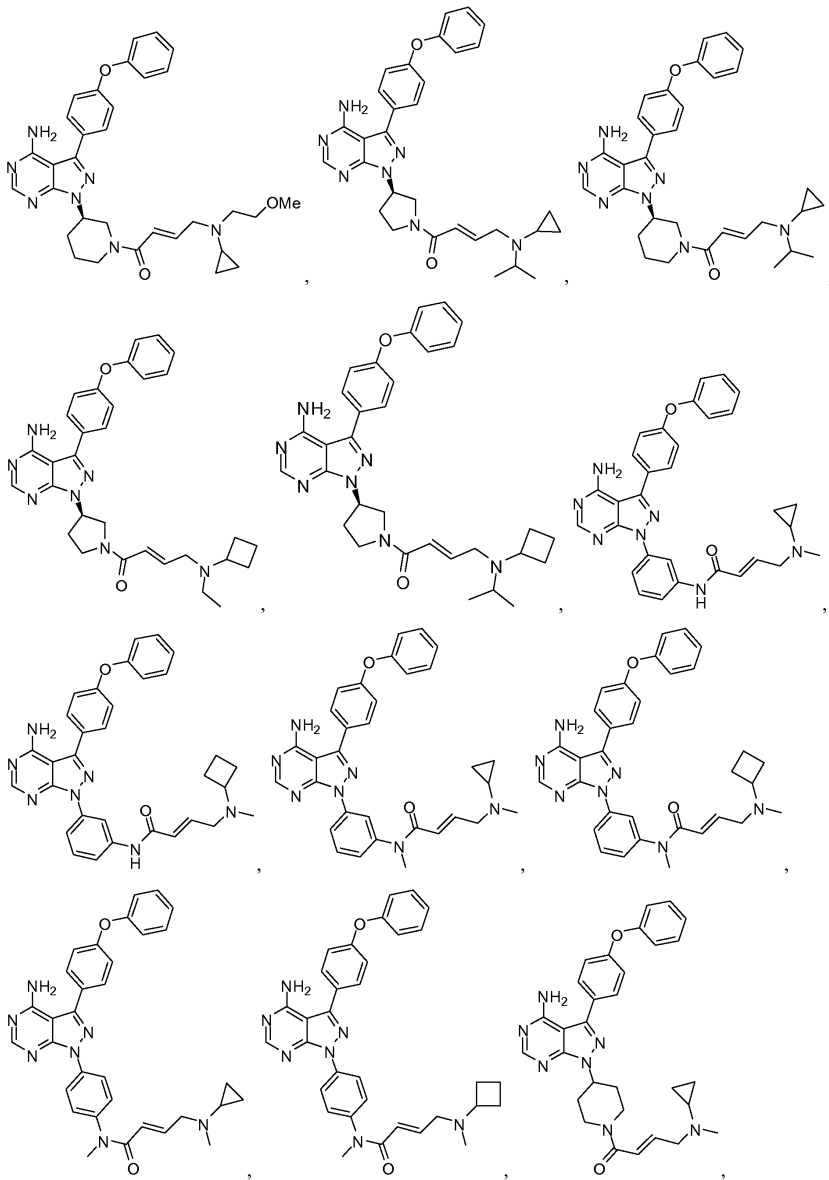
[0609]



[0610]



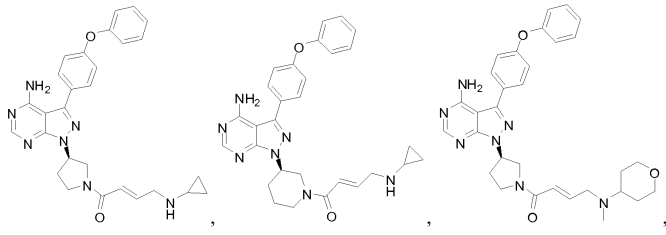
[0611]



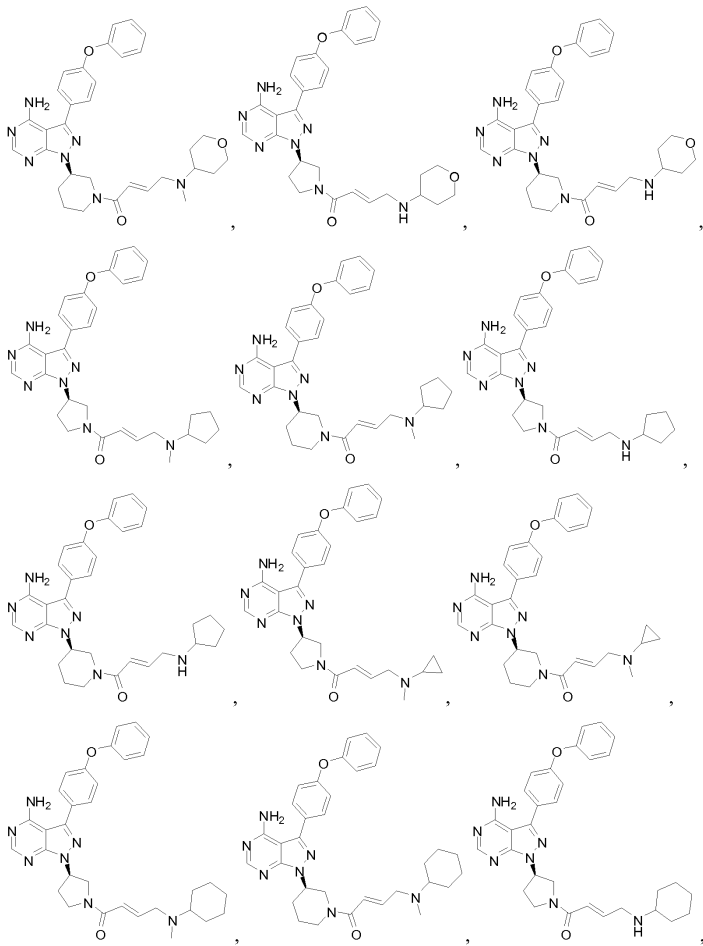
용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그이다.

로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적 허

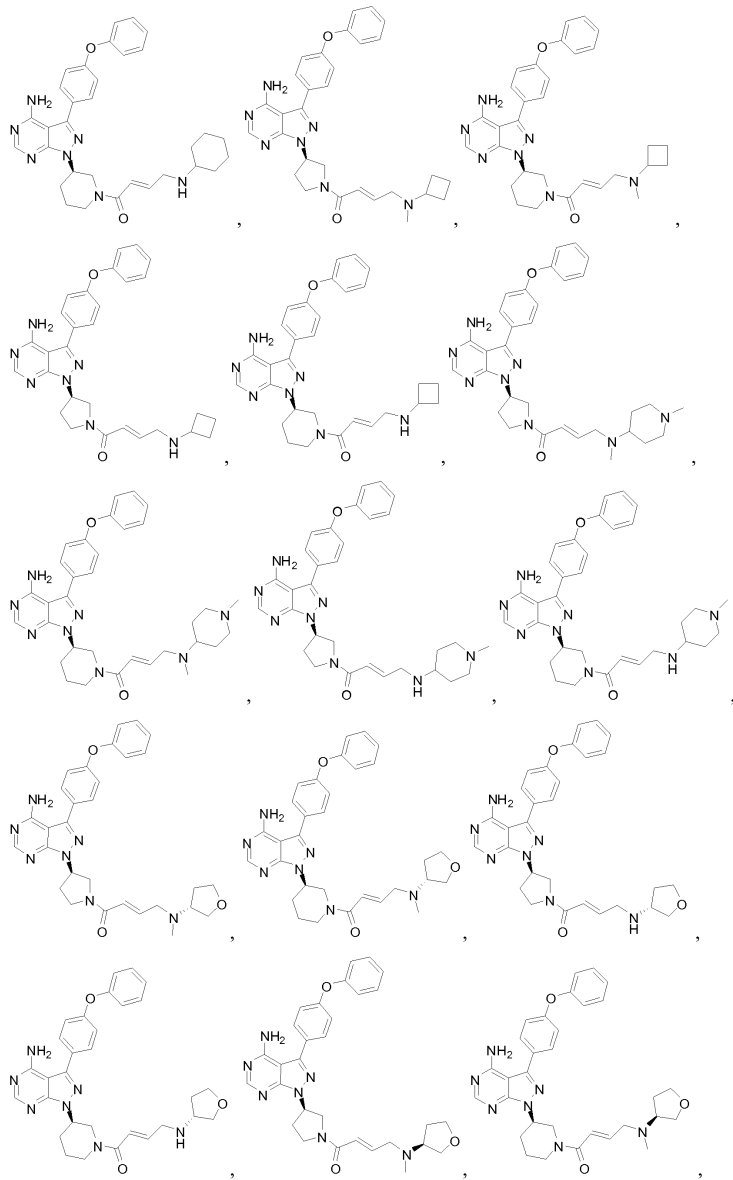
[0614] 또다른 실시양태에서,



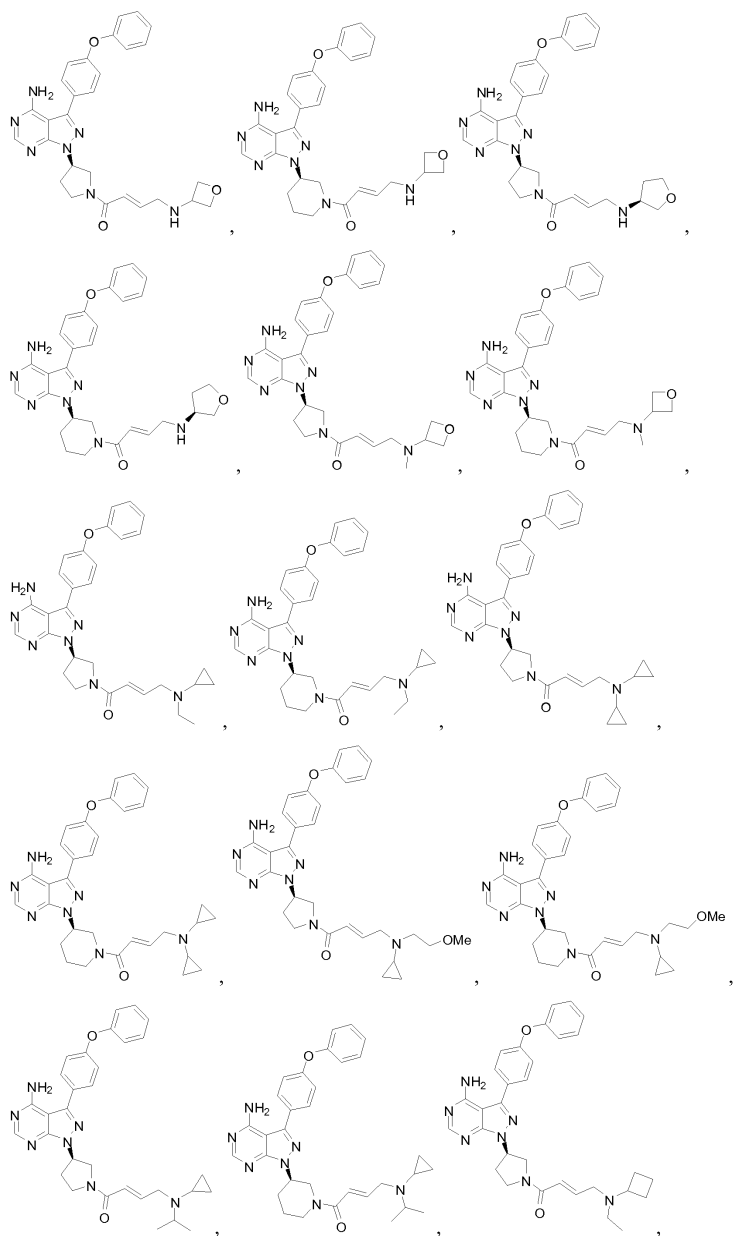
[0615]



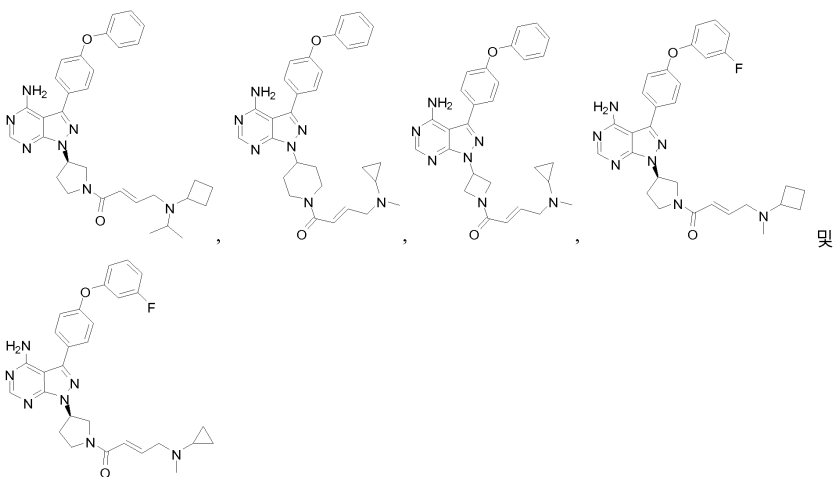
[0616]



[0617]



[0618]



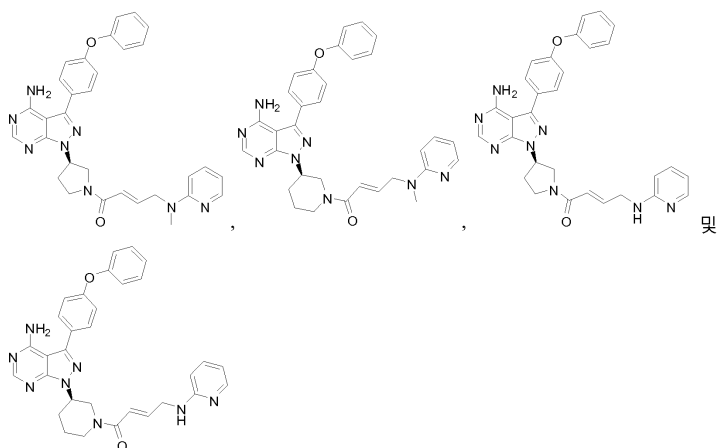
[0619]

약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그이다.

[0620]

또다른 실시양태에서,

로부터 선택된 화합물 또는 그의



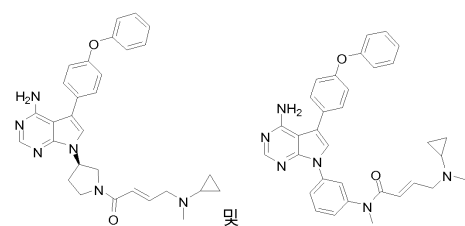
[0621]

로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적 허용

가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그이다.

[0622]

또다른 실시양태에서,



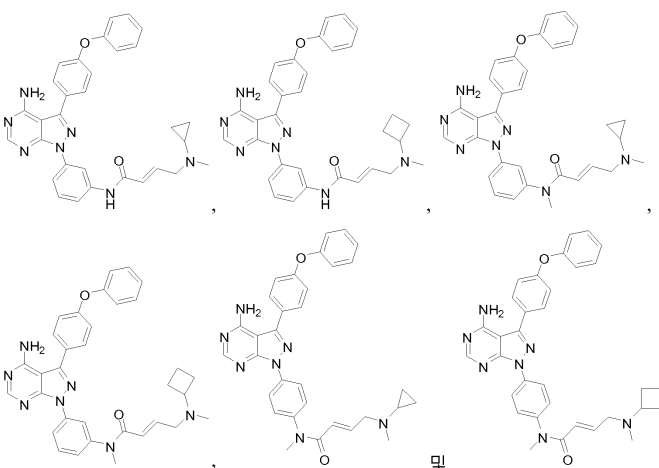
[0623]

로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물,

N-산화물 또는 프로드러그이다.

[0624]

또다른 실시양태에서,



[0625]

로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능

한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그이다.

[0626]

하나의 구체예에서, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염 또는 용매화물; 및 약학적 허용 가능한 부형제, 결합제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물이다. 하나의 구체예에서, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염 또는 용매화물; 및 약학적 허용 가능한 부형제, 결합제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물이다. 또다른 구체예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그; 및 약학적 허용 가능한 부형제, 결합제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물이다. 또다른 구체예에서, 화학식 VI의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그; 및 약학적 허용 가능한 부형제, 결합제 또는 담체를 포

합하는 약학적 조성물이다. 또다른 구체예에서, 화학식 VII의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그; 및 약학적 허용 가능한 부형제, 결합제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물이다. 또다른 구체예에서, 화학식 VIII의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그; 및 약학적 허용 가능한 부형제, 결합제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물이다. 또다른 구체예에서, 화학식 X의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 용매화물, N-산화물 또는 프로드러그; 및 약학적 허용 가능한 부형제, 결합제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물이다.

[0627] 특정 실시양태에서, 본원에는 i) 생리학적 허용 가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제; 및 ii) 1종 이상의 본원에 제공된 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0628] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 억제제는 임의의 상기 병태(예, 자가면역 질환, 염증성 질환, 알러지 장애, B-세포 증식성 장애 또는 혈전색전성 장애)를 치료하기 위한 약제의 제조에 사용된다.

[0629] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용되는 억제제 화합물은 시험관내 IC₅₀이 약 10 μ M 미만(예, 약 1 μ M 미만, 약 0.5 μ M 미만, 약 0.4 μ M 미만, 약 0.3 μ M 미만, 약 0.1, 약 0.08 μ M 미만, 약 0.06 μ M 미만, 약 0.05 μ M 미만, 약 0.04 μ M 미만, 약 0.03 μ M 미만, 약 0.02 μ M 미만, 약 0.01, 약 0.008 μ M 미만, 약 0.006 μ M 미만, 약 0.005 μ M 미만, 약 0.004 μ M 미만, 약 0.003 μ M 미만, 약 0.002 μ M 미만, 약 0.001, 약 0.00099 μ M 미만, 약 0.00098 μ M 미만, 약 0.00097 μ M 미만, 약 0.00096 μ M 미만, 약 0.00095 μ M 미만, 약 0.00094 μ M 미만, 약 0.00093 μ M 미만, 약 0.00092 또는 약 0.00090 μ M 미만)인 키나제 활성을 억제한다.

[0630] 하나의 실시양태에서, 억제제 화합물은 그의 표적 티로신 키나제의 활성화된 형태(예, 티로신 키나제의 인산화된 형태)를 선택적으로 억제한다. 예를 들면, 활성화된 Btk는 티로신 551에서 트랜스인산화된다. 그래서, 이들 실시양태에서, Btk 억제제는 표적 키나제가 신호전달 사례에 의하여 활성화될 때만 세포내에서 표적 키나제를 억제한다.

[0631] 화합물의 제조

[0632] 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물은 표준 합성 기술을 사용하거나 또는 본원에 기재된 방법과 조합하여 공지된 상기 방법을 사용하여 임의로 합성된다. 추가로, 용매, 온도 및 기타 반응 조건은 단지 예시를 위하여 제시하며, 본원에 기재된 방법 및 조성물의 범주를 한정하지 않는다. 추가의 안내로서, 하기 합성 방법을 또한 사용할 수 있다.

[0633] 반응은 임의로 본원에 기재된 화합물을 제공하기 위한 선형 시퀀스로 사용되거나 또는 차후에 본원 및/또는 기타 문헌에 기재된 방법을 연결하여 분절을 합성하는데 사용된다.

[0634] 친전자체와 친핵체의 반응에 의한 공유 결합의 형성

[0635] 본원에 기재된 화합물은 각종 친전자체 또는 친핵체를 사용하여 변형되어 새로운 작용기 또는 치환기를 형성할 수 있다. "공유 결합 및 그의 전구체의 예"라는 명칭의 하기 표 1은 이용 가능한 각종 친전자체 및 친핵체 조합에 대한 안내로서 생성되고 그리고 사용될 수 있는 공유 결합 및 전구체 작용기의 선택예를 제시한다. 전구체 작용기는 친전자성 기 및 친핵성 기로서 제시된다.

[0636] <표 1>

공유 결합 및 그의 전구체의 예

공유 결합 생성물	전전자체	전핵체
카르복스아미드	활성화된 에스테르	아민/아닐린
카르복스아미드	아실 아지드	아민/아닐린
카르복스아미드	할로겐화아실	아민/아닐린
에스테르	할로겐화아실	알콜/페놀
에스테르	아실 니트릴	알콜/페놀
카르복스아미드	아실 니트릴	아민/아닐린
이민	알데히드	아민/아닐린
히드라존	알데히드 또는 케톤	히드라진
옥심	알데히드 또는 케톤	히드록실아민
알킬 아민	할로겐화알킬	아민/아닐린
에스테르	할로겐화알킬	카르복실산
티오에테르	할로겐화알킬	티올
에테르	할로겐화알킬	알콜/페놀
티오에테르	알킬 술포네이트	티올
에스테르	알킬 술포네이트	카르복실산
에테르	알킬 술포네이트	알콜/페놀
에스테르	무수물	알콜/페놀
카르복스아미드	무수물	아민/아닐린
티오페놀	할로겐화아릴	티올
아릴 아민	할로겐화아릴	아민
티오에테르	아진딘	티올
보로네이트 에스테르	보로네이트	글리콜
카르복스아미드	카르복실산	아민/아닐린
에스테르	카르복실산	알콜
히드라진	히드라지드	카르복실산
N-아실우레아 또는 무수물	카르보디이미드	카르복실산
에스테르	디아조알칸	카르복실산
티오에테르	에폭사이드	티올

[0637]

티오에테르	할로아세트아미드	티올
암모트리아진	할로트리아진	아민/아닐린
트리아지닐 에테르	할로트리아진	알콜/페놀
아미딘	이미도 에스테르	아민/아닐린
우레아	이소시아네이트	아민/아닐린
우레탄	이소시아네이트	알콜/페놀
티오우레아	이소티오시아네이트	아민/아닐린
티오에테르	말레이미드	티올
포스파이트 에스테르	포스포르아미디드	알콜
실릴 에테르	할로겐화실릴	알콜
알킬 아민	술포네이트 에스테르	아민/아닐린
티오에테르	술포네이트 에스테르	티올
에스테르	술포네이트 에스테르	카르복실산
에테르	술포네이트 에스테르	알콜
술포아미드	할로겐화술포닐	아민/아닐린
술포네이트 에스테르	할로겐화술포닐	페놀/알콜
알킬 티올	α,β -불포화 에스테르	티올
알킬 에테르	α,β -불포화 에스테르	알콜
알킬 아민	α,β -불포화 에스테르	아민
알킬 티올	비닐 술포	티올
알킬 에테르	비닐 술포	알콜
알킬 아민	비닐 술포	아민
비닐 술퍼드	프로파르길 아미드	티올

[0638]

[0639]

보호기의 사용

[0640]

기재된 반응에서, 반응에 원치 않는 참여를 방지하기 위하여 최종 생성물에서 요구되는 활성 작용기, 예를 들면 히드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카르복시 기를 보호할 필요가 있을 수 있다. 보호기를 사용하여 반응성 부분의 일부 또는 전부를 차단시키며, 보호기를 제거할 때까지 그러한 기가 화학 반응에 참여하는 것을 방지한다. 하나의 실시양태에서, 각각의 보호기는 상이한 수단에 의하여 제거될 수 있다. 완전 이질적인 반응 조건하에서 분해되는 보호기는 차등 제거의 필요성을 충족한다. 보호기는 산, 염기 및 수소 첨가 분해에 의하여 제거될 수 있다. 기, 예컨대 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세탈 및 t-부틸디메틸실릴은 산 불안정하며, 수소 첨가 분해에 의하여 제거 가능한 Cbz 기 및 산 불안정한 Fmoc 기로 보호된 아미노 기의 존재하에서 카르복시 및 히드록시 반응성 부분을 보호하는데 사용될 수 있다. 카르복실산 및 히드록시 반응성 부분은 산 불안정 기, 예컨대 t-부틸 카르바메이트 또는 산 및 염기 안정성 모두이지만 수소 첨가 분해에 의하여 제거 가능한 카르바메이트로 차단된 아민의 존재하에서 염기 불안정 기, 예컨대(이에 한정되지 않음) 메틸, 에틸 및 아세틸로 차단될 수 있다.

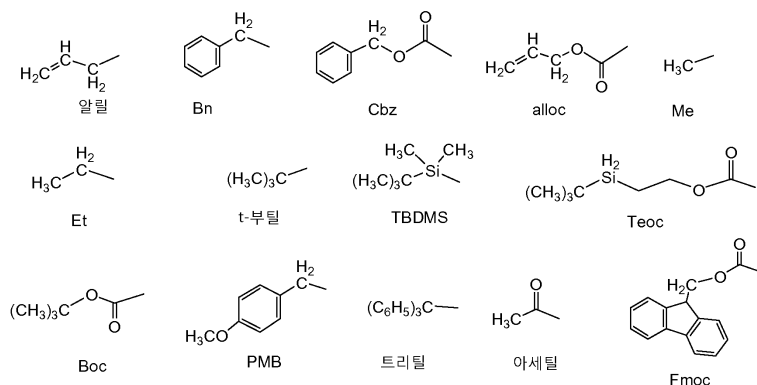
[0641]

카르복실산 및 히드록시 반응성 부분은 또한 수소 첨가 분해에 의하여 제거 가능한 보호기, 예컨대 벤질 기로 차단될 수 있으며, 산과의 수소 결합이 가능한 아민 기는 염기 불안정성 기, 예컨대 Fmoc로 차단될 수 있다. 카르복실산 활성 부분은 본원에 예시된 바와 같은 단순 에스테르 화합물로의 전환에 의하여 보호될 수 있거나 또는 산화성 제거 가능한 보호기, 예컨대 2,4-디메톡시벤질로 차단될 수 있으면서 공존하는 아미노 기는 불소화물 불안정성 실릴 카르바메이트로 차단될 수 있다.

