(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0064414
(43) 공개일자 2007년06월20일

(21) 출원번호 10-2006-7007411
(22) 출원일자 2006년04월17일
심사청구일자 없음
번역문 제출일자 2006년04월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/030806
국제출원일자 2004년09월17일
(87) 국제공개번호 WO 2005/027907
국제공개일자 2005년03월31일

(30) 우선권주장 60/503,925 2003년09월17일 미국(US)

(71) 출원인 이코스 코포레이션
미국 워싱턴 98021 사우스 이스트 보델 투엔티스 애비뉴 22021

(72) 발명자 클라크 다세이
미국 워싱턴주 98072 우딘빌 61번가 에스.이. 22904
키간 캐쓸린 에스
미국 워싱턴주 98040 메르세르 아일랜드 웨스트 메르세르웨이 5812
피터슨 스캇
미국 워싱턴주 98077 우딘빌 225번가 엔.이. 15003
웨이드너 마가레트
미국 워싱턴주 98072 우딘빌 160번가 엔.이. 15726

(74) 대리인 김진회
강승옥

전체 청구항 수 : 총 68 항

(54) 세포 증식 제어를 위한 ＣＨＫ1 억제제의 용도

(57) 요약

본 발명은 Chk1 활성화제 (예를 들어, 화학요법 제제) 및 Chk1 억제제 투여의 스케쥴링과 관련한 이상 세포 증식의 개선된 억제 방법에 관한 것이다. 하나 이상의 Chk1 활성화제는 증식하는 세포에서 세포 주기 정지의 실질적 일치화를 유도하기에 충분한 임의의 용량 및 시간 동안 투여된다. 실질적인 세포 주기 일치화 달성 후, 하나 이상의 Chk1 억제제는 세포 주기 정지의 폐기를 위해 투여되어 치료적 세포 사멸을 유도한다. 본 발명은 임의의 Chk1 활성화제 및 임의의 Chk1 억제제로서 유용하며, 암성 및 비암성 이상 세포 증식의 치료 또는 예방에서 적용될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1.

a) 이상적으로 증식하는 세포를 함유하는 세포 군집을, 표적 세포 주기(target phase)에서 상기 이상적으로 증식하는 세포들 사이에서 세포 주기 정지를 실질적으로 일치화하기에 충분한 양으로 하나 이상의 Chk1 활성화제와 접촉시키는 단계, 및

b) 상기 이상적으로 증식하는 세포들 사이에서 상기 세포 주기 정지의 실질적인 일치화의 달성 후, 상기 세포 주기 정지를 실질적으로 폐기시키기에 충분한 양으로 선택적인 Chk1 억제제와 상기 세포 군집을 접촉시키는 단계

를 포함하는 이상 세포 증식을 제어하는 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 억제제는 특이적 Chk1 억제제인 것인 방법.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 세포 군집을 Chk1 활성화제와 약 30 분 내지 약 96 시간 동안 접촉시킨 후, 선택적 Chk1 억제제와 약 1 시간 이하 내지 약 72 시간 이하 동안 접촉시키는 것인 방법.

청구항 4.

제3항에 있어서, 상기 세포 군집을 Chk1 활성화제와 약 30 분 내지 약 48 시간 동안 접촉시키는 것인 방법.

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 표적 세포 주기 G1 에서 세포 주기 정지의 실질적인 일치화를 유도하는 것인 방법.

청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 표적 세포 주기 S 에서 세포 주기 정지의 실질적인 일치화를 유도하는 것인 방법.

청구항 7.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 표적 세포 주기 G2 에서 세포 주기 정지의 실질적인 일치화를 유도하는 것인 방법.

청구항 8.

제1항에 있어서, 상기 세포 군집은 생체 외(*ex vivo*)인 것인 방법.

청구항 9.

제1항에 있어서, 상기 세포 군집은 생체 내인 것인 방법.

청구항 10.

제9항에 있어서, 상기 세포 군집은 인간 내의 것인 방법.

청구항 11.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 화학요법 제제를 포함하는 것인 방법.

청구항 12.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 알킬화제인 것인 방법.

청구항 13.

제12항에 있어서, 상기 알킬화제는 질소 머스타드인 것인 방법.

청구항 14.

제13항에 있어서, 상기 질소 머스타드는 메클로르에타민, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 또는 클로람부실인 것인 방법.

청구항 15.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 니트로소우레아인 것인 방법.

청구항 16.

제15항에 있어서, 상기 니트로소우레아는 카르머스틴 (BCNU), 로머스틴 (CCNU), 또는 세머스틴 (메틸-CCNU)인 것인 방법.

청구항 17.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 에틸렌이민 또는 메틸-멜라민인 것인 방법.

청구항 18.

제17항에 있어서, 상기 에틸렌이민 또는 상기 메틸-멜라민은 트리에틸렌멜라민 (TEM), 트리에틸렌 티오포스포르아미드 (티오테파), 또는 헥사메틸멜라민 (HMM, 알트레타민)인 것인 방법.

청구항 19.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 알킬 설포네이트인 것인 방법.

청구항 20.

제19항에 있어서, 상기 알킬 설포네이트는 부설판인 것인 방법.

청구항 21.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 트리아진인 것인 방법.

청구항 22.

제21항에 있어서, 상기 트리아진은 다카바진 (DTIC)인 것인 방법.

청구항 23.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 항대사물질인 것인 방법.

청구항 24.

제23항에 있어서, 상기 항대사물질은 엽산 유사체인 것인 방법.

청구항 25.

제24항에 있어서, 상기 엽산 유사체는 메토트렉세이트, 트리메트렉세이트, 또는 페메트렉시드 (다중표적 항엽산제)인 것인 방법.

청구항 26.

제23항에 있어서, 상기 항대사물질은 피리미딘 유사체인 것인 방법.

청구항 27.

제26항에 있어서, 상기 피리미딘 유사체는 5-플루오로우라실 (5-FU), 플루오로데옥시우리딘, 겜시타빈, 사이토신 아라비노시드 (AraC, 사이타라빈), 5-아자사이티딘, 또는 2,2'-디플루오로데옥시사이티딘인 것인 방법.

청구항 28.

제23항에 있어서, 상기 항대사물질은 퓨린 유사체인 것인 방법.

청구항 29.

제28항에 있어서, 상기 퓨린 유사체는 6-머캅토퓨린, 6-티오구아닌, 아자티오프린, 2'-데옥시코포르마이신 (펜토스타틴), 에리스로히드록시노닐아데닌 (EHNA), 플루다라빈염, 또는 2-클로로데옥시아데노신 (클라드리빈, 2-CdA)인 것인 방법.

청구항 30.

제23항에 있어서, 상기 항대사물질은 타입 I 토포아이소머라아제 억제제인 것인 방법.

청구항 31.

제30항에 있어서, 상기 타입 I 토포아이소머라아제 억제제는 캄포테신 (CPT), 토포테칸, 또는 이리노테칸인 것인 방법.

청구항 32.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 천연물로부터 유도되는 것인 방법.

청구항 33.

제32항에 있어서, 상기 천연물은 에피포도필로톡신인 것인 방법.

청구항 34.

제33항에 있어서, 상기 에피포도필로톡신은 에토포시드 또는 테니포시드인 것인 방법.

청구항 35.

제32항에 있어서, 상기 천연물은 유사분열억제제(vinca alkaloid)인 것인 방법.

청구항 36.

제35항에 있어서, 상기 유사분열 억제제는 빈블라스틴, 빈크리스틴, 또는 비노렐빈인 것인 방법.

청구항 37.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 항생제인 것인 방법.

청구항 38.

제37항에 있어서, 상기 항생제는 액티노마이신 D, 독소루비신, 또는 블레오마이신인 것인 방법.

청구항 39.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 방사선증감제인 것인 방법.

청구항 40.

제39항에 있어서, 상기 방사선증감제는 5-브로모데오지우리딘, 5-요오도데옥시우리딘, 또는 브로모데옥시사이티딘인 것인 방법.

청구항 41.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 백금 배위 착체인 것인 방법.

청구항 42.

제41항에 있어서, 상기 백금 배위 착체는 시스플라틴, 카보플라틴, 또는 옥살리플라틴인 것인 방법.

청구항 43.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 히드록시우레아인 것인 방법.

청구항 44.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 메틸히드라진 유도체인 것인 방법.

청구항 45.

제44항에 있어서, 상기 메틸히드라진 유도체는 N-메틸히드라진 (MIH) 또는 프로카바진인 것인 방법.

청구항 46.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 활성화제는 방사선을 포함하는 것인 방법.

청구항 47.

제46항에 있어서, 상기 방사선은 x-선 방사선 또는 자외선 방사선인 것인 방법.

청구항 48.

제47항에 있어서, 상기 방사선은 방사선증감제 및/또는 감광제와 병용하여 투여되는 것인 방법.

청구항 49.

제1항에 있어서, Chk1 을 활성화시키지 않는 하나 이상의 화학요법 제제 또는 하나 이상의 방사선 요법 제제의 투여를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 50.

제1항에 있어서, 하나 이상의 부작용 저감제(reducing agent)의 투여를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 51.

제1항에 있어서, 상기 세포 군집을 상기 Chk1 활성화제가 세포 주기 정지의 상기 세포 군집 내의 최대 일치화 정도 및 유사분열에서의 최소 세포수를 유도하기에 충분한 시간 후에 Chk1 활성화제와 접촉시키는 것인 방법.

청구항 52.

제1항에 있어서, 상기 세포 군집과 상기 Chk1 활성화제의 접촉에 의해 달성된 실질적으로 일치화된 세포 주기 정지는, 상기 Chk1 활성화제와의 접촉 이전에 표적 세포 주기에서 이상적으로 증식하는 세포 수와 비교하여 상기 Chk1 활성화제의 표적 세포 주기에서 이상적으로 증식하는 세포 수의 약 50% 이상의 증가를 포함하는 것인 방법.

청구항 53.

제52항에 있어서, 상기 증가는 약 100% 이상인 것인 방법.

청구항 54.

제53항에 있어서, 상기 증가는 약 200% 이상인 것인 방법.

청구항 55.

제54항에 있어서, 상기 증가는 약 300% 이상인 것인 방법.

청구항 56.

제55항에 있어서, 상기 증가는 약 400% 이상인 것인 방법.

청구항 57.

제1항에 있어서, 상기 세포 군집을 그 안에서 이상적으로 증식하는 세포의 1 배가 기간(doubling period) 이상 동안 상기 Chk1 활성화제와 접촉시키는 것인 방법.

청구항 58.

제1항에 있어서, 상기 세포 군집을 그 안에서 이상적으로 증식하는 세포의 2 배가 기간 이상 동안 상기 Chk1 활성화제와 접촉시키는 것인 방법.

청구항 59.

제1항에 있어서, 생물학적 샘플 내에서 세포 주기 정지의 실질적 일치화의 존재 또는 부재를 측정하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 60.

제59항에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 유체 샘플 또는 조직 샘플인 것인 방법.

청구항 61.

제1항에 있어서, 상기 Chk1 억제제는 다회 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 62.

제61항에 있어서, 상기 용량은 (q4d x 4), (q3d x 4), (qd x 5), (qwk3), 또는 (5/2/5)의 빈도를 포함하는 것인 방법.

청구항 63.

제1항에 있어서, 상기 이상적으로 증식하는 세포는 암종인 것인 방법.

청구항 64.

제63항에 있어서, 상기 암종 세포는 점액상 세포 암종 및 둥근 세포 암종, 국소적 진행 종양, 전이성 암, 어윙(Ewing) 육종, 암전이, 림프성 전이, 편평상피 세포 암종, 식도 편평상피 세포 암종, 경구 암종, 다발성 골수종, 급성 림프구성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프구 백혈병, 만성 골수구 백혈병, 모양 세포성 백혈병, 유출 림프종(체강계 림프종), 흉선 림프종 폐암, 소 세포 폐암종, 피부 T 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨성 림프종, 부신 피질 암, ACTH-생성 종양, 비소세포 폐암, 유방암, 소 세포 암종, 도관 암종, 위암, 결장암, 결장직장암, 결장직장 종양 형성과 관련된 용종, 췌장암, 간암, 방광암, 1차 표면 방광 종양, 방광의 침습성 전이 세포 방광암종, 근 침윤성 방광암, 전립선암, 난소 암종, 원발성 복막 상피 신생물, 자궁 경관 암종, 자궁 내막암, 질암, 외음부암, 자궁암 및 난포 중 고형 종양, 고환암, 음경암, 신장 세포 암종, 내재성 뇌 종양, 신경아세포종, 뇌간 신경교종, 신경교종, 중추신경계 중 전이성 종양 세포 침윤, 골종 및 골육종, 악성 흑색종, 인간 피부 케라티노사이트의 종양 진행, 편평상피 세포 암종, 갑상선 암, 망막아종, 신경아세포종, 복막 유출, 악성 늑막 유출, 중피종, 빌름스 종양, 담낭암, 영양아세포 종양, 혈관주위세포종, 카포시 육종 또는 세포 주기 체크포인트 단백질의 억제제 또는 화학요법 제제로 치료가능한 기타 암 세포를 포함하는 것인 방법.

청구항 65.

제1항에 있어서, 상기 이상적으로 증식하는 세포는 비암성인 것인 방법.

청구항 66.

제63항에 있어서, 비암성 세포는 아테롬성 동맥 경화증, 재협착, 맥관염, 신염, 망막증, 신장 질환, 증식성 피부 질환, 건선, 켈로이드성 반흔, 광선 각화증, 스티븐-존슨 증후군(Stevens-Johnson Syndrome), 류마티스성 관절염(RA), 전신적으로 발병된 연소자성 만성 관절염(JCA), 골다공증, 전신성 홍반성 루푸스(SLE), 상피 하향 성장(epithelial down growth)을 비롯한 과다증식성 안 질환, 증식성 망막병증(PVR), 혈관종-증식성 질환, 어린선, 또는 유두종으로부터 유래하는 세포를 포함하는 것인 방법.

청구항 67.

이상 증식 세포의 억제를 위한 의약의 제조에서의 하나 이상의 Chk1 억제제를 포함하는 조성물의 용도.

청구항 68.

Chk1 억제제 및 제1항에 따른 방법을 나타내는 라벨을 포함하는 제조 물품.

명세서

기술분야

본 발명은 화학요법 제제 및 Chk1 억제제와 관련한 이상 세포 증식을 억제하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

건강관리에 있어 중요한 목적은 암의 치료와 같은, 이상 증식 세포의 치료를 위한 보다 안전하고 보다 효과적인 약물 및 약물 조합을 개발하여 이용하는 것이다. 대부분의 항증식 치료는 DNA 대사, DNA 합성, DNA 전사, 또는 미소관 방추사 기능과 같은 중요한 과정을 붕괴시킴으로써, 또는 DNA 병변을 도입시켜 염색체의 구조적 완전성을 교란시킴으로써 작용한다. 그러나, 이들 과정은 정상 세포와 이상적 증식(예를 들어, 종양) 세포 모두에게 영향을 미친다. DNA 완전성의 유지는 정상세포의 세포 생존도에 필수적이므로, 항암제는 임의의 약물류의 가장 낮은 치료 지수(즉, 종양세포 뿐만 아니라 정상 세포에 가장 높은 손상 비율)를 가진다.

최근의 연구는 암 및 기타 항세포 증식 치료의 치료 지수를 증가시키기 위한 방법에 초점을 맞추고 있다. 이와 관련하여, 세포 주기 체크포인트라고 공지된 세포 기작이 관심의 대상이 되었다. 개별 세포는 그 염색체의 정확한 복사체를 형성한 후, 이들 각 복사체를 유사분열이라 칭해지는 과정에 의해 2개의 세포로 분리시킨다. 세포는 이들 단계의 순서를 유지시키고 이들 단계를 높은 충실도 하에 수행하도록 보장하는 탐사 매카니즘(sensing mechanism), 소위 세포 주기 체크포인트를 갖는다[Hartwell et al., *Science,* 246:629-634 (1989); Weinert et al., *Genes and Devlopment,* 8:652 (1994)].

DNA 손상은 약물, 방사선에 의해 유도될 수 있거나, 또는 정상 대사과정 중에 자발적으로 발생할 수 있다. DNA 손상 체크포인트는, 염색체 병변이 제거될 때까지는 미수복된 DNA 병변을 가진 세포가 DNA 합성 단계 또는 유사분열 단계로 진행되지 않는다는 것을 확인시켜 준다. 세포 주기의 저지(정지)는 DNA 수복의 기회를 증진시키고 세포 분화의 충실도를 향상시킬 수 있다. DNA 손상은 세포 주기 전체에 걸쳐 인식될 수 있다. 체크포인트는, 세포의 성장이 다중 세포 주기 단계에서 정지된다는 것을 확인시켜 준다. 그 결과, DNA 손상 인자에 세포가 감작하는 동안 다중 세포 주기의 신호 경로가 형성될 수 있다.

세포가 화학요법 제제 또는 방사선에 의해 유도된 DNA 손상을 감지하는 경우, 세포 주기 체크포인트는 세포 주기를 정지(정지)시켜, 세포가 DNA 손상을 복구하는 시간을 허용하여, 종종 증식의 지속 및 세포 사멸을 방지하기에 충분한 지점으로 이르게 된다. 예를 들어, 화학치료 겜시타빈, 뉴클레오시드 유사체는, 합성되고 있는 DNA에 혼입되어 부적절한 합성 및 세포 주기 정지를 유도한다. 세포가 이 세포 주기 정지를 극복하지 못하는 경우, 세포는 사멸할 것이다. 그러나, 일부 암들은 세포 주기 정지를 극복하는 기작을 만드는 것으로 보인다. 내성의 종양 세포들은 화학요법 제제가 투여되는 동안 S 기

에서 단순히 축적되다가, 약물이 제거되자 마자, DNA 손상을 복구하고 남은 세포 주기를 진행시킨다(Shi et al., *Cancer Res.* 61:1065-1072. 2001). 따라서 DNA 손상 체크포인트의 억제는 이상적 증식 세포를 DNA 손상 인자에 감작시키는 것으로 생각된다. 이러한 감작은 그 결과 이러한 화학요법 제제 또는 방사선의 치료 지수를 증가시키는 것으로 기대된다. 따라서, Keegan 등(PCT/US02/06452, 이의 내용은 본원에 참조로서 포함됨)은, Chk1 키나아제를 선택적으로 억제하는 특정 소분자 화합물 및 Chk1 억제에 있어서 이들의 사용을 개시하였다.

세포 주기는 모든 진핵세포 종에 걸쳐서 이의 기본적인 과정 및 조절 모드에 구조적 및 기능적으로 보존된다. 유사분열 (체세포) 세포 주기는 4단계, 즉 G1 (갭) 기, S (합성) 기, G2 (갭) 기, 및 M (유사분열) 기로 이루어진다. G1, S, 및 G2 기는 집합적으로 세포 주기의 간기(interphase)로 지칭된다. G1 기 동안, 세포의 생합성 활동은 빠르게 진행한다. S 기는 DNA 합성이 시작할때 시작되며 세포 핵의 DNA 내용물이 복제되고 두개의 동일한 염색체 쌍이 형성될 때 종료된다. 이후 세포는 유사분열이 시작할 때까지 지속되는 G2 기로 접어든다. 유사분열에서, 염색체 쌍을 이루고 분리되며 두개의 새로운 핵이 형성되고, 세포 자체 내에서 세포분열이 발생하여 각각 두 쌍의 염색체 중 하나를 포함하는 하나의 핵을 수용하고 있는 두개의 딸세포로 나누어지게 된다. 세포분열은 M 기를 종료시키고 다음 세포 주기의 간기의 시작을 지정한다. 세포 주기의 현상들이 진행되는 순서는 타이트하게 조절되어 하나의 세포 주기 현상의 개시는 이전 세포 주기 현상의 완료에 의존한다. 이는 다음 세대로 이어지는 체세포 1세대의 유전 물질의 복제 및 분리의 충실성을 부여한다.

세포 주기 체크포인트는 염색체 기작에서의 세포 주기 신호 또는 결손에 대해 반응하여 순차적으로 작용하는 3개 이상의 다른 부류의 폴리펩티드를 포함하는 것으로 보고된 바 있다 [Carr, A.M., *Science*, 271:314-315 (1996)]. 제1 부류는 세포 주기에 있어 DNA 손상 또는 이상을 검출하거나 또는 감지하는 단백질과(科)이다. 이들 센서는 Atm 및 Atr을 포함한다. 제2 부류의 폴리펩티드는 검출기에 의해 검출된 신호를 증폭시키고 전달하며, 그 예로는 Rad53 [Alen et al. Genes Dev. 8:2416-2488 (1994)] 및 Chk1 이 있다. 제3 부류의 폴리펩티드는 예를 들어 유사분열 및 세포사멸의 정지와 같은 세포 반응을 매개하는 p53과 같은 세포 주기 작동체를 포함한다.

세포 주기 체크포인트의 기능에 대한 최근의 많은 지식은 종양-유도 세포주에 대한 연구로부터 비롯된 것들이다. 많은 경우, 종양 세포는 주요 세포 주기 체크포인트를 잃어버린다 [Hartwell et al., *Science* 266:1821-28, 1994]. 세포가 종양 상태로 진화하는 과정 중의 주요 단계는 세포 주기 체크포인트 경로를 불활성화시키는 돌연변이, 예를 들어 p53과 관련된 것을 취득하는 단계라고 보고된 바 있다 [Weinberg, R.A. *Cell* 81:323-330, 1995; Levine, A.J. *Cell* 88:3234-331,1997]. 이들 세포 주기 체크포인트가 손실은, DNA 손상에도 불구하고 종양 세포의 복제를 초래한다.

완전한 세포 주기 체크포인트를 가진 비(非)암 조직은 통상 단일 체크포인트 경로의 일시적 붕괴로 인해 고립된다. 그러나, 종양 세포는 세포 주기의 진행을 제어하는 경로에 결함이 있으므로, 추가 체크포인트의 혼란 시에는 이들 종양세포가 DNA 손상 인자에 특히 민감하게 된다. 예를 들어, 돌연변이 p53을 포함하는 종양 세포는 G1 DNA 손상 체크포인트와 G2 DNA 손상 체크포인트를 유지하는 능력 면에서 모두 결함을 가지고 있다 [Bunz et al., *Science*, 282:1497-501, 1998]. G2 체크포인트 또는 S 기 체크포인트의 개시를 표적하는 체크포인트 억제제는 DNA 손상을 복구하는 이들 종양 세포의 능력을 더욱 무력화시키므로, 정상 조직에 대한 독성 가능성과 비교한 종양 제어 가능성의 척도인 치료 지수, 즉 방사선과 전신성 화학 요법 모두에 대한 치료 지수를 모두 향상시키는 후보자인 것으로 예상된다[Gesner, T., Abstract at SRI Conference: Protein Phosphorylation and Drug Discovery World Summit. March 2003].

DNA 손상 또는 DNA 복제에 대한 임의의 차단의 존재 하에, 체크포인트 단백질 Atm 및 Atr은 세포 주기 정지에 이르는 신호 변환 경로를 개시한다. Atm은 이온화 방사선(IR)에 대한 DNA 손상 체크포인트에서 작용을 하는 것으로 밝혀진 바 있다. Atr은 이중가닥 DNA의 파손, 단일가닥 DNA 파손을 유도하는 인자 및 방사선으로부터 DNA를 차단하는 인자에 의해 촉진된다.

Chk1은 DNA 손상 체크포인트 신호변환 경로에서 Atm 및/또는 Atr의 하향에 위치하는 단백질 키나아제이다 [Sanchez et al., *Science*, 277:1497-1501, 1997; 미국특허 No. 6,218,109]. 포유동물 세포에서, Chk1은 이온화 방사선(IR), 자외선(UV) 광 및 히드록시우레아를 포함하는 DNA 손상을 야기하는 인자에 대해 반응하여 인산화된다[Sanchez et al., 상기; Lui et al., Genes Dev., 14:1448-1459, 2000]. 포유동물 세포에서 Chk1의 인산화 및 활성화는 Atm[Chen et al., Oncogene, 18:249-256, 1999] 및 Atr [Lui et al., 상기]에 의존한다. 또한, Chk1은 세포 주기 제어에 중요한 것으로 알려진 wee1 [O'Connell et al., EMBO J., 16:545-554, 1997] 및 Pds1 [Sanchez et al., *Science*, 286:1166-1171, 1999] 유전자 산물 모두를 인산화시키는 것으로 밝혀진 바 있다.

이들 연구를 통해, 포유동물의 Chk1은 S 기에서의 정지를 초래하는 Atm 의존성 DNA 손상 체크포인트에 중요한 역할을 한다는 것이 입증되었다. 포유동물 세포에 있어서 DNA 합성의 완전성 모니터링에서의 Chk1의 역할에 초점을 맞춘 S 기 복제 체크포인트에서 Chk1의 역할이 최근에 밝혀졌다 [Feijoo et al., J. Cell Biol., 154:913-923, 2001; Zhao et al.,

PNAS USA, 99:14795-800, 2002; Xiao et al., J Biol Chem., 278(24):21767-21773, 2003; Sorensen et al., Cancer Cell, 3(3):247-58, 2003]. Chk1 은 사이클린A/cdk2 를 조절하는 Cdc25A 를 인산화함으로써 S-기 정지시킨다 [Xiao et al., 상기 및 Sorensen et al., 상기]. Chk1 은 또한 세포가 유사분열로 진행함에 따라 시클린 B/cdc2를 정상적으로 탈인산화시키는 이중 특이성 포스파타아제인 Cdc25C를 인산화 및 불활성화시킴으로써 G2 정지를 유발시킬 수 있다 [Fernery et al., *Science*, 277: 1495-7, 1997; Sanchez et al., 상기; Matsuoka et al., *Science*. 282:1893-1897, 1998; 및 Blasina et al., Curr. Biol., 9:1-10, 1999). 상기 모두의 경우에, Cdk 활성의 조절은 세포 주기 정지를 유도하여 세포가 DNA 손상 또는 비복제된 DNA의 존재하에 유사분열로 도입되지 않도록 막는다.

