(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0121903
(43) 공개일자 2013년11월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/50 (2006.01) *C12Q 1/48* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7016950
(22) 출원일자(국제) 2011년11월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년06월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/062468
(87) 국제공개번호 WO 2012/075046
국제공개일자 2012년06월07일
(30) 우선권주장
61/418,208 2010년11월30일 미국(US)

(71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
(72) 발명자
부스토스, 데이지
미국 94080 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
커크패트릭, 도날드
미국 94080 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
위혜숙, 양영준

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **LRRK2에 대한 검정 및 바이오마커**

(57) 요 약

본 발명은 파킨슨병에 대해 대상체를 스크리닝하고 LRRK2 조절제를 사용한 요법에 대한 동반 진단 도구를 제공하기 위한 바이오마커, 및 LRRK2 활성의 조절을 위한 화합물 및 조성물을 스크리닝하기 위한 검정에 관한 것이다.

(72) 발명자

클라인하인즈, 트레이시

미국 94080 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

모파트, 존

미국 94080 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

셍, 제주안

미국 94080 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

장, 슈오

미국 94080 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

주, 하이타오

미국 94080 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

특허청구의 범위

청구항 1

파킨슨병을 앓거나 또는 파킨슨병이 발병할 위험이 있는 대상체에서의 S1292 자가인산화의 수준을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 상승된 수준은 파킨슨병을 앓거나 또는 파킨슨병이 발병할 위험이 있는 것과 상호연관되는 것인, 파킨슨병을 앓거나 또는 파킨슨병이 발병할 위험이 있는 환자 또는 대상체를 확인하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체로부터 LRRK2-함유 샘플을 수득 또는 획득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 측정, 모니터링 또는 달리 검출하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 하나 이상의 대조 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준과 비교하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 5

대상체에서의 S1292 자가인산화의 수준을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 S1292 자가인산화의 상승된 수준은 파킨슨병을 치료하기 위한 LRRK2 억제제의 효능과 상호연관되는 것인, LRRK2 조절제에 대한 상기 대상체의 감수성 또는 파킨슨병을 치료하기 위한 LRRK2 조절제의 효능을 예측하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 대상체로부터 제1 LRRK2-함유 샘플을 수득 또는 획득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 대상체에게 LRRK2 조절제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 대상체에게 LRRK2 조절제를 투여한 후에 대상체로부터 제2 LRRK2-함유 샘플을 수득 또는 획득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 제1 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 측정, 모니터링 또는 달리 검출하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 제2 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 측정, 모니터링 또는 달리 검출하는 것을 추가로 포함하는 방법.

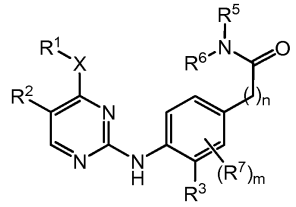
청구항 11

제10항에 있어서, 제1 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 제2 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준과 비교하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 12

제5항에 있어서, 상기 LRRK2 조절제가 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

m은 0 내지 3이고;

X는 $-NR^a-$; -O-; 또는 $-S(O)_r-$이고, 여기서 r은 0 내지 2이고, R^a는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

R^1은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{2-6}알케닐; C_{2-6}알키닐; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬술포닐-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬 또는 할로로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); 테트라히드로피라닐; 테트라히드로푸라닐; 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬; 옥세타닐; 또는 옥세탄-C_{1-6}알킬이거나;

또는 R^1 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, O, N 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있는 3 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 이는 옥소, 할로 또는 C_{1-6}알킬로 치환되고;

R^2는 할로; C_{1-6}알콕시; 시아노; C_{2-6}알키닐; C_{2-6}알케닐; 할로-C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알콕시; C_{3-6}시클로알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); 테트라히드로푸라닐; 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬; 아세틸; 옥세타닐; 또는 옥세탄-C_{1-6}알킬이고;

R^3은 $-OR^4$; 할로; 시아노; C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); 테트라히드로푸라닐; 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬; 옥세타닐; 또는 옥세탄-C_{1-6}알킬이고;

R^4는 수소; C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬 또는 할로로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬 또는 할로로 임의로 치환됨); 테트라히드로푸라닐; 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬; 옥세타닐; 또는 옥세탄-C_{1-6}알킬이고;

R^5는 수소; 또는 C_{1-6}알킬이고;

n은 0 또는 1이고;

R^6은 수소; C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬; 헤테로시클릴; 또는 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬이고; 여기서 C_{3-6}시클로알킬, C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬은 각각 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알콕시; 히드록시; 히드록시-C_{1-6}알킬; 할로; 니트릴; C_{1-6}알킬-카르보닐; C_{1-6}알킬-술포닐; C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬-카르보닐; 아미노; 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 기로 임의로 치환될 수 있거나; 또는 상기 기들 중 2개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있거나;

또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, N 및 $S(O)_n$으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고, 이는 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알콕시; 히드

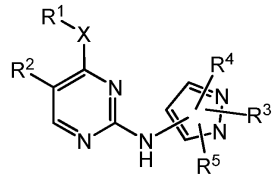
록시; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; 할로, 니트릴; C_{1-6}알킬-카르보닐; C_{1-6}알킬-술포닐; C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬-카르보닐; 아미노; 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 기로 임의로 치환되거나; 또는 상기 기들 중 2개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있고;

R^7은 할로; C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알킬; 또는 할로-C_{1-6}알콕시이다.

청구항 13

제5항에 있어서, 상기 LRRK2 조절제가 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

<화학식 II>



상기 식에서,

X는 $-NR^a-$; 또는 -O-이고, 여기서 R^a는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

R^1은 C_{1-6}알킬; C_{2-6}알케닐; C_{2-6}알키닐; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬술포닐-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 1회 이상 임의로 치환됨); R^7로 1회 이상 임의로 치환된 헤테로시클릴; R^7로 1회 이상 임의로 치환된 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬이거나;

또는 X 및 R^1은 함께 C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; R^6으로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨)을 형성하거나;

또는 R^1 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 R^7로 1회 이상 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

R^2는 C_{1-6}알킬; 할로; C_{1-6}알콕시; 시아노; C_{2-6}알키닐; C_{2-6}알케닐; 할로-C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알콕시; R^6으로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨); $-OR^b$ (여기서 R^b는 C_{1-6}알킬, R^6으로 1회 이상 치환된 C_{3-6}시클로알킬, 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨)임); 또는 $-C(O)-R^c$ (여기서 R^c는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 아미노, 또는 R^7로 1회 이상 임의로 치환된 헤테로시클릴임)이고;

R^3은 수소; C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{2-6}알케닐; C_{2-6}알키닐; 히드록시-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 시아노-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬술포닐; C_{1-6}알킬술포닐C_{1-6}알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; R^6으로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨); C_{3-6}시클로알킬-술포닐 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨); R^7로 1회 이상 임의로 치환된 헤테로시클릴; 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬 (여기서 헤테로시클릴 부분은 R^7로 1회 이상 임의로 치환됨); R^8로 1회 이상 임의로 치환된 아

릴; 아릴-C_{1-6}알킬 (여기서 아릴 부분은 R^8로 1회 이상 임의로 치환됨); R^8로 1회 이상 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아릴-C_{1-6}알킬 (여기서 헤테로아릴 부분은 R^8로 1회 이상 임의로 치환됨); 또는 -Y-C(O)-R^d이고;

Y는 C_{2-6}알킬렌 또는 결합이고;

R^d는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 아미노, C_{1-6}알킬-아미노, 디-C_{1-6}알킬-아미노, 할로-C_{1-6}알킬-아미노, 디-할로-C_{1-6}알킬-아미노, 할로-C_{1-6}알킬, 히드록시-C_{1-6}알킬, 히드록시, C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬, 시아노-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬술포닐C_{1-6}알킬, 아미노-C_{1-6}알킬, R^6으로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬, C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨), R^7로 1회 이상 임의로 치환된 헤테로시클릴, 또는 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬 (여기서 헤테로시클릴 부분은 R^7로 1회 이상 임의로 치환됨)이고;

R^4는 수소; C_{1-6}알킬; 할로; 시아노; 할로-C_{1-6}알킬; C_{2-6}알케닐; C_{2-6}알키닐; C_{1-6}알콕시; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; R^6으로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨); 또는 -Y-C(O)-R^d이고;

R^5는 수소; 또는 C_{1-6}알킬이고;

각각의 R^6은 독립적으로 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시; 옥소; 시아노; 할로; 또는 Y-C(O)-R^d이고;

각각의 R^7은 독립적으로 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; 할로; 옥소; C_{1-6}알콕시; C_{1-6}알킬술포닐; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 시아노; -Y-C(O)-R^d; 헤테로시클릴; 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬술포닐이고;

각각의 R^8은 독립적으로 옥소; C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; 할로; C_{1-6}알킬-술포닐; C_{1-6}알콕시; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 시아노; 헤테로시클릴; 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬; -Y-C(O)-R^d; C_{3-6}시클로알킬, C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 또는 C_{3-6}시클로알킬-술포닐이다.

청구항 14

대상체로부터 LRRK2-함유 샘플을 수득 또는 획득하는 것;

대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 측정, 모니터링 또는 달리 검출하는 것; 및

대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 하나 이상의 대조 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준과 비교하는 것

을 포함하는, 파킨슨병을 앓거나 또는 파킨슨병이 발병할 위험이 있는 대상체를 확인하는 방법.

청구항 15

대상체로부터 제1 LRRK2-함유 샘플을 수득 또는 획득하는 것;

대상체에게 LRRK2 조절제를 투여하는 것;

대상체에게 LRRK2 조절제를 투여한 후에 대상체로부터 제2 LRRK2-함유 샘플을 수득 또는 획득하는 것;

제1 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 측정, 모니터링 또는 달리 검출하는 것;

제2 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 측정, 모니터링 또는 달리 검출하는 것; 및

제1 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 제2 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수

준과 비교하는 것

을 포함하는, LRRK2 조절제를 포함하는 요법에 대한 대상체 반응을 결정하는 방법.

청구항 16

LRRK2 또는 그의 단편을 잠재적 억제제 화합물에 노출시키는 것; 및

LRRK2 상에서의 S1292와 연관된 인산화의 수준 또는 양을 검출하는 것

을 포함하는, LRRK2 활성의 억제를 위한 화합물 및 조성물을 스크리닝하기 위한 검정.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본원은 2010년 11월 30일에 출원된 미국 가출원 일련번호 61/418,208 (그의 전문이 참조로 포함됨)을 우선권 주장한다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 LRRK2의 기능을 조절하는 화합물을 발견하기 위한 검정, 및 LRRK2 활성의 생체내 평가를 위한 바이오마커에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 신경변성 질환, 예컨대 파킨슨병, 루이 소체 치매 및 헌팅톤병은 수백만명의 개체에게 영향을 미친다. 파킨슨병은 매 1000명의 사람들 중 대략 1명에게 영향을 미치는 만성, 진행성 운동계 장애이며, 유전성 파킨슨병은 전체 환자 중 5-10%를 차지한다. 파킨슨병은 중뇌 도파민 뉴런의 진행성 손실에 의해 유발되며, 이는 환자가 그의 동작을 지시 및 제어하는 능력이 손상된 채로 남아있게 한다. 일차적 파킨슨병 증상은 떨림, 강직, 동작의 둔화 및 균형 장애이다. 수많은 파킨슨병 환자는 또한 다른 증상, 예컨대 감정 변화, 기억 상실, 언어 장애 및 수면 장애를 경험한다.

[0006] 류신-풍부 반복 키나제 2 단백질 (LRRK2)을 코딩하는 유전자는 유전성 파킨슨병과 연관되어 확인되었다 (문헌 [Paisan-Ruiz et al., Neuron, Vol. 44(4), 2004, pp 595-600; Zimprich et al., Neuron, Vol. 44(4), 2004, 601-607]). 시험관내 연구는 파킨슨병-연관 돌연변이를 함유하는 LRRK2 단백질이 일반적으로 야생형 단백질과 비교하여 증가된 LRRK2 키나제 활성 및 GTP 가수분해의 감소된 속도를 갖는다는 것을 보여준다 (문헌 [Guo et al., Experimental Cell Research, Vol. 313(16), 2007, pp. 3658-3670]). 항-LRRK2 항체는 파킨슨병과 연관된 뇌간 루이 소체 및 루이 소체 치매와 연관된 피질 항체를 표지하는데 사용되었고, 이는 LRRK2가 루이 소체 형성 및 이들 질환과 연관된 발병기전에서 중요한 역할을 할 수 있다는 것을 시사한다 (문헌 [Zhou et al., Molecular Degeneration, 2006, 1:17 doi:10.1186/1750-1326-1-17]). LRRK2는 또한 크론병에 대한 증가된 감수성 및 나병에 대한 증가된 감수성과 잠재적으로 연관된 유전자로서 확인되었다 (문헌 [Zhang et al., New England J. Med. Vol. 361 (2009) pp.2609-2618]).

[0007] 따라서, LRRK2 활성을 조절하는데 효과적인 화합물 및 조성물은 신경변성 질환, 예컨대 파킨슨병 및 루이 소체 치매, 및 나병 및 크론병과 같은 질환에 대한 치료를 제공할 수 있다. 특히, 세포에서의 LRRK2 키나제 활성을 억제할 수 있는 화합물의 확인 및 평가를 가능하게 하는 검정에 대한 필요가 존재한다. LRRK2 키나제 활성의 억제제의 효능이 파킨슨병의 인간 환자 및 동물 모델에서 평가될 수 있게 할 바이오마커에 대한 중대한 요구가 또한 존재한다. 마지막으로, LRRK2 억제제로의 치료에 반응성일 수 있는 파킨슨병 (PD)에 대한 위험이 있거나 또는 파킨슨병을 앓는 대상체의 확인을 허용할 수 있는 기술 및 바이오마커에 대한 계속되는 요구가 존재한다. LRRK2 활성의 이펙터는 공지되어 있지 않으며, 이는 세포에서의 또는 생체내 LRRK2 키나제 활성을 억제하는 화합물의 능력을 평가하는 연구자의 능력을 손상시켰다 (문헌 [N. Dzamko, 2010, Biochemical J.]). 자가인산화는 수많은 키나제의 생물학적 활성에서 중요한 역할을 하는 것으로 공지되어 있으며, LRRK2가 시험관내에서 수많은 부위에서의 자가인산화가 가능하다는 것이 이전에 확립되었다 (문헌 [Gloekner, 2010, J. Proteosome Res.; Kamakikawaji, 2009, Biochemistry]). 이들 연구는 LRRK2가 주로 세린/트레오닌 키나제로서 기능한다는 것을 밝혀내었으며, 트레오닌 부위에서의 인산화가 바람직한 것으로 제안되었다. 그러나 중요하게는, 시험관내

연구에 따라 수십개의 자가인산화 부위가 보고된 반면에, 이들 부위 중 대다수는 세포에서 인산화되지 않는 것으로 보인다 (참고문헌). 추가로, 동물에서 확인될 수 있는 자가인산화의 부위를 기재하는 보고는 전혀 없었다. 세포 및 동물에서 쉽게 모니터링될 수 있는 확실한 자가인산화 부위, 뿐만 아니라 자가인산화의 정도가 다양한 조건 하에 모니터링되도록 하는 검정은 LRRK2를 표적화하는 치료제의 개발에서 결정적 도구가 될 것이다.

발명의 내용

[0008] 류신 풍부 반복 키나제 2 (LRRK2) 유전자에서의 돌연변이는 가족성 파킨슨병 (PD)의 가장 흔한 원인이다. 파킨슨병과 연관된 LRRK2 유전자에서의 돌연변이는 LRRK2의 자가인산화를 조절한다. LRRK2의 자가인산화에서의 변화를 모니터링하는 것은 따라서 시험관내에서 LRRK2의 억제제를 확인 또는 평가하기 위한 도구를 제공하며, 생체내에서 LRRK2 활성을 모니터링하기 위한 잠재적 바이오마커를 제공한다.

[0009] 본 발명은 뇌에서의 LRRK2 활성을 평가할 수 있는 검정/바이오마커를 제공한다. 본 발명자들에 의한 정량적 연구는 Ser1292 상에서의 LRRK2 자가인산화가 시험관내에서 가장 풍부한 자가인산화 사건 중 하나이고 형질감염된 세포에서 검출가능하다는 것을 입증하였다. pSer1292에 대해 지시된 포스포특이적 항체를 생성하고, 이를 사용하여 R1441G, Y1699C, G2019S 및 I2020T를 비롯한 LRRK2 가족성 돌연변이가 모두 증가된 pSer1292를 나타낸다는 것을 보여주었다. Ser1292의 자가인산화는 LRRK2 키나제 활성 및 GTP 결합에 따라 달라지며, 시스로 일어날 가능성이 가장 높다. Ser1292의 알라닌으로의 돌연변이 (S1292A)는 세포-기반 모델에서 LRRK2 PD 돌연변이에 의해 유발된 뉴런 독성을 무효화하였다. 추가로, 뉴런에서의 LRRK2 PD 돌연변이 단백질의 발현은 기초 자가포식 활성을 변경하였다. S1292A 돌연변이는 또한 상기 표현형을 부분적으로 개선시킨다. LRRK2 키나제 억제제의 사용은 LRRK2 키나제 억제가 배양된 세포 및 LRRK2 BAC 트랜스제닉 동물에서의 S1292 자가인산화를 효과적으로 차단한다는 것을 보여준다. 따라서, S1292 자가인산화는 생체내에서 LRRK2 키나제 활성의 바이오마커에 해당하며, LRRK2가 파킨슨병을 유발하는 메카니즘에 기여할 수 있다. 용어 "인산화" 및 "자가인산화"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0010] 본 발명의 한 측면에서, 파킨슨병을 앓거나 또는 파킨슨병이 발병할 위험이 있는 환자에서의 S1292 인산화 또는 자가인산화의 수준을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 상승된 수준은 파킨슨병을 앓거나 또는 파킨슨병이 발병할 위험이 있는 것과 상호연관되는 것인, 파킨슨병을 앓거나 또는 파킨슨병이 발병할 위험이 있는 환자 또는 대상체를 확인하는 방법이 제공된다.

[0011] 상기 방법은 대상체로부터 LRRK2-함유 샘플을 수득 또는 획득하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0012] 상기 방법은 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 측정, 모니터링 또는 달리 검출하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0013] 상기 방법은 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 하나 이상의 대조 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준과 비교하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0014] 본 발명의 한 측면에서, 환자에서의 S1292 인산화 또는 자가인산화의 수준을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 S1292 인산화 또는 자가인산화의 상승된 수준은 파킨슨병을 치료하기 위한 LRRK2 억제제의 효능과 상호연관되는 것인, LRRK2 조절제에 대한 상기 대상체의 감수성 또는 파킨슨병을 치료하기 위한 LRRK2 조절제의 효능을 예측하는 방법이 제공된다.

[0015] 상기 방법은 대상체로부터 제1 LRRK2-함유 샘플을 수득 또는 획득하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0016] 상기 방법은 대상체에게 LRRK2 조절제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0017] 상기 방법은 대상체에게 LRRK2 조절제를 투여한 후에 대상체로부터 제2 LRRK2-함유 샘플을 수득 또는 획득하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0018] 상기 방법은 제1 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 측정, 모니터링 또는 달리 검출하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0019] 상기 방법은 제2 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 측정, 모니터링 또는 달리 검출하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0020] 상기 방법은 제1 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 제2 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의

양 또는 수준과 비교하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0021] 본 발명은 또한 환자의 S1292 인산화 또는 자가인산화 프로파일을 측정하고, 그에 의해 상승된 S1292 자가인산화 프로파일을 갖는 환자가 선택되는 것을 포함하는, LRRK2 억제제를 투여받을 환자를 선택하는 방법을 제공한다. 용어 "S1292 프로파일"은 대조 샘플(들)에서의 양과 비교한 환자의 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양을 지칭한다. S1292 프로파일은 비 (예를 들어, 환자 샘플 또는 세포에서의 S1292 자가인산화의 양을 대조 샘플 또는 세포에서의 S1292 자가인산화의 양으로 나눈 것) 또는 차감 (예를 들어, 환자 샘플 또는 세포에서의 S1292의 양에서 대조 샘플 또는 세포에서의 S1292 자가인산화의 양을 차감한 것)의 관점에서 표현될 수 있다. "증가된 S1292 프로파일"은 대조 샘플에서보다 실질적으로 더 높은 S1292 자가인산화 수준을 갖는 것으로 결정된 S1292 자가인산화 프로파일을 지칭한다. 한 예에서, S1292 자가인산화 프로파일은 대조 샘플에서보다 약 5% 내지 100% 더 크다.

[0022] 본 발명의 방법에서, LRRK2 조절제는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 본원에 개시된 LRRK2 조절제 중 하나일 수 있다.

[0023] 본 발명의 한 측면에서,

[0024] 대상체로부터 LRRK2-함유 샘플을 수득 또는 획득하는 것;

[0025] 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 측정, 모니터링 또는 달리 검출하는 것; 및

[0026] 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 하나 이상의 대조 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준과 비교하는 것

[0027] 을 포함하는, 파킨슨병을 앓거나 또는 파킨슨병이 발병할 위험이 있는 대상체를 확인하는 방법이 제공된다.

[0028] 상기 방법은 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준이 대조 샘플(들)의 것과 관련하여 상승되거나 또는 달리 그보다 더 큰지를 결정하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준이 대조 샘플(들)의 것과 관련하여 상승되거나 또는 그보다 더 큰 경우에, 대상체는 파킨슨병을 앓거나 또는 파킨슨병이 발병할 위험이 있는 것으로 확인될 수 있다.

[0029] 예로서 및 비제한적으로, LRRK2-함유 대상 샘플은 대상체로부터의 조직 또는 혈청으로부터 수득된 세포, 세포 용해물, 또는 그의 용액 또는 현탁액을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 대상 샘플은 단핵구 (백혈구) 또는 그의 용해물을 포함할 수 있다. 샘플은 시린지 또는 조직 추출 장치를 통해 대상체로부터 수득될 수 있다. 수득된 샘플은 따라서 세포 분리, 완충, 용매 추출 및/또는 용해 효소(들)에 대한 노출에 적용시켜, 그 안에 함유된 LRRK2 단백질을 노출시키거나 또는 달리 그에 접근가능하게 할 수 있다.

[0030] 특정 실시양태에서, 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 수준의 측정은 S1292와 결합하는 항체 (즉, 항-포스포-S1292-LRRK2 항체)를 사용하고 상기 항체를 검출하여 수행할 수 있다. 상기 측정은 따라서

[0031] 검정 플레이트 상에 대상 샘플로부터의 세포 또는 세포 용해물을 이동, 부착 또는 고정화시키는 것;

[0032] 항-포스포-S1292-LRRK2 항체를 검정 플레이트에 적용하는 것;

[0033] 잉여 항-포스포-S1292-LRRK2 항체를 제거 또는 세척하는 것; 및

[0034] 검정 플레이트에 결합된 항-포스포-S1292-LRRK2 항체를 검출하는 것

[0035] 을 포함한다.

[0036] 특정 실시양태에서, 항-포스포-S1292-LRRK2 항체는 서열 PNEMGKLSKIWDLPL 또는 CPNEMGKLSKIWDLPL을 포함하는 항원 펩티드 또는 단백질 또는 그의 단편에 결합하는 모노클로날 또는 폴리클로날 항체일 수 있다. 상기 서열에서 세린 잔기 "S"는 인산화되거나 또는 인산화가능하다. 항원 펩티드 또는 단백질은 따라서 PNEMGKL-pS-KIWDLPL 또는 CPNEMGKL-pS-KIWDLPL (여기서 "pS"는 인산화된 세린임)로 나타내어질 수 있다.

[0037] 또 다른 실시양태에서, 항원 펩티드 또는 단백질은 12 내지 20개 잔기 길이, 또는 14 내지 18개 잔기 길이이고, 인산화된 세린을 포함하며, PNEMGKL-pS-KIWDLPL과 90% 상동성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항원 펩티드 또는 단백질은 12 내지 20개 잔기 길이, 또는 14 내지 18개 잔기 길이이고, 인산화된 세린을 포함하며, PNEMGKL-pS-KIWDLPL 내로부터 10개 이상의 연속적 잔기를 함유한다. 항-포스포-S1292-LRRK2 항체는 용액으로서 검정 플레이트에 적용될 수 있다.

[0038] 특정 실시양태에서, 항-포스포-S1292-LRRK2 항체의 검출은 ELISA 검출, DELFIA 검출, 형광 검출, 전기화학발광 검출, 또는 검정 플레이트 상에서 항체의 정량적 측정 또는 검출이 가능한 다른 전기, 광학 또는 방사성동위원소 기술을 이용할 수 있다.

[0039] 특정 실시양태에서, 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 하나 이상의 대조 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준과 비교하는 것은 컴퓨터-판독가능한 매체 내에 저장된 컴퓨터 소프트웨어의 논리 요소로 구현될 수 있다. 비교는 따라서, 예를 들어: 컴퓨터 사용자 인터페이스를 통해, 제1 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 나타내는 데이터를 입력하는 것; 컴퓨터 사용자 인터페이스를 통해, 대조 샘플(들)에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 나타내는 데이터를 입력하는 것; 컴퓨터 메모리에 저장된 프로그래밍을 실행하여 비교 데이터를 생성하는 것; 및 문자숫자 및/또는 그래픽 포맷으로 비교 데이터를 컴퓨터 시각 인터페이스에 의해 디스플레이하는 것 (상기 비교 데이터는 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 수준이 대조 샘플(들)의 것과 관련하여 상승되거나 또는 그보다 더 큰지 아닌지의 여부를 보여주거나 결정하는 방식으로 디스플레이됨)을 포함할 수 있다.

[0040] LRRK2 S1292의 자가인산화 수준은 또한 환자 대상체가 특정한 LRRK2 조절제 요법의 투여에 긍정적으로 반응할 것인지, 및/또는 어떠한 LRRK2 조절제 또는 억제제의 투여 수준이 대상체에 대해 최적이거나 바람직할 수 있을지를 결정하기 위한 임상 약력학 마커 또는 동반 진단 도구로서 사용될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명은

[0041] 대상체로부터 제1 LRRK2-함유 샘플을 수득 또는 획득하는 것;

[0042] 대상체에게 LRRK2 조절제를 투여하는 것;

[0043] 대상체에게 LRRK2 조절제를 투여한 후에 대상체로부터의 제2 LRRK2-함유 샘플을 수득 또는 획득하는 것;

[0044] 제1 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 측정, 모니터링 또는 달리 검출하는 것;

[0045] 제2 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 측정, 모니터링 또는 달리 검출하는 것; 및

[0046] 제1 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 제2 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준과 비교하는 것

[0047] 을 포함하는, LRRK2 조절제를 포함하는 요법에 대한 대상체 반응을 결정하기 위한 방법을 제공한다.

[0048] 상기 방법은 제2 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준이 제1 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준보다 더 낮은지를 결정하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 제1 대상 샘플과 관련하여 제2 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화에서의 감소는 LRRK2 조절제가 효과적이라는 것을 나타낸다. S1292 자가인산화의 감소의 양 또는 수준은 추가로 LRRK2 조절제가 대상체에 대해 얼마나 효과적인지, 따라서 어떠한 투여 수준이 대상체에 적절할 수 있는지를 나타낸다.

[0049] 예로서 및 비제한적으로, 제1 및 제2 LRRK2-함유 대상 샘플은 대상체로부터의 조직 또는 혈청으로부터 수득된 세포, 세포 용해물, 또는 그의 용액 또는 현탁액을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 대상 샘플은 단핵구 (백혈구) 또는 그의 용해물을 포함할 수 있다. 샘플은 시린지 또는 조직 추출 장치를 통해 대상체로부터 수득될 수 있다. 수득된 샘플은 따라서 세포 분리, 완충, 용매 추출 및/또는 용해 효소(들)에 대한 노출에 적용시켜, 그 안에 함유된 LRRK2 단백질을 노출시키거나 또는 달리 그에 접근가능하게 할 수 있다.

[0050] 특정 실시양태에서, 제1 및 제2 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 수준의 측정은 S1292와 결합하는 항체 (즉, 항-포스포-S1292-LRRK2 항체)를 사용하고 상기 항체를 검출하여 수행할 수 있다. 상기 측정은 따라서

[0051] 검정 플레이트 또는 플레이트들 상에 제1 및 제2 샘플로부터의 세포 또는 세포 용해물을 이동, 부착 또는 고정화시키는 것;

[0052] 항-포스포-S1292-LRRK2 항체를 검정 플레이트 또는 플레이트들에 적용하는 것;

[0053] 잉여 항-포스포-S1292-LRRK2 항체를 제거 또는 세척하는 것; 및

[0054] 검정 플레이트 또는 플레이트들에 결합된 항-포스포-S1292-LRRK2 항체를 검출하는 것

[0055] 을 포함한다.

[0056] 특정 실시양태에서, 항-포스포-S1292-LRRK2 항체는 서열 PNEMGKL-pS-KIWDLPL (PNEMGKLSKIWDLPL), CPNEMGKL-pS-KIWDLPL (CPNEMGKLSKIWDLPL) (여기서 "pS"는 상기 언급된 바와 같이 인산화된 세린임)을 포함하는 항원 펩티드

또는 단백질 또는 그의 단편에 결합하는 모노클로날 또는 폴리클로날 항체일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 항원 펩티드 또는 단백질은 12 내지 20개 잔기 길이, 또는 14 내지 18개 잔기 길이이고, 인산화된 세린을 포함하며, PNEMGKL-pS-KIWDLPL과 90% 상동성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항원 펩티드 또는 단백질은 12 내지 20개 잔기 길이, 또는 14 내지 18개 잔기 길이이고, 인산화된 세린을 포함하며, PNEMGKL-pS-KIWDLPL 내로부터 10개 이상의 연속적 잔기를 함유한다. 항-포스포-S1292-LRRK2 항체는 용액으로서 검정 플레이트(들)에 적용될 수 있다.

[0057] 특정 실시양태에서, 제1 및 제2 대상 샘플로부터의 항-포스포-S1292-LRRK2 항체의 검출은 ELISA 검출, DELFIA 검출, 형광 검출, 전기화학발광 검출, 또는 검정 플레이트 또는 플레이트들 상에서 항체의 정량적 측정 또는 검출이 가능한 다른 전기, 광학 또는 방사성동위원소 기술을 이용할 수 있다.

[0058] 특정 실시양태에서, 제1 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 제2 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준과 비교하는 것은 컴퓨터-판독가능한 매체 내에 저장된 컴퓨터 소프트웨어의 논리 요소로 구현될 수 있다. 비교는 따라서, 예를 들어: 컴퓨터 사용자 인터페이스를 통해, 제1 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 나타내는 데이터를 입력하는 것; 컴퓨터 사용자 인터페이스를 통해, 제2 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 양 또는 수준을 나타내는 데이터를 입력하는 것; 컴퓨터 메모리에 저장된 프로그래밍을 실행하여 비교 데이터를 생성하는 것; 및 문자숫자 및/또는 그래픽 포맷으로 비교 데이터를 컴퓨터 시각 인터페이스에 의해 디스플레이하는 것 (상기 비교 데이터는 제2 대상 샘플에서의 S1292 자가인산화의 수준이 제1 대상 샘플에서의 것보다 더 낮거나 또는 달리 그와 관련하여 감소되는지 아닌지의 여부를 보여주거나 결정하는 방식으로 디스플레이됨)을 포함할 수 있다.

[0059] 본 발명은

[0060] 대상체로부터 조직 샘플 또는 샘플을 획득하기 위한 1개 이상의 시린지 또는 도구;

[0061] 검정 플레이트(들); 및

[0062] 항-포스포-S1292-LRRK2 항체의 용액

[0063] 을 포함하는 키트로 구현될 수 있다.

[0064] 키트는 대상체로부터의 샘플(들)을 안정화시키기 위한 완충 용액(들)을 추가로 포함할 수 있다.

[0065] 키트는 세포 용해 시약의 용액(들)을 추가로 포함할 수 있다.

[0066] 키트는 검정 플레이트(들) 상에 대상 샘플로부터의 세포 또는 세포 용해물을 이동, 부착 또는 고정화시킬 수 있는 용액(들) 또는 시약(들)을 추가로 포함할 수 있다.

[0067] 키트는 검정 플레이트(들)로부터 잉여 항-포스포-S1292-LRRK2 항체를 세정 또는 제거하기 위한 용액을 추가로 포함할 수 있다.

[0068] 키트는 LRRK2 조절제 용액, 및 LRRK2 조절제 용액의 투여를 위한 시린지 또는 다른 장치를 추가로 포함할 수 있다.

[0069] 본 발명은 또한 서열 CPNEMGKL-pS-KIWDLPL (CPNEMGKLSKIWDLPL) (여기서 "pS"는 인산화된 세린임)을 포함하는 항원 펩티드 또는 단백질 또는 그의 단편에 결합할 수 있는 것을 특징으로 하는 항-포스포-S1292-LRRK2 항체를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 항-포스포-S1292-LRRK2 항체는 서열 PNEMGKL-pS-KIWDLPL (PNEMGKLSKIWDLPL) (여기서 "pS"는 인산화된 세린임)을 포함하는 항원 펩티드 또는 단백질 또는 그의 단편에 결합할 수 있는 것을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 항원 펩티드 또는 단백질은 12 내지 20개 잔기 길이, 또는 14 내지 18개 잔기 길이이고, 인산화된 세린을 포함하며, PNEMGKL-pS-KIWDLPL과 90% 상동성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 항원 펩티드 또는 단백질은 12 내지 20개 잔기 길이, 또는 14 내지 18개 잔기 길이이고, 인산화된 세린을 포함하며, PNEMGKL-pS-KIWDLPL 내로부터 10개 이상의 연속적 잔기를 함유한다.

[0070] 본 발명의 한 측면은 LRRK2 또는 그의 단편을 잠재적 억제제 화합물에 노출시키는 것; 및 LRRK2 단백질 상의 인산화 부위와 연관된 인산화의 수준 또는 양을 검출하는 것을 포함하는, LRRK2 활성의 억제를 위한 화합물 및 조성물을 스크리닝하기 위한 검정이다.

[0071] 특정 실시양태에서, LRRK2 인산화 부위는 세린 1292 (Ser1292 또는 S1292)일 수 있다.

[0072] 특정 실시양태에서, LRRK2 인산화 부위에서의 인산화를 모니터링하는 것은 LRRK2 자가인산화 부위와 연관된 항

체 (항-포스포-LRRK2 항체)를 사용하여 수행할 수 있다. 항-포스포 항체의 검출은 ELISA, DELFIA, 형광, 전기화학발광, 또는 다른 전기, 광학 또는 방사성동위원소 기술을 이용할 수 있다. 한 실시양태에서, 사용된 항체는 항-포스포-세린 1292-LRRK2 항체이다.

[0073] 특정 실시양태에서, 검정에 사용된 LRRK2는 야생형 또는 파킨슨병과 연관된 돌연변이 형태, 예컨대 R1441G, R1441C, Y1699C, G2019S, I2020T 돌연변이일 수 있다. 다른 실시양태에서, 검정에 사용된 LRRK2 단백질은 파킨슨병 연관 돌연변이의 조합 (즉, R1441G/G2019S 또는 R1441G/Y1699C/G2019S)을 특징으로 할 수 있다. 추가 실시양태에서, 검정은 LRRK2의 키나제 또는 GTPase 활성에 영향을 미치는 것으로 공지된 돌연변이 (즉, D1994A)를 특징으로 할 수 있다. LRRK2는 인간, 토끼, 마우스 또는 다른 포유동물 기원의 것일 수 있다. 검정에 사용된 LRRK2 단백질은 LRRK2의 전체 또는 일부를 코딩하는 cDNA로 형질감염되거나 바이러스적으로 형질도입된 HEK293, CHO 또는 다른 적합한 세포주를 이용하는 재조합 기술에 의해 제조될 수 있다. LRRK2는 친화도 정제, 항체 검출 또는 면역침전을 용이하게 하기 위해 에피토프 태그를 포함할 수 있다.