[0642]

알릴 차단기는 안정하므로 산- 및 염기-보호기의 존재하에서 유용하며, 차후에 금속 또는 pi-산 촉매에 의하여 제거될 수 있다. 예를 들면, 알릴-차단된 카르복실산은 산 불안정 t-부틸 카르바메이트 또는 염기 불안정 아세테이트 아민 보호기의 존재하에서 Pd⁰-촉매화된 반응으로 탈보호될 수 있다. 보호기의 여전히 또다른 형태는 화합물 또는 중간체가 부착될 수 있는 수지이다. 잔기가 수지에 결합되어 있는 한, 작용기는 차단되며, 반응할 수 없다. 일단 수지로부터 분리되면 작용기는 반응에 이용될 수 있다.

[0643] 통상적으로 차단기/보호기는 하기로부터 선택될 수 있다:



[0644]

[0645] 보호기의 생성 및 그의 제거에 이용 가능한 기법의 상세한 설명과 함께 기타 보호기는 문헌[Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999] 및 [Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, N.Y., 1994]에 기재되어 있으며, 이들의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0646] 화합물의 합성

[0647] 특정 실시양태에서, 본원에는 본원에 기재된 티로신 키나제 억제제 화합물의 제조 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하기 반응식을 사용하여 합성된다. 기타 실시양태에서, 화합물은 적절한 대안의 출발 물질의 사용에 의하여 하기 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 합성된다.

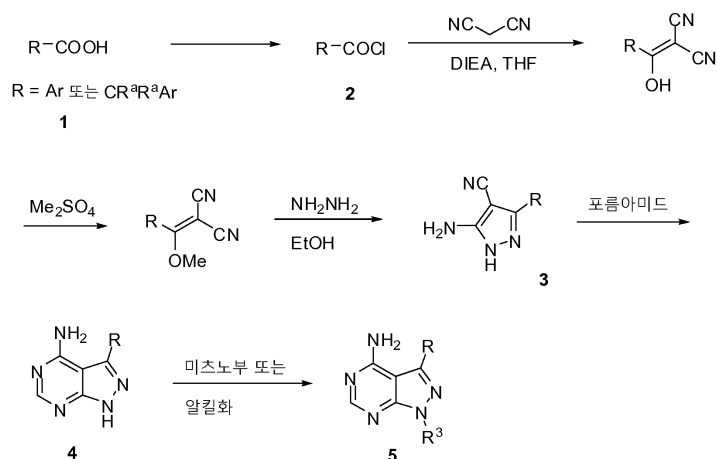
[0648] 본원에 기재된 화합물의 합성에 사용된 출발 물질은 합성되거나 또는 통상의 공급처, 예컨대(이에 한정되지 않음) 바켄(Bachem)(미국 캘리포니아주 토렌스 소재) 또는 시그마-알드리치 케미칼 컴파니(Sigma-Aldrich Chemical Co.)(미국 미주리주 세인트 루이스 소재)로부터 입수된다. 본원에 기재된 화합물 및 상이한 치환기를 갖는 기타 관련 화합물은 예를 들면 문헌[March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4th Ed., (Wiley 1992)]; [Carey and Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)]; [Green and Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS* 3rd Ed., (Wiley 1999)]; [Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991)]; [Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989)]; [Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)]; 및 [Larock's *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989)]에 기재된 기법 및 물질을 사용하여 임의로 합성된다. 본원에 기재된 화합물의 합성을 위한 기타 방법은 국제 특허 공개 번호 WO 01/01982901, 문헌[Arnold et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10 (2000) 2167-2170]; [Burchat et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12 (2002) 1687-1690]에서 찾아볼 수 있다. 안내로서, 하기 합성 방법을 사용할 수 있다.

[0649] 반응의 생성물은 필요할 경우, 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 비롯한(이에 한정되지 않음) 통상의 기술을 사용하여 임의로 분리 및 정제된다. 그러한 물질은 물리적 상수 및 스펙트럼 데이터를 비롯한 통상의 수단을 사용하여 임의로 특성화된다.

[0650] 본원에 기재된 화합물은 단일 이성질체 또는 이성질체의 혼합물로서 본원에 기재된 합성 방법을 사용하여 임의로 제조된다.

[0651] 코어 고리 제조에 집중하는 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB 및 화학식 VII의 구조를 갖는 화합물의 제조에 대한 합성 방법의 비제한적인 예는 하기 반응식 1에 제시한다:

[0652] <반응식 1>

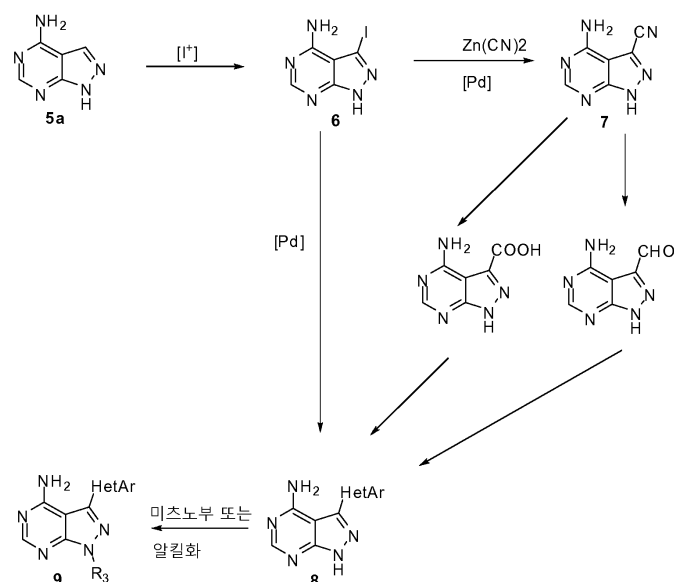


[0653]

[0654] 반응식 1을 살펴보면, 카르복실산 1을 공지의 절차, 예를 들면 염화옥살릴 또는 염화티오닐 등의 시약을 사용하여 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 산 염화물로 전환시킨다. 그후, 산 염화물 중간체 2를 예를 들면 말로노니트릴 및 메탄 술페이트에 이어서 히드라진과 반응시켜 해당 피라졸 3으로 전환시킨다. 피리미딘 고리 (예, 화합물 4)의 형성은 하나의 실시양태에서 피라졸을 용매로서 포름아미드와 함께 가열하여 달성된다. 당업자는 피리미딘 고리를 생성하기 위한 기타 적절한 조건을 용이하게 찾을 것이다. 화합물 4의 고리 질소에서의 유도체화, 예를 들면 알킬화는 해당 알콜을 사용한 표준 미츠노부(Mitsunobu) 조건을 사용하거나 또는 해당 친 전자체, 예컨대 알킬 메실레이트 또는 할로겐화알킬을 사용한 표준 알킬화 조건하에서 완료된다. (여기서 언급한 모든 명칭의 반응은 문헌[Li, "Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms" (Springer, 2003)]에서 찾아볼 수 있다.

[0655] 화학식 II의 화합물의 제조에 대한 합성 접근법의 비제한적인 예는 하기 반응식 2에 제시한다. 3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 중간체 5a는 방향족 기 또는 링커를 갖는 방향족 기를 C-3 위치에서 링커를 설치하기 위한 다양한 공지의 조건하에서 다양하게 사용된다. C-3 위치에서의 특정한 설계된 헤테로아릴 유도체는 하나의 실시양태에서 미츠노부 반응을 통하여 생성된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 그의 알데히드 전구체를 통하여 유도체화된다. 기타 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 그의 카르복실산 전구체를 통하여 유도체화된다.

[0656] <반응식 2>



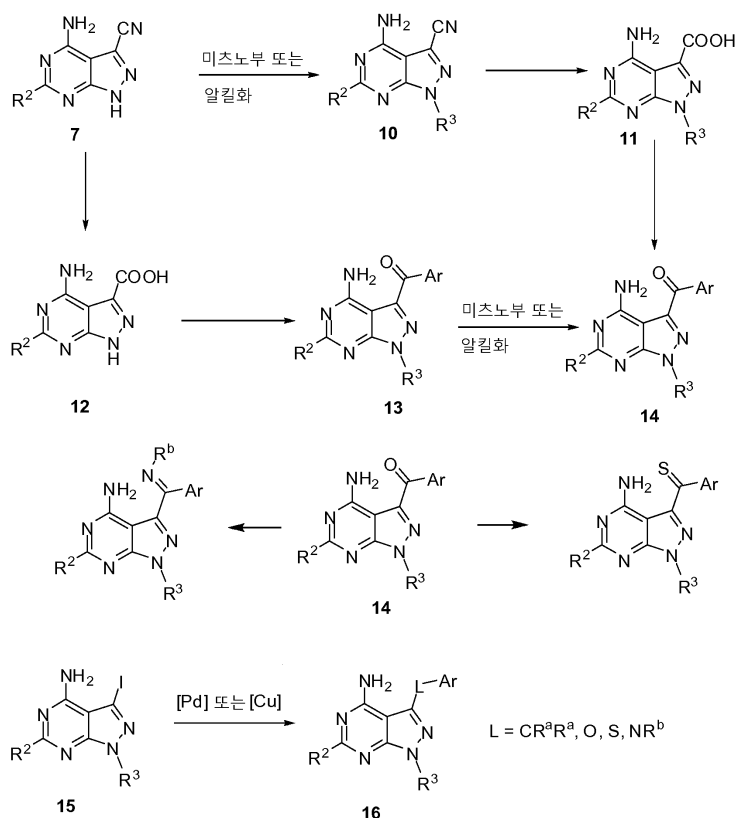
[0657]

[0658] 반응식 2를 살펴보면, 하나의 실시양태에서, 시판중인 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민($R^2=H$)을 N-요오도숙신아미드와 반응시켜 3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 생성한다. 일부 실시양태에서, 3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 중간체 6를 공지의 절차하에서 팔라듐 촉매를 사용하여 니트릴 화합물 7로 전환시

킨다. 니트릴 기는 예를 들면 환원제, 예컨대 DIBAL에 의하여 알데히드로 전환시키거나 또는 염기성 또는 산성 매체 중에서의 가수분해에 의하여 산으로 전환시킨다. 일부 실시양태에서, 3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 중간체 6은 팔라듐 촉매화 교차커플링 조건, 예컨대 스즈키(Suzuki) 반응을 사용하여 요오도를 헤테로방향족 치환기로 전환시켜 유도체화한다. 기타 실시양태에서, 산 또는 알데히드 기는 문헌[Joule and Mills, "Heterocyclic Chemistry" (Wiley-Blackwell, 2010)]에 기재된 절차/방법을 사용하여 헤테로방향족 기로 전환시킨다.

[0659] 화학식 I의 화합물의 제조에 대한 합성 접근법의 비제한적인 예는 하기 반응식 3에 제시한다. 일부 실시양태에서, 니트릴 전구체 7을 카르복실산(11 또는 12)으로 전환시킨 후, 해당 산을 프리델-크래프츠(Friedel-Crafts) 반응에 의하여 아실방향족 화합물(13 또는 14)로 전환시킨다. 생성된 화합물 14은 해당 티오닐 또는 이미닐 유사체에 대한 전구체로서 작용한다.

[0660] <반응식 3>

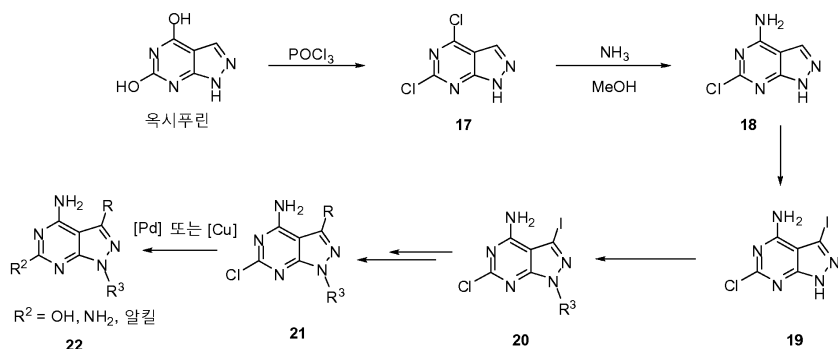


[0661]

[0662] 일부 실시양태에서, 3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 중간체 15는 스즈키 및 스틸(Stille) 커플링 반응에 의하여 L=CR^aR^a인 화합물 16(팔라듐 촉매); L=O 또는 S인 화합물(구리(I) 촉매)를 제공한다. 중간체는 팔라듐 촉매를 사용한 부치왈드-하트윅(Buckwald-Hartwig) 커플링 반응에 의하여 L=NR^b인 화합물을 제공한다(반응식 3).

[0663] 화학식 III의 화합물의 제조에 대한 합성 접근법의 비제한적인 예는 하기 반응식 4에 제시한다. 일부 실시양태에서, R² 기는 C-3 및 N-1에서의 유도체화후 설치된다.

[0664] <반응식 4>

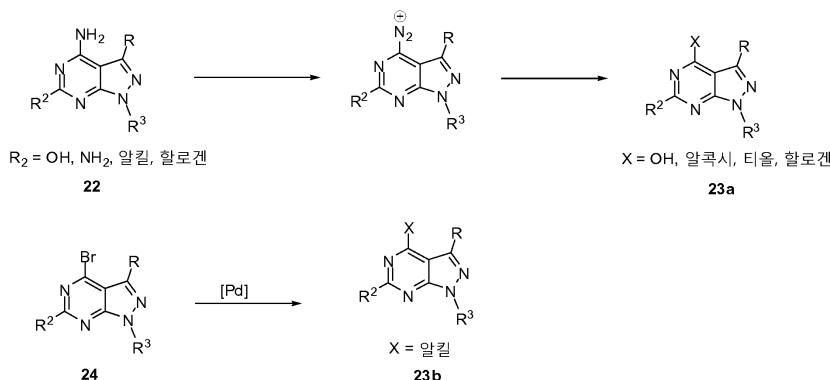


[0665]

[0666] 일부 실시양태에서, 시판중인 옥시퓨린에 이어서 공지의 절차로부터 출발하여 6-할로젠화물 부분을 갖는 화합물 21(즉, 6-클로로-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 유사체)을 제공한다. 일부 실시양태에서, 팔라듐 촉매 커플링 반응, 예컨대 스즈키 반응은 6-할로젠화물을 알킬 기로 전환시킨다. 구리(I) 촉매 커플링 반응은 6-할로젠화물을 OH 또는 NH_2 기로 전환시킨다(반응식 4).

[0667] 화학식 IV의 특정 화합물의 제조에 대한 합성 접근법의 비제한적인 예는 하기 반응식 5에 제시한다.

[0668] <반응식 5>



[0669]

[0670] 일부 실시양태에서, 4-아미노 전구체 22는 샌드마이어(Sandmeyer) 반응에 의하여 할로젠화물, 히드록시, 알콕시, 티올 화합물로 전환된다(22로부터 23a로). 기타 실시양태에서, 4-브롬화물 전구체 24를 사용한 스즈키 반응은 해당 알킬 화합물 23b를 제공한다.

[0671] 본원에 개시된 방법에 의하여 생성된 화합물은 통상의 수단, 예를 들면 여과, 재결정화, 크로마토그래피, 증류 및 그의 조합에 의하여 정제된다.

[0672] 각종 변수에 대하여 상기 기재된 기의 임의의 조합도 본원에서 고려한다. 본원에 제공된 화합물에 대한 치환기 및 치환 패턴은 당업자에 의하여 선택되어 화학적으로 안정할 수 있으며 그리고 당업계에 공지된 기법뿐 아니라, 본원에 명시된 것에 의하여 합성될 수 있는 화합물을 제공하는 것으로 이해한다.

[0673] 화합물의 추가의 형태

[0674] 본원에 개시된 화합물은 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는다. 본원에 기재된 화합물을 언급할 때, 다른 의미로 나타내지 않는다면 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물뿐 아니라, 이들 화학식의 범주내에 포함되는 특정 화합물 전부를 포함하는 것을 의미하는 것으로 이해한다.

[0675] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 1종 이상의 입체중심을 가지며, 추가의 실시양태에서 각각의 중심은 R 또는 S 구성으로 존재한다. 본원에서 제시한 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태뿐 아니라 그의 적절한 혼합물을 포함한다. 기타 실시양태에서, 필요할 경우 입체이성질체는 예를 들면 키

랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 입체이성질체의 분리와 같은 방법에 의하여 얻는다.

[0676] 추가의 실시양태에서, 부분입체이성질체 혼합물은 공지된 방법, 예를 들면 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의하여 그의 물리 화학적 차이에 기초하여 그의 각각의 부분입체이성질체로 분리된다. 하나의 실시양태에서, 거울상이성질체는 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의하여 분리될 수 있다. 기타 실시양태에서, 거울상이성질체는 적절한 광학 활성 화합물(예, 알콜)과의 반응에 의하여 거울상이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체를 분리하고, 개개의 부분입체이성질체를 해당 순수한 거울상이성질체로 전환(가수분해)시켜 분리될 수 있다. 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 그의 혼합물을 비롯한 그러한 모든 이성질체는 본원에 기재된 조성물의 일부로서 간주한다.

[0677] 본원에 기재된 방법 및 제제는 본원에 기재된 화합물의 N-산화물, 결정질 형태(또한 다형태로 공지됨) 또는 약학적 허용 가능한 염을 사용하는 것을 포함한다. 일부 경우에서, 화합물은 호변이성질체로서 존재한다. 모든 호변이성질체는 본원에 제시된 화합물의 범주내에 포함된다. 게다가, 본원에 기재된 화합물은 비용매화된 형태뿐 아니라, 약학적 허용 가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 사용한 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에 제시된 화합물의 용매화된 형태도 또한 본원에 개시되는 것으로 간주한다.

[0678] 추가의 실시양태에서, 비산화된 형태의 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물은 환원제, 예컨대(이에 한정되지 않음) 황, 이산화황, 트리페닐포스핀, 붕수소화리튬, 붕수소화나트륨, 삼염화인, 삼브롬화인을 사용하여 적절한 불활성 유기 용매, 예컨대(이에 한정되지 않음) 아세토니트릴, 에탄올, 수성 디옥산 등 중에서 0°C 내지 80°C에서 처리하여 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 N-산화물로부터 생성된다.

[0679] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 존재하는 원자량 또는 질량수가 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 치환된 사실을 제외하고, 본원에 제시된 다양한 화학식 및 구조에서 언급된 것과 동일한 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 투입 가능한 동위원소의 예로는 각각 수소, 탄소, 질소, 산소, 황, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 을 들 수 있다. 본원에 기재된 특정한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들면 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 투입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에서 유용하다. 추가로, 동위원소, 예컨대 중수소, 즉, ^2H 로의 치환이 더 큰 대사 안정성으로부터 유래하는 특정한 치료적 잇점, 예를 들면 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 필요 투약량을 제공할 수 있다.

[0680] 하나의 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 분리된 및/또는 순수한 형태이다. 또다른 실시양태에서, 화합물이 적어도 약 40% 순수한 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물이다. 또다른 실시양태에서, 화합물이 적어도 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95% 순수한 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, 분리된 형태의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물이다. 여전히 또다른 실시양태에서, 화합물은 크로마토그래피에 의하여 정제되는 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물이다.

[0681] 본원에 기재된 화합물(예를 들면, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물)은 임의로 약학적 허용 가능한 염의 형태로 및/또는 약학적 허용 가능한 염으로서 사용된다. 약학적 허용 가능한 염의 유형의 비제한적인 예로는 (1) 화합물의 유리 염기 형태를 약학적 허용

가능한: 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메타인산 등; 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 핵사노산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮌콘산 등과 반응시켜 형성된 산 부가 염; (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자를 금속 이온, 예를 들면 알칼리 금속 이온(예, 리튬, 나트륨, 칼륨), 알칼리 토금속 이온(예, 마그네슘 또는 칼슘) 또는 알루미늄 이온으로 치환 또는, 유기 염기와 배위결합될 때 형성된 염을 들 수 있다. 허용 가능한 유기 염기로는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸 글루카민 등을 들 수 있다. 허용 가능한 무기 염기로는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등을 들 수 있다.

[0682] 약학적 허용 가능한 염의 해당 반대이온은 이온 교환 크로마토그래피, 이온 크로마토그래피, 모세관 전기영동, 유도 결합 플라즈마, 원자 흡수 분광학, 질량 분광학 또는 그의 임의의 조합을 비롯한(이에 한정되지 않음) 다양한 방법을 사용하여 임의로 분석 및 확인한다.

[0683] 염은 여과, 비-용매를 사용한 침전에 이어서 여과, 용매의 증발 또는 수용액의 경우 동결건조 중 하나 이상을 사용하여 회수한다.

[0684] 약학적 허용 가능한 염에 관한 언급은 그의 용매 부가 형태 또는 그의 결정 형태, 특히 용매화물 또는 다형태를 들 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 용매화물은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 함유하며, 임의로 약학적 허용 가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과의 결정화 과정 중에 임의로 형성된다. 수화물은 용매가 물일 때 형성되거나 또는 알콜레이트는 용매가 알콜일 때 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 공정 중에 간편하게 생성 또는 형성될 수 있다. 게다가, 본원에서 제공된 화합물은 비용매화물뿐 아니라, 용매화물 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화물 형태는 본원에서 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위한 비용매화물 형태에 해당하는 것으로 간주한다.

[0685] 염에 대한 언급은 염 부가 형태 또는 그의 결정 형태, 특히 용매화물 또는 다형태를 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 용매화물은 화학량론 또는 비-화학량론 양의 용매를 함유하며, 종종 약학적 허용 가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 사용한 결정화 공정 중에 형성된다. 용매가 물인 경우 수화물이 형성되며, 용매가 알콜인 경우 알콜레이트가 형성된다. 다형태는 화합물의 동일한 원소 조성을 갖는 상이한 결정 패킹 정렬을 포함한다. 다형태는 일반적으로 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학 및 전기 성질, 안정성 및 용해도가 상이하다. 다양한 요인, 예컨대 재결정화 용매, 결정화 속도 및 저장 온도는 단일 결정 형태가 우세하도록 야기할 수 있다.

[0686] 본원에 기재된 화합물은 임의로 무정형 형태, 제분된 형태 및 나노-입자 형태를 비롯한(이에 한정되지 않음) 다양한 형태로 존재한다. 게다가, 본원에 기재된 화합물은 또한 다형태로 공지된 결정성 형태를 포함한다. 다형태는 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 패킹 배열을 포함한다. 다형태는 일반적으로 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학 및 전기 성질, 안정성 및 용해도가 상이하다. 다양한 요인, 예컨대 재결정화 용매, 결정화 속도 및 저장 온도는 단일 결정 형태가 우세하도록 야기할 수 있다.

[0687] 약학적 허용 가능한 염, 다형태 및/또는 용매화물의 스크리닝 및 특성화는 열 분석, X선 회절, 분광학, 증기 수축 및 현미경 관찰을 비롯한(이에 한정되지 않음) 각종 기법을 사용하여 달성될 수 있다. 열 분석 방법은 다형태 전이를 비롯한(이에 한정되지 않음) 열화학적 분해 또는 열물리적 과정을 설명하며, 그러한 방법은 다형태 형태 사이의 관계를 분석하고, 중량 손실을 측정하고, 유리 전이 온도를 찾기 위하여 또는 부형제 혼화성에 대하여 사용된다. 그러한 방법의 비제한적인 예로는 시차 주사 열량계(DSC), 변형된 시차 주사 열량계(MDSC), 열 중량 분석(TGA) 및 열중량 및 적외선 분석(TG/IR)을 들 수 있다. X선 회절 방법의 비제한적인 예로는 단일 결정 및 분말 회절분석계 및 싱크로트론 소스를 들 수 있다. 사용한 각종 분광학 기법의 비제한적인 예로는 라만(Raman), FTIR, UVIS 및 NMR(액체 및 고체 상태)를 들 수 있다. 각종 현미경 기법의 비제한적인 예로는 편광 현미경, 에너지 분산 X선 분석(EDX)을 사용한 주사 전자 현미경(SEM), EDX를 사용한 환경 주사 전자 현미경(기계 또는 물 수증기 대기 중에서), IR 현미경 및 라만 현미경을 들 수 있다.