추가 부류의 세포 주기 체크포인트 억제제는 G1 또는 G2/M 기에서 세포 주기를 억제한다. UCN-01, 또는 7-히드록시스타우로스포린, 스타우로스포린의 유도체는, 본래 비특이성 키나아제 억제제로서 단리되며, 단백질 키나아제 C에 대한 이의 일차적인 효과를 가지는 것으로 밝혀졌지만, 최근 Chk1의 활성을 억제하고 G2 세포 주기 체크포인트를 폐기시키는 것으로 밝혀졌다 (Shi et al., 상기). 따라서, UCN-01 은 비선택적 Chk1 억제제이다. 그 결과로서, UCN-01 은 높은 투여량에서 세포에 독성이다. 낮은 투여량에서는, 이는 많은 세포 키나아제를 비특이적으로 억제하며 또한 G1 체크포인트를 억제한다 [Tenzer and Pruschy, Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents, 3:35-46, 2003].

UCN-01 은 방사선과 같은 화학치료제 치료법, 및 항암제인 캄토테신 (Tenzer and Pruschy, 상기), 및 겜시타빈 (Shi et al., 상기)과 병용하여 사용되어 왔으며 이는 제한적으로 성공하였다. 또한, UCN-01 은 교모세포종(glioblastoma) 세포에서 테모졸로미드 (TMZ) 유도된 DNA 미스매치(mismatch) 복구 (MMR)의 효과를 증가시키는데 사용되어 왔다 [Hirose et al., Cancer Res., 61:5843-5849, 2001]. 병원에서, UCN-01 은 아마도 치료 일정의 실패 및 특정 중요한 분자 표적의 확인 부족때문에, 희망했던 만큼 화학치료제로서 효과적이지는 못하다 [Grant and Roberts, Drug Resistance Updates, 6:15-26, 2003]. 따라서, Mack 등은 배양된 비소세포 폐암 세포주에서 UCN-01 에 의한 시스플라틴의 세포 주기 의존적 효과 증대에 대해서 보고한 바 있지만, UCN-01 에 의해 표적화된 중요한 특이성 세포 주기 체크포인트를 확인하지는 못하였다 [Mack et al., Cancer Chem기타 Pharmacol., 51(4):337-348, 2003].

종양 세포를 감작시켜 세포 주기 화학요법제를 이용하는 치료에 있어서 일부 기타 전략이 존재한다. 예를 들어, 2-아미노퓨린을 투여하여 다중 세포 주기 체크포인트 기작을 폐기(예컨대 미모신-유도된 G1 정지 또는 히드록시우레아-유도된 S기 정지)시켜, 세포로 하여금 유사분열로 진행하게 한다 (Andreassen et al., Proc Natl Acad Sci U S A., 86:2272-2276, 1992). 카페인, 메틸크산틴은, G2 체크포인트로의 진행을 매개하여 세포 사멸을 유도함으로써 DNA-손상 인자, 예컨대 시스플라틴 및 이온화 방사선의 세포 독성을 증가시키는 데 사용되어 왔다 [Bracey et al., Clin Cancer Res., 3:1371-1381, 1997]. 그러나, 세포 주기 폐기를 달성하기 위해 사용되는 카페인의 용량은 임상적으로 허용가능한 수준을 초과하며 실용가능한 치료 옵션은 아니다. 부가적으로, Chk1 키나아제에 대한 안티센스 뉴클레오타이드는 토포아이소머라아제 억제제 BNP1350 에 대한 감수성을 증가시키는데 사용되어 왔지만 (Yin et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 295:435-44, 2002), 안티센스 치료 및 유전자 치료와 통상적으로 관련된 문제가 있었다.

따라서, 세포 주기 진행의 근원적인 분자 기작 및 DNA 손상에 대한 내성을 조절하는 치료는 종양 세포 사멸을 증가시키고 기존 치료의 치료 지수를 향상시키는 것으로 기대된다. Chk1 억제제에 의한 추가의 DNA 손상 체크포인트의 억제는 DNA 손상인자에 대한 비정상적으로 증식하는 세포를 선택적으로 감작하여 이러한 치료의 약효를 증가시키는 것으로 기대된다. 그러나, 얻어지는 선택적 감작 및 향상 정도는 이러한 방법에서 기대되었던 것 만큼 효과적이지는 않았다.

결과적으로, 당업계에서는 비정상적으로 분화하는 세포에서 특정 세포 주기 체크포인트를 보다 특이적으로 표적하는 치료 처방을 개발하여, 증식성 질환을 가진 환자에게 더 양호하고, 더 신속하고 더 안전한 치료를 제공하는 것이 요구된다. 본 발명은 이러한 요구에 초점을 맞추었다.

발명의 상세한 설명

도면의 간단한 설명

도 1 은 HeLa 세포에 대한 Chk1 억제제의 효과를 나타낸다. 도 1A 는 사이클린B/cdc2 키나아제 활성 및 유사분열의 유도에 대한 이온화 방사선 및 Chk1 억제제의 효과를 나타낸다. 활성은 노코다졸 (noc)-처리된 세포에 대한 퍼센트로 나타낸다. 도 1B 는 유사분열 지수 실험에서 보여진 바와 같이 HeLa 세포 주기 진행 대한Chk1 억제제의 효과를 나타낸다. 활성은 사이클린B/cdc2 키나아제 활성에 기초한다.

도 2 는 HT29 결장 암종 세포에 대한 Chk1 억제제의 효과를 나타낸다. 도 2A 는 캄토테신 및 Chk1 억제제로 처리 후의 S 기에서의 세포의 % 를 나타낸다. 도 2B 는 유사분열 지수 실험에서 보여진 바와 같이 HT29 세포 주기 진행 대한 캄토테신 및 Chk1 억제제의 효과를 나타낸다. 도 2C 는 Ara-C, 아피디콜린 또는 플루다라빈 및 Chk1 억제제로 처리 후의 유사분열에서 HT29 세포의 % 를 나타낸다.

도 3 은 HT29 세포의 겜시타빈 처리 후의 Chk1의 인산화 상태를 보여주는 웨스턴 블롯이다.

도 4 는 HT29 세포의 겜시타빈 단독 또는 겜시타빈과 Chk1 억제제 처리 후의 Chk1의 인산화 상태를 보여주는 웨스턴 블롯이다.

발명의 개요

본 발명은 이상 세포 증식을 제어하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 이상적으로 증식하는 세포를 함유하는 세포 군집을 표적 세포 주기(target phase)에서 상기 이상적으로 증식하는 세포들 사이에서 세포 주기 정지를 실질적으로 일치화하기에 충분한 양으로 하나 이상의 Chk1 활성화제와 접촉시키는 것을 포함한다. 상기 이상적으로 증식하는 세포들 사이에서 상기 세포 주기 정지의 실질적인 일치화의 달성 후, 상기 세포 주기 정지를 실질적으로 폐기시키기에 충분한 양으로 선택적인 Chk1 억제제와 상기 세포 군집을 접촉시킨다.

한 구체예에서, 본 발명은 이상적으로 증식하는 세포를 하나 이상의 Chk1 활성화제에 감작시키는 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 질병, 질환, 또는 이상 세포 증식과 관련되고, 이에의해 매개되거나, 이에 의해 야기되는 장애의 치료에 있어서 하나 이상의 Chk1 활성화제의 치료 지수를 증대시키는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 제조 물품을 포함한다. 이러한 물품은 하나 이상의 Chk1 억제제, 임의로는 약학적 담체 또는 희석제, 및 본 발명에 따른 Chk1 억제제의 사용 방법을 기술하는 하나 이상의 라벨을 포함한다. 이러한 제조 물품은 또한 임의로는 하나 이상의 Chk1 활성화제를 포함할 수 있다.

본 발명은 또한 이상 세포 증식의 억제 또는 예방, 또는 이상 세포 증식에 의해 특징화되거나 매개되는 개체 내에서의 질병, 질환, 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 하나 이상의 Chk1 억제제를 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

"이상 세포 증식" 은 통상의, 적당한, 또는 예측된 코스로부터 일탈된 세포 증식을 의미한다. 예를 들어, 이상 세포 증식은 DNA 또는 기타 세포성 성분이 손상되거나 결손된 세포의 부적절한 증식을 포함할 수 있다. 이상 세포 증식은 부적절하게 높은 수준의 셀 분화, 부적절하게 낮은 수준의 세포 사멸, 또는 이 모두에 의해 야기되고, 매개되거나, 또는 초래되는 질병, 질환, 또는 장애와 관련된 특징의 세포 증식을 포함할 수 있다. 이러한 질병, 질환, 또는 장애는 예를 들어, 암성 또는 비암성, 악성 또는 양성 이건 간에, 하기 보다 상세히 기술되는 단일 또는 다중 국소적 비정상 세포 증식, 세포 또는 조직 그룹으로 특징될 수 있다.

이상 세포 증식를 "제어" 한다는 것은 본원에 기술된 바와 같은 문맥에서 생체 내 또는 생체외에서의 이상 세포 증식을 억제 또는 예방하는 것을 포함한다.

"이상 세포 증식 억제" 는 이상적으로 증식하는 세포가 증식하는 속도를 늦추거나 정지시키는 것을 의미한다. 이는 복제의 감소된 속도, 세포 사멸의 증가된 속도, 또는 이 모두로부터 초래될 수 있다. 세포 사멸은 세포 괴사 및 유사분열 붕괴를 포함하는 임의의 기작에 의해 발생할 수 있다. 본 발명의 사용은 이상 증식 세포의 부분적 또는 완전한 퇴행, 즉, 세포 군집으로부터 이러한 세포의 부분적 또는 완전한 소멸을 초래할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 이상적 증식 세포의 군집이 종양 세포인 경우, 본 발명의 방법은 종양 성장의 속도를 늦추거나, 종양의 크기 또는 수를 감소시키거나, 또는 부분적 또는 완전한 종양 퇴행을 유도하는 데 사용될 수 있다.

"이상 세포 증식의 예방" 은 본 발명이 이것이 발생하기 전에 이상 세포 증식을 예방 또는 억제하거나, 또는 이의 재발을 예방 또는 억제하기 위해 예방적으로 사용될 수 있다는 의미이다. 따라서, 모든 구체예에서, 본 발명은 이상 세포 증식이 확인되지 않거나 이상 세포 증식의 진행이 없지만, 이상 세포 증식이 각각 예상되거나 예측될 수 있는 곳에서 생체 내 또는 생체 외에서 사용될 수 있다. 또한, 본 발명은 이상 세포 증식이 동일한 것의 재발을 예방 또는 억제하기 위해 이미 치료된 모든 구체예에서도 사용될 수 있다. 이러한 그리고 관련 구체예에서, "이상 증식 세포를 포함하는 세포 군집" 은 이상 세포

증식이 확인되지 않거나 이상 세포 증식의 진행이 없지만, 이상 세포 증식이 각각 예상되거나 예측될 수 있는 곳의 임의의 세포 군집, 및/또는 이상 세포 증식이 동일한 것의 재발을 예방 또는 억제하기 위해 이미 치료된 임의의 세포 군집을 지칭할 수 있다.

"Chk1 활성화제" 는 세포 주기 정지를 유도하기에 충분하도록 Chk1 키나아제를 활성화시키는 능력을 가지는, 이미 공지되거나 발견된, 자연 발생적이거나 인위적으로 제조된 임의의 제제를 의미한다. 제제는 당업계에 공지된 방법에 의해 본 발명의 목적을 위해 Chk1 활성화제로서 확인될 수 있다. 하나의 비제한적인 방법에서, Chk1의 인산화 상태는 Chk1 활성의 지표로서 측정된다. Chk1 세린 317 및 345의 인산화는 하기 실시예 12 에서 기술된 바와 같이, Chk1 을 활성화시키는 것으로 공지된 제제로의 처리 후에 Chk1 활성과 서로 관련되는 것으로 나타났다. Chk1 활성화제는 활성화제에 대한 "표적 세포 주기(target phase)"로서 본원에서 지칭될 수 있는 주기인, 세포 주기의 특정 주기에서 세포 주기를 정지할 수 있는 것들을 포함한다. 표적 세포 주기는 유사분열을 제외한 임의의 세포 주기 단계를 포함한다. 따라서, 특정 구체예에서, Chk1 활성화제는 G1 기에서 세포 주기 정지를 유도할 것이다. 특정 기타 구체예에서, Chk1 활성화제는 S 기에서 세포 주기 정지를 유도할 것이다. 특정 기타 구체예에서, Chk1 활성화제는 G2 기에서 세포 주기 정지를 유도할 것이다.

Chk1 활성화제로서 기능할 수 있는 공지된 또는 발견된 임의의 화학요법 제제는, 본 발명에서 사용될 수 있다. Chk1 활성화제로서 기능할 수 있는 공지된 또는 발견된 임의의 방사선 요법 제제는, 본 발명에서 사용될 수 있다. 적절한 Chk1 활성화제의 선택은 숙련된 당업자의 기술 수준 내에 있다. 선택에 이용되는 요인은 이러한 세포가 생체 내 또는 생체 외에서 Chk1 활성화제에 노출되느냐의 여부에 따라 예를 들어, 처리될 질환, 표적되는 이상 증식 세포의 세포 타입, 수취자의 건강, 및 당업자에게 알려진 기타 요인들에 의존할 것이다. 이용가능한 Chk1 활성화제는 본원에 열거된 임의의 이상적 증식 세포 타입 또는 질환 제어의 용도로 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 방법이 비암성 이상적 증식 세포를 치료하는 데 사용되는 경우, 암성 이상적 증식 세포를 치료의 경우보다 보통 더 낮은 수준으로 사용될 것이다. 예를 들어, 방사선, 예를 들어, 자외선 (UV) 방사선, 및/또는 낮은 수준의 적절한 화학요법 제제 (예를 들어, 메토트렉세이트)가 본 발명에 따른 이상적 증식 세포의 제어에 사용될 수 있다.

Chk1 활성화제로서 작용할 수 있는 화학요법 제제는 이에 제한되지는 않지만, 하기를 포함한다:

알킬화제, 예컨대 질소 머스타드 (예를 들어, 메클로르에타민, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 및 클로람부실); 니트로소우레아 (예를 들어, 카르무스틴 (BCNU), 로무스틴 (CCNU), 및 세무스틴 (메틸-CCNU)); 에틸렌이민 및 메틸-멜라민 (예를 들어, 트리에틸렌멜라민 (TEM), 트리에틸렌 티오포스포르아미드 (티오테파), 및 헥사메틸멜라민 (HMM, 알트레타민)); 알킬 설포네이트 (예를 들어, 부설판); 및 트리아진 (예를 들어, 다카바진 (DTIC));

항대사물질, 예컨대 엽산 유사체 (예를 들어, 메토트렉세이트, 트리메트렉세이트, 및 페메트렉시드 (다중표적 항엽산제)); 피리미딘 유사체 (예컨대 5-플루오로우라실 (5-FU), 플루오로데옥시우리딘, 겜시타빈, 사이토신 아라비노시드 (AraC, 사이타라빈), 5-아자사이티딘, 및 2,2'-디플루오로데옥시사이티딘); 및 퓨린 유사체 (예를 들어, 6-머캅토퓨린, 6-티오구아닌, 아자티오프린, 2'-데옥시코포르마이신 (펜토스타틴), 에리스로히드록시노닐아데닌 (EHNA), 플루다라빈 포스페이트, 2-클로로데옥시아데노신 (클라드리빈, 2-CdA));

타입 I 토포아이소머라아제 억제제 예컨대 캄토테신 (CPT), 토포테칸, 및 이리노테칸;

특정 천연물, 예컨대 에피포도필로톡신 (예를 들어, 에토포시드 및 테니포시드); 및 유사분열 억제제 (예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 비노렐빈);

항종양 항생제 예컨대 액티노마이신 D, 독소루비신, 및 블레오마이신;

특정 방사선증감제 예컨대 5-브로모데오지우리딘, 5-요오도데옥시우리딘, 및 브로모데옥시사이티딘;

백금 배위 착체 예컨대 시스플라틴, 카보플라틴, 및 옥살리플라틴;

치환된 우레아, 예컨대 히드록시우레아; 및

메틸히드라진 유도체 예컨대 N-메틸히드라진 (MIH) 및 프로카바진.

방사선 요법 Chk1 활성화제의 예로서는, 이에 제한되지는 않지만, 이온화 방사선, 예컨대 x-선 방사선, 자외선광 및 이의 혼합을 포함한다.

본 발명에서는 하나 이상의 Chk1 활성화제가 사용된다. 하나 이상의 Chk1 활성화제가 사용되는 경우, Chk1 활성화제는 당업계의 숙련된 기술의 당업자에 의해 결정되는 바와 같이 동시 투여 또는 개별적 회수로 투여될 수 있다.

Chk1 활성화제는 단독으로 또는 Chk1 활성화제로서 기능할 수 있거나 없는 화학요법 또는 방사선요법 제제와 병용하여 사용될 수 있다. 방사선 요법 제제는 당업계에 공지된 바와 같이 방사선증감제 및/또는 감광제와 병용하여 사용할 수 있다. 임의의 상기 제제는 부작용을 감소시킬 수 있는 것과 같은 기타 활성 및 불활성 제제와 병용하여 사용될 수 있다. 병용 치료는 당업계에 공지되어 있거나 당업계의 숙련자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 화학요법 제제 또는 방사선요법 제제 및 기타 활성 및 보조제의 비제한적인 예가 표 1에 나타나 있다.

[표 1]

알킬화제

질소 머스타드
메클로르에타민
시클로포스파미드
이포스파미드
멜팔란
클로람부실

니트로소우레아
카르머스틴(BCNU)
로머스틴(CCNU)
세머스틴(메틸-CCNU)

에틸렌이민/메틸멜라민
트리에틸렌멜라민(TEM)
트리에틸렌
티오포스포라미드(티오테파)
헥사메틸멜라민(HMM, 알트레타민)

알킬 설포네이트
부설판

트리아진
다카바진(DTIC)

항대사물질
엽산 유사체
메토트렉세이트
트리메트렉세이트
페메트렉시드(다중표적 항엽산제)

피리미딘 유사체
5-플루오로우라실
플루오로데옥시우리딘
겜시타빈
사이토신 아라비노시드(AraC, 사이타라빈)
5-아자시티딘
2,2'-디플루오로데옥시사이티딘

퓨린 유사체
6-머캅토퓨린
6-티오구아닌
아자티오프린
2'-데옥시코포르마이신(펜토스타틴)
에리스로히드록시노닐아데닌(EHNA)
플루다라빈 포스페이트
2-클로로데옥시아데노신(클라드리빈, 2-CdA)

천연산물

항유사분열 약물

탁산
파클리탁셀
빈카 알칼로이드(유사분열억제제, vinca alkaloid)
빈블라스틴
빈크리스틴
비노렐빈
탁소테레(등록상표)(도세탁셀)
에스트라머스틴
에스트라머스틴 포스페이트

에피포도필로톡신
에토포사이드
테니포사이드

항생제
액티노마이신 D
다우노마이신(루비도마이신)
독소루비신(아드리아마이신)
미토크산트론이다루비신
블레오마이신스플리카마이신(미트라마이신)
미토마이신 C
닥티노마이신
아피디콜린

효소
L-아스파라기나아제
L-아르기나아제

방사선 증감제

메트로니다졸
미소니다졸
데스메틸미소니다졸
피모니다졸
에타니다졸
니모라졸
RSU1069
E09
RB 6145
SR4233
니코틴아미드
5-브로모데오지우리딘
5-요오도데옥시우리딘
브로모데옥시시티딘

타입 I 토포아이소머라아제 억제제	**혼합 제제**
캠토테신	백금 배위 착체
토포테칸	시스플라틴
이리노테칸	카르보플라틴
	옥살리플라틴
생물학적 반응 변형제	안트라센디온
G-CSF	미토크산트론
GM-CSF	
	치환된 우레아
분화제	히드록시우레아
레티놀산 유도체	
	메틸히드라진 유도체
호르몬 및 안타고니스트	N-메틸히드라진(MIH) 프로카르바진
부신피질호르몬/안타고니스트	
프레드니손 및 등가물	부신피질 억제제
덱사메타손	미토테인(*o,p'*-DDD)
아이노글루테티미드	아이노글루테티미드
프로게스틴	**사이토카인**
히드록시프로게스테론 카프로에이트	인터페론(α, β, γ)
메트록시프로게스테론 아세테이트	인터류킨-2
메게스트롤 아세테이트	
	감광제
에스트로겐	헤마토포피린 유도체
디에틸스틸베스트롤	포토프린(등록상표)
에티닐 에스트라디올/등가물	벤조포피린 유도체
	Npe6
항에스트로겐	주석 에티오포피린(SnET2)
타목시펜	페오보라이드-a
	박테리오클로로필-a
안드로겐	나프탈로시아닌
테스토스테론 프로피오네이트	프탈로시아닌
플루옥시메스테론/등가물	아연 프탈로시아닌
항안드로겐	**방사선**
플루타미드	X-선
성선자극호르몬-방출 호르몬 유사체	자외선광
류프롤리드	감마방사선
	가시광선
비스테로이드성 항안드로겐	적외선
플루타미드	마이크로파 방사선

"Chk1 억제제" 는 적어도 부분적으로 Chk1의 세포 주기 체크포인트 활성을 폐기시킬 수 있는, 자연발생적 이거나 인위적으로 제조된, 공지되거나 발견된, 임의의 제제를 의미한다. 이러한 제제는 이에 제한되지는 않지만, 소분자 화합물, 생물제제, 및 안티센스 제제를 포함한다.

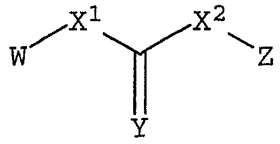
세포 주기 체크포인트의 폐기는 세포성 체크포인트 기작이 세포가 Chk1 활성화제에 의해 정지되는 세포 주기 단계로부터 세포 주기 다음 단계로 허용하거나 세포를 직접 세포 사멸로 통과시키는 것을 허용하도록 충분히 극복되는 경우 달성된다. 이론에 구속되지 않더라도, 세포 주기 체크포인트의 폐기는 세포로 하여금 복구되지 않을 수 있는 Chk1 활성화제에 의해 유도된 손상을 포함하는 손상 또는 불완전성을 후속 세포 주기 단계로 이송시켜 세포 사멸을 유도 또는 촉진시키는 것으로 생각된다. 세포 사멸은 세포 괴사 및 유사분열 붕괴를 포함하는 임의의 기작에 의해 발생할 수 있다. 한 구체예에서, Chk1 활성화제 및 Chk1 억제제는 각각 Chk1 활성화제로 표적 세포 주기에서 세포들을 정지키기고, Chk1 억제제로 정지를 폐기시켜, 동일한 표적 세포 주기에 영향을 준다. 하나 이상의 Chk1 억제제가 사용되는 경우, Chk1 억제제는 주치의 또는 실험실 기술자에 의해 결정되는 바와 같이 동시 투여 또는 개별적 회수로 투여될 수 있다. Chk1 억제제 활성을 평가하는 한 방법은 하기 실시예 13 에 기술된 바와 같이, Chk1 활성을 평가하는 것이다.

본 발명에 유용한 Chk1 억제제는, 이에 제한되지는 않지만, 하기 공보에 기술되거나 청구된 것들을 포함하며, 이의 전체 개시는 본원에 참조로서 포함된다:

하기 공동 소유의, 공동 출원중인 특허 출원에 기술된 아릴- 및 헤테로아릴-치환된 우레아 화합물: 미국특허 출원 No. 10/087,715 (국제특허공보 No.: WO 2002/070494 의 패밀리 특허), U.S. 가출원 Nos.: 60/583,080, 60/585,292, 및 60/602,968; 디아릴 우레아 화합물 (US20040014765 에 기술됨); 미국특허공보 No. US2003/199511; 미국특허공보 No. 2004/0014765; WO03/101444; 메틸크산틴 및 관련 화합물 (Fan et al., *Cancer Res.* 55:1649-54. 1995 에 기술됨); 우레이도티펜 (국제특허공보 No. WO03/029241 및 WO 03/028731 에 기술됨); N-피롤로피리디닐 카복스아미드 (국제특허공보 No. WO03/028724 에 기술됨); 안티센스 Chk1 올리고뉴클레오타이드 (국제특허공보 No. WO01/57206 및 미국특허 6,211,164 에 4기술됨); Chk1 수용체 안타고니스트 (국제특허공보 No. WO00/16781 에 기술됨); 헤테로방향족 카복스아미드 유도체 (국제특허공보 No. WO03/037886 에 기술됨); 아미노티오펜 (국제특허공보 No. WO03/029242 에 기술됨); (인다졸릴) 벤즈이미다졸 (국제특허공보 No. WO03/004488 에 기술됨); 벤즈이미다졸 퀴놀리논 (미국특허공보 No. 20040092535 및 WO04/018419 에 기술됨),헤테로시클릭-히드록시이미노-플루오렌 (국제특허공보 No. WO02/16326 에 기술됨); 사이토네만(Scytoneman) 골격 함유 유도체 (scytonemin) (미국특허 6,495,586 에 기술됨); 헤테로아릴벤즈아미드(국제특허공보 No. WO01/53274 에 기술됨); 인다졸 화합물 (국제특허공보 No. WO01/53268 에 기술됨); 인돌라카바졸릴 (Tenzer et al. 에 기술됨, 상기); 크로만 유도체(국제특허공보 No. WO02/070515 에 기술됨); 파울론 (Schultz, et al., J. Med. Chem., Vol:2909-2919. 1999 에 기술됨); 인데노피라졸 (국제특허공보 No WO99/17769 에 기술됨); 플라본 (Sedlacek et al., lnt J. Oncol. 9:1143-1168. 1996 에 기술됨); 세린 트레오닌 키나아제의 펩티드 루프의 펩티트 유도체 (국제특허공보 No. WO98/53050 에 기술됨); 옥신돌 (국제특허공보 No. WO03/051838 에 기술됨); 디아제피노인돌론 (국제특허공보 No. WO 2004/063198 에 기술됨); 피리미딘 (국제특허공보 No. WO 2004/048343 에 기술됨); 우레아 화합물 (국제특허공보 No. WO 2004/014876 에 기술됨); 및 피롤로카바졸, 벤조푸로이소인돌, 및 아자시클로펜타플루오렌 (국제특허공보 No. WO 2003/091255 에 기술됨).