[0074] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은: 세포에서 LRRK2를 재조합적으로 생성하는 것; 세포를 하나 이상의 잠재적 LRRK2 억제제 화합물에 노출시키는 것; 세포를 용해시키는 것; 세포 용해물(들)을 항-포스포-LRRK2 항체에 노출시키는 것; 및 세포 용해물에서 LRRK2에 결합된 항-포스포-LRRK2 항체를 검출하는 것을 포함한다.

[0075] 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은 세포에서 LRRK2를 재조합적으로 생성하는 것; 세포를 하나 이상의 잠재적 LRRK2 억제제 화합물에 노출시키는 것; 세포를 용해시키는 것; 용해된 세포로부터 LRRK2를 고정화시키는 것; 세포 용해물(들)을 항-포스포-LRRK2 항체에 노출시키는 것; 및 세포 용해물에서 LRRK2에 결합된 항-포스포-LRRK2 항체를 검출하는 것을 포함한다.

[0076] 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은 세포에서 LRRK2를 재조합적으로 생성하는 것; 제1 플레이트의 다수의 웰에서 세포를 고정화시키는 것; 각 웰 내의 세포를 잠재적 LRRK2 억제제 화합물에 노출시키는 것; 각 웰 내의 세포를 용해시키는 것; 제2 플레이트의 상응하는 웰에서 제1 플레이트의 각 웰로부터의 용해된 세포로부터 LRRK2를 고정화시키는 것; 고정된 LRRK2를 항-포스포-LRRK2 항체에 노출시키는 것; 및 LRRK2에 결합된 항-포스포-LRRK2 항체를 검출하는 것을 포함한다. 용해된 세포로부터 LRRK2를 고정화시키는 것은, 예를 들어 제2 플레이트의 웰에서 그 위에 LRRK2 또는 에피토프 태그에 대한 항체를 시딩하거나 고정화시키는 것, 제1 플레이트의 웰에서 제2 플레이트의 상응하는 웰로 세포 용해물을 이동시키는 것을 포함할 수 있다.

[0077] 본 발명의 또 다른 측면은 LRRK2에서의 파킨슨병 돌연변이의 생체내 검출 및 LRRK2 억제제의 생체내 효능의 평가를 위한 바이오마커 방법으로서의 LRRK2의 인산화 부위의 이용을 포함한다. 상기 방법은: 대상체에게 LRRK2 억제제를 투여하는 것; 대상체로부터 조직 또는 혈청 샘플을 획득하는 것; 및 샘플로부터의 LRRK2 상의 인산화 부위와 연관된 인산화의 수준 또는 양을 검출하는 것을 포함할 수 있다.

[0078] 한 실시양태에서, 바이오마커 인산화 부위는 LRRK2 단백질의 세린 1292 (Ser1292 또는 S1292)일 수 있다.

[0079] LRRK2 인산화 부위에서의 인산화를 모니터링하는 것은 LRRK2 자가인산화 부위와 연관된 항체 (항-포스포-LRRK2 항체), 예컨대 항-포스포-세린 1292-LRRK2 항체의 검출에 의해 수행될 수 있다. 항-포스포-세린 1292-LRRK2는 항-포스포-세린 1292-LRRK2 항체와 조합하여 표준 절차, 예컨대 ELISA, DELFIA, 형광, 전기화학발광, 또는 다른 전기, 광학 또는 방사성동위원소 기술을 이용하여 검출할 수 있다.

[0080] 본 발명의 또 다른 측면은 서열 CPNEMGKL-pS-KIWDLPL (여기서 "pS"는 인산화된 세린임)을 포함하는 항원 또는 그의 단편에 대한 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 항원은 14 내지 18개 잔기 길이이고, 인산화된 세린을 포함하며, CPNEMGKL-pS-KIWDLPL과 90% 상동성을 갖는다.

[0081] 본 발명의 또 다른 측면은 LRRK2 억제제의 시험관내 평가를 위한 키트 또는 키트들이다. 이러한 키트는, 예를 들어: LRRK2 단백질을 함유하는 용액; 및 항-포스포-LRRK2 항체, 예컨대 항-포스포-Ser1292-LRRK2 항체를 함유하는 용액을 포함할 수 있다. 용액은 적합한 튜브 또는 용기에 저장될 수 있고, 상기 키트는 본원에 기재된 본 발명의 검정 및 바이오마커 방법을 수행하기 위해 구성된 용기, 멀티웰 플레이트, 완충 용액 및 도구를 추가로 포함할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0082] 본 발명은 하기 도면을 참조하여 보다 완전히 이해될 것이며, 이는 예시적 목적을 위한 것이다.

도 1. 생체내 LRRK2 자가인산화 부위의 확인. (a) LRRK2의 도메인 구조를 도시하는 개략 다이어그램. (b, c)

pSer1292 및 pThr1343을 명확하게 확인하는, 주석이 달린 수집된 MS/MS 스펙트럼. 합성 내부 표준으로부터 유래된 MS/MS에 대한 이들 스펙트럼의 비교는 추가의 확인을 제공한다. (d, e) 0 내지 60분 범위의 시간에서 G2019S-LRRK2의 반응으로부터의 pSer1292 SFPNEMGKLS#K 및 pThr1343 LMIVGNT#GSGK 펩티드에 대해 추출된 이온 크로마토그램. pSer1292의 동위원소 표지된 내부 표준 ($^{13}C_6{}^{15}N_1$ Leu; +7.017 Da) 및 pThr1343의 동위원소 표지된 내부 표준 ($^{13}C_5{}^{15}N_1$ Val; +6.014 Da)을 각각의 3D 플롯의 뒤에 나타내었으며, 앞의 신호는 소화된 샘플로부터 유래된 가벼운 분석물 펩티드를 나타낸다. (f, g) 형질감염된 293 세포로부터 면역침전된 FLAG-LRRK2로부터의 가벼운 pSer1292 펩티드 및 무거운 pSer1292 펩티드에 대해 추출된 이온 크로마토그램. 가벼운 pSer1292는 G2019S-LRRK2로부터 검출될 수 있지만, 키나제 데드 D1994A LRRK2로부터는 검출될 수 없다.

도 2. LRRK2의 키나제 활성이 S1292 인산화를 위해 필요하다 (a) FLAG 태그부착된 LRRK2 WT, S1292A 및 D1994A를 일시적으로 발현하는 HEK 293 세포의 용해물에서의 LRRK2 자가인산화를 검출하는 웨스턴 블롯. (b) LRRK2 WT 또는 키나제-데드 돌연변이체를 과다발현하는 BAC 트랜스제닉 마우스의 뇌 용해물에서의 LRRK2 자가인산화를 검출하는 웨스턴 블롯.

도 3. 가족성 파킨슨병 돌연변이는 S1292 자가인산화를 증가시킨다 (a) WT, R1441G, Y1699C, G2019S, I2020T, G2385R 및 R1441G/G2019S (RG/GS) LRRK2로 일시적으로 형질감염된 HEK293 세포의 용해물로부터 pS1292 및 총 LRRK2 신호를 검출하는 대표적인 웨스턴 블롯 이미지. (b) 야생형과 비교한 돌연변이체에서의 LRRK2 pS1292 신호의 평균 배수의 정량화 (신호는 4개의 독립 실험의 평균이었음). (c) Flag-태그부착된 야생형 (WT) 및 G2019S LRRK2를 발현하는 BAC 트랜스제닉 마우스의 다양한 뇌 영역으로부터의 조직 용해물로부터 pS1292 및 총 LRRK2를 검출하는 대표적인 웨스턴 블롯 이미지. (d) Flag-태그부착된 야생형 (WT) 및 G2019S LRRK2를 발현하는 BAC 트랜스제닉 마우스로부터의 전체 뇌 용해물에서의 pS1292 변화의 배수의 정량화. 각각의 유전자형에서, N = 5마리의 동물.

도 4. S1292 상에서의 LRRK2 자가인산화의 생화학적 메카니즘 (a) GTP 결합이 S1292 자가인산화를 위해 필요하다. Flag-태그부착된 야생형, T1348N, G2019S 및 T1348N/G2019S LRRK2를 일시적으로 발현하는 용해물로부터 pS1292 및 총 LRRK2를 검출하는 대표적인 웨스턴 블롯 이미지. (b) LRRK2 S1292A 단백질은 LRRK2 키나제-데드 돌연변이체 (D1994A) 상의 S1292 잔기를 인산화할 수 없다. HEK293 세포에 공동-형질감염된 2종의 구축물의 개략도 (좌측). Flag-태그부착된 LRRK2 R1441G/Y1699C/G2019S (3M), 3M/S1292A, D1994A, 및 D1994A + 3M/S1292A를 일시적으로 발현하는 HEK293 세포의 용해물로부터 pS1292를 검출하는 웨스턴 블롯의 대표적인 이미지 (우측). (c) 전장 LRRK2는 말단절단형 키나제-데드 LRRK2 (D1994A) 상의 S1292 잔기를 인산화할 수 없다. 2종의 공동-형질감염된 구축물의 개략도 (좌측). D1994A 돌연변이를 보유하는 전장 및 말단절단형 LRRK2를 발현하는 HEK293 세포로부터 pS1292 및 총 LRRK2를 검출하는 웨스턴 블롯의 대표적인 이미지.

도 5. S1292가 LRRK2 PD 돌연변이 유도된 신경돌기 생장 결함을 위해 필요하다. (a) 대표적인 GFP 형질감염된 해마 뉴런의 뉴로루시다(Neurolucida) 추적. GFP 신호를 뉴로루시다 소프트웨어를 이용한 신경돌기 추적에 사용하였다. 세포체에 중심을 둔 20㎛ 간격으로 스페이싱된 동심원의 중첩을 숄(Sholl) 분석에 이용하였다. (b) GFP 및 LRRK2 공동-형질감염된 해마 뉴런의 대표적인 뉴로루시다 추적. 시험관내에서 제6일째에 (DIV 6) 해마 배양물 내로 GFP를 공벡터, LRRK2 야생형, R1441G G2019S, S1292A R1441G G2019S 및 R1441G G2019S D1994A 대립유전자와 공동-형질감염시켰다. DIV 17에, 뉴런을 고정시키고, GFP 및 MAP2로 염색하였다. 형질감염된 뉴런의 이미지를 공초점 현미경검사로 얻고, 수상돌기를 대립유전자의 정체에 대해 블라인드인 관찰자에 의해 뉴로루시다 소프트웨어로 추적하였다. 축척 막대: 100㎛. (c) 숄 분석. LRRK2 형질감염된 세포에서 각각의 원과의 교차점의 평균 (±SEM) 개수를 계수하였다. R1441G G2019S와 야생형, R1441G G2019S D1994A, S1292A R1441G G2019S 사이의 스튜던트 t-검정 p 값은 0.05 미만이었다 (*로 나타냄). 각각의 구축물에 대해, N = 22-30개 세포. (d) (b)에서와 같은 총 수상돌기 길이의 정량화. 3회 실험에서, n = 40-85개 세포. 평균 마름모꼴을 각각의 기에 대해 나타내었다. R1441G G2019S (적색 원)와 야생형, R1441G G2019S D1994A, S1292A R1441G G2019S 사이의 스튜던트 t-검정 p 값은 0.001 미만이었다.

도 6a-d. S1292A 돌연변이는 LRRK2 PD 돌연변이에 의해 유도된 자가포식 손상을 부분적으로 개선시킨다.

도 7. LRRK2 키나제 억제제는 세포-기반 검정에서 pS1292 자가인산화를 차단한다. (a) pLRRK2 전기화학발광 96 웰 플레이트 기반 검정을 이용하여, 비-유도된 LRRK 세포 용해물과 비교하여 1ug/mL 독시클린으로 16시간 동안 유도된 LRRK2 세포 용해물에서 상승된 pLRRK(Ser1292) 신호를 검출하였다. (b) 16시간 동안 수텐트 (Sutent) (IC_{50} 0.10uM) 및 G1023 (IC_{50} 0.0016uM)과 함께 인큐베이션된 독시클린 유도된 LRRK2 세포에서의

pS1292 신호의 용량 의존성 감소. 억제를 100% 억제로서의 비-유도된 세포 용해물에 대해 정규화하였다. (c) 세포 pLRRK(Ser1292) 억제제 IC50 값과 생화학적 LRRK2 Ki 값의 강건한 상관관계를 보여주는 600개 화합물 데이터 세트. 기울기 = 0.95, R^2 = 0.77. 열린 기호는 범위를 벗어난 IC50 값이며, 회귀 적합으로부터 제외하였다.

도 8. LRRK2 키나제 억제제 G1023은 생체내에서 pS1292 자가인산화를 감소시킨다. Flag-태그부착된 G2019S LRRK2 BAC 트랜스제닉 동물로부터의 비장 (a) 및 뇌 (b)의 조직 용해물로부터 pS1292 및 총 LRRK2를 검출하는 웨스턴 블롯의 이미지. 동물에게 비히클 단독 (2마리의 동물), 10, 30 또는 100 mg/kg의 G01581023 (화합물 투여군에 대해 각각 3마리의 동물)을 투여하였다. (c) (a) 및 (b)에서의 pS1292/총 LRRK2 신호의 정량화. (d), (e).

도 9a, 9b. LRRK2 키나제 억제제 G1023은 LRRK2 BAC 트랜스제닉 마우스로부터 배양된 G2019S 뉴런의 신경돌기 생장 결함을 개선시킨다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0083] 정의

[0084] 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 특허청구범위를 포함하여 본원에 사용된 하기 용어는 하기 제공된 정의를 갖는다. 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 단수 형태는 문맥에서 달리 명백히 기재하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다는 것에 주목해야 한다.

[0085] 본 명세서에 사용된 특정 용어의 정의가 하기 제공되어 있다. 다른 용어들의 정의는 <U.S. Department of Energy, Office of Science, Human Genome Project>에 의해 제공된 용어집에서 찾아볼 수 있다 (http:www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/glossary/). 본 발명의 실시에서, 분자 생물학, 미생물학 및 재조합 DNA에서의 다수의 통상의 기술이 이용된다. 이들 기술은 널리 공지되어 있고, 예를 들어 각각 문헌 [Current Protocols in Molecular Biology, Vols. I-III, Ausubel, ed. (1997); Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989); DNA Cloning: A Practical Approach, Vols. I and II, Glover D, ed. (1985); Oligonucleotide Synthesis, Gait, ed. (1984); Nucleic Acid Hybridization, Hames & Higgins, eds. (1985); Transcription and Translation, Hames & Higgins, eds. (1984); Animal Cell Culture, Freshney, ed. (1986); Immobilized Cells and Enzymes (IRL Press, 1986); Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning; the series, Methods in Enzymol. (Academic Press, Inc., 1984); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells, Miller & Calos, eds. (Cold Spring Harbor Laboratory, N.Y., 1987); 및 Methods in Enzymology, Vols. 154 and 155, Wu & Grossman, and Wu, eds.]에 설명되어 있다.

[0086] 본원에 사용된 용어 "대립유전자"는 특정한 염색체 위치 (로커스)에서의 유전자 또는 DNA 서열의 특정한 형태를 의미한다.

[0087] 본원에 사용된 용어 "항체"는 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 인간화 또는 키메라 항체, 및 단백질에 항체 단편이 결합하기에 충분한 생물학적으로 기능적인 항체 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 항체는 본 발명의 유전자 다형성이 유전자의 코딩 영역 내에 있는 경우에 변이체 단백질 및 펩티드의 존재를 결정하기 위한 검정에 사용될 수 있다.

[0088] 본원에 사용된 용어 "임상 반응"은 반응의 정량적 측정, 반응이 없음, 및 유해 반응 (즉, 부작용) 중 임의의 것 또는 모두를 의미한다.

[0089] 본원에 사용된 용어 "임상 시험"은 특정한 치료에 대한 반응에 대한 임상 데이터를 수집하도록 디자인된 임의의 조사 연구를 의미하며, 제I상, 제II상 및 제III상 임상 시험을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 환자 집단을 정의하고 대상을 등록하는데 표준 방법을 이용한다.

[0090] 본원에 사용된 용어 화합물의 "유효량"은 목적 치료 및/또는 예방 효과를 달성하는데 충분한 양, 예를 들어 치료될 질환, 예를 들어 본원에서 확인된 LRRK2 돌연변이체 폴리뉴클레오티드 및 돌연변이체 폴리펩티드와 연관된 질환 (특히 알츠하이머병 및 파킨슨병)과 연관된 증상의 예방 또는 감소를 일으키는 양이다. 대상체에게 투여되는 화합물의 양은 질환의 유형 및 중증도, 및 개체의 특성, 예컨대 전반적 건강, 연령, 성별, 체중 및 약물에 대한 내성에 따라 달라질 것이다. 이는 또한 질환의 정도, 중증도 및 유형에 따라 달라질 것이다. 당업자는

이들 및 다른 인자에 따라 달라지는 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 전형적으로, 치료적 또는 예방적 효과를 달성하기에 충분한 본 발명의 화합물의 유효량은 약 0.000001 mg/체중 1 kg/일 내지 약 10,000 mg/체중 1 kg/일의 범위이다. 바람직하게는, 투여량 범위는 약 0.0001 mg/체중 1 kg/일 내지 약 100 mg/체중 1 kg/일이다. 본 발명의 화합물은 또한 서로 조합되거나, 또는 하나 이상의 추가의 치료 화합물과 조합되어 투여될 수 있다.

[0091] 본원에 사용된 "발현"은 유전자의 전구체 mRNA로의 전사; 성숙 mRNA를 생성하기 위한 전구체 mRNA의 스플라이싱 및 다른 프로세싱; mRNA 안정성; 성숙 mRNA의 단백질로의 번역 (코돈 사용 및 tRNA 이용가능성 포함); 및 적절한 발현 및 기능에 필요하다면, 번역 생성물의 글리코실화 및/또는 다른 변형 중 하나 이상을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0092] 본원에 사용된 용어 "유전자"는 프로모터, 엑손, 인트론, 및 발현을 제어하는 다른 비번역 영역을 비롯하여, RNA 생성물의 조절된 생합성을 위한 모든 정보를 함유하는 DNA의 절편을 의미한다.

[0093] 본원에 사용된 용어 "유전자형"은 개체에서 한 쌍의 상동 염색체 상의 로커스 내의 하나 이상의 다형성 부위에서 발견되는 뉴클레오티드 쌍의 비-동조 5' → 3' 서열을 의미한다. 본원에 사용된 유전자형은 전체-유전자형 및/또는 하위-유전자형을 포함한다.

[0094] 본원에 사용된 용어 "로커스"는 유전자 또는 물리적 또는 표현형 특징에 상응하는 염색체 또는 DNA 분자 상의 위치, 특히 LRRK2 유전자를 의미한다.

[0095] 본원에 사용된 용어 "LRRK2 조절제"는 LRRK2 조절제의 부재 하의 LRRK2 폴리펩티드의 발현 수준 또는 생물학적 활성 수준과 비교하여 LRRK2 폴리펩티드의 발현 수준 또는 생물학적 활성 수준을 변경 (예를 들어, 증가 또는 감소)시키는 임의의 화합물이다. LRRK2 조절제는 소분자, 폴리펩티드, 탄수화물, 지질, 뉴클레오티드, 또는 그의 조합일 수 있다. LRRK2 조절제는 유기 화합물 또는 무기 화합물일 수 있다.

[0096] 본원에 사용된 용어 "돌연변이체"는 돌연변이, 예를 들어 단일 뉴클레오티드 다형성의 결과물인, 야생형으로부터의 임의의 유전적 변이체를 의미한다. 용어 "돌연변이체"는 명세서 전반에 걸쳐 용어 "마커", "바이오마커" 및 "표적"과 상호교환가능하게 사용된다.

[0097] 본원에 사용된 용어 "의학적 상태"는 치료가 바람직한 하나 이상의 신체적 및/또는 심리적 증상으로서 나타나는 임의의 상태 또는 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 이전에 및 새로이 확인된 질환 및 다른 장애를 포함한다.

[0098] 본원에 사용된 용어 "뉴클레오티드 쌍"은 개체로부터의 염색체의 2개의 카피 상의 다형성 부위에서 발견되는 뉴클레오티드들을 의미한다.

[0099] 본원에 사용된 용어 "다형성 부위"는 집단 내에서 2개 이상의 대안적 서열이 발견되는 로커스 내의 위치를 의미하며, 그중 가장 빈번한 것이 99% 이하의 빈도를 갖는다.

[0100] 본원에 사용된 용어 "동조"는 로커스 내의 2개 이상의 다형성 부위에 대한 뉴클레오티드 쌍의 서열에 적용된 경우에, 로커스의 단일 카피 상의 이들 다형성 부위에 존재하는 뉴클레오티드들의 조합이 공지되어 있음을 의미한다.

[0101] 본원에 사용된 용어 "다형성"은 집단에서 >1%의 빈도로 존재하는 임의의 서열 변이체를 의미한다. 서열 변이체는 1%를 유의하게 초과하는 빈도, 예컨대 5% 또는 10% 또는 그 초과의 빈도로 존재할 수 있다. 또한, 상기 용어는 다형성 부위에서 개체에서 관찰되는 서열 변이를 지칭하는데 사용될 수 있다. 다형성은 뉴클레오티드 치환, 삽입, 결실 및 마이크로새틀라이트(microsatellite)를 포함하며, 유전자 발현 또는 단백질 기능에서 검출가능한 차이를 일으킬 수 있으나, 그럴 필요는 없다.

[0102] 본원에 사용된 용어 "폴리뉴클레오티드"는 임의의 RNA 또는 DNA를 의미하고, 이는 비변형 또는 변형된 RNA 또는 DNA일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 단일- 및 이중-가닥 DNA, 단일- 및 이중-가닥 영역의 혼합물인 DNA, 단일- 및 이중-가닥 RNA, 단일- 및 이중-가닥 영역의 혼합물인 RNA, 및 단일-가닥 또는 보다 전형적으로는 이중-가닥 또는 단일- 및 이중-가닥 영역의 혼합물일 수 있는 DNA 및 RNA를 포함하는 하이브리드 분자를 비제한적으로 포함한다. 추가로, 폴리뉴클레오티드는 RNA 또는 DNA, 또는 RNA 및 DNA 둘 다를 포함하는 삼중-가닥 영역을 지칭한다. 용어 폴리뉴클레오티드는 또한 1개 이상의 변형된 염기를 함유하는 DNA 또는 RNA, 및 안정성 또는 다른 이유로 변형된 백본을 갖는 DNA 또는 RNA를 포함한다.

[0103] 본원에 사용된 용어 "폴리펩티드"는 펩티드 결합 또는 변형된 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산, 즉 펩티드 동배체를 포함하는 임의의 폴리펩티드를 의미한다. 폴리펩티드는 통상적으로 펩티드, 글리코펩티드 또는 올리고머로 지칭되는 단쇄, 및 일반적으로 단백질로 지칭되는 장쇄 둘 다를 지칭한다. 폴리펩티드는 20개의 유전자-코딩된 아미노산 이외의 아미노산을 함유할 수 있다. 폴리펩티드는 천연 프로세스, 예컨대 번역후 프로세싱에 의해, 또는 당업계에 널리 공지된 화학적 변형 기술에 의해 변형된 아미노산 서열을 포함한다. 이러한 변형은 기본 교재 및 보다 상세한 모노그래프, 뿐만 아니라 방대한 연구 문헌에 잘 기재되어 있다.

[0104] 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 본원에 사용된 용어 "인산화" 및 "자가인산화"는 일반적으로 LRRK2에 그 위의 인산화 부위, 예컨대 세린 1292 (Ser 1292 또는 S1292)에 포스페이트 기를 첨가하는 것을 지칭한다.

[0105] 본원에 사용된 용어 "SNP 핵산"은, 개체 또는 개체의 군 사이에서 나머지가 동일한 뉴클레오티드 서열 내에서 가변적인 뉴클레오티드를 포함하며 이에 따라 대립유전자가 존재하는 핵산 서열을 의미한다. 이러한 SNP 핵산은 바람직하게는 약 15 내지 약 500개 뉴클레오티드 길이이다. SNP 핵산은 염색체의 일부일 수 있거나, 또는 이는 예를 들어 PCR 또는 클로닝을 통한 염색체의 일부의 증폭에 의한 이러한 염색체의 일부의 정확한 카피일 수 있다. SNP 핵산은 이하에서 간단하게 "SNP"로 지칭된다. SNP는 게놈 내의 단일 위치에서의 뉴클레오티드 변동성의 발생이며, 여기서 2종의 대안적 염기는 인간 집단에서 뚜렷한 빈도 (즉, >1%)로 발생한다. SNP는 유전자 내에서 또는 게놈의 유전자간 영역 내에서 발생할 수 있다. 본 발명에 따른 SNP 프로브는 SNP 핵산에 상보적인 올리고뉴클레오티드이다.

[0106] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체 또는 환자에게 작용제 또는 약물을 투여하는 것은 자가-투여 및 또 다른 사람에 의한 투여를 포함한다. 또한, 기재된 바와 같은 의학적 상태의 다양한 방식의 치료 또는 예방이 "실질적인" 것을 의미하는 것으로 의도되고, 이것이 전체적인 치료 또는 예방 뿐만 아니라 전체 미만의 치료 또는 예방을 포함하며, 여기서 일부의 생물학적으로 또는 의학적으로 관련된 결과가 달성된다는 것을 인지할 것이다.

[0107] 본원에 사용된 "파킨슨병" ("PD")은 운동 기술, 언어 및/또는 인지 기능을 손상시키는 중추 신경계의 퇴행성 장애를 의미한다. 파킨슨병의 증상은, 예를 들어 근육 강직, 진전, 물리적 동작의 둔화 (운동완만) 및 물리적 동작의 상실 (운동불능)을 포함할 수 있다.

[0108] 본원에 사용된, "루이 소체 치매", "미만성 루이 소체 질환", "피질 루이 소체 질환"으로도 또한 불리는 "루이 소체 질환"은 해부학적으로 뇌 내의 루이 소체의 존재를 특징으로 하는 신경변성 장애를 의미한다.

[0109] 본원에 사용된 "대상체"는 포유동물 및 비-포유동물을 의미한다. 포유동물은 인간; 비-인간 영장류, 예컨대 침팬지 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 축산 동물, 예컨대 소, 말, 양, 염소 및 돼지; 사육 동물, 예컨대 토끼, 개 및 고양이; 실험 동물, 예컨대 설치류, 예컨대 래트, 마우스 및 기니아 피그; 기타 등등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 포유동물 부류의 임의의 구성원을 의미한다. 비-포유동물의 예는 조류 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용어 "대상체"는 특정한 연령 또는 성별을 나타내지 않는다.

[0110] 본원에 사용된 "치료 유효량"은, 질환 상태를 치료하기 위해 대상체에 투여되었을 때 질환 상태에 대한 이러한 치료를 일으키기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료 유효량"은 화합물, 치료될 질환 상태, 치료되는 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적 건강, 투여의 경로 및 형태, 담당 의학 또는 수의학 진료의의 판단, 및 다른 인자에 따라 달라질 것이다.

[0111] 가변기를 지칭하는 경우에 용어 "상기 정의된 것들" 및 "본원에 정의된 것들"은 가변기의 넓은 정의 뿐만 아니라, 존재한다면, 특정한 정의를 참조로 포함한다.

[0112] 질환 상태를 "치료하는 것" 또는 그의 "치료"는 특히, 질환 상태를 억제하는 것, 즉, 질환 상태 또는 그의 임상적 증상의 발병을 저지하는 것, 및/또는 질환 상태를 완화시키는 것, 즉, 질환 상태 또는 그의 임상적 증상의 일시적 또는 영구적 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.

[0113] 본원에서 확인된 모든 특허 및 공개는 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0114] LRRK2

[0115] 도 1과 관련하여, 좌측에 N-말단 및 우측에 C-말단을 갖는 LRRK2 단백질의 개략적 표현이 도시되어 있다. LRRK2 단백질은 2527개 아미노산 길이이며, ROCO-단백질 슈퍼패밀리에 속한다. LRRK2는 ANK (안키린 반복부) 도메인, LRR (류신 풍부 반복부) 도메인, ROC (복합 단백질 내의 Ras) 도메인, COR (Roc의 C-말단) 링커 도메인, 키나제 도메인 및 WD40 도메인을 포함한다. S1292 자가인산화 부위는 일반적으로 도 1에 도시된 바와 같이 LRR과 ROC 도메인 사이에 위치한다. R1441G 돌연변이는 ROC 도메인에서 발생하고, 반면에 Y1699C 돌연변

이는 COR 도메인에 있고, G2019S 및 I2020T는 키나제 도메인에서 발견된다. 인간 LRRK2 단백질 및 상응하는 핵산 서열은 널리 공지되어 있고, 예를 들어 공개 출원 US 2010/0035251에 각각 서열 2 및 서열 1로서 개시되어 있다.

[0116] 생체내 자가인산화 부위로서의 S1292의 확인

[0117] 시험관내 키나제 검정을 정제된 G2019S 및 키나제 데드 (D1994A) LRRK2를 사용하여 수행하였다. 반응을 ATP (1 mM) 및 GTPgS (10 mM)의 존재 또는 부재 하에 수행한 다음, SDS-PAGE에 의해 분리하였다. 쿠마시(Coomassie) 염색된 LRRK2 밴드를 겔 트립신 소화에 적용시키고, 이어서 액체-크로마토그래피 탠덤 질량 분광측정법 (LC-MS/MS, 아쿠아(Aqua) 펩티드 (시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)))에 적용시켰다. 데이터베이스 검색은 LRRK의 포스포펩티드에 확실하게 매칭되는 일련의 스펙트럼을 밝혀내었다. 확인된 부위 중에서, 어떠한 것도 키나제 데드 D1994A LRRK2와의 반응으로부터 관찰되지 않았다. 주목할 만한 것은 LRR 도메인의 C-말단 부분에서의 pSer1292로 시작하여 ROC 도메인을 통해 연장되는 포스포펩티드의 클러스터였다 (도 1b, 1c). 인산화는 또한 키나제 활성화 루프 내의 잔기 중 적어도 1개 상에서 관찰되었다 (pSer2031; 데이터는 나타내지 않음). 이들 결과는 LRRK2가 적어도 자가인산화 활성의 맥락 내에서, Ser에 비해 Thr 잔기를 우선적으로 변형시킨다는 이전의 발표를 뒷받침한다.

[0118] 확인된 LRRK2 자가인산화 부위 중에서, LRRK2 인산화 부위에 인접한 Met 잔기의 비통상적 빈도에 주목하였다 (9/14 펩티드가 변형된 잔기의 1 내지 5개 상류 위치에 Met를 디스플레이함). 포스포펩티드 중 어떠한 것도 ATP 및 GTPgS가 결핍된 반응에서 관찰되지 않은 반면에, 단일 예외는 pSer1292에 상응하는 서열 SFPNEMGKLS#K에 매칭되는 스펙트럼이었다 (도 1b).

[0119] 시험관내에서 인산화의 상대적 존재비를 평가하고 생체내에서 이들 변형을 검증하는 것을 돕기 위해, 일련의 내부 표준 펩티드를 합성하였다. 이들 펩티드는 확인된 LRRK2 포스포펩티드와 동일한 서열을 포함하였으나, 안정한 동위원소로 농축된 단일 아미노산을 포함하였다. pSer1292를 향해 지시된 동위원소 표지된 펩티드인 SFPNEMGK*L*S#K ($^{13}C_6$ $^{15}N_1$ Leu; +7.017 Da), pThr1343 LMI*I*GNT#GSGK ($^{13}C_5$ $^{15}N_1$ Val; +6.014 Da), pThr1357 TTLLQQ*L*MKT#K ($^{13}C_6$ $^{15}N_1$ Leu +7.017 Da), 및 pThr1368 SDLGMQSAT#VGID*I*K ($^{13}C_5$ $^{15}N_1$ Val +6.014 Da)가 이들 중에 포함되었다. pSer1357 및 pSer1368의 인산화 상태를 포괄적으로 평가하기 위해, 이들 서열을 플랭킹하는 끝이 고르지 않은 말단을 정확히 어드레싱하는 추가의 펩티드가 필요하였다.

[0120] 이어서, 정제된 WT, G2019S 및 R1441C LRRK2 단백질을 사용하여 시험관내 키나제 반응을 수행하였다. 시점은 제0분, 제5분, 제10분, 제30분 및 제60분째에 수집하고, SDS-PAGE에 의해 분리하고, 쿠마시 염색하였다. G2019S 반응으로부터 pSer1292 및 pThr1343 펩티드에 대해 추출된 이온 크로마토그램이 이들의 상응하는 내부 표준과 비교하여 도시되어 있다 (도 1d, 1e). 포스포맵핑 연구에서 언급된 바와 같이, 정제된 G2019S LRRK2에서 Ser1292의 작은 분획이 키나제 반응이 개시될 때 인산화되었다. 미가공 MS 데이터는 각각의 포스포펩티드가 존재비에 있어 증가한다는 것을 나타내며, 여기서 안정기에 신속하게 도달하기 전에 0분에서 10분까지 증가하는 pThr1343과 비교하여 pSer1292는 5분에서 60분까지 꾸준한 증가를 디스플레이한다. 모니터링된 각각의 위치에서, G2019S는 WT 또는 R1441C LRRK2보다 더 신속한 자가인산화를 겪는 것으로 보인다 (도 1e, 1f, 1g, 1h). 흥미롭게도, 개별 부위는 고유한 동역학을 디스플레이하고, 여기서 pThr1343 및 pThr1357의 자가인산화는 신속하게 안정기에 도달하고, 반면에 Ser1292 및 Thr1368에서의 인산화는 심지어 60분 시점을 넘어서도 강건하게 계속된다 (도 1e, 1f, 1g, 1h). 대단치 않으나 일관된 차이가 또한 WT와 R1441C LRRK2의 활성 사이에 관찰된다 (도 1e, 1f, 1g, 1h).

[0121] 살아 있는 세포에서의 LRRK2 자가인산화 활성을 검증하기 위해, 본 발명자들의 정량적 LC-MS/MS 검정을 이용하는 HEK293 세포에서 과다발현된 FLAG-LRRK2 상에서의 실험을 수행하였다. 시험관내 키나제 검정으로부터 확인된 자가인산화 사건 중 대부분은 보초로서의 LRRK2 동위원소 표준의 사용에도 불구하고, 면역침전된 LRRK2에서 검출가능하지 않았다. 하나의 예외는 pSer1292였다. 무거운 pSer1292 신호의 추출된 이온 크로마토그램은 FLAG-^{G2019S}LRRK2 상에서의 pSer1292의 낮은 수준을 밝혀내었으나 (도 1f), FLAG-^{D1994A}LRRK2 상에서는 그렇지 않았다. 내부 표준 상에서 획득된 MS/MS는 293 세포로부터의 pSer1292의 존재를 확인하는데 필수적인 천연 펩티드의 완벽한 공분할과 함께 무거운 펩티드의 정체를 확인시켰다. 깔끔하게, 유사한 MS/MS 스펙트럼이 상기 펩티드의 가벼운 형태로부터 수집되었지만 또 다른 이온과 함께 공동단리되어, 자동화된 확인 노력을 혼란시켰다. 이들 2개의 스펙트럼의 수동 검사 및 비교는 상기 샘플 내의 pSer1292의 디컨볼루션 및 추가의 확인을 허용하였

다.

