



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0075120
(43) 공개일자 2019년06월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/18 (2006.01) *A61K 31/436* (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01) *C07D 498/08* (2006.01)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 4002 바젤

(52) CPC특허분류
C07D 498/18 (2013.01)
A61K 31/436 (2013.01)

(72) 발명자

딩, 지안

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 잉크.

(21) 출원번호 10-2019-7016038

라라우피, 마리-헬렌

(22) 출원일자(국제) 2017년11월08일

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 잉크.

(85) 번역문제출일자 2019년06월04일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2017/056991

(73) (뒷면에 계속)

(87) 국제공개번호 WO 2018/087677

(74) 대리인

국제공개일자 2018년05월17일

양영준, 이상영

(30) 우선권주장

62/420,535 2016년11월10일 미국(US)

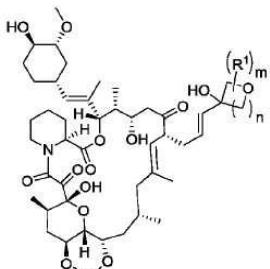
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 BMP 강화제

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I:

[화학식 I]



의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공한다. 화학식 I의 화합물의 제조 방법 및 이의 사용 방법도 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/453 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 27/00 (2018.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

A61P 7/00 (2018.01)

C07D 498/08 (2013.01)

(72) 발명자

로스만, 데보라

미국 07090 뉴저지주 웨스트필드 불러바드 1738

새비지, 닉

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애

비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리

서치, 인크.

왕, 사오원

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애

비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리

서치, 인크.

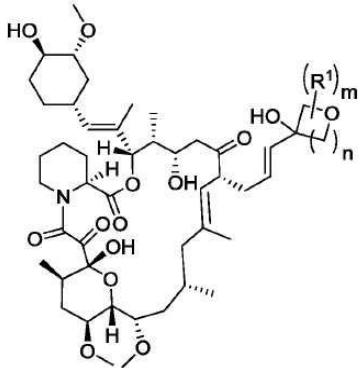
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염:

[화학식 I]



(여기서, 각각의 R¹은 할로, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕실, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알카닐, 해테로C₁₋₁₀ 알킬, 및 C₁₋₆ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

m은 0, 1, 2, 3, 또는 4임).

청구항 2

제1항에 있어서, n은 1, 2 또는 3인 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, n은 1인 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 할로 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 5

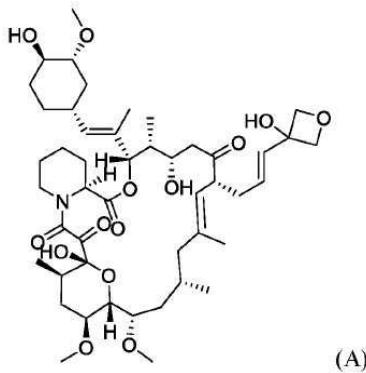
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0 또는 1인 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0인 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염.

청구항 7

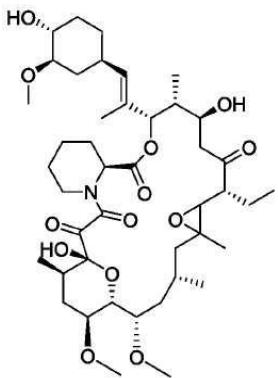
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (A)인 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염:



청구항 8

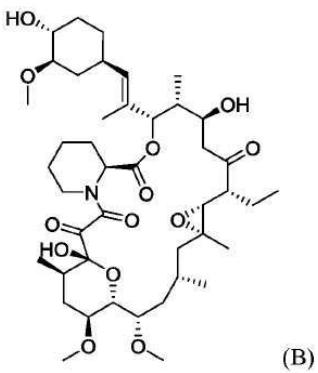
하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염:

[화학식 II]



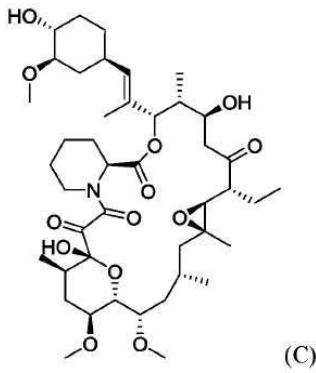
청구항 9

제8항에 있어서, 화합물 (B)인 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염:



청구항 10

제8항에 있어서, 화합물 (C)인 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염:

**청구항 11**

치료적 유효량의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 12

치료적 유효량의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 제약 조합물.

청구항 13

필요로 하는 대상체에서 골형성 단백질(BMP) 신호전달을 강화하는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 제11항의 제약 조성물, 또는 제12항의 제약 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 14

필요로 하는 대상체에서 유전성 출혈성 모세혈관 확장증(HHT)을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 제11항의 제약 조성물, 또는 제12항의 제약 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 15

필요로 하는 대상체에서 신질환을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 제11항의 제약 조성물, 또는 제12항의 제약 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 신질환은 당뇨성 신장병증; AKI(급성 신손상); 및 단백뇨 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 17

필요로 하는 대상체에서 결합성 BMP 신호전달과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 제11항의 제약 조성물, 또는 제12항의 제약 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 PAH(폐동맥 고혈압); HHT(유전성 출혈성 모세혈관 확장증); 철분 과잉 빈혈; 골절 치유; 황반 변성; 녹내장; 건성안; 대장염; IBD(염증성 장질환); 연소성 용종증 증후군; 및 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 황반 변성은 AMD(연령-관련 황반 변성)인 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 섬유증은 폐, 간 및 신장 섬유증으로부터 선택되는 방법.

청구항 21

약제로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 제11항의 제약 조성물, 또는 제12항의 제약 조합물.

청구항 22

유전성 출혈성 모세혈관 확장증(HHT)의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 제11항의 제약 조성물, 또는 제12항의 제약 조합물.

청구항 23

신질환의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 제11항의 제약 조성물, 또는 제12항의 제약 조합물.

청구항 24

신질환은 당뇨성 신장병증; AKI(급성 신손상); 및 단백뇨 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제23항의 용도를 위한 화합물.

청구항 25

필요로 하는 대상체에서 결합성 BMP 신호전달과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 제11항의 제약 조성물, 또는 제12항의 제약 조합물.

청구항 26

상기 질환 또는 장애는 PAH(폐동맥 고혈압); HHT(유전성 출혈성 모세혈관 확장증); 철분 과잉 빈혈; 골절 치유; 황반 변성; 녹내장; 건성안; 대장염; IBD(염증성 장질환); 연소성 용종증 증후군; 및 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제25항의 용도를 위한 화합물.

청구항 27

황반 변성은 AMD(연령-관련 황반 변성)인, 제26항의 용도를 위한 화합물.

청구항 28

섬유증은 폐, 간 및 신장 섬유증으로부터 선택되는, 제26항의 용도를 위한 화합물.

청구항 29

유전성 출혈성 모세혈관 확장증(HHT)의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 제11항의 제약 조성물, 또는 제12항의 제약 조합물의 용도.

청구항 30

신질환의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 제11항의 제약 조성물, 또는 제12항의 제약 조합물의 용도.

청구항 31

제30항에 있어서, 신질환은 당뇨성 신장병증; AKI(급성 신손상); 및 단백뇨 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 32

필요로 하는 대상체에서의 결함성 BMP 신호전달과 연관된 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 제11항의 제약 조성물, 또는 제12항의 제약 조합물의 용도.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 PAH(폐동맥 고혈압); HHT(유전성 출혈성 모세혈관 확장증); 철분 과잉 빈혈; 골절 치유; 황반 변성; 녹내장; 건성안; 대장염; IBD(염증성 장질환); 연소성 용종증 증후군; 및 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 34

황반 변성은 AMD(연령-관련 황반 변성)인, 제33항의 용도를 위한 화합물.

청구항 35

섬유증은 폐, 간 및 신장 섬유증으로부터 선택되는, 제33항의 용도를 위한 화합물.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

[0001] 우선권의 주장

본 출원은 2016년 11월 10일자로 출원된 U.S.S.N. 62/420,535의 우선권을 주장하는데, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 발명의 배경

골형성 단백질(BMP) 신호전달은 배아 발생 동안의 몇몇 과정 및 성체 조직 항상성에 관여되었다. BMP는 세포 운명, 배아 패턴화, 골형성, 연골형성, 철 항상성을 결정하기 위한 중요한 신호를 제공하며, 내피 세포의 증식, 이동 및 관 형성의 조절자이다. 인간 및 마우스에서의 유전자 연구는 BMP 신호전달의 변화가 다양한 질환을 초래함을 보여 준다. BMP의 제II형 및 제I형 수용체의 돌연변이는 폐동맥 고혈압(PAH)(문헌[Long *et al.* *Nature Medicine* 21:777-784, 2015]), 및 유전성 출혈성 모세혈관 확장증(HHT)(문헌[Tillet *et al.* *Front. Genet.* 8(5): 456, 2015]; 문헌[Wang *et al.* *Genes & Diseases* 1:87-105, 2014])(각각 오슬러-웨버-랑뒤병(Osler-Weber-Rendu disease) 및 오슬러-웨버-랑뒤 증후군으로도 공지됨)과 관련되었다. BMP 신호전달의 결함은 또한 신손상, 단백뇨 질환, 및 철분 과잉 빈혈에 관여한다(문헌[Sampath *et al.* (2017) Bone Morphogenetic Protein-7 and Its Role in Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Failure]; 문헌[Vukicevic S., Sampath K. (eds) Bone Morphogenetic Proteins: Systems Biology Regulators; Progress in Inflammation Research. Springer, Cham]; 문헌[Steinbicker *et al.* *Blood* 118(15): 4224-4230]).

또한, HHT는 전 세계적으로 1:5000/8000명의 사람에게 발생하는 상염색체 우성 유전 혈관 이형성증이다. 특별한 특징은 고형 장기에서의 동정맥 기형(AVM) 및 점막 표면의 모세혈관 확장(소혈관 확장)으로 인한 만성 위장관 출혈 및/또는 재발성 비출혈(코피)을 포함한다. 더 많은 AVM이 폐(발생된 개체의 40~60%), 간(40~70%), 뇌(10%) 및 쥐(1%)에서 발생한다. HHT의 관리는 주로 증상을 제어하기 위한 절차상의 것이었다. 지금까지 HHT 환자에서 확인된 모든 돌연변이는 BMP 경로에 영향을 주며, 이는 엔도글린(Endoglin)(ENG)(HHT1, 대략 45%), Acvr11(ALK1)(HHT2, 대략 42%), 및 SMAD4(연소성 용종증 및 HHT, 대략 1~2%)를 포함한다. 이러한 돌연변이는 기능성 단백질의 하플로 부전(haploinsufficiency)으로 이어지는데, 이는 취약한 혈관, 모세혈관 파성장 및 많은 AVM으로 나타나는 HHT의 병태생리를 야기한다. BMP 신호전달의 강화는 새로운 병변의 형성을 예방하고 기존의 모세혈관 확장의 퇴화를 지원하도록, HHT 환자의 혈관 세포에서의 경로 신호전달을 정상화한다.

[0006] BMP-7은 모든 정상 신장 실질 부분에서 발현된다(근위 세관의 상피에서 최고임). 이것은 신장을 급성 및 만성

손상, 염증 및 섬유증으로부터 보호한다. 당뇨성 신장병증은 만성 신장 질환의 주된 원인이다. 30명의 당뇨성 신장병증 환자(당뇨성 신장병증의 초기 병기에서 BMP-7의 발현 증가, 그 후 진행된 병기에서는 감소를 나타냄)로부터의 임상 데이터는 신장의 구조 및 기능의 보호에서의 BMP-7의 역할을 두드러지게 한다(문헌[Ivanac-Jankovic et al. *Acta Clin Croat.* 54(2):164-8, 2015]).