I. 하기를 포함하는, WO02070494 에 기술된 디아릴우레아 화합물:

i) 하기 화학식의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 또는 용매화물:



상기 식 중,

X^1은 존재하지 않거나, 또는 -O-, -S-, $-CH_2-$, 또는 $-N(R^1)-$이고,

X^2은 -O-, -S-, 또는 $-N(R^1)-$이며; Y는 O 또는 S이거나; 또는 =Y는 공통의 탄소원자에 부착된 2개의 수소원자를 나타내고; W는 헤테로아릴, 아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로아릴 또는 아릴기로 치환된 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

Z는 히드로, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

이때 W 및 Z의 상기 아릴기는 R^2로 표시된 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 상기 W 및 Z의 헤테로아릴기는 R^5로 표시된 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 상기 W의 헤테로시클로알킬기 및 시클로알킬기는 R^6으로 표시된 1 내지 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

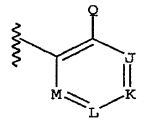
R^1은 히드로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

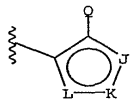
R^2는 할로, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, OCF_3, NO_2, CN, NC, $N(R^3)_2$, OR^3, CO_2R^3, $C(O)N(R^3)_2$, $C(O)R^3$, $N(R^1)COR^3$, $N(R^1)C(O)OR^3$, $N(R^3)C(O)OR^3$, $N(R^3)C(O)C_{1-3}$알킬렌$C(O)R^3$, $N(R^3)C(O)C_{1-3}$알킬렌$C(O)OR^3$, $N(R^3)C(O)C_{1-3}$알킬렌OR^3, $N(R^3)C(O)C_{1-3}$알킬렌$NHC(O)OR^3$, $N(R^3)C(O)C_{1-3}$알킬렌SO_2NR^3, C_{1-3}알킬렌OR^3 및 SR^3으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^3은 히드로; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴; SO_2R^4; 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $N(R^4)_2$ 및 SO_2R^4 중 하나 이상에 의해 치환된 C_{1-6}알킬; C_{1-3}알킬렌아릴; C_{1-3}알킬렌헤테로아릴; C_{1-3}알킬렌C_{3-8}헤테로시클로알킬; C_{1-3}알킬렌SO_2아릴; 임의로 치환된 C_{1-3}알킬렌$N(R^4)_2$; OCF_3; C_{1-3}알킬렌 $N(R^4)_3$+ ; C_{3-8}헤테로시클로알킬; 및 $CH(C_{1-3}$알킬렌 $N(R^4)_2)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^3기가 함께 임의로 치환된 3원 내지 6원의 지방족 고리를 형성하고;

R^4는 히드로, C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{1-3}알킬렌아릴 및 SO_2C_{1-6}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^4기가 함께 임의로 치환된 3원 내지 6원의 고리를 형성하며,

R^5는 C_{1-6} 알킬, 아릴, $N(R^3)_2$, OR^3, 할로, N_3, CN, C_{1-3}알킬렌아릴, C_{1-3}알킬렌$N(R^3)_2$, $C(O)R^3$ 및

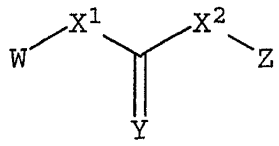


및


로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^6은 할로 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

ii) 하기 화학식의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 또는 용매화물:



상기 식 중,

X^1은 존재하지 않거나, 또는 -O-, -S-, $-CH_2-$, 또는 $-N(R^1)-$이고,

X^2은 -O-, -S-, 또는 $-N(R^1)-$이며; Y는 O 또는 S이거나; 또는 =Y는 공통의 탄소원자에 부착된 2개의 수소원자를 나타내고; W는 헤테로아릴, 아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로아릴 또는 아릴기로 치환된 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

Z는 히드로, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

이때 W 및 Z의 상기 아릴기는 R^2로 표시된 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 상기 W 및 Z의 헤테로아릴기는 R^5로 표시된 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 상기 W의 헤테로시클로알킬기 및 시클로알킬기는 R^6으로 표시된 1 내지 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

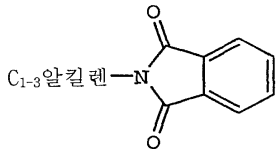
R^1은 히드로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2는 할로, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, OCF_3, NO_2, CN, NC, $N(R^3)_2$, OR^3, CO_2R^3, $C(O)N(R^3)_2$, $C(O)R^3$, $N(R^1)COR^3$, $N(R^1)C(O)OR^3$, $N(R^3)C(O)OR^3$, $N(R^3)C(O)C_{1-3}$알킬렌$C(O)R^3$, $N(R^3)C(O)C_{1-3}$알킬렌$C(O)OR^3$, $N(R^3)C(O)C_{1-3}$알킬렌OR^3, $N(R^3)C(O)C_{1-3}$알킬렌$NHC(O)OR^3$, $N(R^3)C(O)C_{1-3}$알킬렌SO_2NR^3, C_{1-3}알킬렌OR^3 및 SR^3으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^3은 히드로; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴; SO_2R^4; 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $N(R^4)_2$ 및 SO_2R^4 중 하나 이상에 의해 치환된 C_{1-6}알킬; C_{1-3}알킬렌아릴; C_{1-3}알킬렌헤테로아릴; C_{1-3}알킬렌 C_{3-8}헤테로시클로알킬; C_{1-3}알킬렌SO_2아릴; 임의로 치환된 C_{1-3}알킬렌$N(R^4)_2$; OCF_3; C_{1-3}알킬렌 $N(R^4)_3$+ ; C_{3-8}헤테로시클로알킬; 및 $CH(C_{1-3}$알킬렌 $N(R^4)_2)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^3기가 함께 임의로 치환된 3원 내지 6원의 지방족 고리를 형성하고;

R^4는 히드로, C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{1-3}알킬렌아릴 및 SO_2C_{1-6}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^4기가 함께 임의로 치환된 3원 내지 6원의 고리를 형성하며,

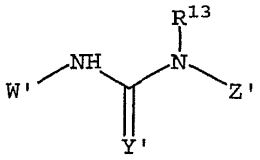
R^5는 C_{1-6} 알킬, 아릴, $N(R^3)_2$, OR^3, 할로, N_3, CN, C_{1-3}알킬렌아릴, C_{1-3}알킬렌$N(R^3)_2$, $C(O)R^3$ 및



로 이루어진 군으로부터 선택되고,

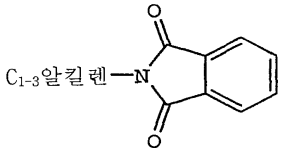
R^6은 할로 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<u>iii) 하기 화학식의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 또는 용매화물:</u>

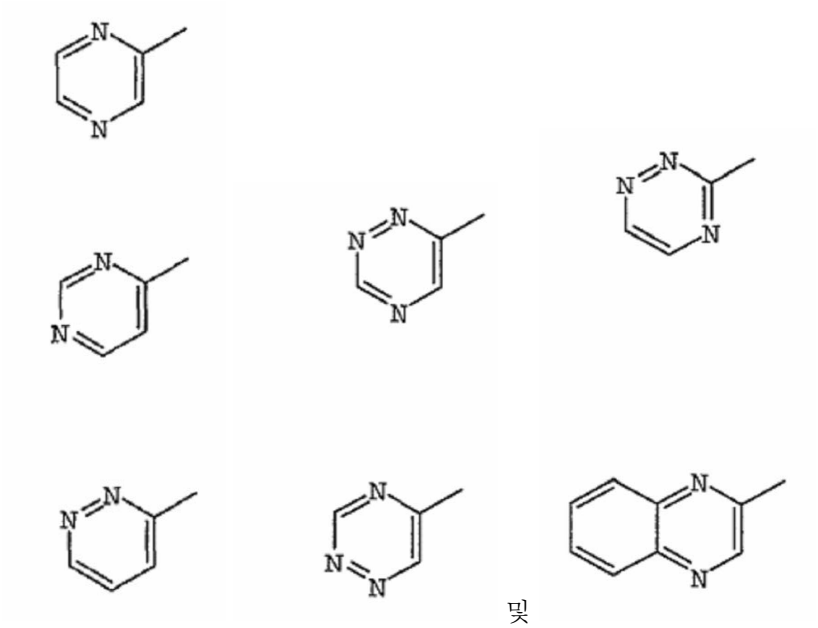


상기 식 중,

Y'는 O 또는 S이고;

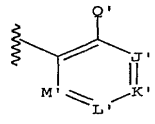
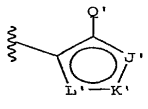


W'는 C_{1-6} 알킬, 아릴, $N(R^7)_2$, OR^7, N_3, CN, $C(O)R^7$, C_{1-3}알킬렌아릴, C_{1-3}알킬렌 $N(R^{12})_2$, 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환된,



및

로 이루어진 군으로부터 선택되며;

Z'는  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고,

이때 Q'는 히드로, OR^7, SR^7 및 $N(R^7)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며(단, Q'는 J', K', L' 및 M' 중 하나 이상이 N, O, 또는 S 인 경우에만 히드로임);

J'는 CR^8, NR^8, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되며;

K'는 CR^9, NR^9, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L'는 CR^{10}, NR^{10}, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되며;

M'는 CR^{11}, NR^{11}, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고(단, Z는 피리돈으로 선택되지 않는다);

R^7는 히드로; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴; SO_2R^{12}; 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $N(R^{12})_2$ 및 SO_2R^{12} 중 하나 이상에 의해 치환된 C_{1-6}알킬; C_{1-3}알킬렌아릴; C_{1-3}알킬렌헤테로아릴; C_{1-3}알킬렌C_{3-8}헤테로시클로알킬; C_{1-3}알킬렌SO_2아릴; 임의로 치환된 C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})_2$; OCF_3; C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})_3$+ ; C_{3-8}헤테로시클로알킬; 및 $CH(C_{1-3}$알킬렌$N(R^{12})_2)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R^7기가 함께 임의로 치환된 3원 내지 6원의 지방족 고리를 형성하고,

R^8, R^9 및 R^{10}은 각각 부재(null), 히드로, 할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, OCF_3, NO_2, CN, NC, $N(R^7)_2$, OR^7, CO_2R^7, $C(O)N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $N(R^{13})COR^7$, $N(R^{13})C(O)OR^7$, $N(R^7)C(O)OR^7$, $N(R^7)C(O)C_{1-3}$알킬렌$C(O)R^7$, $N(R^7)C(O)C_{1-3}$알킬렌$C(O)OR^7$, $N(R^7)C(O)C_{1-3}$알킬렌OR^7, $N(R^7)C(O)C_{1-3}$알킬렌$NHC(O)OR^7$, $N(R^7)C(O)C_{1-3}$알킬렌SO_2NR^7, CF_3, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})SO_2$아릴, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})SO_2$헤테로아릴, C_{1-3}알킬렌OC_{1-3}알킬렌아릴, C_{1-3}알킬렌

$N(R^{12})C_{1-3}$알킬렌아릴, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})C_{1-3}$알킬렌헤테로아릴, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})C(O)R^7$, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})C(O)C_{1-3}$알킬렌OR^2, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})C(O)$아릴, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})C(O)C_{1-3}$알킬렌 $N(R^{12})_2$, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})C(O)$헤테로아릴, C_{1-3}알킬렌OR^7 및 SR^7로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^7은 전술한 바와 같으며;

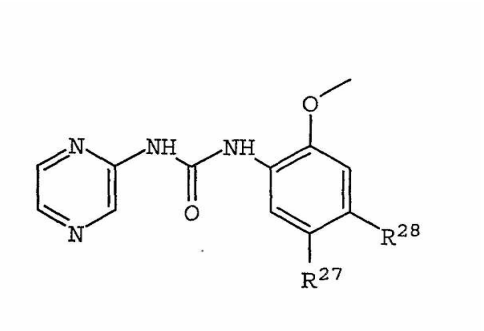
R^{11}은 부재, 히드로, C_{1-6}알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^{12}는 히드로, C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 아릴 및 SO_2C_{1-6}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{12}기는 함께 3원 내지 6원의 고리를 형성하고;

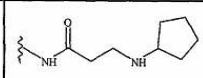
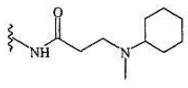
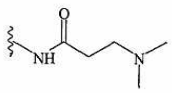
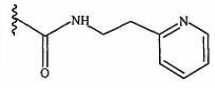
R^{13}은 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알키닐 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

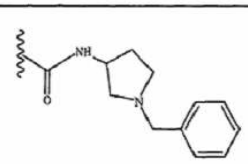
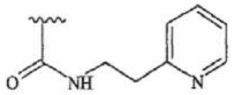
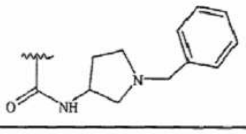
단, Q'가 수소 또는 OCH_3인 경우, R^8, R^9 및 R^{10} 중 하나 이상은 히드로, CH_3, OCH_3 또는 할로 중에서 선택되지 않는다.

iv) 하기 화학식의 화합물:

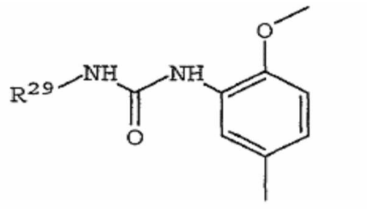


식 중, R^{27} 및 R^{28} 은

R^{27}	R^{28}
H	
H	
H	
CH_3	H
H	

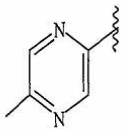
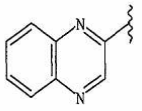
R^{27}	R^{28}
H	
	H
	H

또는



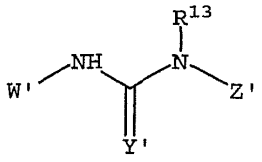
이다.

R^{29} 는

R^{29}



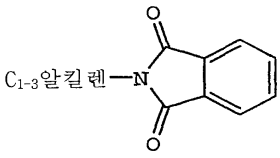
이다.

v) 하기 화학식의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 또는 용매화물:

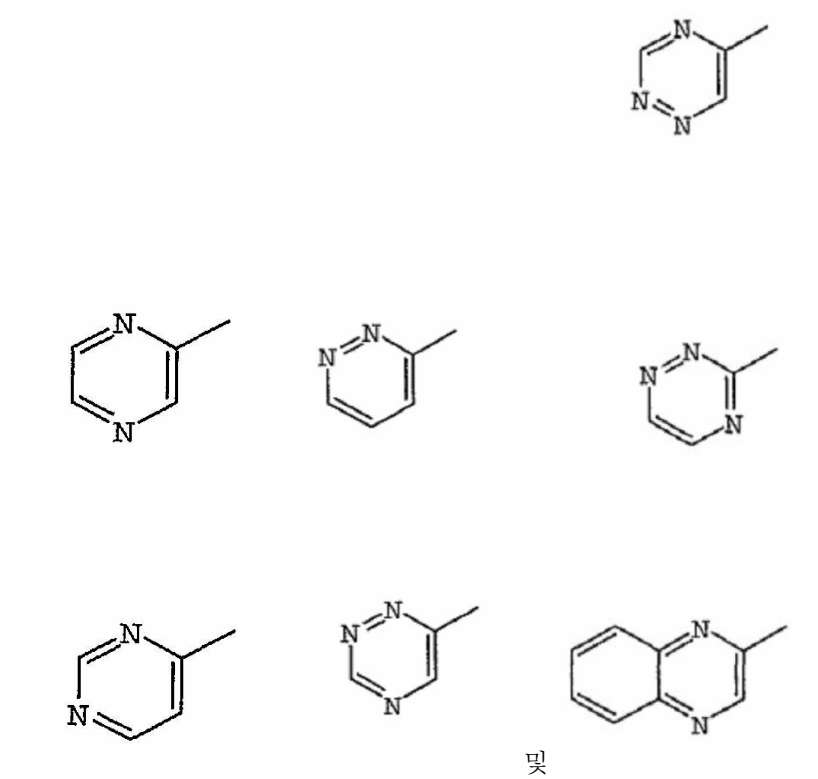


상기 식 중,

Y'는 O 또는 S이고;

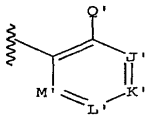
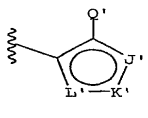


W'는 C_{1-6} 알킬, 아릴, $N(R^7)_2$, OR^7, N_3, CN, $C(O)R^7$, C_{1-3}알킬렌아릴, C_{1-3}알킬렌 $N(R^{12})_2$, 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환된,



및

로 이루어진 군으로부터 선택되며;

Z'는  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고,

이때 Q'는 히드로, OR^7, SR^7 및 $N(R^7)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되며(단, Q'는 J', K', L' 및 M' 중 하나 이상이 N, O, 또는 S 인 경우에만 히드로임);

J'는 CR^8, NR^8, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되며;

K'는 CR^9, NR^9, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L'는 CR^{10}, NR^{10}, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되며;

M'는 CR^{11}, NR^{11}, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고(단, Z는 피리돈으로 선택되지 않는다);

R^7는 히드로; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 시클로알킬; 아릴; 헤테로아릴; SO_2R^{12}; 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $N(R^{12})_2$ 및 SO_2R^{12} 중 하나 이상에 의해 치환된 C_{1-6}알킬; C_{1-3}알킬렌아릴; C_{1-3}알킬렌헤테로아릴; C_{1-3}알킬렌C_{3-8}헤테로시클로알킬; C_{1-3}알킬렌SO_2아릴; 임의로 치환된 C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})_2$; OCF_3; C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})_3$+ ; C_{3-8}헤테로시클로알킬; 및 $CH(C_{1-3}$알킬렌$N(R^{12})_2)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 R^7기가 함께 임의로 치환된 3원 내지 6원의 지방족 고리를 형성하고,

R^8, R^9 및 R^{10}은 각각 부재(null), 히드로, 할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, OCF_3, NO_2, CN, NC, $N(R^7)_2$, OR^7, CO_2R^7, $C(O)N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $N(R^{13})COR^7$, $N(R^{13})C(O)OR^7$, $N(R^7)C(O)OR^7$, $N(R^7)C(O)C_{1-3}$알킬렌$C(O)R^7$, $N(R^7)C(O)C_{1-3}$알킬렌$C(O)OR^7$, $N(R^7)C(O)C_{1-3}$알킬렌OR^7, $N(R^7)C(O)C_{1-3}$알킬렌$NHC(O)OR^7$, $N(R^7)C(O)C_{1-3}$알킬렌SO_2NR^7, CF_3, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})SO_2$아릴, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})SO_2$헤테로아릴, C_{1-3}알킬렌OC_{1-3}알킬렌아릴, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})C_{1-3}$알킬렌아릴, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})C_{1-3}$알킬렌헤테로아릴, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})C(O)R^7$, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})C(O)C_{1-3}$알킬렌OR^2, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})C(O)$아릴, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})C(O)C_{1-3}$알킬렌 $N(R^{12})_2$, C_{1-3}알킬렌$N(R^{12})C(O)$헤테로아릴, C_{1-3}알킬렌OR^7 및 SR^7로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^7은 전술한 바와 같으며;

R^{11}은 부재, 히드로, C_{1-6}알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되며;

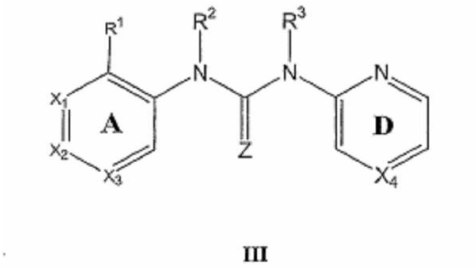
R^{12}는 히드로, C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 아릴 및 SO_2C_{1-6}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{12}기는 함께 3원 내지 6원의 고리를 형성하고;

R^{13}은 수소, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알키닐 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

단, Q'가 수소 또는 OCH_3인 경우, R^8, R^9 및 R^{10} 중 하나 이상은 히드로, CH_3, OCH_3 또는 할로 중에서 선택되지 않는다.

II. 하기를 포함하는, US20040014765 에 기술된 우레아 화합물:

i) 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



III

상기 식 중,

X_1-X_3 은 독립적으로 CH 또는 N 이고(단, X_1-X_3 가 모두 N 은 아님);

X_4 는 CH 또는 N 이고;

Z 는 O, S, 또는 N-CN 이며;

고리 A 는 R^4 에 의해 임의의 치환가능한 위치에서 임의 치환되며;

R^1 은 $-T-NH_2$, $-V-T-NH_2$, $-T-NHR^x$, $-V-T-NHR^x$ 이고;

T 는 -O-, -S-, $-N(R^5)-$, -S(O)-, $-SO_2-$, -C(O)-, -OC(O)-, $-N(R^5)C(O)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-SO_2N(R^5)-$, 또는 $-N(R^5)SO_2-$ 로 임의 개재된 C_{1-6} 직쇄 또는 분지형 알킬리덴 쇄이고,

이때, 알킬리덴 쇄 또는 이의 부분은 3-6 원 고리계의 임의의 일부이며;

V 는 -O-, -S-, $-N(R^5)-$, -S(O)-, $-SO_2-$, -C(O)-, -OC(O)-, $-N(R^5)C(O)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-SO_2N(R^5)-$, 또는 $-N(R^5)SO_2-$ 이며;

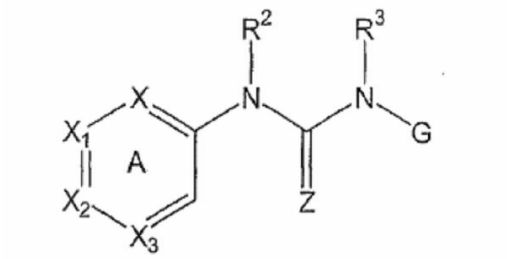
R^2 및 R^3 은 각각 $-N(R^8)_2$, -C(=O)R, $-CO_2R$, 또는 SO_2R 로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 수소로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^2 및 R^3 은 이들의 개재되는 원자와 함께 임의 치환된 5-6 원 고리를 형성하며;

각각의 R^4 는 할로,-OR, -SR, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R$, $-N(R^5)CO_2R$, $-N(R^5)C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^5)_2$, $-CO_2R$, $-SO_2R$, -S(O)R, $-SO_2N(R^5)_2$, $-N(R^5)SO_2R$; 또는 C_{1-8} 지방족, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로사이클알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬로부터 선택된 임의 치환된 기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 두개의 오르소 R^4 는, 이들이 결합하는 오르소 탄소 원자와 함께 임의 치환된 5 또는 6원 페닐, 피리딜 또는 고리 A에 융합된 헤테로시클릴을 형성하고;

각각의 R^5 는 수소, C_{1-6} 지방족, $-CO_2R$, $-SO_2R$, 또는 -C(O)R 로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 질소와 함께 동일한 질소 상의 두개의 R^5 는 N, O, 또는 S로부터 선택된 1-4 헤테로원자를 가지는 헤테로사이클 고리 또는 5-8 원 헤테로아릴을 형성하고; 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이거나, 이들이 결합하는 질소 원자와 함께, 5-7 원 질소 함유 헤테로사이클이며;

고리 D 는 C_{1-4} 지방족 또는 할로지방족, $-OR^7$, $-SR^7$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-SO_2R^7$, -CN, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)(C_{1-2}$ 알킬), 또는 $-N(R^7)_2$ 에 의해 임의 치환되며, 임의 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 시클로헥실 고리에 임의로 융합되며; 각각의 R^7 은 독립적으로 수소 또는 임의 치환된 C_{1-3} 지방족으로부터 선택되거나 또는 $-N(R^7)_2$ 는 질소-함유 헤테로시클릴이며; 각각의 R 은 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬-부틸로부터 선택된 임의 치환된 기 또는 수소로부터 선택되며; R^x 은 C_1-C_8 알킬이다.