[0122] pSer1292가 시험관내 및 배양된 세포에서 가장 강건한 자가인산화 부위였기 때문에, 포스포-에피토프를 특이적으로 인식하는 토끼 폴리클로날 항체 (항-pLRRK2 항체)를 생성하였다. 293 세포를 야생형, S1292A (포스포-부위 데드) 및 D1994A (키나제 데드) LRRK2 구축물로 형질감염시켰다. 항-pLRRK2 항체는 야생형 LRRK2로 형질감염된 세포의 용해물로부터 특정한 신호를 검출하지만, S1292A 또는 D1994A 돌연변이를 갖는 것들은 그렇지 않은 것으로 밝혀졌고 (도 2a), 이는 항-pLRRK2 항체가 인산화된 S1292 에피토프에 특이적이라는 것을 입증한다. 추가로, 항-pLRRK2 항체는 야생형 LRRK2를 발현하는 BAC 트랜스제닉 마우스의 뇌 용해물로부터 특정한 신호를 검출했지만, 키나제-데드 LRRK2를 발현하는 것들은 그렇지 않았다 (도 2b). 이들 결과는 LRRK2 키나제 활성이 생체내에서의 S1292 잔기의 인산화에 필요하다는 것을 입증한다.

[0123] 파킨슨 돌연변이는 Ser1292 상에서의 LRRK2 자가인산화를 증가시킨다

[0124] LRRK2의 가장 흔한 가족성 돌연변이인 G2019S는 자가인산화, MBP의 인산화 및 LRRKtide를 비롯한 다양한 시험관내 키나제 검정에서 그의 키나제 활성을 증가시키는 것으로 나타났다. G2019S에 비해, 대부분의 공개된 결과는 R1441G/C, Y1699C 및 I2020T를 비롯한 다른 PD 돌연변이가 시험관내 키나제에서 LRRK2 키나제 활성을 증가시키지 않는다는 것을 보여준다. PD 돌연변이가 생체내에서 어떻게 LRRK2 키나제 활성에 영향을 미치는지는 생체내 기질의 결핍 때문에 알려지지 않은 채로 남아 있다.

[0125] Ser 1292 상에서의 LRRK2 자가인산화가 그의 키나제 활성에 따라 달라지기 때문에, 다양한 파킨슨 돌연변이를 함유하는 Flag-태그부착된 LRRK2 구축물로 293 세포를 형질감염시킴으로써 LRRK2 자가인산화 수준에 대한 다양한 LRRK2 PD 돌연변이의 영향을 시험하였다. 전세포 용해물에서의 총 LRRK2 및 pS1292의 수준을 웨스턴 블롯팅에 의해 평가하였다. 본 발명자들은 R1441G, Y1699C, G2019S 및 I2020T를 비롯한 모든 4종의 확인된 LRRK2 가족성 파킨슨 돌연변이가 야생형 LRRK2와 비교하여 S1292 부위에서의 증가된 LRRK2 자가인산화를 보여주었다는 것을 밝혀내었다. 추가로, 동일한 구축물에서 2개의 PD 돌연변이 R1441G 및 G2019S를 조합하는 것은 LRRK2 자가인산화 수준을 훨씬 더 높게 증가시켰다 (도 3a, b). 주목할 만한 것은, 아시아인 집단에서 발견된 PD 위험인자 돌연변이인 G2385R이 Ser1292 상에서의 자가인산화를 증가시키지 않았다는 것이다.

[0126] 본 발명자들은 또한 PD 돌연변이가 트랜스제닉 동물에서 LRRK2 자가인산화를 증가시키는지의 여부를 시험하였다. 본 발명자들은 야생형 또는 G2019S LRRK2 단백질을 발현하는 트랜스제닉 동물로부터의 뇌 조직에서 LRRK2 자가인산화 수준을 비교하였다. 본 발명자들은 총 LRRK2 단백질 수준이 트랜스제닉 마우스의 두 마우스주에서 비슷하였고, 반면에 포스포-LRRK2 수준은 검사된 모든 뇌 영역에서 LRRK2 G2019S BAC 트랜스제닉 마우스로부터의 조직에서 훨씬 더 높다는 것을 밝혀내었다 (도 3c). 정량적으로, S1292 상에서의 LRRK2 자가인산화는 야생형 LRRK2를 발현하는 트랜스제닉 동물의 전체 뇌 용해물에 비해 G2019S 돌연변이체 LRRK2를 발현하는 것에서 10배 초과로 더 높다 (도 3d). 종합하면, 이들 데이터는 LRRK2의 파킨슨 돌연변이가 배양된 세포 및 동물 둘 다에서 S1292상에서의 LRRK2 자가인산화를 증가시킨다는 것을 입증한다.

[0127] LRRK2 Ser1292 자가인산화의 생화학적 메카니즘

[0128] GTP 결합은 시험관내 LRRK2 키나제 활성화에 필요한 것으로 여겨진다. LRRK2 T1348N 돌연변이는 시험관내에서 GTP 결합을 무효화하는 것으로 나타났다. 그러나, GTP 결합이 생체내에서 어떻게 LRRK2 키나제 활성에 영향을 미치는지는 명백하지 않다. GTP 결합이 생체내 LRRK2 자가인산화에 필요한지의 여부를 시험하기 위해, LRRK2 T1348N 및 LRRK2 G2019S/T1348N 돌연변이체 구축물로 형질감염된 293 세포에서의 LRRK2 자가인산화 수준을 검사하였다. LRRK2 S1292 자가인산화는 T1348N 돌연변이를 발현하는 세포로부터의 용해물에서 검출가능하지 않았다. S1292 인산화는 또한 LRRK2 G2019S를 발현하는 것들과 비교하여 LRRK2 G2019S/T1348N 형질감염된 세포에서 크게 감소된다 (도 4a). 이들 결과는 S1292상에서의 생체내 LRRK2 자가인산화가 GTP 결합을 필요로 한다는 것을 입증한다.

[0129] LRRK2 자가인산화의 메카니즘은 2가지 가능한 경로에 의해 일어날 수 있다. 한가지 가능성은 1개의 LRRK2 분자가 또 다른 LRRK2 분자 상의 S1292를 인산화할 수 있다는 것이다 (즉, 분자간 인산화). 다른 가능성은 LRRK2 분자의 키나제 도메인이 그 자신의 S1292를 인산화할 수 있다는 것이다 (즉, 분자내 인산화). 이들 2가지 가능성을 구별하기 위해, LRRK2 S1292A 돌연변이체를 LRRK2 D1994A 돌연변이체로 형질감염시켰다. S1292A 돌연변이는 자가인산화 부위를 무효화하고, 반면에 D1994A 돌연변이는 LRRK2 키나제 활성을 무효화한다. LRRK2 자가인산화가 분자간이면, LRRK2 S1292A는 이들 2종의 구축물이 공동-형질감염되는 경우에 LRRK2 D1994A를 인산화할 수 있고, 포스포-LRRK2 신호가 관찰될 것이다. 그러나, LRRK2 자가인산화는 S1292A 및 D1994A 돌연변이로 공동

-형질감염된 293 세포의 용해물에서 관찰되지 않았다 (도 4b). 이 데이터는 LRRK2 자가인산화가 분자내일 가능성이 있음을 시사한다.

[0130] 분자내 자가인산화를 추가로 검증하기 위해, 전장 야생형 LRRK2에 의한 N-말단-말단절단형 LRRK2의 인산화를 시험하였다. 야생형 LRRK2 및 N-말단 말단절단형 LRRK2 (907-2527)를 D1994A 돌연변이와 공동-형질감염시켰다. 웨스턴 블롯에 의하면 S1292 인산화는 말단절단형 LRRK2 D1994A에서 거의 검출되지 않았다 (도 4c). 따라서, 전장 야생형 LRRK2는 말단절단형 LRRK2를 인산화할 수 없었다. 종합하면, 이들 데이터는 LRRK2 자가인산화가 분자내일 가능성이 아주 높다는 것을 입증하였다.

[0131] Ser1292는 LRRK2 파킨슨 돌연변이에 의해 유발된 뉴런 독성에 필요하다.

[0132] Ser1292 잔기는 LRRK2의 LRR 도메인 및 GTPase 도메인의 연결부에 위치한다. 단백질 상동성 분석은 S1292가 연충에서 인간까지 보존되어 있고, 반면에 전반적 아미노산 동일성은 제한되어 있다는 것을 보여주었다. 따라서, LRRK2의 생물학적 기능에 대한 Ser1292 자가인산화의 중요성을 평가하였다.

[0133] PD 돌연변이를 보유하는 LRRK2 단백질의 발현은 배양된 1차 뉴런에서 뉴런 독성을 유발한다. 추가로, 관찰된 뉴런 독성은 LRRK2의 키나제 활성을 필요로 한다. E18 래트 배아로부터 배양된 1차 해마 뉴런을 다양한 PD 돌연변이 및 검사된 신경돌기 형태를 보유하는 LRRK2 cDNA로 형질감염시킴으로써 (도 5a), LRRK2 R1441G/G2019S 이중 돌연변이를 발현하는 해마 뉴런이 야생형 LRRK2 또는 단지 GFP를 발현하는 것들과 비교하여 강건한 신경돌기 생장 결함을 나타낸다는 것을 보여주었다. 공개된 보고와 일치하게, 키나제-데드 돌연변이 D1994A를 LRRK2 R1441G/G2019S 이중 돌연변이에 도입시키는 것은 상기 표현형을 무효화하였다. 추가로, LRRK2 R1441G/G2019S 이중 돌연변이에서 Ser 1292를 알라닌으로 돌연변이시키는 것은 또한 신경돌기 생장 결함을 무효화하였고, 이는 Ser1292 인산화가 LRRK2 R1441G/G2019S 유도된 신경돌기 생장 표현형에 대해 중요하다는 것을 시사한다 (도 5b, d).

[0134] 쇨 분석에 의해 나타난 바와 같이, 총 신경돌기 길이의 단축을 유발하는 것 뿐만 아니라, LRRK2 R1441G/G2019S 이중 돌연변이 단백질을 발현하는 것도 또한 배양된 1차 해마 뉴런에서 수상돌기 트리의 복잡성을 감소시켰다. 추가로, LRRK2 G2019S/R1441G/D1994A 돌연변이 단백질은 상기 뉴런의 수상돌기 복잡성을 복구시켰고, 이는 LRRK2 키나제 활성이 필요하다는 것을 시사한다. 중요하게는, LRRK2 자가인산화 부위 세린 1292를 알라닌으로 돌연변이시키는 것은 또한 이 표현형을 개선시켰다 (도 5c). 종합하면, 이들 데이터는 LRRK2 상에서의 Ser1292의 자가인산화가 LRRK2 PD 돌연변이 유발된 뉴런 독성을 매개함에 있어 중요한 역할을 한다는 것을 강력하게 시사한다.

[0135] Ser1292 자가인산화는 LRRK2 PD 돌연변이 유도된 자가포식 손상을 위해 중요하다

[0136] LRRK2 PD 돌연변이에 의해 유발된 뉴런 독성에 대한 Ser1292 자가인산화의 효과를 검사하였다. 본 발명자들은 먼저 Ser1292 자가인산화가 LRRK2 키나제 활성에 영향을 미치는지의 여부를 고려하였다. Flag-태그부착된 wt 및 S1292A LRRK2 단백질을 일시적으로 형질감염된 293 세포로부터 정제하였다. 기질로서 LRRKtide를 사용하는 시험관내 키나제 검정에서 키나제 활성을 비교하였다. LRRK2 WT와 S1292A 단백질 사이에서 유의차는 전혀 관찰되지 않았다.

[0137] 다음으로, LRRK2 PD 돌연변이 단백질의 세포하위 국재화를 검사하였다. Flag-태그부착된 LRRK2 R1441G/G2019S 이중 돌연변이체 구축물을 배양된 1차 피질 뉴런 내로 형질감염시켰다. 면역형광 세포화학을 이용하여 형질감염된 뉴런에서 Flag-태그부착된 LRRK2 단백질을 검출하였다. WT LRRK2 단백질은 뉴런에서 분산형 분포를 보여주는 것으로 밝혀졌다. 그러나, LRRK2 R1441G/G2019S 이중 돌연변이체로 형질감염된 뉴런 중 80% 초과에서, LRRK2 단백질은 미세관 마커와 공동-국재화된 LRRK의 필라멘트형 분포를 보여주었다 (도 6a). 추가로, 뉴런 중 일부에서 LRRK2 돌연변이 단백질은 또한 큰 반점을 형성하였다 (도 6b). 필라멘트 및 반점의 성질을 확인하기 위해, 이들 뉴런을 다양한 세포 마커로 공동-염색하였다. 튜불린과의 공동-염색에 의해 나타난 바와 같이, LRRK2 필라멘트는 미세관과 공동-국재화되는 것으로 밝혀졌다. 추가로, LRRK2 필라멘트 및 반점은 둘 다 자가포식 어댑터 단백질 p62와 공동-국재화되었다 (도 6a, 6b). 자가포식에 대한 추가의 세포 마커를 검사하였다. LRRK2 반점은 또한 LC3 및 K63 폴리-유비퀴틴에 대해 양성이었으며, 이들은 자가포식소체에 대한 마커이다. 이들 데이터는 LRRK2 PD 돌연변이가 뉴런에서 기초 자가포식 활성을 손상시켰다는 것을 시사한다.

[0138] LRRK2 키나제 활성 및/또는 LRRK2 S1292 자가인산화가 자가포식에 대한 LRRK2 PD 돌연변이의 효과를 조절하는지의 여부를 시험하기 위해, LRRK2 R1441G/G2019S/D1994A 및 LRRK2 R1441G/G2019S/S1292A 돌연변이 단백질을 배양된 피질 뉴런에서 발현시켰다. 키나제 활성의 손실 (D1994A에 의함)은 미세관 및 자가포식소체로의 LRRK2 국

재화를 무효화하였고 (도 6c, 6d), 이는 키나제 활성이 LRRK2 PD 돌연변이에 의해 유도된 손상된 자가포식 활성에 중요하다는 것을 나타낸다. 흥미롭게도, S1292A 돌연변이는 미세관으로의 LRRK2 국재화를 실질적으로 감소시켰지만, LRRK2 양성 자가포식소체의 형성에 대해서는 거의 효과가 없었다 (도 6d). 이들 데이터는 S1292 상에서의 LRRK2 자가인산화가 LRRK2 PD 돌연변이에 의해 유도된 손상된 자가포식 활성에 기여한다는 것을 시사한다.

[0139] LRRK2 키나제 억제제는 세포에서 S1292 자가인산화를 차단한다

[0140] LRRK2 키나제 억제제가 세포에서 LRRK2 자가인산화를 차단할 수 있는지의 여부를 시험하기 위해, FLAG 에피토프-태그부착된 LRRK2 R1441G/Y1699C/G2019S 3중 돌연변이 단백질을 발현하는 유도성 HEK293 세포주 (여기서 LRRK2 세포로서 언급됨)를 생성하였다. 이어서, 이 세포주를 이용하여 96-웰 플레이트-기반 검정을 개발함으로써 세포 용해물 중의 포스포-S1292를 정량화하였다. 검정은 전기화학발광 검출 기술 (메조-스케일 디스커버리 (Meso-Scale Discovery), MSD)을 이용하였고, 여기서 LRRK2를 고체 상-고정화된 항-FLAG 모노클로날 항체를 사용하여 포획하고, 이어서 항-pSer1292 항체 및 루테늄-접합된 항-토끼 2차 항체를 사용하여 검출하였다. 본 발명자들은 이에 따라 독시시클린으로 유도된 세포의 용해물에서 pS1292 신호에서의 유의한 증가를 검출할 수 있었다 (도 7a). 추가로, 독시시클린-유도된 LRRK2 세포를 공지된 LRRK2 키나제 억제제인 수텐트 (Ki ref)와 함께 인큐베이션하였을 때, 본 발명자들은 비-유도된 세포로부터의 용해물에서 검출된 신호에 상당하는 최대 억제로 pS1292 신호의 용량-의존성 감소를 관찰하였다 (도 7b). 후속적으로, 본 발명자들은 이들 세포 상에서의 LRRK2 키나제 검정에서 다양한 효능을 갖는 600종 초과의 화합물을 시험하였다. pS1292 신호의 감소에 대한 IC50은 화합물에 대한 LRRK2의 생화학적 Ki와 강건하게 상호연관되었다 (도 7c). 이들 데이터는 LRRK2 키나제 억제제가 세포에서 S1292 자가인산화를 차단한다는 것을 입증하며, 이는 pS1292가 따라서 생체내에서 LRRK2 키나제 억제에 대한 마커로서 이용될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0141] 강력하고 선택적이며 뇌-투과가능한 LRRK2 키나제 억제제는 LRRK2 G2019S BAC 트랜스제닉 마우스 뇌에서 포스포-S1292를 차단한다

[0142] 고-처리량 화학물질 스크린 및 선도물질 최적화를 통해, 본 발명자들은 고도로 강력하고 선택적인 LRRK2 소분자 억제제, [3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논 (G1023)을 확인하였다. G1023의 생화학적 Ki는 약 4nM이다. LRRK2 세포-기반 검정에서, G1023은 pLRRK2 수준을 10nM의 관찰된 세포 IC50으로 용량-의존성 방식으로 효율적으로 감소시켰다 (도 7b).

[0143] G1023이 생체내에서 LRRK2 키나제 활성을 억제할 수 있는지의 여부를 시험하기 위해, LRRK2 G2019S 단백질을 발현하는 BAC 트랜스제닉 마우스에 상기 화합물의 단일 용량을 10, 30 및 100mg/kg으로 주사하였다. 주변 및 뇌 조직을 주사 6시간 후에 수확하여 화합물 농도 뿐만 아니라 포스포-LRRK2 수준을 측정하였다.

[0144] G1023 주사된 동물에서 LRRK2 키나제 억제를 검사하기 위해, 비장, 림프절 및 뇌 조직을 화합물 주사 6시간 후에 수확하여 포스포-LRRK2 수준을 결정하였다. 비장 및 림프절을 비롯한 주변 조직에서, G1023은 포스포-S1292를 용량-의존성 방식으로 감소시켰다 (도 8a, 8c). 뇌 조직에서, G1023은 또한, 감소에 필요한 투여량이 보다 높을지라도 포스포-S1292 수준을 효과적으로 감소시켰다 (도 8b, 8c). 포스포-S1292 감소에 필요한 뇌에서의 G1023의 계산된 결합되지 않은 농도는 상기 화합물에 대한 세포 IC50과 일치한다. 이들 데이터는 G1023이 높은 뇌 노출을 가지며, 생체내에서 LRRK2 키나제 활성을 차단한다는 것을 입증한다. 추가로, 이들 데이터는 또한 Ser1292 상에서의 LRRK2 자가인산화가 생체내에서 LRRK2 키나제 억제제의 효능을 측정하기 위한 약력학 마커로서 이용될 수 있다는 것을 입증한다.

[0145] LRRK2 키나제 억제제는 파킨슨 돌연변이 유발된 신경돌기 생장 결함을 약화시킨다.

[0146] LRRK2 키나제 활성의 억제가 PD 돌연변이 유발된 뉴런 독성을 개선시키는지의 여부를 시험하기 위해, 본 발명자들은 LRRK2 BAC 트랜스제닉 마우스로부터 유래된 배양된 배아 해마 뉴런을 사용하였다. 이들 뉴런은 비-트랜스제닉 한배 새끼로부터 유래된 해마 뉴런과 비교하였을 때, 보다 짧은 총 신경돌기 길이에 의해 나타난 바와 같이 신경돌기 생장 결함을 보여주었다 (도 9). 본 발명자들은 뉴런 배양물을 LRRK2 키나제 억제제 G1023으로 처리하였다. 본 발명자들은 G1023이 LRRK2 BAC 트랜스제닉 마우스로부터 유래된 뉴런의 신경돌기 생장 결함을 용량-의존성 방식으로 역전시켰다는 것을 밝혀내었다. 이들 데이터는 LRRK2 키나제 활성의 화학적 억제가 LRRK2 PD 돌연변이 유발된 뉴런 독성을 기능적으로 차단할 수 있다는 것을 보여준다.

[0147] S1292는 생체내 LRRK2 자가인산화 부위이다

[0148] 본원에 개시된 결과로부터, S1292가 생체내 LRRK2 자가인산화 부위인 것으로 보일 수 있다. 여러 갈래의 증거

가 LRRK2 키나제 활성이 S1292의 인산화에 필요하다는 것을 뒷받침한다. 첫째로, 키나제-데드 돌연변이는 시험관내 자가인산화 검정 (도 1), 형질감염된 이종 세포 (도 2a), 및 LRRK2를 과다발현하는 BAC 트랜스제닉 마우스로부터의 조직 (도 2b)에서 S1292 인산화를 무효화하였다. 둘째로, 고도로 특이적인 LRRK2 억제제는 LRRK2 세포주 (도 7b) 및 LRRK2 트랜스제닉 마우스 (도 8) 둘 다에서 S1292 인산화를 차단한다. 마지막으로, 수많은 구조적으로 다양화된 소분자 LRRK2 키나제 억제제는 세포-기반 검정에서 S1292 인산화를 차단하며, 이는 LRRK2 키나제 활성이 세포에서의 S1292 인산화에 필요하다는 화학적 검증을 제공한다. 중요하게는, pLRRK2 감소에 필요한 농도는 화합물의 LRRK2 생화학적 Ki와 밀접하게 관련된다. 종합하면, 모든 증거는 S1292가 생체내 LRRK2 자가인산화 부위라는 것을 시사한다.

[0149] 수많은 다른 LRRK2 자가인산화 부위가 이전에 보고된 반면에, 어떠한 것도 세포 또는 동물 모델에서 심지어 과다발현 상황에서도 검출가능하지 않았다. S1292 자가인산화는 형질감염된 세포 및 트랜스제닉 동물로부터의 용해물에서 용이하게 검출가능하다. S1292는 생체내에서 유의한 양으로 존재하는 확인된 유일한 LRRK2 자가인산화 부위이다. S1292 자가인산화 부위의 확인은 포유동물 대상체에서 LRRK2 키나제 활성을 모니터링하기 위한 강력한 바이오마커 도구를 제공한다.

[0150] 가족성 파킨슨 돌연변이는 S1292 상에서의 LRRK2 자가인산화를 증가시킨다

[0151] R1441G, Y1699C, G2019S 및 I2020T를 비롯한 LRRK2의 모든 확인된 가족성 파킨슨병 돌연변이는 293T 세포에서 발현되었을 때 S1292 자가인산화를 증가시킨다. 이들 가족성 돌연변이 중에서, 단지 G2019S만이 명확하게 시험관내에서 LRRK2 키나제 활성을 증가시키는 것으로 나타났다. G2019S는 키나제 활성화 루프 내에 위치한다. G2019S 돌연변이는 키나제 활성화 루프의 입체형태를 변화시킬 수 있고 따라서 LRRK2 키나제를 활성화시킬 수 있는 것으로 제안되었다. 그러나, 또한 키나제 활성화 루프에 가까운 I2020T는 명확하게 시험관내에서 LRRK2 키나제 활성을 증가시키는 것으로 나타나지 않았다. 한가지 가능한 설명은 생화학적 검정에 사용된 기질이 내인성 기질이 아니었다는 것이다. 따라서, 이들 단백질의 인산화는 생체내 LRRK2 키나제 활성을 정확하게 나타내지 않을 수 있다. 본원에서, 돌연변이 둘 다는 세포-기반 시스템에서 S1292 인산화를 증가시킬 수 있는 것으로 나타나고, 이는 LRRK2 키나제 도메인 내의 PD 돌연변이 둘 다가 그의 키나제 활성을 증가시킨다는 것을 시사한다. R1441G 및 Y1699C 돌연변이는 ROC-COR 도메인 내에 위치한다. 돌연변이 둘 다는 LRRK2 GTPase 활성을 감소시키는 것으로 나타났다. GTP 결합은 시험관내에서 LRRK2 키나제 활성을 위해 필요한 것으로 나타났다. 본 개시내용은 GTP 결합이 세포-기반 시스템에서 S1292 자가인산화를 위해 필요하다는 것을 입증한다 (도 5a). 따라서, R1441G 및 Y1699C 돌연변이에 의해 유발된 GTPase 활성의 감소는 보다 많은 LRRK2 단백질이 GTP-결합된 상태로 있게 하며, 따라서 S1292 자가인산화를 증가시킬 것이다.

[0152] 주목할 만한 것은, WD40 도메인에 위치한 확인된 PD 위험 인자 돌연변이 G2385R는 S1292 자가인산화를 증가시키는 것으로 밝혀지지 않았다는 것이다. 한가지 간단한 설명은 G2385R 돌연변이가 LRRK2 키나제 활성 또는 자가인산화에 영향을 미치지 않을 수 있다는 것일 수 있다. 다르게는, 293 세포에서 LRRK2의 이종 발현은 LRRK2 자가인산화를 위한 적합한 세포 환경을 제공하지 않을 수 있다. 시험관내에서, 293 세포에서 및 동물 모델에서, G2019S 돌연변이의 S1292 자가인산화 수준을 비교할 때, 증가의 수준은 각각 3, 5 및 10이었다. 이는 생체내 S1292 자가인산화가 시험관내보다 더 높다는 것을 시사한다.

[0153] LRRK2 PD 돌연변이 유발된 뉴런 독성에서의 S1292 자가인산화의 역할

[0154] 증가된 S1292 자가인산화가 모든 가족성 파킨슨 돌연변이에 대한 일관된 주제임을 전제로, S1292 자가인산화가 LRRK2 기능 및 PD 발병기전에서의 그의 역할을 위해 중요할 수 있다는 가설을 세우는 것이 합리적이다. 세포-기반 LRRK2 모델에서, 파킨슨 돌연변이는 세포주 및 1차 뉴런 둘 다에서 세포 독성을 유발하는 것으로 나타났다. 중요하게는, 키나제 활성은 독성을 위해 필요한 것으로 나타났다. 배아 해마 뉴런에서의 LRRK2 R1441G/G2019S 돌연변이의 발현이 신경돌기 길이 및 복잡성을 감소시킨다는 사실은 공개된 결과를 확인시킨다. 또한 공개된 데이터와 일치하게, 키나제-데드 돌연변이는 신경돌기 생장 표현형을 개선시키는 것으로 밝혀졌다. 중요하게는, S1292A 돌연변이는 또한 신경돌기 생장 표현형을 감소시킨다. S1292 자가인산화는 세포 독성을 유발하기 위한 LRRK2 키나제 활성 하류의 메카니즘의 일부일 수 있다. 주목할 만한 것은, S1292는 LRR 도메인과 ROC 도메인의 연결부에 위치한다는 것이다. 상기 부위의 인산화는 단백질 입체형태 변화를 유도하고 단백질-단백질 상호작용의 변화를 일으킬 수 있다.

[0155] LRRK2 PD 돌연변이가 뉴런 독성을 유발하는 메카니즘은 알려지지 않은 채로 남아 있다. PD 돌연변이를 보유하는 LRRK2 단백질은 뉴런에서 발현된 경우에 미세관에 축적되는 것으로 밝혀졌다. 이는 세포주 및 1차 뉴런에서의 결과와 일치한다. 이들 응집체는 선택적 자가포식 기질 p62 (SQSTM1)에 대해 양성이다. p62 양성 응집체의

축적은 손상된 자가포식 기능의 특성이다. 뉴런 내의 자가포식 화물은 리소솜으로의 경로 도중에 미세관 네트워크를 따라 트래픽킹되는 것으로 여겨지기 때문에, 미세관 상의 p62의 축적은 LRRK2 PD 돌연변이를 발현하는 뉴런에서의 손상된 자가포식 트래픽킹을 시사할 수 있다. LRRK2가 p62, LC3 및 Lys-63 폴리-유비퀴틴에 대해 양성으로 염색되는 큰 반점에 축적되는 것으로 관찰되었기 때문에, 자가리소솜 분해 경로는 손상될 것이다. 자가포식은 분화된 뉴런에서 중요한 "하우스 키핑" 기능이고, 반면에 자가포식의 손실은 신경변성을 유발하며 신경학상 결함을 일으킨다. 이는 LRRK2 PD 돌연변이가 자가포식 손상을 통해 세포 독성을 유발할 수 있다는 것을 시사한다. 흥미롭게도, S1292A 돌연변이가 LRRK2-양성 자가리소솜의 외양을 개선시키지 않기 때문에, Ser1292 인산화는 자가리소솜 분해의 상류에서 기능할 수 있다. 중요하게는, 키나제-데드 돌연변이 (D1994A)는 LRRK2의 미세관 및 자가리소솜 축적 둘 다를 무효화하며, 이는 키나제 활성이 둘 다를 위해 필요하다는 것을 시사한다. LRRK2의 기질은 확인될 것으로 남아 있을 가능성이 있다.

[0156] 생체내 LRRK2 키나제 활성에 대한 마커로서의 LRRK2 자가인산화

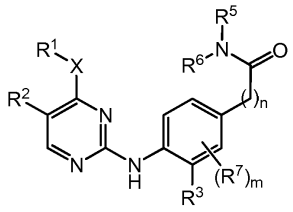
[0157] S1292 자가인산화는 생체내 LRRK2 키나제 활성에 대한 강건한 마커로서의 역할을 한다. 추가로, S1292 자가인산화는 LRRK2 트랜스제닉 동물로부터의 조직 용해물에서 쉽게 검출될 수 있다. 이는 생체내에서 LRRK2 키나제 활성의 녹다운을 모니터링하기 위한 약력학적 검정을 제공한다. 종합하면, S1292 자가인산화는 LRRK2 키나제 억제제에 대한 화합물 스크리닝 도구를 개발하는데 이용될 수 있다.

[0158] LRRK2 조절제

[0159] 본 발명과 함께 사용가능한 LRRK2 조절제 또는 억제제는 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물을 포함할 수 있다.

[0160] 한 실시양태에서, LRRK2 조절제는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0161] <화학식 I>

[0162] 

[0163] 상기 식에서,

[0164] m은 0 내지 3이고;

[0165] X는 $-NR^a-$; -O-; 또는 $-S(O)_r-$이고, 여기서 r은 0 내지 2이고, R^a는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0166] R^1은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{2-6}알케닐; C_{2-6}알키닐; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬술포닐-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬 또는 할로로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); 테트라히드로피라닐; 테트라히드로푸라닐; 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬; 옥세타닐; 또는 옥세탄-C_{1-6}알킬이거나;

[0167] 또는 R^1 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, O, N 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있는 3 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 이는 옥소, 할로 또는 C_{1-6}알킬로 치환되고;

[0168] R^2는 할로; C_{1-6}알콕시; 시아노; C_{2-6}알키닐; C_{2-6}알케닐; 할로-C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알콕시; C_{3-6}시클로알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); 테트라히드로푸라닐; 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬; 아세틸; 옥세타닐; 또는 옥세탄-C_{1-6}알킬이고;

[0169] R^3은 $-OR^4$; 할로; 시아노; C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-}

$_{6}$알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); 테트라히드로푸라닐; 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬; 옥세타닐; 또는 옥세탄-C_{1-6}알킬이고;

[0170] R^4는 수소; C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬 또는 할로로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬 또는 할로로 임의로 치환됨); 테트라히드로푸라닐; 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬; 옥세타닐; 또는 옥세탄-C_{1-6}알킬이고;

[0171] R^5는 수소; 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0172] n은 0 또는 1이고;

[0173] R^6은 수소; C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬; 헤테로시클릴; 또는 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬이고; 여기서 C_{3-6}시클로알킬, C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬은 각각 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알콕시; 히드록시; 히드록시-C_{1-6}알킬; 할로; 니트릴; C_{1-6}알킬-카르보닐; C_{1-6}알킬-술포닐; C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬-카르보닐; 아미노; 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 기로 임의로 치환될 수 있거나; 또는 상기 기들 중 2개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있거나;

[0174] 또는 R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, N 및 $S(O)_n$으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고, 이는 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알콕시; 히드록시; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; 할로, 니트릴; C_{1-6}알킬-카르보닐; C_{1-6}알킬-술포닐; C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬-카르보닐; 아미노; 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 기로 임의로 치환되거나; 또는 상기 기들 중 2개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있고;

[0175] R^7은 할로; C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알킬; 또는 할로-C_{1-6}알콕시이다.

[0176] 화학식 I의 특정 실시양태에서, n은 0이다.

[0177] 화학식 I의 특정 실시양태에서, n은 1이다.

[0178] 화학식 I의 특정 실시양태에서, m은 0 내지 2이다.

[0179] 화학식 I의 특정 실시양태에서, m은 0 또는 1이다.

[0180] 화학식 I의 특정 실시양태에서, m은 0이다.

[0181] 화학식 I의 특정 실시양태에서, m은 1이다.

[0182] 화학식 I의 특정 실시양태에서, r은 0이다.

[0183] 화학식 I의 특정 실시양태에서, r은 2이다.

[0184] 화학식 I의 특정 실시양태에서, X는 $-NR^a-$ 또는 -O-이다.

[0185] 화학식 I의 특정 실시양태에서, X는 $-NR^a$이다.

[0186] 화학식 I의 특정 실시양태에서, X는 -O-이다.

[0187] 화학식 I의 특정 실시양태에서, X는 $-S(O)_n-$이다.

[0188] 화학식 I의 특정 실시양태에서, X는 -NH- 또는 -O-이다.

[0189] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^a는 수소이다.

[0190] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^a는 C_{1-6}알킬이다.

[0191] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬술포닐-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이다.

[0192] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨)이다.

[0193] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬술포닐-C_{1-6}알킬; 테트라히드로푸라닐; 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬; 옥세타닐; 또는 옥세탄-C_{1-6}알킬이다.

[0194] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; 또는 C_{1-6}알킬술포닐-C_{1-6}알킬이다.

[0195] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬이다.

[0196] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 할로-C_{1-6}알킬이다.

[0197] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬이다.

[0198] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 아미노-C_{1-6}알킬이다.

[0199] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{1-6}알킬술포닐-C_{1-6}알킬이다.

[0200] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬이다.

[0201] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이고, 여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다.

[0202] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 테트라히드로피라닐이다.

[0203] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 테트라히드로푸라닐이다.

[0204] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬; 옥세타닐이다.

[0205] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 옥세탄-C_{1-6}알킬이다.

[0206] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 메틸; 에틸; n-프로필; 이소프로필; 이소부틸; 3,3-디메틸프로필; 시클로프로필; 시클로부틸; 시클로펜틸; 시클로헥실; 시클로프로필메틸; 시클로부틸메틸; 시클로펜틸메틸; 시클로프로필에틸; 메톡시에틸; 옥세타닐; 또는 테트라히드로푸라닐메틸이다.

[0207] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 메틸; 에틸; n-프로필; 이소프로필; 이소부틸; 3,3-디메틸프로필; 시클로펜틸; 시클로헥실; 시클로프로필메틸; 시클로부틸메틸; 시클로펜틸메틸; 시클로프로필에틸; 메톡시에틸; 옥세타닐; 또는 테트라히드로푸라닐메틸이다.

[0208] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 메틸; 에틸; n-프로필; 이소프로필; 이소부틸; 3,3-디메틸프로필; 시클로펜틸; 시클로헥실; 시클로펜틸메틸; 메톡시에틸; 옥세타닐; 또는 테트라히드로푸라닐메틸이다.

[0209] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 메틸; 에틸; n-프로필; 이소프로필; 또는 이소부틸이다.