[0688] 억제제 화합물의 치료적 용도

- [0689] 하나의 구체예에서, 본원에는 본원에서 제공된 화합물을 투여하여 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에는 본원에 기재된 임의의 화합물 또는 약학적 허용 가능한 염, 약학적 허용 가능한 호변이성질체, 약학적 허용 가능한 프로드러그 또는 약학적 허용 가능한 용매화물 중 하나 이상의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 티로신 키나제(들), 예컨대 Btk의 억제로부터 잇점을 얻는, 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 티로신 키나제(들), 예컨대 Btk의 활성의 억제 방법이 제공된다.
- [0690] 또다른 구체예에서, 본원에는 브루톤형 티로신 키나제(Btk) 활성의 억제로부터 잇점을 얻는 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 브루톤형 티로신 키나제(Btk) 활성의 억제를 위한 본원에 개시된 화합물의 용도가 제공된다.
- [0691] 하나의 구체예에서, 본원에는 자가면역 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 용도가 제공된다. 또다른 구체예에서, 본원에는 이중면역 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 용도가 제공된다. 또다른 구체예에서, 본원에는 염증성 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 용도가 제공된다. 또다른 구체예에서, 암의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 용도가 제공된다. 또다른 구체예에서, 혈전색전성 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 용도가 제공된다. 또다른 구체예에서, 비만세포증의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 용도가 제공된다. 또다른 구체예에서, 골 흡수 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 용도가 제공된다. 또다른 구체예에서, 골다공증의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 용도가 제공된다. 또다른 구체예에서, 혈액성 악성종양의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 용도가 제공된다.
- [0692] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물은 사람에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물은 경구 투여된다. 기타 실시양태에서, 투여 경로를 위하여 제제화된 약학적 제제는 경구 투여, 비경구 투여, 흡입 투여, 비강 투여, 국소 투여 또는 직장 투여로부터 선택된다.
- [0693] 기타 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물은 티로신 키나제 활성의 억제를 위한 약제의 배합에 사용된다. 일부 기타 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물은 브루톤형 티로신 키나제(Btk) 활성의 억제를 위한 약제의 배합에 사용된다.
- [0694] 추가의 구체예에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하여 자가면역 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 하나의 실시양태에서, 자가면역 질환은 관절염이다. 또다른 실시양태에서, 자가면역 질환은 루푸스이다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환은 염증성 장 질환(크론 질환 및 궤양 결장염 포함), 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸병, 연소성 관절염, 루푸스, 당뇨병, 중증근무력증, 하시모토 갑상선염, 오프 갑상선염, 그레이브스병 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 길랭-바레 증후군, 급성 산재성 뇌척수염, 에디슨병, 안구간대경련-근간대경련 증후군, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생 불량성 빈혈, 자가면역 간염, 복강 질환, 굿파스처 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반, 시신경염, 공피증, 원발성 담즙성 간경변, 라이터 증후군, 다가야스 동맥염, 측두동맥염, 온난 자가면역성 용혈

성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 범발성 탈모증, 베체트병, 만성 피로, 자율신경이상증, 자궁내막증, 간질성 방광염, 신경근긴장증, 공피증 또는 여성 외음부 동통이다.

[0695] 추가의 구체예에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하여 이종면역 병태 또는 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 이종면역 병태 또는 질환은 이식편대숙주 질환, 이식, 수혈, 아나필락시스, 알러지, I형 과민증, 알러지성 결막염, 알러지성 비염 또는 아토피성 피부염이다.

[0696] 추가의 구체예에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하여 염증성 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 천식, 염증성 장 질환(크론 질환 및 궤양 결장염 포함), 충수염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 황낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 대장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장 결장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 결합조직염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염, 심근염, 근염, 신장염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 채장염, 이하선염, 심막염, 복막염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 폐간질염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 이관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 건염, 편도염, 포도막염, 질염, 혈관염 또는 외음염이다.

[0697] 여전히 또다른 구체예에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하여 암을 치료하는 방법이 제공된다. 하나의 실시양태에서, 암은 B-세포 증식성 장애, 예를 들면 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종/발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 비장 변연부 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 림프절의 변연부 B 세포 림프종, 림프절 변연부 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 종격(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 버킷 림프종/백혈병 또는 림프종양 육아종증이다. 일부 실시양태에서, 개체가 암을 앓고 있을 경우, 진술한 화합물 이외에 항암제를 개체에게 투여한다. 하나의 실시양태에서, 항암제는 미토겐-활성화된 단백질 키나제 신호전달의 억제제, 예를 들면 U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 워트만닌 또는 LY294002이다.

[0698] 또다른 구체예에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하여 혈전색전성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 혈전색전성 장애는 심근 경색증, 협심증, 혈관성형술 후의 재폐색, 혈관성형술 후의 재협착, 관상동맥 우회술 후 재폐색, 관상동맥 우회술 후 재협착, 뇌졸중, 일과성 허혈, 말초 동맥 폐쇄성 장애, 폐 색전증 또는 심부정맥 혈전증이다.

[0699] 또다른 구체예에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하여 비만세포증을 치료하는 방법이 제공된다.

[0700] 여전히 또다른 구체예에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하여 골다공증 또는 골 흡수를 치료하는 방법이 제공된다.

[0701] 또다른 구체예에서, 본원에는 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 투여하여 혈액성 악성종양을 처리하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 혈액성 악성종양은 만성

림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL, 비-CLL/SLL 림프종, 여포성 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 다발성 골수종, 변연부 림프종, 버킷 림프종, 비-버킷 고 등급 B 세포 림프종, 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 급성 또는 만성 골수성(또는 골수) 백혈병, 골수형성이상 증후군, 급성 림프아구성 백혈병, 재발성 또는 난치성의 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 재발성 또는 난치성 외투 세포 림프종, 재발성 또는 난치성의 여포성 림프종, 재발성 또는 난치성 CLL, 재발성 또는 난치성 SLL, 재발성 또는 난치성의 다발성 골수종, 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종(NHL)이다.

[0702] 추가의 실시양태에서, 화합물은 브루튼형 티로신 키나제를 억제한다.

[0703] 또한, 본원에는 키나제 억제제가 복수의 단백질 티로신 키나제에 가역적 및 비-선택적으로 결합하는, Btk, Btk 상동성 및 Btk 키나제 시스테인 상동성으로부터 선택된 단백질 티로신 키나제에 선택적으로 결합하는 키나제 억제제가 기재되어 있다. 하나의 실시양태에서, 키나제 억제제의 혈장 반감기는 약 4 시간 미만이다. 또다른 실시양태에서, 키나제 억제제의 혈장 반감기는 약 3 시간 미만이다.

[0704] 추가의 실시양태에서, Btk, Jak3, Blk, Bmx, Tec 및 Itk 중 하나 이상에 선택적으로 결합되는 키나제 억제제이다. 또다른 실시양태에서, Btk에 선택적으로 결합되는 키나제 억제제이다. 또다른 실시양태에서, Jak3에 선택적으로 결합되는 키나제 억제제이다. 또다른 실시양태에서, Tec에 선택적으로 결합되는 키나제 억제제이다. 또다른 실시양태에서, Itk에 선택적으로 결합되는 키나제 억제제이다. 또다른 실시양태에서, Btk 및 Tec에 선택적으로 결합되는 키나제 억제제이다. 또다른 실시양태에서, Blk에 선택적으로 결합되는 키나제 억제제이다. 여전히 추가의 실시양태에서, 다수의 src-패밀리 단백질 키나제 억제제에 가역적으로 그리고 비-선택적으로 결합되는 키나제 억제제이다.

[0705] 또한, 본원에는 상기 방법, 분석 및 계를 사용하여 확인한 억제제가 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 억제제는 기타 Btk 키나제 시스테인 상동성보다 특정한 Btk 키나제 시스테인 상동성에 대한 선택성을 비롯한 선택적 억제제이다.

[0706] 추가로, 본원에는 상기 제시된 임의의 키나제 억제제 화합물의 키나제 억제제를 포함하는 약학적 제제가 기재된다. 하나의 실시양태에서, 약학적 제제는 약학적 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 약학적 제제는 사람에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 선택적 키나제 억제제는 경구 투여된다. 기타 실시양태에서, 본원에서 제공된 선택적 키나제 억제제는 티로신 키나제 활성의 억제를 위한 약제의 배합에 사용된다. 일부 기타 실시양태에서, 본원에서 제공된 선택적 키나제 억제제는 티로신 키나제 활성을 비롯한, Btk 활성을 비롯한, Btk 상동성 활성을 비롯한, Btk 키나제 시스테인 상동성 활성을 비롯한 키나제 활성의 억제를 위한 약제의 배합에 사용된다.

[0707] 임의의 전술한 구체예에서, 투여는 장관, 비경구 또는 둘다이며, 여기서 (a) 유효량의 화합물은 포유동물에게 전신 투여되며; (b) 유효량의 화합물은 포유동물에게 경구 투여되며; (c) 유효량의 화합물은 포유동물에게 정맥 내 투여되며; (d) 유효량의 화합물은 흡입 투여되며; (e) 유효량의 화합물은 비강 투여되며; 또는 (f) 유효량의 화합물은 포유동물에게 주사로 투여되며; (g) 유효량의 화합물은 포유동물에게 국소(피부) 투여되며; (h) 유효량의 화합물은 눈에 투여되며; 또는 (i) 유효량의 화합물은 포유동물에게 직장 투여되는 추가의 구체예이다. 추가의 실시양태에서, 약학적 제제는 경구 투여, 비경구 투여, 협측 투여, 비강 투여, 국소 투여 또는 직장 투여로부터 선택된 투여 경로를 위하여 제제화된다.

[0708] 임의의 전술한 구체예에서, (i) 약학적 제제는 1회 투여되며; (ii) 약학적 제제는 포유동물에게 1일 1회 투여되며; (iii) 약학적 제제는 포유동물에게 하루 동안 수회 투여되며; (iv) 지속적; 또는 (v) 연속적인 유효량의 약학적 제제의 단일 투여를 포함하는 추가의 실시양태이다.

[0709] 임의의 전술한 구체예에서, (i) 약학적 제제는 단일 투약으로 투여하며; (ii) 복수 투여 사이의 시간은 6 시간이며; (iii) 약학적 제제는 포유동물에게 8 시간마다 투여되는 추가의 실시양태를 비롯한 약학적 제제의 유효량의 복수 투여를 포함하는 추가의 실시양태이다. 추가의 또는 대안의 실시양태에서, 방법은 휴약기를 포함하며, 약학적 제제의 투여는 일시적으로 중지되거나 또는 투여되는 약학적 제제의 투약량이 일시적으로 감소되며; 휴약기의 종반에 약학적 제제의 투약이 재개된다. 휴약기의 길이는 2일 내지 1년이다.

[0710] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 억제제는 Btk, Btk 상동성 및 Btk 키나제 시스테인 상동성으로부터 선택된 하나 이상의 기타 키나제에 비하여 Btk, Btk 상동성 및 Btk 키나제 시스테인 상동성으로부터 선택된 하나의 키나제에 대하여 선택성을 갖는다. 기타의 구체예에서, 본원에 기재된 억제제는 접근 가능한 SH 기를 갖는 하나 이

상의 기타 비-키나제 분자에 비하여 Btk, Btk 상동성 및 Btk 키나제 시스템 상동성으로부터 선택된 하나 이상의 키나제에 대하여 선택성을 갖는다.

- [0711] 본원에는 치료를 필요로 하는 환자에게 ACK의 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 장애의 치료를 위한 방법, 조성물, 용도 및 약제가 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, ACK는 Btk 또는 Btk 상동성이다. 추가의 실시양태에서, ACK는 Blk 또는 Blk 상동성이다. 여전히 추가의 실시양태에서, ACK는 억제제와의 공유 결합을 형성할 수 있는 시스템인 잔기(Cys 481 잔기 포함)를 갖는 Btk와의 상동성을 공유하는 티로신 키나제이다.
- [0712] 본원에 기재된 방법(질환 또는 장애를 치료하기 위한 약학적 조성물의 용도 또는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제를 형성하기 위한 화합물의 용도를 포함)은 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 치료적 유효량의 1종 이상의 Btk 억제제 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 이론으로 한정하지는 않지만, 각종 조혈 세포 작용에서의 Btk 신호전달, 예를 들면 B-세포 수용체 활성화에 의하여 발휘되는 다양한 역할은 소분자 Btk 억제제가 예를 들면 자가면역 질환, 이종면역 병태 또는 질환, 염증성 질환, 암(예, B-세포 증식성 장애) 및 혈전색전성 장애를 비롯한 조혈성 직계성의 다수의 세포 유형에 의하여 영향을 받거나 또는 이에 영향을 주는 다수의 질환의 위험성을 감소시키거나 또는 이를 치료하는데 유용하다는 것을 나타낸다.
- [0713] 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 Btk(또는 Btk 상동성)의 임의의 억제제의 약학적 제제를 투여하는 것을 포함하는, 자가면역 질환 또는 병태의 치료 방법이다. 그러한 자가면역 질환 또는 병태의 비제한적인 예로는 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸병, 연소성 관절염, 루푸스, 당뇨병, 중증근무력증, 하시모토 갑상선염, 오토 갑상선염, 그레이브스병 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 길랭-바레 증후군, 급성 산재성 뇌척수염, 애디슨병, 안구간대경련-근간대경련 증후군, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생 불량성 빈혈, 자가면역 간염, 복강 질환, 굿파스치 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반, 시신경염, 공피증, 원발성 담즙성 간경변, 라이터 증후군, 다가야스 동맥염, 측두동맥염, 온난 자가면역성 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 범발성 탈모증, 베체트병, 만성 피로, 자율신경이상증, 자궁내막증, 간질성 방광염, 신경근긴장증, 공피증 및 여성 외음부 동통을 들 수 있다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환은 류마티스성 관절염 또는 루푸스로부터 선택된다.
- [0714] 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 Btk(또는 Btk 상동성)의 임의의 억제제의 약학적 제제를 투여하는 것을 포함하는, 이종면역 질환 또는 병태의 치료 방법이다. 그러한 이종면역 병태 또는 질환의 비제한적인 예로는 이식편대숙주 질환, 이식, 수혈, 아나필락시스, 알러지(예, 식물의 꽃가루, 라텍스, 약물, 식품, 곤충독, 동물 털, 동물 비듬, 집먼지 진드기 또는 바퀴벌레 꽃받침에 대한 알러지), I형 과민증, 알러지성 결막염, 알러지성 비염 및 아토피성 피부염을 들 수 있다.
- [0715] 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 Btk(또는 Btk 상동성)의 임의의 억제제의 약학적 제제를 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법이다. 그러한 암, 예를 들면 B-세포 증식성 장애의 비제한적인 예로는 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종/발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 비장 변연부 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 림프절의 변연부 B 세포 림프종, 림프절 변연부 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 종격(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 버킷 림프종/백혈병 및 림프종양 육아종증을 들 수 있다.
- [0716] 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 Btk(또는 Btk 상동성)의 임의의 억제제의 약학적 제제를 투여하는 것을 포함하는, 비만세포증의 치료 방법이다. 비만세포증의 비제한적인 예로는 과활성 비만 세포를 특징으로 하는 질환을 들 수 있다.
- [0717] 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 Btk(또는 Btk 상동성)의 임의의 억제제의 약학적 제제를 투여하는 것

을 포함하는, 골다공증 또는 골 흡수 장애의 치료 방법이다. 골 흡수 장애의 비제한적인 예로는 골의 파제트 질환, 골다공증 및, 예컨대 골수종에서 발생하는 암에 대한 2차 골 변화 및 유방암으로부터의 전이를 들 수 있다.

[0718] 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물의 Btk(또는 Btk 상동성)의 임의의 억제제의 약학적 제제를 투여하는 것을 포함하는 염증성 질환의 치료 방법이다. 염증성 질환의 비제한적인 예로는 천식, 염증성 장 질환, 충수염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 활낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 대장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 결합조직염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염 심근염, 근염, 신장염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심막염, 복막염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 폐간질염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 이관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 건염, 편도염, 포도막염, 질염, 혈관염 및 외음염을 들 수 있다.

[0719] 또다른 구체예에서, 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물의 Btk(또는 Btk 상동성)의 임의의 억제제의 약학적 제제를 투여하는 하여 혈액성 악성종양을 치료하는 방법이다. 혈액성 악성종양의 비제한적인 예로는 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL, 비-CLL/SLL 림프종, 여포성 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 다발성 골수종, 변연부 림프종, 버킷 림프종, 비-버킷 고 등급 B 세포 림프종, 림프절의 변연부 B 세포 림프종, 급성 또는 만성 골수성(또는 골수) 백혈병, 골수형성이상 증후군, 급성 림프아구성 백혈병, 재발성 또는 난치성의 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 재발성 또는 난치성 외투 세포 림프종, 재발성 또는 난치성의 여포성 림프종, 재발성 또는 난치성 CLL, 재발성 또는 난치성 SLL, 재발성 또는 난치성의 다발성 골수종, 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종(NHL)을 들 수 있다.

[0720] Btk를 제외한 티로신 키나제의 서브세트는 또한 하기를 비롯한 복수의 건강 상태에서의 치료 표적으로서 유용할 것으로 기대된다:

[0721] · 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸병, 연소성 관절염, 루푸스, 당뇨병, 중증근무력증, 하시모토 갑상선염, 오토 갑상선염, 그레이브스병 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 길랭-바레 증후군, 급성 산재성 뇌척수염, 애디슨병, 안구간대경련-근간대경련 증후군, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생 불량성 빈혈, 자가면역 간염, 복강 질환, 굿파스처 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반, 시신경염, 공피증, 원발성 담즙성 간경변, 라이터 증후군, 다가야스 동맥염, 측두동맥염, 온난 자가면역성 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 범발성 탈모증, 베체트병, 만성 피로, 자율신경이상증, 자궁내막증, 간질성 방광염, 신경근긴장증, 공피증 및 여성 외음부 동통을 비롯한(이에 한정되지 않음) 자가면역 질환.

[0722] · 이식편대숙주 질환, 이식, 수혈, 아나필락시스, 알러지(예, 식물의 꽃가루, 라텍스, 약물, 식품, 곤충독, 동물털, 동물 비듬, 집먼지 진드기 또는 바퀴벌레 꽃받침에 대한 알러지), I형 과민증, 알러지성 결막염, 알러지성 비염 및 아토피성 피부염을 비롯한(이에 한정되지 않음) 이종면역 병태 또는 질환.

[0723] · 천식, 염증성 장 질환, 충수염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 활낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 대장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 결합조직염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염 심근염, 근염, 신장염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심막염, 복막염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 폐간질염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 이관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 건염, 편도염, 포도막염, 질염, 혈관염 및 외음염을 비롯한(이에 한정되지 않음) 염증성 질환.

[0724] · 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종/발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 비장 변연부 림프종, 형질 세포 골수종, 형질세포종, 림프절의 변연부 B 세포 림프종, 림프절 변연부 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 중격(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 버킷 림프종/백혈병 및 림프종양 육아종증을 비롯한(이에 한정되지 않음) 암, 예를 들면 B-세포 증식성 장애.

[0725] · 심근 경색증, 협심증(불안정 협심증 포함), 혈관성형술 또는 관상동맥 우회술 후 재폐색증 또는 재협착증, 뇌

줄증, 일과성 허혈, 말초 동맥 폐쇄성 장애, 폐 색전증 및 심부정맥 혈전증을 비롯한(이에 한정되지 않음) 혈전 색전성 장애.

[0726] · 과활성 비만 세포를 특징으로 하는 질환을 비롯한(이에 한정되지 않음) 비만세포증.

[0727] · 골의 파제트 질환, 골다공증 및, 예컨대 골수종에서 발생하는 암에 대한 2차 골 변화 및 유방암으로부터의 전이를 비롯한(이에 한정되지 않음) 골 흡수 장애.

[0728] 각각의 전술한 병태에 대한 증상, 진단 테스트 및 예후 테스트는 예를 들면 문헌[Harrison's Principles of Internal Medicine[®], 16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al., (2006), Cytojournal 3(24)] 및 ["Revised European American Lymphoma" (REAL) classification system]을 참조한다(예를 들면 미국 국립 암 연구소(National Cancer Institute)가 관리하는 웹사이트를 참조한다).

[0729] 임의의 상기 질환을 치료하기 위한 Btk 억제제 화합물을 포함하는 억제제의 치료적 유효 투약량의 범위를 설정하기 위하여 다수의 동물 모델이 유용하다. 또한, 예를 들면, 자가면역 질환을 치료하기 위한 억제제 화합물의 투약은 류마티스성 관절염의 마우스 모델에서 평가될 수 있다. 이러한 모델에서, 항-콜라겐 항체 및 지질다당질을 투여하여 Balb/c 마우스에서 관절염을 유발한다. 문헌[Nandakumar et al., (2003), *Am. J. Pathol* 163:1827-1837]을 참조한다. 또다른 예에서, B-세포 증식성 장애의 치료를 위한 억제제 투약은 예를 들면 문헌[Pagel et al., (2005), *Clin Cancer Res* 11(13):4857-4866]에 기재된 바와 같이 예를 들면 사람 B-세포 림프종 세포(예, 라모스 세포)를 면역결핍 마우스(예, "누드" 마우스)에 이식하는 사람-대-마우스 이종이식 모델에서 조사할 수 있다. 혈전색전성 장애의 치료를 위한 동물 모델도 또한 공지되어 있다.

[0730] 하나의 실시양태에서, 상기 질환 중 하나를 위한 화합물의 치료적 효능은 치료의 과정 중에 최적화된다. 예를 들면, 치료되는 개체는 질환 증상의 완화 또는 병리학을 제시된 투약량의 Btk 억제제를 투여하여 달성되는 생체 내 Btk 활성의 억제에 상관 관계를 갖기 위한 진단 평가를 임의로 실시한다. 세포성 분석은 Btk 억제제의 존재 또는 부재하에서 Btk의 생체내 활성을 측정하는데 사용된다. 예를 들면, 활성화된 Btk는 티로신 223(Y223) 및 티로신 551(Y551)에서 인산화되므로, P-Y223 또는 P-Y551-양성 세포의 포스포-특이성 면역세포화학적 염색은 (예를 들면 염색 대 비염색 세포의 FACS 분석에 의하여) 세포의 모집단에서의 Btk의 활성화를 검출 또는 정량화하는데 사용된다. 예를 들면 문헌[Nisitani et al., (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci, USA* 96:2221-2226]을 참조한다. 그래서, 개체에게 투여되는 Btk 억제제 화합물의 양은 개체의 질환 상태를 치료하는데 최적인 Btk 억제제의 레벨을 유지하는데 필요한 바와 같이 임의로 증가 또는 감소된다.

[0731] 병용 치료

[0732] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 Btk 억제제 조성물은 치료되는 병태에 대한 그의 치료적 값에 대하여 선택된 기타 공지된 치료제와의 병용에 사용된다. 일반적으로, 본원에 기재된 조성물은 병용 치료를 사용하는 실시양태에서, 기타의 물질은 동일한 약학적 조성물에 투여되지 않아야 하며, 임의로 상이한 물리적 그리고 화학적 특징으로 인하여 상이한 경로에 의하여 투여되어야 한다. 초기 투여는 예를 들면 설정된 프로토콜에 의하여 이루어지며, 그후 관찰된 효능, 투약량, 투여 방식 및 투여 시간에 기초하여 변경된다.

[0733] 특정한 경우에서, 또다른 치료제와 병용하여 본원에 기재된 Btk 억제제 화합물 하나 이상을 투여하는 것이 적절하다. 예로서, 본원에 기재된 Btk 억제제 화합물 중 하나를 투여시 환자가 겪는 부작용 중 하나가 구역인 경우, 초기 치료제와 병용하여 항구역제를 투여하는 것이 적절하다. 또는, 예를 들면, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 치료적 효능은 아주번트의 투여에 의하여 향상된다(즉, 그 자체는 아주번트가 최소의 치료적 잇점을 갖지만, 기타의 치료제와 병용시 환자에게의 전체적인 치료적 잇점은 향상된다). 또는, 예를 들면, 환자가 겪는 잇점은 본원에 기재된 화합물 중 하나와 또한 치료적 잇점을 갖는 (또한 치료적 섭생을 포함하는) 또다른 치료제를 투여하여 증가된다. 임의의 경우에서, 치료되는 질환, 장애 또는 병태와는 상관 없이 환자가 겪는 전체적인 잇점은 일부 실시양태에서 단순히 2종의 치료제의 상가적이거나 또는 기타 실시양태에서 환자는 상승적 잇점을 겪는다.

[0734] 사용된 화합물의 특정한 선택은 주치의의 진단 및 환자의 병태의 판단 및 적절한 치료 프로토콜에 의존할 것이다. 화합물은 임의로 질환, 장애 또는 병태의 성질, 환자의 병태 및 사용한 화합물의 실질적인 선택에 의존하여 함께(예, 동시에, 본질적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜내에서) 또는 순차적으로 투여된다. 치료 프로토콜 동안 투여의 순서 및 각각의 치료제의 투여의 반복 횟수의 결정은 치료되는 질환의 평가 및 환자의 상태에 기초한다.