<u>ii)하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:</u>



상기 식 중, X 는 CR^1 이며;

X_1-X_3 은 CH 이고;

Z 는 O 이며;

고리 A 는 R^4 에 의해 임의로 치환가능한 탄소에서 임의 치환되며;

R^1 은 V-T-R^6 이고;

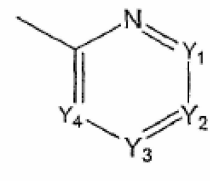
T 는 C_{2-4} 알킬리덴 쇄이고;

V 는 -O- 이며;

R^2 및 R^3 은 각각 수소이며;

각각의 R^4 는 할로, -OR, -SR, -CN, -NO_2, -$N(R^5)_2$, -$N(R^5)C(O)R$, -$N(R^5)CO_2R$, -$N(R^5)C(O)N(R^5)_2$, -$C(O)N(R^5)_2$, -$OC(O)N(R^5)_2$, -CO_2R, -SO_2R, -S(O)R, -$SO_2N(R^5)_2$, -$N(R^5)SO_2R$; 또는 C_{1-8} 지방족, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로사이클알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아르알킬로부터 선택된 임의 치환된 기로부터 선택되거나, 또는 두개의 오르소 R^4 는, 이들이 결합되는 오르소 탄소 원자와 함께, 임의 치환된 5 또는 6원 페닐, 피리딜 또는 고리 A에 융합된 헤테로시클릴을 형성하고;

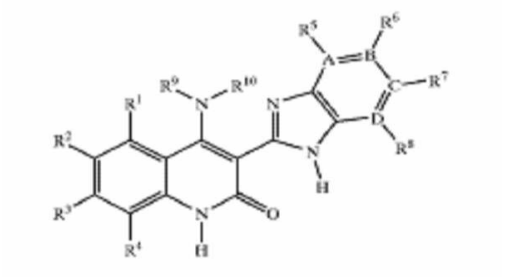
각각의 R^8 은 독립적으로 C_1-$_3$ 알킬이거나, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, 5-7 원 질소 함유 헤테로사이클이며;

G 은  이고,

Y_{1-4} 는 각각의 독립적으로 CH 또는 질소로부터 선택되고(단, 고리 B 는 3개 이하의 질소 원자를 가지고 Y_1 및 Y_2 는 모두 N 은 아니며, 상기 고리 B 는 C_{1-4} 지방족 또는 할로지방족, OR^7, -SR^7, -$C(O)R^7$, -CO_2R^7, -SO_2R^7, -CN, -$C(O)N(R^7)_2$, -$N(R^7)C(O)(C_{1-2}$ 알킬), 또는 -$N(R^7)_2$ 로 임의 치환됨); 각각의 R^7 은 독립적으로 수소 또는 임의 치환된 C_{1-3} 지방족으로부터 선택되거나 또는 -$N(R^7)_2$ 는 질소-함유 헤테로시클릴이고; 각 R 은 수소이다.

III. 하기를 포함하는, US20040092535 에 기술된 Chk1 억제 화합물:

i) 하기 화학식의 화합물 및 이의 호변이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 혼합물:



상기 식 중, A, B, C, 및 D 는 독립적으로 탄소 및 질소로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^1 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, 1 내지 12 개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 알킬기, 1 내지 12 개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 알케닐기, 1 내지 8개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 알키닐기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환된 -S-알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-O-$알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-$알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-알킬기, $-S(-O)-NH_2$, 치환 및 비치환된 -S(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)-N(\text{알킬})_2$ 기, -OH, 치환 및 비치환된 알콕시기, 치환 및 비치환된 아릴옥시기, 치환 및 비치환된 아릴알콕시기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴알콕시기, $-NH_2$, 치환 및 비치환된 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{헤테로시클릴})_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{헤테로시클릴알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-헤테로시클릴알킬기, $-C(-O)-NH_2$, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-C(-O)-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(아르알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(헤테로시클릴)기, -C(-O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, $-CO_2H$, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-헤테로시클릴기, 및 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-헤테로시클릴알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^2 및 R^3은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, 1 내지 12 개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 알킬기, 1 내지 12 개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 알케닐기, 1 내지 8개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 알키닐기, 치환 및 비치환된 아릴기, 치환 및 비치환된 아르알킬기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환된 -S-알킬기, 치환 및 비치환된 -S-아릴기, 치환 및 비치환된 -S-아르알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-O-$알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-$알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-$헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-헤테로시클릴기, $-S(-O)_2-NH_2$, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-N(H)$(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-N(H)$(아릴)기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-N$(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-N(\text{아릴})_2$ 기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-N(H)$(아르알킬)기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-N$(알킬)(아르알킬)기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)2-N(\text{아르알킬})_2$ 기, -OH, 치환 및 비치환된 알콕시기, 치환 및 비치환된 아릴옥시기, 치환 및 비치환된 아릴알콕시기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴알콕시기, $-NH_2$, 치환 및 비치환된 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{아릴})_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)(아르알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(아르알킬)기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{아르알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{헤테로시클릴})_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{헤테로시클릴알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환된 $-N(H)-S(-O)_2-$알킬기, 치환 및 비치환된 $-N(H)-S(-O)_2-$아릴기, 치환 및 비치환된 $-N(H)-S(-O)_2-$아르알킬기, 치환 및 비치환된 $-N(H)-S(-O)_2-$헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 $-N(H)-S(-O)_2-$헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-아릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-아르알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-아릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-아르알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{알킬})-S(-O)_2-$알킬기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{알킬})-S(-O)_2-$아릴기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{알킬})-S(-O)_2-$아르알킬기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{알킬})-S(-O)_2-$헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{알킬})-S(-O)_2-$헤테로시클릴알킬기, $-N(H)-C(-O)-NH_2$, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-N(H)-C(-O)-N(\text{알킬})_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환된 $-N(H)-C(-O)-N(\text{아릴})_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(H)(아르알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(알킬)(아르알킬)기, 치

환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(아르알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(헤테로시클릴)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(헤테로시클릴알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-NH$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(아릴)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(H)(아르알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(알킬)(아르알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(아르알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(헤테로시클릴)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(헤테로시클릴알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-아릴기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-아르알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-헤테로시클릴알킬기, -C(-O)-NH$_2$, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(아릴)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(아르알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)(아르알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(아르알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(헤테로시클릴)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(헤테로시클릴알킬)$_2$ 기, -CO$_2$H, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-아릴기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-헤테로시클릴기, 및 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-헤테로시클릴알킬기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R^4 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO$_2$, 1 내지 12 개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 알킬기, 1 내지 8개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 알케닐기, 1 내지 8개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 알키닐기, -SH, 치환 및 비치환된 -S-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-O-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-알킬기, -S(-O)$_2$-NH$_2$, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-N(알킬)$_2$ 기, -OH, 치환 및 비치환된 알콕시기, -NH$_2$, 치환 및 비치환된 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)-알킬기, -C(-O)-NH$_2$, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)$_2$ 기, 및 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^5 및 R^8 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO$_2$, 1 내지 8개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 직쇄 및 분지형 쇄 알킬기, 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지는 치환 및 비치환된 알케닐기, 1 내지 8개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 알키닐기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기, -SH, 치환 및 비치환된 -S-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-O-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-알킬기, -S(-O)$_2$-NH$_2$, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-N(알킬)$_2$ 기, -OH, 치환 및 비치환된 알콕시기, -NH$_2$, 치환 및 비치환된 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)-알킬기, -C(-O)-NH$_2$, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)$_2$ 기, 및 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-알킬기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^5 는 A가 질소인 경우 부재할 수 있거나; 또는 R^8 은 D가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

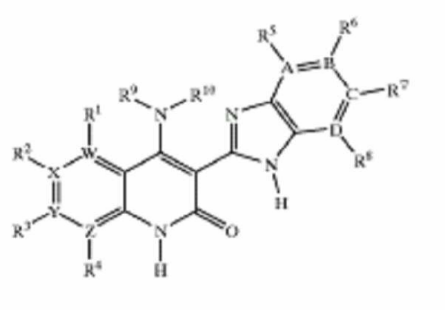
R^6 및 R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO$_2$, -CN, 1 내지 12 개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 알킬기, 1 내지 12 개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 알케닐기, 1 내지 8개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 알키닐기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환된 -S-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-O-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-헤테로시클릴기, -S(-O)$_2$-NH$_2$, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-N(H)(알킬)기, 치환

및 비치환된 -S(-O)$_2$-N(알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-N(헤테로시클릴)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-N(헤테로시클릴알킬)$_2$ 기, -OH, 치환 및 비치환된 알콕시기, 치환 및 비치환된 아릴옥시기, 치환 및 비치환된 아릴알콕시기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴알콕시기, -NH$_2$, 치환 및 비치환된 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -N(아릴)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)(아르알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(아르알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(아르알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(헤테로시클릴)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(헤테로시클릴알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)$_2$-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)$_2$-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)$_2$-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-S(-O)$_2$-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-S(-O)$_2$-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-S(-O)$_2$-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-헤테로시클릴알킬기, -C(-O)-NH$_2$, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(아릴)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(아르알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)(아르알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(아르알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(헤테로시클릴)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(헤테로시클릴알킬)$_2$ 기, -CO$_2$H, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-헤테로시클릴기, 및 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-헤테로시클릴알킬기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^6 은 B가 질소인 경우 부재할 수 있거나; 또는 R^7 은 C가 질소인 경우 부재할 수 있고;

R^9 는 -H, 1 내지 12 개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 알킬기, 치환 및 비치환된 아릴기, 치환 및 비치환된 아르알킬기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환된 알콕시기, 및 -NH$_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 함께 결합하여 각각 5, 6, 또는 7 고리 원을 가지는 하나 이상의 고리를 형성하며;

R^{10} 은 -H, 또는 R^9 및 R^{10} 은 함께 결합하여 각각 5, 6, 또는 7 고리 원을 가지는 하나 이상의 고리를 형성한다.

ii) 하기 화학식의 화합물 및 이의 호변이성체, 약학적으로 허용가능한 염, 호변이성체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 혼합물::



상기 식 중, A, B, C, 및 D 은 탄소 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

W, X, Y, 및 Z 은 탄소 및 질소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며 W, X, Y, 및 Z 중 하나 이상은 질소이고;

R^1 은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 1 내지 8개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 직쇄 및 분지형 쇄 알킬기, 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지는 치환 및 비치환된 알케닐기, 1 내지 8개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 알키닐기, -CN, -NO_2, -OH, -SH, 치환 및 비치환된 알콕시기, 치환 및 비치환된 -S-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-O-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-알킬기, -S(-O)-NH_2, 치환 및 비치환된 -S(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-N(알킬)$_2$ 기, -C(-O)-NH_2, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-알킬기, -NH_2, 치환 및 비치환된 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-알킬기, 및 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)-알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^1 은 W가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R^2 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO_2, -CN, -NH_2, -CO_2H, -OH, 1 내지 8개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 직쇄 및 분지형 쇄 알킬기, 치환 및 비치환된 시클로알케닐기, 치환 및 비치환된 시클로알킬기, 치환 및 비치환된 알콕시기, 치환 및 비치환된 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 아릴기, 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지는 치환 및 비치환된 알케닐기, 1 내지 8개의 탄소원자를 가지는 치환 및 비치환된 알키닐기, -SH, 치환 및 비치환된 -S-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-O-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-헤테로시클릴기, -S(-O)-NH_2, 치환 및 비치환된 -S(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-N(알킬)$_2$ 기, -C(-O)-NH_2, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)$_2$ 기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)-헤테로시클릴기, -N(알킬)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-S(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-S(-O)-헤테로시클릴기, -N(H)-C(-O)-NH_2, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(알킬)$_2$ 기, -N(알킬)-C(-O)-NH_2, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(H)(알킬)기, 및 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(알킬)$_2$ 기; 또는 R^2 및 R^3 은 X 및 Y가 모두 탄소인 경우 함께 결합하여 시클릭기를 형성할 수 있거나; 또는 R^2 는 X가 질소인 경우 부재할 수 있으며;

R^3는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 직쇄 및 분지쇄의 알킬기, 치환 및 비치환된 알콕시기, -CO_2H, -CN, 치환 및 비치환된 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(H)(시클로알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)$_2$기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 아릴기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)$_2$기, -C(-O)-NH_2 기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(아릴)기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알케닐기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알키닐기, -NO_2, -SH, 치환 및 비치환된 -S-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-O-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-헤테로시클릴기, -S(-O)-NH_2, 치환 및 비치환된 -S(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-N(알킬)$_2$기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-알킬기, -NH_2, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-S(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-S(-O)-헤테로시클릴기, -N(H)-C(-O)-NH_2, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(알킬)$_2$기, N(알킬)-C(-O)-NH_2, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(H)(알킬)기, 및 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(알킬)$_2$기로 이루어진 군 중에서 선택되거나; 또는 X 및 Y가 모두 탄소인 경우, R^2 및 R^3는 서로 결합하여 환형기를 형성하거나; 또는 Y가 질소인 경우, R^3는 부재할 수 있고;

R^4는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 직쇄 및 분지쇄의 알킬기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알케닐기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알키닐기, -CN, $-NO_2$, -OH, -SH, 치환 및 비치환된 알콕시기, 치환 및 비치환된 -S-알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-O-$알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-$알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-알킬기, $-S(-O)-NH_2$, 치환 및 비치환된 -S(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)-N(알킬)_2$기, $-C(-O)-NH_2$, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-C(-O)-N(알킬)_2$기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-알킬기, $-NH_2$, 치환 및 비치환된 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-N(알킬)_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-알킬기, 및 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)-알킬기로 이루어진 군 중에서 선택되거나; 또는 Z가 질소인 경우, R^4는 부재할 수 있고,

R^5는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 직쇄 및 분지쇄의 알킬기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알케닐기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알키닐기, -CN, $-NO_2$, -OH, -SH, 치환 및 비치환된 알콕시기, 치환 및 비치환된 -S-알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-O-$알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-$알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-알킬기, $-S(-O)-NH_2$, 치환 및 비치환된 -S(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)-N(알킬)_2$기, $-C(-O)-NH_2$, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-C(-O)-N(알킬)_2$기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-알킬기, $-NH_2$, 치환 및 비치환된 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-N(알킬)_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-알킬기, 및 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)-알킬기로 이루어진 군 중에서 선택되거나; 또는 A가 질소인 경우, R^5는 부재할 수 있고;

R^6는 -H, -Cl, -F, -Br, -OH, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 알콕시기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알킬기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알케닐기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알키닐기, -CN, $-NO_2$, -OH, -SH, 치환 및 비치환된 -S-알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-O-$알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-$알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-$헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-헤테로시클릴기, $-S(-O)-NH_2$, 치환 및 비치환된 -S(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)-N(알킬)_2$기, $-C(-O)-NH_2$, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-C(-O)-N(알킬)_2$기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-알킬기, $-NH_2$, 치환 및 비치환된 $-N(알킬)_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-S(-O)-알킬기, 및 치환 및 비치환된 -N(알킬)-S(-O)-헤테로시클릴기로 이루어진 군 중에서 선택되거나; 또는 B가 질소인 경우, R^6는 부재할 수 있고;

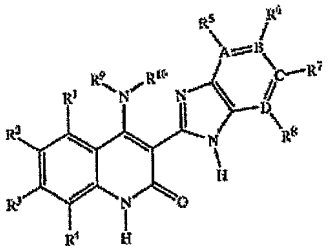
R^7는 -H, -Cl, -F, -Br, -OH, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 알콕시기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알킬기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알케닐기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알키닐기, -CN, $-NO_2$, -OH, -SH, 치환 및 비치환된 -S-알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-O-$알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-$알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-$헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-헤테로시클릴기, $-S(-O)-NH_2$, 치환 및 비치환된 -S(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)-N(알킬)_2$기, $-C(-O)-NH_2$, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-C(-O)-N(알킬)_2$기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-알킬기, $-NH_2$, 치환 및 비치환된 $-N(알킬)_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-S(-O)-알킬기, 및 치환 및 비치환된 -N(알킬)-S(-O)-헤테로시클릴기로 이루어진 군 중에서 선택되거나; 또는 C가 질소인 경우, R^7 는 부재할 수 있고;

R^8는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 직쇄 및 분지쇄의 알킬기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알케닐기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알키닐기, -CN, $-NO_2$, -OH, -SH, 치환 및 비치환된 알콕시기, 치환 및 비치환된 -S-알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-O-$알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-$알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-알킬기, $-S(-O)-NH_2$, 치환 및 비치환된 -S(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)-N(\text{알킬})_2$기, $-C(-O)-NH_2$, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-C(-O)-N(\text{알킬})_2$기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-알킬기, $-NH_2$, 치환 및 비치환된 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{알킬})_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-알킬기, 및 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)-알킬기로 이루어진 군 중에서 선택되거나; 또는 D가 질소인 경우, R^8는 부재할 수 있고;

R^9는 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 아릴기, 치환 및 비치환된 알콕시기, $-NH_2$, 치환 및 비치환된 시클로알킬기, 및 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 직쇄 및 분지쇄의 알킬기로 이루어진 군 중에서 선택되거나, 또는 R^9 및 R^{10}는 함께 결합하여 5, 6, 또는 7개의 고리원을 갖는 고리를 형성하며;

R^{10}는 -H 이거나, 또는 R^9 및 R^{10}는 함께 결합하여 5, 6, 또는 7개의 고리원을 갖는 고리를 형성한다.

iii) 하기 화학식의 화합물:



상기 식 중, A, B, C, 및 D는 탄소 및 질소로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

R^1는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, 탄소수 1 내지 12의 치환 및 비치환된 알킬기, 탄소수 1 내지 12의 치환 및 비치환된 알케닐기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알키닐기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기, -OH, 치환 및 비치환된 알콕시기, 치환 및 비치환된 아릴옥시기, 치환 및 비치환된 아릴알콕시기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴알콕시기, -SH, 치환 및 비치환된 -S-알킬기, $-NH_2$, 치환 및 비치환된 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{알킬})_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{헤테로시클릴})_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 및 치환 및 비치환된 $-N(\text{헤테로시클릴알킬})_2$기로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^2 및 R^3는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, $-NO_2$, -CN, 탄소수 1 내지 12의 치환 및 비치환된 알킬기, 탄소수 1 내지 12의 치환 및 비치환된 알케닐기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알키닐기, 치환 및 비치환된 아릴기, 치환 및 비치환된 아랄킬기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환된 -S-알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-O-$알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-$알킬기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-$헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-헤테로시클릴기, $-S(-O)_2-NH_2$, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-N(H)$(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-N(\text{알킬})_2$기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-N(H)$(아릴)기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-N$(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-N(\text{아릴})_2$기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-N(H)$(아랄킬)기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-N$(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환된 $-S(-O)_2-N(\text{아랄킬})_2$기, -OH, 치환 및 비치환된 알콕시기, 치환 및 비치환된 아릴옥시기, 치환 및 비치환된 아릴알콕시기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴알콕시기, $-NH_2$, 치환 및 비치환된 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 $-N(\text{알킬})_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)(아릴)기, 치환

및 비치환된 -N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -N(아릴)$_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환된 -N(아랄킬)$_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(헤테로시클릴)$_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(헤테로시클릴알킬)$_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)$_2$-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)$_2$-아릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)$_2$-아랄킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)$_2$-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)-S(-O)$_2$-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-아릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-아랄킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-아릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-아랄킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-S(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-S(-O)-아릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-S(-O)-아랄킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-S(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-S(-O)-헤테로시클릴알킬기, -N(H)-C(-O)-NH$_2$, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(알킬)$_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(아릴)$_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(아랄킬)$_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(헤테로시클릴)$_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-N(헤테로시클릴알킬)$_2$기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-NH$_2$기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(알킬)$_2$기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(아릴)$_2$기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(아랄킬)$_2$기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(헤테로시클릴)$_2$기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-N(헤테로시클릴알킬)$_2$기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-아릴기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-아랄킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-헤테로시클릴알킬기, -C(-O)-NH$_2$, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)$_2$기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(아릴)$_2$기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(아랄킬)$_2$기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(헤테로시클릴)$_2$기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(헤테로시클릴알킬)$_2$기, -CO$_2$H, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-아릴기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-헤테로시클릴기, 및 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-헤테로시클릴알킬기로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

R^4는 -H 및 탄소수 1 내지 12의 치환 및 비치환된 알킬기로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^5 및 R^8는 -H, 탄소수 1 내지 12의 치환 및 비치환된 알킬기, 탄소수 1 내지 12의 치환 및 비치환된 알케닐기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 A가 질소인 경우, R^5는 부재할 수 있고; 또는 D가 질소인 경우, R^8는 부재할 수 있고;

R^6 및 R^7는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO$_2$, -CN, 탄소수 1 내지 12의 치환 및 비치환된 알킬기, 탄소수 1 내지 12의 치환 및 비치환된 알케닐기, 탄소수 1 내지 8의 치환 및 비치환된 알키닐기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴알킬기, -SH, 치환 및 비치환된 -S-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)$_2$-O-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-

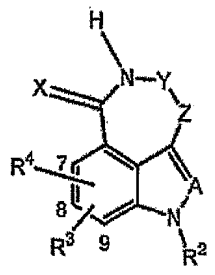
$O)_2$-알킬기, 치환 및 비치환된 -$S(-O)_2$-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -S(-O)-헤테로시클릴기, -$S(-O)_2$-NH_2, 치환 및 비치환된 -$S(-O)_2$-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -$S(-O)_2$-$N(알킬)_2$기, 치환 및 비치환된 -$S(-O)_2$-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -$S(-O)_2$-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -$S(-O)_2$-$N(헤테로시클릴)_2$기, 치환 및 비치환된 -$S(-O)_2$-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -$S(-O)_2$-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -$S(-O)_2$-$N(헤테로시클릴알킬)_2$기, -OH, 치환 및 비치환된 알콕시기, 치환 및 비치환된 아릴옥시기, 치환 및 비치환된 아릴알콕시기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴옥시기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴알콕시기, -NH_2, 치환 및 비치환된 -N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -$N(알킬)_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -$N(아릴)_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환된 -$N(아랄킬)_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -$N(헤테로시클릴)_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -$N(헤테로시클릴알킬)_2$기, 치환 및 비치환된 -N(H)-$S(-O)_2$-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-$S(-O)_2$-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)-$S(-O)_2$-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(H)-C(-O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-C(-O)-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-$S(-O)_2$-알킬기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-$S(-O)_2$-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -N(알킬)-$S(-O)_2$-헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-헤테로시클릴알킬기, -C(-O)-NH_2, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-$N(알킬)_2$기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)(아릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-$N(아릴)_2$기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(아랄킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)(아랄킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-$N(아랄킬)_2$기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)(헤테로시클릴)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N$(헤테로시클릴)_2$기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(H)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-N(알킬)(헤테로시클릴알킬)기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-$N(헤테로시클릴알킬)_2$기, -CO_2H, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-알킬기, 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-헤테로시클릴기, 및 치환 및 비치환된 -C(-O)-O-헤테로시클릴알킬기로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 B가 질소인 경우, R^6는 부재할 수 있고; 또는 C가 질소인 경우, R^7는 부재할 수 있고;

R^9는 -H, 탄소수 1 내지 12의 치환 및 비치환된 알킬기, 치환 및 비치환된 아릴기, 치환 및 비치환된 아랄킬기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴알킬기, 치환 및 비치환된 헤테로시클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환된 알콕시기, 및 -NH_2로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^9 및 R^{10}는 서로 결합하여 하나 이상의 고리를 형성하고, 이때 각각의 고리는 5, 6, 내지 7개의 고리원을 갖고;

R^{10}는 -H 이거나, 또는 R^9 및 R^{10}는 서로 결합하여 하나 이상의 고리를 형성하고, 이때 각각의 고리는 5, 6, 내지 7개의 고리원을 갖는다.