[0210] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 메틸 또는 에틸이다.

[0211] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 메틸이다.

[0212] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 에틸이다.

[0213] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 시클로프로필; 시클로부틸; 시클로펜틸; 시클로헥실; 시클로프로필메틸; 시클로부틸메틸; 시클로펜틸메틸; 또는 시클로프로필에틸이다.

[0214] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1은 시클로펜틸; 시클로헥실; 또는 시클로펜틸메틸이다.

[0215] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 할로; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알콕시; C_{3-6}시클로알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); 테트라히드로푸라닐; 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬; 옥세타닐; 또는 옥세탄-C_{1-6}알킬이다.

[0216] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 할로; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알킬; 시아노; C_{2-6}알키닐; C_{2-6}알케닐; C_{3-6}시클로알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이다.

[0217] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 할로; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알킬; 시아노; C_{3-6}시클로알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이다.

[0218] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 할로; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이다.

[0219] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 할로; 할로-C_{1-6}알킬; 또는 시아노이다.

[0220] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 할로; 또는 할로-C_{1-6}알킬이다.

[0221] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 할로이다.

[0222] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 C_{1-6}알콕시이다.

[0223] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 할로-C_{1-6}알콕시이다.

[0224] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 할로-C_{1-6}알킬이다.

[0225] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 C_{3-6}시클로알킬이다.

[0226] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이다.

[0227] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 테트라히드로푸라닐이다.

[0228] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬이다.

[0229] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 옥세타닐이다.

[0230] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 옥세탄-C_{1-6}알킬이다.

[0231] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 할로, 트리플루오로메틸 또는 시아노이다.

[0232] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 클로로, 트리플루오로메틸 또는 시아노이다.

[0233] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 플루오로, 클로로 또는 브로모이다.

[0234] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 클로로이다.

[0235] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 플루오로이다.

[0236] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 브로모이다.

[0237] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 트리플루오로메틸이다.

[0238] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 메톡시이다.

[0239] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 시아노이다.

[0240] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 C_{2-6}알키닐이다.

[0241] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 C_{2-6}알케닐이다.

[0242] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 $-OR^4$이다.

[0243] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알킬; 또는 할로-C_{1-6}알킬이다.

[0244] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 할로; 또는 $-OR^4$이다.

[0245] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 할로; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알콕시; C_{3-6}시클로알킬옥시; 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬옥시이다.

[0246] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알콕시; C_{3-6}시클로알킬옥시; 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬옥시이다.

[0247] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 할로; C_{1-6}알콕시; 시아노; 또는 할로-C_{1-6}알콕시이다.

[0248] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 할로; C_{1-6}알콕시; 또는 할로-C_{1-6}알콕시이다.

[0249] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 메톡시; 할로; 트리플루오로메톡시; 디플루오로메톡시; 2-할로-에톡시 또는 2,2,2-트리할로에톡시이다.

[0250] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 메톡시; 또는 할로이다.

[0251] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 메톡시; 클로로; 또는 플루오로이다.

[0252] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 메톡시이다.

[0253] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 클로로이다.

[0254] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 플루오로이다.

[0255] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알콕시; 시아노; 또는 할로-C_{1-6}알콕시이다.

[0256] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알콕시; 또는 할로-C_{1-6}알콕시이다.

[0257] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알콕시이다.

[0258] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 메톡시이다.

[0259] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 시아노이다.

[0260] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{3-6}시클로알킬이다.

[0261] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이다.

[0262] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 테트라히드로푸라닐이다. 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬이다.

[0263] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 옥세타닐이다.

[0264] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 옥세탄-C_{1-6}알킬이다.

[0265] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^4는 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); 테트라히드로푸라닐; 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬; 옥세타닐; 또는 옥세탄-C_{1-6}알킬이고;

[0266] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^4는 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이다.

[0267] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^4는 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬이다.

[0268] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^4는 C_{1-6}알킬이다.

[0269] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^4는 할로-C_{1-6}알킬이다.

[0270] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^4는 C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬이다.

[0271] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^4는 C_{3-6}시클로알킬이다.

[0272] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^4는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이다.

[0273] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^4는 테트라히드로푸라닐이다.

[0274] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^4는 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬이다.

[0275] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^4는 옥세타닐이다.

[0276] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^4는 옥세탄-C_{1-6}알킬이다.

[0277] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^4는 메틸; 에틸; 이소프로필; 시클로프로필; 시클로부틸; 시클로프로필메틸; 시클로부틸메틸; 2-할로에틸; 또는 2,2,2-트리할로에틸이다.

[0278] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^4는 메틸이다.

[0279] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5는 수소이다.

[0280] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5는 C_{1-6}알킬이다.

[0281] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5는 메틸이다.

[0282] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5는 에틸이다.

[0283] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 수소이다.

[0284] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 C_{1-6}알킬이다.

[0285] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬이다.

[0286] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 히드록시-C_{1-6}알킬이다.

[0287] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 아미노-C_{1-6}알킬이다.

[0288] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알콕시; 히드록시; 히드록시-C_{1-6}알킬; 할로; 니트릴; C_{1-6}알킬-카르보닐; C_{1-6}알킬-술포닐; C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬-카르보닐; 아미노; 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬이거나; 또는 상기 기들 중 2개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있다.

[0289] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이고, 여기서 그의 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알콕시; 히드록시; 히드록시-C_{1-6}알킬; 할로; 니트릴; C_{1-6}알킬-카르보닐; C_{1-6}알킬-술포닐; C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬-카르보닐; 아미노; 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되거나; 또는 상기 기들 중 2개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있다.

[0290] R^6이 헤테로시클릴인 화학식 I의 실시양태에서, 이러한 헤테로사이클은 아제티디닐; 피롤리디닐; 피페리디닐; 피페라지닐; 모르폴리닐; 티오모르폴리닐; 3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일; 2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일; 또는 8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일 (각각 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환됨)일 수 있다.

[0291] R^6이 헤테로시클릴인 화학식 I의 실시양태에서, 이러한 헤테로사이클은 아제티디닐; 피롤리디닐; 피페리디닐; 피페라지닐; 또는 모르폴리닐 (각각 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환됨)일 수 있고, 즉, 이러한 헤테로시클릴은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알콕시; 히드록시; 히드록시-C_{1-6}알킬; 할로; 니트릴; C_{1-6}알킬-카르보닐; C_{1-6}알킬-술포닐; C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬-카르보닐; 아미노; 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되거나; 또는 상기 기들 중 2개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있다.

[0292] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알콕시; 히드록시; 히드록시-C_{1-6}알킬; 할로; 니트릴; C_{1-6}알킬-카르보닐; C_{1-6}알킬-술포닐; C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬-카르보닐; 아미노; 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클릴이거나; 또는 상기 기들 중 2개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있다.

[0293] R^6이 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬인 화학식 I의 실시양태에서, 그의 헤테로시클릴 부분은 아제티디닐; 피롤리디닐; 피페리디닐; 피페라지닐; 모르폴리닐; 티오모르폴리닐; 3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일; 2-옥사-5-아자-

비시클로[2.2.1]헵트-5-일; 또는 8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일 (각각 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환됨)일 수 있고, 즉, 이러한 헤테로시클릴 부분은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알콕시; 히드록시; 히드록시-C_{1-6}알킬; 할로; 니트릴; C_{1-6}알킬-카르보닐; C_{1-6}알킬-술포닐; C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬-카르보닐; 아미노; 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되거나; 또는 상기 기들 중 2개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있다.

[0294] R^6이 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬인 화학식 I의 실시양태에서, 그의 헤테로시클릴 부분은 아제티디닐; 피롤리디닐; 피페리디닐; 피페라지닐; 또는 모르폴리닐 (각각 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환됨)일 수 있다.

[0295] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬이고, 여기서 그의 헤테로시클릴 부분은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알콕시; 히드록시; 히드록시-C_{1-6}알킬; 할로; 니트릴; C_{1-6}알킬-카르보닐; C_{1-6}알킬-술포닐; C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬-카르보닐; 아미노; 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되거나; 또는 상기 기들 중 2개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있다.

[0296] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 수소; 메틸; 에틸; 이소프로필; 또는 시클로프로필이다.

[0297] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 수소; 메틸; 에틸; 이소프로필; 2-아미노-프로필; 옥세탄-3-일; 2-메톡시-에틸; 2-히드록시-에틸; 시클로프로필; 피페리딘-4-일; 1-메틸-피페리딘-4-일; tert-부틸; 2-히드록시-2-메틸-프로필; 시클로부틸; 1-메틸-시클로부틸; 2-히드록시-프로필; 1-시아노-시클로프로필; 3,3-디플루오로-시클로부틸; 시클로프로필메틸; 3-플루오로-시클로부틸; 또는 2,2-디플루오로에틸이다.

[0298] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 수소이다.

[0299] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 메틸이다.

[0300] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 에틸이다.

[0301] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 이소프로필이다.

[0302] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 2-아미노-프로필이다.

[0303] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 옥세탄-3-일이다.

[0304] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 2-메톡시-에틸이다.

[0305] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 2-히드록시-에틸이다.

[0306] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 시클로프로필이다.

[0307] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 피페리딘-4-일이다.

[0308] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 1-메틸-피페리딘-4-일이다.

[0309] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 tert-부틸이다.

[0310] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 2-히드록시-2-메틸-프로필이다.

[0311] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 시클로부틸이다.

[0312] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 1-메틸-시클로부틸이다.

[0313] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 2-히드록시-프로필이다.

[0314] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 1-시아노-시클로프로필이다.

[0315] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 3,3-디플루오로-시클로부틸이다.

[0316] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 시클로프로필메틸이다.

[0317] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 3-플루오로-시클로부틸이다.

[0318] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^6은 2,2-디플루오로에틸이다.

[0319] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, N 및 $S(O)_n$으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3- 내지 7-원 고리를 형성하고, 이는 C_{1-6}알킬, 할로-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로-C_{1-6}알콕시, 히드록시, 히드록시-C_{1-6}알킬, 할로, 니트릴, C_{1-6}알킬-카르보닐, C_{1-6}알킬-술포닐, C_{3-6}시클로알킬, C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬, C_{3-6}시클로알킬-카르보닐 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 임의로 치환되거나, 또는 상기 기들 중 2개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있다.

[0320] R^5 및 R^6이 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, N 및 $S(O)_n$으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3- 내지 7-원 고리를 형성하는 것인 화학식 I의 실시양태에서, 이러한 고리는 아제티디닐; 피롤리디닐; 피페리디닐; 피페라지닐; 모르폴리닐; 티오모르폴리닐; 아제피닐; 3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일; 2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일; 또는 8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일 (각각 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환됨)일 수 있다.

[0321] R^5 및 R^6이 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 O, N 및 $S(O)_n$으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3- 내지 7-원 고리를 형성하는 것인 화학식 I의 실시양태에서, 이러한 고리는 아제티디닐; 피롤리디닐; 피페리디닐; 피페라지닐; 또는 모르폴리닐 (각각 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환됨)일 수 있다.

[0322] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 C_{1-6}알킬, 할로-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로-C_{1-6}알콕시, 히드록시, 히드록시-C_{1-6}알킬, 할로, 니트릴, C_{1-6}알킬-카르보닐, C_{1-6}알킬-술포닐, C_{3-6}시클로알킬, C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬, C_{3-6}시클로알킬-카르보닐, 아미노 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 기로 1회 또는 2회 임의로 치환된 모르폴리닐 기를 형성하거나, 또는 상기 기들 중 2개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있다.

[0323] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 C_{1-6}알킬, 할로-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로-C_{1-6}알콕시, 히드록시, 히드록시-C_{1-6}알킬, 할로, 니트릴, C_{1-6}알킬-카르보닐, C_{1-6}알킬-술포닐, C_{3-6}시클로알킬, C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬, C_{3-6}시클로알킬-카르보닐, 아미노 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 기로 1회 또는 2회 임의로 치환된 피페리디닐 기를 형성하거나, 또는 상기 기들 중 2개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있다.

[0324] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 C_{1-6}알킬, 할로-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 할로-C_{1-6}알콕시, 히드록시, 히드록시-C_{1-6}알킬, 할로, 니트릴, C_{1-6}알킬-카르보닐, C_{1-6}알킬-술포닐, C_{3-6}시클로알킬, C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬, C_{3-6}시클로알킬-카르보닐, 아미노 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 기로 1회 또는 2회 임의로 치환된 피페라지닐 기를 형성하거나, 또는 상기 기들 중 2개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있다.

[0325] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 C_{1-6}알킬, 할로-C_{1-6}알킬, C_{1-6}

알콕시, 할로-C_{1-6}알콕시, 히드록시, 히드록시-C_{1-6}알킬, 할로, 니트릴, C_{1-6}알킬-카르보닐, C_{1-6}알킬-술포닐, C_{3-6}시클로알킬, C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬, C_{3-6}시클로알킬-카르보닐, 아미노 또는 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 기로 1회 또는 2회 임의로 치환된 피롤리디닐 기를 형성하거나, 또는 상기 기들 중 2개는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5 또는 6-원 고리를 형성할 수 있다.

[0326] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 모르폴린-4-일; 4-히드록시-피페리딘-1-일; 옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-일; 2-히드록시-피페리딘-1-일; 4,4-디메틸-피페리딘-1-일; 3,5-디메틸-피페리딘-1-일; 1-히드록시-1-메틸-에틸)-피페리딘-1-일; 3-히드록시-피롤리딘-1-일; 4-메틸-피페리딘-1-일; 피페리딘-1-일; 아제티딘-1-일; 4,4-디플루오로-피페리딘-1-일; 3-메틸-피페리딘-1-일; 4-메톡시-피페리딘-1-일; 3,3-디플루오로-피페리딘-1-일; 4-시아노-피페리딘-1-일; 4-플루오로-피페리딘-1-일; 3-메톡시-피페리딘-1-일; 4-에틸-피페라진-1-일; 4-아세틸-피페라진-1-일; 3-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일; 4-tert-부틸-피페리딘-1-일; 2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일; 2-메틸-피롤리딘-1-일; 4-히드록시메틸-피페리딘-1-일; 2-메틸-피페리딘-1-일; 피롤리딘-1-일; 4-메탄술포닐-피페라진-1-일; 3-트리플루오로메틸-피롤리딘-1-일; 4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-일; 2-메틸-모르폴린-4-일; (2,6-디메틸-모르폴린-4-일; 2,2-디에틸-모르폴린-4-일; 3-히드록시메틸-모르폴린-4-일; 2-이소부틸-모르폴린-4-일; 2-히드록시메틸-모르폴린-4-일; 3,3-디메틸-모르폴린-4-일; 4-메틸-피페라진-1-일; 4-이소프로필-피페라진-1-일; 피페라진-1-일; 3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일; (S)-3-메틸-모르폴린-4-일; 2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일; 8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일; (R)-3-메틸-모르폴린-4-일; 4-시클로프로판카르보닐-피페라진-1-일; 4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-피페리딘-1-일; 4-시클로부틸-피페라진-1-일; (R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일; 4-옥세탄-3-일-피페라진-1-일; 3-모르폴린-4-일-아제티딘-1-일; 4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일; 3,3-디플루오로-아제티딘-1-일; 4-디메틸아미노-피페리딘-1-일; 4-피페리딘-4-일-피페라진-1-일; (4,4-디플루오로-피페리딘-1-일; (3-모르폴린-4-일-아제티딘-1-일; 2-옥사-6-아자-스피로[3.3]헵트-6-일; 2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일); 4-메톡시-피페리딘-1-일); [1,4]옥사제판-4-일; 2R,6S)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일; 3-히드록시-아제티딘-1-일; 3-시아노-피롤리딘-1-일; 3,5-디메틸-피페라진-1-일; (3R,5S)-디메틸-피페라진-1-일; 3-플루오로-피롤리딘-1-일; (S)-3-플루오로-피롤리딘-1-일; 피페라진-1-일; 3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일; 3,3-디플루오로-아제티딘-1-일; 2,2,6,6-테트라플루오로-모르폴린-4-일; 2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일; (S)-2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일; (1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일; (3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일; 3,4-디플루오로피롤리딘-1-일; 및 3-메톡시피롤리딘-1-일로부터 선택된 기를 형성한다.

[0327] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 모르폴린-4-일; 4-히드록시-피페리딘-1-일; 옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-일; 2-히드록시-피페리딘-1-일; 4,4-디메틸-피페리딘-1-일; 3,5-디메틸-피페리딘-1-일; 1-히드록시-1-메틸-에틸)-피페리딘-1-일; 3-히드록시-피롤리딘-1-일; 4-메틸-피페리딘-1-일; 피페리딘-1-일; 아제티딘-1-일; 4,4-디플루오로-피페리딘-1-일; 3-메틸-피페리딘-1-일; 4-메톡시-피페리딘-1-일; 3,3-디플루오로-피페리딘-1-일; 4-시아노-피페리딘-1-일; 4-플루오로-피페리딘-1-일; 3-메톡시-피페리딘-1-일; 4-에틸-피페라진-1-일; 4-아세틸-피페라진-1-일; 3-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일; 4-tert-부틸-피페리딘-1-일; 2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일; 2-메틸-피롤리딘-1-일; 4-히드록시메틸-피페리딘-1-일; 2-메틸-피페리딘-1-일; 피롤리딘-1-일; 4-메탄술포닐-피페라진-1-일; 3-트리플루오로메틸-피롤리딘-1-일; 4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-일; 2-메틸-모르폴린-4-일; (2,6-디메틸-모르폴린-4-일; 2,2-디에틸-모르폴린-4-일; 3-히드록시메틸-모르폴린-4-일; 2-이소부틸-모르폴린-4-일; 2-히드록시메틸-모르폴린-4-일; 3,3-디메틸-모르폴린-4-일; 4-메틸-피페라진-1-일; 4-이소프로필-피페라진-1-일; 피페라진-1-일; 3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일; (S)-3-메틸-모르폴린-4-일; 2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일; 8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일; (R)-3-메틸-모르폴린-4-일; 4-시클로프로판카르보닐-피페라진-1-일; 4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-피페리딘-1-일; 4-시클로부틸-피페라진-1-일; (R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일; 4-옥세탄-3-일-피페라진-1-일; 3-모르폴린-4-일-아제티딘-1-일; 4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일; 3,3-디플루오로-아제티딘-1-일; 4-디메틸아미노-피페리딘-1-일; 및 4-피페리딘-4-일-피페라진-1-일로부터 선택된 기를 형성한다.

[0328] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 모르폴린-4-일을 형성한다.

[0329] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-히드록시-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0330] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-일을 형성한다.

[0331] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 2-히드록시-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0332] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4,4-디메틸-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0333] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3,5-디메틸-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0334] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 1-히드록시-1-메틸-에틸)-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0335] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3-히드록시-피롤리딘-1-일을 형성한다.

[0336] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-메틸-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0337] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 피페리딘-1-일을 형성한다.

[0338] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아제티딘-1-일을 형성한다.

[0339] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4,4-디플루오로-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0340] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3-메틸-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0341] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-메톡시-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0342] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3,3-디플루오로-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0343] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-시아노-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0344] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-플루오로-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0345] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3-메톡시-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0346] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-에틸-피페라진-1-일을 형성한다.

[0347] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-아세틸-피페라진-1-일을 형성한다.

[0348] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0349] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-tert-부틸-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0350] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 형성한다.

[0351] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일을 형성한다.

[0352] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 2-메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.

[0353] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-히드록시메틸-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0354] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 2-메틸-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0355] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 피롤리딘-1-일을 형성한다.

[0356] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-메탄술포닐-피페라진-1-일을 형성한다.

[0357] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3-트리플루오로메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.

[0358] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-일을 형성한다.

[0359] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 2-메틸-모르폴린-4-일을 형성한다.

[0360] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 (2,6-디메틸-모르폴린-4-일을 형성한다.

[0361] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 2,2-디에틸-모르폴린-4-일을 형성한다.

[0362] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3-히드록시메틸-모르폴린-4-일을 형성한다.

[0363] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 2-이소부틸-모르폴린-4-일을 형성한다.

[0364] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 2-히드록시메틸-모르폴린-4-일을 형성한다.

[0365] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3,3-디메틸-모르폴린-4-일을 형성한다.

[0366] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-메틸-피페라진-1-일을 형성한다.

[0367] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-이소프로필-피페라진-1-일을 형성한다.

[0368] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 피페라진-1-일을 형성한다.

[0369] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일을 형성한다.

[0370] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 (S)-3-메틸-모르폴린-4-일을 형성한다.

[0371] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일을 형성한다.

[0372] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일을 형성한다.

[0373] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 (R)-3-메틸-모르폴린-4-일을 형성한다.

[0374] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-시클로프로판카르보닐-피페라진-1-일을 형성한다.

[0375] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0376] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-시클로부틸-피페라진-1-일을 형성한다.

[0377] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 (R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일을 형성한다.

[0378] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-옥세탄-3-일-피페라진-1-일을 형성한다.

[0379] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3-모르폴린-4-일-아제티딘-1-일을 형성한다.

[0380] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일을 형성한다.

[0381] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3,3-디플루오로-아제티딘-1-일을 형성한다.

[0382] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-디메틸아미노-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0383] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-피페리딘-4-일-피페라진-1-일을 형성한다.

[0384] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 (4,4-디플루오로-피페리딘-1-일을 형성한다.

[0385] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 (3-모르폴린-4-일-아제티딘-1-일을 형성한다.

[0386] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 2-옥사-6-아자-스피로[3.3]

헵트-6-일을 형성한다.

[0387] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일)을 형성한다. 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4-메톡시-피페리딘-1-일)을 형성한다.

[0388] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 [1,4]옥사제판-4-일을 형성한다.

[0389] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 2R,6S)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일을 형성한다.

[0390] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3-히드록시-아제티딘-1-일을 형성한다.

[0391] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3-시아노-피롤리딘-1-일을 형성한다.

[0392] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3,5-디메틸-피페라진-1-일을 형성한다.

[0393] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 (3R,5S)-디메틸-피페라진-1-일을 형성한다.

[0394] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3-플루오로-피롤리딘-1-일을 형성한다.

[0395] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 (S)-3-플루오로-피롤리딘-1-일을 형성한다.

[0396] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 피페라진-1-일을 형성한다.

[0397] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일을 형성한다.

[0398] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 3,3-디플루오로-아제티딘-1-일을 형성한다.

[0399] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 2,2,6,6-테트라플루오로-모르폴린-4-일을 형성한다.

[0400] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다. 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 (S)-2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일을 형성한다.

[0401] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 (1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일을 형성한다.

[0402] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 (3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-일; 3,4-디플루오로피롤리딘-1-일; 및 3-메톡시피롤리딘-1-일을 형성한다.

[0403] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^7은 할로이다.

[0404] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^7은 C_{1-6}알킬이다.

[0405] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^7은 C_{1-6}알콕시이다.

[0406] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^7은 할로-C_{1-6}알킬이다.

[0407] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^7은 할로-C_{1-6}알콕시이다.

[0408] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^7은 할로 또는 메톡시이다.

[0409] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^7은 플루오로, 클로로 또는 메톡시이다.

[0410] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^7은 플루오로 또는 클로로이다.

[0411] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^7은 메톡시이다.

[0412] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^7은 클로로이다.

[0413] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^7은 플루오로이다.

[0414] 화학식 I의 특정 실시양태에서, LRRK2 조절제 화합물은 다음과 같다:

[0415] [4-(5-플루오로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0416] [4-(5-플루오로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-메타논

[0417] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0418] 4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드

[0419] 4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-시클로프로필-3-메톡시-벤즈아미드

[0420] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-메타논

[0421] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-디플루오로메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0422] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(옥타히드로-피리도[1,2-a]피라진-2-일)-메타논

[0423] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(2-히드록시-피페리딘-1-일)-메타논

[0424] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4,4-디메틸-피페리딘-1-일)-메타논

[0425] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(3,5-디메틸-피페리딘-1-일)-메타논

[0426] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-피페리딘-1-일]-메타논

[0427] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메타논

[0428] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-메틸-피페리딘-1-일)-메타논

[0429] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-피페리딘-1-일-메타논

[0430] 아제티딘-1-일-[4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-메타논

[0431] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-메타논

[0432] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(3-메틸-피페리딘-1-일)-메타논

[0433] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-메톡시-피페리딘-1-일)-메타논

[0434] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(3,3-디플루오로-피페리딘-1-일)-메타논

[0435] 1-[4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-벤조일]-피페리딘-4-카르보니트릴

[0436] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-플루오로-피페리딘-1-일)-메타논

[0437] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(3-메톡시-피페리딘-1-일)-메타논

[0438] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논

[0439] 1-{4-[4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-벤조일]-피페라진-1-일}-에타논

[0440] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(3-트리플루오로메틸-피페리딘-1-일)-메타논

[0441] (4-tert-부틸-피페리딘-1-일)-[4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-메타논

[0442] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논

[0443] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-메타논

[0444] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-히드록시메틸-피페리딘-1-일)-메타논

[0445] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(2-메틸-피페리딘-1-일)-메타논

[0446] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-피롤리딘-1-일-메타논

[0447] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-메탄술포닐-피페라진-1-일)-메타논

[0448] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(3-트리플루오로메틸-피롤리딘-1-일)-메타논

[0449] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-[4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-메타논

[0450] [4-(5-브로모-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0451] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(2-메틸-모르폴린-4-일)-메타논

[0452] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-메타논

[0453] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(2,2-디에틸-모르폴린-4-일)-메타논

[0454] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(3-히드록시메틸-모르폴린-4-일)-메타논

[0455] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(2-이소부틸-모르폴린-4-일)-메타논

[0456] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(2-히드록시메틸-모르폴린-4-일)-메타논

[0457] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(3,3-디메틸-모르폴린-4-일)-메타논

[0458] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논

[0459] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-메타논

[0460] [4-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0461] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-피페라진-1-일-메타논

[0462] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-디플루오로메톡시-페닐]-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-메타논

[0463] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-에톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0464] [3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0465] 4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-벤즈아미드

[0466] 4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-에틸-3-메톡시-벤즈아미드

[0467] 4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-이소프로필-3-메톡시-벤즈아미드

[0468] 4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-N-메틸-벤즈아미드

[0469] [4-(5-클로로-4-프로폭시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0470] [4-(5-클로로-4-에틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0471] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(3-옥사-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-8-일)-메타논

[0472] [4-(5-클로로-4-에톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0473] [4-(5-클로로-4-이소프로폭시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0474] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-((S)-3-메틸-모르폴린-4-일)-메타논

[0475] [4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0476] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일)-메타논

[0477] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-메타논

[0478] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-((R)-3-메틸-모르폴린-4-일)-메타논

[0479] N-(3-아미노-프로필)-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-벤즈아미드

[0480] [4-(5-시클로프로필-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0481] [4-(5-클로로-4-이소부틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0482] [4-(5-클로로-4-프로필아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0483] [4-(5-클로로-4-이소프로필아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0484] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-시클로프로판카르보닐-피페라진-1-일)-메타논

[0485] [4-(5-브로모-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-피페리딘-1-일]-메타논

[0486] [4-(5-브로모-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(3-트리플루오로메틸-피롤리딘-1-일)-메타논

[0487] 1-[4-(5-브로모-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-벤조일]-피페리딘-4-카르보니트릴

[0488] [4-(5-브로모-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-시클로부틸-피페라진-1-일)-메타논

[0489] [4-(5-브로모-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-[4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-메타논

[0490] [4-(5-브로모-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-메톡시-피페리딘-1-일)-메타논

[0491] [4-(5-브로모-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-((R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메타논

[0492] [4-(5-브로모-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-옥세탄-3-일-피페라진-1-일)-메타논

[0493] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-이소프로폭시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0494] {4-[5-클로로-4-(시클로프로필메틸-아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0495] [4-(5-클로로-4-시클로부틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0496] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-히드록시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0497] [4-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논

[0498] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0499] [4-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-시클로부톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0500] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-시클로부톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0501] [4-(5-클로로-4-에틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0502] [4-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(3-모르폴린-4-일-아제티딘-1-일)-메타논

[0503] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(3-모르폴린-4-일-아제티딘-1-일)-메타논

[0504] [4-(5-클로로-4-시클로펜틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0505] {4-[5-클로로-4-(1-메틸-시클로부틸아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0506] [4-(5-클로로-4-시클로헥실아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0507] (4-{5-클로로-4-[(테트라히드로-푸란-3-일메틸)-아미노]-피리미딘-2-일아미노}-3-메톡시-페닐)-모르폴린-4-일-메타논

[0508] [4-(5-아이오도-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0509] [4-(5-브로모-4-이소프로폭시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0510] [4-(5-브로모-4-에톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0511] [4-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-메타논

[0512] (4-{5-클로로-4-[(테트라히드로-푸란-2-일메틸)-아미노]-피리미딘-2-일아미노}-3-메톡시-페닐)-모르폴린-4-일-메타논

[0513] {4-[5-클로로-4-(시클로부틸메틸-아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0514] [4-(5-아이오도-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0515] [4-(5-시클로부틸-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0516] [4-(5-시클로프로필-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0517] {4-[5-클로로-4-(2-시클로프로필-에틸아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0518] {4-[5-클로로-4-(2-메톡시-에틸아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0519] {4-[5-클로로-4-(시클로펜틸메틸-아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0520] [4-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-((R)-2,2-디-듀테로-3-메틸-모르폴린-4-일)-메타논

[0521] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0522] [4-[5-클로로-4-(2-메톡시-에틸아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0523] [4-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0524] [4-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-((S)-2,2-디-듀테로-3-메틸-모르폴린-4-일)-메타논

[0525] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피페라진-1-일]-메타논

[0526] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-트리플루오로메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0527] [4-(5-시클로부틸-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0528] [3-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0529] [4-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-에톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0530] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(3,3-디플루오로-아제티딘-1-일)-메타논

[0531] {4-[5-브로모-4-(2-메톡시-에틸아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-에톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0532] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-메타논

[0533] 4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-N-옥세탄-3-일-벤즈아미드

[0534] 4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-N-(테트라히드로-피란-3-일)-벤즈아미드

[0535] {4-[5-클로로-4-(테트라히드로-피란-3-일아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0536] {4-[5-클로로-4-(2-메톡시-에틸아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-시클로부톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0537] {4-[5-브로모-4-(2-메톡시-에틸아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-시클로부톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0538] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(4-피페리딘-4-일-피페라진-1-일)-메타논

[0539] {4-[5-클로로-4-(2,2,2-트리플루오로-에틸아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0540] {4-[5-클로로-4-(2,2-디플루오로-에틸아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0541] [4-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-이소프로폭시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0542] [3-브로모-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0543] [4-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-피페리딘-1-일]-메타논

[0544] (4-(5-브로모-4-메톡시피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)(3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)메타논

[0545] 1-(4-(5-브로모-4-메톡시피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시벤조일)피페리딘-4-카르보니트릴

[0546] (3-메톡시-4-(5-메톡시-4-(메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)페닐)(모르폴리노)메타논

[0547] N-(3-아미노프로필)-4-(5-클로로-4-(메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시벤즈아미드

[0548] [3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-프로프-1-이닐-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0549] [3-메톡시-4-(4-메톡시-5-프로프-1-이닐-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0550] [5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0551] {4-[5-브로모-4-(2-메톡시-에톡시)-피리미딘-2-일아미노]-3-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0552] 5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드

[0553] 5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-벤즈아미드

[0554] 5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-(2-히드록시-에틸)-2-메톡시-벤즈아미드

[0555] 5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-N-(2-메톡시-에틸)-벤즈아미드

[0556] 5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-N-메틸-벤즈아미드

[0557] 5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-시클로프로필-2-메톡시-벤즈아미드

[0558] [5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-메타논

[0559] [5-클로로-4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0560] 5-클로로-N-시클로프로필-4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-벤즈아미드

[0561] 5-클로로-4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-N-(2-메톡시-에틸)-벤즈아미드

[0562] [5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-피페라진-1-일-메타논

[0563] [5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-메타논

[0564] [5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-(3-히드록시-피롤리딘-1-일)-메타논

[0565] 5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-N-옥세탄-3-일-벤즈아미드

[0566] 5-클로로-N-시클로프로필-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0567] 5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-벤즈아미드

[0568] [5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-피롤리딘-1-일-메타논

[0569] N-tert-부틸-5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-벤즈아미드

[0570] 5-클로로-2-메톡시-N,N-디메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0571] 5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-벤즈아미드

[0572] 5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-2-메톡시-벤즈아미드

[0573] [5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-메타논

[0574] [5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-(2-히드록시메틸-모르폴린-4-일)-메타논

[0575] 5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-(2-히드록시-에틸)-2-메톡시-N-메틸-벤즈아미드

[0576] 5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-N-(1-메틸-시클로부틸)-벤즈아미드

[0577] [5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-[1,4]옥사제판-4-일-메타논

[0578] [5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-((2R,6S)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-메타논

[0579] 1-[5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-벤조일]-피페리딘-4-카르보니트릴

[0580] 5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-(2-히드록시-프로필)-2-메톡시-벤즈아미드

[0581] [5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-(3-히드록시-아제티딘-1-일)-메타논

[0582] 5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-(1-시아노-시클로프로필)-2-메톡시-벤즈아미드

[0583] 1-[5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-벤조일]-피롤리딘-3-카르보니트릴

[0584] [5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-((3R,5S)-디메틸-피페라진-1-일)-메타논

[0585] 5-클로로-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-벤즈아미드

[0586] 5-클로로-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-N-옥세탄-3-일-벤즈아미드

[0587] 5-클로로-N-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0588] [5-클로로-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-피페라진-1-일-메타논

[0589] 1-[5-클로로-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤조일]-피롤리딘-3-카르보니트릴

[0590] 1-[2-플루오로-5-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤조일]-피롤리딘-3-카르보니트릴

[0591] [5-클로로-2-에톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0592] 2-플루오로-5-메톡시-N-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0593] 5-클로로-N-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-2-메톡시-N-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0594] (4-(5-시클로프로필-4-메톡시피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)(모르폴리노)메타논

[0595] 1-{2-[2-메톡시-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐아미노]-4-메틸아미노-피리미딘-5-일}-에타논

[0596] {4-[5-클로로-4-(2-메톡시-에톡시)-피리미딘-2-일아미노]-3-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0597] {4-[5-브로모-4-(2-메톡시-에틸아미노)-피리미딘-2-일아미노]-2-플루오로-5-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0598] {4-[5-브로모-4-(2-메톡시-에틸아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-이소프로폭시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0599] {4-[5-클로로-4-(2-메톡시-에톡시)-피리미딘-2-일아미노]-3-시클로부톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0600] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-시클로펜틸옥시-페닐]-(2-옥사-6-아자-스피로[3.3]헵트-6-일)-메타논

[0601] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-시클로펜틸옥시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0602] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-(2-옥사-6-아자-스피로[3.3]헵트-6-일)-메타논

[0603] 2-(2-메톡시-4-(2,2,6,6-테트라플루오로모르폴린-4-카르보닐)페닐아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[0604] 2-(4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-카르보닐)-2-메톡시페닐아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[0605] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-시클로프로필-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0606] 4-(5-시아노-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-(3,3-디플루오로-시클로부틸)-3-메톡시-벤즈아미드

[0607] 4-(5-시아노-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-시클로프로필메틸-3-메톡시-벤즈아미드

[0608] 2-[4-((S)-3-플루오로-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메톡시-페닐아미노]-4-메틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[0609] 4-(5-시아노-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-N-메틸-벤즈아미드

[0610] 4-(5-시아노-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드

[0611] 4-(5-시아노-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N,N-디에틸-3-메톡시-벤즈아미드