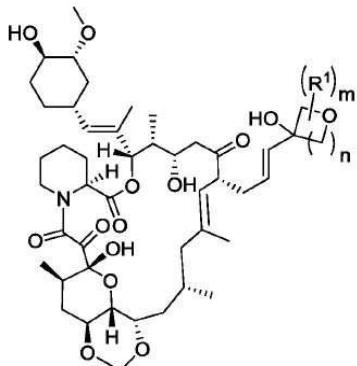
[0007] FK506은, BMP 제I형 수용체로부터 FKBP12를 대체함으로써 상기 수용체의 인산화 부위를 차단해제하기 때문에, 효력 있는 BMP 강화제이다(문헌[Spiekerkoetter et al. *J. Clin. Invest.* 123(8):3600-3613, 2013]). 게다가, FK506은 면역억제성 23월 마크로라이드계 락톤 천연 생성물이며, 고형 장기 이식에서 임상적으로 사용되어 왔다. FK506은 독특한, 소분자-매개된 단백질-단백질 상호작용에 의해 칼시뉴린 활성을 저해한다. 포유류에서 FK506은 FKBP12에 결합하며, 이러한 이원 복합체는 칼시뉴린에 결합하여 pNFAT의 탈인산화를 차단하여 면역억제를 초래한다. (문헌[Nambu et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 27: 2465-2471, 2017]). 그러나, 약리학적으로, FK506에 의한 칼시뉴린 저해는 BMP 신호전달의 강화에 요구되지 않는다. (문헌[Dumont et al. *J. Exp. Med.* 176:751-760, 1992]). FK506 및 FK506 유사체의 신독성을 포함하는 임상 독성의 대다수는 칼시뉴린 저해와 연관된다. 따라서, 칼시뉴린-감량 FK506 유사체는 향상된 치료 지수를 가질 것이다. 이와 같이, 신질환, HHT 및 BMP 신호전달 결함과 관련된 기타 장애를 위한, BMP 신호전달을 강화하지만 칼시뉴린-감량성인 새로운 치료제 및 치료법에 대한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 특히, 칼시뉴린-감량 BMP 강화제인 화합물, 이의 제약상 허용가능한 염, 이들의 제약 조성물 및 이들의 제약 조합물을 제공한다. 추가로 본 발명은 BMP 신호전달 결함과 관련된 질환 또는 장애의 치료, 예방, 또는 개선 방법을 제공하며, 본 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 칼시뉴린-감량 BMP 강화제를 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 질환 또는 장애는 신장 장애이다. 일 실시 형태에서, 신장 장애는 당뇨성 신장병증; AKI(급성 신손상); 및 단백뇨 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 상기 질환 또는 장애는 PAH(폐동맥 고혈압); HHT(유전성 출혈성 모세혈관 확장증); 철분 과잉 빈혈; 골절 치유; 황반 변성(예를 들어, AMD(연령-관련 황반 변성)); 녹내장; 대장염; IBD(염증성 장질환); 연소성 용종증 증후군; 및 섬유증(예를 들어, 폐, 간 및 신장)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0009] 일 양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염이 본원에서 제공된다:

[화학식 I]



[0011]

[0012] 여기서, 각각의 R¹은 할로, 시아노, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알콕실, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 헤테로C₁₋₁₀ 알킬, 및 C₁₋₆ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0013]

n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

[0014]

m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0015]

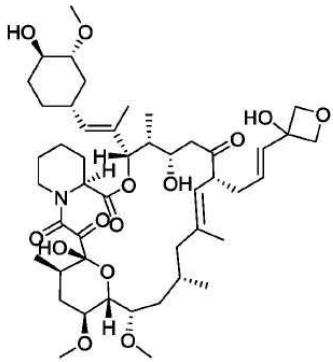
일 실시 형태에서, n은 1, 2 또는 3이다. 일 실시 형태에서, n은 1 또는 2이다. 일 실시 형태에서, n은 1이다.

[0016]

일 실시 형태에서, R¹은 할로 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일 실시 형태에서, R¹은 독립적으로 C₁₋₆ 알킬이다. 일 실시 형태에서, R¹은 독립적으로 헤�테로C₁₋₁₀ 알킬이다.

[0017] 일 실시 형태에서, m 은 0 또는 1이다. 일 실시 형태에서, m 은 0이다. 일 실시 형태에서, n 은 1이며, m 은 0이다.

[0018] 일 실시 형태에서, 화합물은 하기 화합물 (A):



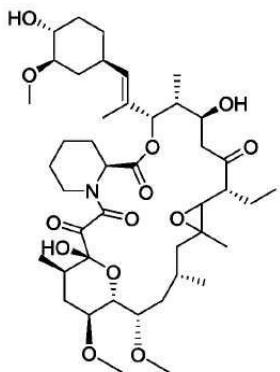
(A) 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다.

[0019]

또 다른 양태에서, 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염이 본원에서 제공된다:

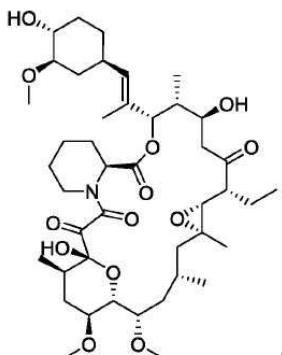
[0021]

[화학식 II]



[0022]

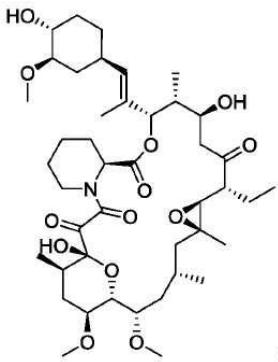
일 실시 형태에서, 화합물은 하기 화합물 (B):



(B) 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다.

[0024]

일 실시 형태에서, 화합물은 하기 화합물 (C):



(C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다.

- [0026] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 치료적 유효량, 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0027] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 치료적 유효량, 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 제약 조합물을 제공한다.
- [0028] 또 다른 양태에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 골형성 단백질(BMP) 신호전달을 강화시키는 방법을 제공하며, 본 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염; 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물; 또는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 제약 조합물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0029] 또 다른 양태에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 유전성 출혈성 모세혈관 확장증(HHT)을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 대상체에게 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 치료적 유효량 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체; 또는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 제약 조합물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0030] 또 다른 양태에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 신질환을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 대상체에게 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 치료적 유효량 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체; 또는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 제약 조합물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0031] 또 다른 양태에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 결합성 BMP 신호전달과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 대상체에게 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 치료적 유효량 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체; 또는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 제약 조합물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0032] 일 실시 형태에서, 신질환은 당뇨성 신장병증; AKI(급성 신손상); 및 단백뇨 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0033] 또 다른 양태에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 결합성 BMP 신호전달과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 대상체에게 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 치료적 유효량 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체; 또는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 제약 조합물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0034] 일 실시 형태에서, 상기 질환 또는 장애는 PAH(폐동맥 고혈압); HHT(유전성 출혈성 모세혈관 확장증); 철분 과잉 빈혈; 골절 치유; 황반 변성(예를 들어, AMD(연령-관련 황반 변성)); 녹내장; 건성안; 대장염; IBD(염증성 장질환); 연소성 용종증 증후군; 및 섬유증(예를 들어, 폐, 간 및 신장)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0035] 또 다른 양태에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체; 또는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 제약 조합물을 제공한다.
- [0036] 또 다른 양태에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 유전성 출혈성 모세혈관 확장증(HHT)의 치료에 사용하기

위한, 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체; 또는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 제약 조합물을 제공한다.

[0037] 또 다른 양태에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 신질환의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체; 또는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 제약 조합물을 제공한다.

[0038] 일 실시 형태에서, 신질환은 당뇨성 신장병증; AKI(급성 신손상); 및 단백뇨 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0039] 또 다른 양태에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 결합성 BMP 신호전달과 연관된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체; 또는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 제약 조합물을 제공한다.

[0040] 일 실시 형태에서, 상기 질환 또는 장애는 PAH(폐동맥 고혈압); HHT(유전성 출혈성 모세혈관 확장증); 철분 과잉 빈혈; 골절 치유; 황반 변성(예를 들어, AMD(연령-관련 황반 변성)); 녹내장; 건성안; 대장염; IBD(염증성 장질환); 연소성 용종증 증후군; 및 섬유증(예를 들어, 폐, 간 및 신장)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0041] 또 다른 양태에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 유전성 출혈성 모세혈관 확장증(HHT)을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체; 또는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 제약 조합물의 용도를 제공한다.

[0042] 또 다른 양태에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 신질환을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체; 또는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 제약 조합물의 용도를 제공한다.

[0043] 일 실시 형태에서, 신질환은 당뇨성 신장병증; AKI(급성 신손상); 및 단백뇨 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0044] 또 다른 양태에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서 결합성 BMP 신호전달과 연관된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체; 또는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 제약 조합물의 용도를 제공한다.

[0045] 일 실시 형태에서, 상기 질환 또는 장애는 PAH(폐동맥 고혈압); HHT(유전성 출혈성 모세혈관 확장증); 철분 과잉 빈혈; 골절 치유; 황반 변성(예를 들어, AMD(연령-관련 황반 변성)); 녹내장; 건성안; 대장염; IBD(염증성 장질환); 연소성 용종증 증후군; 및 섬유증(예를 들어, 폐, 간 및 신장)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0046] 본 발명의 하나 이상의 실시 형태의 상세 사항은 본원에 개시되어 있다. 본 발명의 다른 특징, 목적, 및 장점은 [발명을 실시하기 위한 구체적인 내용], 실시예 및 [청구범위]로부터 명백할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 정의

[0048] 특정한 작용기 및 화학 용어의 정의가 하기에 더 상세하게 기술되어 있다. 화학 원소는 문헌[*Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed.]의 커버 내부의 CAS 버전의 원소 주기율표에 따라 확인되며, 특정 작용기는 일반적으로 그 안에 기술된 바와 같이 정의된다. 부가적으로, 유기 화학의 일반 원리와, 특정한 작용성 모이어티 및 반응성은 문헌[Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999]; 문헌[Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New

York, 2001]; 문헌[Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989]; 및 문헌[Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기술되어 있다.

[0049] 달리 진술되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 그 구조의 모든 이성질체(예를 들어, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 기하 이성질체(또는 형태(conformational) 이성질체)) 형태; 예를 들어, 각각의 비대칭 중심에 있어서 R 및 S 배열, Z 및 E 이중 결합 이성질체, 및 Z 및 E 형태 이성질체를 포함하고자 한다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학 이성질체와, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 기하 이성질체(또는 형태 이성질체) 혼합물이 본 발명의 범주 내에 있다. 달리 진술되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이 성질체 형태가 본 발명의 범주 내에 있다. 부가적으로, 달리 진술되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원자가 존재한다는 점만이 다른 화합물들을 포함하고자 한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ¹³C- 또는 ¹⁴C-풍부 탄소에 의한 탄소의 대체를 포함하는 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범주 내에 있다. 이러한 화합물은 예를 들어 분석 도구로서, 생물학적 분석에서의 프로브로서, 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다.

[0050] 일부 실시 형태에서, 특정한 거울상 이성질체가 바람직한 경우, 이것은 상응하는 거울상 이성질체가 실질적으로 없이 제공될 수 있으며, "광학적으로 풍부한" 것으로도 지칭될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 광학적으로-풍부한"은 화합물이 유의하게 더 큰 비율의 하나의 거울상 이성질체로 구성되어 있음을 의미한다. 특정 실시 형태에서, 화합물은 적어도 약 90 중량%의 바람직한 거울상 이성질체로 구성된다. 다른 실시 형태에서, 화합물은 적어도 약 95 중량%, 98 중량%, 또는 99 중량%의 바람직한 거울상 이성질체로 구성된다. 바람직한 거울상 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함하는, 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 라세미 혼합물로부터 단리되거나 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)]; 문헌 [Wilen, et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)]; 문헌[Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다.

[0051] "알킬"이라는 용어는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소 기의 라디칼("C₁₋₁₀ 알킬")을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₉ 알킬"). 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₈ 알킬"). 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 1 내지 7 개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₇ 알킬"). 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₆ 알킬"). 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₅ 알킬"). 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₄ 알킬"). 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₃ 알킬"). 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₂ 알킬"). 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 1개의 탄소 원자를 갖는다("C₁ 알킬"). 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 2 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₆ 알킬"). C₁₋₆ 알킬 기의 예는 메틸(C₁), 에틸(C₂), 프로필(C₃)(예를 들어, n-프로필, 이소프로필), 부틸(C₄)(예를 들어, n-부틸, tert-부틸, sec-부틸, 이소-부틸), 펜틸(C₅)(예를 들어, n-펜틸, 3-펜타닐, 아밀, 네오펜틸, 3-메틸-2-부타닐, 3차 아밀), 및 헥실(C₆)(예를 들어, n-헥실)을 포함한다. 알킬 기의 추가의 예는 n-헵틸(C₇), n-옥틸(C₈) 등을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, 알킬 기의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환 알킬"), 하나 이상의 치환체(예를 들어, 할로겐, 예컨대 F)로 치환된다("치환 알킬"). 특정 실시 형태에서, 알킬 기는 비치환 C₁₋₁₀ 알킬(예컨대 비치환 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어, CH₃(Me), 비치환 에틸(Et), 비치환 프로필(Pr, 예를 들어, 비치환 n-프로필(n-Pr), 비치환 이소프로필(i-Pr)), 비치환 부틸(Bu, 예를 들어, 비치환 n-부틸(n-Bu), 비치환 tert-부틸(tert-Bu 또는 t-Bu), 비치환 sec-부틸(sec-Bu), 비치환 이소부틸(i-Bu))이다. 특정 실시 형태에서, 알킬 기는 치환 C₁₋₁₀ 알킬(예컨대 치환 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어, CF₃)이다.