- [0735] 약물이 치료 병용에 사용될 때 치료적 유효 투약량은 변경될 수 있다. 병용 치료 섭생에 사용하기 위한 약물 및 기타 물질의 치료적 유효 투약량을 실험으로 결정하는 방법은 문헌에 기재되어 있다. 예를 들면, 독성 부작용을 최소로 하기 위하여 보다 빈번하며 더 낮은 투약량을 제공하는 기계적 규칙 투약의 사용은 문헌에 광범위하게 기재되어 있다. 병용 치료는 환자의 임상적 관리를 돕기 위하여 다양한 시간에서 개시 및 중지하는 주기적 치료를 더 포함한다.
- [0736] 본원에 기재된 병용 치료의 경우, 동시투여된 화합물의 투약량은 물론 사용되는 동시-약물의 유형, 사용된 특정 약물, 치료되는 질환 또는 병태 등에 의존하여 변경될 것이다. 게다가, 1종 이상의 생물학적 활성제와의 동시 투여시, 본원에서 제공된 화합물은 생물학적 활성제(들)와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차 투여될 경우, 주치의는 생물학적 활성제(들)와 병용하여 단백질 투여의 적절한 순서를 결정할 것이다.
- [0737] 임의의 경우에서, 복수의 치료제(본원에 기재된 화학식 I의 화합물인 것)는 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여된다. 동시 투여되는 경우, 복수의 치료제는 임의로 단일의, 통일된 형태로 또는 복수의 형태로(예를 들면 단일 환제로서 또는 2개의 별도의 환제로서) 제공된다. 치료제 중 하나는 복수 투약으로 제공될 수 있거나 또는 둘다 복수의 투약으로 제공될 수 있다. 동시 투여가 아닌 경우, 복수의 투약 사이의 시간은 0주 초과 내지 4주 미만으로 변경될 수 있다. 또한, 병용 방법, 조성물 및 제제는 단 2종의 물질의 사용으로 한정되지 않으며; 복수의 치료적 병용의 사용도 또한 고려된다.
- [0738] 완화를 원하는 병태(들)를 치료, 예방 또는 개선하는 투약 섭생은 다양한 요인에 따라 변경될 수 있는 것으로 이해한다. 이러한 요인은 환자가 겪는 장애뿐 아니라, 환자의 연령, 체중, 성별, 식이 및 의학적 상태를 포함한다. 그래서, 실질적으로 사용되는 투약 섭생은 광범위하게 변경될 수 있으며, 그러므로 본원에 명시된 투약 섭생으로부터 벗어날 수 있다.
- [0739] 본원에 개시된 병용 요법을 생성하는 약학적 물질은 실질적으로 동시 투여하고자하는 병용된 투약 제형 또는 별도의 투약 제형일 수 있다. 병용 요법을 생성하는 약학적 물질은 또한 2-단계 투여로 지칭되는 섭생에 의하여 투여되는 치료적 화합물과 함께 순차 투여될 수 있다. 2-단계 투여 섭생은 활성제의 순차 투여 또는 별도의 활성제의 이격 투여로 지칭될 수 있다. 복수 투여 단계 사이의 시간은 각각의 약학적 물질의 성질, 예컨대 약학적 물질의 효능, 용해도, 생체이용율, 혈장 반감기 및 동적 프로파일에 의존하여 수분 내지 수시간 범위내일 수 있다. 표적 분자 농도의 주행성 변동은 또한 최적의 투약 간격을 결정할 수 있다.
- [0740] 게다가, 본원에 기재된 화합물은 또한 환자에게 상가적 또는 상승적 잇점을 제공하는 절차와 병용하여 임의로 사용된다. 예를 들면, 환자는 본원에 기재된 방법에서의 치료적 및/또는 예방적 잇점을 찾을 것으로 예상되며, 여기서 본원에 개시된 화합물의 약학적 조성물 및/또는 기타 치료제와의 병용은, 각각이 특정한 질환 또는 병태와 상관관계를 갖는 것으로 공지된 변이 유전자의 담체가 되는지의 여부를 결정하기 위하여 유전자 테스트와 조합된다.
- [0741] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 병용 치료는 질환 또는 병태의 발생 전, 도중 또는 후에 투여되며, 화합물을 함유하는 조성물의 투여 시간은 변경될 수 있다. 그래서, 예를 들면 화합물은 예방적으로 사용될 수 있으며, 질환 또는 병태의 발생을 방지하기 위하여 병태 또는 질환을 발생시키는 경향을 갖는 개체에게 연속적으로 투여할 수 있다. 화합물 및 조성물은 증상의 개시중에 또는 개시후 가능한한 곧바로 개체에게 투여될 수 있다. 화합물의 투여는 증상의 최초 개시 48 시간 이내에, 증상의 최초 개시 6 시간 이내에 또는 증상의 개시 3 시간 이내에 개시될 수 있다. 초기 투여는 임의의 경로를 경유하여 실질적으로, 예를 들면 5 분 내지 약 5 시간에 걸쳐 정맥내 주사, 일시 주사, 주입, 환제, 캡슐, 경피 패취 협측 전달 등 또는 그의 조합으로 실시될 수 있다. 화합물은 질환 또는 병태의 개시가 검출 또는 의심된 후 그리고 예를 들면 약 1 개월 내지 약 3 개월 등의 질환의 치료에 필요한 시간 동안 실시 가능하다. 치료 길이는 각각의 개체에 따라 달라질 수 있으며, 길이는 공지된 기준을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들면, 화합물 또는 그러한 화합물을 함유하는 제제는 적어도 2주, 약 1 개월 내지 약 5 년 또는 약 1 개월 내지 약 3 년 동안 투여될 수 있다.
- [0742] 억제제 화합물과 병용에 사용하기 위한 치료제
- [0743] 일부 실시양태에서, 개체가 자가면역 질환, 염증성 질환 또는 알러지 질환을 앓고 있거나 또는 앓을 위험이 있는 경우, Btk 억제제 화합물은 임의의 병용으로 하기 치료제 중 하나 이상과 함께 사용된다: 면역억제제(예, 타크롤리무스, 시클로스포린, 라파미신, 메토틱렉세이트, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 머캅토프린, 미코페놀레이트 또는 FTY720), 글루코코르티코이드(예, 프레드니손, 코르티손 아세테이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 덱사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 벡클로메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 데옥시코르티코스

테론 아세테이트, 알도스테론), 비-스테로이드성 항염증성 약물(예, 살리실레이트, 아릴알카노산, 2-아릴프로피온산, N-아릴안트라닐산, 옥시캄, 콕시브 또는 술폰아닐리드), 콕스-2-특이성 억제제(예, 벨데콕시브, 셀레콕시브 또는 로페콕시브), 레플루노미드, 골드 티오글루코스, 골드 티오말레에이트, 아우로핀, 술폰살라진, 히드록시클로로퀸, 미노사이클린, TNF- α 결합 단백질(예, 인플릭시마브, 에타네르셉트 또는 아달리무마브), 아바타셉트, 아나킨라, 인터페론- β , 인터페론- γ , 인터류킨-2, 알러지 백신, 항히스타민, 항류코트리엔, 베타-작용제, 테오필린, 항콜린작용제 또는 기타 선택적 키나제 억제제(예, p38 억제제, Syk 억제제, PKC 억제제).

[0744] 여전히 기타 실시양태에서, 개체가 B-세포 증식성 장애(예, 형질 세포 골수종)를 앓고 있거나 또는 앓을 위험이 있는 경우, 개체를 1종 이상의 기타 항암제와 임의의 병용으로 Btk 억제제 화합물을 사용하여 치료한다. 일부 실시양태에서, 항암제 중 1종 이상은 전아포프토시스제이다. 항암제의 비제한적인 예로는 임의의 하기를 들 수 있다: 고시폴, 게나센스(Genasense)[®], 폴리페놀 E, 클로로푸신, 모든 트랜스-레티노산(ATRA), 브리오스타틴, 중앙 피사 인자-관련 아포프토시스-유발 리간드(TRAIL), 5-아자-2'-데옥시시티딘, 모든 트랜스 레티노산, 독소루비신, 빈크리스틴, 에토포시드, 겐시타빈, 이마티닙(글리벡(Gleevec)[®]), 겐다나마이신, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겐다나마이신(17-AAG), 플라보피리돌, LY294002, 보르테조미브, 트라스투주마브, BAY 11-7082, PKC412 또는 PD184352, 또한 미세관 형성을 향상 및 안정화시켜 작용하는 공지의 항암 약물인 "파키타셀"로 지칭되는 탁솔(Taxol)[™] 및 탁솔[™]의 유사체, 예컨대 탁소테레(Taxotere)[™]. 공통의 구조 특징으로서 기본 탁산 골격을 갖는 화합물은 또한 안정화된 미세관으로 인한 G2-M기에서의 세포를 중지시키는 능력을 갖는 것으로 나타났으며, 본원에 기재된 화합물과 병용시 암을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0745] Btk 억제제 화합물과 병용하여 사용하기 위한 항암제의 추가의 예로는 미토젠-활성화된 단백질 키나제 신호전달의 억제제, 예를 들면 U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 워트만닌 또는 LY294002; Syk 억제제; mTOR 억제제; 항체(예, 리툭산)를 들 수 있다.

[0746] 추가의 실시양태에서, 기타 항암제로는 아드리아마이신, 닥티노마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 염산염; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스페를린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비칼루타미드; 비산트렌 염산염; 비스나피드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 술페이트; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부술폰; 캅티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카르베티머; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 염산염; 카르젤레신; 세데핀골; 클로람부실; 시롤레마이신; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; 다우로루비신 염산염; 데시타빈; 텍소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 독소루비신; 독소루비신 염산염; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 염산염; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 염산염; 에르볼로졸; 에소루비신 염산염; 에스트라무스틴; 에스타무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 염산염; 파자라빈; 펜레티나이드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루오로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리엔 나트륨; 겐시타빈; 겐시타빈 염산염; 히드록시우레아; 이다루비신 염산염; 이포스파미드; 이이모포신; 인터류킨 II(재조합 인터류킨 II 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 염산염; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 리아로졸 염산염; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로숙산트론 염산염; 마소프로콜; 마이탄신; 메클로레타민 염산염; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 머캅토프린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스파; 미토탄; 미톡산트론 염산염; 미코페놀산; 노코다조이에; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 페가스파르가제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 술페이트; 페르포스파미드; 피포브로만; 피포술폰; 피록산트론 염산염; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피메르 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 염산염; 푸로마이신; 푸로마이신 염산염; 피라조푸린; 리보프린; 로글레티미드; 사핀골; 사핀골 염산염; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 염산염; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 술폰페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔록산트론 염산염; 테모포르핀; 네티포시드; 테록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오데파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트리프트렐린; 투블로졸 염산염; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 술페이트;

빈블라스틴 술페이트; 빈데신; 빈데신 술페이트; 비네퍼딘 술페이트; 빈글리시네이트 술페이트; 빈류로신 술페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 술페이트; 빈줄리딘 술페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 염산염을 들 수 있다.

[0747]

여전히 기타 실시양태에서, Btk 억제제 화합물과 병용하여 사용되는 기타 항암제로는 20-에피-1,25 디히드록시 비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실폴벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데슬루킨; ALL-TK 길항제; 알트레트아민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레볼린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴리드; 혈관신생 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 항배방화 형태형성 단백질-1; 항안드로젠제, 전립선 암종; 항에스트로젠제; 항네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 세포사멸 유전자 조절제; 세포사멸 조절제; 아푸린산; 아라-CDF-DL-PTBA; 아르기닌 테아미나제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 박카틴 III 유도제; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포르린; 베타 락탐 유도제; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베틀린산; bFGF 억제제; 비칼루타미드; 비산트렌; 비사지리디닐스페르민; 비스나피드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 솔록시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토테신 유도제; 카나리폭스 IL-2; 카페시타빈; 카르복사아미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; 카레스트(CaRest) M3; CARN 700; 연골 유래 억제제; 카르젤레신; 카제인 키나제 억제제(ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로린스; 클로로퀴녹살린 솔폰아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤프레타스타틴 A4; 콤프레타스타틴 유사체; 코나제닌; 크람베시딘 816; 크리나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도제; 쿠라신 A; 시클로펜탄트라키논; 시클로플라탐; 시페마이신; 시타라빈 옥스포페이트; 세포용해 인자; 시토스타틴; 다클릭시마브; 데시타빈; 데히드로디텐 B; 데슬로렐린; 텍사메타손; 텍스포스파미드; 텍스라족산; 텍스베라파밀; 디아지쿠온; 디텐 B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디히드로-5-아자시티딘; 9-디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도코사놀; 둘라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비롤; 두오카르마이신 SA; 엡셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로마브; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로젠 길항제; 에스트로젠 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티나이드; 필그라스탐; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레젤라스타틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 염산염; 포르페니멕스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 갈륨 니트레이트; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 겔라티나제 억제제; 겐시타빈; 글루타티온 억제제; 헵솔팜; 헤레굴린; 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 히페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극제 펩티드; 인슐린-유사 성장인자-1 수용체 억제제; 인터페론 길항제; 인터페론; 인터루킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플라트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카할랄리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오티드; 레이나마이신; 레노그라스탐; 렌티난 술페이트; 렘톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 루프롤리드+에스트로젠+프로게스테론; 루프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당류 펩티드; 친유성 백금 화합물; 리소클린아미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로속산트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 리소필린; 용해 펩티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마스포로콜; 마스핀; 마트릴리신 억제제; 매트릭스 금속단백질 효소 억제제; 메노가틸; 메르바론; 메테렐린; 메티오니나제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스탐; 어긋난 이중가닥 RNA; 미토구아존; 미토라톨; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유아세포 성장인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스탐; 모노클론 항체, 사람의 섬모막성 생식호르몬; 모노포스포릴 지질 A+미코박테리아 세포벽 sk; 모피다몰; 다중 약물 내성 유전자 억제제; 다발성 종양 억제제 1-계열 치료제; 머스타드 항암제; 미카페옥시드 B; 미코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸딘아닐린; N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스탐; 날록손+펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토프라스탐; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 천연 엔도펩티다제; 닐루타미드; 니사마이신; 산화질소 조절제; 니트록시드 항산화제; 니트롤린; 06-벤질구아닌; 옥트레오티드; 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세트론; 오라신; 경구 시토킨 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파르가제; 펠데신; 펜토산 폴리술페이트 나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 페르포스파미드; 페리틸 알콜; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스포타제 억제제; 피시바닐; 필로카르핀 염산염; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노젠 활성화 억제제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착물; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 억제제; 단백질 A-계열 면역 조절제;

단백질 키나제 C 억제제; 단백질 키나제 C 억제제, 마이크로조류; 단백질 티로신 포스파타제 억제제; 푸린 뉴클레오타이드 포스포릴라제 억제제; 푸르푸린스; 피라졸로아크리딘; 피리독실화된 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 콘주게이트; raf 길항제; 랄티트렉시드; 라모세트론; ras 파르네실 단백질 전이효소 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 레텔립틴 디메틸레이트; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레틴아미드; 로글레티미드; 로히투킨; 로무르티드; 로퀴니멕스; 루비기논 B1; 루복실; 사핀글; 사인토펜; SarCNU; 사르코피롤 A; 사르그라마스티; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 노후 유도 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오타이드; 신호 전달 억제제; 신호 전달 조절제; 단일 사슬 항원-결합 단백질; 시조피란; 소부족산; 나트륨 보로카프테이트; 나트륨 페닐아세테이트; 술폰아미드; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스피로노넨; 스펀지스타틴 1; 스쿠알아민; 줄기 세포 억제제; 줄기 세포 분화 억제제; 스티피아미드; 스트로멜리신 억제제; 술폰아미드; 초활성 혈관작용 장관 펩티드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 합성 글리코사미노글리칸스; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오디드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 텔로머라제 억제제; 테모포르핀; 테모졸로미드; 테니포시드; 테트라클로로테카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보피에틴; 트롬보피에틴 모방체; 티말파신; 티모피에틴 수용체 길항제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오프루핀; 티라파자민; 티타노젠 비클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 분화전능 세포 인자; 해독 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트립토텔린; 트로피세트론; 투로스테리드; 티로신 키나제 억제제; 티르포스틴스; UBC 억제제; 우베니멕스; 비노생식기 강-유래 성장 억제인자; 우로키나제 수용체 길항제; 바프레오티드; 바리올린 B; 벡터 시스템, 에리트로사이트 유전자 요법; 벨라레솔; 베라민; 베르딘스; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈크살틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코브; 및 지노스타틴 스티말라머 등을 들 수 있다.

[0748] Btk 억제제 화합물과 병용하여 사용할 수 있는 여전히 기타 항암제로는 알킬화제, 항대사물질, 천연 산물 또는 호르몬, 예를 들면 질소 머스타드(예, 메클로로에타민, 시클로포스파미드, 클로람부실 등), 알킬술폰에이트(예, 부술판), 니트로소우레아(예, 카르무스틴, 로무스틴 등) 또는 트리아젠(데카르바진 등)을 들 수 있다. 항대사물질의 비제한적인 예로는 엽산 유도체(예, 메토평렉세이트) 또는 피리미딘 유사체(예, 시타라빈), 푸린 유사체(예, 머캅토프린, 티오구아닌, 펜토스타틴)을 들 수 있다.

[0749] Btk 억제제 화합물과 병용에 유용한 천연 산물의 비제한적인 예로는 빈카 알칼로이드(예, 빈블라스틴, 빈크리스틴), 에피도필로톡신(예, 에토평시드), 항생제(예, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신), 효소(예, L-아스파라기나제) 또는 생물학적 반응 개질제(예, 인터페론 알파)를 들 수 있다.

[0750] Btk 억제제 화합물과 병용하여 사용되는 알킬화제의 비제한적인 예로는 질소 머스타드(예, 메클로로에타민, 시클로포스파미드, 클로람부실, 메이팔란 등), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예, 헥사메틸멜라민, 티오테파), 알킬술폰에이트(예, 부술판), 니트로소우레아(예, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신 등) 또는 트리아젠(데카르바진 등)을 들 수 있다. 항대사물질의 비제한적인 예로는 엽산 유도체(예, 메토평렉세이트) 또는 피리미딘 유사체(예, 플루오로우라실, 플록소우리딘, 시타라빈), 푸린 유사체(예, 머캅토프린, 티오구아닌, 펜토스타틴)을 들 수 있다.

[0751] Btk 억제제 화합물과 병용에 유용한 호르몬 및 길항제의 비제한적인 예로는 아드레노코르티코스테로이드(예, 프레드니손), 프로게스틴(예, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트), 에스트로겐(예, 디에틸stil베스트롤, 에티닐 에스트라디올), 항에스트로겐(예, 타목시펜), 안드로젠(예, 테스토스테론 프로피오네이트, 플루옥시메스테론), 항안드로젠(예, 플루타미드), 생식샘자극호르몬 분비 호르몬 유사체(예, 류프롤리드) 등을 들 수 있다. 암의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 기타 물질로는 백금 배위 착물(예, 시스플라틴, 카르보플라틴), 안트라센디온(예, 미톡산트론), 치환된 우레아(예, 히드록시우레아), 메틸 히드라진 유도체(예, 프로카르바진), 부신피질 억제제(예, 미토탄, 아미노글루테티미드)를 들 수 있다.

[0752] 안정화된 미세관으로 인한 G2-M 기에서의 세포를 중지시켜 작용하며 그리고 일부 실시양태에서는 Btk 억제제 화합물과 병용하여 사용되는 항암제의 비제한적인 예로는 시판 약물 및 개발중인 약물을 들 수 있다.

[0753] 개체가 혈전색전성 장애(예, 뇌졸중)를 앓고 있거나 또는 앓을 위험이 있는 경우, 개체는 일부 실시양태에서 1 종 이상의 기타 항혈전색전제와 임의로 병용된 Btk 억제제 화합물로 치료된다. 항혈전색전제의 비제한적인 예로는 임의의 혈전용해제(예, 알테플라스, 아니스트레플라스, 스트렙토키나제, 우로키나제 또는 조직 플라스미노겐 활성화제), 헤파린, 틴자파린, 바르파린, 다비가트란(예, 다비가트란 에텍실레이트), 인자 Xa 억제제(예, 폰다파리독스, 드라파리독스, 리바룩사반, DX-9065a, 오타믹사반, LY517717 또는 YM150), 인자 VIIa 억제제, 티클로피

딘, 클로피도그렐, CS-747(프라수그렐, LY640315), 익시멜라가트란 또는 BIBR 1048을 들 수 있다.

[0754] 약학적 조성물/제제

[0755] 추가의 구체예에서, 임의의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 약학적 허용 가능한 호변 이성질체, 약학적 허용 가능한 프로드러그 또는 약학적 허용 가능한 용매화물 중 하나 이상의 유효량을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 약학적 허용 가능한 희석제, 부형제 및/또는 결합제를 더 포함한다.

[0756] 티로신 키나제 활성화에 의하여 조절되거나 또는 다르게는 이에 의하여 영향을 받거나 또는 티로신 키나제 활성화에 연관되어 있는 질환, 장애 또는 병태 중 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 향상에 효과적인 양을 전달하는 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적 활성 유효 유도체 중 하나 이상의 유효 농도를 함유하는 수단 및 적절한 경로에 의한 투여를 위하여 제제화된 약학적 조성물이 제공된다. 유효량 및 농도는 본원에 개시된 임의의 질환, 장애 또는 병태의 임의의 증상을 개선시키기에 유효하다.

[0757] 약학적 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 활성 화합물을 처리하는 것을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적 허용 가능한 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제제화된다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원에 개시된 약학적 조성물의 개요는 예를 들면 문헌[Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; [Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975]; [Lieberman, H. A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 [*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 찾아볼 수 있다.

[0758] 본원에서 사용된 바와 같이, 약학적 조성물은 본원에 기재된 화합물, 예를 들면 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물과 기타 화학적 성분, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 농조화제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 약학적 조성물은 화합물을 유기체에 투여하는 것을 촉진한다. 본원에 제공된 치료 또는 사용 방법을 실시하는데 있어서, 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물을 약학적 조성물로 치료하고자 하는 질환, 장애 또는 병태를 갖는 포유동물에게 투여한다. 바람직하게는, 포유동물은 사람이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 단독으로 사용되거나 또는 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 병용하여 사용된다.

[0759] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약학적 제제는 경구, 비경구(예, 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 협측, 국소, 직장 또는 경피 투여 경로를 비롯한(이에 한정되지 않음) 복수의 투여 경로에 의하여 개체에게 투여된다. 본원에 기재된 약학적 제제의 비제한적인 예로는 수성 액체 분산액, 자가유화 분산액, 고체 액제, 리포솜 분산액, 에어로졸, 고체 투약 제형, 분말, 즉시 방출(immediate release) 제제, 제어 방출(controlled release) 제제, 급속 용해 제제, 정제, 캡슐, 환제, 지연 방출(delayed release) 제제, 연장 방출(extended release) 제제, 파동식 방출(pulsatile release) 제제, 다중입자 제제, 및 혼합된 즉시 방출 제제와 제어 방출 제제를 들 수 있다.

[0760] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 예를 들면 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분말화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 압착 공정에 의하여 임의로 제조된다.

[0761] "담체" 또는 "담체 물질"은 약학제 중의 부형제를 들 수 있으며, 본원에 개시된 화합물, 예컨대 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 구조를 갖는 화합물과의 혼화성 및 소정의 투약 제형의 방출 프로파일 성질에 기초하여 선택된다. 예시의 담체 물질의 예로는 결합제, 현탁제, 봉해제, 충전제, 계면활성제, 용해제, 안정화제, 활택제, 습윤제, 희석제 등을 들 수 있다. 예를 들면 문헌[Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; [Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975]; [Lieberman, H. A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 [*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]을 참조한다.

[0762] "측정 가능한 혈청 농도" 또는 "측정 가능한 혈장 농도"는 통상적으로 투여후 혈류로 흡수된 혈청 1 mL, dL 또

는 ℓ 당 치료제 mg, μg 또는 ng으로 측정된 혈청 또는 혈장 농도를 기재한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 측정 가능한 혈장 농도는 통상적으로 ng/ml 또는 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 단위로 측정한다.

[0763] "약물력학"은 작용 부위에서의 약물의 농도에 대하여 관찰된 생물학적 반응을 측정한 인자를 지칭한다. "약물동력학"은 작용 부위에서 약물의 적절한 농도의 달성 및 유지를 측정한 인자를 지칭한다.

[0764] 본원에서 사용된 바와 같이, "정상 상태"는 투여된 약물의 양이 평탄 또는 일정한 혈장 약물 노출을 초래하는 하나의 투약 간격내에서 제거된 약물의 양에 해당될 때이다.

[0765] 투약 제형

[0766] 게다가, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물을 포함하는 본원에 기재된 약학적 조성물은 일부 실시양태에서 치료되는 환자에 의한 경구 섭취를 위한 수성 경구 분산액, 액제, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액 등, 고체 경구 투약 제형, 에어로졸, 제어 방출 제제, 급속 용융 제제, 발포성 제제, 동결건조 제제, 정제, 분말, 환제, 당의정, 캡슐, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 파동식 방출 제제, 다중입자 제제 및 혼합된 즉시 방출 제제와 제어 방출 제제를 비롯한(이에 한정되지 않음) 임의의 적절한 투약 제형으로 제제화된다.

[0767] 본원에 기재된 약학적 고체 투약 제형은 임의로 본원에 기재된 화합물 및 1종 이상의 약학적 허용 가능한 첨가제, 예컨대 혼화성 담체, 결합제, 충전제, 현탁제, 풍미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 활택제, 착색제, 희석제, 가용화제, 습윤제, 가소제, 안정화제, 침투 향상제, 습윤제, 소포제, 산화방지제, 방부제 또는 그의 1종 이상의 조합을 포함한다. 여전히 기타 구체예에서, 표준 코팅 절차, 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)]에 기재된 것을 사용하여 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 제제의 주위에 막 코팅이 제공된다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 입자의 일부 또는 전부가 코팅된다. 또다른 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 입자의 일부 또는 전부는 미세캡슐화된다. 여전히 또다른 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 입자는 미세캡슐화되지 않고 그리고 코팅되지 않는다.