[0612] 4-(5-시아노-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-이소프로필-3-메톡시-벤즈아미드

[0613] 2-[2-메톡시-4-(피롤리딘-1-카르보닐)-페닐아미노]-4-메틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[0614] 2-[4-(3-플루오로-아제티딘-1-카르보닐)-2-메톡시-페닐아미노]-4-메틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[0615] 4-(5-시아노-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-에틸-3-메톡시-벤즈아미드

[0616] 2-[2-메톡시-4-(피페리딘-1-카르보닐)-페닐아미노]-4-메틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[0617] 4-(5-시아노-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-(2,2-디플루오로-에틸)-3-메톡시-벤즈아미드

[0618] N-tert-부틸-4-(5-시아노-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-벤즈아미드

[0619] 4-(5-시아노-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-에틸-N-이소프로필-3-메톡시-벤즈아미드

[0620] 2-[4-(3,3-디플루오로-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메톡시-페닐아미노]-4-메틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[0621] 2-[4-(3,3-디플루오로-아제티딘-1-카르보닐)-2-메톡시-페닐아미노]-4-메틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[0622] 2-[4-((R)-3-플루오로-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메톡시-페닐아미노]-4-메틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[0623] 4-(5-시아노-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-에틸-3-메톡시-N-메틸-벤즈아미드

[0624] 2-[4-(아제티딘-1-카르보닐)-2-메톡시-페닐아미노]-4-메틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[0625] 4-(5-시아노-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-N-이소프로필-3-메톡시-N-메틸-벤즈아미드

[0626] {4-[5-클로로-4-(테트라히드로-푸란-3-일아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0627] [3-이소프로폭시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0628] [3-에톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0629] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-시클로프로폭시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0630] [4-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-시클로프로폭시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0631] {4-[5-클로로-4-(2-메탄술포닐-에틸아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0632] 2-[4-(5-브로모-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2,5-디메톡시-페닐]-1-모르폴린-4-일-에타논

[0633] 2-[4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2,5-디메톡시-페닐]-1-모르폴린-4-일-에타논

[0634] 2-[4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-1-모르폴린-4-일-에타논

[0635] 2-[3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-1-모르폴린-4-일-에타논

[0636] 2-[4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-2,5-디메톡시-페닐]-1-모르폴린-4-일-에타논

[0637] 2-[4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-1-모르폴린-4-일-에타논

[0638] 2-[4-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-1-모르폴린-4-일-에타논

[0639] 2-[2,5-디메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-1-모르폴린-4-일-에타논

[0640] N-(3-아미노-프로필)-5-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-벤즈아미드

[0641] {4-[5-브로모-4-(2-메톡시-에틸아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0642] {4-[5-클로로-4-(2-메톡시-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-3-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0643] 4-(5-클로로-4-(메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-N,N,3-트리메틸-벤즈아미드

[0644] (4-(5-클로로-4-(메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메틸페닐)(모르폴리노)메타논

[0645] (4-(5-클로로-4-(메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메틸페닐)(4-히드록시피페리딘-1-일)메타논

[0646] (4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-3-(트리플루오로메톡시)페닐)(모르폴리노)메타논

[0647] (4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-3-(트리플루오로메톡시)페닐)(모르폴리노)메타논

[0648] (5-클로로-2-메톡시-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)페닐)(퍼듀테로모르폴리노)메타논

[0649] (5-플루오로-2-메톡시-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)페닐)(모르폴리노)메타논

[0650] (4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-5-플루오로-2-메톡시페닐)(모르폴리노)메타논

[0651] [2-플루오로-5-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0652] 4-(5-시아노-4-에틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드

[0653] (4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-3-메톡시페닐)(모르폴리노)메타논

[0654] (1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일(4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-3-메톡시페닐)메타논

[0655] (1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일(2-플루오로-3-메톡시-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)페닐)메타논

[0656] 5-클로로-4-(5-클로로-4-메톡시피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-N-메틸벤즈아미드

[0657] 2-(4-((3S,4S)-3,4-디플루오로피롤리딘-1-카르보닐)-2-메톡시페닐아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[0658] (5-클로로-2-메톡시-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)페닐)(3-메톡시피롤리딘-1-

일)메타논

[0659] (2-플루오로-5-메톡시-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)페닐)(3-메톡시피롤리딘-1-일)메타논

[0660] 2-플루오로-N-(2-히드록시-2-메틸프로필)-5-메톡시-N-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드

[0661] ((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)(2-플루오로-5-메톡시-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)페닐)메타논

[0662] (2-플루오로-5-메톡시-4-(4-(2-메톡시에톡시)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)페닐)(모르폴리노)메타논

[0663] (2-에톡시-5-플루오로-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)페닐)(모르폴리노)메타논

[0664] (4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-3-이소프로폭시페닐)(모르폴리노)메타논

[0665] (4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-3-이소프로폭시페닐)(모르폴리노)메타논

[0666] (4-(5-클로로-4-(피페리딘-1-일)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)(모르폴리노)메타논

[0667] (4-(5-클로로-4-(피롤리딘-1-일)피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)(모르폴리노)메타논

[0668] [4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0669] 4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0670] [5-클로로-4-(5-클로로-4-에틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0671] [4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0672] [5-클로로-4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0673] [3-클로로-4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0674] [2-클로로-5-메톡시-4-(4-메톡시-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0675] [3-메톡시-4-(4-메톡시-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0676] {4-[5-클로로-4-(테트라히드로-피란-4-일옥시)-피리미딘-2-일아미노]-3-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0677] 5-클로로-N-(1-시아노-시클로프로필)-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0678] 5-클로로-N-(1-시아노-시클로프로필)-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0679] [5-클로로-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-메타논

[0680] [3-메톡시-4-(4-피롤리딘-1-일-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0681] [3-시클로부톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0682] N-(3,3-디플루오로-시클로부틸)-3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0683] 3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-N-옥세탄-3-일-벤즈아미드

[0684] [3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-(8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일)-메타논

[0685] [3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-(2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일)-메타논

[0686] [3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-피롤리딘-1-일-메타논

[0687] N,N-디에틸-3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0688] (4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-[3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-메타논

[0689] (2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-[3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-메타논

[0690] 1-[3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤조일]-피페리딘-4-카르보니트릴

[0691] [3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-[4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-메타논

[0692] [3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-(4-메톡시-피페리딘-1-일)-메타논

[0693] 3-메톡시-N-(2-메톡시-에틸)-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0694] 3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-벤즈아미드

[0695] N-(4,4-디플루오로-시클로헥실)-3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0696] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-(옥세탄-3-일옥시)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0697] [3-시클로프로필메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0698] [3-시클로부틸메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0699] N-에틸-3-메톡시-N-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0700] [4-(5-브로모-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-5-클로로-2-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0701] [3-시클로프로필-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0702] [3-브로모-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0703] [3-클로로-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0704] [2-클로로-5-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0705] [2-클로로-4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-5-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0706] [4-(5-브로모-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-2-클로로-5-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0707] (5-클로로-4-(5-클로로-4-(메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시페닐)(모르폴리노)메타논

[0708] [5-클로로-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0709] [2-플루오로-3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0710] [3-(2-플루오로-에톡시)-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0711] (4-(5-클로로-4-메톡시피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시페닐)(피롤리딘-1-일)메타논

[0712] [5-에톡시-2-플루오로-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0713] 3-메톡시-N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0714] 4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-벤즈아미드

[0715] 2-플루오로-5-메톡시-N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0716] 4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-벤즈아미드

[0717] [2-플루오로-5-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-((S)-2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메타논

[0718] [4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-페닐]-((S)-2-메톡시메틸-피롤리딘-1-일)-메타논

[0719] N-에틸-4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-N-(2-메톡시-에틸)-벤즈아미드

[0720] N-에틸-2-플루오로-5-메톡시-N-(2-메톡시-에틸)-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0721] [5-에톡시-4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0722] (4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일-아미노)-3-이소프로폭시페닐)(모르폴리노)메타논

[0723] (2-플루오로-3-이소프로폭시-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)페닐)(모르폴리노)메타논

[0724] (4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-3-(트리플루오로메톡시)페닐)(모르폴리노)메타논

[0725] (2-플루오로-3-이소프로폭시-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)페닐)(모르폴리노)메타논

[0726] 2-(2-메톡시-4-(모르폴린-4-카르보닐)페닐아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[0727] 4-메톡시-2-[2-메톡시-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐아미노]-피리미딘-5-카르보니트릴

[0728] 4-에틸아미노-2-[5-플루오로-2-메톡시-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐아미노]-피리미딘-5-카르보니트릴

[0729] 2-[5-플루오로-2-메톡시-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐아미노]-4-메틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[0730] 2-[4-((2R,6S)-2,6-디메틸-모르폴린-4-카르보닐)-5-플루오로-2-메톡시-페닐아미노]-4-메틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[0731] 2-[4-((2R,6S)-2,6-디메틸-모르폴린-4-카르보닐)-5-플루오로-2-메톡시-페닐아미노]-4-에틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[0732] 4-(5-시아노-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-N,N-디메틸-벤즈아미드

[0733] [5-클로로-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논

[0734] [5-클로로-2-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0735] [5-메톡시-2-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0736] [2-플루오로-5-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-(헥사히드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-일)-메타논

[0737] [2-플루오로-5-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-(1S,5R)-8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일-메타논

[0738] [4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-페닐]-(1S,5R)-8-옥사-3-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일-메타논

[0739] 2-플루오로-5-메톡시-N-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-N-(1-메틸-피페리딘-4-일)-벤즈아미드

[0740] [2-플루오로-5-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-(4-모르폴린-4-일-피페리딘-1-일)-메타논

[0741] [4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-히드록시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0742] [5-클로로-2-히드록시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0743] [2-플루오로-5-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-(1S,4S)-2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일-메타논

[0744] [2,3-디플루오로-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0745] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2,3-디플루오로-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0746] [4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-페닐]-(1S,4S)-2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일-메타논

[0747] [5-클로로-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-(1S,4S)-2-옥사-5-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일-메타논

[0748] [2,5-디플루오로-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0749] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-2,5-디플루오로-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0750] 4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-N-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-5-메톡시-벤즈아미드

[0751] 4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-N-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-5-메톡시-N-메틸-벤즈아미드

[0752] [5-클로로-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-(3-모르폴린-4-일-아제티딘-1-일)-메타논

[0753] N-tert-부틸-4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-벤즈아미드

[0754] [3-플루오로-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0755] [5-클로로-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-(4-옥세탄-3-일-피페라진-1-일)-메타논

[0756] [5-클로로-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-(3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일)-메타논

[0757] [4-(4-시클로프로필아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0758] [4-(4-아제티딘-1-일-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0759] 5-플루오로-N-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0760] 4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-5-플루오로-N-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-2-메톡시-벤즈아미드

[0761] 5-플루오로-N-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-2-메톡시-N-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0762] 4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-5-플루오로-N-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-2-메톡시-N-메틸-벤즈아미드

[0763] [4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2,5-디플루오로-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0764] [2-플루오로-4-(4-이소프로필아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-5-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0765] [3-메톡시-2-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0766] [4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-페닐]-(1-옥사-6-아자-스피로

[3.3]헵트-6-일)-메타논

[0767] 2-플루오로-N-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-5-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0768] ((3S,4S)-3,4-디플루오로-피롤리딘-1-일)-[2-플루오로-5-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-메타논

[0769] 4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-N-메틸-벤즈아미드

[0770] 2-플루오로-N-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0771] (3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일)-[5-(2-플루오로-에톡시)-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-메타논

[0772] [5-클로로-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-(1-옥사-6-아자-스피로[3.3]헵트-6-일)-메타논

[0773] [4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2,3-디플루오로-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0774] [4-(4-시클로프로필아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-5-메톡시-2-메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0775] [5-클로로-4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-(2-옥사-6-아자-스피로[3.3]헵트-6-일)-메타논

[0776] [4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-5-메톡시-2-메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0777] 4-(4-시클로프로필아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-N-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-5-메톡시-벤즈아미드

[0778] N-tert-부틸-4-(5-시아노-4-에틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-3-메톡시-벤즈아미드

[0779] [3-디플루오로메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0780] [2-플루오로-5-(2-플루오로-에톡시)-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0781] [4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-(2-플루오로-에톡시)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0782] [2-플루오로-5-메톡시-4-(4-메톡시-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0783] [4-(4-시클로프로필아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2,3-디플루오로-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0784] [4-(4-시클로프로필아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2,5-디플루오로-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0785] [2-클로로-5-플루오로-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0786] 4-에틸아미노-2-[4-((S)-3-플루오로-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메톡시-페닐아미노]-피리미딘-5-카르보니트릴

[0787] 5-클로로-2-메톡시-N-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-벤즈아미드

[0788] (3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일)-[4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2,5-디메톡시-페닐]-메타논

[0789] [4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-(2-플루오로-에톡시)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0790] [2-메톡시-5-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0791] [2-클로로-4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-5-플루오로-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0792] [3-클로로-2-플루오로-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0793] (3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일)-[4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-5-(2-플루오로-에톡시)-2-메톡시-페닐]-메타논

[0794] [4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2,6-디플루오로-3-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0795] [2,6-디플루오로-3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0796] [4-(4-에톡시-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0797] [2,5-디메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0798] (3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일)-[4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-5-플루오로메톡시-2-메톡시-페닐]-메타논

[0799] [5-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-트리플루오로메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0800] [4-(5-클로로-4-메틸아미노-피리미딘-2-일아미노)-5-메톡시-2-트리플루오로메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0801] [5-클로로-2-플루오로-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0802] [4-(4-시클로프로필아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-(2-플루오로-에톡시)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0803] [5-클로로-4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0804] [5-클로로-4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0805] [5-플루오로-2-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0806] [5-클로로-4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0807] {2-플루오로-4-[4-((1R,2S)-2-플루오로-시클로프로필아미노)-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노]-5-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0808] (2,2-디메틸-모르폴린-4-일)-[2-플루오로-5-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-메타논

[0809] [3-시클로프로폭시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0810] [5-클로로-2-디플루오로메톡시-4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0811] [5-클로로-2-디플루오로메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0812] 4-에틸아미노-2-[5-플루오로-4-((S)-3-플루오로-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메톡시-페닐아미노]-피리미딘-5-카르보니트릴

[0813] 4-에틸아미노-2-[2-플루오로-4-((S)-3-플루오로-피롤리딘-1-카르보닐)-5-메톡시-페닐아미노]-피리미딘-5-카르보니트릴

[0814] [3-클로로-2,6-디메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0815] (2,2-디메틸-모르폴린-4-일)-[3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-메타논

[0816] [5-(2-플루오로-에톡시)-2-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-

4-일-메타논

[0817] [5-(2-플루오로-에톡시)-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-피롤리딘-1-일-메타논

[0818] (5-클로로-4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시페닐)(퍼듀테로모르폴리노)메타논

[0819] [4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-2,5-디메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0820] [5-플루오로메톡시-2-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0821] {4-[에틸-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일)-아미노]-5-플루오로메톡시-2-메틸-페닐}-모르폴린-4-일-메타논

[0822] [5-플루오로메톡시-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-피롤리딘-1-일-메타논

[0823] [4-(4-시클로부틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0824] [2-플루오로-5-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0825] [4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-5-메톡시-2-메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0826] [4-(5-클로로-4-에톡시-피리미딘-2-일아미노)-5-메톡시-2-메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0827] [2-플루오로-5-플루오로메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-피롤리딘-1-일-메타논

[0828] 4-시클로프로필아미노-2-[4-((S)-3-플루오로-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메톡시-페닐아미노]-피리미딘-5-카르보니트릴

[0829] 4-에틸아미노-2-[4-((S)-3-플루오로-피롤리딘-1-카르보닐)-2-메톡시-5-메틸-페닐아미노]-피리미딘-5-카르보니트릴

[0830] 4-에틸아미노-2-[2-플루오로-4-((S)-3-플루오로-피롤리딘-1-카르보닐)-페닐아미노]-피리미딘-5-카르보니트릴

[0831] [5-이소프로폭시-2-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0832] [5-에톡시-2-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0833] [5-플루오로메톡시-2-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-피롤리딘-1-일-메타논

[0834] [5-클로로-4-(4-시클로프로필아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0835] [4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0836] (5-메톡시-2-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)페닐)(퍼듀테로모르폴리노)메타논

[0837] 4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-N-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-5-메톡시-2-메틸-벤즈아미드

[0838] 4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-N-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸)-5-메톡시-벤즈아미드

[0839] 2-[2-클로로-4-((S)-3-플루오로-피롤리딘-1-카르보닐)-5-메틸-페닐아미노]-4-에틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[0840] 2-[2-클로로-4-((S)-3-플루오로-피롤리딘-1-카르보닐)-페닐아미노]-4-에틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[0841] [5-시클로프로필메톡시-2-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0842] [5-플루오로메톡시-2-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-피페리딘-1-일-메타논

[0843] [5-클로로-4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로메톡시-페닐]-피롤리딘-1-일-메타논

[0844] [4-(4-시클로부틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-5-플루오로-2-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0845] [5-클로로-4-(4-시클로부틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0846] 4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-N-(1-히드록시메틸-시클로프로필)-5-메톡시-벤즈아미드

[0847] 4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-N-(1-히드록시-시클로프로필메틸)-5-메톡시-벤즈아미드

[0848] N-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-5-메톡시-2-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0849] 2-[2-클로로-4-((S)-3-플루오로-피롤리딘-1-카르보닐)-5-메톡시-페닐아미노]-4-에틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[0850] [4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0851] [4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-5-플루오로메톡시-2-메틸-페닐]-피롤리딘-1-일-메타논

[0852] 5-플루오로메톡시-2-메톡시-N,N-디메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드

[0853] [4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-5-플루오로-2-플루오로메톡시-페닐]-피롤리딘-1-일-메타논

[0854] [3-플루오로-2,6-디메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0855] (4-(4-(2,3-테트라듀테로-시클로프로필아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시페닐)(모르폴리노)메타논

[0856] [5-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2-트리플루오로메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0857] [4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-2,5-디메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0858] [2-클로로-5-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

[0859] (4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로-5-메톡시페닐)(퍼듀테로모르폴리노)메타논

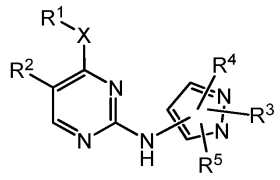
[0860] (5-브로모-2-메톡시-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)페닐)(모르폴리노)메타논

[0861] [4-(4-시클로부틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-5-메톡시-2-메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메타논 또는

[0862] [2,5-디메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논.

[0863] 또 다른 실시양태에서, LRRK2 조절제는 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0864] <화학식 II>



[0865]

[0866] 상기 식에서,

[0867] X는 $-NR^a-$; 또는 -O-이고, 여기서 R^a는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0868] R^1은 C_{1-6}알킬; C_{2-6}알케닐; C_{2-6}알키닐; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬술포닐-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 1회 이상 임의로 치환됨); R^7로 1회 이상 임의로 치환된 헤테로시클릴; R^7로 1회 이상 임의로 치환된 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬이거나;

[0869] 또는 X 및 R^1은 함께 C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; R^6으로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨)을 형성하거나;

[0870] 또는 R^1 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 R^7로 1회 이상 임의로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0871] R^2는 C_{1-6}알킬; 할로; C_{1-6}알콕시; 시아노; C_{2-6}알키닐; C_{2-6}알케닐; 할로-C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알콕시; R^6으로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨); $-OR^b$ (여기서 R^b는 C_{1-6}알킬, R^6으로 1회 이상 치환된 C_{3-6}시클로알킬, 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨)임); 또는 $-C(O)-R^c$ (여기서 R^c는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 아미노, 또는 R^7로 1회 이상 치환된 헤테로시클릴임)이고;

[0872] R^3은 수소; C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{2-6}알케닐; C_{2-6}알키닐; 히드록시-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 시아노-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬술포닐; C_{1-6}알킬술포닐C_{1-6}알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; R^6으로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨); C_{3-6}시클로알킬-술포닐 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨); R^7로 1회 이상 임의로 치환된 헤테로시클릴; 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬 (여기서 헤테로시클릴 부분은 R^7로 1회 이상 임의로 치환됨); R^8로 1회 이상 임의로 치환된 아릴; 아릴-C_{1-6}알킬 (여기서 아릴 부분은 R^8로 1회 이상 임의로 치환됨); R^8로 1회 이상 임의로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아릴-C_{1-6}알킬 (여기서 헤테로아릴 부분은 R^8로 1회 이상 임의로 치환됨); 또는 $-Y-C(O)-R^d$이고;

[0873] Y는 C_{2-6}알킬렌 또는 결합이고;

[0874] R^d는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 아미노, C_{1-6}알킬-아미노, 디-C_{1-6}알킬-아미노, 할로-C_{1-6}알킬-아미노, 디-할로-C_{1-6}알킬-아미노, 할로-C_{1-6}알킬, 히드록시-C_{1-6}알킬, 히드록시, C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬, 시아노-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬술포닐C_{1-6}알킬, 아미노-C_{1-6}알킬, R^6으로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬, C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로

알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨), R^7로 1회 이상 임의로 치환된 헤테로시클릴, 또는 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬 (여기서 헤테로시클릴 부분은 R^7로 1회 이상 임의로 치환됨)이고;

[0875] R^4는 수소; C_{1-6}알킬; 할로; 시아노; 할로-C_{1-6}알킬; C_{2-6}알케닐; C_{2-6}알키닐; C_{1-6}알콕시; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; R^6으로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨); 또는 -Y-C(O)-R^d이고;

[0876] R^5는 수소; 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0877] 각각의 R^6은 독립적으로 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시; 옥소; 시아노; 할로; 또는 Y-C(O)-R^d이고;

[0878] 각각의 R^7은 독립적으로 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; 할로; 옥소; C_{1-6}알콕시; C_{1-6}알킬술포닐; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 시아노; -Y-C(O)-R^d; 헤테로시클릴; 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬술포닐이고;

[0879] 각각의 R^8은 독립적으로 옥소; C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; 할로; C_{1-6}알킬-술포닐; C_{1-6}알콕시; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 시아노; 헤테로시클릴; 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬; -Y-C(O)-R^d; C_{3-6}시클로알킬, C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 또는 C_{3-6}시클로알킬-술포닐이다.

[0880] 화학식 II의 특정 실시양태에서, X는 -NR^a- 또는 -O-이다.

[0881] 화학식 II의 특정 실시양태에서, X는 -NR^a이다.

[0882] 화학식 II의 특정 실시양태에서, X는 -O-이다.

[0883] 화학식 II의 특정 실시양태에서, X는 -NH- 또는 -O-이다.

[0884] 화학식 II의 특정 실시양태에서, X는 -NH-이다.

[0885] 화학식 II의 특정 실시양태에서, X는 -O-이다.

[0886] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^a는 수소이다.

[0887] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^a는 C_{1-6}알킬이다.

[0888] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬; C_{2-6}알케닐; C_{2-6}알키닐; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬술포닐-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); 헤테로시클릴; 또는 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬이다.

[0889] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬술포닐-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이다.

[0890] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨)이다.

[0891] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬술포닐-C_{1-6}알킬; 테트라히드로푸라닐; 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬; 옥세타닐; 또는 옥세탄-C_{1-6}알킬이다.

[0892] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; 또는 C_{1-6}알킬술포닐-C_{1-6}알킬이다.

[0893] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬 또는 할로-C_{1-6}알킬이다.

[0894] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬이다.

[0895] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 할로-C_{1-6}알킬이다.

[0896] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬이다.

[0897] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 아미노-C_{1-6}알킬이다.

[0898] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬술포닐-C_{1-6}알킬이다.

[0899] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬이다.

[0900] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이고, 여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다.

[0901] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬이다.

[0902] R^1이 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴은 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐 또는 옥세타닐 (각각 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환됨)일 수 있다.

[0903] R^1이 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴은 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, 테트라히드로푸라닐 또는 옥세타닐 (각각 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환됨)일 수 있다.

[0904] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 테트라히드로푸라닐이다.

[0905] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 테트라히드로피라닐이다.

[0906] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬 또는 옥세타닐이다.

[0907] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬이다.

[0908] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 옥세타닐이다.

[0909] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 옥세탄-C_{1-6}알킬이다.

[0910] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 메틸; 에틸; n-프로필; 이소프로필; 이소부틸; 3,3-디메틸프로필; 시클로프로필; 시클로부틸; 시클로펜틸; 시클로헥실; 시클로프로필메틸; 시클로부틸메틸; 시클로펜틸메틸; 시클로프로필에틸; 메톡시에틸; 옥세타닐; 테트라히드로피라닐; 2,2-디플루오로에틸; 또는 테트라히드로푸라닐메틸이다.

[0911] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 메틸; 에틸; n-프로필; 이소프로필; 이소부틸; 3,3-디메틸프로필; 시클로펜틸; 시클로헥실; 시클로프로필메틸; 시클로부틸메틸; 시클로펜틸메틸; 시클로프로필에틸; 메톡시에틸; 옥세타닐; 테트라히드로피라닐; 2,2-디플루오로에틸; 또는 테트라히드로푸라닐메틸이다.

[0912] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 메틸; 에틸; n-프로필; 이소프로필; 이소부틸; 3,3-디메틸프로필; 시클로펜틸; 시클로헥실; 시클로펜틸메틸; 메톡시에틸; 옥세타닐; 테트라히드로피라닐; 또는 테트라히드로푸라닐메틸이다.

[0913] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 2,2-디플루오로에틸이다.

[0914] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 메틸; 에틸; n-프로필; 이소프로필; 또는 이소부틸이다.

[0915] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 메틸 또는 에틸이다.

[0916] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 메틸이다.

[0917] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 에틸이다.

[0918] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 시클로프로필; 시클로부틸; 시클로펜틸; 시클로헥실; 시클로프로필메틸; 시클로부틸메틸; 시클로펜틸메틸; 또는 시클로프로필에틸이다.

[0919] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 시클로펜틸; 시클로헥실; 또는 시클로펜틸메틸이다.

[0920] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1은 시클로프로필이다.

[0921] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3- 내지 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0922] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 3-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0923] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 4-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0924] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0925] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^1 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0926] 화학식 II의 특정 실시양태에서, X 및 R^1은 함께 C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨)을 형성한다.

[0927] 화학식 II의 특정 실시양태에서, X 및 R^1은 함께 C_{1-6}알킬을 형성한다.

[0928] 화학식 II의 특정 실시양태에서, X 및 R^1은 함께 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬을 형성한다.

[0929] 화학식 II의 특정 실시양태에서, X 및 R^1은 함께 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨)을 형성한다.

[0930] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 C_{1-6}알킬; 할로; C_{1-6}알콕시; 시아노; C_{2-6}알키닐; C_{2-6}알케닐; 할로-C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알콕시; C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); $-OR^b$ (여기서 R^b는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬, 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨)임); 또는 $-C(O)-R^c$이다.

[0931] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 할로; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알콕시; C_{3-6}시클로알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); 테트라히드로푸라닐; 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬; 옥세타닐; 또는 옥세탄-C_{1-6}알킬이다.

[0932] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 할로; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알킬; 시아노; C_{2-6}알키닐; C_{2-6}알케닐; C_{3-6}시클로알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이다.

[0933] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 할로; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알킬; 시아노; C_{3-6}시클로알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이다.

[0934] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 할로; C_{1-6}알콕시; 할로-C_{1-6}알킬; C_{3-6}시클로알킬; 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이다.

[0935] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 할로; 할로-C_{1-6}알킬 또는 시아노이다.

[0936] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 플루오로; 브로모; 클로로; 아이오도; 트리플루오로메틸; 또는 시아노이다.

[0937] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 클로로; 트리플루오로메틸; 또는 시아노이다.

[0938] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 할로; 또는 할로-C_{1-6}알킬이다.

[0939] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 C_{1-6}알킬이다.

[0940] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 할로이다.

[0941] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 C_{1-6}알콕시이다.

[0942] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 할로-C_{1-6}알콕시이다.

[0943] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 할로-C_{1-6}알킬이다.

[0944] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 C_{3-6}시클로알킬이다.

[0945] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이다.

[0946] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 테트라히드로푸라닐이다.

[0947] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 테트라히드로푸라닐-C_{1-6}알킬이다.

[0948] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 옥세타닐이다.

[0949] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 옥세탄-C_{1-6}알킬이다.

[0950] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 플루오로, 클로로 또는 브로모이다.

[0951] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 클로로이다.

[0952] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 플루오로이다.

[0953] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 브로모이다.

[0954] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 브로모이다.

[0955] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 아이오도이다.

[0956] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 트리플루오로메틸이다.

[0957] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 메톡시이다.

[0958] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 시아노이다.

[0959] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 C_{2-6}알키닐이다.

[0960] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 C_{2-6}알케닐이다.

[0961] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^2는 $-OR^b$이고, 여기서 R^b는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬, 또는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨)이다.

[0962] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^2는 $-C(O)-R^c$이고, 여기서 R^c는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 아미노 또는 헤테로시클릴이다.

[0963] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{2-6}알케닐; C_{2-6}알키닐; 히드록시-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 시아노-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬술포닐; C_{1-6}알킬술포닐C_{1-6}알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; R^6으로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨); R^7로 1회 이상 임의로 치환된 헤테로시클릴; 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬 (여기서 헤테로시클릴 부분은 R^7로 1회 이상 임의로 치환됨); R^8로 1회 이상 임의로 치환된 아릴; R^8로 1회 이상 임의로 치환된 헤테로아릴; 또는 $-Y-C(O)-R^d$이다.

[0964] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 수소; C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{2-6}알케닐; C_{2-6}알키닐; 히드록시-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 시아노-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬술포닐; C_{1-6}알킬술포닐알킬; 아미노-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); 헤테로시클릴; 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬; 아릴; 헤테로아릴; 또는 $-C(O)-R^c$이다.

[0965] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); 헤테로시클릴; 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬; 또는 $-C(O)-R^b$ (여기서 R^b는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 아미노 또는 헤테로시클릴임)이다.

[0966] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); 헤테로시클릴; 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬; 또는 $-C(O)-R^c$ (여기서 R^c는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 아미노 또는 헤테로시클릴임)이다.

[0967] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; R^6으로 1회 이상 임의로

치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨); R^7로 1회 이상 임의로 치환된 헤테로시클릴; 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬 (여기서 헤테로시클릴 부분은 R^7로 1회 이상 임의로 치환됨); 또는 -C(O)-R^d이다.

[0968] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 헤테로시클릴; 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬; 또는 -C(O)-R^c (여기서 R^c는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 아미노 또는 헤테로시클릴임)이다.

[0969] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 헤테로시클릴; 또는 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬이다.

[0970] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; 또는 C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬이다.

[0971] R^3이 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴은 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐 또는 옥세타닐일 수 있다.

[0972] R^3이 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴은 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐 또는 옥세타닐 (각각 본원에 정의된 바와 같은 R^7로 1회 이상, 또는 1회 또는 2회 임의로 치환됨)일 수 있다.

[0973] R^3이 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴은 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 또는 옥세타닐일 수 있다.

[0974] R^3이 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴은 피페리디닐, 피롤리디닐, 아제티디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 또는 옥세타닐 (각각 본원에 정의된 바와 같은 R^7로 1회 이상, 또는 1회 또는 2회 임의로 치환됨)일 수 있다.

[0975] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 메틸; 에틸; n-프로필; 이소프로필; 2-메톡시-에틸; 옥세탄-3-일; 2-(모르폴린-4-일)-에틸; 2-히드록시-2-메틸-프로판-1-일; 테트라히드로피란-4-일; 또는 모르폴린-4-일-카르보닐이다.

[0976] 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^3은 메틸; 에틸; n-프로필; 이소프로필; 2-메톡시-에틸; 옥세탄-3-일; 2-(모르폴린-4-일)-에틸; 2-히드록시-2-메틸-프로판-1-일; 또는 테트라히드로피란-4-일이다.

[0977] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 수소이다.

[0978] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알킬이다.

[0979] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 할로-C_{1-6}알킬이다.

[0980] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{2-6}알케닐이다.

[0981] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{2-6}알키닐이다.

[0982] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 히드록시-C_{1-6}알킬이다.

[0983] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬이다.

[0984] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬이다.

[0985] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬이다.

[0986] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이고, 여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환된다.

[0987] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이고, 여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된다.

[0988] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 R^7로 1회 이상 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0989] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 헤테로시클릴이다.

[0990] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬이고, 여기서 헤테로시클릴 부분은 R^7로 1회 이상 임의로 치환된다.

[0991] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬이다.

[0992] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 -C(O)-R^c이다.

[0993] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 시아노-C_{1-6}알킬이다.

[0994] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알킬술포닐이다.

[0995] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{1-6}알킬술포닐-C_{1-6}알킬이다.

[0996] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 아미노-C_{1-6}알킬이다.

[0997] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 R^8로 1회 이상 임의로 치환된 아릴이다.

[0998] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 아릴이다.

[0999] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 R^8로 1회 이상, 또는 1회 또는 2회 임의로 치환된 페닐이다.

[1000] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 R^8로 1회 이상, 또는 1회 또는 2회 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[1001] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 헤테로아릴이다.

[1002] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 C_{3-6}시클로알킬-술포닐이고, 여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환된다.