IV. 하기 i)을 비롯한, 국제 특허 공보 WO2004063198에서 기재되어 있는 디아제피노인돌 화합물:

i) 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염:



상기 식 중, X는 =O 또는 =S이고; A는 $=CR^1-$ 또는 =N-이고;

-Y-Z-기는 화학식 $-O-CH_2-$ 또는 -N=CH-을 갖고;

R^1는

(a) (C_1-C_8)알킬;

(b) $-C(=O)-R^5$;

(c) $-C(=O)-NR^6R^7$; 또는

(d) R^{35}, 또는 R^{36}, (C_2-C_8)알케닐, 또는 (C_2-C_8)알키닐 (이때 상기 (C_2-C_8)알케닐 또는 (C_2-C_8)알키닐 각각은 F, CI, OH, $-NH_2$, R^{40}, 및 R^{42}로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 비치환되거나 치환됨)이고;

R^2는

(a) H, OH, 또는 (C_1-C_8)알킬;

(b) $-C(=O)-R^8$;

(c) $-(C=S)-R^9$ 또는 $-(C=S)-NR^{10}R^{11}$; 또는

(d) R^{38} 또는 R^{39}이고;

R^3는

(a) (C_1-C_8)알킬;

(b) $-C(=O)-R^{12}$;

(c) $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$;

(d) $-NR^{15}-C(=O)-R^{16}$;

(e) $-NR^{17}-SO_2R^{18}$;

(f) $-NR^{19}-SO_n-NR^{20}R^{21}$ (식 중, n은 1 또는 2임) ;

(g) $-NR^{22}-(C=S)-R^{23}$ 또는 $-NR^{22}-(C=S)-NR^{23}R^{24}$;

(h) R^{36}, (C_2-C_8)알케닐, 또는 (C_2-C_8)알키닐 (이때 상기 R^3 (C_2-C_8)알케닐 또는 (C_2-C_8)알키닐은 $-(C=O)-O-(C_1-C_8)$알킬, $-O-(C=O)-(C_1-C_8)$알킬, $-(C=O)-(C_1-C_8)$알킬, R^{40}, R^{41}, 및 R^{42}로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 비치환되거나 치환됨);

(i) R^{37}, $-NH_2$, $-NH((C_2-C_8)$알케닐), $-NH((C_2-C_8)$알키닐), $-N((C_1-C_8)$알킬)$((C_2-C_8)$알케닐), 또는 $-N((C_1-C_8)$알킬)$((C_2-C_8)$알키닐) (이때 상기 R^{26} (C_2-C_8)알케닐 또는 (C_2-C_8)알키닐 각각은 R^{40}, R^{41}, 및 R^{42}로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 비치환되거나 치환됨)이거나; 또는

(j) R^{38}이고;

R^4는 H, F, Br, Cl, 및 (C_1-C_8)알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^5는 H, (C_1-C_8)알킬, (C_1-C_8)알킬-O-, 및 R^{36}로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^6 및 R^7 각각은 H, (C_1-C_8)알킬, 및 R^{36}로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

R^8는 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, $-NH_2$, R^{36}, 및 R^{37}로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^9, R^{10} 및 R^{11} 각각은 H, (C_1-C_8)알킬, 및 R^{36}로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{12}은 H, OH, (C_1-C_8)알킬, (C_1-C_8)알킬-O-, 및 R^{36}로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^{13}은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

R^{14}는 H, (C_1-C_8)알킬, $-CH_2-(C=O)-O-(C_1-C_8)$알킬, 및 R^{36}로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^{15}는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

R^{16}는 H, (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, $-NH_2$, R^{36}, 및 R^{37}로 이루어진 군 중에서 선택되고 (이때 상기 R^{15} 및 R^{16} (C_2-C_8)알케닐 또는 (C_2-C_8)알키닐 각각은 R^{40}, R^{41}, 및 R^{42}로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 비치환되거나 치환됨);

R^{17}는 H, (C_1-C_8)알킬, 및 R^{36}로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^{18}는 (C_1-C_8)알킬 또는 R^{36}이고;

R^{19}, R^{20}, 및 R^{21}는 H,(C_1-C_8)알킬, 및 R^{36}로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{22}, R^{23} 및 R^{24}는 H, (C_1-C_8)알킬, 및 R^{36}로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{25}는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

R^{26}는 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_{10})시클로알킬, (C_2-C_{10})헤테로시클릴, (C_6-C_{10})아릴, 및 (C_1-C_{10})헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 선택되거나; 또는 R^{25} 및 R^{26}는 임의로 이들이 결합된 질소와 함께 5 내지 8원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고;

R^{27}는 (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_{10})시클로알킬, (C_2-C_{10})헤테로시클릴, (C_6-C_{10})아릴, 및 (C_1-C_{10})헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^{28}는 (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_{10})시클로알킬, (C_2-C_{10})헤테로시클릴, (C_6-C_{10})아릴, 및 (C_1-C_{10}) 헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^{29}는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

R^{30}는 (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_{10})시클로알킬, (C_2-C_{10})헤테로시클릴, (C_6-C_{10})아릴, 또는 (C_1-C_{10})헤테로아릴이거나; 또는 R^{29} 및 R^{30}는 임의로 이들이 결합된 질소와 함께 5 내지 8원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고;

R^{31}는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

R^{32}는 (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_{10})시클로알킬, (C_2-C_{10})헤테로시클릴, (C_6-C_{10})아릴, 및 (C_1-C_{10})헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 선택되거나; 또는 R^{31} 및 R^{32}는 임의로 이들이 결합된 질소와 함께 5 내지 8원의 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

R^{33}는 (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_{10})시클로알킬, (C_2-C_{10})헤테로시클릴, (C_6-C_{10})아릴, 또는 (C_1-C_{10})헤테로아릴이고;

R^{34}는 (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_{10})시클로알킬, (C_2-C_{10})헤테로시클릴, (C_6-C_{10}), 또는 (C_1-C_{10})헤테로아릴이고;

각 R^{35}는 H, F, Cl, Br, I, CN, OH, NO_2, $-NH_2$, $-NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, 및 CF_3로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{36}는 (C_3-C_{10})시클로알킬, (C_2-C_{10})헤테로시클릴, (C_6-C_{10})아릴, 및 (C_1-C_{10})헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{37}는

(c) $-NR^{25}R^{26}$; 및

(d) $R^{27}-O-$;

로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{38}는 $R^{28}-SO_n-$ (식 중, $-SO_n-$이 R^{28} 탄소 원자를 통해 R^{28}에 결합하는 경우, n은 0, 1, 또는 2이고, 또는 SO_n-이 R^{28} 고리 질소 원자를 통해 R^{28}에 결합하는 경우, n은 1 또는 2임)이고;

R^{39}는 $R^{29}R^{30}N-SO_n-$ (식 중, n은 1 또는 2이고; 이때 상기 R^1(a)-(d), R^2(a)-(d), R^3(a)-(j), R^4, R^{37}, R^{38}, 또는 R^{39} 중 임의에 존재하는 모든 경우에, 상기 (C_1-C_8)알킬 각각은 (C_2-C_8)알케닐, R^{40}, R^{41}, 및 R^{42}로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 비치환되거나 치환되고; 이때 상기 R^{36}, R^{37}, R^{38}, 또는 R^{39} 중 임의에 존재하는 모든 경우에, 상기 (C_3-C_{10})시클로알킬, (C_2-C_{10})헤테로시클릴, (C_6-C_{10})아릴, 또는 (C_1-C_{10})헤테로아릴 각각은, R^{40}로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 독립적으로 비치환되거나 치환됨)이고;

R^{40}는 (C_1-C_8)알킬, R^{41}, R^{42}, 및 R^{43}로 이루어진 군 중에서 선택되고;

각 R^{41}는 F, Cl, Br, I, CN, OH, NO_2, $-NH_2$, -NH-C(=O)-O-$C(CH_3)_3$, COOH, -C(=O)(C_1-C_8)알킬, -C(=O)-O-(C_1-C_8)알킬, -NH-SO_2-(C_1-C_8)알킬, -NH-SO_2-(C_6-C_{10})아릴, 및 CF_3로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{42}는 (C_3-C_{10})시클로알킬, (C_2-C_{10})헤테로시클릴, (C_6-C_{10})아릴, 및 (C_1-C_{10})헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{43}는

(c) $-NR^{31}R^{32}$;

(d) R^{33}-O-; 및

(c) R^{34}-SO_n- (식 중, -SO_n-가 R^{34} 탄소 원자를 통해 R^{34}에 결합된 경우, n은 0, 1, 또는 2이고, -SO_n-가 R^{34} 고리 질소 원자를 통해 R^{34}에 결합된 경우, n은 1 또는 2임)

로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

이때 R^{40} 중 임의에 존재하는 모든 경우, 상기 (C_1-C_8)알킬 각각은 R^{44} 및 R^{45}로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 독립적으로 비치환되거나 치환되고;

이때 상기 R^{42} 또는 R^{43} 중 임의에 존재하는 모든 경우, 상기 (C_3-C_{10})시클로알킬, (C_2-C_{10})헤테로시클릴, (C_6-C_{10})아릴, 또는 (C_1-C_{10})헤테로아릴 각각은 (C_1-C_8)알킬, R^{44}, 및 R^{45}로 이루어진 군 중에서 선택된 R^{47}로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 비치환되거나 치환되고 ;

각 R^{44}는 F, Cl, Br, I, CN, OH, NO_2, $-NH_2$, $-CF_3$, -C(=NH)-NH_2, -C(=NH)-NH-OH, -C(=NH)-NH-O-(C_1-C_8)알킬, -(C=O)-O-(C_1-C_8)알킬, -O-(C=O)-(C_1-C_8)알킬, -(C=O)-(C_1-C_8)알킬, -(C=O)-NH_2, -C(=O)-NH(C_1-C_8)알킬, -(C=O)-N<[(C_1-C_8)알킬]$_2$, -NH-(C=O)-(C_1-C_8)알킬, R^{37}, 및 R^{38}로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

각 R^{45}는 (C_3-C_{10})시클로알킬, (C_2-C_{10})헤테로시클릴, (C_6-C_{10})아릴, 및 (C_1-C_{10})헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

이때 상기 R^{44} 또는 R^{45} 중 임의에 존재하는 모든 경우, 상기 (C_1-C_8)알킬 각각은 R^{46} 및 R^{47}로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 독립적으로 비치환되거나 치환되고 ;

이때 상기 R^{43} 또는 R^{44} 중 임의에 존재하는 모든 경우, 상기 (C_3-C_{10})시클로알킬, (C_2-C_{10})헤테로시클릴, (C_6-C_{10})아릴, 또는 (C_1-C_{10})헤테로아릴 각각은 (C_1-C_8)알킬, R^{46} 및 R^{47}로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 독립적으로 비치환되거나 치환되고;

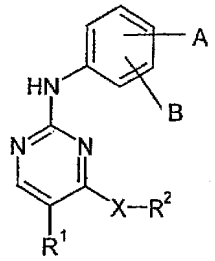
각 R^{46}는 F, Cl, Br, I, CN, OH, NO_2, -C(=NH)-NH_2, -C(=NH)-NH-OH, -C(=NH)-NH-O-(C_1-C_8)알킬, -(C=O)-(C_1-C_8)알킬, -O-(C=O)-(C_1-C_8)알킬, -(C=O)-(C_1-C_8)알킬, -(C=O)-NH_2, -(C=O)-NH(C_1-C_8)알킬, -(C=O)-N<[(C_1-

C_8)알킬]$_2$, -NH-(C=O)-(C_1-C_8)알킬, -C(=NH)-NH_2, -C(=NH)-NH-OH, -C(=NH)-NH-O-(C_1-C_8)알킬, -(C=O)-O-(C_1-C_8)알킬, -O-(C=O)-(C_1-C_8)알킬, -(C=O)-(C_1-C_8)알킬, -(C=O)-NH_2, -(C=O)-NH(C_1-C_8)알킬, -(C=O)-N>[(C_1-C_8)알킬]$_2$, -NH-(C=O)-(C_1-C^8)알킬, R^{37}, 및 R^{38}로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되며;

각 R^{47}는 (C_3-C_{10})시클로알킬, (C_2-C_{10})헤테로시클릴, (C_6-C_{10})아릴, 및 (C_1-C_{10})헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된다.

V. 하기 i)을 비롯한, 국제 특허 공보 WO2004048343에서 기재되어 있는 피리미딘 화합물:

i) 하기 화학식의 화합물 뿐만 아니라 이의 관련 동위원소, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 용매화물, 동질이상 또는 약학적 허용 염:



(I)

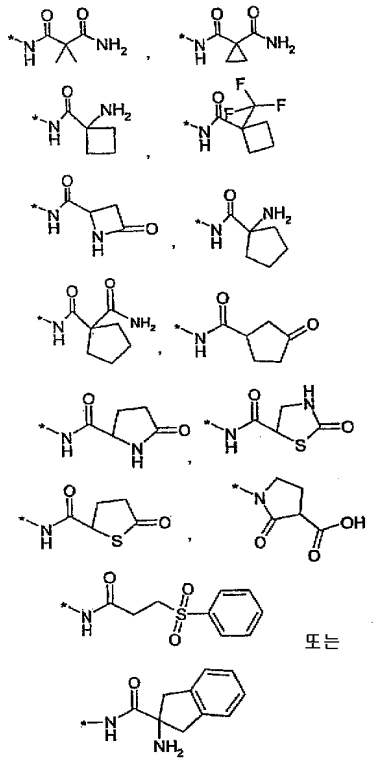
상기 식 중, A 또는 B는 각각 서로 독립적으로 시아노, 할로겐, 수소, 히드록시, 아릴 또는 -NO_2, -NH_2, -NR^3R^4, -C_{1-6}-알킬-NR^3R^4, -N(C_{1-6}-히드록시알킬)$_2$, -NH-C(NH)-CH_3, -NH(CO)-R^5, -NHCOOR^6, -NR^7-(CO)-NR^8R^9, -NR^7-(CS)-NR^8R^9, -COOR^5, -CO-NR^8R^9, -CONH-C_{1-6}-알킬-COOH, -SO_2-CH_3, 4-브로모-1-메틸-1H-피라졸로-3일의 기를 나타내거나 또는 C_{1-6}-알킬을 나타내고,

상기 기들은 하나 이상의 위치에서 할로겐, 히드록시, 시아노 또는 -COOR^5, -CONR^8R^9, -NH_2, -NH-SO_2-CH_3, -NR^8R^9, -NH-(CO)-R^5, -NR^7-(CO)-NR^8R^9, -SO_2-NHR^3, -O-(CO)-R^5 또는 -O-(CO)-C_{1-6}-알킬-R^5의 기로 동일하거나 상이한 방식으로 임의 치환되고;

X는 산소 원자 또는 -NH- 또는 -NR^3R^4의 기를 나타내고;

R^1는 수소, 할로겐, 히드록시메틸, C_{1-6}-알킬, 시아노 또는 -COOH, -COO-이소-프로필, -NO_2, -NH-(CO)-(CH_2)$_2$-COOH 또는 -NH-(CO)-(CH_2)$_2$-COO-C_{1-6}-알킬의 기를 나타내고, 이때 C_{1-6}-알킬은 하나 이상의 위치에서 할로겐으로 동일하거나 상이한 방식으로 임의 치환될 수 있고;

R^2는 하나 이상의 위치에서 시아노, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-6}-헤테로시클로알킬 고리(이들은 하나 이상의 질소 원자로 임의 개재되거나, -NR^8R^9, -NH-(CO)-NR^8R^9, -NH-(CO)-S-C_{1-6}-알킬, -NH-(CS)-NR^8R^9, -NH-(CO)O-CH_2-페닐, -NH-(CO)H, -NH(CO)-R^5, -NH(CO)-OR^5, -(CO)-NH-NH_2, -(CO)-NH-CH_2-(CO)-NH_2, -(CO)-NH-C_{1-6}-알킬-COOH의 기로 임의 치환될 수 있음)의 기로 동일하거나 상이한 방식으로 임의 치환된 수소 또는 -NH-(CO)-아릴 또는 C_{1-6}-알킬의 기를 나타내고,



또는

이때 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 위치에서 할로겐, 히드록시, C_{1-6}-알킬, $-NH_2$, $-NH-(CO)-CH_2-NH_2$, $-NO_2$, $-(CO)-C(CH_2)-C_2H_5$, $-COOR^6$, $-COOC(CH_3)_3$로 동일하거나 상이한 방식으로 임의로 치환될 수 있거나, R^2는 C_3-알키닐을 나타내고;

R^3 또는 R^4는 각각 서로 독립적으로 수소, 또는 하나 이상의 위치에서 동일하거나 상이한 방식으로 히드록시, 페닐 또는 히드록시페닐로 임의 치환된 C_{1-6}-알킬을 나타내거나, 또는

R^3 및 R^4은 함께 C_{3-6}-헤테로시클로알킬 고리(이는 하나 이상의 질소 원자를 포함하고, 고리 중 하나 이상의 산소 및/또는 황 원자가 임의 개재할 수 있고/있거나 하나 이상의 -(CO)-기가 임의 개재할 수 있고/있거나 고리 중 하나 이상의 가능한 이중 결합을 임의로 포함할 수 있음)를 형성하고, 이때 C_{3-6}-헤테로시클로알킬 고리는 C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알킬-COOH 또는 C_{1-6}-알킬-NH_2로 임의 치환될 수 있고;

R^5는 수소, C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알콕시, C_{2-6}-알케닐, C_{3-6}-시클로알킬 고리, 아릴, 헤테로아릴, $-(CO)-NH_2$ 기 또는 C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리(고리 중 하나 이상의 질소 및/또는 산소 및/또는 황 원자가 임의 개재할 수 있고/있거나 하나 이상의 -(CO)-기가 임의 개재할 수 있고/있거나 고리 중 하나 이상의 가능한 이중 결합을 임의로 포함할 수 있음)를 나타내고, 상기 정의된 C_{1-6}-알킬, C_{2-6}-알케닐, C_{3-6}-시클로알킬 고리, C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 위치에서 동일하거나 상이한 방식으로 할로겐, 히드록시, C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알콕시, C_{3-6}- 시클로알킬 고리, 상기 정의된 C_{3-6} 헤테로시클로알킬 고리, 아릴, 헤테로아릴 또는 NR^8R^9, $-NO_2$, $-NR-(CO)-R^5$, $-NH(CO)-C_{1-6}$-알킬-$NH-(CO)-C_{1-6}$-알킬, $-NR^7-(CO)-NR^8R^9$, $-CO-CH_3$, $-COOH-$, $CO-NR^8R^9$, $-SO_2$-아릴, $-SH$, $-S-C_{1-6}$-알킬, $-SO_2-NR^8R^9$의 기로 임의 치환될 수 있고, 이때 아릴 자체는 하나 이상의 위치에서 동일하거나 상이한 방식으로 할로겐, 히드록시, C_{1-6}-알킬 또는 C_{1-6}-알콕시로 임의 치환될 수 있고;

R^6는 C_{1-6}-알킬, C_{2-6}-알케닐 또는 페닐을 나타내고, 이때 C_{1-6}-알킬은 C_{3-6}-헤테로시클로알킬 고리(고리 중 하나 이상의 산소 및/또는 황 원자가 임의 개재할 수 있고/있거나 하나 이상의 -(CO)-기가 임의 개재할 수 있고/있거나 고리 중 하나 이상의 가능한 이중 결합을 임의로 포함할 수 있음)로 임의 치환될 수 있고;

R^7는 수소 또는 C_{1-6}-알킬을 나타내고;

R^8 또는 R^9는 각각 서로 독립적으로 수소, C_{1-6}-알킬, C_{2-6}-알케닐, C_{3-6}-시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 또는 R^{10} 기를 나타내고,

이때 C_{1-6}-알킬, C_{2-6}-알케닐, C_{3-6}-시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 위치에서 동일하거나 상이한 방식으로 할로겐, 헤테로아릴, 히드록시, -C_{1-6}-알콕시, 히드록시-C_{1-6}-알콕시 또는 -COOH, -NO_2, -NR^8R^9, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$의 기 또는 C_{3-6}-헤테로시클로알킬 고리(고리 중 하나 이상의 산소 및/또는 황 원자가 임의 개재할 수 있고/있거나 하나 이상의 -(CO)-기가 임의 개재할 수 있고/있거나 고리 중 하나 이상의 가능한 이중 결합을 임의로 포함할 수 있음)로 임의 치환될 수 있거나, 또는

R^8 및 R^9는 함께 C_{3-6}-헤테로시클로알킬 고리(이는 하나 이상의 질소 원자를 포함하고, 고리 중 하나 이상의 산소 및/또는 황 원자가 임의 개재할 수 있고/있거나 하나 이상의 -(CO)-기가 임의 개재할 수 있고/있거나 고리 중 하나 이상의 가능한 이중 결합을 임의로 포함할 수 있음)를 형성하고, 이때 C_{3-6}-헤테로시클로알킬 고리는 하나 이상의 위치에서 동일하거나 상이한 방식으로 히드록시 또는 -NR^8R^9, -NH(CO)-R^5, 히드록시-C_{1-6}-알킬 또는 -COOH의 기로 임의 치환될 수 있고;

R^{10}는 -SO_2-아릴, -SO_2-헤테로아릴 또는 -SO_2-NH_2 또는 -SO_2-C_{1-6}-알킬을 나타내고,

이때 아릴은 하기의 조건 하에 -C_{1-6}-알킬로 치환될 수 있고:

X가 -NR^3R^4을 나타내는 경우 R^2는 치환기를 나타내지 않고,

A 및 B가 수소를 나타내고, X가 -NH-를 나타내며 R^2가 C_{1-6}-알킬을 나타내는 경우, R^1은 -NH-(CO)-CH(NH_2)-(CH_2)$_2$-COOH 또는 -NH-(CO)-CH(NH_2)-(CH_2)$_2$-$COOC_2H_5$를 나타내고;

A가 -(CO)-OC_2H_5 또는 히드록시를 나타내고, B가 수소를 나타내고, X가 산소를 나타내며, R^1가 할로겐을 나타내는 경우, R^2는 C_3-알키닐을 나타내고;

A가 -(CO)-OC_2H_5 또는 히드록시를 나타내고, B가 수소를 나타내고, X가 -NH-를 나타내며, R^1가 -NO_2를 나타내는 경우, R^2는 C_3-알키닐을 나타내고;

A가 -(CO)-OCH_3를 나타내는 경우, X는 산소를 나타내고, R^1은 할로겐을 나타내고, R^2는 C_3-알키닐을 나타내며 B는 -NH_2, -NHC_2H_4OH, -N(C_2H_4OH)$_2$, -NH-(CO)-CH_2-O(CO)CH_3을 나타내고;

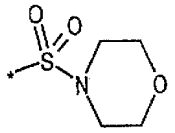
A가 (CO)-OCH_3를 나타내는 경우, X는 -NH-를 나타내고, R^1은 할로겐을 나타내고, R^2는 C_2H_4-이미다졸릴을 나타내며 B는 -NH_2를 나타내고;

A가 -$NHSO_2CH_3$를 나타내는 경우, X는 -NH-를 나타내고, R^1는 할로겐을 나타내며, R^2는 -C_2H_4-이미다졸릴을 나타내고;

R^1이 -COO-이소-프로필을 나타내는 경우, X는 -NH를 나타내고, R^2는 C_3-알키닐을 나타내며 A 또는 B는 서로 독립적으로 -NO_2 또는 -NH-(CO)-CF_3의 기를 나타내고;

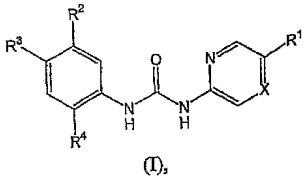
R^1이 할로겐을 나타내는 경우, X는 -NH를 나타내고, B는 수소를 나타내며, R^2가 NH_2로 치환된 C_{1-6}-알킬을 나타내는 경우, A는 -NH-(CO)-C_6-시클로알킬-NH_2을 나타내며;

R^1이 할로겐을 나타내고, X가 -NH를 나타내고, B가 -S-CH_3를 나타내며 R^2가 이미다졸릴을 나타내는 경우, A는 하기의 기를 나타낸다:



VI. 하기 i)을 비롯한, 국제 특허 공보 WO2004014876에서 기재되어 있는 바와 같은 디아릴 우레아 화합물:

i) 하기 화학식의 화합물 또는 이의 치료적 허용 염:



(I),

상기 식 중,

X는 -N- 또는 -CH-이고;

R^1는 수소, 알콕시, 알킬, 아미노, 카르복시, 시아노, 할로, 히드록시, 및 히드록시알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^2는 알콕시, 알킬, 알킬카르보닐, 아미노, 시아노, 할로, 및 니트로로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^3는 수소, 알콕시, 알킬, 아미노, 아미노알킬, 아미노카르보닐, 아릴알킬, 시아노, 니트로, -CO_2R^5, -COR^5, 및 -SR^5로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^4는 -$(CHR^6)_mOR^7$, 및 -$(CH_2)_nNR^8R^9$로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^5는 수소, 알케닐, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 및 (시클로알킬) 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^6는 수소, 알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^7는 수소, 알케닐, 알콕시알콕시알킬, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬설파닐알킬, 알키닐, 아미노알킬, 아릴알킬, 아릴카르보닐알킬, 아릴옥시알킬, 아릴설파닐알킬, 시클로알케닐, (시클로알케닐) 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬) 알킬, 헤테로아릴알콕시알킬, 헤테로아릴알킬, (헤테로시클릴) 알콕시알킬, (헤테로시클릴) 알킬, 및 히드록시알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고;

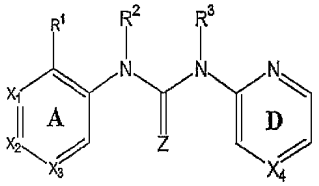
R^8 및 R^9는 수소, 알케닐, 알콕시알킬, 알킬, 알킬설파닐알킬, 알키닐, 아미노알킬, 아릴알킬, 시클로알케닐, (시클로알케닐) 알킬, 시클로알킬, (시클로알킬) 알킬, 헤테로아릴알킬, (헤테로시클릴) 알킬, 및 히드록시알킬로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

R^7이 수소이면 m이 0이 아닌 조건 하에 m은 0-6이고;

R^8 및 R^9이 모두 수소이면 n이 0이 아닌 조건 하에 n은 0-6이다.