[0768] 투약 및 치료 섭생 방법의 예

[0769] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 Btk 또는 그의 상동성의 억제를 위한 또는 적어도 부분적으로 Btk 또는 그의 상동성의 억제로부터 잇점을 얻은 질환 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에 사용된다. 게다가, 치료를 필요로 하는 개체에서의 본원에 기재된 임의의 질환 또는 병태의 치료 방법은 하나 이상의 임의의 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 약학적 허용 가능한 N-산화물, 약학적 허용 가능한 용매화물 또는 그의 약학적 허용 가능한 프로드러그를 포함하는 약학적 조성물을 치료적 유효량으로 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0770] 기타 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물(들)을 포함하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 치료를 위하여 투여된다. 치료적 적용에서, 조성물은 질환 또는 병태를 이미 앓고 있는 환자에게 질환 또는 병태의 증상을 치유 또는 적어도 부분적으로 증상을 중지시키기에 충분한 양으로 투여한다. 이러한 용도에 대한 유효량은 질환 또는 병태의 경증도 및 과정, 이전의 치료, 환자의 건강 상태, 체중, 약물에 대한 반응 및 치료 주치의의 판단에 의존할 것이다.

[0771] 예방적 적용에서, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물을 특정 질환, 장애 또는 병태에 걸릴 우려가 있거나 또는 다르게는 위험이 있는 환자에게 투여한다. 상기 양은 "예방적 유효량 또는 투약량"으로 정의된다. 이러한 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 의존한다. 환자에게 사용시, 이러한 용도를 위한 유

효량은 질환, 장애 또는 병태의 경중도 및 과정, 이전 치료, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응 및 치료 주치의의 판단에 의존할 것이다.

- [0772] 일부 실시양태에서, 키나제 억제제는 환자에게 규칙적 기준, 예를 들면 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일 또는 3일에 1회 투여한다. 기타 실시양태에서, 키나제 억제제는 간헐적 기준, 예를 들면 1일 2회에 이어서 1일 1회에 이어서 1일 3회; 또는 매주 최초 2일; 또는 주당 1일차, 2일차 및 3일차에 투여한다. 일부 실시양태에서, 간헐적 투약은 규칙적 투약으로서 효과적이다. 추가의 또는 대안의 실시양태에서, 키나제 억제제는 환자가 특정한 증상, 예를 들면 통증의 개시 또는 열의 개시 또는 염증의 개시 또는 피부 장애의 개시를 나타낼 때만 투여한다.
- [0773] 환자의 병태가 호전되지 않는 경우, 의사의 판단하에서 화합물의 투여를 만성적으로, 즉 환자의 질환 또는 병태의 증상을 개선 또는 다르게는 조절 또는 제한하기 위하여 환자의 일생 동안을 비롯한 연장된 기간 동안 투여될 수 있다.
- [0774] 환자의 상태를 개선시키기 위하여, 의사의 판단하에서, 화합물의 투여는 연속적으로 제공될 수 있으며; 대안으로, 투여되는 약물의 투약량을 소정 시간(즉, "휴약기") 동안 일시적으로 감소시킬 수 있거나 또는 일시적으로 중지시킬 수 있다. 휴약기의 길이는 예를 들면 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 10 일, 12 일, 15 일, 20 일, 28 일, 35 일, 50 일, 70 일, 100 일, 120 일, 150 일, 180 일, 200 일, 250 일, 280 일, 300 일, 320 일, 350 일 또는 365 일을 비롯한 2 일 내지 1 년내에 변동될 수 있다. 휴약기 동안의 투약량의 감소는 예를 들면 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%를 비롯한(이에 한정되지 않음) 약 10%-약 100%일 수 있다.
- [0775] 일단 환자 병태의 개선이 발생되면, 필요할 경우, 유지 투약량을 투여한다. 그후, 투여의 투약량 또는 빈도수 또는 둘다를 증상에 대하여 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 레벨로 감소시킬 수 있다. 그러나, 환자는 증상의 임의의 재발시 장기간 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.
- [0776] 상기 양에 해당하는 소정 물질의 양은 요인, 예컨대 특정 화합물, 질환 또는 병태 및 그의 경중도, 치료를 필요로 하는 개체 또는 숙주의 밀도(체중)에 의존하여 변경될 것이며, 예를 들면 투여되는 특정한 물질, 투여 경로, 치료되는 병태 및 치료되는 개체 또는 숙주를 비롯한 사례를 둘러싼 특정한 환경에 따라 결정된다. 그러나, 일반적으로, 성인 사람 치료에 사용되는 투약량은 통상적으로 1일 약 0.02 내지 약 5,000 mg 또는 1일 약 1 내지 약 1,500 mg 범위내일 것이다. 소정 투약량은 단일 투약으로 또는 동시(또는 단기간에 걸쳐) 투여되는 분할 투약 또는 적절한 간격, 예를 들면 1일 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 분할 투약으로 간편하게 제시될 수 있다.
- [0777] 본원에 기재된 약학적 조성물은 정확한 투약량의 단일 투여에 적절한 단위 투약 제형으로 존재할 수 있다. 단위 투약 제형에서, 제제는 적절한 양의 1종 이상의 화합물을 함유하는 단위 투약으로 분할된다. 단위 투약은 분할된 양의 제제를 함유하는 패키지의 형태로 존재할 수 있다. 비제한적인 예로는 포장된 정제 또는 캡슐 및, 바이알 또는 앰플 중의 분말이다. 수성 현탁 조성물은 단위 투약 비-재밀폐 가능한 용기내에 포장될 수 있다. 대안으로, 복수 투약 재밀폐 가능한 용기를 사용할 수 있으며, 그 경우 조성물 중에 방부제를 포함하는 것이 통상적이다. 예를 들면, 비경구 주사용 제제는 첨가된 방부제와 함께 앰플을 비롯한 단위 투약 제형으로 또는 복수-투약 용기내에서 제시될 수 있다.
- [0778] 상기 범위는 단지 제안할 뿐인데, 이는 개개의 치료 섭생에 대한 변수의 수가 크고 그리고 이들 제안된 수치로부터의 상당한 이탈은 흔하기 때문이다. 그러한 투약량은 사용된 화합물의 활성, 치료되는 질환 또는 병태, 투여의 방식, 각각의 개체의 요구사항, 치료되는 질환 또는 병태의 경중도 및 주치의의 판단을 비롯한(이에 한정되지 않음) 복수의 변수에 의존하여 변경될 수 있다.
- [0779] 그러한 치료 섭생의 독성 및 치료적 효능은 LD₅₀(모집단의 50%로의 치사량) 및 ED₅₀(모집단의 50%에서의 치료적 유효 투약량)의 측정을 비롯한(이에 한정되지 않음) 세포 배양물 또는 실험실 동물에서 표준 약학적 절차에 의하여 결정될 수 있다. 독성 및 치료적 효능 사이의 투약량 비는 치료적 지수이며, 이는 LD₅₀ 및 ED₅₀ 사이의 비로서 나타낼 수 있다. 높은 치료적 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양 분석 및 동물 실험으로부터 얻은 데이터는 사람에게 사용하기 위한 투약량 범위를 배합하는데 사용될 수 있다. 그러한 화합물의 투약량은 최소의 독성으로 ED₅₀을 포함하는 순환 농도의 범위내에 포함되는 것이 바람직하다. 투약량은 사용되는 투약 제형 및 사용되는 투여 경로에 의존하여 상기 범위내에서 변경될 수 있다.

- [0780] 키트/제조 물품
- [0781] 포장 재료, 포장 재료내에서 티로신 키나제(들), 예컨대 Btk의 활성을 억제하는데 효과적인 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물 또는 그의 약학적 허용 가능한 유도체 및, 화합물 또는 조성물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염, 약학적 허용 가능한 호변이성질체, 약학적 허용 가능한 프로드러그 또는 약학적 허용 가능한 용매화물이 티로신 키나제(들), 예컨대 Btk의 활성을 억제하는데 사용되는 것을 나타내는 라벨을 포함하는 제조 물품이 제공된다.
- [0782] 실시예
- [0783] 하기 구체적인 및 비제한적인 실시예는 단지 예시를 위한 것으로 간주하여야 하며, 이로써 임의의 방식으로 본 개시내용을 한정하여서는 안된다.
- [0784] 화합물의 합성
- [0785] 실시예 1
- [0786] 4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 제조
- [0787] 4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘은 국제 특허 공보 WO 01/019829에 개시된 바와 같이 제조한다. 간략하게, 4-펜옥시벤조산(48 g)을 염화티오닐(100 ml)에 첨가하고, 약한 환류하에서 1 시간 동안 가열한다. 염화티오닐을 증류에 의하여 제거하고, 잔류 오일을 톨루엔에 용해시키고, 휘발성 물질을 80℃/20 mbar에서 제거하였다. 생성된 산 염화물을 톨루엔(200 ml) 및 테트라히드로푸란(35 ml) 중에 용해시킨다. 말로노니트릴(14.8 g)을 첨가하고, 용액을 0℃ 미만에서 온도를 유지하면서 톨루엔(150 ml) 중의 디이소프로필에틸에틸아민(57.9 g)을 첨가하면서 -10℃에서 교반한다. 0℃에서 1 시간후, 혼합물을 20℃에서 밤새 교반한다. 아민 염산을 여과로 제거하고, 여과액을 진공하에서 증발시킨다. 잔류물을 에틸 아세테이트(EA) 중에서 취하고, 1.25 M 황산으로 세정한 후, 염수로 세정하고, 황산나트륨의 위에서 건조시킨다. 용매를 증발시켜 반고형 잔류물을 얻고, 이를 약간의 EA로 처리하여 4.1 g의 1,1-디시아노-2-히드록시-2-(4-펜옥시페닐)에텐을 백색 고체로서 얻는다(m.p. 160-162℃). 증발시 여과액은 56.58(96%)의 1,1-디시아노-2-히드록시-2-(4-펜옥시페닐)에텐을 회색-갈색 고체로서 생성되었으며, 이는 추가의 사용하기에 충분하게 순수하다.
- [0788] 아세트니트릴(780 ml) 및 메탄올(85 ml) 중의 1,1-디시아노-2-히드록시-2-(4-펜옥시페닐)에텐(56.5 g)을 디이소프로필에틸아민(52.5 ml)에 이어서 THF 중의 2M 트리메틸실릴디아조메탄(150 ml)를 첨가하면서 질소하에서 0℃에서 교반한다. 반응을 2 일 동안 20℃에서 교반한 후, 2 g의 실리카를 (크로마토그래피를 위하여) 첨가한다. 적갈색 용액을 진공하에서 증발시키고, 잔류물을 EA에 용해시키고, 물에 이어서 염수로 잘 세정하고, 건조 및 증발시킨다. 잔류물을 디에틸 에테르(3×250 ml)로 추출하고, 불용성 오일로부터 기울려 따른다. 에테르 추출물의 증발로 22.5 g의 1,1-디시아노-2-메톡시-2-(4-펜옥시페닐)에텐을 담오렌지색 고체로서 얻는다. 불용성 오일은 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 15.0 g의 붉은 오렌지색 오일을 얻는다.
- [0789] 1,1-디시아노-2-메톡시-2-(4-펜옥시페닐)에텐(22.5 g) 및 1,1-디시아노-2-메톡시-2-(4-펜옥시페닐)에텐 오일(15 g)을 에탄올(25 ml) 중의 히드라진 수화물(18 ml)의 용액으로 처리하고, 증기배스의 위에서 1 시간 동안 가열하였다. 에탄올(15 ml)에 이어서 물(10 ml)을 첨가한다. 침전된 고체를 수집하고, 에탄올:물(4:1)로 세정한 후, 대기 중에서 건조시켜 3-아미노-4-시아노-5-(4-펜옥시페닐)피라졸을 담오렌지색 고체로서 얻는다.
- [0790] 3-아미노-4-시아노-5-(4-펜옥시페닐)피라졸(29.5 g)을 포름아미드(300 ml) 중에 현탁시키고, 질소하에서 180℃에서 4 시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 30℃로 냉각시키고, 물(300 ml)을 첨가한다. 고체를 수집하고, 물에 이어서 메탄올로 잘 세정하고, 대기 중에서 건조시켜 4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 얻는다.
- [0791] 실시예 1-1
- [0792] (R)-3-(4-펜옥시페닐)-1-(피롤리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물 A)의 제조
- [0793] THF(400 ml) 중의 4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(45.50 g, 150 mmol, 1.0 eq), (S)-피롤리딘-3-올(CNH으로부터 유래, 51.95 g, 277.5 mmol, 1.85 eq) 및 Ph₃P(72.79 g, 277.5 mmol, 1.85 eq)의 혼합물에 실온에서 DIAD(57.6 ml, 292.5 mmol, 1.95 eq)를 1.5 시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 또다른 30 분 동안 교반하고, 진한 HCl 용액(100 ml)을 30 분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 그 후, 혼합물을 50℃로 1 시간 동안 가열하여 탈-Boc가 완료되도록 하였다. THF를 회전증발에 의하여 제거하였다.

미정제물을 톨루엔 및 물로 회석하였다. 수용액을 EtOAc 및 톨루엔으로 추가로 세정하였다. MeOH(70 ml, 수용액에 10% v/v)에 이어서 KOH 용액(100 ml 물 중의 100 g)을 첨가하였다. 혼합물은 따뜻하게 되었으며, 침전물이 즉시 형성되었다. 혼합물을 4℃의 냉장고내에서 2 시간 동안 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 물로 세정하고, 대기 건조시킨 후, 고 진공하에서 3 일 동안 건조시켰다. 수율 49.45 g(89%), HPLC 순도 95%.

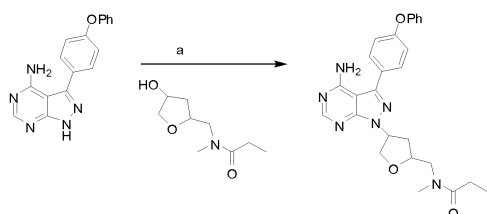
실시예 1-2

(R)-3-(4-펜옥시페닐)-1-(피페리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물 B)의 제조

표제 화합물은 화합물 A와 유사한 방식으로 생성하였다.

실시예 1a

N-((4-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)테트라히드로푸란-2-일)메틸)-N-메틸프로피온아미드의 합성

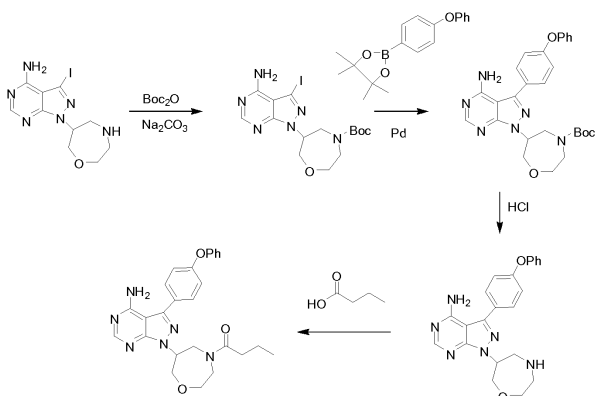


a) 중합체-결합된 트리페닐포스핀(TPP), 디이소프로필 디아조디카르복실레이트(DIAD), 테트라히드로푸란(THF)

4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 및 중합체-결합된 트리페닐포스핀(TPP)(폴리머랩)을 5 ml의 테트라히드로푸란(THF)과 함께 혼합한다. N-((4-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)테트라히드로푸란-2-일)메틸)-N-메틸프로피온아미드를 혼합물에 첨가한 후, 디이소프로필 디아조디카르복실레이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 수지를 제거하고, 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피(펜탄/에틸 아세테이트=1/1)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

실시예 1b

1-(6-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1,4-옥사제판-4-일)부탄-1-온의 합성



a) tert-부틸 6-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트

디-tert-부틸 디카보네이트(1.32 mmol)를 디옥산(10 ml) 및 물(10 ml) 중의 3-요오도-1-(1,4-옥사제판-6-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(1.20 mmol) 및 탄산나트륨(4.20 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 반응은 18 시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄(100 ml)을 첨가하고, 유기층을 물(30 ml) 및 염수(30 ml)로 세정하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공하에서 농축시켜 표제 화합물을 얻었다.

b) tert-부틸 6-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트

tert-부틸 6-(4-아미노-3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트(1.18 mmol)를 에틸렌 글리콜 디메틸에테르(50 ml) 및 물(10 ml) 중에 용해시켰다. 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-펜옥시페

닐)-1,3,2-디옥사보롤란(1.47 mmol), 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(0.059 mmol) 및 탄산나트륨(2.95 mmol)을 첨가하고, 반응은 12-20 시간 동안 가열하였다. 추가의 보로네이트 및 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀을 첨가하고, 반응을 60-90℃에서 추가의 20-24 시간 동안 가열하였다. 반응을 감압하에서 농축시켰다. 나머지 잔류물을 디클로로메탄 및 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조시킨 후, 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 얻었다.

c). 1-(1,4-옥사제판-6-일)-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

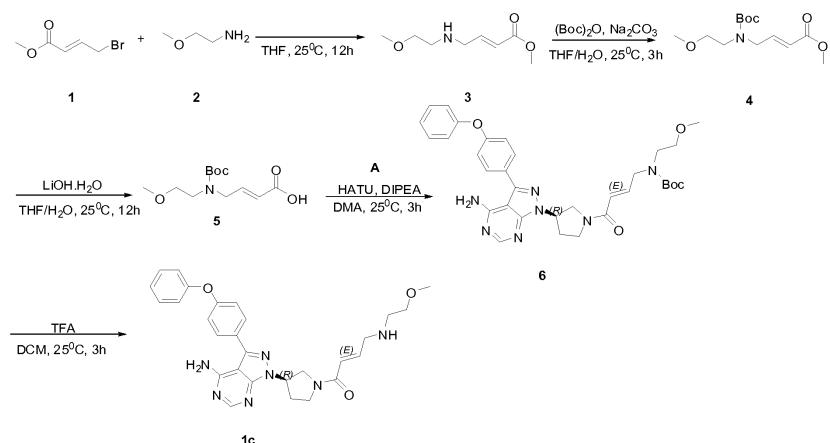
tert-부틸 6-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1,4-옥사제판-4-카복실레이트를 아세톤 및 6N 수성 염산 중에 용해시킨다. 그후, 반응은 45℃에서 가열하여 침전물을 생성하였다. 2.5 시간 후, 침전물을 진공 여과에 의하여 수집하고, 최소량의 아세톤으로 세정하고, 동결건조에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다.

d). 1-(6-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1,4-옥사제판-4-일)부탄-1-온

1-(1,4-옥사제판-6-일)-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민은 염기성 조건하에서 부티르산으로 커플링시켜 표제 화합물을 우수한 수율로 얻는다.

실시예 1c

(R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-피롤리딘-1-일)-4-(2-메톡시에틸아미노)부트-2-엔-1-온(1c)의 합성



1c

단계 1

20 ml의 THF 중의 화합물 2(1.9 g, 25 mmol)의 용액에 4-브로모-메틸-크로토네이트 1(450 mg, 2.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC에 의하여 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 20 ml의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 그후, 이를 염수로 수회 세정하고, MgSO₄의 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 150 mg의 3을 미정제 생성물로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 직접 사용하였다.

단계 2

THF/H₂O(10 ml/10 ml) 중의 화합물 3(150 mg, 0.87 mmol) 및 Na₂CO₃(180 mg, 1.74 mmol)의 용액에 (Boc)₂O(375 mg, 1.74 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 그후, 혼합물을 디클로로메탄(20 ml)으로 희석하고, 염수로 수회 세정하고, MgSO₄의 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 202 mg의 4를 미정제 생성물로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 직접 사용하였다.

단계 3

THF/H₂O 중의 화합물 4(200 mg, 0.73 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O(60 mg, 1.47 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 그후, 혼합물의 pH값을 약 7로 조정하고, 용매를 감압하에 제거하여 189 mg의 5를 미정제 생성물로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0822] 단계 4

[0823] DMA(5 ml) 중의 화합물 5(100 mg, 0.38 mmol) 및 HATU(146 mg, 0.38 mmol)의 용액을 25℃에서 10 분 동안 교반하였다. 그후, 이를 DMA(5 ml) 중의 (R)-3-(4-펜옥시페닐)-1-(피롤리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물 A)(144 mg, 0.38 mmol, 미국 특허 제7,514,444호에 개시된 바와 같이 생성함) 및 DIPEA(100 mg, 0.76 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS로 모니터링하고, 정제용 HPLC로 정제하여 110 mg의 6을 얻었다.

[0824] 단계 5

[0825] 화합물 6(110 mg, 0.18 mmol)을 10 ml의 DCM 중에 용해시킨 후, TFA(1 ml)를 첨가하였다. 25℃에서 3 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 DCM에 의하여 다시 용해시키고, 수성 NaHCO₃로 처리하였다. 유기상을 분리하고, MgSO₄의 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 80 mg의 표제 화합물(1c)을 얻었다.

MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 514.1.

[0826] 실시예 1d

[0827] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)부트-2-엔-1-온(1d)의 합성

[0828] 유사하게, 실시예 1c의 단계 1에서의 화합물 2 대신에 테트라히드로-2H-피란-4-아민을 사용하여 화합물 1d를 생성하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 540.1.

[0829] 실시예 1e

[0830] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(2-메톡시에틸아미노)부트-2-엔-1-온(1e)의 합성

[0831] 유사하게, 실시예 1c의 단계 4에서의 화합물 A 대신에 (R)-3-(4-펜옥시페닐)-1-(피롤리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물 B, 미국 특허 제7,514,444호에 개시된 바와 같이 제조함)을 사용하여 화합물 1e를 제조하였다.

[0832] MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 528.1.

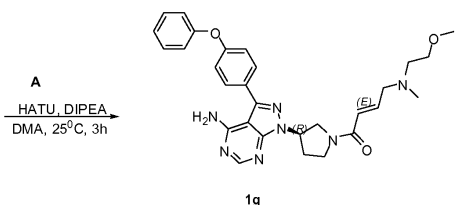
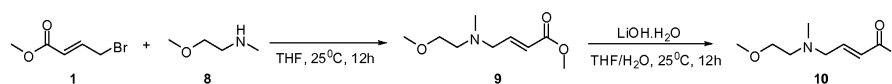
[0833] 실시예 1f

[0834] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)부트-2-엔-1-온(1f)의 합성

[0835] 유사하게, 실시예 1c의 단계 1에서의 화합물 2 대신에 테트라히드로-2H-피란-4-아민을 사용하고 그리고 실시예 1c의 단계 4에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하여 화합물 1f를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 554.1.

[0836] 실시예 1g

[0837] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(1g)의 합성



[0838]

- [0839] 단계 1
- [0840] 20 ml의 THF 중의 화합물 8(765 mg, 8.6 mmol)의 용액에 4-브로모-메틸-크로토네이트 1(700 mg, 3.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC에 의하여 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이를 에틸 아세테이트(20 ml)로 희석하였다. 그후, 염수로 수회 세정하고, MgSO₄의 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 500 mg의 9를 미정제 생성물로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 직접 사용하였다.
- [0841] 단계 2
- [0842] THF/H₂O(10 ml/10 ml) 중의 화합물 9(400 mg, 2.1 mmol)의 용액에 LiOH·H₂O(175 mg, 4.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 그후, 혼합물의 pH값을 약 7로 조절하였다. 용매를 감압하에 제거하여 360 mg의 10을 미정제 생성물로서 얻고, 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에 직접 사용하였다.
- [0843] 단계 3
- [0844] 10 ml의 DMA 중의 화합물 10(200 mg, 1.1 mmol) 및 HATU(439 mg, 1.1 mmol)의 용액을 25℃에서 10 분 동안 교반하였다. 그후, 10 ml의 DMA 중의 화합물 A(400 mg, 1.1 mmol) 및 DIPEA(298 mg, 2.3 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS로 모니터링하고, 정제용 HPLC로 정제하여 76 mg의 표제 화합물(1g)을 얻었다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 528.3.
- [0845] 실시예 1h
- [0846] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(에틸(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(1h)의 합성
- [0847] 유사하게, 실시예 1g의 단계 1에서의 화합물 8 대신에 에틸(메틸)아민을 사용하여 화합물 1h를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 498.1.
- [0848] 실시예 1i
- [0849] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(이소프로필(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(1i)의 합성
- [0850] 유사하게, 실시예 1g의 단계 1에서의 화합물 8 대신에 이소프로필(메틸)아민을 사용하여 화합물 1i를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 512.3.
- [0851] 실시예 1j
- [0852] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(디에틸아미노)부트-2-엔-1-온(1j)의 합성
- [0853] 유사하게, 실시예 1g의 단계 1에서의 화합물 8 대신에 디에틸아민을 사용하여 화합물 1j를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 512.1.
- [0854] 실시예 1k
- [0855] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(메틸(테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)부트-2-엔-1-온(1k)의 합성
- [0856] 유사하게, 실시예 1g의 단계 1에서의 화합물 8 대신에 N-메틸테트라히드로-2H-피란-4-아민을 사용하여 화합물 1k를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 554.1.
- [0857] 실시예 1m
- [0858] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(1m)의 합성
- [0859] 유사하게, 실시예 1g의 단계 3에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하여 화합물 1m을 제조하였다. MS (ESI)

m/e (M+1H)⁺: 542.3.

[0860] 실시예 1n

[0861] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(에틸(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(1n)의 합성

[0862] 유사하게, 실시예 1g의 단계 1에서의 화합물 8 대신에 에틸(메틸)아민을 사용하고 그리고 실시예 1g의 단계 3에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하여 화합물 1n을 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 512.1.

[0863] 실시예 1o

[0864] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(이소프로필(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(1o)의 합성

[0865] 유사하게, 실시예 1g의 단계 1에서의 화합물 8 대신에 이소프로필(메틸)아민을 사용하고 그리고 실시예 1g의 단계 3에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하여 화합물 1o를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 526.2.