[1003] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 수소; 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 부틸; 시클로프로필; 시클로프로필메틸; 시클로부틸; 메탄술포닐; 에틸술포닐; 시클로프로필술포닐; sec-부틸술포닐; 모르폴린-4-일-에틸; 옥세탄-3-일; 2-메톡시에틸; 2-히드록시-2-메틸-프로필; 3-히드록시-2-메틸-프로판-2-일; 2-메톡시-프로필; 테트라히드로-2H-피란-4-일; 테트라히드로푸란-3-일; 2,6-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일; 테트라히드로-2H-피란-3-일); 페닐; 4-(메틸술포닐)페닐); 4-시아노-페닐; 4-플루오로-페닐; 4-클로로-페닐; 3,5-디플루오로페닐; 4-(디메틸아미노-카르보닐)-페닐); 4-(시클로프로필술포닐)페닐; 2,2,2-트리플루오로에틸; 2-플루오로에틸; 디플루오로메틸; 2-디메틸-1,3-디옥산-5-일; 1-메틸-시클로프로필-카르보닐; 3-메틸피리딘-4-일; 2-메틸피리딘-4-일; 피리딘-2-일; 피리미딘-2-일; 피리미딘-5-일; 피리딘-2-일메틸; 1-(피리딘-2-일)에틸; 시클로프로필술포닐; 1-시아노-1-메틸-에틸 (또한 2-시아노-프로판-2-일로도 불림); 2-시아노-에틸; 1-시아노-에틸; 2-시아노-2-메틸-프

로필; 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일; 1-(메틸술포닐)아제티딘-3-일; (3-메틸옥세탄-3-일)메틸; (1S,5S)-8-옥사비시클로[3.2.1]옥탄-3-일; 1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일; 1-아세틸-피페리딘-4-일; 1-(시클로프로필-카르보닐)-피페리딘-4-일; 1-메틸-피페리딘-4-일; 1-메틸-2-옥소-피페리딘-5-일; 2-옥소-피페리딘-5-일; 1-(이소프로필-카르보닐)-피페리딘-4-일; 1-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-일; 1-(시클로프로필-카르보닐)-피페리딘-4-일; 2-메톡시시클로펜틸; 3-메톡시시클로펜틸; 1-메톡시-2-메틸프로판-2-일; 테트라히드로-2H-1,1-디옥소-티오피란-4-일; 3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일; 1-메톡시프로판-2-일; 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일); 1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-3-일; 1-이소프로필아제티딘-3-일; 3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일; 1-에틸-3-플루오로피페리딘-4-일; 1-메틸피롤리딘-3-일; 2-메톡시에틸)피페리딘-4-일); 1-메틸-1-(메틸아미노-카르보닐)-에틸; 2-메틸-2-모르폴리노-프로필; 4,4-디플루오로시클로헥실; 모르폴린-4-일-카르보닐; 디메틸아미노-카르보닐-메틸; 메틸아미노-카르보닐-메틸; 1-메틸-1-(디메틸아미노-카르보닐)-에틸; 피롤리딘-`-일-카르보닐; 1-시아노-시클로프로필; 1-(피롤리딘-`-일-카르보닐)-에틸; 1-(디메틸아미노-카르보닐)-에틸; 1-(메톡시-카르보닐)-에틸; 1-(tert-부틸아미노-카르보닐)-1-메틸-에틸; 1-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노-카르보닐)-1-메틸-에틸; 1-(에틸아미노-카르보닐)-1-메틸-에틸; 1-(시클로프로필메틸아미노-카르보닐)-1-메틸-에틸; 1-(에틸아미노-카르보닐)-시클로부틸; 1-(이소프로필아미노-카르보닐)-1-메틸-에틸; 1-시아노-시클로부틸; 2-메톡시-1-메틸-에틸; 1-메틸-1-(메톡시-카르보닐)-에틸; 2-메톡시-2-메틸-프로판-1-일; 1-(옥세탄-3-일)-피롤리딘-3-일; 이소프로필술포닐; 부탄-2-술포닐; 1-(2-플루오로에틸)-피페리딘-4-일; 3-플루오로-1-메틸-피페리딘-4-일; 1-에틸-3-플루오로-피페리딘-4-일; 피리딘-3-일메틸; 6-메틸-피리딘-2-일메틸; 2-(모르폴린-1-일)-1,1,디메틸-에틸; 피리미딘-2-일-메틸; 3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)-피페리딘-4-일; 1-(옥세탄-3-일)-피페리딘-3-일; 1-([1,3]디옥솔란-2-일메틸)-피페리딘-4-일; 피리다진-3-일메틸; 피페리딘-3-일; 피라진-2-일메틸; 2-히드록시-3-메틸-부탄-1-일; 1-([1,3]디옥솔란-2-일메틸)-피롤리딘-3-일; 피리미딘-4-일메틸; 1-메틸-1H-피라졸-3-일메틸; 1-메틸-1-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-에틸; 1-메틸-1-(5-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-에틸; 3-플루오로-피페리딘-4-일; 2-히드록시-시클로펜틸; 디메틸-[1,3]디옥산-5-일, 2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판-2-일; 2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일; 2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일; 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일; 2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)프로판-2-일; 2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일; 2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일; 또는 1-메틸-1H-피라졸-4-일이다.

[1004] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 메틸; 에틸; 프로필; 이소프로필; 부틸; 시클로프로필; 시클로프로필메틸; 시클로부틸; 메탄술포닐; 에틸술포닐; 시클로프로필술포닐; sec-부틸술포닐; 모르폴린-4-일-에틸; 옥세탄-3-일; 2-메톡시에틸; 2-히드록시-2-메틸-프로필; 3-히드록시-2-메틸-프로판-2-일; 2-메톡시-프로필; 테트라히드로-2H-피란-4-일; 테트라히드로푸란-3-일; 2,6-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일; 테트라히드로-2H-피란-3-일); 페닐; 4-(메틸술포닐)페닐); 4-시아노-페닐; 4-플루오로-페닐; 4-클로로-페닐; 3,5-디플루오로페닐; 4-(디메틸아미노-카르보닐)-페닐); 4-(시클로프로필술포닐)페닐; 2,2,2-트리플루오로에틸; 2-플루오로에틸; 디플루오로메틸; 2-디메틸-1,3-디옥산-5-일; 1-메틸-시클로프로필-카르보닐; 3-메틸피리딘-4-일; 2-메틸피리딘-4-일; 피리딘-2-일; 피리미딘-2-일; 피리미딘-5-일; 피리딘-2-일메틸; 1-(피리딘-2-일)에틸; 시클로프로필술포닐; 1-시아노-1-메틸-에틸 (또한 2-시아노-프로판-2-일로도 불림); 2-시아노-에틸; 1-시아노-에틸; 2-시아노-2-메틸-프로필; 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일; 1-(메틸술포닐)아제티딘-3-일; (3-메틸옥세탄-3-일)메틸; (1S,5S)-8-옥사비시클로[3.2.1]옥탄-3-일; 1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일; 1-아세틸-피페리딘-4-일; 1-(시클로프로필-카르보닐)-피페리딘-4-일; 1-메틸-피페리딘-4-일; 1-메틸-2-옥소-피페리딘-5-일; 2-옥소-피페리딘-5-일; 1-(이소프로필-카르보닐)-피페리딘-4-일; 1-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-일; 1-(시클로프로필-카르보닐)-피페리딘-4-일; 2-메톡시시클로펜틸; 3-메톡시시클로펜틸; 1-메톡시-2-메틸프로판-2-일; 테트라히드로-2H-1,1-디옥소-티오피란-4-일; 3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일; 1-메톡시프로판-2-일; 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일); 1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-3-일; 1-이소프로필아제티딘-3-일; 3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일; 1-에틸-3-플루오로피페리딘-4-일; 1-메틸피롤리딘-3-일; 2-메톡시에틸)피페리딘-4-일); 1-메틸-1-(메틸아미노-카르보닐)-에틸; 2-메틸-2-모르폴리노-프로필; 4,4-디플루오로시클로헥실; 모르폴린-4-일-카르보닐; 디메틸아미노-카르보닐-메틸; 메틸아미노-카르보닐-메틸; 1-메틸-1-(디메틸아미노-카르보닐)-에틸; 피롤리딘-`-일-카르보닐; 1-시아노-시클로프로필; 1-(피롤리딘-`-일-카르보닐)-에틸; 1-(디메틸아미노-카르보닐)-에틸; 1-(메톡시-카르보닐)-에틸; 1-(tert-부틸아미노-카르보닐)-1-메틸-에틸; 1-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노-카르보닐)-1-메틸-에틸; 1-(에틸아미노-카르보닐)-1-메틸-에틸; 1-(시클로프로필메틸아미노-카르보닐)-1-메틸-에틸; 1-(에틸아미노-카르보닐)-시클로부틸; 1-(이소프로필아미노-카르보닐)-1-메틸-에틸; 1-시아노-시클로부틸; 2-메톡시-1-메틸-에틸; 1-메틸-1-(메톡시-카르보닐)-에틸; 2-메톡시-2-메틸-프로판-1-일; 1-(옥세탄-3-일)-피롤리딘-3-일; 이소프로필술포닐; 부탄-2-술포닐; 1-(2-플루오로에틸)-피페리딘-4-일; 3-플루

오로-1-메틸-피페리딘-4-일; 1-에틸-3-플루오로-피페리딘-4-일; 피리딘-3-일메틸; 6-메틸-피리딘-2-일메틸; 2-(모르폴린-1-일)-1,1,디메틸-에틸; 피리미딘-2-일-메틸; 3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)-피페리딘-4-일; 1-(옥세탄-3-일)-피페리딘-3-일; 1-([1,3]디옥솔란-2-일메틸)-피페리딘-4-일; 피리다진-3-일메틸; 피페리딘-3-일; 피라진-2-일메틸; 2-히드록시-3-메틸-부탄-1-일; 1-([1,3]디옥솔란-2-일메틸)-피롤리딘-3-일; 피리미딘-4-일메틸; 1-메틸-1H-피라졸-3-일메틸; 1-메틸-1-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-에틸; 1-메틸-1-(5-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-에틸; 3-플루오로-피페리딘-4-일; 2-히드록시-시클로펜틸; 디메틸-[1,3]디옥산-5-일; 2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판-2-일; 2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일; 2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일; 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일; 2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)프로판-2-일; 2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일; 2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일; 또는 1-메틸-1H-피라졸-4-일이다.

[1005] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 수소; 메틸; 에틸; n-프로필; 이소프로필; 2-메톡시-에틸; 옥세탄-3-일; 2-히드록시-2-메틸-프로판-1-일; 테트라히드로피란-4-일; 또는 모르폴린-4-일-카르보닐이다.

[1006] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 메틸; 에틸; n-프로필; 이소프로필; 2-메톡시-에틸; 옥세탄-3-일; 2-히드록시-2-메틸-프로판-1-일; 또는 테트라히드로피란-4-일이다.

[1007] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 메틸; 에틸; 이소프로필; 2-메톡시-에틸; 옥세탄-3-일; 또는 2-히드록시-2-메틸-프로판-1-일이다.

[1008] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 메틸; 에틸; 이소프로필; 2-메톡시-에틸; 옥세탄-3-일; 또는 2-히드록시-2-메틸-프로판-1-일이다.

[1009] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 메틸; 에틸; 또는 이소프로필이다.

[1010] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 수소이다.

[1011] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 메틸이다.

[1012] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 에틸이다.

[1013] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 n-프로필이다.

[1014] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 이소프로필이다.

[1015] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-메톡시-에틸이다.

[1016] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 옥세탄-3-일이다.

[1017] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-히드록시-2-메틸-프로판-1-일이다.

[1018] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 테트라히드로피란-4-일이다.

[1019] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 모르폴린-4-일-카르보닐이다.

[1020] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 부틸이다.

[1021] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 시클로프로필이다.

[1022] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 시클로프로필메틸이다.

[1023] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 시클로부틸이다.

[1024] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 메탄술포닐이다.

[1025] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 에틸술포닐이다.

[1026] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 시클로프로필술포닐이다.

[1027] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 sec-부틸술포닐이다.

[1028] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 모르폴린-4-일-에틸이다.

[1029] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-히드록시-2-메틸-프로필이다.

[1030] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 3-히드록시-2-메틸-프로판-2-일이다.

[1031] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-메톡시-프로필이다.

[1032] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 테트라히드로-2H-피란-4-일이다.

[1033] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 테트라히드로푸란-3-일이다.

[1034] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2,6-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일이다.

[1035] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 테트라히드로-2H-피란-3-일)이다.

[1036] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 페닐이다.

[1037] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 4-(메틸술포닐)페닐)이다.

[1038] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 4-시아노-페닐이다.

[1039] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 4-플루오로-페닐이다.

[1040] 화학식 Iv의 특정 실시양태에서, R^3은 4-클로로-페닐이다.

[1041] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 3,5-디플루오로페닐이다.

[1042] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 4-(디메틸아미노-카르보닐)-페닐)이다.

[1043] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 4-(시클로프로필술포닐)페닐이다.

[1044] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2,2,2-트리플루오로에틸이다.

[1045] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-플루오로에틸이다.

[1046] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 디플루오로메틸이다.

[1047] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-디메틸-1,3-디옥산-5-일이다.

[1048] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-메틸-시클로프로필-카르보닐이다.

[1049] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 3-메틸피리딘-4-일이다.

[1050] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-메틸피리딘-4-일이다.

[1051] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 피리딘-2-일이다.

[1052] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 피리미딘-2-일이다.

[1053] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 피리미딘-5-일이다.

[1054] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 피리딘-2-일메틸이다.

[1055] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(피리딘-2-일)에틸이다.

[1056] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 시클로프로필술포닐이다.

[1057] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-시아노-1-메틸-에틸 (또한 2-시아노-프로판-2-일로도 불림)이다.

[1058] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-시아노-에틸이다.

[1059] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-시아노-에틸이다.

[1060] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-시아노-2-메틸-프로필이다.

[1061] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일이다.

[1062] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(메틸술포닐)아제티딘-3-일이다.

[1063] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 (3-메틸옥세탄-3-일)메틸이다.

[1064] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 (1S,5S)-8-옥사비시클로[3.2.1]옥탄-3-일이다.

[1065] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일이다.

[1066] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-아세틸-피페리딘-4-일이다.

[1067] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(시클로프로필-카르보닐)-피페리딘-4-일이다.

[1068] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-메틸-피페리딘-4-일이다.

[1069] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-메틸-2-옥소-피페리딘-5-일이다.

[1070] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-옥소-피페리딘-5-일이다.

[1071] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(이소프로필-카르보닐)-피페리딘-4-일이다.

[1072] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-일이다.

[1073] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(시클로프로필-카르보닐)-피페리딘-4-일이다.

[1074] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-메톡시시클로펜틸이다.

[1075] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 3-메톡시시클로펜틸이다.

[1076] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-메톡시-2-메틸프로판-2-일이다.

[1077] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 테트라히드로-2H-1,1-디옥소-티오피란-4-일이다.

[1078] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일이다.

[1079] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-메톡시프로판-2-일이다.

[1080] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)이다.

[1081] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-3-일이다.

[1082] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-이소프로필아제티딘-3-일이다.

[1083] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일이다.

[1084] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-에틸-3-플루오로피페리딘-4-일이다.

[1085] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-메틸피롤리딘-3-일이다.

[1086] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)이다.

[1087] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-메틸-1-(메틸아미노-카르보닐)-에틸이다.

[1088] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-메틸-2-모르폴리노-프로필이다.

[1089] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 4,4-디플루오로시클로헥실이다.

[1090] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 디메틸아미노-카르보닐-메틸이다.

[1091] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 메틸아미노-카르보닐-메틸이다.

[1092] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-메틸-1-(디메틸아미노-카르보닐)-에틸이다.

[1093] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 피롤리딘-`-일-카르보닐이다.

[1094] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-시아노-시클로프로필이다.

[1095] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(피롤리딘-`-일-카르보닐)-에틸이다.

[1096] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(디메틸아미노-카르보닐)-에틸이다.

[1097] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(메톡시-카르보닐)-에틸이다.

[1098] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(tert-부틸아미노-카르보닐)-1-메틸-에틸이다.

[1099] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노-카르보닐)-1-메틸-에틸이다.

[1100] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(에틸아미노-카르보닐)-1-메틸-에틸이다.

[1101] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(시클로프로필메틸아미노-카르보닐)-1-메틸-에틸이다.

[1102] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(에틸아미노-카르보닐)-시클로부틸이다.

[1103] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(이소프로필아미노-카르보닐)-1-메틸-에틸이다.

[1104] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-시아노-시클로부틸이다.

[1105] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 디메틸-[1,3]디옥산-5-일이다.

[1106] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-메톡시-2-메틸-프로판-1-일이다.

[1107] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-메톡시-1-메틸-에틸이다.

[1108] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-메틸-1-(메톡시-카르보닐)-에틸이다.

[1109] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-옥세탄-3-일-피롤리딘-3-일이다.

[1110] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 이소프로필술포닐이다.

[1111] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 부탄-2-술포닐이다.

[1112] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(2-플루오로에틸)-피페리딘-4-일이다.

[1113] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 3-플루오로-1-메틸-피페리딘-4-일이다.

[1114] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-에틸-3-플루오로-피페리딘-4-일이다. 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 피리딘-3-일메틸이다.

[1115] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 6-메틸-피리딘-2-일메틸이다.

[1116] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-(모르폴린-1-일)-1,1,디메틸-에틸이다.

[1117] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 피리미딘-2-일-메틸이다.

[1118] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)-피페리딘-4-일이다.

[1119] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-(옥세탄-3-일)-피페리딘-3-일이다.

[1120] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-([1,3]디옥솔란-2-일메틸)-피페리딘-4-일이다.

[1121] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 피리다진-3-일메틸이다.

[1122] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 피페리딘-3-일이다.

[1123] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 피라진-2-일메틸이다.

[1124] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-히드록시-3-메틸-부탄-1-일이다.

[1125] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-([1,3]디옥솔란-2-일메틸)-피롤리딘-3-일이다.

[1126] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 피리미딘-4-일메틸이다.

[1127] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-메틸-1H-피라졸-3-일메틸이다.

[1128] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-메틸-1-(5-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-에틸이다.

[1129] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-메틸-1-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-에틸이다.

[1130] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 3-플루오로-피페리딘-4-일; 2-히드록시-시클로펜틸이다.

[1131] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판-2-일이다.

[1132] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일이다.

[1133] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일이다.

[1134] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일; 2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)프로판-2-일이다.

[1135] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일이다.

[1136] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일이다.

[1137] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 1-메틸-1H-피라졸-4-일이다.

[1138] R^3이 아릴인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 아릴은 비치환된 페닐, 또는 R^8로 1회 이상 치환되거나 또는 특정 실시양태에서 C_{1-6}알킬, 할로, 할로-C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 히드록시 또는 시아노로부터 독립적으로 선택된 기 또는 기들로 1회, 2회 또는 3회 치환된 페닐일 수 있다.

[1139] R^3이 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-C_{1-6}알킬인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로아릴 모이어티는 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴 또는 테트라졸릴일 수 있고, 각각은 비치환되거나, 또는 R^8로 1회 또는 2회 치환되거나 또는 특정 실시양태에서 C_{1-6}알킬로 1회 또는 2회 치환된다.

[1140] R^3이 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-C_{1-6}알킬인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로아릴 모이어티는 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴 또는 옥사디아졸릴일 수 있고, 각각은 비치환되거나, 또는 R^8로 1회 또는 2회 치환되거나 또는 특정 실시양태에서 C_{1-6}알킬로 1회 또는 2회 치환된다.

[1141] R^3이 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-C_{1-6}알킬인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로아릴 모이어티는 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 피리다지닐일 수 있고, 각각은 비치환되거나, 또는 R^8로 1회 이상 치환된다.

[1142] R^3이 헤테로시클릴인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴 모이어티는 피페리디닐, 피롤리디닐, 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 아제티디닐, [1,3]디옥솔라닐 또는 테트라히드로티오피라닐일 수 있고, 각각은 비치환되거나, 또는 R^7로 1회 이상 치환된다.

[1143] R^3이 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴 모이어티는 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피롤리디닐, 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 아제티디닐, [1,3]디옥솔라닐 또는 테트라히드로티오피라닐일 수 있고, 각각은 비치환되거나, 또는 R^7로 1회 이상 치환된다.

[1144] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^3은 -Y-C(O)-R^d이다.

[1145] 화학식 II의 특정 실시양태에서, Y는 결합이다.

[1146] 화학식 II의 특정 실시양태에서, Y는 C_{2-6}알킬렌이다.

[1147] 화학식 II의 특정 실시양태에서, Y는 이소프로필리딘이다.

[1148] 화학식 II의 특정 실시양태에서, Y는 메틸렌이다.

[1149] 화학식 II의 특정 실시양태에서, Y는 에틸렌이다.

[1150] 화학식 II의 특정 실시양태에서, Y는 $-C(CH_3)_2-$이다.

[1151] 화학식 II의 특정 실시양태에서, Y는 $-CH_2-$이다.

[1152] 화학식 II의 특정 실시양태에서, Y는 $-CH(CH_3)-$이다.

[1153] 화학식 II의 특정 실시양태에서, Y는 $-CH_2-C(CH_3)_2-$이다.

[1154] 화학식 II의 특정 실시양태에서, Y는 $-C(CH_3)_2-CH_2-$이다.

[1155] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 아미노 또는 헤테로시클릴이다.

[1156] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 C_{1-6}알킬이다.

[1157] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 C_{1-6}알콕시이다.

[1158] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 아미노이다.

[1159] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 할로-C_{1-6}알킬이다.

[1160] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 히드록시-C_{1-6}알킬이다.

[1161] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬이다.

[1162] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 시아노-C_{1-6}알킬이다.

[1163] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 C_{1-6}알킬술포닐C_{1-6}알킬이다.

[1164] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 아미노-C_{1-6}알킬이다.

[1165] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 R^6으로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬이다.

[1166] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이고, 여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환된다.

[1167] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 R^7로 1회 이상 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[1168] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬이고, 여기서 헤테로시클릴 부분은 R^7로 1회 이상 임의로 치환된다.

[1169] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 1-메틸-시클로프로필; 메틸아미노; 디메틸아미노; 피롤리딘-1-일; 메톡시; 시클로프로필-메틸; 에틸; 2,2,2-트리플루오로-에틸; tert-부틸; 또는 이소프로필이다.

[1170] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 1-메틸-시클로프로필이다.

[1171] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 메틸아미노이다.

[1172] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 디메틸아미노이다.

[1173] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 피롤리딘-1-일이다.

[1174] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 메톡시이다.

[1175] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 시클로프로필-메틸이다.

[1176] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 에틸이다.

[1177] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 2,2,2-트리플루오로-에틸이다.

[1178] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 tert-부틸이다.

[1179] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^d는 이소프로필이다.

[1180] R^d가 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴은 피페리디닐,

피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐 또는 옥세타닐 (각각 본원에 정의된 바와 같은 R^7로 1회 이상, 또는 1회 또는 2회 임의로 치환됨)일 수 있다.

[1181] R^d가 헤테로시클릴인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴 모이어티는 피페리디닐, 피롤리디닐, 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 아제티디닐, [1,3]디옥솔라닐 또는 테트라히드로티오피라닐일 수 있고, 각각은 비치환되거나, 또는 R^7로 1회 이상 치환된다.

[1182] R^d가 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴 모이어티는 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피롤리디닐, 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 아제티디닐, [1,3]디옥솔라닐 또는 테트라히드로티오피라닐일 수 있고, 각각은 비치환되거나, 또는 R^7로 1회 이상 치환된다.

[1183] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 수소; C_{1-6}알킬; 할로; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); 또는 -C(O)-R^c (여기서 R^c는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 아미노 또는 헤테로시클릴임)이다.

[1184] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 C_{1-6}알킬; 할로; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 히드록시-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); 또는 -C(O)-R^c (여기서 R^c는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 아미노 또는 헤테로시클릴임)이다.

[1185] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 수소; C_{1-6}알킬; 할로; C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬; C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의로 치환됨); 또는 -C(O)-R^c (여기서 R^c는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 아미노 또는 헤테로시클릴임)이다.

[1186] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 수소; C_{1-6}알킬; 할로; 또는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬이다.

[1187] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 수소 또는 C_{1-6}알킬이다.

[1188] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 수소이다.

[1189] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 C_{1-6}알킬이다.

[1190] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 할로이다.

[1191] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 시아노이다.

[1192] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 할로-C_{1-6}알킬이다.

[1193] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬이다.

[1194] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 히드록시-C_{1-6}알킬이다.

[1195] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 C_{1-6}알킬로 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬이다.

[1196] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 수소 또는 메틸이다.

[1197] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이고, 여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 C_{1-6}알킬로 임의

로 치환된다.

[1198] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 -C(O)-R^c이고, 여기서 R^c는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, 아미노 또는 헤테로시클릴이다.

[1199] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 -C(O)-R^c이고, 여기서 R^c는 헤테로시클릴이다.

[1200] R^c가 헤테로시클릴인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴은 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐일 수 있다.

[1201] R^c가 헤테로시클릴인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴은 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐일 수 있다.

[1202] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 수소; 메틸; 이소프로필; 시클로프로필; 클로로; 또는 모르폴린-4-일-카르보닐이다.

[1203] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 수소; 메틸; 이소프로필; 시클로프로필; 또는 클로로이다.

[1204] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 수소이다.

[1205] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 메틸이다.

[1206] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 이소프로필이다.

[1207] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 시클로프로필이다.

[1208] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 클로로이다.

[1209] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 모르폴린-4-일-카르보닐이다.

[1210] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 2-플루오로-에틸이다.

[1211] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 R^6으로 1회 이상, 또는 1회 또는 2회 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬이다.

[1212] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이고, 여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상, 또는 1회 또는 2회 임의로 치환된다.

[1213] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^4는 -Y-C(O)-R^d이다.

[1214] 화학식 II의 특정 실시양태에서, 또는 R^3 및 R^4는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 O, N 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 임의로 포함하는 5- 또는 6-원 고리를 형성할 수 있다.

[1215] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^5는 수소이다.

[1216] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^5는 C_{1-6}알킬이다.

[1217] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^5는 메틸이다.

[1218] 화학식 II의 특정 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시; 시아노; 또는 할로이다.

[1219] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^6은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; C_{1-6}알콕시; 또는 할로이다.

[1220] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^6은 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; 또는 할로이다.

[1221] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^6은 C_{1-6}알킬이다.

[1222] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^6은 할로-C_{1-6}알킬이다. 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^6은 C_{1-6}알콕시이다.

[1223] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^6은 시아노이다.

[1224] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^6은 할로이다.

[1225] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^6은 Y-C(O)-R^d이다.

[1226] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^6은 옥소이다.

[1227] 화학식 II의 특정 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; 할로; C_{1-6}알킬술포닐; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 시아노; 헤테로시클릴; 또는 C_{3-6}시클로알킬술포닐 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨)이다.

[1228] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 C_{1-6}알킬이다.

[1229] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 할로-C_{1-6}알킬이다.

[1230] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 할로이다.

[1231] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 C_{1-6}알킬술포닐이다.

[1232] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬이다.

[1233] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 시아노이다.

[1234] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 -Y-C(O)-R^d이다.

[1235] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 헤테로시클릴이다.

[1236] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 C_{3-6}시클로알킬술포닐이고, 여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환된다.

[1237] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 옥소이다.

[1238] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 C_{1-6}알콕시이다.

[1239] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬이다.

[1240] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 C_{3-6}시클로알킬이다.

[1241] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이다.

[1242] R^7이 헤테로시클릴인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴 모이어티는 피페리디닐, 피롤리디닐, 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 아제티디닐, [1,3]디옥솔라닐 또는 테트라히드로티오피라닐일 수 있다.

[1243] R^7이 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴 모이어티는 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피롤리디닐, 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐,

아제티디닐, [1,3]디옥솔라닐 또는 테트라히드로티오피라닐일 수 있다.

[1244] 화학식 II의 특정 실시양태에서, 각각의 R^8은 독립적으로 옥소; C_{1-6}알킬; 할로-C_{1-6}알킬; 할로; C_{1-6}알콕시; C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬; 시아노; R^6으로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬, C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨), 또는 C_{3-6}시클로알킬-술포닐 (여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환됨)이다.

[1245] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^8은 옥소이다. 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 C_{1-6}알킬이다.

[1246] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 할로-C_{1-6}알킬이다. 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 할로이다. 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 C_{1-6}알콕시이다.

[1247] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬이다.

[1248] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 시아노이다.

[1249] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 헤테로시클릴이다.

[1250] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 -Y-C(O)-R^d이다.

[1251] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환된 C_{3-6}시클로알킬이다.

[1252] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬이고, 여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환된다.

[1253] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^7은 C_{3-6}시클로알킬-술포닐이고, 여기서 C_{3-6}시클로알킬 부분은 R^6으로 1회 이상 임의로 치환된다.

[1254] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^8은 옥소이다.

[1255] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^8은 C_{1-6}알킬이다.

[1256] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^8은 할로-C_{1-6}알킬이다.

[1257] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^8은 할로이다.

[1258] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^8은 C_{1-6}알킬-술포닐이다.

[1259] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^8은 C_{1-6}알콕시이다.

[1260] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^8은 C_{1-6}알콕시-C_{1-6}알킬이다.

[1261] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^8은 시아노; 헤테로시클릴이다.

[1262] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^8은 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬이다.

[1263] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^8은 -Y-C(O)-R^d이다.

[1264] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^8은 C_{3-6}시클로알킬이다.

[1265] 화학식 II의 특정 실시양태에서, R^8은 C_{3-6}시클로알킬-C_{1-6}알킬- C_{3-6}시클로알킬-술포닐이다.

[1266] R^8이 헤테로시클릴인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴 모이어티는 피페리디닐, 피롤리디닐, 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 아제티디닐, [1,3]디옥솔라닐 또는 테트라히드로티오피라닐일 수 있다.

[1267] R^8이 헤테로시클릴-C_{1-6}알킬인 화학식 II의 실시양태에서, 이러한 헤테로시클릴 모이어티는 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피롤리디닐, 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 아제티디닐, [1,3]디옥솔라닐 또는 테트라히드로티오피라닐일 수 있다.

[1268] 화학식 II의 특정 실시양태에서, 화합물은 다음과 같을 수 있다:

[1269] N^2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1270] N^4-메틸-N^2-(1-(2-모르폴리노에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1271] N^4-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1272] 5-클로로-N^2-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-N^4-메틸피리미딘-2,4-디아민

[1273] N^4-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1274] N^4-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1275] N^2-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1276] 5-클로로-N-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일옥시)피리미딘-2-아민

[1277] N^4-메틸-5-(트리플루오로메틸)-N^2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[1278] 5-클로로-N-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-4-(테트라히드로-2H-피란-4-일옥시)피리미딘-2-아민

[1279] 5-클로로-N-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메톡시피리미딘-2-아민

[1280] N-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(피롤리딘-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1281] N^2-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1282] 5-클로로-N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메톡시피리미딘-2-아민

[1283] N^4-메틸-N^2-(3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1284] N^2-(5-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1285] 5-클로로-4-메톡시-N-(3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민

[1286] 5-클로로-4-메톡시-N-(1-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민

[1287] 5-클로로-4-메톡시-N-(1-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민

[1288] 5-클로로-N-(5-클로로-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메톡시피리미딘-2-아민

[1289] 2-메틸-1-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올

[1290] 2-메틸-1-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-클로로-피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올

[1291] N^2-(1-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1292] N^2-(1-(2-메톡시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1293] 5-클로로-N-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메톡시피리미딘-2-아민

[1294] 5-클로로-N^4-메틸-N^2-(3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[1295] N^2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1296] 5-클로로-N-(1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메톡시피리미딘-2-아민

[1297] 5-클로로-N^2-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-메틸피리미딘-2,4-디아민

[1298] 5-클로로-N^2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-메틸피리미딘-2,4-디아민

[1299] N^4-메틸-N^2-(3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1300] N^4-메틸-N^2-(5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1301] N^2-(2-에틸-2H-피라졸-3-일)-5-플루오로-N^4-메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1302] 5-플루오로-N^4-메틸-N^2-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-피리미딘-2,4-디아민

[1303] 5-플루오로-N^4-메틸-N^4-(2-프로필-2H-피라졸-3-일)-피리미딘-2,4-디아민

[1304] N^2-(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일)-5-플루오로-N^4-메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1305] N^2-(3-이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N^4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1306] 5-클로로-N-(3-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-메톡시피리미딘-2-아민

[1307] N^2-(3-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-N^4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1308] 5-클로로-N-(3-이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-4-메톡시피리미딘-2-아민

[1309] 5-클로로-N^2-(5-이소프로필-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-N^4-메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1310] 5-클로로-4-메톡시-N-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민

[1311] 5-클로로-N^4-메틸-N^2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-2,4-디아민

[1312] 5-클로로-N^2-(5-시클로프로필-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-N^4-메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1313] N^4-메틸-N^2-(5-메틸-1-옥세탄-3-일-1H-피라졸-4-일)-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1314] N^2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-N^4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1315] 5-클로로-N-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메톡시피리미딘-2-아민

[1316] 5-클로로-N^2-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-메틸피리미딘-2,4-디아민

[1317] N^2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1318] 5-클로로-N^2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-메틸피리미딘-2,4-디아민

[1319] 5-클로로-N^2-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-N^4-메틸피리미딘-2,4-디아민

[1320] 5-클로로-N-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)-4-메톡시피리미딘-2-아민

[1321] 5-클로로-4-메톡시-N-(3-메틸-1-(메틸술포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민

[1322] N^2-(1-에틸-1H-피라졸-3-일)-N^4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1323] 5-클로로-4-메톡시-N-(5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민

[1324] N^2-(1-이소프로필-1H-피라졸-3-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1325] N^4-메틸-N^2-(5-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1326] N^2-(1-(2,2-디메틸-1,3-디옥산-5-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1327] 5-클로로-4-메톡시-N-(5-메틸-1-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민

[1328] N^4-에틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1329] 5-클로로-N-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(옥세탄-3-일옥시)피리미딘-2-아민

[1330] 5-클로로-4-(2,2-디플루오로에톡시)-N-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민

[1331] 5-클로로-N-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리미딘-2-아민

[1332] 5-클로로-4-메톡시-N-(3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민

[1333] (4-(4-(5-클로로-4-메톡시피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)(1-메틸시클로프로필)메타논

[1334] (4-(4-(5-클로로-4-메톡시피리미딘-2-일아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)(1-메틸시클로프로필)메타논

[1335] 4-(4-(5-클로로-4-메톡시피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[1336] 5-클로로-4-메톡시-N-(3-메틸-1-(3-메틸피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민

[1337] 5-클로로-N-(1-(시클로프로필술포닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메톡시피리미딘-2-아민

[1338] 5-클로로-N-(1-(시클로프로필술포닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-메톡시피리미딘-2-아민

[1339] 2-(4-(5-클로로-4-메톡시피리미딘-2-일아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판니트릴

[1340] 2-(4-(5-클로로-4-메톡시피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판니트릴

[1341] 5-클로로-4-에톡시-N-(5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민

[1342] (5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일)-[1-(4-메탄술포닐-페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-아민

[1343] (5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일)-(3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)-아민

[1344] (4-메톡시-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일)-(3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)-아민

[1345] (4-메톡시-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일)-(5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)-아민

[1346] (5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일)-(1-메탄술포닐-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-아민

[1347] (5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일)-[5-메틸-1-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일]-아민

[1348] 4-[4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-피라졸-1-일]-N,N-디메틸-벤즈아미드

[1349] 4-[4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-5-메틸-피라졸-1-일]-N,N-디메틸-벤즈아미드

[1350] 4-[4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-5-메틸-피라졸-1-일]-벤조니트릴

[1351] N^2-(5-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1352] (5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일)-[5-클로로-1-(테트라히드로-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일]-아민

[1353] (5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일)-{1-[1-(2-플루오로-에틸)-피페리딘-4-일]-3-메틸-1H-피라졸-4-일}-아민

[1354] N^2-[1-(1-[1,3]디옥솔란-2-일메틸-피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-N^4-에틸-5-트리플루오로메틸-피리미

딘-2,4-디아민

[1355] N^2-[1-(1-[1,3]디옥솔란-2-일메틸-피페리딘-4-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-N^4-에틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1356] N^2-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-5-아이오도-N^4-메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1357] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1358] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1359] 5-브로모-N4-메틸-N2-(5-메틸-1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[1360] 5-브로모-N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[1361] 5-브로모-N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[1362] 5-브로모-N4-메틸-N2-(5-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[1363] N4-에틸-N2-(3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1364] 5-클로로-N4-에틸-N2-(3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[1365] 5-브로모-N4-메틸-N2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)피리미딘-2,4-디아민

[1366] 2-메틸-1-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올

[1367] 5-클로로-N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(메틸술포닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[1368] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(메틸술포닐)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1369] N4-메틸-N2-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1370] 5-브로모-N4-에틸-N2-(3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[1371] N2-(1-(디플루오로메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1372] N2-(1-(디플루오로메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1373] 5-브로모-N4-에틸-N2-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[1374] 5-브로모-N2-(1-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸피리미딘-2,4-디아민

[1375] 5-브로모-N4-메틸-N2-(3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[1376] 5-브로모-N4-메틸-N2-(5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[1377] 5-브로모-N4-메틸-N2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[1378] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(1-(메틸술포닐)아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1379] 5-브로모-N4-메틸-N2-(3-메틸-1-프로필-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[1380] 5-클로로-N4-메틸-N2-(3-메틸-1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[1381] 5-브로모-N2-(1-(3,5-디플루오로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸피리미딘-2,4-디아민

[1382] 5-브로모-N2-(1-(3,5-디플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸피리미딘-2,4-디아민

[1383] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1384] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1385] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-프로필-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1386] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-프로필-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1387] 5-브로모-N2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸피리미딘-2,4-디아민

[1388] 5-브로모-N2-(1-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸피리미딘-2,4-디아민