[0052] "할로알킬"이라는 용어는 수소 원자 중 하나 이상이 독립적으로 할로겐, 예를 들어, 플루오로, 브로모, 클로로, 또는 요오도로 대체된 치환 알킬 기를 지칭하며, 모든 수소가 할로로 대체된 알킬 모이어티(예를 들어, 퍼플루

오로알킬)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₈ 할로알킬"). 일부 실시 형태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₆ 할로알킬"). 일부 실시 형태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₄ 할로알킬"). 일부 실시 형태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₃ 할로알킬"). 일부 실시 형태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다("C₁₋₂ 할로알킬"). 할로알킬 기의 예는 -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFCI₂, -CF₂Cl 등을 포함한다.

[0053] "알킬아미노" 및 "디알킬아미노"라는 용어는 각각 -NH(알킬) 및 -NH(알킬)₂ 라디칼을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 알킬아미노는 -NH(C_{1-C₄} 알킬)이다. 일부 실시 형태에서, 알킬아미노는 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, n-부틸아미노, 이소-부틸아미노, sec-부틸아미노 또는 tert-부틸아미노이다. 일부 실시 형태에서, 디알킬아미노는 -NH(C_{1-C₆} 알킬)₂이다. 일부 실시 형태에서, 디알킬아미노는 디메틸아미노, 메틸에틸아미노, 디에틸아미노, 메틸프로필아미노, 메틸이소프로필아미노, 메틸부틸아미노, 메틸이소부틸아미노 또는 메틸tert부틸아미노이다.

[0054] "알콕시" 또는 "알콕실"이라는 용어는 -O-알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, n-프로록시, 이소프로록시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥속시, 및 1,2-디메틸부톡시이다. 일부 실시 형태에서, 알콕시 기는 저급 알콕시, 즉, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알콕시이다. 일부 실시 형태에서, 알콕시 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다.

[0055] "히드록시알킬" 또는 "히드록실알킬"은 하나 이상의 히드록실 기로 치환된 알킬 구조를 포함할 수 있다.

[0056] "헤테로알킬"이라는 용어는, 모 사슬의 하나 이상의 말단 위치(들)에 위치하고/하거나 내부에(즉, 모 사슬의 인접 탄소 원자들 사이에 삽입된) 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자)를 추가로 포함하는 알킬 기를 지칭한다. 특정 실시 형태에서, 헤테로알킬 기는 모 사슬 내에 1개 이상의 헤테로원자 및 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 포화 기("헤테로C₁₋₁₀ 알킬")를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 헤테로알킬 기는 모 사슬 내에 1개 이상의 헤테로원자 및 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 포화 기("헤테로C₁₋₉ 알킬")이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로알킬 기는 모 사슬 내에 1개 이상의 헤테로원자 및 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 포화 기("헤테로C₁₋₈ 알킬")이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로알킬 기는 모 사슬 내에 1개 이상의 헤테로원자 및 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 포화 기("헤테로C₁₋₇ 알킬")이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로알킬 기는 모 사슬 내에 1개 이상의 헤테로원자 및 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화 기("헤테로C₁₋₆ 알킬")이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로알킬 기는 모 사슬 내에 1 또는 2개의 헤테로원자 및 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 포화 기("헤테로C₁₋₅ 알킬")이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로알킬 기는 모 사슬 내에 1 또는 2개의 헤테로원자 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 포화 기("헤테로C₁₋₄ 알킬")이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로알킬 기는 모 사슬 내에 1개의 헤테로원자 및 1개의 탄소 원자를 갖는 포화 기("헤테로C₁ 알킬")이다. 일부 실시 형태에서, 헤테로알킬 기는 모 사슬 내에 1 또는 2개의 헤테로원자 및 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 포화 기("헤테로C₂₋₆ 알킬")이다. 달리 특정되지 않는 한, 헤테로알킬 기의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환 헤테로알킬"), 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환 헤테로알킬"). 특정 실시 형태에서, 헤테로알킬 기는 비치환 헤테로C₁₋₁₀ 알킬이다. 특정 실시 형태에서, 헤테로알킬 기는 치환 헤테로C₁₋₁₀ 알킬이다.

[0057] "알케닐"이라는 용어는 2 내지 10개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 이중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 알케닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₉ 알케닐"). 일부 실시 형태에서, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₈ 알케닐"). 일부 실시 형태에서, 알케닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₇ 알케닐"). 일부 실시 형태에서, 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₆ 알케닐"). 일부 실시 형태에서,

알케닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₅ 알케닐"). 일부 실시 형태에서, 알케닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₄ 알케닐"). 일부 실시 형태에서, 알케닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₃ 알케닐"). 일부 실시 형태에서, 알케닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C₂ 알케닐"). 상기 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부의 것(예컨대 2-부테닐에서) 또는 말단의 것(예컨대 1-부테닐에서)일 수 있다. C₂₋₄ 알케닐 기의 예는 에테닐(C₂), 1-프로페닐(C₃), 2-프로페닐(C₃), 1-부테닐(C₄), 2-부테닐(C₄), 부타디에닐(C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐 기의 예는 전술한 C₂₋₄ 알케닐 기와, 펜테닐(C₅), 펜타디에닐(C₅), 헥세닐(C₆) 등을 포함한다. 알케닐의 추가의 예는 헵테닐(C₇), 옥테닐(C₈), 옥타트리에닐(C₈) 등을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, 알케닐 기의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환 알케닐"), 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환 알케닐"). 특정 실시 형태에서, 알케닐 기는 비치환 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 특정 실시 형태에서, 알케닐 기는 치환 C₂₋₁₀

알케닐이다. 알케닐 기에서, 입체화학이 특정되지 않은 C=C 이중 결합(예를 들어, -CH=CHCH₃ 또는 )은 (E)- 또는 (Z)-이중 결합일 수 있다.

[0058]

"알키닐"이라는 용어는 2 내지 10개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 삼중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼("C₂₋₁₀ 알키닐")을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 알키닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₉ 알키닐"). 일부 실시 형태에서, 알키닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₈ 알키닐"). 일부 실시 형태에서, 알키닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₇ 알키닐"). 일부 실시 형태에서, 알키닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₆ 알키닐"). 일부 실시 형태에서, 알키닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₅ 알키닐"). 일부 실시 형태에서, 알키닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₄ 알키닐"). 일부 실시 형태에서, 알키닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C₂₋₃ 알키닐"). 일부 실시 형태에서, 알키닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C₂ 알키닐"). 상기 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부의 것(예컨대 2-부티닐에서) 또는 말단의 것(예컨대 1-부티닐에서)일 수 있다. C₂₋₄ 알키닐 기의 예는 제한 없이, 에티닐(C₂), 1-프로피닐(C₃), 2-프로피닐(C₃), 1-부티닐(C₄), 2-부티닐(C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐 기의 예는 전술한 C₂₋₄ 알키닐 기와, 펜티닐(C₅), 헥시닐(C₆) 등을 포함한다. 알키닐의 추가의 예는 헵티닐(C₇), 옥티닐(C₈) 등을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, 알키닐 기의 각각의 예는 독립적으로 비치환되거나("비치환 알키닐"), 하나 이상의 치환체로 치환된다("치환 알키닐"). 특정 실시 형태에서, 알키닐 기는 비치환 C₂₋₁₀ 알키닐이다. 특정 실시 형태에서, 알키닐 기는 치환 C₂₋₁₀ 알키닐이다.

[0059]

명백하게 달리 제공되지 않는 한, 기는 선택적으로 치환된다. "선택적으로 치환된"이라는 용어는 치환되거나 비치환됨을 지칭한다. 특정 실시 형태에서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 기는 선택적으로 치환된다. "선택적으로 치환된"은 치환되거나 비치환될 수 있는 기(예를 들어, "치환" 또는 "비치환" 알킬, "치환" 또는 "비치환" 알케닐, "치환" 또는 "비치환" 알키닐, "치환" 또는 "비치환" 헤테로알킬, "치환" 또는 "비치환" 헤테로알케닐, "치환" 또는 "비치환" 헤테로알키닐, "치환" 또는 "비치환" 카르보시클릴, "치환" 또는 "비치환" 헤테로시클릴, "치환" 또는 "비치환" 아릴 또는 "비치환" 헤테로아릴 기)를 지칭한다. 일반적으로, "치환된"이라는 용어는 기 상에 존재하는 적어도 하나의 수소가 허용되는 치환체, 예를 들어, 치환시에 안정한 화합물, 예를 들어 재배열, 환화, 제거, 또는 기타 반응에 의한 것과 같은 변환을 자발적으로 겪는 것이 아닌 화합물을 생성하는 치환체로 대체됨을 의미한다. 달리 표시되지 않는 한, "치환된" 기는 그 기의 하나 이상의 치환가능한 위치에 치환체를 가지며, 임의의 주어진 구조에서의 하나 초과의 위치가 치환되는 경우, 치환체는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다.

"치환된"이라는 용어는 유기 화합물의 모든 허용되는 치환체에 의한 치환을 포함하는 것으로 생각되며, 안정한 화합물을 형성하는 본원에 기술된 임의의 치환체를 포함한다. 본 발명에서는 안정한 화합물에 이르기 위한 일체의 그러한 조합이 고려된다. 본 발명의 목적을 위하여, 헤테로원자, 예컨대 질소는 안정한 모이어티를 형성하고 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본원에 기술된 바와 같은 임의의 적합한 치환체 및/또는 수소 치환체를 가질 수 있다. 본 발명은 어떠한 방식으로든지 본원에 기술된 예시적인 치환체로 한정되는 것으로 의도되는 것이 아니다.

[0060]

예시적인 탄소 원자 치환체는 할로겐, CN, NO₂, N₃, SO₂H, SO₃H, OH, OR^{aa}, ON(R^{bb})₂, N(R^{bb})₂, N(R^{bb})₃⁺X,

$\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, SH , SR^{aa} , SSR^{cc} , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, CO_2H , CHO , $\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, $\text{OP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, $\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+ \text{X}$, $\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+ \text{X}$, $\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_4$, $\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$, $\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+ \text{X}$, $\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+ \text{X}$, $\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_4$, $\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_4$, $\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3~14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5~14원 헤테로아릴을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니며, 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고; X는 반대 이온이거나;

[0061] 또는 탄소 원자 상의 2개의 제미날(geminal) 수소는 기 =0, =S, =NN($\text{R}^{\text{bb}})_2$, =NNR $^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, =NNR $^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, =NNR $^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, =NR $^{\text{bb}}$, 또는 =NOR $^{\text{cc}}$ 로 대체되며;

[0062] R^{aa} 의 각각의 예는 독립적으로, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3~14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5~14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{aa} 기는 연결되어 3~14원 헤테로시클릴 또는 5~14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되며;

[0063] R^{bb} 의 각각의 예는 독립적으로, 수소, OH, OR $^{\text{aa}}$, N($\text{R}^{\text{cc}})_2$, CN, C(=O)R $^{\text{aa}}$, C(=O)N($\text{R}^{\text{cc}})_2$, CO 2R^{aa} , SO 2R^{aa} , C(=NR $^{\text{cc}}\text{OR}^{\text{aa}}$, C(=NR $^{\text{cc}}\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, SO $2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, SO 2R^{cc} , SO 2OR^{cc} , SOR $^{\text{aa}}$, C(=S)N($\text{R}^{\text{cc}})_2$, C(=O)SR $^{\text{cc}}$, C(=S)SR $^{\text{cc}}$, P(=O)(R $^{\text{aa}})_2$, P(=O)(OR $^{\text{cc}})_2$, P(=O)(N($\text{R}^{\text{cc}})_2)_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3~14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5~14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb} 기는 연결되어 3~14원 헤테로시클릴 또는 5~14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되며; X는 반대 이온이고;