[0866] 실시예 1p

[0867] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(디에틸아미노)부트-2-엔-1-온(1p)의 합성

[0868] 유사하게, 실시예 1g의 단계 1에서의 화합물 8 대신에 디에틸아민을 사용하고 그리고 실시예 1g의 단계 3에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하여 화합물 1p를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 526.3.

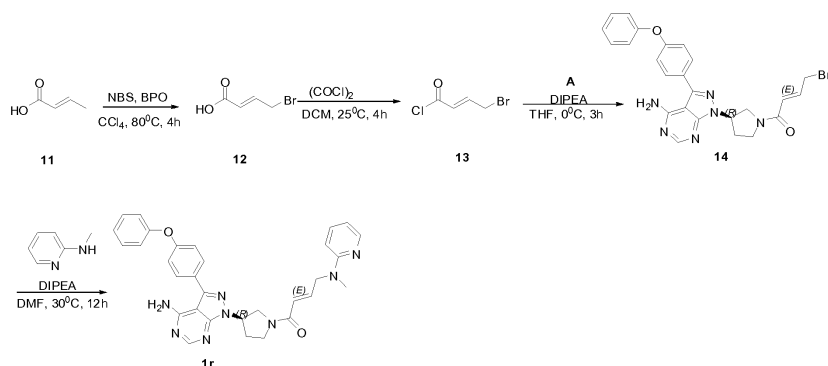
[0869] 실시예 1q

[0870] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(메틸(테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)부트-2-엔-1-온(1q)의 합성

[0871] 유사하게, 실시예 1g의 단계 1에서의 화합물 8 대신에 N-메틸테트라히드로-2H-피란-4-아민을 사용하고 그리고 실시예 1g의 단계 3에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하여 화합물 1q를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 568.3.

[0872] 실시예 1r

[0873] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(메틸(피리딘-2-일)아미노)부트-2-엔-1-온(1r)의 합성



[0874]

[0875] 단계 1

[0876] 200 mL의 CCl₄ 중의 화합물 11(10 g, 116 mmol) 및 브로모숙신이미드(13.7 g, 116 mmol)의 용액에 벤조일 퍼옥시드(3.37 g, 13.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 그후, 용매를 감압하에서 제거하고, 미정제 생성물을 얻고, 이를 실리카 겔 컬럼(용출액: EA)에 의하여 정제하여 4.2 g의 12를 얻었다.

[0877] 단계 2 및 3

[0878] 10 ml의 DCM 중의 화합물 12(652 mg, 4 mmol)의 용액에 염화옥살릴(10 ml)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 그후, 용매 및 과잉의 염화옥살릴을 감압하에 제거하여 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물의 1/16을 DIPEA(129 mg, 1 mmol)의 존재하에서 0℃에서 THF(10 ml) 중의 화합물 A(110 mg, 0.25 mmol)의 용액에 첨가하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 EA(20 ml)로 희석하고, 염수로 세정하고, MgSO₄의 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제물 110 mg의 14를 얻었으며, 이는 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0879] 단계 4

[0880] DMF(3 ml) 중의 화합물 14(110 mg, 0.21 mmol) 및 DIPEA(55 mg, 0.43 mmol)의 용액에 N-메틸피리딘-2-아민(45 mg, 0.43 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 정제용 HPLC로 정제하여 49 mg의 표제 화합물(1r)을 얻었다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 547.1.

[0881] 실시예 1s

[0882] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(피리딘-2-일아미노)부트-2-엔-1-온(1s)의 합성

[0883] 유사하게, 실시예 1r의 단계 4에서의 N-메틸피리딘-2-아민 대신에 피리딘-2-아민을 사용하여 화합물(1s)를 생성하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 533.1.

[0884] 실시예 1t

[0885] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(메틸(피리딘-2-일)아미노)부트-2-엔-1-온(1t)의 합성

[0886] 유사하게, 실시예 1r의 단계 3에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하여 화합물 1t를 생성하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 561.0.

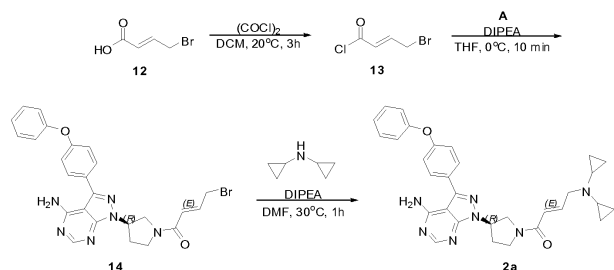
[0887] 실시예 1u

[0888] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(피리딘-2-일아미노)부트-2-엔-1-온(1u)의 합성

[0889] 유사하게, 실시예 1r의 단계 3에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 1r의 단계 4에서의 N-메틸피리딘-2-아민 대신에 피리딘-2-아민을 사용하여 화합물 1u를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 547.0.

[0890] 실시예 2a

[0891] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(디시클로프로필아미노)부트-2-엔-1-온(2a)의 합성



[0892]

[0893] 단계 1 및 2

[0894] DCM(10 ml) 중의 화합물 12(2.0 g, 7.9 mmol)의 용액에 염화옥살릴(20 ml)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 과잉의 염화옥살릴 및 용매를 진공하에서 제거하여 미정제 생성물 13을 얻었다. 미정제 13의 절반을 DIPEA(1 g, 7.8 mmol)의 존재하에서 0℃에서 THF(10 ml) 중의 화합물 A(1.2 g, 2.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, 혼합물을 EA(20 ml)로 희석하고, 염수로 세정하고, Na₂SO₄의 위에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켜 0.65 g의 미정제 화합물 14를 얻고, 이는 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서

직접 사용하였다.

- [0895] 단계 3
- [0896] DMF(2 ml) 중의 14(100 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA(49 mg, 0.38 mmol)의 용액에 디시클로프로필아민(37 mg, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 1 시간 동안 교반한 후, 정제용 HPLC로 정제하여 24 mg의 표제 화합물 (2a)을 얻었다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 536.3.
- [0897] 실시예 2b
- [0898] (E)-1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(메틸((R)-테트라히드로푸란-3-일)아미노)부트-2-엔-1-온(2b)의 합성
- [0899] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 (R)-N-메틸테트라히드로푸란-3-아민을 사용하여 화합물 2b를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 540.1.
- [0900] 실시예 2c
- [0901] (E)-1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-((R)-테트라히드로푸란-3-일)아미노)부트-2-엔-1-온(2c)의 합성
- [0902] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 (R)-테트라히드로푸란-3-아민을 사용하여 화합물 2c를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 526.1.
- [0903] 실시예 2d
- [0904] (E)-1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(메틸((S)-테트라히드로푸란-3-일)아미노)부트-2-엔-1-온(2d)의 합성
- [0905] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 (S)-N-메틸테트라히드로푸란-3-아민을 사용하여 화합물 2d를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 540.3
- [0906] 실시예 2e
- [0907] (E)-1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-((S)-테트라히드로푸란-3-일)아미노)부트-2-엔-1-온(2e)의 합성
- [0908] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 (S)-테트라히드로푸란-3-아민을 사용하여 화합물 2e를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 526.0.
- [0909] 실시예 2f
- [0910] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(메틸(옥세탄-3-일)아미노)부트-2-엔-1-온(2f)의 합성
- [0911] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-메틸옥세탄-3-아민을 사용하여 화합물 2f를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 526.1.
- [0912] 실시예 2g
- [0913] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(옥세탄-3-일)아미노)부트-2-엔-1-온(2g)의 합성
- [0914] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 옥세탄-3-아민을 사용하여 화합물 2g를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 512.1.
- [0915] 실시예 2h
- [0916] (E)-1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(메틸((R)-테트라히드로푸란-3-일)아미노)부트-2-엔-1-온(2h)의 합성
- [0917] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의

디시클로프로필아민 대신에 (R)-N-메틸테트라히드로푸란-3-아민을 사용하여 화합물 2h를 제조하였다. MS (ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 554.1.

[0918] 실시예 2i

[0919] (E)-1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-((R)-테트라히드로푸란-3-일아미노)부트-2-엔-1-온(2i)의 합성

[0920] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 (R)-테트라히드로푸란-3-아민을 사용하여 화합물 2i를 제조하였다. MS (ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 540.1.

[0921] 실시예 2j

[0922] (E)-1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(메틸((S)-테트라히드로푸란-3-일)아미노)부트-2-엔-1-온(2j)의 합성

[0923] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 (S)-N-메틸테트라히드로푸란-3-아민을 사용하여 화합물 2j를 제조하였다. MS (ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 554.1.

[0924] 실시예 2k

[0925] (E)-1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-((S)-테트라히드로푸란-3-일아미노)부트-2-엔-1-온(2k)의 합성

[0926] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 (S)-테트라히드로푸란-3-아민을 사용하여 화합물 2k를 제조하였다. MS (ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 540.1.

[0927] 실시예 2m

[0928] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(메틸(옥세탄-3-일)아미노)부트-2-엔-1-온(2m)의 합성

[0929] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-메틸옥세탄-3-아민을 사용하여 화합물 2m을 제조하였다. MS (ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 540.1.

[0930] 실시예 2n

[0931] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(옥세탄-3-일아미노)부트-2-엔-1-온(2n)의 합성

[0932] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 옥세탄-3-아민을 사용하여 화합물 2n을 제조하였다. MS (ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 526.1.

[0933] 실시예 2o

[0934] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(에틸(2-메톡시에틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2o)의 합성

[0935] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 에틸-(2-메톡시에틸)-아민을 사용하여 화합물 2o를 제조하였다. MS (ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 542.1. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.43 (s, 1H), 7.67 (dd, J₁=2.0 Hz, J₂=6.8 Hz, 2H), 7.43 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.21-7.09 (m, 5H), 6.88-6.77 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 4.22 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.23-3.67 (m, 7H), 3.41-3.25 (m, 7H), 2.65-2.54 (m, 2H), 1.35-1.29 (m, 3H).

[0936] 실시예 2p

- [0937] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(시클로프로필(2-메톡시에틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2p)의 합성
- [0938] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-(2-메톡시에틸)시클로프로판아민을 사용하여 화합물 2p를 제조하였다. MS (ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 554.3.
- [0939] 실시예 2q
- [0940] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(시클로프로필(이소프로필)아미노)부트-2-엔-1-온(2q)의 합성
- [0941] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-이소프로필시클로프로판아민을 사용하여 화합물 2q를 제조하였다. MS (ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 538.2.
- [0942] 실시예 2r
- [0943] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(디시클로프로필아미노)부트-2-엔-1-온(2r)의 합성
- [0944] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하여 화합물 2r을 제조하였다. MS (ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 550.4.
- [0945] 실시예 2s
- [0946] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(시클로프로필(2-메톡시에틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2s)의 합성
- [0947] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-(2-메톡시에틸)시클로프로판아민을 사용하여 화합물 2s를 제조하였다. MS (ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 568.3.
- [0948] 실시예 2t
- [0949] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(시클로프로필(이소프로필)아미노)부트-2-엔-1-온(2t)의 합성
- [0950] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-이소프로필시클로프로판아민을 사용하여 화합물 2t를 제조하였다. MS (ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 552.3.
- [0951] 실시예 2u
- [0952] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(시클로프로필(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2u)의 합성
- [0953] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-메틸시클로프로판아민을 사용하여 화합물 2u를 제조하였다. MS (ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 510.1.
- [0954] 실시예 2v
- [0955] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(시클로프로필(에틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2v)의 합성
- [0956] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-에틸시클로프로판아민을 사용하여 화합물 2v를 제조하였다. MS (ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 524.1.
- [0957] 실시예 2w
- [0958] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(시클로헥실(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2w)의 합성

- [0959] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-메틸시클로헥산아민을 사용하여 화합물 2w를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 552.1.
- [0960] 실시예 2x
- [0961] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(시클로헥실아미노)부트-2-엔-1-온(2x)의 합성
- [0962] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 시클로헥산아민을 사용하여 화합물 2x를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 538.1.
- [0963] 실시예 2y
- [0964] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(시클로펜틸(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2y)의 합성
- [0965] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-메틸시클로펜탄아민을 사용하여 화합물 2y를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 538.4.
- [0966] 실시예 2z
- [0967] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(시클로펜틸아미노)부트-2-엔-1-온(2z)의 합성
- [0968] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 시클로펜탄아민을 사용하여 화합물 2z를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 524.2.
- [0969] 실시예 2aa
- [0970] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(시클로부틸(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2aa)의 합성
- [0971] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-메틸시클로부탄아민을 사용하여 화합물 2aa를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 524.1.
- [0972] 실시예 2ab
- [0973] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(시클로부틸아미노)부트-2-엔-1-온(2ab)의 합성
- [0974] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 시클로부탄아민을 사용하여 화합물 2ab를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 510.1.
- [0975] 실시예 2ac
- [0976] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)부트-2-엔-1-온(2ac)의 합성
- [0977] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N,1-디메틸피페리딘-4-아민을 사용하여 화합물 2ac를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 567.3.
- [0978] 실시예 2ad
- [0979] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)부트-2-엔-1-온(2ad)의 합성
- [0980] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 1-메틸피페리딘-4-아민을 사용하여 화합물 2ad를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 553.1.
- [0981] 실시예 2ae

- [0982] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(시클로프로필(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2ae)의 합성
- [0983] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-메틸시클로프로판아민을 사용하여 화합물 2ae를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 524.3.
- [0984] 실시예 2af
- [0985] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(시클로프로필아미노)부트-2-엔-1-온(2af)의 합성
- [0986] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 시클로프로판아민을 사용하여 화합물 2af를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 509.4.
- [0987] 실시예 2ag
- [0988] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(시클로헥실(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2ag)의 합성
- [0989] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-메틸시클로헥산아민을 사용하여 화합물 2ag를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 566.1.
- [0990] 실시예 2ah
- [0991] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(시클로헥실아미노)부트-2-엔-1-온(2ah)의 합성
- [0992] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 시클로헥산아민을 사용하여 화합물 2ah를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 552.4.
- [0993] 실시예 2ai
- [0994] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(시클로펜틸(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2ai)의 합성
- [0995] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-메틸시클로펜탄아민을 사용하여 화합물 2ai를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 552.1.
- [0996] 실시예 2aj
- [0997] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(시클로펜틸아미노)부트-2-엔-1-온(2aj)의 합성
- [0998] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 시클로펜탄아민을 사용하여 화합물 2aj를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 538.4.
- [0999] 실시예 2ak
- [1000] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-페옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(시클로부틸(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2ak)의 합성
- [1001] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-메틸시클로부탄아민을 사용하여 화합물 2ak를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺:

538.1.

- [1002] 실시예 2am
- [1003] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(시클로부틸아미노)부트-2-엔-1-온(2am)의 합성
- [1004] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 시클로부탄아민을 사용하여 화합물 2am을 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 524.1.
- [1005] 실시예 2an
- [1006] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(메틸(1-메틸피페리딘-4-일)아미노)부트-2-엔-1-온(2an)의 합성
- [1007] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N,1-디메틸피페리딘-4-아민을 사용하여 화합물 2an을 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 581.1.
- [1008] 실시예 2ao
- [1009] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)부트-2-엔-1-온(2ao)의 합성
- [1010] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 1-메틸피페리딘-4-아민을 사용하여 화합물 2ao를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 567.2.
- [1011] 실시예 2ap
- [1012] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(시클로부틸(에틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2ap)의 합성
- [1013] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-에틸시클로부탄아민을 사용하여 화합물 2ap를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 538.2.
- [1014] 실시예 2aq
- [1015] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(시클로부틸(이소프로필)아미노)부트-2-엔-1-온(2aq)의 합성
- [1016] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-이소프로필시클로부탄아민을 사용하여 화합물 2aq를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 552.4.
- [1017] 실시예 2ar
- [1018] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(이소프로필(2-메톡시에틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2ar)의 합성
- [1019] 유사하게, N-(2-메톡시에틸)프로판-2-아민을 사용하여 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 화합물 2ar을 제조하였다.
- [1020] 실시예 2as
- [1021] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(이소프로필(2-메톡시에틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2as)의 합성
- [1022] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 N-(2-메톡시에틸)프로판-2-아민을 사용하여 화합물 2as를 제조하였다.

[1023] 실시예 2at

[1024] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(비스(2-메톡시에틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2at)의 합성

[1025] 유사하게, 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 비스(2-메톡시에틸)아민을 사용하여 화합물 2at를 제조하였다.

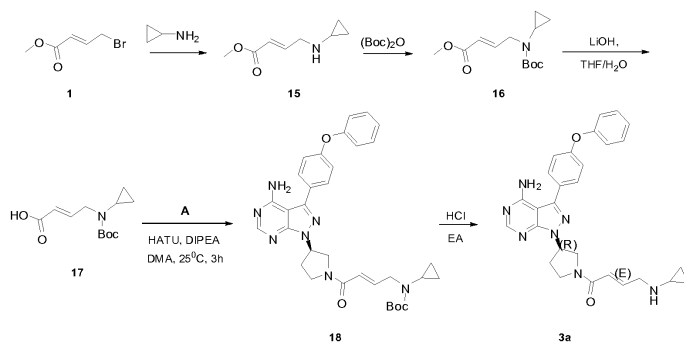
[1026] 실시예 2au

[1027] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(비스(2-메톡시에틸)아미노)부트-2-엔-1-온(2au)의 합성

[1028] 유사하게, 실시예 2a의 단계 2에서의 화합물 A 대신에 화합물 B를 사용하고 그리고 실시예 2a의 단계 3에서의 디시클로프로필아민 대신에 비스(2-메톡시에틸)아민을 사용하여 화합물 2au를 제조하였다.

[1029] 실시예 3a

[1030] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(시클로프로필아미노)부트-2-엔-1-온(3a)의 합성



[1031]

[1032] 단계 1

[1033] THF(20 ml) 중의 시클로프로필아민(12.8 g, 0.22 mol)의 용액에 1(20 g, 0.11 mol)을 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS에 의하여 모니터링하였다. 반응 완료시, 용매를 감압하에서 제거하고, DCM 중에 다시 용해시키고, 염수로 수회 세정하고, Na₂SO₄의 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 10 g의 15를 미정제 생성물로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 156.0.

[1034] 단계 2

[1035] THF/H₂O(30 ml/30 ml) 중의 15(10 g, 64.5 mmol) 및 Na₂CO₃(13.6 g, 129 mmol)의 용액에 (Boc)₂O(28.1 g, 129 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 완료시, 혼합물을 DCM(50 ml)으로 희석하고, 염수로 수회 세정하고, Na₂SO₄의 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 15 g의 16을 미정제 생성물로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1036] 단계 3

[1037] THF/H₂O(15 ml/15 ml) 중의 16(15 g, 58 mmol)의 용액에 LiO·H₂O(4.9 g, 117 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료시, 혼합물의 pH를 약 7로 조절하고, 용매를 감압하에서 제거하여 8.0 g의 17을 미정제 생성물로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 그 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1038] 단계 4

[1039] DMA(5 ml) 중의 17(8.0 g, 33.2 mmol) 및 HATU(17.1 g, 45 mmol)의 용액을 25°C에서 10 분 동안 교반하였다. 이 용액에 DMA(5 ml) 중의 화합물 A(10 g, 22.5 mmol) 및 DIPEA(5.8 g, 45 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3 시간 동안 교반하고, LC-MS로 모니터링하였다. 반응 완료시, 반응 혼합물을 물에 붓고, EA로 3회 추출하고, Na₂SO₄의 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 8.0 g의 18을 미정제 생성물로서 얻었다. MS (ESI)

m/e (M+1H)⁺: 596.1.

단계 5

EA(20 ml) 중의 18(8.0 g, 13.4 mmol)의 용액에 HCl/EA(10 ml)를 첨가하였다. 25℃에서 3 시간 동안 교반후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 2.6 g의 3a를 얻었다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 496.1.

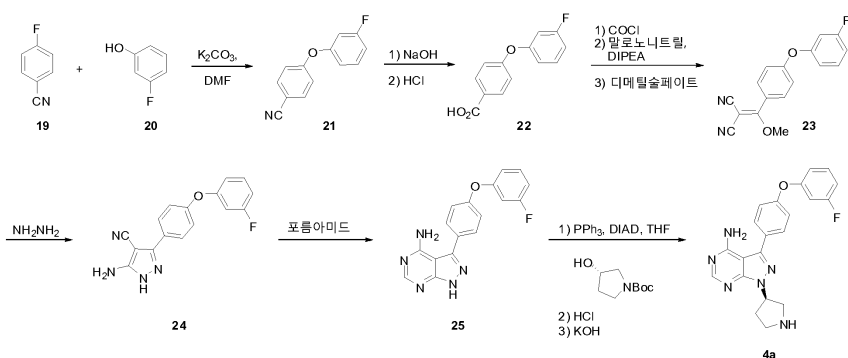
실시예 3b

(R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(3b)의 합성

유사하게, 화합물 3b는 실시예 3a와 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예 4a

(R)-3-(4-(3-플루오로펜옥시)페닐)-1-(피롤리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(4a)의 합성



[1047]

단계 1

DMF(200 ml) 중의 19(25.0 g, 206.4 mmol), 20(20.4 ml, 227.0 mmol) 및 K₂CO₃(31.38 g, 227.0 mmol)의 혼합물을 150℃로 3 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(800 ml)을 교반하면서 첨가하였다. 발열 과정 중에 백색 침전물이 형성되었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 물(500 ml)로 세정하고, 대기 건조시켰다. 감압하에서 추가로 건조시킨 후, 44.4 g의 21을 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

단계 2

21(10.66 g, 50.0 mmol) 및 NaOH 수용액(60 ml)의 혼합물을 2.5 시간 동안 환류 가열하였다. 반응의 HPLC 모니터링에 의하여 다량의 미반응 출발 물질이 확인되었다. 추가의 NaOH 수용액(80 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 2.5 시간 동안 환류 가열하였다. 혼합물은 균질한 맑은 용액이 되었다. HPLC 모니터링에 의하여 출발 물질의 완전 소비를 나타냈으나, 또한 아마이드 중간체 및 소정의 생성물에 해당할 것으로 보이는 2개의 주요 피크가 나타났다는 것을 알 수 있었다. 추가의 5 시간 동안 가열을 지속한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 그 동안 혼합물은 균질한 맑은 용액으로 남았다. HPLC 분석은 최종 카르복실산으로의 완전 전환을 나타냈다. 진한 HCl 용액을 혼합물에 첨가하여 pH를 약 0으로 조절하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 물(150 ml)로 추가로 세정하고, 대기 건조시켰다. 고체를 감압하에서 추가로 건조시켜 11.61 g의 22를 백색 고체로서 얻었다.

단계 3 및 4

얼음 배쓰내에서 교반 중인 THF(300 ml) 중의 22(44.31 g, 190.8 mmol) 및 DMF(0.20 ml)의 혼합물에 염화옥살릴(19.4 ml, 229.0 mmol)을 10 분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2 시간 동안 교반되도록 하였다. 추가량의 DMF(0.20 ml)를 첨가하고, 혼합물을 40℃로 2 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 THF(200 ml) 및 말로노니트릴(13.2 ml, 209.9 mmol)과 혼합하고, 얼음 배쓰내에서 냉각시켰다. DIPEA(83.1 ml, 477.0 mmol)를 서서히 1 시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 2 시간 동안 교반하였다. 디메틸술포이트(54.2 ml, 572.5 mmol)를 한번에 첨가한 후, 혼합물을 70℃로

2 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다(주: 밤새 교반은 필요하지 않음). 에탄올(100 ml)을 한번에 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 얼음 배쓰내에서 냉각시킨 후, 히드라진 수화물(27.8 ml, 572.5 mmol)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2 시간 동안 교반시킨 후, 히드라진 수화물(9.0 ml, 190.0 mmol)을 더 첨가하고, 혼합물을 추가의 2 시간 동안 교반하였다. 물(300 ml)을 한번에 혼합물에 첨가하고, 추가량의 물(300 ml)을 2 시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(500 ml)을 더 첨가하고, 침전물을 여과하였다. 고체를 MeOH/H₂O(1:1, 200 ml) 및 물(100 ml)로 세정하고, 대기 건조시킨 후, 진공 오븐내에서 50℃에서 밤새 건조시켜 38.77 g의 24를 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[1054] 단계 5

[1055] 24(35.30 g, 120.0 mmol) 및 포르아미드(250 ml)의 혼합물을 175℃로 3.5 시간 동안 가열하였다. 일부 침전물이 가열 중반에 형성되었다. 혼합물을 80℃로 냉각시키고, 물(75 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 수집한 고체를 물(100 ml), MTBE(100 ml) 및 에테르(100 ml)로 세정하였다. 고체를 대기 건조시킨 후, 진공 오븐내에서 50℃에서 밤새 건조시켜 33.55 g의 25를 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[1056] 단계 6

[1057] 실온에서 교반 중인 THF(500 ml) 중의 25(30.51 g, 95.0 mmol), Ph₃P(44.83 g, 170.9 mmol) 및 (S)-tert-부틸 3-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트(32.0 g, 170.9 mmol)의 혼합물에 DIAD(37.0 ml, 188.0 mmol)를 2 시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물은 균질한 용액이 되었으며, 추가의 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 디옥산 중의 HCl(4 M, 250 ml, 1.0 mol) 및 MeOH(20 ml)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 뿌연 혼합물이 되었다. 혼합물을 여과하였다. 수집한 고체를 EA(50 ml) 및 에테르(50 ml)로 세정하였다. 그후, 고체를 물(300 ml) 및 MeOH(30 ml)의 혼합물 중에 용해시키고, 생성된 용액을 여과하였다. KOH(15 g)를 한번에 여과액에 교반하면서 첨가하여 뿌연 혼합물(pH 약 11)을 얻었다. 혼합물을 얼음 배쓰내에서 1 시간 동안 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 물로 세정하고, 대기 건조시킨 후, 진공 오븐내에서 50℃에서 밤새 건조시켜 26.14 g의 4a를 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[1058] 실시예 4b

[1059] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-(3-플루오로펜옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(시클로부틸(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(4b)의 합성

[1060] DMF(1.5 ml) 중의 4a(134 mg, 0.344 mmol), (E)-4-(시클로부틸(메틸)아미노)부트-2-에노산 염산염(0.344 mmol) 및 HATU(122 mg, 0.38 mmol)의 용액에 DIPEA(134 mg, 1.032 mmol)를 실온에서 적가하였다. 교반을 30 분 동안 실온에서 지속하였다(HPLC에 의하여 모니터링함). 반응 혼합물을 EA로 희석하고, 물 및 염수로 세정하고, 황산 나트륨의 위에서 건조시킨다. 여과에 이어서 감압하에서 농축에 의하여 잔류물을 얻고, 이를 실리카 겔을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피(1-12% MeOH/DCM)로 정제하여 32 mg의 표제 화합물(4b)을 얻었다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 542.1.