[1389] N2-(1-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1390] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1391] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1392] N2-(1-((1S,5S)-8-옥사비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1393] N2-(1-부틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1394] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1395] N2-(1-(4-클로로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1396] N2-(1-(2-플루오로에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1397] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1398] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1399] N2-(1-(2-플루오로에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1400] 1-(4-(4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에타논

[1401] 시클로프로필(4-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)메타논

[1402] 시클로프로필(4-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)메타논

[1403] 1-(4-(4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에타논

[1404] N2-(5-클로로-1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1405] N2-(5-클로로-1-에틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1406] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(피리미딘-5-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1407] N4-메틸-N2-(4-메틸-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1408] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1409] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1410] N4-에틸-N2-(3-메틸-1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1411] N2-(5-클로로-1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1412] N2-(5-클로로-1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1413] 4-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[1414] 4-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[1415] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1416] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-(테트라히드로푸란-3-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1417] 5-(4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-1-메틸피페리딘-2-온

[1418] 5-(4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-1-메틸피페리딘-2-온

[1419] 5-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-2-온

[1420] 5-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-2-온

[1421] N2-(1-이소프로필-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1422] N,N-디메틸-4-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)벤즈아미드

[1423] 4-(4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸벤즈아미드

[1424] N4-에틸-N2-(5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1425] N4-에틸-N2-(3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1426] N4-에틸-N2-(3-메틸-1-(메틸술포닐)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1427] N2-(1-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1428] 4-(4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조니트릴

[1429] N4-에틸-N2-(5-메틸-1-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1430] N,N-디메틸-4-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)벤즈아미드

[1431] N2-(1-(시클로프로필메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1432] N2-(1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1433] N2-(1-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1434] N2-(5-클로로-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1435] N4-에틸-N2-(5-메틸-1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1436] N2-(1-(시클로프로필술포닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1437] N2-(1-(시클로프로필술포닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-에틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1438] 5-클로로-N4-(2,2-디플루오로에틸)-N2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[1439] 5-클로로-4-메틸-N-(3-메틸-1-(4-(메틸술포닐)페닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민

[1440] N2-(1-(4-(시클로프로필술포닐)페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-에틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1441] 2-메틸-1-(4-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[1442] N4-에틸-N2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1443] N2-(3-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1444] N2-(5-시클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1445] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1446] N2-(5-클로로-1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1447] 1-(4-(4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-1-온

[1448] N4-에틸-N2-(3-메틸-1-(1-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1449] 시클로프로필(4-(4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)메타논

[1450] 시클로프로필(4-(4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)메타논

[1451] 1-(5-클로로-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올

[1452] N4-에틸-N2-(1-에틸-1H-피라졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1453] (S)-N2-(1-(2-메톡시프로필)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1454] N2-(1-(2-메톡시시클로펜틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1455] (S)-N2-(1-(2-메톡시프로필)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1456] N2-(1-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1457] N2-(1-(2,6-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1458] (R)-N2-(1-(2-메톡시프로필)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1459] N2-(1-(3-메톡시시클로펜틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1460] N4-메틸-N2-(1-메틸-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1461] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-(메틸술포닐)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1462] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-(테트라히드로-2H-1,1-디옥소-티오피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1463] 2-메틸-1-(4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올

[1464] 2-메틸-1-(4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)프로판-2-올

[1465] N2-(1-(3-플루오로-1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1466] (R)-N2-(1-(1-메톡시프로판-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1467] 1-(3-tert-부틸-4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올

[1468] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1469] N2-(1-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1470] (R)-N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1471] (R)-N2-(1-(1-메톡시프로판-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1472] N4-메틸-N2-(4-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1473] N4-에틸-N2-(5-메틸-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1474] N4-에틸-N2-(3-메틸-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1475] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1476] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1477] (R)-N4-메틸-N2-(5-메틸-1-(1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1478] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1479] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1480] N2-(1-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1481] 1-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-5-카르보니트릴

[1482] N4-에틸-N2-(1-(이소프로필술포닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1483] N2-(1-(이소프로필술포닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1484] N2-(1-(이소프로필술포닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1485] N2-(1-(sec-부틸술포닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1486] N2-(1-(sec-부틸술포닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1487] 1-(4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-3-이소프로필-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올

[1488] N2-(1-(3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1489] N2-(5-이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1490] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1491] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-(1-(피리딘-2-일)에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1492] N2-(5-클로로-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1493] N2-(3-이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1494] N2-(3-시클로부틸-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1495] N2-(5-시클로부틸-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1496] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1497] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1498] N2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-((테트라히드로-2H-피란-4-일) 메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1499] (R)-N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1500] 1-(5-클로로-4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올

[1501] 1-(3-시클로프로필-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올

[1502] 1-(3-시클로프로필-4-(4-(에틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올

[1503] 2-(5-클로로-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N,2-디메틸프로판

아미드

[1504] N2-(1-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1505] N2-(1-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1506] (R)-N4-메틸-N2-(5-메틸-1-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1507] N2-(5-클로로-1-(3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1508] N2-(5-클로로-1-(1-에틸-3-플루오로피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1509] N4-에틸-N2-(1-(에틸술포닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1510] N4-에틸-N2-(1-(에틸술포닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1511] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(2-메틸-2-모르폴리노프로필)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1512] N2-(1-(1-에틸-3-플루오로피페리딘-4-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1513] N2-(5-(디메틸아미노)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1514] 2-(5-클로로-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-1-올

[1515] N^2-(1-(에틸술포닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1516] 2-메틸-1-[3-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-프로판-2-올

[1517] N2-[1-(2-메톡시-에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1518] N2-[1-(2-메톡시-에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1519] 5-브로모-N2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1520] N4-메틸-N2-[3-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1521] 5-브로모-N2-(1-디플루오로메틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1522] 5-브로모-N2-(1-디플루오로메틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1523] 5-브로모-N2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-에틸-피리미딘-2,4-디아민

[1524] 5-브로모-N2-[1-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-N4-메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1525] 5-브로모-N4-메틸-N2-(5-메틸-1-프로필-1H-피라졸-4-일)-피리미딘-2,4-디아민

[1526] 5-브로모-N2-[1-(4-클로로-페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-N4-메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1527] N2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-에틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1528] 5-[4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-피라졸-1-일]-피페리딘-2-온

[1529] 4-[4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-피라졸-1-일]-N,N-디메틸-벤즈아미드

[1530] N2-[1-(4-시클로프로판술포닐-페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-N4-에틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1531] 4-[4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-피라졸-1-일]-벤조니트릴

[1532] N4-에틸-N2-[1-(4-메탄술포닐-페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1533] 1-{4-[4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-5-메틸-피라졸-1-일]-피페리딘-1-일}-2-메틸-프로판-1-온

[1534] 1-{4-[4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-피라졸-1-일]-피페리딘-1-일}-2-메틸-프로판-1-온

[1535] N4-메틸-N2-[3-메틸-1-(3-메틸-피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1536] N2-[1-((R)-2-메톡시-프로필)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1537] N2-[1-(2,6-디메틸-테트라히드로-피란-4-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1538] N2-[1-(1,1-디옥소-헥사히드로-1$1%6&-티오피란-4-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1539] N2-[1-((R)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1540] N2-[1-((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1541] N4-메틸-N2-[3-메틸-1-((S)-1-옥세탄-3-일-피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1542] N4-메틸-N2-[5-메틸-1-((S)-1-옥세탄-3-일-피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1543] N2-[1-(1-이소프로필-아제티딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1544] N4-에틸-N2-[5-메틸-1-(프로판-2-술포닐)-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1545] N2-(5-시클로부틸-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-에틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1546] N2-(3-시클로부틸-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-에틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1547] N4-에틸-N2-{1-[1-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-4-일]-3-메틸-1H-피라졸-4-일}-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1548] N4-에틸-N2-{1-[1-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-4-일]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1549] N2-{1-[1-(2-플루오로-에틸)-피페리딘-4-일]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1550] N2-{1-[1-(2-플루오로-에틸)-피페리딘-4-일]-3-메틸-1H-피라졸-4-일}-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1551] N2-[5-클로로-1-(3-플루오로-1-메틸-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1552] N2-(1-에탄술포닐-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1553] N4-메틸-N2-[5-메틸-1-(2-메틸-2-모르폴린-4-일-프로필)-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1554] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-피리딘-3-일메틸-1H-피라졸-4-일)-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1555] N2-(1-시클로프로판술포닐-3-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1556] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-피리딘-3-일메틸-1H-피라졸-4-일)-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1557] (5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일)-{1-[1-(2-플루오로-에틸)-피페리딘-4-일]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-아민

[1558] N4-메틸-N2-[3-메틸-1-(6-메틸-피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1559] N4-에틸-N2-[1-(2-메톡시-에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1560] N4-에틸-N2-[1-(2-메톡시-에틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1561] 1-[4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-5-메틸-피라졸-1-일]-2-메틸-프로판-2-올

[1562] 1-[4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-피라졸-1-일]-2-메틸-프로판-2-올

[1563] N2-[1-(1,1-디메틸-2-모르폴린-4-일-에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-N4-에틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1564] N2-[1-(1,1-디메틸-2-모르폴린-4-일-에틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1565] N2-[1-(3-플루오로-1-메틸-피페리딘-4-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1566] N4-시클로프로필-N2-(1-메탄술포닐-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1567] N4-시클로프로필-N2-(1-메탄술포닐-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1568] 1-[3-클로로-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-2-메틸-프로판-2-올

[1569] 2-[4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-피라졸-1-일]-N-메틸-이소부티르아미드

[1570] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-피리미딘-2-일메틸-1H-피라졸-4-일)-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1571] N2-[5-클로로-1-(3-플루오로-1-옥세탄-3-일-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1572] N2-[5-클로로-1-(3-플루오로-1-옥세탄-3-일-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일]-N4-에틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1573] N4-에틸-N2-[5-메틸-1-((S)-1-옥세탄-3-일-피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1574] N4-에틸-N2-[3-메틸-1-((S)-1-옥세탄-3-일-피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1575] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-피리다진-3-일메틸-1H-피라졸-4-일)-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1576] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-피리다진-3-일메틸-1H-피라졸-4-일)-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1577] N4-에틸-N2-[5-메틸-1-((S)-1-메틸-피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1578] N4-에틸-N2-[3-메틸-1-((S)-1-메틸-피페리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1579] 3-[5-클로로-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-2,2-디메틸-프로피오니트릴

[1580] N4-메틸-N2-[5-메틸-1-(6-메틸-피리딘-2-일메틸)-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1581] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-피리미딘-2-일메틸-1H-피라졸-4-일)-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1582] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-피라진-2-일메틸-1H-피라졸-4-일)-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1583] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-피라진-2-일메틸-1H-피라졸-4-일)-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1584] 3-[5-클로로-4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-2,2-디메틸-프로피오니트릴

[1585] N4-에틸-N2-[1-(3-플루오로-1-옥세탄-3-일-피페리딘-4-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1586] 3-메틸-1-[5-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-부탄-2-올

[1587] 3-메틸-1-[3-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-부탄-2-올

[1588] N2-[1-(1-[1,3]디옥솔란-2-일메틸-피롤리딘-3-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-N4-에틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1589] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-피리미딘-4-일메틸-1H-피라졸-4-일)-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1590] N4-메틸-N2-[5-메틸-1-(1-메틸-1H-피라졸-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1591] N4-메틸-N2-[3-메틸-1-(1-메틸-1H-피라졸-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1592] 3-[3-클로로-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-2,2-디메틸-프로피오니트릴

[1593] N4-에틸-N2-{3-메틸-1-[1-메틸-1-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-에틸]-1H-피라졸-4-일}-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1594] N2-[1-(1-[1,3]디옥솔란-2-일메틸-피롤리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-N4-에틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1595] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-피리미딘-4-일메틸-1H-피라졸-4-일)-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1596] N2-(5-플루오로메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1597] N4-에틸-N2-{3-메틸-1-[1-메틸-1-(5-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-에틸]-1H-피라졸-4-일}-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1598] N4-메틸-N2-{3-메틸-1-[1-메틸-1-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-에틸]-1H-피라졸-4-일}-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1599] N4-에틸-N2-[1-(3-플루오로-피페리딘-4-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일]-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2,4-디아민

[1600] 2-[5-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-시클로펜탄올

[1601] 2-[3-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-시클로펜탄올

[1602] N4-에틸-N2-(3-메틸-1-(2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1603] N4-에틸-N2-(3-메틸-1-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1604] N4-에틸-N2-(3-메틸-1-(2-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1605] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(2-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1606] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1607] N4-메틸-N2-(5-메틸-1-(2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1608] N4-에틸-N2-(3-메틸-1-(2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1609] N4-에틸-N2-(3-메틸-1-(2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1610] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1611] N4-메틸-N2-(3-메틸-1-(2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1612] N2-(1',5-디메틸-1'H-1,4'-비피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1613] N2-(1',3-디메틸-1'H-1,4'-비피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4-디아민

[1614] N2-(1-(2-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)프로판-2-일)-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-메틸-5-(트리플루오로메틸)피리

미딘-2,4-디아민

[1615] 2-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-메틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[1616] 2-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1617] 2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1618] 2-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1619] 2-(3-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1620] 2-(3-메틸-1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1621] 2-(5-메틸-1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1622] 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1623] 2-(5-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1624] 2-(3-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1625] 2-(5-메틸-1-페닐-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1626] 2-(5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1627] 2-(3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1628] 2-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(에틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1629] 2-(1-(4-플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1630] 2-(1-(디플루오로메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1631] 2-(5-메틸-1-프로필-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1632] 2-(1-(3,5-디플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1633] 2-(1-(4-클로로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1634] 2-(1-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1635] 2-(3-메틸-1-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1636] 4-(에틸아미노)-2-(5-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1637] 4-(에틸아미노)-2-(3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1638] 4-(에틸아미노)-2-(3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1639] 2-(1-이소프로필-5-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1640] 2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-메톡시피리미딘-5-카르보니트릴

[1641] 2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1642] 2-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-메톡시피리미딘-5-카르보니트릴

[1643] 4-(2,2-디플루오로에틸아미노)-2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1644] 2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리미딘-5-카르보니트릴

[1645] 2-(1-(시클로프로필메틸)-3-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1646] 2-(1-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1647] 2-(3-메틸-1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1648] 2-(5-클로로-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일아미노)-4-(메틸아미노)피리미딘-5-카르보니트릴

[1649] 2-(1-디플루오로메틸-5-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-메틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[1650] 2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-4-에틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[1651] 2-[1-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-일아미노]-4-메틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[1652] 4-메틸아미노-2-(3-메틸-1-프로필-1H-피라졸-4-일아미노)-피리미딘-5-카르보니트릴

[1653] 4-메틸아미노-2-(5-메틸-1-옥세탄-3-일-1H-피라졸-4-일아미노)-피리미딘-5-카르보니트릴

[1654] 4-메틸아미노-2-(3-메틸-1-옥세탄-3-일-1H-피라졸-4-일아미노)-피리미딘-5-카르보니트릴

[1655] 2-[1-(3,5-디플루오로-페닐)-5-메틸-1H-피라졸-4-일아미노]-4-메틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[1656] 4-(2,2-디플루오로-에톡시)-2-(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-피리미딘-5-카르보니트릴

[1657] 2-[1-(4,4-디플루오로-시클로헥실)-3-메틸-1H-피라졸-4-일아미노]-4-메틸아미노-피리미딘-5-카르보니트릴

[1658] N,N-디메틸-2-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)아세트아미드

[1659] N,N-디메틸-2-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)아세트아미드

[1660] N-메틸-2-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)아세트아미드

[1661] N-메틸-2-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)아세트아미드

[1662] N,N,2-트리메틸-2-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판아미드

[1663] 2-메틸-2-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온

[1664] 2-메틸-2-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[1665] 1-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)시클로프로판카르보니트릴

[1666] (R)-2-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온

[1667] (R)-N,N-디메틸-2-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판아미드

[1668] (S)-2-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온

[1669] 3-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[1670] 3-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[1671] 메틸 2-메틸-2-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트

[1672] 메틸 2-메틸-2-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트

[1673] 2-(3-에틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판니트릴

[1674] (R)-2-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온

[1675] (R)-N,N-디메틸-2-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로

판아미드

[1676] (S)-2-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온

[1677] (S)-N,N-디메틸-2-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판아미드

[1678] (S)-2-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[1679] (S)-2-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[1680] 2-(4-(5-클로로-4-(메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판니트릴

[1681] 2-(5-클로로-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판니트릴

[1682] 2-(3-시클로프로필-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판니트릴

[1683] 2,2-디메틸-3-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[1684] 2,2-디메틸-3-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판니트릴

[1685] 1-(5-클로로-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)시클로프로판카르보니트릴

[1686] N-tert-부틸-2-메틸-2-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판아미드

[1687] 2-메틸-2-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)프로판아미드

[1688] 2-(5-클로로-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-에틸-2-메틸 프로판아미드

[1689] N-(시클로프로필메틸)-2-메틸-2-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판아미드

[1690] N-(시클로프로필메틸)-2-메틸-2-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판아미드

[1691] N-에틸-1-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)시클로부탄카르복스아미드

[1692] N-이소프로필-2-메틸-2-(5-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판아미드

[1693] 1-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)시클로부탄카르보니트릴

[1694] 2-(4-(4-(시클로프로필아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판니트릴

[1695] N,2-디메틸-2-(3-메틸-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)프로판아미드

[1696] 1-(5-클로로-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)시클로프로판카르보니트릴

[1697] 2-[4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-5-메틸-피라졸-1-일]-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르

[1698] 2-[4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-피라졸-1-일]-2-메틸-프로피온산 메틸 에스테르

[1699] (S)-N,N-디메틸-2-[3-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-프로피온아미드

[1700] R)-2-[3-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-프로피오니트릴

[1701] 2-[4-(5-클로로-4-메톡시-피리미딘-2-일아미노)-3-시클로프로필-피라졸-1-일]-2-메틸-프로피오니트릴

[1702] (R)-2-[5-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-프로피오니트릴

[1703] N-에틸-2-[3-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-이소부티르아미드

[1704] N-에틸-2-[5-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-이소부티르아미드

[1705] 1-[5-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-시클로부탄카르복실산 에틸아미드

[1706] 2-[5-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-N-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-이소부티르아미드

[1707] N-이소프로필-2-[3-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-이소부티르아미드

[1708] N-메틸-2-[5-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-이소부티르아미드

[1709] 1-[5-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-시클로부탄카르보니트릴

[1710] N-tert-부틸-2-[5-메틸-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸-1-일]-이소부티르아미드

[1711] 2-[4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-5-메틸-피라졸-1-일]-N-메틸-이소부티르아미드

[1712] 2-[4-(4-시클로프로필아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-피라졸-1-일]-N-메틸-이소부티르아미드

[1713] 2-[4-(4-시클로프로필아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-5-메틸-피라졸-1-일]-N-메틸-이소부티르아미드

[1714] 2-[4-(4-에틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-3-메틸-피라졸-1-일]-2-메틸-프로피오니트릴 또는

[1715] 2-(3-클로로-4-(4-(메틸아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판니트릴.

[1716] 실험 실시예

[1717] 질량 분광측정법 분석

[1718] 절단된 겔 조각을 환원시키고, 알킬화시키고, 밤새 트립신 소화에 적용시켰다. 포스포맵핑 분석을 위해, 소화된 펩티드를 추출하고, 건조시키고, 10% 아세토니트릴 /5% 포름산 중에 재현탁시켰다. 정량 분석을 위해, 펩티드를 추출하기 전에 동위원소 표지된 내부 표준 펩티드 (셀 시그널링 테크놀로지스(Cell Signaling Technologies), 매사추세츠주 댄버스)의 혼합물을 소화된 겔 조각에 도입시킨 다음, 추출한 후, 건조된 펩티드를 적어도 분석 30분 전에 3% 아세토니트릴/5% 포름산/10% H_2O_2 중에 재현탁시켜 메티오닌 함유 펩티드가 완전히 산화되도록 하였다. 펩티드를 나노액퀴티(nanoAcquity) UPLC (워터스(Waters), 매사추세츠주 밀포드)에 의해 전달되는 H_2O/아세토니트릴/포름산으로 구성된 표준 구배를 이용하여 분리하고, LTQ-오르비트랩 XL(LTQ-Orbitrap XL) (써모(Thermo), 캘리포니아주 산 호세) 질량 분광계 상에서 이전에 기재된 조건 (문헌 [Phu and Kirkpatrick, Mol cell Proteomics 2011])을 이용하여 분석하였다. 본 연구에서, 질량 분광계는 오르비트랩에 수집된 60,000 해상도 전체 MS 스캔 및 이온 트랩에 수집된 8종의 가장 강도높은 이온에 대한 MS/MS로 데이터-의존성 모드로 작동시켰다. 스펙트럼 데이터를 mzxml로 전환시키고, 인간 Uniprot 데이터베이스에 대해 표적-디코이 전략을 이용하여 검색하고, 선형 판별 분석을 이용하여 5% FDR로 대략적으로 필터링하였다 (문헌 [Huttlin and Gygi, Cell 2011]). AScore 알고리즘 (문헌 [Beausoliel and Gygi, Nat Biotech 2006])을 이용

하여 추정 인산화 부위의 위치결정을 최적화하고 신뢰 점수를 할당하였으며, 여기서 13 및 19의 점수는 각각 95% 및 99% 신뢰 수준을 나타낸다. 불확실한 위치결정 (Ascore < 13)을 갖는 확실하게 매칭되는 포스포펩티드는 보고되지 않았다. 나머지 펩티드-스펙트럼 매치에 대해, 본원에 포함되기 위해 각각의 고유한 포스포펩티드 서열에 대해 적어도 1개의 대표적인 스펙트럼의 수동 확인을 필요로 하였다. 정량 분석을 위해, 전체 MS 스캔을 퀄브라우저(Qualbrowser) 소프트웨어 (써모, 캘리포니아주 산 호세)를 이용하여 통합함으로써, 각각의 LRRK2 포스포펩티드의 가장 풍부한 하전 상태의 무거운 m/z 이온 및 가벼운 m/z 이온에 대해 피크 영역을 결정하였다.

[1719] 웨스턴 블롯팅

[1720] 배양된 세포 및 마우스 뇌를 완전 프로테아제 및 포스포타제 억제제 칵테일 (로슈(Roche))을 함유하는 RIPA 완충제 (25mM 트리스-HCl (pH 7.6), 150mM NaCl, 1% NP-40, 1% 나트륨 데옥시콜레이트, 0.1% SDS) 중에 균질화시켰다. 세포/조직 용해물을 4℃에서 30분 동안 20,000g에서의 원심분리를 통해 투명하게 하였다. 상청액의 단백질 농도를 BCA 검정 (피어스(Pierce))을 이용하여 측정하였다. 용해물 20ug을 3~8% 트리스-아세테이트 겔 또는 4~12% 비스-트리스 겔 (인비트로젠(Invitrogen)) 상에 로딩하고, 하기 항체로 면역블롯팅하였다: 포스포-LRRK2 (주문 생산), LRRK2 (에피토믹스(Epitomics)), FLAG, 튜불린 (시그마). 리-코르 오디세이(Li-Cor Odyssey) 시스템을 웨스턴 블롯 검출에 이용하였다.

[1721] 안정한 LRRK2 세포주의 생성

[1722] FLAG-태그부착된 전장 인간 LRRK2를 pTre2Hygro 벡터 (클론테크(Clontech)) 내로 삽입시켰다. 퀵체인지 (QuickChange) 부위-지정 돌연변이유발 키트를 사용하여 3종의 파킨슨 돌연변이 R1441G, Y1699C 및 G2019S를 도입시켰다 (스트라타진(Stratagene)). 테트라시클린 조절된 Tet-On 시스템을 이용하여 안정한 LRRK2 세포주를 생성하였다 (문헌 [Gossen et al.]). HEK293 Tet-On 세포 (클론테크)를 GFP와 함께 상기 언급된 LRRK2 플라스미드로 형질감염시켰다. 히그로마이신을 안정한 세포 선택에 사용하였고, 48개의 단일 클론을 클론-디스크를 이용하여 선택하였다. LRRK2 발현 수준을 웨스턴 블롯을 이용하여 비교함으로써 가장 높은 발현자 세포주를 확인하였다. 선택에 사용된 히그로마이신의 농도는 치사 곡선 검정에 의해 결정하였다. 문헌 [Gossen, M., et al. (1995) Science 268: 1766-1769].

[1723] LRRK2 세포의 억제제 처리

[1724] HEK293 Tet-On LRRK2 G2019S/R144G/Y1699C 유도성 안정한 세포주를 완전 배지 (고 글루코스 DMEM, 10% Tet 시스템 FBS, 1% 글루타맥스(Glutamax), 1% NEAA, 100ug/mL G418, 30ug/mL 히그로마이신 B) 중에서 성장시켰다. 세포를 37 섭씨 온도에서 16시간 동안 1ug/mL의 독시시클린으로 유도하였다. 세포를 1시간 동안 억제제로 처리하고, 차가운 MSD 트리스 용해 완충제로 용해시켰다.

[1725] 면역검정

[1726] 항-FLAG M2 항체 (시그마, 미국 미주리주 세인트 루이스)를 표준 결합 96 웰 소형 스폿 플레이트 (MSD, 미국 메릴랜드주 게이더스버그) 상에 고정화시켰다. 항체를 저염 TBS 완충제 (16.6mM 트리스, 50mM NaCl, 16.6mM HEPES, 0.015% 트리톤 X-100) 중에 333ug/mL로 희석하고, 5ul를 스폿팅하고, 밤새 건조되도록 하였다. 플레이트를 씨 블록(Sea Block) (써모 사이언티픽(Thermo Scientific), 미국 일리노이주 록포드)으로 1시간 동안 차단한 다음, MSD 트리스 세척 완충제로 세척하였다.

[1727] 세포 용해물을 검정 플레이트로 옮기고, 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. MSD 세척 완충제로 세척한 후, 항-포스포-Ser 1292 pLRRK 항체를 완전 검정 완충제 (20mM 트리스, 150mM NaCl, 0.05% 트윈 20(Tween 20), 10% 씨 블록, 1% 정상 마우스 혈청) 중에 0.370ug/mL로 희석하고, 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세척한 후, 술포태그(SULFOTAG) 염소 항-토끼 항체를 완전 검정 완충제 중에 1ug/mL로 희석하고, 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 MSD 세척 완충제로 세척한 후, 1x MSD 판독 완충제 T를 첨가하고, 플레이트를 제조업체 지시에 따라 MSD 섹토르 이미저 6000(Sector Imager 6000) 상에서 측정하였다.

[1728] 해마 배양 및 형질감염

[1729] 분리된 해마 뉴런 배양물을 기재된 바와 같이 제조하였다 (문헌 [Brewer et al.]). 간략하게, 200개 해마 뉴런 mm^{-2}를 30 μg/ml 폴리-D-리신 및 2 μg/ml 라미닌을 함유하는 코팅된 24-웰 투명 플레이트 또는 8-웰 배양 챔버 (BD)에 플레이팅 하였다. IHC를 위해, 세포를 실온에서 10분 동안 PBS 중 4% 포름알데히드, 4% 수크로스 중에서 고정시켰다. 항체를 GDB 완충제 (0.1% 젤라틴, 0.3% TX-100, 450 mM NaCl, 32% 0.1M 포스페이트 완충제

[pH 7.4]) 중에서 적용시켰다. LSM710 공초점 시스템 또는 GE 인셀(InCell) 자동화 이미저를 이용하여 이미지를 획득하였다. 인셀 디벨로퍼(Developer)를 이용하여 이미지 분석을 수행하였다. 문헌 [G.J. Brewer et al., "Optimizing survival of hippocampal neurons in B27-supplemented Neurobasal, a new serum-free medium combination". J. Neuro. Meth. 170:181-187]. 뉴런을 리포펙타민 2000(Lipofectamine 2000)을 사용하여 시험관내에서 제6일째에 GFP 및 LRRK2 (1:20 비)로 공동-형질감염시켰다.

[1730] 면역형광

[1731] 세포를 포스페이트-완충 염수 (PBS, pH 7.4) 중 4% 파라포름알데히드/4% 수크로스로 고정시켰다. 투과화 (PBS 중 0.1% 트리톤-X(Triton-X)), 차단 (PBS 중 5% NGS, 0.1% 트리톤 X-100) 및 1차 항체 인큐베이션 후, 항체를 알렉사(Alexa) 405, 알렉사 488 또는 알렉사 568 (인비트로젠)에 접합된 2차 항체를 사용하여 시각화하였다. 하기 항체를 1차 면역염색에 사용하였다: 마우스 항-FLAG (시그마), 토끼 항-Flag (셀 시그널링), 닭 항-GFP (인비트로젠), 토끼 항-MAP2 (밀리포어(Millipore)), 토끼 베타-튜불린 (압캠(Abcam)), 토끼 항-P62 (산타 크루즈(Santa Cruz)), 토끼 항-LC3 (셀 시그널링), 토끼 Lys63-특이적 항-유비퀴틴 (밀리포어).

[1732] 이미지 획득 및 정량 분석

[1733] 신경돌기 생장 정량화를 위해, 뉴런을 형질감염-후 11일째에 고정시켰다. 세포를 수상돌기 관찰을 위해 GFP 및 MAP2로 염색하였다. 형질감염된 뉴런의 공초점 이미지를 자이스(Zeiss) LSM 710 20X (NA?) 대물렌즈를 사용하여 수득하였다. 뉴런으로부터의 수상돌기를 뉴로루시다 소프트웨어 (마이크로브라이트필드(MicroBrightField))를 이용하여 추적하였다. 쇠 분석 및 총 수상돌기 길이를 뉴로루시다 익스플로러(Neurolucida Explorer) (마이크로브라이트필드)로 분석하였다. 통계적 분석을 JMP 9 소프트웨어를 이용하여 수행하였다. P 값을 (비-쌍 스튜던트 t 검정, 단측 ANOVA 검정 ?)을 이용하여 수득하였다. 모든 이미지 획득 및 분석은 블라인드 방식으로 수행하였다.

[1734] LRRK2 세포 위치결정을 위해, 뉴런을 형질감염-후 3-4일째에 고정시켰다. 형질감염된 뉴런의 공초점 이미지를 ?의 Z-절단면 크기를 갖는 자이스 LSM 710 100X (NA?) 또는 라이카(Leica) SP5 공초점 현미경 63X (NA)를 이용하여 수득하였다. 다양한 LRRK2 구축물의 세포 위치결정의 정량 분석을 실험 조건에 대해 블라인드로 수행하였다.

[1735] 동물 연구

[1736] G1023을 물 중 1% RC591 중에 용해시켰다. 처리군 내의 마우스 (군 당 n=3)에 10, 30 또는 100 mg/kg을 복강내 주사로 투여하였다. 비히클군 (n=2)에 1% RC591을 투여하였다. 투여 부피는 동물의 체중에 기반하여 계산하였고, 이는 500ul를 초과하지 않았다. 동물을 투여-후 6시간째에 해부하였다. 뇌, 비장 및 림프절을 신속하게 수확하고 해부하였다. 모든 동물을 IACUC 가이드라인에 따라 취급하였다.

[1737] MSD 플랫폼을 이용한 세포-기반 검정

[1738] 상기 언급된 것을 기반으로, 세포-기반 검정을 메조 스케일 디스커버리 (MSD, 메릴랜드주 게이더스버그) 플레이트 상에서 LRRK2의 항-FLAG 항체 포획 및 항-포스포-세린 1292-LRRK2 항체를 이용하여 수행하였으며, 여기서 포획된 항-포스포-세린 1292-LRRK2 항체의 검출은 MSD 술포태그 염소 항-토끼 항체를 사용하여 하기 실시예에서의 절차에 따라 MSD 섹터 판독기를 이용하였다. 도 5a는 1 ug/mL의 독시시클린으로 처리 시 LRRK2를 발현하는 테트라시클린-On 유도성 LRRK2 R1441G/Y1699C/G2019S 3중 돌연변이 세포주에 대한 웨스턴 블롯을 보여주며, 여기서 항-포스포-세린 1292-LRRK2 항체는 제1 (상부) 행에 나타내었고, 항-FLAG 에피토프 (대조군)는 제2 (하부) 행에 나타내었다. 도 5b는 도 5a의 웨스턴 블롯 예시의 그래프 표현이며, 여기서 상대 발광은 수직축 상에 나타내었다.

[1739] LRRK2 억제제 수텐트 (SU-11248 또는 수니티닙, 아메리칸 커스텀 케미칼스 인크.(American Custom Chemicals Inc.))를 사용한 검정을 이용하여, LRRK2 활성을 항-포스포-세린 1292-LRRK2 항체의 검출에 의해 측정하였다.

[1740] 생체내에서의 LRRK2 자가인산화의 억제

[1741] S1292 자가인산화에 대한 LRRK2 억제제의 생체내 효과, 및 따라서 LRRK2 억제를 본 발명을 이용하여 결정할 수 있다. LRRK2 G2019S를 과다발현하는 3개월령 BAC 트랜스제닉 마우스에 LRRK2 억제제 [3-메톡시-4-(4-메틸아미노-5-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논을 10 mg/kg, 30 mg/kg 및 100 mg/kg으로 경구 투여하였다. 6시간 후, 해마, 림프절 및 비장 조직을 수확하고, S1292에서의 자가인산화의 수준을

본원에 기재된 바와 같이 항-포스포-세린 1292-LRRK2 항체를 검출함으로써 결정하였다.

[1742] HEK293 R1441G/Y1699C/G2019S LRRK2 HEK 293 Tet-On 세포주

[1743] 표준 돌연변이유발 기술을 이용하여, R1441G, Y1699C, G2019S 돌연변이 및 N-말단 FLAG 태그를 전장 인간 LRRK2 서열 (이하에서 "LRRK2-3M") 내로 도입시켰다. LRRK2-3M을 NotI 및 EcoRV 제한 부위를 이용하여 pTre2Hyg 벡터 (클론테크, Cat. 번호 631014) 내로 클로닝하였다. 이어서, pCaggs_GFP와 조합된 pTre2Hyg-LRRK2-3M을 클론테크의 Tet-On HEK293 세포 내로 그의 표준 프로토콜을 따라 도입시켰다 (http://www.clontech.com/images/pt/PT3898-1.pdf).

[1744] LRRK2-3M 세포주 취급 및 유도 절차

[1745] 물질:

[1746] 고 글루코스를 함유하는 DMEM (사이트 서비스(Site Service))*

[1747] 글루타맥스 100X (인비트로젠 35050)*

[1748] NEAA 100X (인비트로젠 11140)*

[1749] Tet 시스템 FBS (클론테크 631105)*

[1750] H_2O 중에 용해된 G418 100mg/ml 스톡 (클론테크 631308)*

[1751] Pen/Strep (인비트로젠)*

[1752] H_2O 중에 용해된 독시시클린 1mg/ml (클론테크)*

[1753] 히그로마이신 B 100mg/ml 스톡 (인비보젠(Invivogen))

[1754] * 온라인으로 입수가능함

[1755] HEK293 Tet_On LRRK2 3중 돌연변이체 GFP 세포를 위한 DMEM 배지:

[1756] 글루타민을 함유하는 DMEM (1000ml)

[1757] Tet 시스템 FBS 100 ml를 첨가함 (f.c. 10%)

[1758] 100X pen/strep 용액 10 ml를 첨가함

[1759] 100X 글루타맥스 10 ml를 첨가함

[1760] 100X NEAA 10 ml를 첨가함

[1761] 100mg/ml G418 1 ml를 첨가함 (f.c. 100ug/ml)

[1762] 100mg/ml 히그로마이신 B 300ul를 첨가함 (f.c. 30ug/ml)

[1763] 제1일:

[1764] 세포를 20%의 전면성장률로 플레이팅하였다 (다양한 플레이트의 표면적에서의 차이를 기반으로 달라짐).