[0064] R^{cc} 의 각각의 예는 독립적으로, 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3~14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5~14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3~14원 헤테로시클릴 또는 5~14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 독립적으로 치환되고;

[0065] R^{dd} 의 각각의 예는 독립적으로, 할로겐, CN, NO $_2$, N $_3$, SO 2H , SO 3H , OH, OR $^{\text{ee}}$, ON($\text{R}^{\text{ff}})_2$, N($\text{R}^{\text{ff}})_2$, N($\text{R}^{\text{ff}})_3^+ \text{X}$, N($\text{OR}^{\text{ee}}\text{R}^{\text{ff}}\text{R}^{\text{ff}}$, SH, SR $^{\text{ee}}$, SSR $^{\text{ee}}$, C(=O)R $^{\text{ee}}$, CO 2H , CO 2R^{ee} , OC(=O)R $^{\text{ee}}$, OCO 2R^{ee} , C(=O)N($\text{R}^{\text{ff}})_2$, OC(=O)N($\text{R}^{\text{ff}})_2$,

$\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $\text{NR}^{\text{ff}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$, $\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{R}^{\text{ee}}$, $\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$,
 $\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $\text{NR}^{\text{ff}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $\text{SO}_2\text{OR}^{\text{ee}}$, $\text{OSO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $\text{Si}(\text{R}^{\text{ee}})_3$,
 $\text{OSi}(\text{R}^{\text{ee}})_3$, $\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{ee}}$, $\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$, $\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$, $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$, $\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$, $\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$,
 $\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 혜테로 C_{1-6} 알킬, 혜테로 C_{2-6} 알케닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3~10원 혜테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5~10원 혜테로아릴로부터 선택되며, 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 혜테로알킬, 혜테로알케닐, 카르보시클릴, 혜테로시클릴, 아릴, 및 혜테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{gg} 기로 독립적으로 치환되거나, 또는 2개의 제미날 R^{dd} 치환체는 연결되어 =0 또는 =S를 형성할 수 있고; X는 반대 이온이며;

[0066] R^{ee} 의 각각의 예는 독립적으로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 혜테로 C_{1-6} 알킬, 혜테로 C_{2-6} 알케닐, 혜테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3~10원 혜테로시클릴, 및 3~10원 혜테로아릴로부터 선택되고, 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 혜테로알킬, 혜테로알케닐, 혜테로알키닐, 카르보시클릴, 혜테로시클릴, 아릴, 및 혜테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{gg} 기로 독립적으로 치환되며;

[0067] R^{ff} 의 각각의 예는 독립적으로, 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 혜테로 C_{1-6} 알킬, 혜테로 C_{2-6} 알케닐, 혜테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3~10원 혜테로시클릴, C_{6-10} 아릴 및 5~10원 혜테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{ff} 기는 연결되어 3~10원 혜테로시클릴 또는 5~10원 혜테로아릴 고리를 형성하고, 여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 혜테로알킬, 혜테로알케닐, 혜테로알키닐, 카르보시클릴, 혜테로시클릴, 아릴, 및 혜테로아릴은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{gg} 기로 독립적으로 치환되며;

[0068] R^{gg} 의 각각의 예는 뜯립적으로, 할로겐, CN, NO_2 , N_3 , SO_2H , SO_3H , OH, OC_{1-6} 알킬, $\text{ON}(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $_2$, $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $_2$, $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $_3$ X, $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $_2$ X, $\text{NH}_2(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $^+$ X, NH_3^+ X, $\text{N}(\text{OC}_{1-6}$ 알킬)(C_{1-6} 알킬), $\text{N}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{NH}(\text{OH})$, SH, SC_{1-6} 알킬, $\text{SS}(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ 알킬), CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{OCO}_2(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $_2$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $_2$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6}$ 알킬, $\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $_2$, $\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $_2$, $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $_2$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 알킬), SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 알킬, $\text{SO}_2\text{OC}_{1-6}$ 알킬, SOC_{1-6} 알킬, $\text{Si}(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $_3$, $\text{OSi}(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $_3$, $\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $_2$, $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6}$ 알킬), $\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}$ 알킬, $\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}$ 알킬, $\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}$ 알킬) $_2$, $\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $_2$, $\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ 알킬) $_2$, $\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}$ 알킬) $_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 혜테로 C_{1-6} 알킬, 혜테로 C_{2-6} 알케닐, 혜테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3~10원 혜테로시클릴, 5~10원 혜테로아릴이거나; 또는 2개의 제미날 R^{gg} 치환체는 연결되어 =0 또는 =S를 형성할 수 있고; X는 반대 이온이다.

[0069] "할로" 또는 "할로겐"이라는 용어는 불소(플루오로, F), 염소(클로로, Cl), 브롬(브로모, Br), 또는 요오드(요오도, I)를 지칭한다.

[0070] "히드록실" 또는 "히드록시"는 기 OH를 지칭한다.

[0071] "아미노"라는 용어는 기 NH_2 를 지칭한다. 더 나아가, "치환 아미노"라는 용어는 단일치환 아미노, 이중치환 아미노, 또는 삼중치환 아미노를 지칭한다. 특정 실시 형태에서, "치환 아미노"는 단일치환 아미노 또는 이중치환 아미노 기이다.

[0072] "단일치환 아미노"라는 용어는 모 분자에 직접적으로 부착된 질소 원자가 하나의 수소 및 수소 이외의 하나의

기로 치환된 아미노 기를 지칭하며, $\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{NHCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $\text{NHC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{NHP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, 및 $\text{NHP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ 로부터 선택되는 기를 포함하고, 여기서, R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같으며, 기 $\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$ 의 R^{bb} 는 수소가 아니다.

[0073] "이중치환 아미노"라는 용어는 모 분자에 직접적으로 부착된 질소 원자가 수소 이외의 2개의 기로 치환된 아미노 기를 지칭하며, $\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, 및 $\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ 로부터 선택되는 기를 포함하고, 여기서, R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같되, 단, 모 분자에 직접적으로 부착된 질소 원자는 수소로 치환되지 않는다.

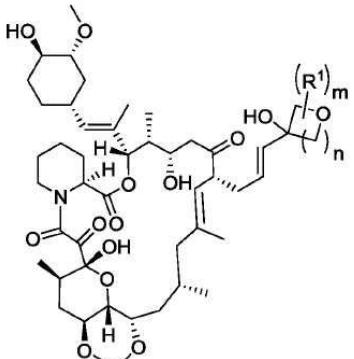
[0074] "삼중치환 아미노"라는 용어는 모 분자에 직접적으로 부착된 질소 원자가 3개의 기로 치환된 아미노 기를 지칭하며, $\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3$ 및 $\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3\text{X}$ 로부터 선택되는 기를 포함하고, 여기서, R^{bb} 및 X 는 본원에 정의된 바와 같다.

화합물

[0076] BMP 신호전달을 강화하는 화합물, 제약 조성물 및 제약 조합물이 본원에 개시된다. 일 실시 형태에서, 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염이 제공된다.

[0077] 일 양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염이 본원에서 제공된다:

[0078] [화학식 I]



[0079]

[0080] 여기서, 각각의 R^1 은 할로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0081] n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

[0082] m 은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

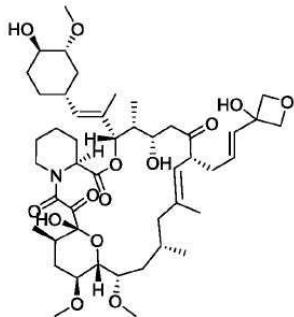
[0083] 일 실시 형태에서, n 은 1, 2 또는 3이다. 일 실시 형태에서, n 은 1 또는 2이다. 일 실시 형태에서, n 은 1이다.

[0084] 일 실시 형태에서, R^1 은 할로 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일 실시 형태에서, R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬이다. 일 실시 형태에서, R^1 은 독립적으로 헤�테로 C_{1-10} 알킬이다.

[0085] 일 실시 형태에서, m 은 0 또는 1이다. 일 실시 형태에서, m 은 0이다.

[0086]

제1 실시 형태에서, 본 발명은 다음의 화합물 (A) 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다:



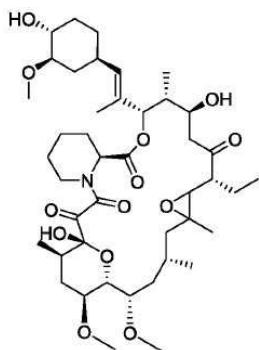
(A).

[0087]

또 다른 양태에서, 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염이 본원에서 제공된다:

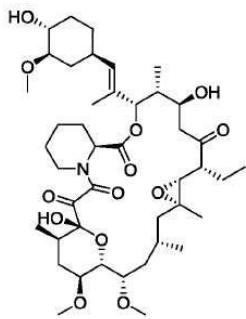
[0089]

[화학식 II]



[0090]

제2 실시 형태에서, 본 발명은 다음의 화합물 (B) 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다:



(B).

[0092]

제3 실시 형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 제1 또는 제2 실시 형태 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물이다.

[0094]

제4 실시 형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 제1 또는 제2 실시 형태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 조합물이다. 특정한 그러한 실시 형태에서, 조합물은 제약 조합물이다.

[0095]

제5 실시 형태에서, 본 발명은 필요로 하는 대상체에서, BMP 신호전달을 강화하는 방법이며, 여기서, 본 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 제1 또는 제2 실시 형태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0096]

제6 실시 형태에서, 본 발명은 유전성 출혈성 모세혈관 확장증(HHT) 및 관련 병태를 치료하는 방법이며, 이는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 또는 제2 실시 형태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0097]

제7 실시 형태에서, 본 발명은 약제로 사용하기 위한, 제1 또는 제2 실시 형태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다.

[0098]

제8 실시 형태에서, 본 발명은 유전성 출혈성 모세혈관 확장증(HHT) 및 관련 병태의 치료에 사용하기 위한, 제1

또는 제2 실시 형태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다.

[0099] 제9 실시 형태에서, 본 발명은 유전성 출혈성 모세혈관 확장증 및 관련 병태의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 제1 또는 제2 실시 형태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도이다.

[0100] 제10 실시 형태에서, 본 발명은 신질환을 치료하는 방법이며, 이는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 또는 제2 실시 형태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 신질환은 당뇨성 신장병증; AKI(급성 신손상); 및 단백뇨 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0101] 제11 실시 형태에서, 본 발명은 신질환의 치료에 사용하기 위한, 제1 또는 제2 실시 형태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 일 실시 형태에서, 신질환은 당뇨성 신장병증; AKI(급성 신손상); 및 단백뇨 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0102] 제12 실시 형태에서, 본 발명은 신질환의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 제1 또는 제2 실시 형태 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도이다. 일 실시 형태에서, 신질환은 당뇨성 신장병증; AKI(급성 신손상); 및 단백뇨 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0103] 본원에서 사용되는 바와 같이, "염" 또는 "염들"이라는 용어는 본 발명의 화합물의 산 부가염 또는 염기 부가염을 지칭한다. "염들"은 특히 "제약상 허용가능한 염들"을 포함한다. "제약상 허용가능한 염들"이라는 용어는 본원에 개시된 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고 전형적으로 생물학적으로 또는 다른 방식으로 바람직한 염을 지칭한다. 많은 경우, 본원에 개시된 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0104] 제약상 허용가능한 산 부가염은 무기 산 및 유기 산에 의해 형성될 수 있다.

[0105] 염이 유도될 수 있는 무기산은 예를 들어 염산, 브롬화 수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.

[0106] 염이 유도될 수 있는 유기 산은 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 술포살리실산 등을 포함한다.

[0107] 제약상 허용가능한 염기 부가염은 무기 및 유기 염기에 의해 형성될 수 있다.

[0108] 염이 유도될 수 있는 무기 염기는 예를 들어, 암모늄 염 및 주기율표의 I 내지 XII열의 금속을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터 유도되고, 특히 적합한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다.

[0109] 염이 유도될 수 있는 유기 염기는 예를 들어, 1차, 2차 및 3차 아민, 천연 발생 치환 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 특정 유기 아민은 이소프로필아민, 벤자린, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함한다.