VII. 하기 i)을 비롯한, 국제 특허 공보 WO2003101444에서 기재되어 있는 바와 같은 디아릴 우레아 화합물:

i) 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염:



상기 식 중,

X_1-X_3는 독립적으로 CH 또는 N이고, 이때 X_1-X_3는 모두 N이 아니고; X_4는 CH 또는 N이고; Z는 O, S, 또는 N-CN이며; 고리 A는 임의의 치환가능한 탄소 위치에서 R^4로 임의 치환되고;

R^1은 -T-NH_2, -V-T-NH_2, -T-NHR^x, -V-T-NHR^x이고; T는 -O-, -S-, -N(R^5)-, -S(O)-, -SO_2-, -C(O)-, -OC(O)-, -N(R^5)C(O)-, -C(O)N(R^5)-, -SO_2N(R^5)-, 또는 -N (R^5)SO_2- 로 임의 개재되는 C_{1-6} 직쇄 또는 분지쇄의 알킬리덴이고, 이때 알킬리덴 사슬 또는 이의 일부는 임의로 5-6원 고리계의 일부이고; V는 -O-, -S-, -N(R^5)-, -S(O)-, -SO_2-, -C(O)-, -OC(O)-, -N(R^5)C(O)-, -C(O)N(R^5)-, -SO_2N(R^5)-, 또는 -N(R^5)SO_2-이고;

R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 수소, N(R^8)$_2$, -C(=O)R, -CO_2R, 또는 SO_2R로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R_2 및 R_3는 이들의 개재 원자와 함께 임의 치환된 5-6원 고리를 형성하고;

각 R^4는 할로, -OR, -SR, -CN, -NO_2, -N(R^5)$_2$, -N(R^5)C(O)R, -N(R^5)CO_2R, -N(R^5)C(O)N(R^5)$_2$, -C(O)N(R^5)$_2$, -C(O)R^5, -OC(O)N(R^5)$_2$, -CO_2R, -SO_2R, -S(O)R, -SO_2N(R^5)$_2$, -N(R^5)SO_2R, 또는 C_{1-8} 지방족, 아릴, 아랄킬, 헤테로시클릴, 헤테로사이클알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아랄킬 중에서 선택된 임의 치환된 기 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 2개의 오르토 R^4들은 이들이 결합된 오르토 탄소 원자와 함께 고리 A에 융합된, 임의 치환된 5 또는 6원의 페닐, 피리딜 또는 헤테로시클릴을 형성하고;

각 R^5는 수소, C_{1-6} 지방족, -CO_2R, -SO_2R, 또는 -C(O)R 중에서 독립적으로 선택되거나, 동일한 질소 상의 2개의 R^5들은 이 질소와 함께 N, O, 또는 S 중에서 선택된 1-4개의 헤테로 원자를 갖는 5-8원의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클 고리를 형성하고;

각 R^8는 독립적으로 C_{1-3} 알킬이거나 또는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께 5-7원의 질소 함유 헤테로사이클이고;

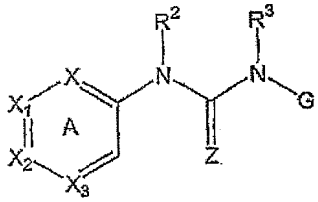
고리 D는 C_{1-4} 지방족 또는 할로지방족, -OR^7, -SR^7, -C(O)R^7, -CO_2R^7, -SO_2R^7, -CN, -C(O)N(R^7)$_2$, -N(R^7)C(O)(C_{1-2} 알킬), OR-N(R^7)$_2$로 임의 치환되고, 임의 치환된 페닐 또는 임의 치환된 시클로헥실 고리로 임의 융합되고;

각 R^7은 수소, 또는 임의 치환된 C_{1-3} 지방족이거나 -N(R^7)$_2$는 질소 함유 헤테로사이클이고,

각 R은 수소, 또는 C_{1-6} 지방족, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아랄킬-부틸 중에서 선택된 임의 치환된 기 중에서 독립적으로 선택되고;

R^x는 C_1-C_8 알킬이다.

ii) 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염:



상기 식 중, X는 CR^1이고; X_1-X_3는 CH이고; Z는 O이며; 고리 A는 임의의 치환가능한 탄소 위치에서 R^4로 임의 치환되고;

R^1은 V-T-R^6이고; T는 C_{2-4} 알킬리덴 사슬이고; V는 -O-이고;

R^2 및 R^3는 각각 수소이고;

각 R^4는 할로, -OR, -SR, -CN, $-NO_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)C(O)R$, $-N(R^5)C0_2R$, $-N(R^5)C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-OC(O)N(R^5)_2$, $-CO_2R$,$-SO_2R$, -S(O)R, $-SO_2N(R^5)_2$, $-N(R^5)SO_2R$,

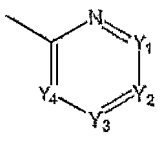
또는 C_{1-8} 지방족, 아릴, 아랄킬, 헤테로시클릴, 헤테로사이클알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아랄킬 중에서 선택된 임의 치환된 기 중에서 독립적으로 선택되거나, 2개의 오르토 R^4들은 이들이 결합된 오르토 탄소 원자와 함께 고리 A에 융합된 임의 치환된 5-6원의 페닐, 피리딜 또는 헤테로시클릴을 형성하고;

각 R^5는 수소, C_{1-6} 지방족, CO_2R, $-SO_2R$, 또는 -C(O)R 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 동일한 질소 상의 2개의 R^5들은 이 질소와 함께 N, O, 또는 S 중에서 선택된 1-4개의 헤테로 원자를 갖는 5-8원의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클 고리를 형성하고;

R^6는 $-NH_2$이고;

각 R^8는 독립적으로 C_{1-3} 알킬이거나, 또는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 5-7원의 질소 함유 헤테로사이클이고 ;

G는



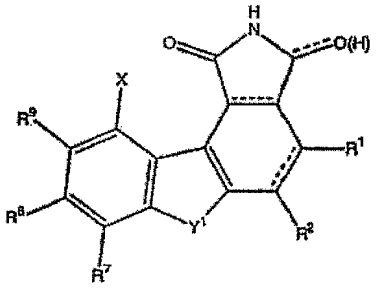
이고;

Y_{1-4}는 각각 독립적으로 CH 또는 질소 중에서 선택되고, 이때 고리 B가 3개 이하의 질소 원자를 갖고 Y_1 및 Y_2가 모두 N이 아니면, 상기 고리 B는 C_{1-4} 지방족 또는 할로지방족, $-OR^7$, $-SR^7$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-SO_2R^7$, -CN, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)(C_{1-2}$ 알킬), 또는 $-N(R^7)_2$로 임의 치환되며;

각 R^7는 수소 또는 임의 치환된 C_{1-3} 지방족 중에서 독립적으로 선택되거나 또는 $-N(R^7)_2$는 질소 함유 헤테로사이클이고;
각 R은 수소이다.

VIII. 하기 i)을 비롯한, 국제 특허 공보 WO2003091255에서 기재되어 있는 바와 같은 피롤로카르바졸 화합물:

i) 하기 화학식의 화합물:



상기 식 중, 각 점선은 임의의 결합을 나타내고;

R^1은 수소, 할로겐, 알킬, NR^5R^6 또는

할로겐, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 니트로, 시아노, $C(O)R^3$, OR^3, $S(O)_mR^3$, NR^3R^4, $OC(O)R^3$, $NR^3(CO)OR^4$, $CH_2NR^3R^4$, CH^20R^3, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3COR^4, $SO_2NR^3R^4$, $CONHS0_2R^3$, $NR^3S(O)_mR^4$, $NHCONR^3R^4$, NR^3CONHR^4 중에서 선택된 5개 이하의 치환기를 갖는 임의 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 고리이거나;

할로겐, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 니트로, 시아노, $C(O)R^3$, OR^3, $S(O)_mR^3$, NR^3R^4, $OC(O)R^3$, $NR^3(CO)OR^4$, $CH_2NR^3R^4$, CH_2OR^3 $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3COR^4, $SO_2NR^3R^4$, $CONHSO_2R^3$, $NR^3S(O)_mR^4$, $NHCONR^3R^4$, NR^3CONHR^4 중에서 선택된 5개 이하의 치환기를 갖는 임의 치환된 시클로알킬 또는 시클로알케닐 고리이거나;

할로겐, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 니트로, 시아노, $C(O)R^3$, OR^3, $S(O)_mR^3$, NR^3R^4, $OC(O)R^3$, $NR^3(CO)OR^4$, $CH_2NR^3R^4$, CH_20R^3, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3COR^4, $S0_2NR^3R^4$, $CONHSO_2R^3$, $NR^3S(O)_mR^4$ $NHCONR^3R^4$, NR^3CONHR^4 중에서 선택된 5개 이하의 치환기를 갖는 임의 치환된 헤테로시클릭 고리이고;

m은 0-2이고; X는 수소 또는 할로겐이고;

Y^1는 O, $S(O)_m$, 또는 NR^{10}이고;

R^9는 수소, 히드록실, 할로겐, $NR^3C(O)R^4$, $NHCONR^3R^4$, $(C=NR^3)NHR^4$, $NH(C=NR^3)NHR^4$, $NH(C=NH)NR^3R^4$, NH $(C=O)OR^3$, NR^5R^6, $(CR^5R^6)_r$-Z이고;

r은 0-6이고;

R^2, R^7, R^8 및 R^{10}는 각각 독립적으로 $((CR^5R^6)_nT)_a(CR^{11}R^{12})_b$)-Z 중에서 선택되고, 이때 각 경우에 n, a 및 b의 합은 10 미만이고;

T는 부재할 수 있고, 존재하는 경우 각각 독립적으로 O, $CONR^3$, $CONHSO_2$, $S(O)_m$, NR^3, NR^3-O, O-$S(O)_m$, $S(O)_m$-O, NR^3-$S(O)_2$, 또는 $S(O)_2$-NR^3 중에서 선택되고;

n은 각각 독립적으로 0-6이고; a는 각각 독립적으로 0-6이고; b는 각각 독립적으로 0-6이고;

Z는 수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 시아노, 니트로, 히드록시, $C(O)R^3$, $CONHS0_2R^3$, OR^3, $S(O)_mR^3$, OSO_2R^3, NR^3R^4, CO_2R^3, $CONR^3R^4$, NR^3COR^4, $SO_2NR^3R^4$, $OPO(OR^3)(OR^4)$, $CH=CR^3R^4$, CCR^3, $(C=NR^3)NHR^4$, $NH(C=NR^3)NHR^4$, $NH(C=NH)NR^3R^4$ 중에서 선택되고.

이때 알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로겐, 알킬, 히드록실, 니트로, 시아노, OR^3, $S(O)_mR^3$, NR^3R^4, $OC(O)R^3$, $NR^3(CO)OR^4$, $C(O)R^3$, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3COR^4, $SO_2NR^3R^4$, $CONHSO_2R^3$, $NR^3S(O)_mR^4$, $CH_2NR^3R^4$, CH_2OR^3, $NHCONR^3R^4$, NR^3CONHR^4 중에서 독립적으로 선택된 4개 이하의 기로 치환될 수 있고;

R^5, R^6, R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 수소, 히드록실, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 할로겐, 시아노, 니트로, $CH_2NR^3R^4$, CH_2OR^3, $C(O)R^3$, OR^3, $S(O)_mR^3$, NR^3R^4, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, $SO_2NR^3R^4$, $NHCONR^3R^4$, NR^3CONHR^4 중에서 선택되고,

이때 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 할로겐, 알킬, 히드록실, 니트로, 시아노, OR^3, $S(O)_mR^3$, NR^3R^4, $OC(O)R^3$, $NR^3(CO)OR^4$, $C(O)R^3$, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3COR^4, $SO_2NR^3R^4$, $CONHSO_2R^3$, $NR^3S(O)_mR^4$, $NHCONR^3R^4$, NR^3CONHR^4 중에서 독립적으로 선택된 4개 이하의 기로 치환될 수 있고;

R^5, R^6, R^{11} 및 R^{12}는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 카르보닐 기를 형성할 수 있거나; 이들이 결합된 탄소 또는 헤테로 원자와 함께 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고,

상기 카르보닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클로일 기는 할로겐, 히드록실, 니트로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 알킬, 니트로, 시아노. OR^3, $S(O)_mR^3$, NR^3R^4, $OC(O)R^3$, $NR^3(CO)OR^4$, $C(O)R^3$, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3COR^4, NR^3COR^4, $SO_2NR^3R^4$, $CONHSO_2R^3$, $NR^3S(O)_mR^4$, $NHCONR^3R^4$, NR^3CONHR^4 중에서 독립적으로 선택된 4개 이하의 기로 치환될 수 있고;

R^3, R^4는 수소, 알킬, 할로알킬 또는

시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 중에서 선택된 치환되거나 비치환된 카르보시클릭 기 중에서 독립적으로 선택되며, 이때 상기 알킬, 또는 치환된 기는 할로겐, 히드록실, 니트로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 알킬옥시, 카르복시, COOH, $CONH_2$, $NHCOCH_3$, $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, 티오메틸, 티오에틸, $SOCH_3$, SO_2CH_3 중에서 선택된 4개 이하의 기로 치환될 수 있고;

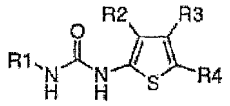
R^3 및 R^4는 이들이 결합된 탄소 원자 또는 헤테로 원자와 함께 할로겐, 히드록실, 니트로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 알킬옥시, 포르밀, 카르복시, 아세틸, CH_2NH_2, CH_2OH, COOH, $CONH_2$, $NHCOCH_3$, $N(CH_3)_2$, 티오메틸, 티오에틸, $SOCH_3$, SO_2CH_3, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐, 알키닐아미노, 아미노알킬, 아미노알킬카르보닐, 아미노 모노- 또는 디알킬아미노 중에서 독립적으로 선택된 4개 이하의 기로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 기를 형성할 수 있거나, 또는

R^3 및 R^4는 이들이 결합된 질소와 함께 3-8원 함유 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 이때 이들 원 중 4개 이하는

산소, 황, S(O), $S(O)_2$, 및 질소 중에서 독립적으로 선택된 임의의 카르보닐 기 또는 헤테로 원자이고, 이때 카르보시클릭 기는 할로겐, 히드록시, 히드록시알킬, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐, 알키닐아미노, 아미노알킬, 아미노알킬카르보닐, 아미노, 모노-또는 디알킬아미노 중에서 독립적으로 선택된 4개 이하의 기로 치환되거나 비치환된다.

IX. 하기 i)을 비롯한, 국제 특허 공보 WO2003/029241에서 기재되어 있는 우레이도티오펜:

i) 하기 화학식의 화합물 또는 약학적 허용 무기염 또는 유기염, 에스테르, 또는 기타 프로드러그:



상기 식 중,

R1은 H, C_{1-2} 알킬, XH, XCH_3, C_{1-2} 알킬-XH, C_{1-2} 알킬-XCH_3, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$, 및 $C(O)-C_{1-2}$ 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고; X는 O, S, 및 NH로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R2는 $C(O)R^5$, CO_2R^5, $C(O)NHR^5$, $C(O)NHC(=NH)R^5$, $C(O)NHC(=NH)NR^5R^6$, $C(O)NHC(O)R^5$, $C(O)NHC(O)NR^5R^6$, SO_2R^5, $S(O)R^5$, SO_3R^5, 및 $PO_3R^5R^6$로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^5 및 R^6는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, 및 C_{0-6} 알킬헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^5 및 R^6 은 이들이 결합된 질소화 함께 전술한 것 중 임의의 것이 임의의 위치에서 하나 이상의 기 A에 의해 임의 치환되도록, 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_{0-3}$아릴로 치환된, 질소, 황, 산소, 또는 질소 중에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 고리를 임의로 형성할 수 있고;

R3는 H 또는 할로겐이고;

R4는 임의의 위치에서 하나 이상의 기 A에 의해 임의 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

A는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $C(=NH)R^7$, COR^7, $CONR^7R^8$, $CON(O)R^7R^8$, $CONR^7R^8R^9Y$, CO_2R^7, $C(O)SR^7$, $C(S)R^7$, 시아노, 트리플루오로메틸, NR^7R^8, $N(O)R^7R^8$, $NR^7R^8R^9Y$, NR^7COR^7, $NR^7CONR^7R^8$, $NR^7CON(O)R^7R^8$, $NR^7CONR^7R^8R^9Y$, $NR^7CO_2R^7$, $NR^7C(O)SR^7$, $NR^7SO_2R^7$, $NR^7SO_2NR^7R^8$, 니트로, OR^7, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^7, $S(O)R^7$, $S(O)_2R^7$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $SO_2NR^7R^8$, SO_3R^7, $PO_3R^7R^8$, 및 할로로 이루어진 군 중에서 선택되고,

이때 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $(CH_2)_{0-6}$ 헤테로아릴, 아릴옥시, 및 헤테로아릴옥시는 임의의 위치에서 하나 이상의 기 D에 의해 임의 치환될 수 있고;

Y는 유기 또는 무기의 음이온이고;

D는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $C(=NH)R^7$, COR^7, $CONR^7R^8$, $CON(O)R^7R^8$, $CONR^7R^8R^9Y$, CO_2R^7, $C(O)SR^7$, $C(S)R^7$, 시아노, 트리플루오로메틸, NR^7R^8, $N(O)R^7R^8$, $NR^7R^8R^9Y$, NR^7COR^7, $NR^7CONR^7R^8$, $NR^7CON(O)R^7R^8$, $NR^7CONR^7R^8R^9Y$, $NR^7CO_2R^7$, $NR^7C(O)SR^7$, $NR^7SO_2R^7$, $NR^7SO_2NR^7R^8$, 니트로, OR^7, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^7, $S(O)R^7$, $S(O)_2R^7$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $SO_2NR^7R^8$, SO_3R^7, $PO_3R^7R^8$, 및 할로로 이루어진 군 중에서 선택되고,

이때 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $(CH_2)_{0-6}$ 헤테로아릴, 아릴옥시, 및 헤테로아릴옥시는 임의의 위치에서 하나 이상의 기 E에 의해 임의 치환될 수 있고;

R^7, R^8, 및 R^9는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, 및 C_{0-6} 알킬헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되거나,

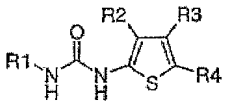
또는 R^7 및 R^8는 이들이 결합된 질소와 함께 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_{0-3}$ 아릴로 치환된, 질소, 황, 산소, 또는 질소 중에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 고리를 임의로 형성할 수 있고, 이때 전술한 것 중 임의의 것은 임의의 위치에서 하나 이상의 기 E로 치환될 수 있고;

E는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $C(=NH)R^{10}$, COR^{10}, $CONR^{10}R^{11}$, $CON(O)R^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}R^{12}Y$, CO_2R^{10}, $C(O)SR^{10}$, $C(S)R^{10}$, 시아노, 트리플루오로메틸, $NR^{10}R^{11}$, $N(O)R^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}R^{12}Y$, $NR^{10}COR^{10}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CON(O)R^{10}R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}R^{12}Y$, $NR^{10}CO_2R^{10}$, $NR^{10}C(O)SR^{10}$, $NR^{10}SO_2R^{10}$, $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$, 니트로, OR^{10}, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^{10}, $S(O)R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_3R^{10}, $PO_3R^{10}R^{11}$, 및 할로로 이루어진 군 중에서 선택되고,

이때 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴은 임의의 위치에서 $C(=NH)R^{10}$, COR^{10}, $CONR^{10}R^{11}$, $CON(O)R^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}R^{12}Y$, CO_2R^{10}, $C(O)SR^{10}$, $C(S)R^{10}$, 시아노, 트리플루오로메틸, $NR^{10}R^{11}$, $N(O)R^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}R^{12}Y$, $NR^{10}COR^{10}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CON(O)R^{10}R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}R^{12}Y$, $NR^{10}CO_2R^{10}$, $NR^{10}C(O)SR^{10}$, $NR^{10}SO_2R^{10}$, $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$, 니트로, OR^{10}, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^{10}, $S(O)R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_3R^{10}, $PO_3R^{10}R^{11}$, 또는 할로 중 하나 이상에 의해 치환될 수 있고;

R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, 및 C_{0-6} 알킬헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{10} 및 R^{11}는 이들이 결합된 질소와 함께 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_{0-3}$ 아릴로 치환된, 질소, 황, 산소, 또는 질소 중에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 고리를 형성한다.

ii) 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적 허용 무기염 또는 유기염, 에스테르, 또는 기타 프로드러그:



상기 식 중,

R1은 H, C_{1-2} 알킬, XH, XCH_3, C_{1-2} 알킬-XH, C_{1-2} 알킬-XCH_3, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$, 및 $C(O)$-C_{1-2} 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고,

이때 R1이 H인 경우, R2는 $CONH_2$가 아니고 또는 R1가 C_{1-2} 알킬인 경우, R2는 $CONH_2$가 아니며; 바람직한 치환기는 H 또는 CH_3이고; X는 O, S, 및 NH로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R2는 $C(O)R^5$, CO_2R^5, $C(O)NHR^5$, $C(O)NHC(=NH)R^5$, $C(O)NHC(=NH)NR^5R^6$, $C(O)NHC(O)R^5$, $C(O)NHC(O)NR^5R^6$, SO_2R^5, $S(O)R^5$, $S0_3R^5$, 및 $PO_3R^5R^6$ 로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^5 및 R^6는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, 및 C_{0-6} 알킬헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^5 및 R^6는 이들이 결합된 질소와 함께 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_{0-3}$ 아릴로 치환된, 질소, 황, 산소, 또는 질소 중에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 고리를 임의로 형성할 수 있고, 이때 전술한 것 중 임의의 것은 임의의 위치에서 하나 이상의 기 A로 치환될 수 있고;

R3는 H 또는 할로겐이고; 이때 바람직한 치환기는 H이고;

R4는 임의의 위치에서 하나 이상의 기 A에 의해 임의 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이때 R2이 CO_2R^5 또는 $CONH_2$ 인 경우, R4는 페닐이 아니고, 또는 R1이 H인 경우, R4이 4-피리딜이 아니고,

A는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $C(=NH)R^7$, COR^7, $CONR^7R^8$, $CON(O)R^7R^8$, $CONR^7R^8R^9Y$, CO_2R^7, $C(O)SR^7$, $C(S)R^7$, 시아노, 트리플루오로메틸, NR^7R^8, $N(O)R^7R^8$, $NR^7R^8R^9Y$, NR^7COR^7, $NR^7CONR^7R^8$, $NR^7CON(O)R^7R^8$, $NR^7CONR^7R^8R^9Y$, $NR^7CO_2R^7$, $NR^7C(O)SR^7$, $NR^7SO_2R^7$, $NR^7SO_2NR^7R^8$, 니트로, OR^7, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^7, $S(O)R^7$, $S(O)_2R^7$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $SO_2NR^7R^8$, SO_3R^7, $PO_3R^7R^8$, 및 할로로 이루어진 군 중에서 선택되고, 이때 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $(CH_2)_{0-6}$헤테로아릴, 아릴옥시, 및 헤테로아릴옥시는 임의의 위치에서 하나 이상의 기 D에 의해 임의 치환될 수 있고;

Y는 유기 또는 무기의 음이온이고;

D는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $C(=NH)R^7$, COR^7, $CONR^7R^8$, $CON(O)R^7R^8$, $CONR^7R^8R^9Y$, CO_2R^7, $C(O)SR^7$, $C(S)R^7$, 시아노, 트리플루오로메틸, NR^7R^8, $N(O)R^7R^8$, $NR^7R^8R^9Y$, NR^7COR^7, $NR^7CONR^7R^8$, $NR^7CON(O)R^7R^8$, $NR^7CONR^7R^8R^9Y$, $NR^7CO_2R^7$, $NR^7C(O)SR^7$, $NR^7SO_2R^7$, $NR^7SO_2NR^7R^8$, 니트로, OR^7, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^7, $S(O)R^7$, $S(O)_2R^7$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $SO_2NR^7R^8$, SO_3R^7, $PO_3R^7R^8$, 및 할로로 이루어진 군 중에서 선택되고,

이때 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $(CH_2)_{0-6}$ 헤테로아릴, 아릴옥시, 및 헤테로아릴옥시는 임의의 위치에서 하나 이상의 기 E에 의해 임의 치환될 수 있고;

R^7, R^8, 및 R^9는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, 및 C_{0-6} 알킬헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되거나,

또는 R^7 및 R^8는 이들이 결합된 질소와 함께 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_{0-3}$ 아릴로 치환된, 질소, 황, 산소, 또는 질소 중에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 고리를 임의로 형성할 수 있고, 이때 전술한 것 중 임의의 것은 임의의 위치에서 하나 이상의 기 E로 치환될 수 있고;

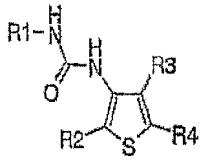
E는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $C(=NH)R^{10}$, COR^{10}, $CONR^{10}R^{11}$, $CON(O)R^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}R^{12}Y$, CO_2R^{10}, $C(O)SR^{10}$, $C(S)R^{10}$, 시아노, 트리플루오로메틸, $NR^{10}R^{11}$, $N(O)R^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}R^{12}Y$, $NR^{10}COR^{10}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CON(O)R^{10}R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}R^{12}Y$, $NR^{10}CO_2R^{10}$, $NR^{10}C(O)SR^{10}$, $NR^{10}SO_2R^{10}$, $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$, 니트로, OR^{10}, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^{10}, $S(O)R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, SO_3R^{10}, $PO_3R^{10}R^{11}$, 및 할로로 이루어진 군 중에서 선택되고,

이때 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴은 임의의 위치에서$C(=NH)R^{10}$, COR^{10}, $CONR^{10}R^{11}$, $CON(O)R^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}R^{12}Y$, CO_2R^{10}, $C(O)SR^{10}$, $C(S)R^{10}$, 시아노, 트리플루오로메틸, $NR^{10}R^{11}$, $N(O)R^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}R^{12}Y$, $NR^{10}COR^{10}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CON(O)R^{10}R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}R^{12}Y$, $NR^{10}CO_2R^{10}$, $NR^{10}C(O)SR^{10}$, $NR^{10}SO_2R^{10}$, $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$, 니트로, OR^{10}, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^{10}, $S(O)R^{10}$, $S(0)_2R^{10}$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(0)_2CF_3$, $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_3R^{10}, $PO_3R^{10}R^{11}$, 또는 할로 중 하나 이상에 의해 치환될 수 있고;

R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, 및 C_{0-6} 알킬헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{10} 및 R^{11} 는 이들이 결합된 질소와 함께 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_{0-3}$ 아릴로 치환된, 질소, 황, 산소, 또는 질소 중에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 고리를 형성한다.