[1765] 제2일:

[1766] 플레이팅 16 내지 20시간 후, 독시시클린 (1mg/ml 스톡) 용액을 배양 웰에 직접적으로 첨가하여 1ug/ml f.c.의 Dox를 생성하였다 (취급 부피가 너무 작은 경우에는, 먼저 스톡 Dox를 배양 배지 중에 10X 또는 100X로 희석하였음).

[1767] 제3일:

[1768] Dox 유도 24시간 후, 세포는 화합물 처리에 대해 준비가 되었다.

[1769] pLRRK2 항체

[1770] 토끼를 표준 절차 (와이엔자임(Yenzyme))에 따라 펩티드 CPNEMGKL-pS-KIWDLPL-아미드로 면역화시켰다. 면역화된 토끼로부터의 혈청을 첫째로 펩티드 CPNEMGKL-pS-KIWDLPL-아미드와 접합된 아가로스 칼럼에 통과시킴으로써 정제하였다. 칼럼에 결합된 항체를 용리하였다. 이어서, 정제된 물질을 펩티드 CPNEMGKLSKIWDLPL-아미드와 접

합된 아가로스 칼럼에 통과시켜, 비-인산화된 펩티드에 교차-반응하는 항체를 흡수시켰다.

[1771] BAC 마우스

[1772] G2019S 및/또는 다른 파킨슨병 돌연변이를 과다발현하는 BAC 마우스는 일반적으로 문헌 [Marshall et al. in "Generation of BAC Transgenic Mice", Methods in Mol. Biol. Vol. 256 (2004) pp. 159-182]의 절차에 의해 제조할 수 있다.

[1773] 메조 스케일 디스커버리 플랫폼을 이용한 검정

[1774] HEK293 세포를 CMV 프로모터의 제어 하의 FLAG 에피토프-태그부착된 전장 LRRK2 cDNA를 함유하는 플라스미드로 일시적으로 형질감염시켰다. 형질감염은 제조업체의 지시에 따라 퓨진 6(Fugene 6) 시약 (로슈 어플라이드 사이언스(Roche Applied Science), 독일 만하임)을 사용하여 10-cm 접시에서 수행하였다. 형질감염-후 24시간째에 세포를 수확하고, 계수하고, 96-웰 플레이트 내에 시딩하고, 화합물 첨가 전에 1시간 동안 부착되도록 하였다.

[1775] 세포를 화합물로 1시간 동안 처리한 다음, 배지를 제거하고, 세포를 프로테아제 및 포스파타제 억제제로 보충된 MSD (메조 스케일 디스커버리, 메릴랜드주 게이더스버그) 용해 완충제 (메조 스케일 디스커버리, 메릴랜드주 게이더스버그) 중에서 용해시켰다.

[1776] 96-웰 MSD 플레이트의 각 웰에 항-FLAG 모노클로날 항체 (시그마 알드리치, 미주리주 세인트 루이스) 2ug을 스폿팅하고, 이어서 씨-블록 (써모 피셔(Thermo Fisher), 일리노이주 록포드)으로 차단함으로써 검정 검출 플레이트를 제조하였다. 세포 용해물을 MSD 플레이트로 옮기고, 2시간 동안 인큐베이션한 다음, 세척하였다. 항-포스포-Ser1292-LRRK2를 첨가하고, 2시간 동안 인큐베이션하고, 이어서 세척함으로써 포획된 포스포-LRRK2를 검출하였다. MSD 섹터 판독기를 이용하는 MSD 술포태그 염소 항-토끼 항체를 사용한 포획된 항체의 검출을 제조업체의 지시에 따라 수행하였다.

[1777] 다른 검정 포맷

[1778] 상기 검정 포맷의 변형법에서, 에피토프 태그 단백질에 대한 융합을 갖거나 갖지 않는 LRRK2 단백질의 전체 또는 일부를 코딩하는 cDNA로 (안정하게 또는 일시적으로) 형질감염되거나 바이러스적으로 형질도입된 세포를 이용하여 세포 용해물 중 포스포-Ser(1292)의 결정을 달성하였다. 세포 용해물로부터의 융합된 에피토프 태그 또는 융합 단백질 파트너를 갖거나 갖지 않는 과다발현된 LRRK2 또는 LRRK2의 단편의 포획을, LRRK2 서열, 다른 에피토프 태그 또는 융합 단백질에 대해 지시된 고정화된 항체를 사용하여 수행하였다. 포획을 위한 고체-상 매트릭스는 ELISA 플레이트, 메조 스케일 디스커버리 플레이트 (메조 스케일 디스커버리, 메릴랜드주 게이더스버그), 막 (예를 들어, 니트로셀룰로스, PVDF)을 포함할 수 있다. ELISA, DELFIA, 전기화학발광, 형광을 비롯한 방법에 의해 포스포-Ser1292에 대한 항체를 사용하여 포획된 포스포-Ser1292-LRRK2를 검출하였다.

[1779] 상기 검정 포맷의 또 다른 변형법은, 고정화된 항-포스포-Ser1292-LRRK2 항체를 사용하여 세포 용해물로부터 포스포-Ser1292-LRRK2를 포획하는 것, 이어서 포획된 LRRK2를 LRRK2 서열, 에피토프 태그 또는 융합 단백질 파트너에 대한 항체를 사용하여 검출하는 것을 이용한다.

[1780] 상기 기재된 임의의 포맷에서의 세포 용해물로부터의 내인성 포스포-Ser(1292)의 플레이트-기반 검출은 항-LRRK2 및 항-포스포-Ser(1292) 항체를 사용할 수 있다.

[1781] 무손상 세포에서의 포스포-Ser(1292)의 플레이트-기반 검출은, 현미경 검출 및 형광 강도의 정량화에 의한, 또는 벌크 형광 (예를 들어, 리코르 "인-셀 웨스턴(In-Cell Western)")에 의한 고정되고 투과화된 세포에서의 포스포-Ser(1292)의 면역형광 검출에 의해 수행할 수 있다.

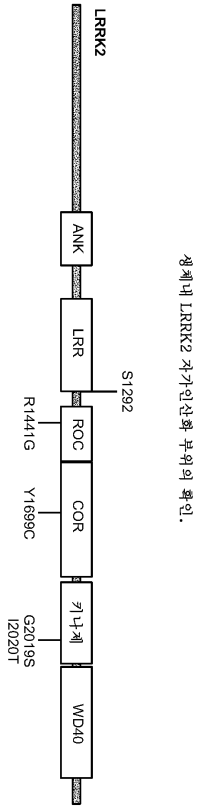
[1782] 무손상 세포에서의 포스포-Ser(1292)의 플레이트-기반 검출은: 고정되고 투과화된 세포에 결합하는 항-포스포-Ser(1292)의 비색/면역조직화학 검출 및 정량화; 전체 세포 용해물 또는 항-포스포-Ser(1292)으로 면역침전된 내인성 또는 형질감염된 LRRK2의 웨스턴 블롯팅; 또는 항-포스포Ser(1292) 항체로 면역침전된 단백질의 웨스턴 블롯팅에 이어서 항-LRRK 또는 융합 단백질/에피토프 태그에 대한 항체를 사용한 검출을 이용할 수 있다.

[1783] 본 발명이 그의 구체적 실시양태와 관련하여 기재된 반면에, 당업자는 본 발명의 진정한 취지 및 범주를 벗어나지 않으면서 다양한 변화가 이루어질 수 있으며 등가물이 대체될 수 있음을 이해하여야 한다. 추가로, 특정한 상황, 물질, 물질의 조성물, 공정, 공정 단계 또는 단계들을 본 발명의 목적, 취지 및 범주에 적합화시키기 위해 수많은 변형이 이루어질 수 있다. 이러한 모든 변형은 본원에 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 있는 것으

로 의도된다.

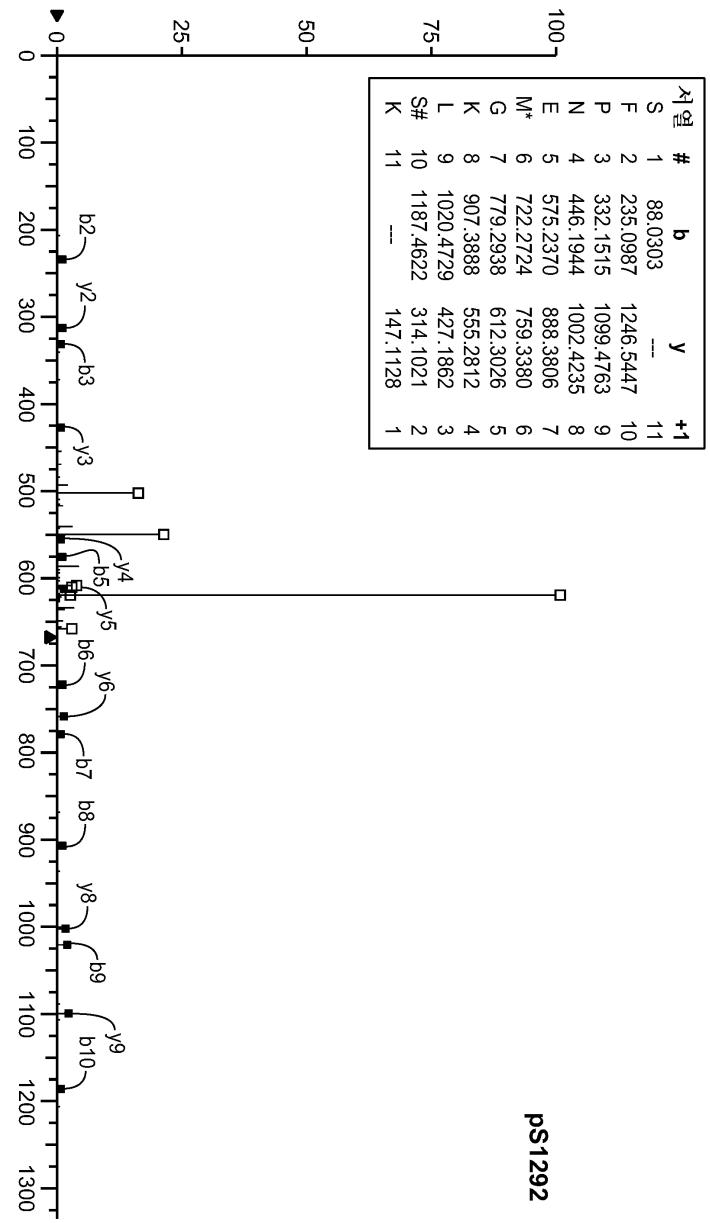
도면

도면1a



생체내 LRRK2 자가인산화 부위의 확인.

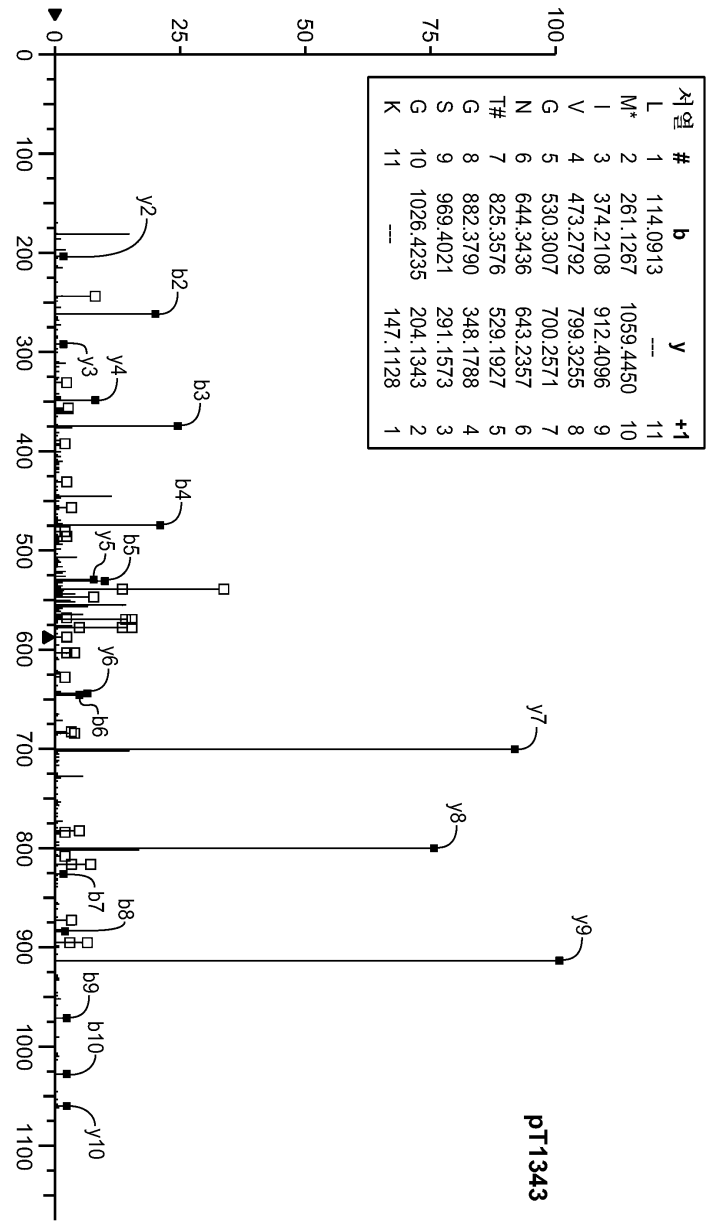
도면1b



생체내 LRRK2 자가인산화 부위의 확인.

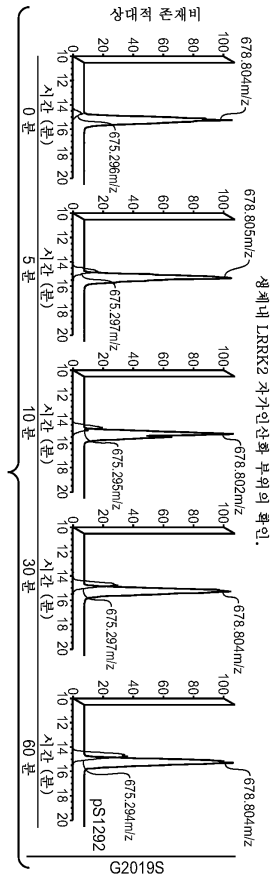
pS1292

도면1c

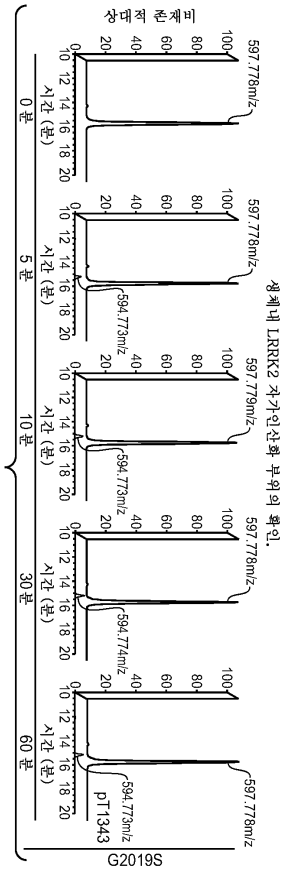


생체내 LRRK2 자가인산화 부위의 확인.

도면1d

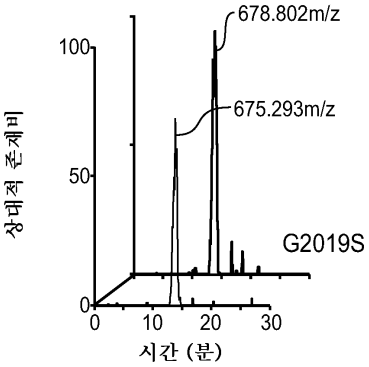

상대적 존재비
678.804m/z
675.296m/z
678.805m/z
675.297m/z
678.802m/z
675.295m/z
678.804m/z
675.297m/z
678.804m/z
675.294m/z
시간 (분)
0 분
5 분
10 분
30 분
60 분
pS1292
G2019S
생쥐뇌 LRRK2 자가인산화 부위의 확인.

도면1e



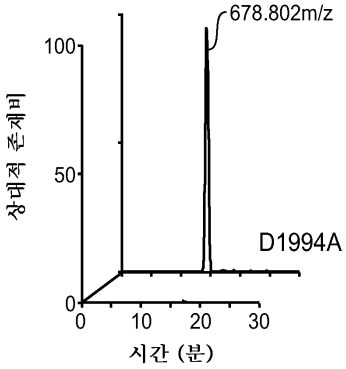
도면1f

생체내 LRRK2 자가인산화 부위의 확인.



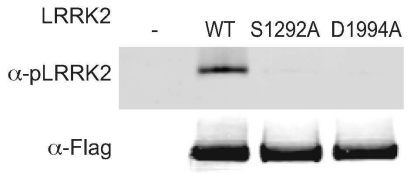
도면1g

생체내 LRRK2 자가인산화 부위의 확인.



도면2a

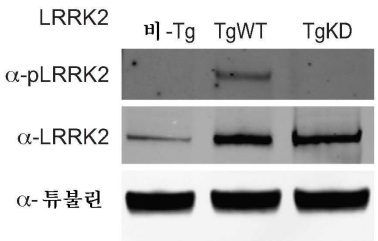
LRRK2의 키나제 활성이
S1292 인산화를 위해 필요하다.



FLAG 태그부착된 LRRK2 WT, S1292A,
D1994A를 일시적으로 발현하는
HEK 293 세포에서의 LRRK2 자가인산화를
검출하는 웨스턴 블롯.

도면2b

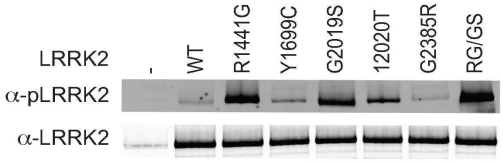
LRRK2의 키나제 활성이
S1292 인산화를 위해 필요하다.



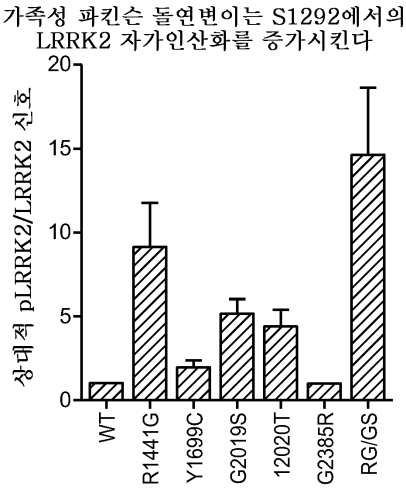
LRRK2 WT 또는 키나제-데드 돌연변이체를
과다발현하는 BAC 트랜스제닉 마우스의
뇌 용해물에서의 LRRK2 자가인산화를
검출하는 웨스턴 블롯.

도면3a

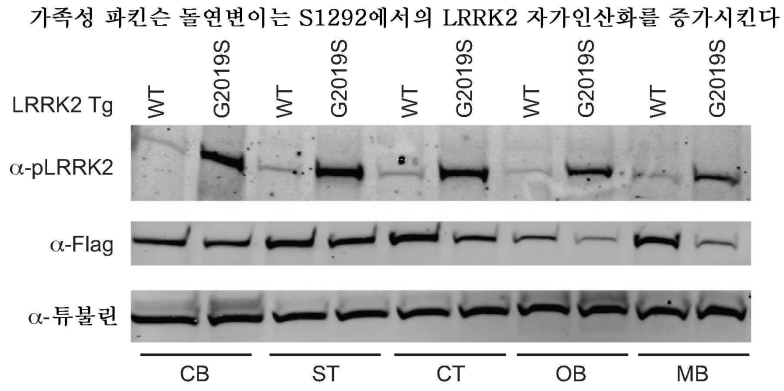
가족성 파킨슨 돌연변이는 S1292에서의 LRRK2 자가인산화를 증가시킨다



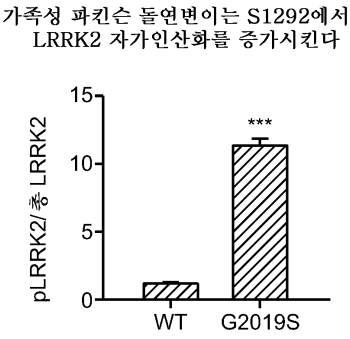
도면3b



도면3c



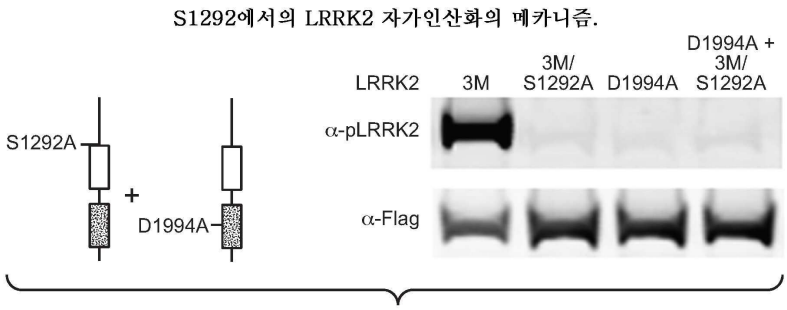
도면3d



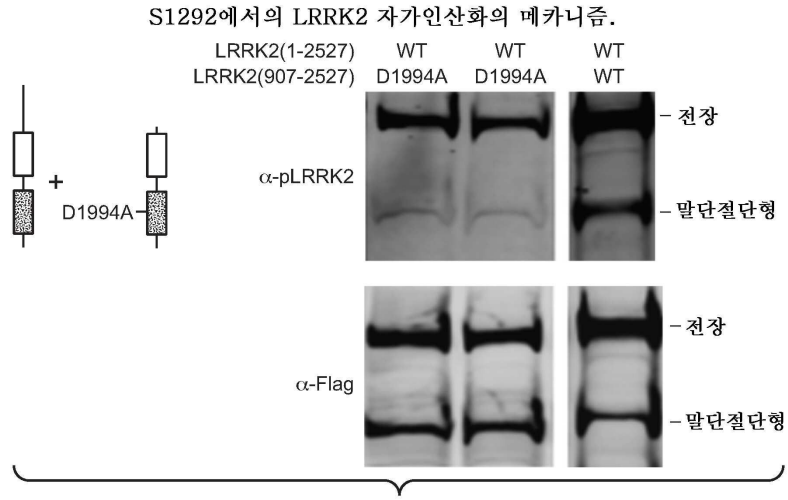
도면4a



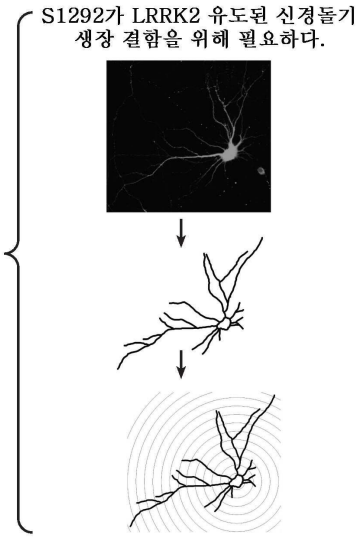
도면4b



도면4c

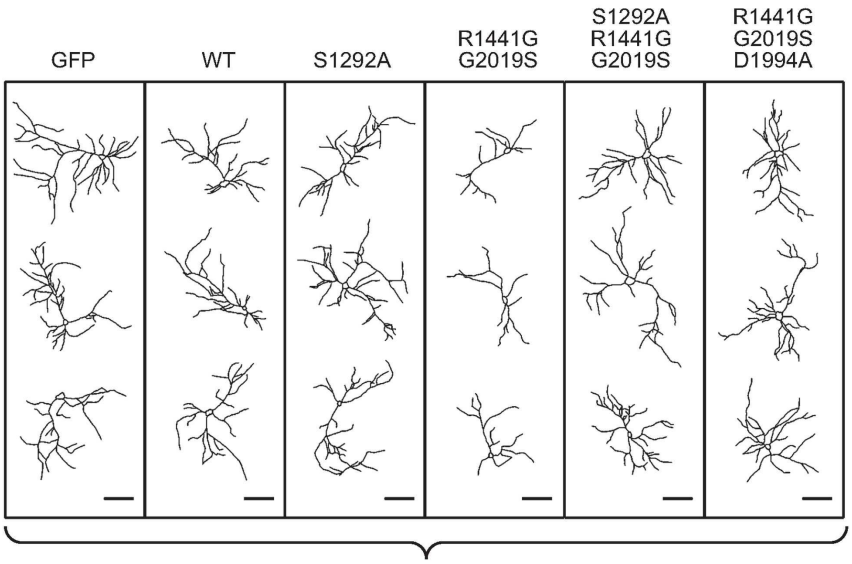


도면5a



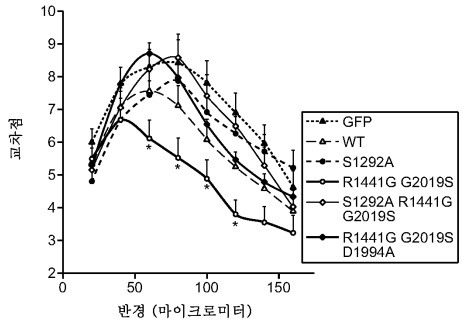
도면5b

S1292가 LRRK2 유도된 신경돌기 생장 결함을 위해 필요하다.



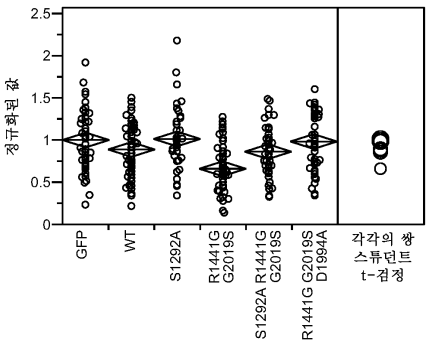
도면5c

S1292가 LRRK2 유도된 신경돌기 생장 결함을 위해 필요하다.

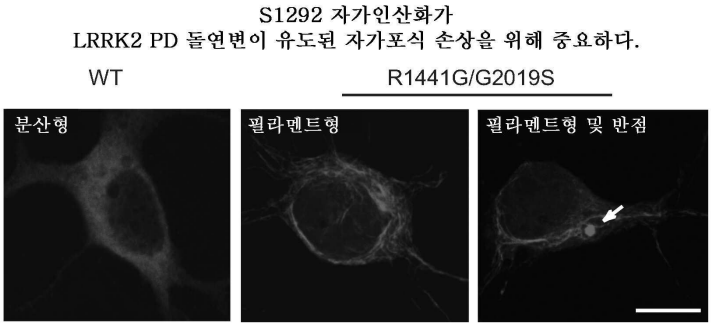


도면5d

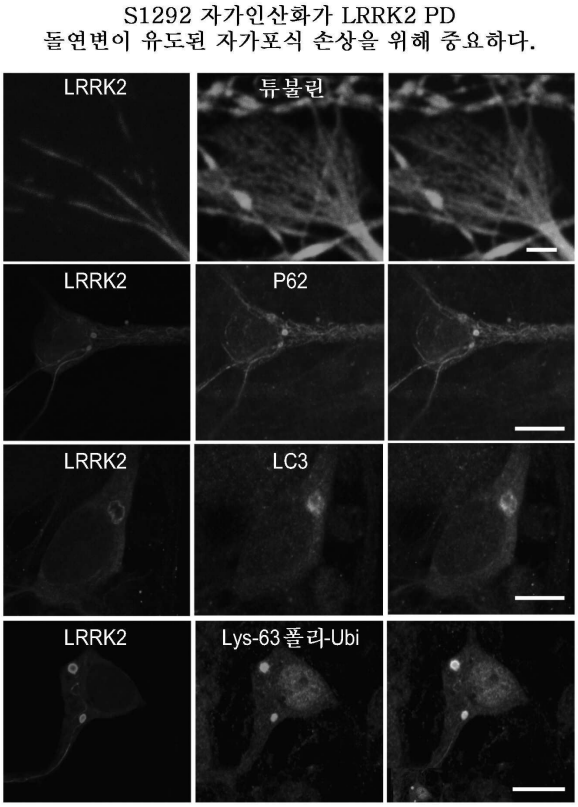
S1292가 LRRK2 유도된 신경돌기 생장 결함을 위해 필요하다.



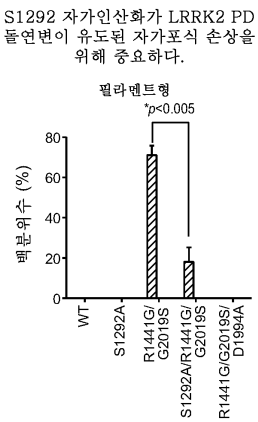
도면6a



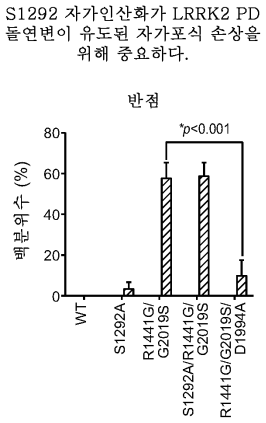
도면6b



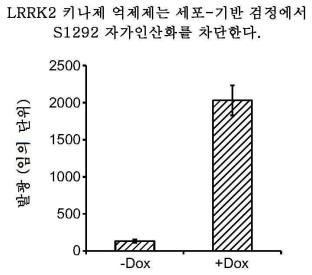
도면6c



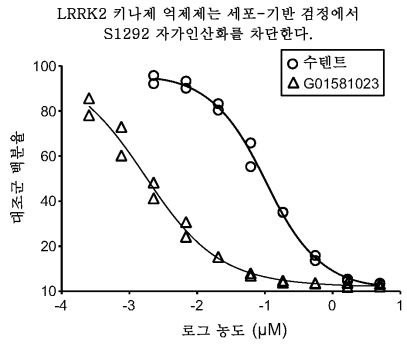
도면6d



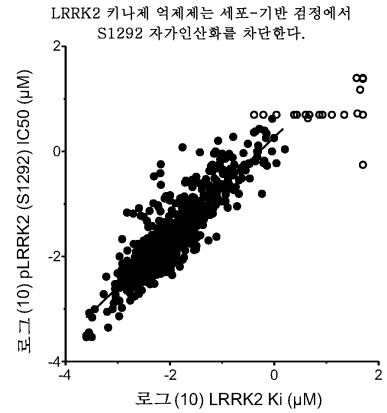
도면7a



도면7b

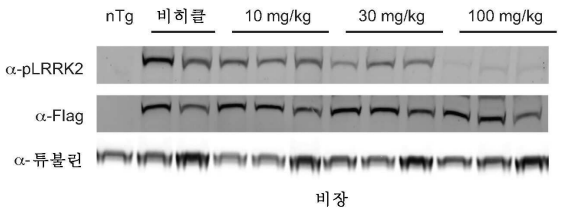


도면7c



도면8a

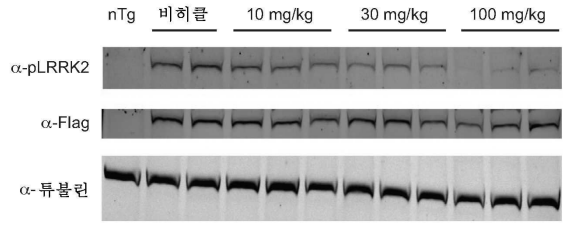
LRRK2 키나제 억제제는 *생체내에서* pLRRK2를 감소시킨다



비장

도면8b

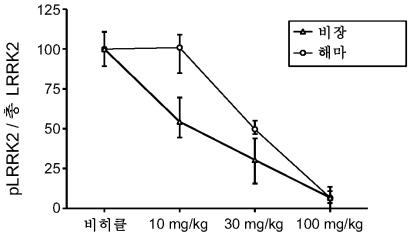
LRRK2 키나제 억제제는 *생체내에서* pLRRK2를 감소시킨다



해마

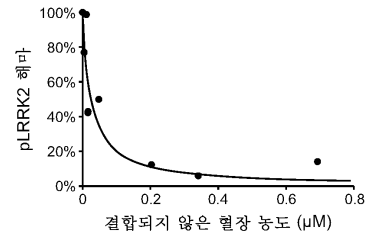
도면8c

LRRK2 키나제 억제제는 *생체내에서* pLRRK2를 감소시킨다



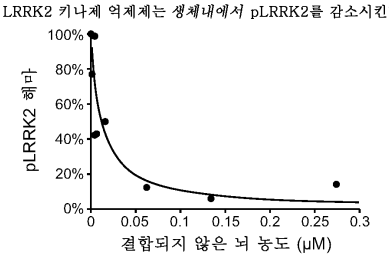
도면8d

LRRK2 키나제 억제제는 *생체내에서* pLRRK2를 감소시킨다

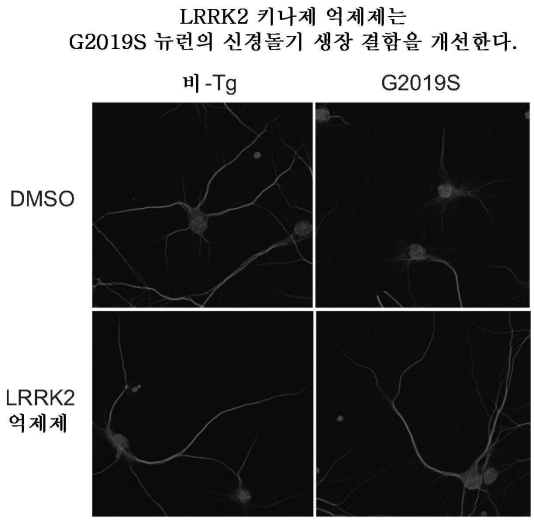


도면8e

LRRK2 키나제 억제제는 *생체내에서* pLRRK2를 감소시킨다

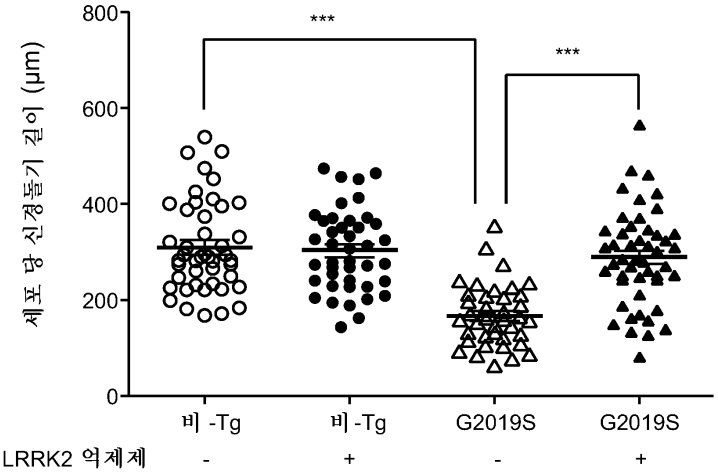


도면9a



도면9b

LRRK2 키나제 억제제는 G2019S 뉴런의 신경돌기 생장 결함을 개선한다.



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> GENENTECH, INC. et al.

<120> ASSAYS AND BIOMARKERS FOR LRRK2

<130> P4547R1-WO

<150> US 61/418,208

<151> 2010-11-30

<160> 2

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Human

<400> 1

Pro Asn Glu Met Gly Lys Leu Ser Lys Ile Trp Asp Leu Pro Leu

1 5 10 15

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Human

<400> 2

Cys Pro Asn Glu Met Gly Lys Leu Ser Lys Ile Trp Asp Leu Pro

1 5 10 15

Leu