[0110] 또 다른 양태에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 바이카르보네이트/카르보네이트, 바이슬레이트/슬레이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디솔포네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 힙푸레이트, 히드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴슬레이트, 말레이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸슬레이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 납실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포살리실레이트, 술레이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C)를 제공한다.

[0111] 일 실시 형태에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 바이카르보네이트/카르보네이트, 바이슬레이트/슬레이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디솔포네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 힙푸레이트, 히드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴슬레이트, 말레이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸슬레이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 납실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포살리실레이트, 술레이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C)를 제공한다.

레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로겐 포스페이트/디히드로겐 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포살리실레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 화합물 (A)를 제공한다.

[0112] 일 실시 형태에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 바이카르보네이트/카르보네이트, 바이솔페이트/술페이트, 카포르솔포네이트, 카프레이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디솔포네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 힙푸레이트, 히드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴솔페이트, 말레이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸솔페이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 납실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로겐 포스페이트/디히드로겐 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포살리실레이트, 술페이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 화합물 (B)를 제공한다.

[0113] 또 다른 양태에서, 본 발명은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연, 구리, 이소프로필아민, 벤자린, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 또는 트로메타민 염 형태의 화합물 (A) 및 화합물 (B)를 제공한다.

[0114] 일 실시 형태에서, 본 발명은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연, 구리, 이소프로필아민, 벤자린, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 또는 트로메타민 염 형태의 화합물 (A)를 제공한다.

[0115] 일 실시 형태에서, 본 발명은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연, 구리, 이소프로필아민, 벤자린, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 또는 트로메타민 염 형태의 화합물 (B)를 제공한다.

[0116] 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 또한 화합물의 비표지 형태와, 동위원소 표지 형태를 나타내고자 한다. 동위원소 표지된 화합물은 1개 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 점을 제외하고는 본원에 주어진 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 및 염소의 동위원소, 예컨대, 각각 ^2H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I 를 포함한다. 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 그 내부에 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 존재하는 화합물 또는 그 내부에 비방사성 동위원소, 예컨대 ^2H 및 ^{13}C 가 존재하는 화합물을 포함한다. 이러한 동위원소 표지 화합물은 대사 연구(^{14}C 사용), 반응 속도 연구(예를 들어, ^2H 또는 ^3H 사용), 검출 또는 영상 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 분석을 포함하는, 양전자 방출 단층촬영(PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)에, 또는 환자의 방사능 치료에 유용하다. 특히, ^{18}F 또는 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 일반적으로 당업자에게 공지된 종래의 기술에 의해, 또는 이전에 사용된 표지되지 않은 시약 대신에 적절한 동위원소 표지된 시약을 사용하여 첨부된 실시예 및 제조예에 기술된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0117] 추가로, 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소(즉, ^2H 또는 D)에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요건 또는 치료 지수의 향상으로 인한 특정한 치료적 장점을 제공할 수 있다. 이와 관련하여 중수소가 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 치환체로 간주됨이 이해된다. 상기 더 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "동위원소 농축 계수"라는 용어는 명시된 동위원소의 동위원소 존재도와 천연 존재도 사이의 비를 의미한다. 본 발명의 화합물 내 치환체가 중수소로 표시되는 경우, 그러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대해 적어도 3500(각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000(60% 중수소 혼입), 적어도 4500(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000(75% 중수소 혼입), 적어도 5500(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000(90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3(95% 중수소 혼

입), 적어도 6466.7(97% 중수소 혼입), 적어도 6600(99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3(99.5% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.

[0118] 본 발명에 따른 제약상 허용가능한 용매화물은 결정화의 용매가 동위원소로 치환될 수 있는 것, 예컨대, D₂O, d₆-아세톤, d₆-DMSO를 포함한다.

[0119] 수소 결합을 위한 도너(donor) 및/또는 억셉터(acceptor)로 작용할 수 있는 기를 포함하는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 적합한 공결정 형성자와 공결정을 형성하는 것이 가능할 수 있다. 이러한 공결정은 공지된 공결정 형성 절차에 의해 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로부터 제조될 수 있다. 그러한 절차는 결정화 조건 하에서의 분쇄, 가열, 공-승화, 공-용융, 또는 용액에서 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염과 형성된 공결정과의 접촉 및 그에 의해 형성된 공결정의 단리를 포함한다. 적합한 공결정 형성자는 국제 공개 제2004/078163호에 기술된 것을 포함하는데, 상기 국제 공개는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 따라서, 본 발명은 추가로, 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 공결정을 제공한다.

[0120] 본원에서 사용되는 바와 같이, "제약상 허용가능한 담체"라는 용어는 당업자에게 공지된 바와 같은, 일체의 용매, 분산 매질, 코팅제, 계면활성제, 산화방지제, 보존제(예를 들어, 항균제, 항진균제), 등장제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물 안정제, 결합제, 부형제, 봉해제, 활택제, 감미제, 착향제, 염료 등 및 이들의 조합을 포함한다(예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329] 참조). 임의의 통상적인 담체가 활성 성분과 양립할 수 없는 경우를 제외하고, 치료 조성물 또는 제약 조성물에서의 그의 용도가 고려된다.

[0121] 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 "치료적 유효량"이라는 용어는 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 저해를 유발하거나, 증상을 개선하거나, 병태를 완화시키거나, 질환의 진행을 늦추거나 또는 지연시키거나, 질환을 예방하는 등의 작용을 할 화합물의 양을 지칭한다. 하나의 비제한적 실시 형태에서, "치료적 유효량"이라는 용어는 대상체에게 투여될 때 (1) (i) BMP에 의해 매개되는, 또는 (ii) BMP 활성과 연관된, 또는 (iii) BMP의 활성(정상 또는 비정상)을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 또는 병태를 적어도 부분적으로 완화, 저해, 예방 및/ 또는 개선하거나; 또는 (2) BMP 신호전달을 향상시키거나 강화하는 데 효과적인 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 양을 지칭한다. 또 다른 비제한적 실시 형태에서, "치료적 유효량"이라는 용어는 세포, 또는 조직, 또는 비세포성 생물학적 물질, 또는 배지에 투여될 때 BMP 신호전달을 적어도 부분적으로 향상시키거나 강화하는 데 효과적인 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 양을 지칭한다.

[0122] 본원에서 사용되는 바와 같이, "BMP 강화제"라는 용어는 FKB12의 봉쇄에 의해 BMP 신호전달을, BMP 신호전달 경로에서의 돌연변이, 예를 들어, ENG, ALK1 또는 Smad4 돌연변이를 보유한 대상체로부터의 샘플에서의 BMP 신호전달보다 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 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%, 약 100%, 약 120%, 약 150%, 약 200%, 약 250%, 약 300%, 약 350%, 약 400%, 약 450%, 또는 약 500% 더 큰 수준까지(측정가능하게) 향상시키는 에이전트를 의미한다. 일 실시 형태에서, 상기 에이전트는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다.

[0123] 본원에서 사용되는 바와 같이, "BMP 신호전달을 향상시키다" 또는 "BMP 신호전달을 강화하다"라는 어구는 감작 또는 억제해제(de-repression)를 통하여 FKB12를 봉쇄하고 BMP 신호전달을 강화하는 에이전트, 예를 들어 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 능력을 지칭한다. 일 실시 형태에서, BMP 신호전달은 BMP 신호전달 경로에서의 돌연변이, 예를 들어, ENG, ALK1 또는 Smad4 돌연변이를 보유한 대상체로부터의 샘플에서의 BMP 신호전달보다 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 120%, 약 150%, 약 200%, 약 250%, 약 300%, 약 350%, 약 400%, 약 450%, 또는 약 500% 더 큰 수준까지 향상된다.

[0124] 본원에서 사용되는 바와 같이, "대상체"라는 용어는 동물을 지칭한다. 전형적으로 동물은 포유류이다. 대상체는 또한 예를 들어, 영장류(예를 들어, 인간, 수컷 또는 암컷), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 마우

스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 실시 형태에서, 대상체는 영장류이다. 또 다른 실시 형태에서, 대상체는 인간이다.

[0125] 본원에서 사용되는 바와 같이, "저해하다", "저해" 또는 "저해하는"이라는 용어는 주어진 병태, 증상, 또는 장애, 또는 질환의 감소 또는 억제, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기준선 활성의 유의한 감소를 지칭한다.

[0126] 본원에서 사용되는 바와 같이, 임의의 질환 또는 장애를 "치료하다", "치료하는" 또는 임의의 질환 또는 장애의 "치료"라는 용어는 일 실시 형태에서 질환 또는 장애를 개선시키는 것(즉, 질환 또는 이의 임상 증상들 중 적어도 하나의 발생을 늦추거나 저지하거나 감소시키는 것)을 지칭한다. 또 다른 실시 형태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 대상체가 식별하지 못할 수도 있는 것을 비롯하여 적어도 하나의 신체 파라미터를 완화시키거나 개선시키는 것을 지칭한다. 또 다른 실시 형태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병 또는 발생 또는 진행을 예방 또는 지연시키는 것을 지칭한다.

[0127] 본원에서 사용되는 바와 같이, 대상체가 생물학적, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어서 치료로부터 이익을 얻는 경우, 대상체는 그러한 치료를 "필요로 한다".

[0128] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본 발명의 맥락에서 (특히, 청구범위의 맥락에서) 사용되는 단수형 용어("a", "an", "the") 및 비슷한 용어는 본원에서 달리 지시되지 않는 한, 또는 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 단수형과 복수형 둘 다를 커버하는 것으로 해석되어야 한다.

[0129] 본원에 기술된 모든 방법은 본원에서 달리 표시되지 않는 한, 또는 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에서 제공된 일체의 예, 또는 예시적인 언어(예를 들어, "~와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 예시하고자 하는 것으로, 달리 청구된 본 발명의 범주를 제한하는 것이 아니다.

[0130] 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 임의의 비대칭 원자(예를 들어, 탄소 등)는 라세미 또는 거울상 이성질체 풍부, 예를 들어 (R)-, (S)- 또는 (R,S)- 배열로 존재할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 각각의 비대칭 원자는 (R)- 또는 (S)- 배열에서 적어도 50%의 거울상 이성질체 과잉률, 적어도 60%의 거울상 이성질체 과잉률, 적어도 70%의 거울상 이성질체 과잉률, 적어도 80%의 거울상 이성질체 과잉률, 적어도 90%의 거울상 이성질체 과잉률, 적어도 95%의 거울상 이성질체 과잉률 또는 적어도 99%의 거울상 이성질체 과잉률을 갖는다. 가능하다면, 불포화 이중 결합을 갖는 원자에서의 치환체는 시스- (Z)- 또는 트랜스- (E)- 형태로 존재할 수 있다.

[0131] 따라서, 본원에서 사용되는 바와 같이, 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 가능한 이성질체, 회전이성질체, 회전장애이성질체, 호변이성질체 또는 이들의 혼합물 중 하나의 형태, 예를 들어 실질적으로 순수한 기하(시스 또는 트랜스) 이성질체, 부분입체 이성질체, 광학 이성질체(대장체), 라세미체 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다.

[0132] 임의의 생성된 이성질체 혼합물은 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해, 구성성분의 물리화학적 차이를 기초로 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.

[0133] 생성된 임의의 최종 생성물 또는 중간체의 라세미체는 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 광학 활성 산 또는 염기에 의해 수득한 그의 부분입체 이성질체 염을 분리하고, 광학 활성 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킴으로써 광학 대장체로 분할될 수 있다. 특히, 염기성 모이어티는 그에 따라 예를 들어, 광학 활성 산, 예를 들어, 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-O,O'-P-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 캄포르-10-술폰산에 의해 형성된 염의 분별 결정화에 의해 본 발명의 화합물을 그의 광학 대장체로 분할하는데 이용될 수 있다. 라세믹 생성물은 또한 키랄 크로마토그래피, 예를 들어 키랄 흡착제를 사용하는 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 분할될 수 있다.