[1061] 실시예 4c

[1062] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-(3-플루오로펜옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피롤리딘-1-일)-4-(시클로프로필(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(4c)의 합성

[1063] 유사하게, 실시예 4b에서의 (E)-4-(시클로부틸(메틸)아미노)부트-2-에노산 염산염 대신에 (E)-4-(시클로프로필(메틸)아미노)부트-2-에노산을 사용하여 화합물 4c를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 528.3.

[1064] 실시예 5a

[1065] (R,E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(시클로프로필(에틸)아미노)부트-2-엔-1-온(5a)의 합성

[1066] 실시예 5a는 상기 실시예의 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 538.1.

[1067] 실시예 5b

[1068] (E)-1-(4-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-4-(시클로프로필(메

틸)아미노)부트-2-엔-1-온(5b)의 합성

[1069] 실시예 5b는 상기 실시예의 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. MS (ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 524.3.

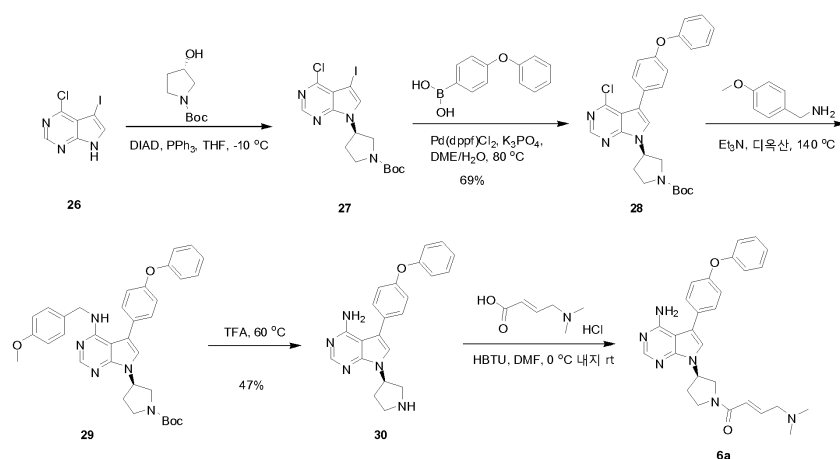
[1070] 실시예 5c

[1071] (E)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)아제티딘-1-일)-4-(시클로프로필(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(5c)의 합성

[1072] 실시예 5c는 상기 실시예의 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. MS (ESI) m/e ($M+1H$)⁺: 496.2.

[1073] 실시예 6a

[1074] (R,E)-1-(3-(4-아미노-5-(4-펜옥시페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)피롤리딘-1-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔-1-온(6a)의 합성



[1075]

[1076] 단계 1

[1077] 무수 THF(350 ml) 중의 26(20 g, 71.6 mmol), (S)-tert-부틸 3-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트(20.1 g, 107.4 mmol) 및 PPh_3 (33.8 g, 128.8 mmol)의 교반된 현탁액에 DIAD(18.8 g, 93.03 mmol)를 1 시간에 걸쳐 $-10^\circ C$ 에서 N_2 대기하에서 서서히 첨가하였다. 그후, 생성된 반응 혼합물을 실온 이하로 가온되도록 하고, 추가의 2 시간 동안 교반하였다. 일단 황색 침전이 생성되면, 반응 혼합물을 다시 $-5^\circ C$ 로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 용액이 여전히 저온일 때, 황색 침전을 신속하게 여과하고, 저온의 THF(30 ml)로 세정하여 22.7 g의 27의 담황색 분말을 얻었다. MS (ESI) m/e ($M+2H$)⁺: 451.0.

[1078] 단계 2

[1079] DME(240 ml) 및 물(60 ml) 중의 27(22.6 g, 50.4 mmol), 4-펜옥시페닐보론산(11.3 g, 53 mmol), $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (40.2 g, 151.2 mmol)의 현탁액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.24 g, 1.51 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 (3 \times)로 세정한 후, $80^\circ C$ 로 밤새 N_2 대기하에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 유기층을 분리하고, 수성층을 EA(20 ml \times 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 의 위에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중의 15% 내지 59% EA)로 정제하여 17.0 g의 28을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/e ($M+2H$)⁺: 493.1.

[1080] 단계 3

[1081] 디옥산(150 ml) 중의 28(11.2 g, 22.8 mmol), (4-메톡시페닐)메탄아민(4 g, 29.6 g) 및 Et_3N (6.4 ml, 45.6 mmol)의 용액을 $140^\circ C$ 에서 16 시간 동안 350 ml 밀폐된 시험관내에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 침전물을 여과하고, 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 실리카 겔을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중의 30% 내지 50% EA)로 잔류물을 정제하여 11.0 g의 29를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/e ($M+H$)⁺: 592.3.

[1082] 단계 4

[1083] 화합물 29(16 g, 27.1 mmol)를 TFA(100 ml) 중에 용해시켰다. 혼합물을 60℃에서 6 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 EA(200 ml)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 pH >7로 조절하고, EA(50 ml×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄의 위에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 실리카 겔을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피(0.3% Et₃N을 갖는 DCM 중의 5% MeOH)로 잔류물을 정제하여 4.65 g의 30을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/e (M+H)⁺: 372.3.

[1084] 단계 5

[1085] DMF(70 ml) 중의 30(7.4 g, 19.9 mmol), (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노산 염산염(3.5 g, 20.9 mmol) 및 DIPEA(18 ml, 99.5 mmol)의 용액에 HBTU(11.6 g, 29.9 mmol)를 일부분씩 -10℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 물(200 ml) 및 EA(80 ml)를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 EA(80 ml×4)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세정하고, Na₂SO₄의 위에서 건조시켰다. 용매를 진공하에서 제거하고, 실리카 겔을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피(15:1 내지 10:1 DCM/MeOH)에 이어서 HPLC(C18, 40-60 μM, 60 Å, 콤비플래쉬(CombiFlash)에서, 물 중의 40% 내지 100% MeOH(0.2% NH₃/H₂O))로 잔류물을 예비-정제하여 5.1 g의 6a를 담황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/e (M+H)⁺: 483.2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.15 (s, 1H), 7.47-7.33 (m, 5H), 7.16-7.04 (m, 5H), 6.62 (dd, J=14.3, 6.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, J=23.5, 15.2 Hz, 1H), 6.15 (br, 2H), 5.34 (dt, J=13.2, 6.9 Hz, 1H), 4.11-3.45 (m, 4H), 3.00 (dd, J=17.1, 6.0 Hz, 2H), 2.39 (dd, J=33.6, 7.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

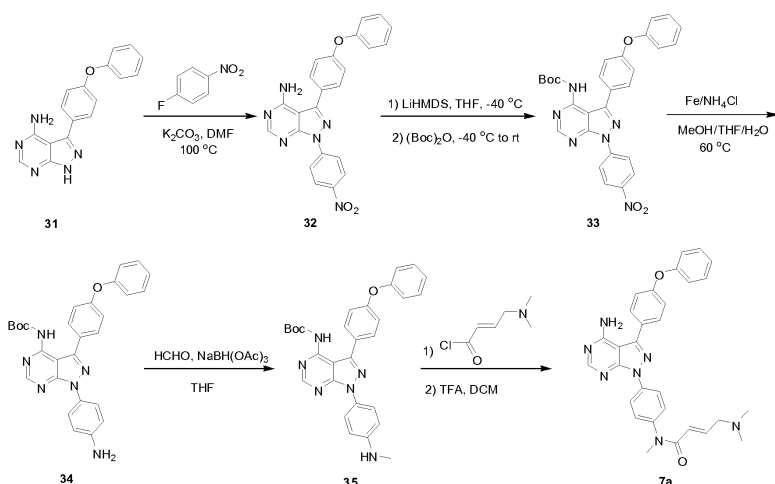
[1086] 실시예 6b

[1087] (R,E)-1-(3-(4-아미노-5-(4-펜옥시페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)피롤리딘-1-일)-4-(시클로프로필(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온(6b)의 합성

[1088] 유사하게, 실시예 6a의 단계 5에서의 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노산 염산염 대신에 (E)-4-(시클로프로필(메틸)아미노)부트-2-에노산을 사용하여 화합물 6b를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+H)⁺: 509.3.

[1089] 실시예 7a

[1090] (E)-N-(4-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)-4-(디메틸아미노)-N-메틸부트-2-엔아미드(7a)의 합성



[1091]

[1092] 단계 1

[1093] DMF(200 ml) 중의 31(15 g, 49.45 mmol) 및 1-플루오로-4-니트로벤젠(7.33 g, 51.9 mmol)의 용액에 K₂CO₃(20.5 g, 148.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 N₂ 대기하에서 48 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 교반된 물(1 l)에 서서히 부었다. 생성된 침전물을 여과로 수집하고, MeOH(200 ml×5)로 세정하고, 진공하에서 건조시켜

16 g의 32를 회색 고체를 얻었다. MS (ESI) m/e (M+H)⁺: 425.2.

[1094] 단계 2

[1095] THF(300 ml) 중의 32(16 g, 37.7 mmol)의 교반된 용액에 N₂ 대기하에서 LiHMDS(1M, 76 ml, 76 mmol)를 -40℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 -40℃에서 30 분 동안 교반한 후, (Boc)₂O(12.33 g, 56.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 포화 NH₄Cl 수용액(30 ml)으로 종결시켰다. EA(200 ml)를 혼합물에 첨가하고, 침전물을 생성하였다. 생성된 침전물을 여과로 수집하고, EA(50 ml)로 세정하고, 진공하에서 건조시켜 18.5 g의 33을 회색 고체로서 얻고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. MS (ESI) m/e (M+H)⁺: 525.3.

[1096] 단계 3

[1097] MeOH/THF/H₂O의 혼합물(5/10/1, 350 ml) 중의 33(18.5 g, 35.3 mmol)의 용액에 Fe(9.9 g, 176.5 mmol) 및 NH₄Cl(18.9 g, 353 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 N₂ 대기하에서 3 시간 동안 교반한 후, 셀라이트(Celite) 패드를 통하여 여과하였다. 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 실리카 겔을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피(DCM 중의 0 내지 25% EA)로 잔류물을 정제하여 14 g의 34를 담황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/e (M+H)⁺: 495.2.

[1098] 단계 4

[1099] DCM(150 ml) 중의 34(14 g, 28.3 mmol)의 용액에 HCHO(38% 수성, 3.4 g, 42.45 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, NaBH(OAc)₃(18 g, 84.9 mmol)를 여러 부분으로 첨가하였다. 교반을 실온에서 5 시간 동안 지속한 후, 물(10 ml)로 종결시켰다. 용매를 진공하에서 제거하였다. 실리카 겔을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피(DCM 중의 0 내지 10% EA)로 잔류물을 정제하여 6 g의 35를 황색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/e (M+H)⁺: 509.3.

[1100] 단계 5

[1101] 무수 DCM(20 ml) 중의 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노산(2.35 g, 14.2 mmol) 및 DMF 1방울의 현탁액에 이염화옥살릴(4.5 g, 35.4 mmol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 용매를 진공하에서 제거하였다. 새로 생성된 산 염화물을 무수 DCM(50 ml)에 용해시키고, DCM(50 ml) 중의 35(6 g, 11.8 mmol)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. TFA(20 ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 DCM(100 ml) 및 물(50 ml) 사이에 분배시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 pH를 8-9로 조절하였다. 수성층을 DCM(100 ml×5)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세정하고, Na₂SO₄의 위에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켰다. 실리카 겔을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피(DCM 중의 0 내지 7% MeOH)로 잔류물을 정제하여 5.4 g의 표제 화합물(7a)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/e (M+H)⁺: 520.3. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) 9.77 (s, 1H), 8.38 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.74 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 2H), 7.50 (dd, J=8.7, 1.8 Hz, 2H), 7.44 (t, J=7.0 Hz, 2H), 7.24-7.09 (m, 5H), 6.64 (dd, J=14.4, 6.3 Hz, 1H), 6.30-6.10 (m, 1H), 3.77 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.68 (s, 6H).

[1102] 실시예 7b

[1103] (E)-N-(4-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)-4-(시클로프로필(메틸)아미노)-N-메틸부트-2-엔아미드(7b)의 합성

[1104] 유사하게, 실시예 7a의 단계 5에서의 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노산 대신에 (E)-4-(시클로프로필(메틸)아미노)부트-2-에노산을 사용하여 화합물 7b를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+H)⁺: 546.2.

[1105] 실시예 7c

[1106] (E)-N-(4-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)-4-(시클로부틸(메틸)아미노)-N-메틸부트-2-엔아미드(7c)의 합성

[1107] 유사하게, 실시예 7a의 단계 5에서의 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노산 대신에 (E)-4-(시클로부틸(메틸)아미노)부트-2-에노산을 사용하여 화합물 7c를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 560.2.

[1108] 실시예 7d

[1109] (E)-N-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)-4-(시클로프로필(메틸)아미노)-N-메틸부트-2-엔아미드(7d)의 합성

[1110] 유사하게, 단계 1에서의 1-플루오로-4-니트로벤젠을 사용하여 그리고 실시예 7a의 단계 5에서의 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노산 대신에 (E)-4-(시클로부틸(메틸)아미노)부트-2-에노산을 사용하여 1-플루오로-3-니트로벤젠을 사용하여 화합물 7d를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 546.2.

[1111] 실시예 7e

[1112] (E)-N-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)-4-(시클로부틸(메틸)아미노)-N-메틸부트-2-엔아미드(7e)의 합성

[1113] 유사하게, 단계 1에서의 1-플루오로-4-니트로벤젠 대신에 1-플루오로-3-니트로벤젠을 사용하고 그리고 실시예 7a의 단계 5에서의 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노산 대신에 (E)-4-(시클로부틸(메틸)아미노)부트-2-에노산을 사용하여 화합물 7e를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 560.2.

[1114] 실시예 7f

[1115] (E)-N-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)-4-(시클로프로필(메틸)아미노)부트-2-엔아미드(7f)의 합성

[1116] 단계 4를 생략한 것을 제외하고, 실시예 7d와 유사한 방식으로 화합물 7f를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 532.2.

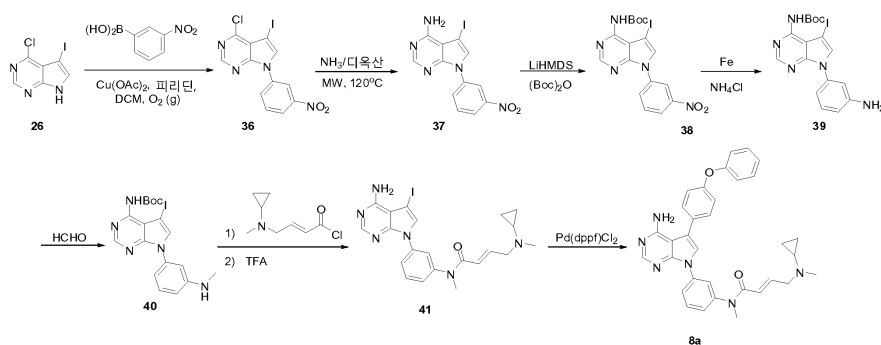
[1117] 실시예 7g

[1118] (E)-N-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)페닐)-4-(시클로부틸(메틸)아미노)부트-2-엔아미드(7g)의 합성

[1119] 단계 4를 생략한 것을 제외하고, 실시예 7e와 유사한 방식으로 화합물 7g를 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 546.5.

[1120] 실시예 8a

[1121] 1-시클로펜틸-N³-페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3,4-디아민(8a)의 합성



[1122]

[1123] 단계 1

[1124] DCM(200 ml) 중의 26(5.58 g, 20 mmol)의 용액에 3-니트로페닐보론산(5 g, 30 mmol), 피리딘(9.49 g, 120 mmol), 무수 Cu(OAc)₂(3.64 g, 20 mmol) 및 4 Å MS(20 g)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 밤새 O₂ 대기하에서 교반하였다. 물로 종결시킨 후, 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하였다. 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피(석유 에테르 중의 0-30% EA)로 정제하여 5.9

g의 36을 얻었다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 401.

[1125] 단계 2

[1126] 밀폐된 시험관내의 36(500 mg, 1.25 mmol), NH₃·H₂O (3 ml) 및 디옥산(6 ml)의 용액을 마이크로파 반응기내에서 40 분 동안 120℃로 가열하였다. 황색 침전물을 여과로 수집하여 460 mg의 37을 얻었다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 382.

[1127] 단계 3

[1128] 화합물 38은 실시예 7a의 단계 2에서의 화합물 33과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 482.

[1129] 단계 4

[1130] 화합물 39는 실시예 7a의 단계 3에서의 화합물 34와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 453.

[1131] 단계 5

[1132] 화합물 40은 실시예 7a의 단계 4에서의 화합물 35와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 467.

[1133] 단계 6

[1134] 화합물 41은 실시예 7a와 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 503.

[1135] 단계 7

[1136] 화합물 8a는 실시예 6a의 단계 2에서의 화합물 28과 유사한 방식으로 제조하였다. MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 545.3. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) 9.61 (br, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 3H), 7.20-7.07 (m, 5H), 6.70 (dt, J=14.6, 7.2 Hz, 1H), 6.32 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.74 (s, 4H), 0.93-0.63 (m, 4H).

[1137] 억제제 화합물의 치료적 용도

[1138] 실시예 9

[1139] Btk의 억제

[1140] 본원에 개시된 화합물의 성질은 다수의 세포성 생화학적 및 작용적 종말점을 분석하여 추가로 특성화된다. 특히, 본 출원인은 Btk 대 밀접하게 관련되어 있는 단백질 키나제 Lck, Lyn 및 Syk의 억제에 대한 이들 화합물의 선택성을 평가하고자 하였다. 항-IgM-자극 라모스 세포(사람 B 세포주)에서, PLC-γ 1의 Btk-의존성 인산화; Btk에서의 티로신 551의 Lyn 및 Syk-의존성 인산화; BCR-활성화된 칼슘 플럭스를 평가한다. T 세포 수용체 매개 Ca²⁺ 플럭스에 Btk가 아닌 Lck 및 Itk가 요구되는 사람 T 세포에서 주르캣(Jurkat) 세포에 대한 본원에 개시된 화합물의 효과를 측정한다.

[1141] 실시예 9a

[1142] Btk 시험관내 억제 활성

[1143] 본원에 개시된 화합물의 Btk IC₅₀은 하기 기재된 바와 같은 BCR-유도된 칼슘 플럭스의 비세포성 키나제 분석 및 세포성 작용 평가 모두에서 측정한다.

[1144] Btk 키나제 활성은 시-분해 형광 공명 에너지 전달(TR-FRET) 방법을 사용하여 측정한다. 측정은 96-웰 분석판을 사용하여 50 μl의 반응 부피로 실시한다. 키나제 효소, 억제제, ATP(키나제에 대한 K_m에서) 및 1 μM 펩티드 기질(비오틴-AVLESEEELYSSARQ-NH₂)을 pH 7.4에서 1 시간 동안 20 mM 트리스, 50 mM NaCl, MgCl₂(키나제에 의 존하여 5-25 mM), MnCl₂(0-10 mM), 1 mM DTT, 0.1 mM EDTA, 0.01% 소 혈청 알부민, 0.005% 트윈-20 및 10% DMSO로 이루어진 반응 완충액 중에서 배양한다. 반응은 25 μl의 1x 랜스(Lance) 완충액(퍼킨 엘머((Perkin-Elmer)) 중의 (2가 양이온에 대한) 1.2 당량의 EDTA를 첨가하여 종결한다. 1x 랜스 완충액 중의 스트렙타비딘-APC(퍼킨-엘머) 및 Eu-표지된 p-Tyr100 항체(퍼킨-엘머)를 25 μl 부피로 첨가하여 각각 100 nM 및 2.5 nM의 최

중 농도를 제공하고, 혼합물을 1 시간 동안 배양되도록 한다. TR-FRET 신호는 330 nm의 여기 파장(λ_{ex}) 및 615 및 665 nm의 검출 파장(λ_{em})을 갖는 다중모드 평판 판독기에서 측정한다. 형성은 615 nm에서의 형광에 대한 665 nm에서의 형광의 비로 결정된다. 각각의 화합물의 경우, 효소 활성은 화합물의 다양한 농도에서 측정한다. 음성 대조 반응은 억제제의 부재하에서 6회 반복 실시하며, 2개의 무-효소 반응을 사용하여 기준 형광 레벨을 측정하였다. 억제 상수 $K_i(\text{app})$ 는 프로그램 $\text{Batch}K_i$ 를 사용하여 얻는다(문헌[Kuzmic et al., (2000), *Anal. Biochem.* 286:45-50]). IC_{50} 은 하기 수학적식에 의하여 얻는다:

$$\text{IC}_{50} = \{K_i(\text{app}) / (1 + [\text{ATP}] / K_m^{\text{ATP}})\} + [\text{E}]_{\text{총}} / 2$$

전체 키나제의 경우, $[\text{ATP}] = K_m^{\text{ATP}}$, $[\text{Btk}]_{\text{총}} = 0.5 \text{ nM}$ 및 $[\text{Lck}]_{\text{총}} = 6 \text{ nM}$.

칼슘 플럭스 형광계 분석은 제조업자의 지시사항에 의하여 플렉스스테이션(FlexStation) II384 형광 화상 평판 판독기(몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices))로 실시한다. 간략하게, 10% FBS(인비트로젠(Invitrogen))가 보충된 RPMI 배지 중에서 활발하게 성장중인 라모스 세포(ATCC)를 세정하고, 96-웰 평판내에서 100 μl 당 웰당 약 5×10^5 세포로 저 혈청 배지내에서 재파종한다. 분석 화합물을 DMSO 중에 용해시킨 후, 0 내지 10 μM 범위 내의 최종 농도로 (0.3의 희석율로) 저 혈청 배지 중에 희석하였다. 그후, 희석된 화합물을 각각의 웰에 첨가하고(최종 DMSO 농도는 0.01%임), 37°C에서 5% CO_2 배양기내에서 1 시간 동안 배양하였다. 그후, 100 μl 의 칼슘-민감성 염료(칼슘 3 분석 키트로부터, 몰레큘라 디바이시스)를 각각의 웰에 첨가하고, 추가의 1 시간 동안 배양한다. 화합물 처리된 세포를 염소 항-사람 IgM 항체(80 $\mu\text{g}/\text{ml}$; 잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch))로 자극하고, 플렉스스테이션 11384에서 $\lambda_{\text{ex}} = 485 \text{ nm}$ 및 $\lambda_{\text{em}} = 538 \text{ nm}$ 를 사용하여 200 초 동안 판독한다. 상대적 형광 단위(RFU) 및 IC_{50} 을 기록하고, 내장형 소프트맥스(SoftMax) 프로그램(몰레큘라 디바이시스)을 사용하여 분석한다.

<표 2>

실시예	Btk IC_{50}^*	실시예	Btk IC_{50}^*	실시예	Btk IC_{50}^*
1d	A	2p	A	2ak	A
1f	A	2q	A	2am	A
1k	A	2r	A	2an	A
1q	A	2s	A	2ao	A
1r	A	2t	A	2ap	A
1s	A	2u	A	2aq	A
1t	A	2v	A	3a	A
1u	A	2w	A	4b	A
2a	A	2x	A	4c	A
2b	A	2y	A	5a	A
2c	A	2z	A	5b	A
2d	A	2aa	A	5c	A
2e	A	2ab	A	6b	A
2f	A	2ac	A	7b	A
2g	A	2ad	A	7c	A
2h	A	2ae	A	7d	A
2i	A	2af	A	7e	A
2j	A	2ag	A	7f	A
2k	A	2ah	A	7g	A
2m	A	2ai	A	8a	A
2n	A	2aj	A		

*A: < 100 nM

실시예 10

류마티스성 관절염의 치료를 위한 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식

VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 용도

[1152] 본원에 기재된 화합물의 생체내 효능을 류마티스성 관절염의 마우스 모델에서 평가한다. 관절염을 Balb/c 마우스에서 항-콜라겐 항체 및 지질다당질(LPS)의 투여에 의하여 유발하였다. 문헌[Nandakumar et al., (2003), *Am. J. Pathol.* 163:1827-1837]을 참조한다. Balb/c 마우스 암컷을 0일차에 타입 II 콜라겐에 대한 100 mg/kg의 케미콘(Chemicon) mAb 각테일로 처리하고, 1일차에 1.25 mg/kg의 LPS를 복강내 투여한다. 테스트 화합물을 메틸셀룰로오스계 수성 현탁액 제제 중에서 1, 3, 10 및 30 mg/kg에서 2일차에 출발하여 12일차에 1일 1회로 경구 투여한다. 12일차에 테스트 화합물 투여의 0.5 및 2 시간 투약후 혈액 샘플을 수집한다. 테스트 화합물의 혈청 농도를 LC/MS/MS에 의하여 정량화한다. 투약 24 시간후, 테스트 화합물의 레벨은 정량화 레벨 미만이다.