X. 하기 i)을 비롯한, 국제 특허 공보 WO2003028731에서 기재되어 있는 바와 같은 우레이도티오펜 화합물:

i) 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적 허용 무기염 또는 유기염, 에스테르, 또는 기타 프로드러그:



상기 식 중, R1은 H, C_{1-2} 알킬, XH, XCH_3, C_{1-2} 알킬-XH, C_{1-2} 알킬-XCH_3, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$, 및 $C(O)-C_{1-2}$ 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고; X는 O, S, 및 NH로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R2는 $C(O)R^5$, CO_2R^5, $C(O)NHR^5$, $C(O)NHC(=NH)R^5$, $C(O)NHC(=NH)NR^5R^6$, $C(O)NHC(O)R^5$, $C(O)NHC(O)NR^5R^6$, SO_2R^5, $S(O)R^5$, SO_3R^5, 및 $PO_3R^5R^6$로 이루어진 군 중에서 선택되고; R^5 및 R^6는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, 및 C_{0-6} 알킬헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되거나,

또는 R^5 및 R^6는 이들이 결합된 질소와 함께 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_{0-3}$아릴로 치환된, 질소, 황, 산소, 또는 질소 중에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7의 탄소 원자를 갖는 고리로부터 임의로 선택될 수 있고,

이때 전술한 것 중 임의의 것은 임의의 위치에서 하나 이상의 기 A에 의해 임의 치환될 수 있고;

R3는 수소 또는 할로겐이고;

R4는 임의의 위치에서 하나 이상의 기 A에 의해 임의 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

A는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $C(=NH)R^7$, COR^7, $CONR^7R^8$, $CON(O)R^7R^8$, $CONR^7R^8R^9Y$, CO_2R^7, $C(O)SR^7$, $C(S)R^7$, 시아노, 트리플루오로메틸, NR^7R^8, $N(O)R^7R^8$, $NR^7R^8R^9Y$, NR^7COR^7, $NR^7CONR^7R^8$, $NR^7CON(O)R^7R^8$, $NR^7CONR^7R^8R^9Y$, $NR^7CO_2R^7$, $NR^7C(O)SR^7$, $NR^7SO_2R^7$, $NR^7SO_2NR^7R^8$, 니트로, OR^7, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^7, $S(O)R^7$, $S(O)_2R^7$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $SO_2NR^7R^8$, $S0_3R^7$, $P0_3R^7R^8$, 및 할로로 이루어진 군 중에서 선택되고,

이때 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $(CH_2)_{0-6}$헤테로아릴, 아릴옥시, 및 헤테로아릴옥시은 임의의 위치에서 하나 이상의 기 D에 의해 임의 치환될 수 있고;

Y는 유기 또는 무기의 음이온이고;

D는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $C(=NH)R^7$, COR^7, $CONR^7R^8$, $CON(O)R^7R^8$, $CONR^7R^8R^9Y$, CO_2R^7, $C(O)SR^7$, $C(S)R^7$, 시아노, 트리플루오로메틸, NR^7R^8, $N(O)R^7R^8$, $NR^7R^8R^9Y$, NR^7COR^7, $NR^7CONR^7R^8$, $NR^7CON(O)R^7R^8$, $NR^7CONR^7R^8R^9Y$, $NR^7CO_2R^7$, $NR^7C(O)SR^7$, $NR^7SO_2R^7$, $NR^7SO_2NR^7R^8$, 니트로, OR^7, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^7, $S(O)R^7$, $S(O)_2R^7$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $S(O)_2NR^7R^8$, SO_3R^7, $PO_3R^7R^8$, 및 할로로 이루어진 군 중에서 선택되고,

이때 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $(CH_2)_{0-6}$헤테로아릴, 아릴옥시, 및 헤테로아릴옥시는 임의의 위치에서 하나 이상의 기 E에 의해 임의 치환될 수 있고;

R^7, R^8, 및 R^9는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, c_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, 및 C_{0-6} 알킬헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^7 및 R^8는 이들이 결합된 질소와 함께 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_{0-3}$아릴로 치환된, 질소, 황, 산소, 또는 질소 중에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 고리를 임의로 형성할 수 있고, 이때 전술한 것 중 임의의 것은 임의의 위치에서 하나 이상의 기 E로 임의 치환될 수 있고;

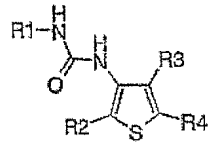
E는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $C(=NH)R^{10}$, COR^{10} $CONR^{10}R^{11}$, $CON(O)R^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}R^{12}Y$, CO_2R^{10}, $C(O)SR^{10}$, $C(S)R^{10}$, 시아노, 트리플루오로메틸, $NR^{10}R^{11}$, $N(O)R^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}R^{12}Y$, $NR^{10}COR^{10}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CON(O)R^{10}R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}R^{12}Y$, $NR^{10}CO_2R^{10}$, $NR^{10}C(O)SR^{10}$, $NR^{10}SO_2R^{10}$, $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$, 니트로, OR^{10}, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^{10}, $S(O)R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_3R^{10}, $PO_3R^{10}R^{11}$, 및 할로로 이루어진 군 중에서 선택되고,

이때 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10}, 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴은 임의의 위치에서 $C(=NH)R^{10}$, COR^{10}, $CONR^{10}R^{11}$, $CON(O)R^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}R^{12}Y$, CO_2R^{10}, $C(O)SR^{10}$, $C(S)R^{10}$, 시아노, 트리플루오로메틸, $NR^{10}R^{11}$, $N(O)R^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}R^{12}Y$, $NR^{10}COR^{10}$,

$NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CON(O)R^{10}R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}R^{12}Y$, $NR^{10}CO_2R^{10}$, $NR^{10}C(O)SR^{10}$, $NR^{10}SO_2R^{10}$, $NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$, 니트로, OR^{10}, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^{10}, $S(O)R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_3R^{10}, $PO_3R^{10}R^{11}$, 또는 할로 중 하나 이상으로 임의 치환될 수 있고;

R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, 및 C_{0-6} 알킬헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{10} 및 R^{11}는 이들이 결합된 질소와 함께 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_{0-3}$아릴로 치환된, 질소, 황, 산소, 또는, 질소 중에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 고리를 형성한다.

ii) 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적 허용 무기염 또는 유기염, 에스테르, 또는 기타 프로드러그:



상기 식 중,

R1은 H_2 C_{1-2} 알킬, XH, XCH_3, C_{1-2} 알킬-XH, C_{1-2} 알킬-XCH_3, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$, 및 $C(O)$-C_{1-2} 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고,

이때 R1이 H인 경우, R2는 $CONH_2$가 아니고, 또는 R1이 C_{1-2} 알킬인 경우, R2는 $CONH_2$이 아니며; 바람직한 치환기는 H 또는 CH_3이고; X는 O, S, 및 NH로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R2는 $C(O)R^5$, CO_2R^5, $C(O)NHR^5$, $C(O)NHC(=NH)R^5$, $C(O)NHC(=NH)NR^5R^6$, $C(O)NHC(O)R^5$, $C(O)NHC(O)NR^5R^6$, SO_2R^5, $S(O)R^5$, SO_3R^5, 및 $PO_3R^5R^6$로 이루어진 군 중에서 선택되고; R^5 및 R^6는

수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, 및 C_{0-6} 알킬헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 선택되거나, 또는 R^5 및 R^6는 이들이 결합된 질소와 함께 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_{0-3}$아릴로 치환된, 질소, 황, 산소, 또는 질소 중에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 고리를 임의로 형성할 수 있고, 이때 전술한 것 중 임의의 것은 임의의 위치에서 하나 이상의 기 A에 의해 임의 치환될 수 있고;

R3는 H 또는 할로겐이고; 바람직한 치환기는 H이며;

R4는 임의의 위치에서 하나 이상의 기 A에 의해 임의 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이때 R1이 CH_3이고 R2가 CO_2R^5인 경우, R4는 페닐이 아니고, 또는 R1이 H인 경우, R4는 4-피리딜이 아니고;

A는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $C(=NH)R^7$, COR^7, $CONR^7R^8$, $CON(O)R^7R^8$, $CONR^7R^8R^9Y$, CO_2R^7, $C(O)SR^7$, $C(S)R^7$, 시아노, 트리플루오로메틸, NR^7R^8, $N(O)R^7R^8$, $NR^7R^8R^9Y$, NR^7COR^7, $NR^7CONR^7R^8$, $NR^7CON(O)R^7R^8$, $NR^7CONR^7R^8R^9Y$, $NR^7CO_2R^7$, $NR^7C(O)SR^7$, $NR^7SO_2R^7$, $NR^7SO_2NR^7R^8$, 니트로, OR^7, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^7, $S(O)R^7$, $S(O)_2R^7$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $SO_2NR^7R^8$, SO_3R^7, $PO_3R^7R^8$, 및 할로로 이루어진 군 중에서 선택되고,

이때 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $(CH_2)_{0-6}$헤테로아릴, 아릴옥시, 및 헤테로아릴옥시는 임의의 위치에서 하나 이상의 기 D에 의해 임의 치환될 수 있고;

Y는 유기 또는 무기의 음이온이고;

D는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $C(=NH)R^7$, COR^7, $CONR^7R^8$, $CON(O)R^7R^8$, $CONR^7R^8R^9Y$, CO_2R^7, $C(O)SR^7$, $C(S)R^7$, 시아노, 트리플루오로메틸, NR^7R^8, $N(O)R^7R^8$, $NR^7R^8R^9Y$, NR^7COR^7, $NR^7CONR^7R^8$, $NR^7CON(O)R^7R^8$, $NR^7CONR^7R^8R^9Y$, $NR^7CO_2R^7$, $NR^7C(O)SR^7$, $NR^7SO_2R^7$, $NR^7SO_2NR^7R^8$, 니트로, OR^7, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^7, $S(O)R^7$, $S(O)_2R^7$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $SO_2NR^7R^8$, SO_3R^7, $PO_3R^7R^8$, 및 할로로 이루어진 군 중에서 선택되고,

이때 C_{1-10} 알킬, C_{1-10}알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $(CH_2)_{0-6}$헤테로아릴, 아릴옥시, 및 헤테로아릴옥시는 임의의 위치에서 하나 이상의 기 E에 의해 임의 치환될 수 있고;

R^7, R^8, 및 R^9는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, 및 C_{0-6} 알킬헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되거나,

또는 R^7 및 R^8는 이들이 결합된 질소와 함께 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_{0-3}$아릴로 치환된, 질소, 황, 산소, 또는 질소 중에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 고리를 임의로 형성할 수 있고, 이때 전술한 것 중 임의의 것은 임의의 위치에서 하나 이상의 기 E에 의해 임의 치환될 수 있고;

E는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $C(=NH)R^{10}$, COR^{10}, $CONR^{10}R^{11}$, $CON(O)R^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}R^{12}Y$, CO_2R^{10}, $C(O)SR^{10}$, $C(S)R^{10}$, 시아노, 트리플루오로메틸, $NR^{10}R^{11}$, $N(O)R^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}R^{12}Y$, $NR^{10}COR^{10}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CON(O)R^{10}R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}R^{12}Y$, $NR^{10}CO_2R^{10}$, NR^{10} $C(O)SR^{10}$, NR^{10} SO_2R^{10}, $NR^{10}SO_2NR^{10}$ R^{11}, 니트로, OR^{10}, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^{10}, $S(O)R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_3R^{10}, $PO_3R^{10}R^{11}$, 및 할로로 이루어진 군 중에서 선택되고, 이때 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴은 임의의 위치에서

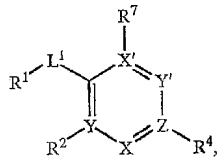
$C(=NH)R^{10}$, COR^{10}, $CONR^{10}R^{11}$, $CON(O)R^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}R^{12}Y$, CO_2R^{10}, $C(O)SR^{10}$, $C(S)R^{10}$, 시아노, 트리플루오로메틸, $NR^{10}R^{11}$, $N(O)R^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}R^{12}Y$, $NR^{10}COR^{10}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CON(O)R^{10}R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}R^{12}Y$, $NR^{10}CO_2R^{10}$, $NR^{10}C(O)SR^{10}$, $NR^{10}SO_2R^{10}$, $NR^{10}SO_2NR^{10}$R11, 니트로, OR^{10}, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^{10}, $S(O)R^{10}$, $S(O)_2R^{10}$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $SO_2NR^{10}R^{11}$, SO_3R^{10}, $PO_3R^{10}R^{11}$, 또는 할로 중 하나 이상에 의해 임의 치환될 수 있고;

R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}은 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, 및 C_{0-6} 알킬헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되거나;

또는 R^{10} 및 R^{11}는 이들이 결합된 질소와 함께 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_{0-3}$아릴로 치환된, 질소, 황, 산소, 또는 질소 중에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 고리를 형성한다.

XI. 하기 i)을 비롯한, 미국 특허 공보 2003199511에서 기재되어 있는 바와 같은 복소환 화합물:

i) 하기 화학식의 화합물 또는 이의 치료적 허용 염:



상기 식 중,

X는 $C(R^8)$ 및 N로 이루어진 군 중에서 선택되고; 이때 R^8는 수소, 알킬, 아미노, 카르복시, 시아노, 할로, 히드록시, 및 아미도로 이루어진 군 중에서 선택되고;

X'는 C 및 N로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Y는 C 및 N로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Y'는 $C(R^9)$ 및 N로 이루어진 군 중에서 선택되고; 이때 R^9는 수소 및 $-L^2-L^3$ $(R^3)(R^6)$로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Z는 C 및 N로 이루어진 군 중에서 선택되고, 이때 X, X', Y, Y' 및 Z 중 0, 1 또는 2개는 N이고;

L^1는 결합, -0-, $-NR^5$, 알케닐, 알키닐, -C(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)^5-$, $-N(R^5)S(O)_2-$, $-C(R^{12})_2-$, $-C(R^{12})_2N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, 및 $-C(O)N(R^5)-$로 이루어진 군 중에서 선택되고; 이때 각 기는 이의 좌측 말단에서 R^1에 결합되고 이의 우측 말단에서 방향족 고리에 결합되고;

L^2는 결합, -O-, $-C(R^{12})_2-$, -S-, $-N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, 및 $-C(O)N(R^5)-$로 이루어진 군 중에서 선택되고;

L^3는 결합, 알킬리덴 및 알킬렌으로 이루어진 군 중에서 선택되고, 이때 알킬리덴 및 알킬렌은 알콕시, 아미노, 시아노, 및 히드록시로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환되고;

R^1는 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^2 및 R^4는 독립적으로 부재하거나 또는 수소, 알케닐, 알킬, 알키닐, 아미노, 아릴, 아릴알키닐, 시아노, 시아노알케닐, 할로, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 히드록시알킬, 및 니트로로 이루어진 군 중에서 선택되거나; 또는

R^2 및 L^1은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로 이루어진 군 중에서 선택되는 고리를 형성하거나; 또는

R^4 및 L^2은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로 이루어진 군 중에서 선택되는 고리를 형성하고;

L^3이 알킬리덴인 조건 하에, R^4 및 L^2은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로 이루어진 군 중에서 선택되는 고리를 형성하고;

R^3은 부재하거나 또는 수소, 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬아미노, 아릴알킬티오, 아릴옥시, 아릴티오, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알콕시, 헤테로아릴옥시, 및 헤테로사이클로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^6은 수소, 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬아미노, 아릴알킬티오, 아릴옥시, 아릴티오, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알콕시, 헤테로아릴옥시, 및 헤테로사이클로 이루어진 군 중에서 선택되고; L^1 및 L^2 가 결합인 경우, R^3 및 R^6 중 적어도 하나는 수소 이외의 것이고;

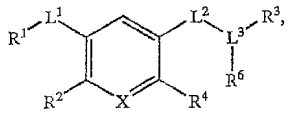
R^5는 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬설포닐, 아릴카르보닐, 아릴설포닐, 및 헤테로아릴설포닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^7는 부재하거나 또는 수소, 알킬, 시아노알케닐, 및 L^2-L^3(R^3)(R^6)로 이루어진 군 중에서 선택되거나; 또는

R^7 및 L^1은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로 이루어진 군 중에서 선택된 고리를 형성하고;

각 R^{12}는 수소, 알케닐, 알킬, 알키닐, 아미노, 아릴, 시아노, 할로, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 및 니트로로 이루어진 군 중에서 선택된다.

ii) 하기 화학식의 화합물 또는 이의 치료적 허용 염:



상기 식 중,

L^1은 결합, -O-, -N(R^5)-, 알케닐, 알키닐, -N(R^5)C(O)-, 및 C(O)N(R^5)-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

L^2는 -O-, -N(R^5)-, -N(R^5)C(O)-, 및 C(O)N(R^5)-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

L^3는 결합, 알킬리덴, 및 알킬렌으로 이루어진 군 중에서 선택되며, 이때 알킬리덴 및 알킬렌은 아미노, 시아노, 및 히드록시로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의 치환되고;

R^1는 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^2 및 R^4는 수소, 알케닐, 알키닐, 아릴알키닐, 아미노, 시아노, 시아노알케닐, 할로, 히드록시알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고; 이때 헤테로아릴은 푸릴, 피라지닐, 티아졸릴 및 티에닐로 이루어진 군 중에서 선택되거나; 또는

R^2 및 L^1는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 디히드로피롤릴, 피라졸릴, 및 페닐로 이루어진 군 중에서 선택된 고리를 형성하거나; 또는

R^4 및 L^2는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 디히드로피롤릴, 페닐, 피리디닐 및 피롤릴로 이루어진 군 중에서 선택된 고리를 형성하고; 이때 고리는 옥소로 임의 치환될 수 있고;

L^3가 알킬리덴인 조건 하에, R^4 및 L^2는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 디히드로피롤릴, 페닐, 피리디닐, 및 피롤릴로 이루어진 군 중에서 선택된 고리를 형성하고; 이때 고리는 옥소로 임의 치환될 수 있고;

R^3는 부재하거나 또는 수소, 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬티오, 아릴옥시, 아릴티오, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알콕시, 헤테로아릴옥시, 및 헤테로사이클로 이루어진 군 중에서 선택되고;

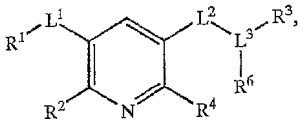
R^6는 수소, 아릴, 아릴알콕시, 아릴알킬티오, 아릴옥시, 아릴티오, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알콕시, 헤테로아릴옥시, 및 헤테로사이클로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고; L^1 및 L^2 이 결합인 경우, R^3 및 R^6 중 적어도 하나는 수소 이외의 것이고;

R^5는 수소, 알킬, 알킬카르보닐, 알킬설포닐, 아릴카르보닐, 아릴설포닐, 및 헤테로아릴설포닐로 이루어진 군 중에서 선택되고;

X는 $C(R^8)$ 및 N로 이루어진 군 중에서 선택되고;

이때 R^8 수소, 아미노, 카르복시, 시아노, 및 할로로 이루어진 군 중에서 선택된다.

iii) 하기 화학식의 화합물 또는 이의 치료적 허용 염:



L^1은 결합, ---O---, ---N(R^5)---, 알케닐, 알키닐, 및 ---N(R^5)C(O)---로 이루어진 군 중에서 선택되고;

L^2은 결합, ---O---, ---N(R^5)---, ---N(R^5)C(O)---, 및 ---C(O)N(R^5)---로 이루어진 군 중에서 선택되고;

L^3은 알킬렌이고, 이때 알킬렌은 아미노 및 히드록시로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되고;

R^1은 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로 이루어진 군 중에서 선택되고;

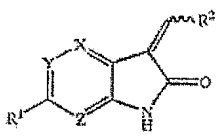
R^2 및 R^4은 수소 및 할로로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고;

R^3 및 R^6는 수소, 아릴, 아릴알콕시, 및 헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되고; L^1 및 L^2이 결합인 경우, R^3 및 R^6 중 적어도 하나는 수소 이외의 것이고;

R^5는 수소 및 알킬로 이루어진 군 중에서 선택된다.

XII. 하기 i)을 비롯한, 미국 특허 공보 US2003162785에서 기재되어 있는 바와 같은 헤테로시클릭 화합물:

i) 하기 화학식의 화합물 또는 이의 치료적 허용 염:



상기 식 중, X는 -N- 및 $-CR^x-$로 이루어진 군 중에서 선택되고;

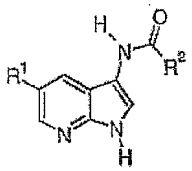
Y는 -N- 및 -CR^y-로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Z는 -N- 및 -CR^z-로 이루어진 군 중에서 선택되며, 이때 Y 및 Z 중 적어도 하나가 -N-이 아닌 경우 R^x, R^y, R^z, 및 R^1 중 하나는 아릴 및 헤테로사이클로 이루어진 군 중에서 선택되고 나머지는 수소이며;

R^2는 헤테로사이클 및 아릴로 이루어진 군 중에서 선택되고, 이때 R^2가 헤테로사이클인 경우, 헤테로사이클은 이미다졸릴 이외의 것이다.

XIII. 하기 i)을 비롯한, 국제 특허 공보 WO03028724에서 기재되어 있는 바와 같은 N-피롤로피리디닐 화합물:

i) 하기 화학식의 화합물:



상기 식 중,

R^1은 아릴 또는 헤테로아릴이고,

이때 아릴 또는 헤테로아릴은 R^1이 3,4-디클로로페닐인 경우를 제외하고, 임의의 위치에서 하나 이상의 기 A에 의해 임의 치환될 수 있고,

A는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $C(=NH)R^3$, COR^3, $CONR^3R^4$, $CON(O)R^3R^4$, CO_2R^3, $C(O)SR^3$, $C(S)R^3$, 시아노, 트리플루오로메틸, NR^3R^4, $N(O)R^3R^4$, NR^3COR^4, $NR^3CONR^4R^5$, $NR^3CON(O)R^4R^5$, $NR^3CO_2R^3$, $NR^3C(O)SR^3$, $NR^3SO_2R^3$, 니트로, OR^3, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^3, $S(O)R^3$, $S(O)_2R^3$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $SO_2NR^3R^4$, SO_3R^3, $PO_3R^3R^4$, 및 할로로 이루어진 군 중에서 선택되고,

이때 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-5} 알킬아릴, C_{0-5} 알킬헤테로시클릴, C_{0-5} 알킬헤테로아릴, $(CH_2)_{0-5}$ 헤테로아릴, 아릴옥시, 및 헤테로아릴옥시는 임의의 위치에서 하나 이상의 기 B에 의해 임의 치환될 수 있고;

B는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-5} 알킬아릴, C_{0-5} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $C(=NH)R^3$, COR^3, $CONR^3R^4$, $CON(O)R^3R^4$, CO_2R^3, $C(O)SR^3$, $C(S)R^3$, 시아노, 트리플루오로메틸, NR^3R^4, $N(O)R^3R^4$, NR^3COR^4, $NR^3CONR^4R^5$, $NR^3CON(O)R^4R^5$, $NR^3CO_2R^3$, $NR^3C(O)SR^3$, $NR^3SO_2R^3$, 니트로, OR^3, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^3, $S(O)R^3$, $S(O)_2R^3$, SCF_3, $S(O)CF_3$, $S(O)_2CF_3$, $SO_2NR^3R^4$, SO_3R^3, $PO_3R^3R^4$, 및 할로로 이루어진 군 중에서 선택되고,

이때 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $(CH_2)_{0-6}$헤테로아릴, 아릴옥시, 및 헤테로아릴옥시는 임의의 위치에서 하나 이상의 기 C에 의해 임의 치환될 수 있고;

R^3, R^4, 및 R^5는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, 및 C_{0-6} 알킬헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되거나;

또는 R^3 및 R^4 는 이들이 결합된 질소와 함께, 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_{0-3}$아릴로 치환된, 질소, 황, 산소, 또는 질소 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 탄소수 3 내지 7의 고리를 형성하고;

C는 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴, $C(=NH)R^6$, COR^6, $CONR^6R^7$, $CON(O)R^6R^7$, CO_2R^6, $C(O)SR^6$, $C(S)R^6$, 시아노, 트리플루오로메틸, NR^6R^7, $N(O)R^6R^7$, NR^6COR^6, $NR^6CONR^7R^8$, $NR^6CON(O)R^7R^8$, $NR^6CO_2R^6$, $NR^6C(O)SR^6$, $NR^6SO_2R^6$, 니트로, OR^6, OCF_3, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^6, $S(O)R^6$, $S(0)_2R^6$, SCF_3, $SOCF_3$, $S(O)_2CF_3$, $SO_2NR^6R^7$, SO_3R^6, $P0_3R^6R^7$, 및 할로로 이루어진 군 중에서 선택되고, 이때 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알카노일, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, C_{0-6} 알킬헤테로아릴은 임의의 위치에서

$C(=NH)R^6$, COR^6, $CONR^6R^7$, $CON(O)R^6R^7$, CO_2R^6, $C(O)SR^6$, $C(S)R^6$, 시아노, 트리플루오로메틸, NR^6R^7, $N(O)R^6R^7$, NR^6COR^6, $NR^6CONR^7R^8$, $NR^6CON(O)R^7R^8$, $NR^6CONR^6R^7R^8Y$, $NR^6CO_2R^6$, $NR^6C(O)SR^6$, $NR^6SO_2R^6$, 니트로, OR^6, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, SR^6, $S(O)R^6$, $S(O)_2R^6$, $SO_2NR^6R^7$, SO_3R^6, $PO_3R^6R^7$, 또는 할로 중 하나 이상에 의해 임의 치환될 수 있고;

R^6, R^7, 및 R^8는 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알카노일, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 시클로알킬, C_{0-6} 알킬아릴, C_{0-6} 알킬헤테로시클릴, 및 C_{0-6} 알킬헤테로아릴로 이루어진 군 중에서 독립적으로 선택되거나;

또는 R^7 및 R^8 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 수소, C_{1-6} 알킬 또는 $(CH_2)_{0-3}$아릴로 치환된, 질소, 황, 산소, 또는 질소 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 탄소수 3 내지 7의 고리를 형성하고;

R^2는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{3-6} 시클로알킬, OR^9, $NR^{10}R^{11}$, 페닐, 피리딜, 피피리다지닐, 피리미디닐, 피라졸리닐, 티아지닐, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 티소티아졸릴 및 티아디아졸릴로 이루어진 군 중에서 선택되고,

이때 알킬 및 알케닐 및 시클로알킬은 임의의 위치에서 하나 이상의 기 D로 임의 치환될 수 있고, 이때 페닐은 1 내지 3개의 기 E로 3-, 4-, 및 5-의 위치에서 임의 치환될 수 있으며,

이때 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라졸리닐, 티아지닐, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 티소티아졸릴 및 티아디아졸릴은 임의의 위치에서 하나 이상의 기 F에 의해 임의 치환될 수 있고,

이때 바람직한 치환기는 n-프로필 또는 피리딜 또는 피라졸리닐이고, 더 바람직한 치환기는 3-피리딜이고,

R^9는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 상기 기 중 임의의 기는 임의로 1 이상의 기 D로 임의의 위치에서 치환되고, 단 R^9는 *tert*-부틸이 아니며;

R^{10}은 수소, 메틸 및 에틸로 구성된 군에서 선택되고; R^{11}은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-8} 알케닐 및 C_{3-6} 시클로알킬로 구성된 군에서 선택되며,

여기서, 상기 기 중 임의의 기는 임의로 1 이상의 기 D로 임의의 위치에서 치환되고;

이들이 부착된 질소와 함께 취해진 R^{10} 및 R^{11}은 3 내지 7개의 탄소 원자를 가지며, 질소, 황, 산소 또는 질소 중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 함유하고, 수소 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 고리를 형성할 수 있으며;

D는 C_{1-6} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{3-6} 시클로알킬, OR^{12}, $OC(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}SO_2R^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)OR^{12}$, $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$, 할로, 시아노, 트리플루오로메틸, SR^{12}, $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, SO_3R^{12}, $SO_2NR^{12}R^{13}$, $C(O)SR^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$ 및 PO_3R^{12}로 구성된 군에서 선택되며;

R^{12}, R^{13}, R^{14}는 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알카노일, C_{2-3} 알케닐, C_{2-3} 알키닐 및 C_{3-5} 시클로알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는 이들이 부착된 질소와 함께 취해진 R^{12} 및 R^{13}은 3 내지 7개의 탄소 원자를 가지며, 질소, 황, 산소 또는 질소 중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 함유하고, 수소 또는 C_{1-3} 알킬로 치환된 고리를 형성할 수 있고;

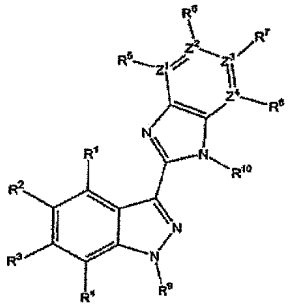
E는 C_{1-4} 알킬, R^{I5} 및 $NR^{15}R^{16}$로 구성된 군에서 선택되며, 단 R^2는 3, 4-디메톡시페닐 또는 3-메톡시페닐이 아니고,

F는 C_{1-6} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{3-6} 시클로알킬, OR^{12}, $OC(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}SO_2R^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)OR^{12}$, $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$, 할로, 시아노, 트리플루오로메틸, SR^{12}, $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, SO_3R^{12}, $SO_2NR^{12}R^{13}$, $C(O)SR^{12}$, $CONR^{12}R^{13}$ 및 PO_3R^{12}로 구성된 군에서 선택되며;

R^{15} 및 R^{16}은 독립적으로 수소, C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알카노일, C_{2-3} 알케닐, C_{2-3} 알키닐 및 C_{3-5} 시클로알킬로 구성된 군에서 선택되거나; 또는 이들이 부착된 질소와 함께 취해진 R^{15} 및 R^{16}은 3 내지 7개의 탄소 원자를 가지며, 질소, 황, 산소 또는 질소 중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 함유하고, 수소 또는 C_{1-3} 알킬로 치환된 고리를 형성할 수 있다.