[0134] 더욱이, 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C)(이들의 염을 포함함)는 또한, 그의 수화물의 형태로 수득될 수 있거나, 그의 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수 있다. 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 내재적으로 또는 계획적으로 제약상 허용가능한 용매(물 포함)에 의해 용매화물을 형성할 수 있고; 따라서, 본 발명은 용매화된 형태 및 비용매화된 형태 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. "용매화물"이라는 용어는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염(이의 제약상 허용가능한 염을 포함함)과 하나 이상의 용매 분자의 분자 복합체를 지칭한다. 그러한 용매 분자는 수용체에게 무해한 것으로 알려진, 제약 분야에서 통상적으로 사용되는 것, 예를 들어, 물, 에탄올 등이다. "수화물"이라는 용어는 용매 분자가 물인 복

합체를 지칭한다.

[0135] 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C)(이들의 염, 수화물 및 용매화물을 포함함)는 내재적으로 또는 계획적으로 다형체를 형성할 수 있다.

[0136] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 제약 조성물은 적어도 2가지의 제약상 허용가능한 담체, 예컨대 본원에 기술된 것을 포함한다. 본 발명의 목적을 위하여, 달리 지정되지 않는 한, 용매화물 및 수화물은 일반적으로 조성물로 간주된다. 바람직하게는, 제약상 허용가능한 담체는 살균 담체이다. 제약 조성물은 경구 투여, 비경구 투여 및 직장 투여 등과 같은 특정 투여 경로용으로 제형화될 수 있다. 게다가, 본 발명의 제약 조성물은 고체 형태(제한 없이 캡슐, 정제, 환제, 과립제, 산제 또는 좌제를 포함함) 또는 액체 형태(제한 없이 용액, 혼탁액 또는 에멀젼을 포함함)로 제조될 수 있다. 제약 조성물은 살균과 같은 통상적인 제약 작업을 거칠 수 있고/있거나, 통상적인 불활성 희석제, 활택제, 또는 완충제와, 아쥬반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제를 함유할 수 있다.

[0137] 전형적으로, 제약 조성물은 활성 성분을 다음 중 하나 이상과 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다:

a) 희석제, 예를 들어, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로오스 및/또는 글리신;

b) 활택제, 예를 들어 실리카, 탤컴, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 또한, 정제용

c) 결합제, 예를 들어 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 원활 경우

d) 붕해제, 예를 들어, 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 밸포 혼합물; 및

e) 흡수제, 착색제, 착향제 및 감미제.

[0143] 정제는 당 업계에 공지된 방법에 따라 필름 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다.

[0144] 경구 투여에 적합한 조성물은 정제, 로젠지제, 수성 또는 유성 혼탁액, 분산성 산제 또는 과립제, 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭서의 형태의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 유효량을 포함한다. 경구 사용용으로 의도된 조성물은 제약 조성물의 제조를 위한 당 업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되며, 이러한 조성물은 제약상 보기 좋고 맛이 좋은 제제를 제공하기 위해 감미제, 착향제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 에이전트를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 제약상 허용가능한 무독성 부형제와의 혼합물로 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 활택제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅하지 않거나 또는 공지된 기술에 의해 코팅하여 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시키고 이에 의해 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공한다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 재료가 사용될 수 있다. 경구용 제형은 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0145] 특정한 주사용 조성물로는 수성 등장성 용액 또는 혼탁액이 있으며, 좌제는 유리하게는 지방 에멀젼 또는 혼탁액으로부터 제조된다. 상기 조성물은 살균될 수 있고/있거나 아쥬반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 추가로, 상기 조성물은 기타 치료적으로 가치가 큰 물질을 또한 함유할 수 있다. 상기 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되며, 약 0.1 내지 75%의 활성 성분을 함유하거나 약 1 내지 50%의 활성 성분을 함유한다.

[0146] 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 적합한 담체와 함께 포함한다. 경피 전달에 적합한 담체는 숙주 피부의 통과를 보조하도록 흡수가능한 액리학적으로 허용가능한 용매를 포함한다. 예를 들어, 경피 디바이스는 백킹 부재, 화합물(선택적으로 담체를 포함함)을 포함하는 저장소, 선택적으로, 장기간에 걸쳐 제어된 소정 속도로 피부를 관통하여 화합물을 숙주에게 전달하기 위한 속도 제어 배리어, 및 상기 디바이스를 피부에 고정하기 위한 수단을 포함하는 밴드(bandage)의 형태로 존재한다.

- [0147] 예를 들어 피부 및 눈에의 국소 적용에 적합한 조성물은 수성 용액, 혼탁액, 연고, 크림, 젤 또는 스프레이가능 제형, 예를 들어 에어로졸에 의한 전달을 위한 것 등을 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은 특히 피부 적용에, 예를 들어 피부암 치료에, 예를 들어 자외선 차단(sun) 크림, 로션, 스프레이 등에서의 예방적 사용에 적절할 것이다. 이와 같이 상기 국소 전달 시스템은 당 업계에 잘 알려진 화장품, 제형을 비롯하여 국소용으로 특히 적합하다. 이러한 것은 가용화제, 안정제, 긴장성 향상제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.
- [0148] 본원에서 사용되는 바와 같이, 국소 적용은 또한 흡입 또는 비강내 적용과 관련될 수 있다. 이들은 적합한 분사제를 이용하거나 이용하지 않고서, 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기 또는 네뷸라이저로부터의 에어로졸 스프레이 형상(aerosol spray presentation), 또는 건조 분말 흡입기로부터의 건조 분말(단독으로, 혼합물로서, 예를 들어 락토스와의 건식 블렌드로서, 또는 예를 들어 인지질을 포함하는 혼합 성분 입자로서)의 형태로 편리하게 전달될 수 있다.
- [0149] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 산체, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 살균 조건 하에 제약상 허용가능한 담체, 및 바람직할 수 있는 임의의 보존제, 완충제, 또는 분사제와 혼합될 수 있다.
- [0150] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은, 본 발명의 활성 화합물에 더하여, 부형제, 예컨대 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트래거캔스, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0151] 산체 및 스프레이는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용 가능한 염에 더하여, 부형제, 예컨대 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말, 또는 이러한 물질들의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 관례적인 분사제, 예컨대 클로로플루오로탄화수소 및 휘발성 비치환 탄화수소, 에컨대 부탄 및 프로판을 추가로 함유할 수 있다.
- [0152] 경피 패치는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용 가능한 염의 신체로의 제어된 전달을 제공한다는 추가된 장점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적당한 매질에 용해시키거나 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 향상제가 피부를 가로지르는 화합물의 유동의 증가에 또한 사용될 수 있다. 이러한 유동의 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 활성 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0153] 안과용 제형, 안연고, 산체, 용액 등도 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다.
- [0154] 유리 형태 또는 제약상 허용가능한 염 형태의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C)는 가치있는 약리학적 특성, 예를 들어 BMP 강화 특성, 예를 들어 다음 섹션에서 제공되는 시험관 내 및 생체 내 테스트에서 나타낸 바와 같은 특성을 나타내며, 따라서 치료법 또는 연구용 화학물질, 예를 들어 도구 화합물로서의 사용이 시사된다.
- [0155] 사용 방법**
- [0156] 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 본원에 기술된 질환 및 장애의 치료에 유용할 수 있다. 일 실시 형태에서, 질환 또는 장애는 결합성 BMP 신호전달과 연관되며, BMP의 강화에 의해 치료될 수 있다. 일 실시 형태에서, 장애는 신질환이다. 일 실시 형태에서, 신질환은 당뇨성 신장병증; AKI(급성 신손상); 및 단백뇨 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 장애는 PAH(폐동맥 고혈압); HHT(유전성 출혈성 모세혈관 확장증); 철분 과잉 빈혈; 골절 치유; 황반 변성(예를 들어, AMD(연령-관련 황반 변성)); 녹내장; 건성안; 대장염; IBD (염증성 장질환); 연소성 용종증 증후군; 창상 치유; 섬유증(예를 들어, 폐, 간 및 신장); 골격근 신경성 위축; 알라질(Alagille) 증후군; 및 담도 폐쇄증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0157] 일 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 치료 방법을 제공한다. 일 실시 형태에서, 치료법은 BMP 신호전달의 강화에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 장애는 신질환이다. 일 실시 형태에서, 신질환은 당뇨성 신장병증; AKI(급성 신손상); 및 단백뇨 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 장애는 PAH(폐동맥 고혈압); HHT(유전성 출혈성 모세혈관 확장증); 철분 과잉 빈혈; 골절 치유; 황반 변성(예를 들어, AMD(연령-관련 황반 변성)); 녹내장; 건성안; 대장염; IBD (염증성 장질환); 연소성 용종증 증후군; 창상 치유; 섬유증(예를 들어, 폐, 간 및 신장); 골격근 신경성 위축; 알라질(Alagille) 증후군; 및 담도 폐쇄증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0158] 일 실시 형태에서, 질환은 HHT(유전성 출혈성 모세혈관 확장증)이다.
- [0159] 일 실시 형태에서, 질환은 폐동맥 고혈압(PAH)이다.
- [0160] 일 실시 형태에서, 질환은 단백뇨 신장 질환 또는 급성 신손상(AKI)이다.
- [0161] 일 실시 형태에서, 질환은 철분 과잉 빈혈이다.
- [0162] 일 실시 형태에서, 질환은 골절 치유이다.
- [0163] 일 실시 형태에서, 질환은 녹내장이다.
- [0164] 일 실시 형태에서, 질환은 건성안이다.
- [0165] 일 실시 형태에서, 질환은 연소성 용종증 증후군이다.
- [0166] 일 실시 형태에서, 질환은 골격근 신경성 위축이다.
- [0167] 일 실시 형태에서, 질환은 폐, 간 또는 신장 섬유증이다.
- [0168] 일 실시 형태에서, 질환은 알라질 증후군이다.
- [0169] 일 실시 형태에서, 질환은 담도 폐쇄증이다.
- [0170] 추가로, 본 발명은 치료법에서의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 치료법은 BMP 신호전달의 강화에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시 형태에서, 질환은 전술한 목록, 적합하게는 출혈성 모세혈관 확장증(HHT)으로부터 선택된다.
- [0171] 추가로, 본 발명은 치료법에서의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 치료법은 BMP 신호전달의 강화에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시 형태에서, 질환은 전술한 목록, 적합하게는 폐동맥 고혈압(PAH)으로부터 선택된다.
- [0172] 추가로, 본 발명은 치료법에서의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 치료법은 BMP 신호전달의 강화에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시 형태에서, 질환은 전술한 목록, 적합하게는 단백뇨 신장 질환 및 급성 신손상으로부터 선택된다.
- [0173] 추가로, 본 발명은 치료법에서의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 치료법은 BMP 신호전달의 강화에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시 형태에서, 질환은 전술한 목록, 적합하게는 철분 과잉 빈혈로부터 선택된다.
- [0174] 추가로, 본 발명은 치료법에서의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 치료법은 BMP 신호전달의 강화에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시 형태에서, 질환은 전술한 목록, 적합하게는 골절 치유로부터 선택된다.
- [0175] 추가로, 본 발명은 치료법에서의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 치료법은 BMP 신호전달의 강화에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시 형태에서, 질환은 전술한 목록, 적합하게는 녹내장으로부터 선택된다.
- [0176] 추가로, 본 발명은 치료법에서의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 치료법은 BMP 신호전달의 강화에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시 형태에서, 질환은 전술한 목록, 적합하게는 건성안으로부터 선택된다.
- [0177] 추가로, 본 발명은 치료법에서의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의

제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 치료법은 BMP 신호전달의 강화에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시 형태에서, 질환은 전술한 목록, 적합하게는 연소성 용종증 증후군으로부터 선택된다.

[0178] 추가로, 본 발명은 치료법에서의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 치료법은 BMP의 강화에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시 형태에서, 질환은 전술한 목록, 적합하게는 골격근 신경성 위축으로부터 선택된다.

[0179] 추가로, 본 발명은 치료법에서의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 치료법은 BMP 신호전달의 강화에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시 형태에서, 질환은 전술한 목록, 적합하게는 폐, 간 및 신장 섬유증으로부터 선택된다.

[0180] 추가로, 본 발명은 치료법에서의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 치료법은 BMP의 강화에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시 형태에서, 질환은 전술한 목록, 적합하게는 알라질 증후군으로부터 선택된다.

[0181] 추가로, 본 발명은 치료법에서의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 치료법은 BMP의 강화에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시 형태에서, 질환은 전술한 목록, 적합하게는 담도 폐쇄증으로부터 선택된다.