[1153] 실시예 11

[1154] 비만 세포 탈과립의 억제

[1155] 사람 CD34+ 세포는 1 ng/ml IL-3, 50 ng/ml IL-6, 100 ng/ml SCF의 존재하에서 배양물 중에서 9주까지 비만 세포로 분화되었다. 세포를 IgE + IL-4와 함께 4 일 동안 배양한 후, 탈과립은 항-IgE와의 교차에 의하여 유발된다. 탈과립은 핵소사미니다제 분석을 사용하여 정량화한다. 화합물의 MC 탈과립에서의 IC₅₀을 측정한다. 소정의 IC₅₀ 값을 갖는 화합물을 염증성 질환, 예컨대 천식의 치료에 사용한다.

[1156] 실시예 12

[1157] 림프종 종양 세포 증식의 억제

[1158] 본원에 개시된 억제제는 림프종 종양 세포 성장의 억제에 대하여 평가하였다. 각종 림프종 세포주를 본원에 개시된 다양한 농도의 억제제와 함께 배양하여 세포 증식에서 50% 감소를 초래하는 농도인 GI50을 측정한다.

[1159] 시험관내 세포 증식 분석의 경우, 표준 성장 배지(대부분의 경우 RPMI + 10% 소 태아 혈청)내에서 96-웰 평판에 과중하고, 본원에 개시된 억제제를 모든 웰에서 0.1% 최종 농도로 DMSO와 함께 10 μM 내지 0.04 μM 범위내의 9-점 희석 시리즈로 첨가한다. 72 시간 후, 세포수를 제조업자의 프로토콜을 사용하여 알라마 블루(Alamar Blue)를 사용하여 측정한다. 무처리 세포의 희석 시리즈는 알마 블루 분석이 세포수를 신뢰성 있게 반영하고 그리고 성장 조건이 제한되지 않는다는 것을 입증하기 위하여 동시에 실시한다. 세포수에서 50% 감소를 초래하는 농도인 GI50은 칼슘신(Calculusyn)을 사용하여 계산하여 투약량-반응 곡선에 대입한다. GI50 값은 각각의 세포주에 대한 2 이상의 별개의 실험에서 확인한다.

[1160] 생체내 림프종 이종이식 실험의 경우, 50% 마트리젤 중의 5E6 D0HH2 또는 DLCL2 세포를 SCID 마우스에서 피하 이식하고, 종양 크기가 100 mm³에 도달할 때 본원에 개시된 억제제로 경구 투약을 시작한다.

[1161] 실시예 13

[1162] 마우스에서 콜라겐-유발된 관절염의 억제

[1163] 본원에 개시된 억제제는 마우스에서 콜라겐-유발된 관절염의 억제에 대하여 평가한다. DBA/101aHsd 마우스 수컷에게 보충 결핵균(*M. tuberculosis*) 4 mg/ml를 갖는 프로인트 완전 아주버트 중의 2 mg/ml 타입 II 콜라겐 150 μl로 피내 주사하고, 21일 후 동일한 주사로 부스팅시킨다. 발의 염증이 생긴 후, 동물을 무작위로 추출하고, 본원에 개시된 억제제 또는 비히클을 1일차에 출발하여 1일당 1회 경구 투여한다. 발 염증은 0-5로 등급을 매기고, 실험에서의 각각의 군에 대하여 모든 동물로부터 모든 발의 평균을 구하였다. 이 실험에 사용되는 투약량의 예로는 3.125 mg/kg, 12.5 mg/kg 및 50 mg/kg이 있다. 텍사메타손은 양성 대조군으로서 포함된다.

[1164] 또다른 실험에서, 본원에 개시된 억제제는 (a) 11-일 기간의 매일; (b) 11-일 기간의 1일차, 2일차 및 3일차; 또는 (c) 11-일 기간의 9일차, 10일차 및 11일차에 걸쳐 상기 마우스에게 12.5 mg/kg 또는 50 mg/kg으로 투약한다.

[1165] 실시예 14

[1166] 마우스 모델에서의 루푸스의 억제

[1167] 본원에 개시된 억제제는 루푸스의 마우스 MRL/lpr 모델에서의 질환 진행의 억제에 대하여 평가한다. 발 염증은 0-5로 등급을 매기고, 실험에서의 각각의 군에 대하여 모든 동물로부터 모든 발의 평균을 구하였다. 이 실험에 사용되는 투약량의 예로는 3.125 mg/kg, 12.5 mg/kg 및 50 mg/kg이 있다. MRL/lpr 마우스(작스(Jax) 균주

000485)를 12 주령부터 50 주령까지 1일당 1회 경구 투여하고, 요단백 레벨은 클리니테크 멀티스틱(Clinitech Multistick) 뱃스틱을 사용하여 매주 측정한다.

[1168] 실시예 15

[1169] 약학적 조성물

[1170] 하기 기재된 조성물은 예시용으로 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물을 사용하여 제시되며, 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물은 상기 약학적 조성물에 임의로 사용된다.

[1171] 실시예 15a

[1172] 비경구 조성물

[1173] 주사에 의한 투여에 적절한 비경구 약학적 조성물을 제조하기 위하여, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 수용성 염 100 mg을 DMSO에 용해시킨 후, 10 ml의 0.9% 무균 염수와 혼합한다. 혼합물을 주사에 의한 투여에 적절한 투약 단위 제형으로 투입된다.

[1174] 실시예 15b

[1175] 경구 조성물

[1176] 경구 투여를 위한 약학적 조성물을 제조하기 위하여, 100 mg의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물을 750 mg의 전분과 혼합한다. 혼합물을 경구 투여에 적절한 경구 투약 단위, 예컨대 경질 젤라틴 캡슐로 혼입한다.

[1177] 실시예 15c

[1178] 설하(경질 로젠지) 조성물

[1179] 협측 전달을 위한 약학적 조성물, 예컨대 경질 로젠지를 제조하기 위하여, 100 mg의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물을 420 mg의 분말 혼합 당, 1.6 ml의 라이트 옥수수 시럽, 2.4 ml 증류수 및 0.42 ml 민트 추출물과 혼합한다. 혼합물을 가볍게 혼합하고, 몰드에 부어 협측 투여에 적절한 로젠지를 형성한다.

[1180] 실시예 15d

[1181] 흡입 조성물

[1182] 흡입 전달을 위한 약학적 조성물을 제조하기 위하여, 20 mg의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물을 50 mg의 무수 시트르산 및 100 ml의 0.9% 염화나트륨 용액과 혼합한다. 혼합물을 흡입 투여에 적절한 흡입 전달 단위, 예컨대 분무기에 혼입한다.

[1183] 실시예 15e

[1184] 직장 겔 조성물

[1185] 직장 전달을 위한 약학적 조성물을 제조하기 위하여, 100 mg의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물을 2.5 g의 메틸셀룰로스(1,500 mPa), 100 mg의 메틸파라벤, 5 g의 글리세린 및 100 ml의 정제수와 혼합한다. 그후, 생성된 겔 혼합물을 직장 투여에 적절한 직장 전달 단위, 예컨대 주사기에 혼입한다.

[1186] 실시예 15f

- [1187] 국소 겔 조성물
- [1188] 약학적 국소 겔 조성물을 제조하기 위하여, 100 mg의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물을 1.75 g의 히드록시프로필 셀룰로스, 10 ml의 프로필렌 글리콜, 10 ml의 이소프로필 미리스테이트 및 100 ml의 정제 알콜 USP와 혼합한다. 그후, 생성된 겔 혼합물을 국소 투여에 적절한 용기, 예컨대 튜브에 혼입한다.
- [1189] 실시예 15g
- [1190] 안과용 액제 조성물
- [1191] 약학적 안과용 액제 조성물을 제조하기 위하여, 100 mg의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물을 100 ml의 정제수 중의 0.9 g의 NaCl과 혼합하고, 0.2 미크론 필터를 사용하여 여과한다. 그후, 생성된 등장액을 안과용 투여에 적절한 안과용 전달 단위, 예컨대 점안액 용기에 혼입한다.
- [1192] 실시예 16
- [1193] 본원에 개시된 억제제의 안전성 및 효능을 측정하기 위한 임상 실험
- [1194] 본 임상 실험의 목적은 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 부작용 및 최적의 투약량을 실험하고 그리고 재발성 B-세포 림프종으로 진단된 환자의 치료에서의 그의 효능을 측정하기 위함이다.
- [1195] 실험 설계
- [1196] 각각 6명의 환자 집단에게 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물을 1.25, 2.5, 5.0, 8.3, 12.5, 17.5 mg/kg/d로 MTD가 형성될 때까지 투여한다. MTD에 도달되지 않은 사례에서는, 투약 레벨을 33% 증분으로 17.5 mg/kg/d 초과로 증가시킨다. 환자에게 28 일 동안 매일 치료를 투여한 후, 7 일 휴약기(1회 사이클)를 갖는다. 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물에 의한 Btk 점유("점유")를 위한 테스트는 사이클 1 동안 1일차, 2일차, 8일차, 15일차 및 29일차 그리고, 사이클 3, 5, 7, 9 및 11에서 1일차 및 15일차에 실시한다. ≤ 1 DLT("투약량-제한 독성")가 사이클 1 동안 집단에게서 관찰되는 경우, 그 다음 집단으로 단계적으로 확대를 진행할 것이다. 집단에 등록된 환자 6명중 4명이 DLT를 겪지 않고 사이클 1을 완료할 경우 그 다음 집단에 환자를 등록하며, 나머지 2명의 환자는 평가를 완료한다. ≥ 2 DLT가 사이클 1 동안 관찰될 경우, 상기 투약량 및 그 이상에서의 투약을 중지하고, MTD를 이전의 집단으로서 설정한다. 환자가 MTD에서 투약을 지속하도록 한다. ≥ 2 DLT가 5.0 mg/kg/d 집단에서 나타날 경우, 6명의 환자의 추가의 집단은 3.75 mg/kg/d에서 첨가될 수 있다.
- [1197] MTD의 측정시, 6명의 환자 집단을 등록하여 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물을 휴약기 없이(1 사이클) 35 일 동안 연속으로 MTD에서 또는 "바람직한 점유 투약"으로 투여한다.
- [1198] 실험 모집단
- [1199] WHO 분류에 의한 (소림프구성 림프종/만성 림프구성 백혈병을 비롯한) 재발성 표면 면역글로불린 양성 B 세포 비-호지킨 림프종을 갖는 52명 이하의 환자.
- [1200] 실험 목적
- [1201] 1. 1차 목적은 하기를 포함한다:
- [1202] A. 경구 투여된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA,

화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 약물동력학(PK)을 측정한다.

[1203] B. 종양 반응을 평가한다. 환자를 치료 개시 전 30 일 이내에 (즉, 기준) 질환 평가를 스크리닝한다. 환자에게 명시된 투약 사이클 후 추적 조사 질환 평가를 실시한다. 치료에서의 질환 진행의 증거가 없는 환자는 질환 진행에 대하여 최대 6 개월의 치료 중단을 따르게 한다. 스크리닝에서, 흉부, 복부 및 골반의 전산화 단층촬영법(CT)(반대의 의미로 나타내지 않는다면 조영제 사용) 및 양전자 방출 단층촬영술(PET) 또는 CT/PET 스캔이 필요하다. 기타 방문시, 흉부, 복부 및 골반의 CT(반대의 의미로 나타내지 않는다면 조영제 사용) 스캔을 얻는다. 반응의 완료를 확인하는데는 CT/PET 또는 PET가 필요하다. 골수 생검은 임의 사항이다. 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물을 사용한 치료 이전에 양성 골수를 갖는 것으로 알려진 환자에서는, 치료후 반응 완료를 확인하기 위하여 반복 생검을 실시하여야만 한다. 모든 환자는 작업반(International Working Group)에 기초한 악성 림프종에 대한 개정된 반응 기준, 만성 림프구성 백혈병 14의 진단 및 치료에 대한 안내 또는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증에서의 일정한 반응 기준에 대하여 평가한다.

[1204] C. Btk의 약물 점유, 표적 효소 및 B 세포 기능의 생물학적 마커에 대한 효과를 비롯한 약력학(PD) 변수를 측정한다. 구체적으로, 본 실험은 2종의 PD 분석을 사용하여 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 약물력학(PD)을 조사한다. 제1의 PD 분석은 특수 설계된 형광 프로브를 사용하여 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물에 의한 Btk 활성 부위의 점유를 측정한다. 제2의 PD 분석은 항-IgM/IgG를 사용한 BCR에서의 PBMC 생체외 자극후 흐름 세포측정에 의한 활성화 마커 CD69의 세포 표면 발현을 분석하여 B 세포 활성화의 억제를 측정한다. PD 바이오마커를 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 경구 투약후 4-6 시간에 환자로부터 제거한 혈액 샘플로부터 시험관내 측정하였다. 이들 분석은 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물이 Btk의 최대 점유 및 BCR 신호전달의 최대 억제율 달성하는데 필요한 레벨을 측정한다. 가능할 경우, 환자의 혈액으로부터 분리한 순환중인 종양 세포에 대하여 유사한 실험을 실시한다.

[1205] 2. 2차 목적은 하기를 포함한다:

[1206] A. 아포프토시스 바이오마커 발현 분석에 대한 종양 생검 샘플(가능할 경우)을 분석하기 위함.

[1207] 포함 기준

[1208] 본 실험에 참여하기 위하여서는 환자는 하기의 기준을 충족하여야만 한다:

[1209] · 18세 이하의 여성 및 남성

[1210] · 40 kg 이하의 체중

[1211] · WHO 분류에 의한 소림프구성 림프종/만성 림프구성 백혈병(SLL/CLL)을 비롯한 재발성 표면 면역글로불린 양성 B 세포 비-호지킨 림프종(NHL) 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)을 비롯한 림프형질세포성 림프종

[1212] · 측정 가능한 질환(NHL의 경우, 하나 이상의 차원에서 2 cm 이하의 직경을 갖는 2차원 질환, CLL의 경우 $\geq 5,000$ 백혈병 세포/ mm^3 그리고 WM의 경우 최소 IgM 레벨 $\geq 1,000$ mg/dl 및 림프형질세포성 세포에 의한 골수의 침윤을 갖는 면역글로불린 M 파라단백질의 존재)

[1213] · 림프종에 대하여 1회 이하의 이전 치료를 실패하고, 표준 치료를 이용할 수 없음. 미만성 거대 B 세포 림프종을 갖는 환자는 자가 줄기 세포 이식에 대하여 실패, 거부 또는 자격이 없어야만 함

[1214] · 1 이하의 ECOG 실시 상태

[1215] · 경구 캡슐을 삼키는데 어려움이 없는 능력

- [1216] · 고지에 의한 문서 동의를 할 의향이 있으며 그리고 가능함.
- [1217] 배제 기준
- [1218] 임의의 하기 기준을 충족하는 환자는 본 실험으로부터 배제될 것이다:
- [1219] · CLL 환자를 제외한 4회보다 많은 사전 전신 치료(유지 리톡시마브는 계수하지 않음). 자가 골수 이식을 초래하는 구제 치료/상태조절 섭생은 1회 섭생으로 간주한다.
- [1220] · 사전 동종이형 골수 이식
- [1221] · 실험 약물 투약 1일차전 4 주 이내의 면역요법, 화학요법, 방사선요법 또는 실험 요법
- [1222] · 실험 약물 투약 1일차 전 4 주 이내의 대수술
- [1223] · 림프종에 의한 CNS 병발
- [1224] · 실험 약물 투약 1일차전 4 주 이내의 활발한 기회 감염 또는 기회 감염에 대한 치료
- [1225] · 실험 요건의 준수를 제한하는 계속 진행중이거나 또는 활발한 감염, 대증 율혈성 심부전(뉴욕 심장 학회(New York Heart Association) 분류 III 또는 IV 심부전), 불안정 협심증, 심부정맥 및 정신 질환을 비롯한(이에 한정되지 않음) 조절되지 않는 질환
- [1226] · 과거 6개월 이내의 심근 경색증, 급성 관동맥 증후군(불안정 협심증 포함), 관동맥 혈관성형술 및/또는 스텐트의 이력
- [1227] · 공지의 HIV 감염
- [1228] · 간염 B sAg 또는 간염 C 양성
- [1229] · 조사자의 견해에서 환자의 안전을 위태롭게 하거나 또는 실험 물질의 안전성의 평가를 방해하는 기타 의학적 또는 정신 질환 또는 기관 기능부전
- [1230] · 임신 또는 수유중인 여성(가임기의 여성 환자는 약물 투약 1일차의 14 일 이내에 음성 혈청 임신 테스트를 하여야만 하거나 또는 양성일 경우 초음파에 의하여 임신은 배제한다).
- [1231] · 피부의 기저 세포 또는 편평 세포 암종, 자궁경부 상피내암 또는 기타 상피내 암종을 제외한 <2 년전 과거 암의 이력
- [1232] 실시예 17
- [1233] 만성 림프구성 백혈병에서의 본원에 개시된 억제제의 안전성 및 내성 실험
- [1234] 목적: 본 실험의 목적은 B-세포 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종/미만성 고분화 림프구성 림프종을 갖는 환자에서의 경구 투여된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 안전성 및 최적의 투약량을 설정하기 위함이다.
- [1235] 1차 결과 측정: 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 안전성 및 내성(유해 사례의 빈도, 경중도 및 관련성).
- [1236] 2차 결과 측정: 약물동력학/약리학 평가. CLL 및 SLL(B 세포 림프종)에 대한 최근의 안내지침 및 반응 기간에 의하여 정의되는 바와 같은 종양 반응-전체적 반응을.
- [1237] 자격: 18세 이상; 남성 및 여성 모두 참여 가능
- [1238] 포함 기준:
- [1239] 1. 미처치 군 단독: NCI에 대한 치료 또는 작업반 안내 지침 11-14를 요구하는 CLL/SLL의 진단을 확인한 65세 이상의 남성 및 여성.
- [1240] 2. 재발성/난치성 군 단독: 치료에 대하여 반응이 없는 재발성/난치성 CLL/SLL의 진단을 확인한 18세 이상의 남성 및 여성(즉, CLL/SLL에 대한 2회 이하의 사전 치료 및 CLL을 갖는 개체에 대한 푸린 유사체(예, 플루다라

빈)를 가져야 하는 1회 이상의 섭생을 실패함).

- [1241] 3. 40 kg 이상의 체중.
- [1242] 4. 2 이하의 ECOG 실시 상태.
- [1243] 5. 성적으로 왕성하며 그리고 가임인 경우 실험 중에 그리고 실험 약물의 최종 투약후 30 일 동안 피임할 것을 동의함.
- [1244] 6. 캡슐을 삼키는데 어려움이 없는 것을 비롯한 본 실험 프로토콜에서의 모든 필수 평가 및 절차에 참여할 의향이 있으며 그리고 참여 가능함.
- [1245] 7. 실험의 목적 및 위험을 이해할 수 있으며 그리고, (국가 및 지역 개체 개인정보 규정에 따른) 보호된 건강 정보 사용의 서명 및 날짜가 기입된 고지된 동의서 및 승인을 제공할 수 있는 능력.
- [1246] 배제 기준:
- [1247] 1. 조사자의 견해에서 개체의 안전을 위태롭게 하고, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물 PO 흡수 또는 대사를 방해하거나 또는 실험 결과가 지나치게 위험할 수 있는 생명을 위협하는 질환, 의학적 병태 또는 기관계 기능부전.
- [1248] 2. 실험 약물의 최초 투약 4주 이내에 임의의 면역요법, 화학요법, 방사선요법 또는 실험 요법(질환 관련 증상을 위한 코르티코스테로이드는 허용되지만, 실험 약물 투여 전 1주 휴약기를 필요로 함).
- [1249] 3. 림프종에 의한 중추신경계(CNS) 병발.
- [1250] 4. 실험 약물의 최초 투약 전 4주 이내의 대수술
- [1251] 5. 질환과 관련되지 않을 경우 정상 상한치(ULN)의 >1.5배의 크레아틴; >1.5배의 ULN의 총 빌리루빈(길버트 질환으로 인한 것이 아닐 경우); 그리고 >2.5배의 ULN의 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT).
- [1252] 6. QT 간격 연장 또는 염전성 심실빈맥을 야기하는 것으로 알려진 약물의 동시 사용.
- [1253] 7. 좌측각 차단, 제2도 방실 블록 타입 II, 제3도 방실 블록 차단, 서맥 및 QTc >470 msec를 비롯한 상당한 스크리닝 심전도(ECG) 이상.
- [1254] 8. 수유중 또는 임신중.
- [1255] 실시예 18
- [1256] 재발성/난치성 외투 세포 림프종(MCL)을 갖는 개체에서의 본원에 개시된 억제제의 안전성 및 효능
- [1257] 본 실험의 1차 목적은 외투 세포 림프종(MCL)을 갖는 재발성/난치성 개체에서의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 효능을 평가하고자 하는 것이다. 2차 목적은 이러한 모집단에서 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 고정된 매일 투약 섭생의 안정성을 평가하고자 하는 것이다.
- [1258] 1차 결과 측정: 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물에 대한 반응을 갖는 참가자의 수를 측정함.
- [1259] 2차 결과 측정: 안전성 및 내성의 측정으로서 유해 사례를 갖는 참가자의 수를 측정함. 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물에 대하여 신체가 어떻게 반응하는지를 결정하는 것을 돕기 위하여 약물동력학을 측정함. 환자는 (삶의 질과 관련된 건강의 측정시 결과를 보고한 참가자의 수를 측정하기 위하여) 결과를 보고한다.
- [1260] 자격: 18세 이상; 남성 및 여성 모두 참여 가능

[1261] 포함 기준: 18세 이상의 남성 및 여성. 2 이하의 ECOG 실시 상태. 사이클린 D1 또는 t(11;14)의 과발현 및, 최장 직경이 ≥ 2 cm인 단면 영상화에 대한 측정 가능하며 그리고 수직 2차원에서 측정 가능한 질환의 기록을 갖는 병리학적으로 확인된 MCL. 보고된 가장 최근의 치료 섭생과의 적어도 부분 반응(PR)의 달성 실패 또는 가장 최근의 치료 섭생후 보고된 질환 진행. MCL에 대한 1회 이상, 5회 이하의 사전 치료 섭생(주: 단일 약물로서 또는 병용 치료 섭생의 일부로서 보르테조미브를 사용한 사전 치료의 2회 이하의 싸이클을 처치한 개체는 보르테조미브에 노출된 것으로 간주할 것이다). 캡슐을 삼키는데 어려움이 없는 것을 비롯한 본 실험 프로토콜에서의 모든 요구되는 평가 및 절차에 참여할 의향이 있으며 그리고 참여 가능함. 실험의 목적 및 위험을 이해하고 그리고, (국가 및 지역 개체 개인정보 규정에 따른) 보호된 건강 정보 사용의 서명 및 날씨가 기입된 고지된 동의서 및 승인을 제공할 수 있는 능력.

[1262] 주요 배제 기준: 실험 약물의 1차 투약의 3주 이내의 사전 화학요법, 6주 이내의 니트로소우레아, 4주 이내의 치료적 항암 항체, 10주 이내의 방사선- 또는 독소-면역접합, 3주 이내의 방사선 요법, 2주 이내의 대수술. 조사자의 견해에서 개체의 안전을 위태롭게 하고, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VIA, 화학식 VIB, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII 또는 화학식 XIV의 화합물의 흡수 또는 대사를 방해하거나 또는 실험 결과가 지나치게 위험할 수 있는 임의의 생명을 위협하는 질환, 의학적 병태 또는 기관계 기능부전. 스크리닝 6개월 이내의 임상적으로 중요한 심혈관 질환, 예컨대 조절되지 않는 또는 대증 부정맥, 울혈성 심부전 또는 심근 경색증 또는 뉴욕 심장 학회 분류에 의하여 정의되는 바와 같은 임의의 클래스 3 또는 4 심장 질환. 흡수장애 증후군, 위 기능에 상당한 영향을 미치는 질환 또는, 위장 또는 소장의 절제 또는 궤양 결장염, 증상관련 염증성 장 질환 또는 부분 또는 완전 장 폐쇄. 임의의 하기 실험적 이상: 1. 보고된 골수 병발이 없을 경우 절대 호중구 수(ANC) <750 세포/ mm^3 ($0.75 \times 10^9/\text{L}$). 2. 보고된 골수 병발이 없을 경우 수혈 보조와 별도로 혈소판 수 $<50,000$ 세포/ mm^3 ($50 \times 10^9/\text{L}$). 3. 혈청 아스파르테이트 트랜스아미나제(AST/SGOT) 또는 알라닌 트랜스아미나제(ALT/SGPT) 정상 상한치(ULN)의 ≥ 3.0 배. 4. ULN의 >2.0 배의 크레아틴.