[0182] 추가로, 본 발명은 약제의 제조에 있어서의 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 약제는 BMP 신호전달의 강화에 의해 치료될 수 있는 질환의 치료를 위한 것이다. 또 다른 실시 형태에서, 질환은 전술한 목록, 적합하게는 출혈성 모세혈관 확장증(HHT)으로부터 선택된다.

[0183] 본 발명의 제약 조성물 또는 조합물은 약 50 내지 70 kg의 대상체의 경우, 약 1 내지 1000 mg의 활성 성분(들), 또는 약 1 내지 500 mg 또는 약 1 내지 250 mg 또는 약 1 내지 150 mg 또는 약 0.5 내지 100 mg, 또는 약 1 내지 50 mg의 활성 성분의 단위 투여량으로 존재할 수 있다. 화합물, 제약 조성물 또는 이들의 조합물의 치료적 유효 투여량은 치료받는 대상체의 종, 체중, 연령 및 개별 상태, 치료되는 장애 또는 질환 또는 이의 중증도에 의존한다. 통상의 지식을 가진 의사, 임상의 또는 수의사는 장애 또는 질환의 예방, 치료 또는 이의 진행의 저해에 필요한 각각의 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.

[0184] 상기 인용된 투여량 특성은 유리하게는 포유류, 예를 들어, 마우스, 래트, 개, 원숭이 또는 단리된 기관, 조직 및 이의 제제를 이용한 시험관 내 및 생체 내 테스트에서 입증가능하다. 본 발명의 화합물은 시험관 내에서 용액, 예를 들어 수성 용액의 형태로, 및 생체 내에서 장용으로, 비경구적으로, 유리하게는 정맥내로, 예를 들어 혼탁액 또는 수성 용액으로 적용될 수 있다. 시험관 내에서의 투여량은 약 10^{-3} 몰 내지 10^{-9} 몰 농도의 범위일 수 있다. 생체 내에서의 치료적 유효량은 투여 경로에 따라 약 0.1 내지 500 mg/kg 또는 약 1 내지 100 mg/kg의 범위일 수 있다.

[0185] 본 발명에 따른 화합물의 활성을 하기 방법에 의해 평가될 수 있다.

[0186] 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 하나 이상의 다른 치료제와 함께 동시에, 또는 하나 이상의 다른 치료제 이전 또는 이후에 투여될 수 있다. 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 개별적으로, 또는 다른 에이전트와 동일한 제약 조성물 내에서 함께 투여될 수 있다. 치료제는 예를 들어, 본 발명의 화합물과 조합하여 환자에게 투여될 때 치료적으로 활성이 있거나 치료적 활성을 향상시키는 화학적 화합물, 웹터드, 항체, 항체 단편 또는 핵산이다.

[0187] 일 실시 형태에서, 본 발명은 치료법에서 동시, 개별, 또는 순차 사용을 위한 병용 제제로서 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 적어도 하나의 다른 치료제를 포함하는 제품을 제공한다. 일 실시 형태에서, 치료는 BMP 신호전달에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료이다. 병용 제제로서 제공되는 제품은 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또

는 이의 제약상 허용가능한 염 및 기타 치료제(들)를 동일한 제약 조성물 내에 함께 포함하거나, 또는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 기타 치료제(들)를 개별 형태로, 예를 들어 키트의 형태로 포함하는 조성물을 포함한다.

[0188] 일 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 또 다른 치료제(들)를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 선택적으로, 제약 조성물은, 상기에 기술된 바와 같이, 제약상 허용가능한 담체를 포함할 수 있다.

[0189] 일 실시 형태에서, 본 발명은 2가지 이상의 개별 제약 조성물을 포함하는 키트를 제공하는데, 이들 중 적어도 하나는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 함유한다. 일 실시 형태에서, 키트는 상기 조성물을 개별적으로 보유하기 위한 수단, 예컨대 용기, 분할된 병, 또는 분할된 호일 패킷을 포함한다. 상기 키트의 예로는 정제, 캡슐 등의 포장에 전형적으로 사용되는 블리스터 팩(blister pack)이 있다.

[0190] 본 발명의 키트는 상이한 투여 형태, 예를 들어, 경구 및 비경구 투여 형태를 투여하기 위해, 상이한 투여 간격으로 별개의 조성물을 투여하기 위해, 또는 서로에 대해 별개의 조성물들을 적정하기 위해 사용될 수 있다. 순응성을 돋기 위해, 본 발명의 키트는 전형적으로 투여 지침을 포함한다.

[0191] 본 발명의 병용 요법에서, 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 기타 치료제는 동일하거나 상이한 제조자에 의해 제조되고/되거나 제형화될 수 있다. 게다가, 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 기타 치료제는 (i) 의사에게 병용 제품을 배포하기 이전에(예를 들어 본 발명의 화합물 및 기타 치료제를 포함하는 키트의 경우에); (ii) 투여 직전에 의사 자신에 의해(또는 의사의 지도 하에); (iii) 환자 자신에 의해, 예를 들어 본 발명의 화합물 및 기타 치료제를 순차적으로 투여하는 동안, 병용 요법제로 합해질 수 있다.

[0192] 따라서, 본 발명은 BMP에 의해 매개되는 질환 또는 병태를 치료하기 위한 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공하며, 여기서, 약제는 또 다른 치료제와 함께 투여하기 위한 것으로 준비된다. 본 발명은 또한 BMP에 의해 매개되는 질환 또는 병태를 치료하기 위한 또 다른 치료제의 용도를 제공하며, 여기서, 약제는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염과 함께 투여된다.

[0193] 또한 본 발명은 BMP에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료 방법에 사용하기 위한 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 또 다른 치료제와 함께 투여하기 위한 것으로 준비된다. 본 발명은 또한 BMP에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료 방법에 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공하며, 여기서 상기 다른 치료제는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염과 함께 투여하기 위한 것으로 준비된다. 또한 본 발명은 BMP에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료 방법에 사용하기 위한 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 또 다른 치료제와 함께 투여된다. 본 발명은 또한 BMP에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료 방법에 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공하며, 여기서, 상기 다른 치료제는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염과 함께 투여된다.

[0194] 또한 본 발명은 BMP에 의해 매개되는 질환 또는 병태를 치료하기 위한 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공하며, 여기서, 환자는 또 다른 치료제로 이전에 (예를 들어 24시간 내에) 치료받았다. 또한 본 발명은 BMP에 의해 매개되는 질환 또는 병태를 치료하기 위한 또 다른 치료제의 용도를 제공하며, 여기서, 환자는 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로 이전에 (예를 들어 24시간 내에) 치료받았다.

[0195] 일 실시 형태에서, 기타 치료제는 항-VEGF 항체, 예를 들어 베바시주맙(Bevacizumab), 대두 단백질 단리물, 항피브리오닉(antifibrionic), 예를 들어 트라넥삼산, CRBN 조정제, 예를 들어 탈리도마이드, bFGF 유도 혈관형성 억제제(antiangiogenic), VEGF 유도 혈관 형성 억제제, 소마스타틴 모방제, 예를 들어 오크레오티드, GHIH 모방제, 에스트로겐 수용체 길항제, 예를 들어 타목시펜 및 포말리도마이드로부터 선택된다.

[0196] 일 실시 형태에서, 치료법에서 동시, 개별, 또는 순차 사용을 위한 병용 제제로서 화학식 I, II의 화합물, 화합

물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 항-VEGF 항체를 포함하는 제품이 제공된다.

[0197] 일 실시 형태에서, 치료법에서 동시, 개별, 또는 순차 사용을 위한 병용 제제로서 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 대두 단백질 단리물을 포함하는 제품이 제공된다.

[0198] 일 실시 형태에서, 치료법에서 동시, 개별, 또는 순차 사용을 위한 병용 제제로서 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 항피브리오닉을 포함하는 제품이 제공된다.

[0199] 일 실시 형태에서, 치료법에서 동시, 개별, 또는 순차 사용을 위한 병용 제제로서 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 CBNR 조정제를 포함하는 제품이 제공된다.

[0200] 일 실시 형태에서, 치료법에서 동시, 개별, 또는 순차 사용을 위한 병용 제제로서 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 bFGF 유도 혈관형성 억제제를 포함하는 제품이 제공된다.

[0201] 일 실시 형태에서, 치료법에서 동시, 개별, 또는 순차 사용을 위한 병용 제제로서 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 VEGF 유도 혈관형성 억제제를 포함하는 제품이 제공된다.

[0202] 일 실시 형태에서, 치료법에서 동시, 개별, 또는 순차 사용을 위한 병용 제제로서 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 소마스타틴 모방제를 포함하는 제품이 제공된다.

[0203] 일 실시 형태에서, 치료법에서 동시, 개별, 또는 순차 사용을 위한 병용 제제로서 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 GHIH 모방제를 포함하는 제품이 제공된다.

[0204] 일 실시 형태에서, 치료법에서 동시, 개별, 또는 순차 사용을 위한 병용 제제로서 화학식 I, II의 화합물, 화합물 (A), 화합물 (B), 또는 화합물 (C) 또는 이의 제약상 허용가능한 염 및 에스트로겐 수용체 길항제를 포함하는 제품이 제공된다.

실시예

[0206] 하기 실시예는 본 발명을 예시하고자 하는 것이며, 본 발명을 제한하기 위한 것으로 해석되지 않는다. 온도는 섭씨로 제공된다. 달리 언급되지 않는다면, 모든 증발은 감압, 전형적으로 약 15 mmHg 내지 100 mmHg (= 20~133 mbar)에서 수행된다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예를 들어 미량분석 및 분광분석 특성, 예를 들어 MS, IR, NMR에 의해 확인된다. 사용된 약어는 당 업계에서 통상적인 것이다.

[0207] 본 발명의 화합물을 합성하는 데 사용되는 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매 및 촉매는 구매가능하거나 당업자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 생성될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물을 하기 실시예에 나타낸 바와 같은 당업자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 제조될 수 있다.

분석 조건

[0209] HRMS 컬럼: 실험: LC-UV/ESI-MS 데이터를 Acquity G2 Xevo QTof에서 기록하였다 - Rs(FWHM) > 20000, 용출제 A: 물 + 0.1% 포름산, 용출제 B: 아세토니트릴 + 0.1% 포름산

[0210] 마크로사이클 컬럼: Waters BEH C18 2.1x50 mm 1.7 um 60C: 조건: 20~90%의 아세토니트릴:메탄올:물 (80:15:5)(0.1% 포름산을 포함하는 10 mM 포름산암모늄 중), 1 mL/분

약어의 목록

[0212] HGII = Hoveyda Grubbs 2세대 촉매

[0213] DCE = 1,2-디클로로에탄

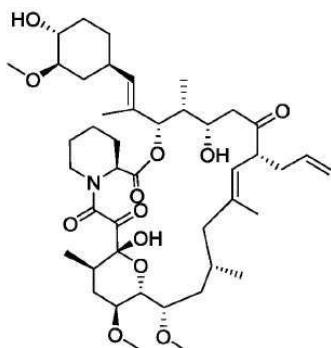
[0214] MeOH = 메탄올

[0215]

r.t.=실온

[0216]

FK-506(타크롤리무스(Tacrolimus))



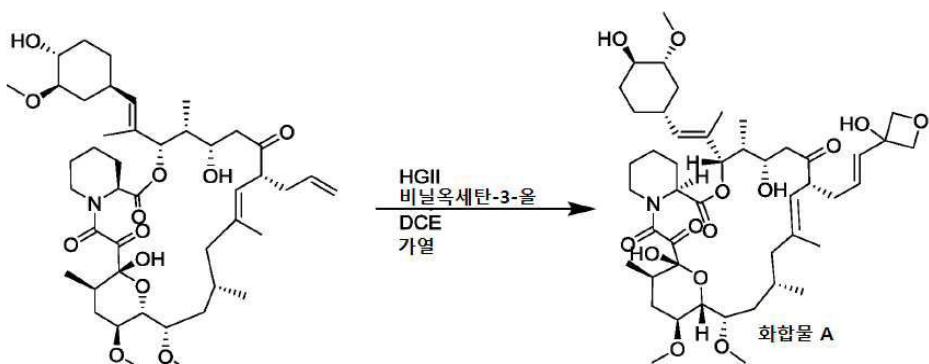
[0217]

[0218]

(FK-506 또는 푸지마이신으로도 공지됨, 상표명: Prograf®, Advagraf®, Protopic®)는 장기 거부의 위험을 낮추기 위하여 동종이계 장기 이식 후 주로 사용되는 면역억제 약물이다. 상기 약물은 신체의 학습된(또는 적응성) 면역 반응에 필수적인 T-세포의 발달 및 증식을 촉진하는 분자인 인터루킨-2의 생성을 저해함으로써 이를 성취한다. 화학적으로 이것은 스트렙토마이세스 츠쿠바엔시스(*Streptomyces tsukubaensis*) 박테리아를 포함하는 일본 토양 샘플의 발효 브로스로부터 1987년에 처음 발견된 23원 마크롤라이드계 락톤이다.

[0219]

실시예 1. 화합물 A의 합성



[0220]

[0221]

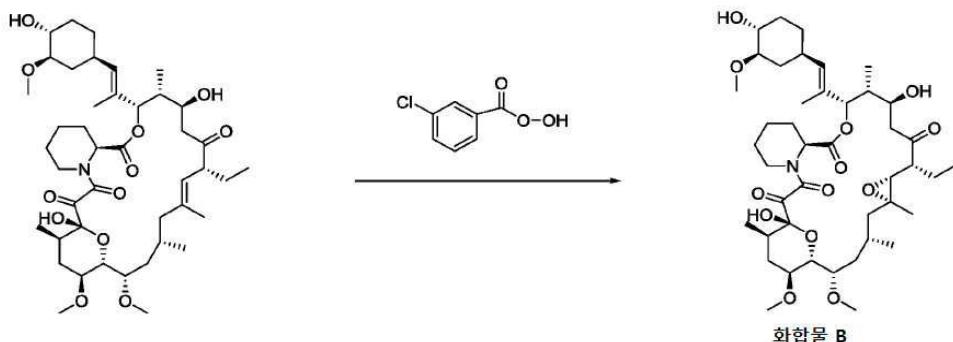
5 mL 마이크로웨이브 바이알에서 DCE (부피: 622 μ l) 중 FK506 (50 mg, 0.062 mmol)의 용액에 HGII (3.90 mg, 6.22 μ mol) 및 비닐옥세탄-3-올 (125 mg, 1.244 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 30초 동안 교반시키고, 그 후 마이크로웨이브에서 150°C에서 5분 동안 조사하였으며, 이 시간에 걸쳐서 반응물은 색이 호박색으로 변하였다.

[0222]

반응 혼합물을 여과시키고, MeOH로 헹구었다. 조 반응물을 감압 하에 농축시키고, 최소의 양의 MeOH에 재현탁시켰다. 반응물을 SFC (SFC 기기: Thar 80, 컬럼: Princeton 2-EP 20x150 mm 5 μ m, 유량: 80 g/min, 공용매: 12% 메탄올, 검출: 205 nm, BPR 설정점: 125 bar (오븐, 40°C))에 의해 정제하여 표적 화합물을 크림색 고형물로서 생성하였다 (21 mg, 39%의 수율). 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃), 진단 분석은 6 ppm과 7 ppm 사이의 말단 올레핀 피크의 사라짐을 보여준다. 13 C NMR은 40~80 ppm의 피크의 부가를 보여주는데, 이는 지방족 탄소 부가에 상응한다. 13 C NMR (MeOD 중 주 이성질체) δ : 10.78, 13.36, 15.96, 16.52, 20.21, 22.14, 25.37, 27.25, 28.16, 28.91, 31.83, 33.55, 35.17, 35.90, 36.17, 36.79, 40.25, 41.67, 45.54, 46.50, 47.71, 53.79, 54.47, 56.18, 56.68, 57.39, 55.70, 57.90, 70.32, 73.86, 74.63, 75.12, 76.93, 81.38, 85.21, 85.25, 99.06, 124.20, 128.51, 133.05, 133.86, 134.32, 140.23, 167.51, 170.65, 198.47, 212.39. HRMS: C₄₇H₇₄NO₁₄ (M+H)⁺의 이론치: 876.5109, 실측치: 876.5105.

[0223]

실시예 2. 화합물 B의 합성



[0224]

[0225]

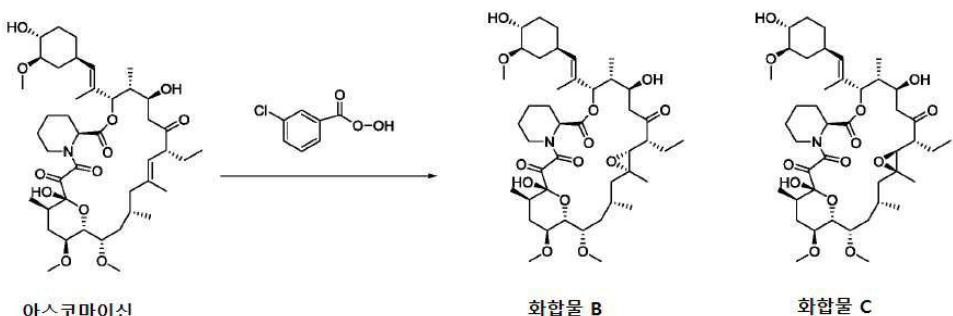
0°C에서 무수 DCM 중 아스코마이신 (1 당량)의 0.03 M 용액에 mCPBA (77% 습윤 분말, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안, 그 후 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 Na₂SO₃ 수용액으로 켄칭하고, EtOAc로 희석시켰다. 유기 층을 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세척하였다. 그 후 유기 층을 농축시키고, 잔사를 헵탄/EtOAc (40/60에서 20/80까지)로 용출시키는 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수집된 분획을 역상 실리카 젤 크로마토그래피 (아세토니트릴/물 중 0.1% NH₄OH, 구배: 30~80%의 아세토니트릴)로 재차 정제하였다.

[0226]

수집된 분획을 동결건조시켰다. 건조된 고형물을 SFC로 정제하여 순도가 >98%이고 수율이 7~8%인 화합물 B를 제공하였다. (SFC 기기: Thar 80, 컬럼: Kinetex Biphenyl 30x150 mm 5 μm, 유량: 80 g/min, 공용매: 12% 메탄올, 검출: 205 nm, BPR 설정점: 125 bar (오븐, 40°C)). ¹³C NMR (d_6 -DMSO 중 주 이성질체) δ: 10.32, 11.29, 11.54, 15.60, 15.65, 18.31, 19.76, 23.57, 23.73, 24.76, 27.75, 30.31, 31.55, 32.37, 33.79, 34.73, 35.81, 35.97, 37.99, 39.69, 46.51, 50.54, 52.63, 54.87, 55.61, 56.46, 57.05, 60.02, 62.58, 66.58, 71.24, 72.32, 72.56, 74.37, 82.94, 83.07, 97.88, 129.88, 135.17, 165.64, 168.62, 197.48, 212.43. HRMS: C₄₃H₆₉NO₁₃의 이론치: 807.4769, 실측치: 807.4769.

[0227]

실시예 3. 화합물 C의 합성



[0228]

아스코마이신

화합물 B

화합물 C

[0229]

0°C에서 무수 DCM 중 아스코마이신 (1 당량)의 0.03 M 용액에 mCPBA (77% 습윤 분말, 1.2 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안, 그 후 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화 Na₂SO₃ 수용액으로 켄칭하고, EtOAc로 희석시켰다. 유기 층을 포화 NaHCO₃ 수용액 및 염수로 세척하였다. 그 후 유기 층을 농축시키고, 잔사를 헵탄/EtOAc (40/60에서 20/80까지)로 용출시키는 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 제1 수집 분획을 HPLC로 정제하였다 (40~70% ACN:MeOH:물 (80:15:5) (0.04% 포름산을 포함하는 10 mM 포름산암모늄 중). 분획을 동결건조시켜 화합물 C를 제공하였다. HRMS: C₄₃H₆₉NO₁₃의 이론치: 807.48, 실측치: 807.48. HRMS 체류 시간: 2.96분. 화합물 B: HRMS 체류 시간: 2.75분.

[0230]

본 발명에 따른 화합물의 활성을 하기 방법에 의해 평가할 수 있다.

[0231]

실시예 4. BMP 활성

[0232]

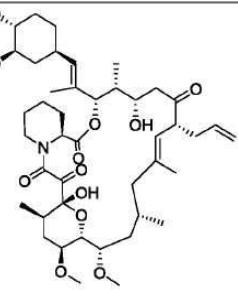
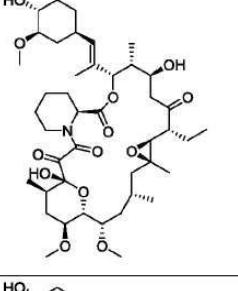
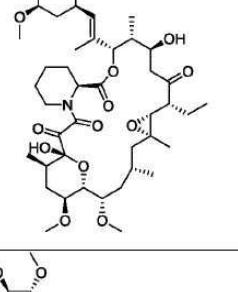
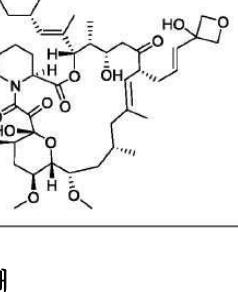
리포터 세포주

[0233] 블라스티시딘(Blasticidin) 내성을 갖는 IDBRE-루시퍼라아제 pLenti6 플라스미드를 포함하는 렌티바이러스로 C2C12 세포를 감염시킴으로써 C2C12-IDBRE-루시퍼라아제 리포터 주를 확립하였다.

리포터 분석

[0235] C2C12-IDBRE-루시퍼라아제 세포를 제0일에 $36 \mu\ell$ 의 DMEM + 10% FBS 중 5000개의 세포로 384웰 플레이트에 도말하였다. 세포를 제1일에 상이한 용량들의 화합물들로 처리하였다. Bright-Glo™ 루시퍼라아제 분석 (Promega, 카탈로그 번호 E2650)을 제2일에 처리한 지 24시간 후에 EnVision 플레이트 판독기 (PerkinElmer)를 이용하여 수행하였다. 0% 활성은 DMSO 대조군과 같다. 100% 활성은 화합물의 발광 판독치가 DMSO 대조군의 발광 판독치의 200%임을 의미한다. 활성을 계산하는 식은 다음과 같다:

$$\text{활성} = 100 * (\text{발광}_\text{화합물} - \text{발광}_\text{DMSO}) / \text{발광}_\text{DMSO}$$

구조명	화학 구조	제한적 절대 AC50 (μM)
FK-506		0.024
화합물 C		0.201
화합물 B		0.024
화합물 A		0.091

[0237]

실시예 5. 칼시뉴린 저해

리포터 세포주

[0240] NFAT-루시퍼라아제/pTranslucent (Panomics #LR0050) 및 퓨로마이신-내성 플라스미드를 함께 293T 세포 내로 넣어서 293T 세포를 형질감염시킴으로써 NFAT-루시퍼라아제 리포터 주를 확립하였다.

[0241] 리포터 분석

[0242] 293T-NFAT-루시퍼라아제 세포를 제0일에 $32 \mu\text{l}$ 의 DMEM + 10% FBS 중 10000개의 세포로 384웰 플레이트에 도말하였다. 세포를 제1일에 상이한 용량들의 화합물들로 처리하였다. 화합물 처리를 하고 30분 후, 293T-NFAT-루시퍼라아제 세포를 100 ng/mL 의 PMA (PHORBOL 12-MYRISTATE 13-ACETATE, Sigma, 카탈로그 번호 P8139-1MG) 및 $1 \mu\text{M}$ 이오노마이신 (Sigma, 카탈로그 번호 10634-1Mg)으로 동시처리하였다. Bright-Glo™ 루시퍼라아제 분석 (Promega, 카탈로그 번호 E2650)을 제2일에 처리한지 24시간 후에 EnVision 플레이트 판독기 (PerkinElmer)를 이용하여 수행하였다.

구조명	NFAT-luc IC50 (nM)
FK-506	0.05
화합물 C	33
화합물 B	> 50,000
화합물 A	> 50,000

[0243]

[0244] 몇몇 실시 형태의 몇몇 양태를 이렇게 설명하였지만, 다양한 변경, 변화, 및 개선을 당업자가 쉽게 수행할 수 있음을 알아야 한다. 이러한 변경, 변화, 및 개선은 본 발명의 일부인 것으로 의도되며, 본 발명의 사상 및 범주 내에 있는 것으로 의도된다. 따라서, 전술한 설명 및 도면은 단지 예로 있는 것이다.