IX. 하기 화합물을 포함하는, 국제 특허 공개 WO03/004488에 개시된 바의 인다졸일 화합물:

<u>i) 하기 구조를 갖는 화합물, 화합물의 호변이성체, 화합물의 약학적 허용염, 또는 호변이성체의 약학적 허용염:</u>



상기 화학식에서,

Z^1, Z^2, Z^3 및 Z^4는 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되고;

R^1은 -H, -F, -Cl 및 -Br로 구성된 군에서 선택되고; R^2는 -H, -F, -Cl, -Br, -C≡N, $-NO_2$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-헤테로아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-아릴기, 치환 및 비치

환 -N(H)C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기로 구성된 군에서 선택되며;

R^3은 -H, -F, -Cl, -Br, 및 치환 및 비치환 알콕시기로 구성된 군에서 선택되고; R^4는 -H이며; R^5는 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬아미노기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기로 구성된 군에서 선택되거나; 또는 Z^1이 N인 경우 R^5는 부재이고;

R^6은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기를 포함하는 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 및 치환 및 비치환 알콕시알콕시기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴헤테로사이클릴기를 포함하는 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아릴헤테로사이클릴기, 및 치환 및 비치환 시클로알킬헤테로사이클릴기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기를 포함하는 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노기; 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기로 구성된 군에서 선택되거나; 또는 Z^2가 N인 경우 R^6은 부재이고;

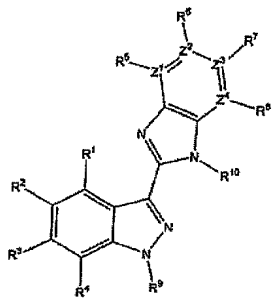
R^7은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기를 포함하는 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 및 치환 및 비치환 알콕시알콕시기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴헤테로사이클릴기를 포함하는 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아릴헤테로사이클릴기, 및 치환 및 비치환 시클로알킬헤테로사이클릴기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기를 포함하는 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노기; 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기로 구성된 군에서 선택되거나; 또는 Z^3이 N인 경우 R^7은 부재이고;

R^8은 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬아미노기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기로 구성된 군에서 선택되거나; 또는 Z^4가 N인 경우 R^8은 부재이고;

R^9는 -H이고;

R^{10}은 -H이고, 또한 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7 또는 R^8 중 1 이상은 -H가 아니다.

ii) 하기 구조를 갖는 화합물, 화합물의 호변이성체, 화합물의 약학적 허용염, 또는 호변이성체의 약학적 허용염:



상기 화학식에서,

Z^1, Z^2, Z^3 및 Z^4는 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되고;

R^1은 -H, -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, -C≡N, -C(=O)-O-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2$-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2$-아릴기, $-N(H)-SO_2-CF_3$기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2$-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되며;

R^2는 -H, -F, -Cl, -Br, -C≡N, $-NO_2$, $-CO_2H$, -OH, 치환 및 비치환 구아니디닐기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-헤테로아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-아릴기, $-N(H)-(SO_2)-CF_3$기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 R^2 및 R^3은 2개의 산소 원자를 포함하는 융합 5-원 고리를 나타내도록 R^2 및 R^3은 화학식 $-OCH_2O$-의 기이고;

R^3은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, -C≡N, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 포화 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 포화 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-아릴기, $-N(H)-(SO_2)-CF_3$기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되고;

R^4는 -H, -F, -Br, -Cl, $-NO_2$, -C≡N, -C(=O)-O-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치

환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-SO_2-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-SO_2-아릴기, -N(H)-SO_2-CF_3기, 치환 및 비치환 -N(H)-SO_2-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되고;

R^5는 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬아미노기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^1이 N인 경우 R^5는 부재이고;

R^6은 -H, -F, -Cl, -Br, -CF_3, -CO_2H, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기를 포함하는 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 및 치환 및 비치환 알콕시알콕시기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴헤테로사이클릴기를 포함하는 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아릴헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬헤테로사이클릴기, 및 치환 및 비치환 시클로알킬헤테로사이클릴기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기를 포함하는 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노기; 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(알킬)(헤테로사이클릴)기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^2가 N인 경우 R^6은 부재이고;

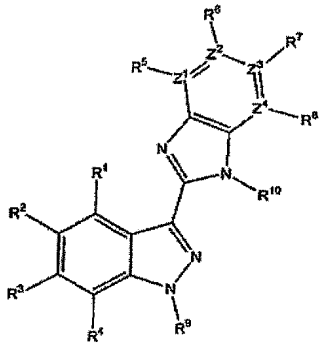
R^7 은 -H, -F, -Cl, -Br, -CF_3, -CO_2H, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기를 포함하는 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 및 치환 및 비치환 알콕시알콕시기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴헤테로사이클릴기를 포함하는 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아릴헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬헤테로사이클릴기, 및 치환 및 비치환 시클로알킬헤테로사이클릴기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기를 포함하는 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노기; 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(알킬)(헤테로사이클릴)기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^3이 N인 경우 R^7은 부재이고;

R^8은 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬아미노기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^4가 N인 경우 R^8은 부재이고;

R^9는 -H이고;

R^{10}은 -H, 및 치환 및 비치환 알킬기 중에서 선택되고, 또한 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 또는 R^8 중 1 이상은 -H가 아니다.

iii) 하기 구조를 갖는 화합물, 화합물의 호변이성체, 화합물의 약학적 허용염, 또는 호변이성체의 약학적 허용염:



상기 화학식에서,

Z^1, Z^2, Z^3 및 Z^4는 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되고;

R^1은 -H, -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, -C≡N, -C(=O)-O-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2$-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2$-아릴기, $-N(H)-SO_2-CF_3$기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2$-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되고;

R^2는 -H, -F, -Cl, -Br, -C≡N, $-NO_2$, $-CO_2H$, -OH, 치환 및 비치환 구아니디닐기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-헤테로아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-아릴기, $-N(H)-(SO_2)-CF_3$기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 R^2 및 R^3은 2개의 산소 원자를 포함하는 융합 5-원 고리를 나타내도록 R^2 및 R^3은 화학식 $-OCH_2O$-의 기이며;

R^3은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, -C≡N, $-NO_2$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-아릴기, $-N(H)-(SO_2)-CF_3$기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되고;

R^4는 -H, -F, -Br, -Cl, $-NO_2$, -C≡N, -C(=O)-O-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2$-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2$-아릴기, $-N(H)-SO_2-CF_3$기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2$-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되며;

R^5는 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬아미노기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^1이 N인 경우 R^5는 부재이고;

R^6은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기를 포함하는 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 및 치환 및 비치환 알콕시알콕시기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴헤테로사이클릴기를 포함하는 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아릴헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬헤테로사이클릴기, 및 치환 및 비치환 시클로알킬헤테로사이클릴기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기를 포함하는 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노기; 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(알킬)(헤테로사이클릴)기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^2가 N인 경우 R^6은 부재이고;

R^7은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기를 포함하는 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 및 치환 및 비치환 알콕시알콕시기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴헤테로사이클릴기를 포함하는 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아릴헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알

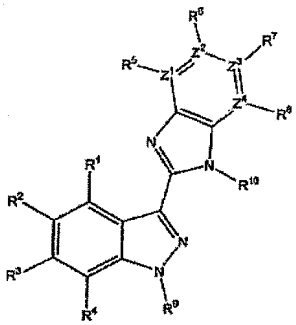
킬헤테로사이클릴기, 및 치환 및 비치환 시클로알킬헤테로사이클릴기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기를 포함하는 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노기; 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(알킬)(헤테로사이클릴)기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^3이 N인 경우 R^7은 부재이고;

R^8은 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬아미노기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^4가 N인 경우 R^8은 부재이고;

R^9는 -H이고;

R^{10}은 -H, 및 치환 및 비치환 알킬로 구성된 군에서 선택되며, 또한 여기서 Z^2 또는 Z^3 중 1 이상은 C이고, R^6 또는 R^7 중 1 이상은 -Br, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 알콕시알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아릴헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 시클로알킬헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(알킬)(헤테로사이클릴)기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로사이클릴기로 구성된 군에서 선택된다.

iv) 하기 구조를 갖는 화합물, 화합물의 호변이성체, 화합물의 약학적 허용염, 또는 호변이성체의 약학적 허용염:



상기 화학식에서,

Z^1, Z^2, Z^3 및 Z^4는 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되고;

R^1은 -H, -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, -C≡N, -C(=O)-O-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2$-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2$-아릴기, $-N(H)-SO_2-CF_3$기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2$-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노

알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되고;

R^2는 -H, -F, -Cl, -Br, -C≡N, $-NO_2$, $-CO_2H$, -OH, 치환 및 비치환 구아니디닐기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-헤테로아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)-$알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)-$아릴기, $-N(H)-(SO_2)-CF_3$기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)-$헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 R^2 및 R^3은 2개의 산소 원자를 포함하는 융합 5-원 고리를 나타내도록 R^2 및 R^3은 화학식 $-OCH_2O-$의 기이며;

R^3은 -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, -C≡N, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 포화 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 포화 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)-$알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)-$아릴기, $-N(H)-(SO_2)-CF_3$기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)-$헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-알킬기, 및 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-아릴 중에서 선택되고;

R^4는 -H, -F, -Br, -Cl, $-NO_2$, -C≡N, -C(=O)-O-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2-$알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2-$아릴기, $-N(H)-SO_2-CF_3$기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2-$헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되며;

R^5는 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬아미노기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^1이 N인 경우 R^5는 부재이고;

R^6은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기를 포함하는 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 및 치환 및 비치환 알콕시알콕시기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴헤테로사이클릴기를 포함하는 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아릴헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬헤테로사이클릴기, 및 치환 및 비치환 시클로알킬헤테로사이클릴기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기를 포함하는 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노기; 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(알킬)(헤테로사이클릴)기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^2가 N인 경우 R^6은 부재이고;

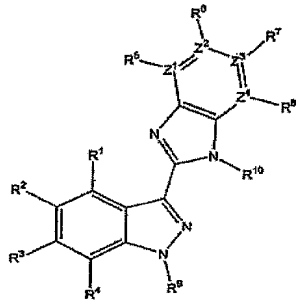
R^7은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기를 포함하는 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 및 치환 및 비치환 알콕시알콕시기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴헤테로사이클릴기를 포함하는 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아릴헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬헤테로사이클릴기, 및 치환 및 비치환 시클로알킬헤테로사이클릴기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기를 포함하는 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노기; 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(알킬)(헤테로사이클릴)기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^3이 N인 경우 R^7은 부재이고;

R^8는 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬아미노기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^4가 N인 경우 R^8은 부재이고;

R^9는 -H이고;

R^{10}은 -H, 및 치환 및 비치환 알킬기로 구성된 군에서 선택된다.

v) 하기 구조를 갖는 화합물, 화합물의 호변이성체, 화합물의 약학적 허용염, 또는 호변이성체의 약학적 허용염:



상기 화학식에서,

Z^1, Z^2, Z^3 및 Z^4는 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되고;

R^1은 -H, -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, -C≡N, -C(=O)-O-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2$-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2$-아릴기, $-N(H)-SO_2-CF_3$기, 치환 및 비치환 $-N(H)-SO_2$-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 - C(=O)-N(H)-알킬기, 치

환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되며;

R^2는 -F, -Cl, -Br, -C≡N, $-NO_2$, $-CO_2H$, -OH, 치환 및 비치환 구아니디닐기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-헤테로아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-아릴기, -N(H)-(SO_2)-CF_3기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기 중에서 선택되거나; 또는 R^2 및 R^3은 2개의 산소 원자를 포함하는 융합 5-원 고리를 나타내도록 R^2 및 R^3은 화학식 $-OCH_2O-$의 기이며;

R^3은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, -C≡N, $-NO_2$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-아릴기, -N(H)-(SO_2)-CF_3기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되며;

R^4는 -H, -F, -Br, -Cl, $-NO_2$, -C≡N, -C(=O)-O-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-아릴기, -N(H)-(SO_2)-CF_3기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되고;

R^5는 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬아미노기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^1이 N인 경우 R^5는 부재이고;

R^6은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기를 포함하는 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 및 치환 및 비치환 알콕시알콕시기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴헤테로사이클릴기를 포함하는 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아릴헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬헤테로사이클릴기, 및 치환 및 비치환 시클로알킬헤테로사이클릴기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기를 포함하는 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노기; 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(알킬)(헤테로사이클릴)기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^2가 N인 경우 R^6은 부재이고;

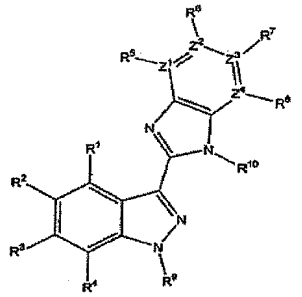
R^7은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기를 포함하는 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 및 치환 및 비치환 알콕시알콕시기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴헤테로사이클릴기를 포함하는 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아릴헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬헤테로사이클릴기, 및 치환 및 비치환 시클로알킬헤테로사이클릴기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기를 포함하는 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노기; 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(알킬)(헤테로사이클릴)기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^3이 N인 경우 R^7은 부재이고;

R^8은 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬아미노기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^4가 N인 경우 R^8은 부재이고;

R^9는 -H이고;

R^{10}은 -H, 및 치환 및 비치환 알킬기로 구성된 군에서 선택된다.

vi) 하기 구조를 갖는 화합물, 화합물의 호변이성체, 화합물의 약학적 허용염, 또는 호변이성체의 약학적 허용염:



상기 화학식에서,

Z^1, Z^2, Z^3 및 Z^4 는 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되고;

R^1은 -H, -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, -C≡N, -C(=O)-O-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-아릴기, $-N(H)-(SO_2)-CF_3$기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되고;

R^2는 -H, -F, -Cl, -Br, -C≡N, $-NO_2$, $-CO_2H$, -OH, 치환 및 비치환 구아니디닐기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-헤테로아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-아릴기, $-N(H)-(SO_2)-CF_3$기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-헤테로사이클릴기, 치환및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 R^2 및 R^3은 2개의 산소 원자를 포함하는 융합 5-원 고리를 나타내도록 R^2 및 R^3은 화학식 $-OCH_2O$-의 기이며;

R^3은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, -C≡N, $-NO_2$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-아릴기, $-N(H)-(SO_2)-CF_3$기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알

킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되고;

R^4는 -H, -F, -Br, -Cl, $-NO_2$, -C≡N, -C(=O)-O-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-알킬기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-아릴기, $-N(H)-(SO_2)-CF_3$기, 치환 및 비치환 $-N(H)-(SO_2)$-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되고;

R^5는 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬아미노기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^1이 N인 경우 R^5는 부재이고;

R^6은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기를 포함하는 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 및 치환 및 비치환 알콕시알콕시기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴헤테로사이클릴기를 포함하는 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아릴헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬헤테로사이클릴기, 및 치환 및 비치환 시클로알킬헤테로사이클릴기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기를 포함하는 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노기; 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(알킬)(헤테로사이클릴)기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^2가 N인 경우 R^6은 부재이고;

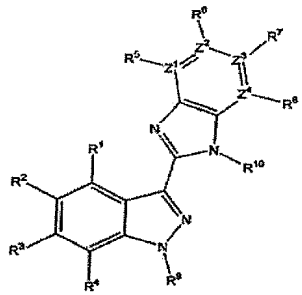
R^7은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기를 포함하는 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 및 치환 및 비치환 알콕시알콕시기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴헤테로사이클릴기를 포함하는 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아릴헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬헤테로사이클릴기, 및 치환 및 비치환 시클로알킬헤테로사이클릴기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기를 포함하는 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노기; 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(알킬)(헤테로사이클릴)기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^3이 N인 경우 R^7은 부재이고;

R^8은 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬아미노기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^4가 N인 경우 R^8은 부재이고;

R^9는 -H이고;

R^{10}은 -H, 및 치환 및 비치환 알킬기로 구성된 군에서 선택되며, 또한 여기서 Z^2 또는 Z^3 중 1 이상은 C이고, R^6 또는 R^7 중 1 이상은 치환 및 비치환 피페리디닐 치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴 치환 피페리디닐기, 치환 및 비치환 히드록시메틸 치환 피페리디닐기, 디메틸아미노알킬 치환 피롤리디닐기, 치환 및 비치환 3-알킬 치환 피페라지닐기, 치환 및 비치환 3,5-디알킬 치환 피페라지닐기, 치환 및 비치환 N-히드록시알킬 치환 피페라지닐기, 치환 및 비치환 1,4-디아자시클로헵틸기, 치환 및 비치환 1-아자-4-옥사시클로헵탄기, 치환 및 비치환 N-에틸피페라지닐기, 치환 및 비치환 N-이소프로필피페라지닐기, 치환 및 비치환 N-sec-부틸피페라지닐기, 치환 및 비치환 N-2-피리딜 치환 피페라지닐기, 치환 및 비치환 N-3-피리딜 치환 피페라지닐기, 치환 및 비치환 N-4-피리딜 치환 피페라지닐기, 치환 및 비치환 -N(H)-CH_2-피리딜기, 치환 및 비치환 이미다졸일기, 치환 및 비치환 3-알킬 치환 모르폴리닐기, 치환 및 비치환 3,5-디알킬 치환 모르폴리닐기, 디알킬아미노 치환 피롤리디닐기, 디알킬아미노 및 알킬기 모두로 치환된 피롤리디닐기, 치환 및 비치환 4-히드록시 치환 피페리디닐기, 치환 및 비치환 4-아릴 치환 피페리디닐기, 치환 및 비치환 4-히드록시-4-페닐 치환 피페리디닐기, 치환 및 비치환 시클로헥실피페라지닐기, 치환 및 비치환 시클로펜틸피페라지닐기, 치환 및 비치환 N-알킬 치환 디아자비시클로알칸기, 치환 및 비치환 -N(CH_3)(N-알킬(4-피페리디닐))기, 피페라지닐기의 N 원자 중 하나에 결합된 -C(=O)-알킬기로 추가로 치환된 치환 및 비치환 피페라지닐기, 치환 및 비치환 -N(H)$CH_2CH_2CH_2$-이미다졸일기, 치환 및 비치환 -N(H)$CH_2CH_2CH_2$-피롤리디닐기, 치환 및 비치환 -N(H)$CH_2CH_2CH_2$-모르폴리닐기, 치환 및 비치환 -N(H)$CH_2CH_2CH_2$-피페라지닐기, 치환 및 비치환 -N(H)$CH_2CH_2CH_2$-피페리디닐기, 치환 및 비치환 -N(H)$CH_2CH_2CH_2$-피리딜기, 치환 및 비치환 -N(H)CH_2CH_2-이미다졸일기, 치환 및 비치환 -N(H)CH_2CH_2-피롤리디닐기, 치환 및 비치환 -N(H)CH_2CH_2-모르폴리닐기, 치환 및 비치환 -N(H)CH_2CH_2-피페라지닐기, 치환 및 비치환 -N(H)CH_2CH_2-피페리디닐기, 치환 및 비치환 -N(H)CH_2CH_2-피리딜기, 치환 및 비치환 시클로부틸피페라지닐기, 치환 및 비치환 -OCH_2-피롤리디닐기, 치환 및 비치환 -OCH_2CH_2-피롤리디닐기, 치환 및 비치환 -O$CH_2CH_2CH_2$-피롤리디닐기, 피페라지닐기의 N 원자 중 하나에 결합된 -CH_2C(=O)-O-알킬기로 추가로 치환된 치환 및 비치환 피페라지닐기, 피페라지닐기의 N 원자 중 하나에 결합된 -C(=O)-O-알킬기로 추가로 치환된 치환 및 비치환 피페라지닐기, 치환 및 비치환 히드록시피롤리디닐기, 치환 및 비치환 히드록시피페리디닐기, 치환 및 비치환 -OCH_2-피리딜기, 치환 및 비치환 피페리디닐아미노기, 피리딜옥시기의 피리딘 고리의 탄소 원자에 결합된 -C(=O)-N(H)(알킬)기를 갖는 치환 및 비치환 피리딜옥시기, 및 피리딜옥시기의 피리딘 고리의 탄소 원자에 결합된 -C(=O)-N(알킬)$_2$기를 갖는 치환 및 비치환 피리딜옥시기로 구성된 군에서 선택된다.

vii) 하기 구조를 갖는 화합물, 화합물의 호변이성체, 화합물의 약학적 허용염, 또는 호변이성체의 약학적 허용염:



상기 화학식에서,

Z^1, Z^2, Z^3 및 Z^4는 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되고;

R^1은 -H, -F, -Cl, -Br, -NO_2, -C≡N, -C(=O)-O-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-아릴기, -N(H)-(SO_2)-CF_3기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환

(알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되고;

R^2는 -H, -F, -Cl, -Br, -C≡N, $-NO_2$, $-CO_2H$, -OH, 치환 및 비치환 구아니디닐기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)O-헤테로아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-아릴기, -N(H)-(SO_2)-CF_3기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 R^2 및 R^3은 2개의 산소 원자를 포함하는 융합 5-원 고리를 나타내도록 R^2 및 R^3은 화학식 $-OCH_2O-$의 기이며;

R^3은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, -C≡N, $-NO_2$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 -C(=O)-O-알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-아릴기, -N(H)-(SO_2)-CF_3기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되고;

R^4는 -H, -F, -Br, -Cl, $-NO_2$, -C≡N, -C(=O)-O-알킬기, -OH, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴알콕시알킬기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-알킬기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-아릴기, -N(H)-(SO_2)-CF_3기, 치환 및 비치환 -N(H)-(SO_2)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 헤테로사

이클릴기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)-N(H)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 (알킬)(알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(아릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴알킬)아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(알킬)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노알킬기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-아릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-아릴기, 및 치환 및 비치환 -알킬-N(H)-C(=O)-알킬-헤테로사이클릴기 중에서 선택되고;

R^5는 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬아미노기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^1이 N인 경우 R^5는 부재이고;

R^6은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기를 포함하는 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 및 치환 및 비치환 알콕시알콕시기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴헤테로사이클릴기를 포함하는 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아릴헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬헤테로사이클릴기, 및 치환 및 비치환 시클로알킬헤테로사이클릴기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기를 포함하는 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노기; 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(알킬)(헤테로사이클릴)기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^2가 N인 경우 R^6은 부재이고;

R^7은 -H, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, $-CO_2H$, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알콕시기를 포함하는 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아릴알콕시기, 및 치환 및 비치환 알콕시알콕시기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴헤테로사이클릴기를 포함하는 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 아릴헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 알킬헤테로사이클릴기, 및 치환 및 비치환 시클로알킬헤테로사이클릴기; 치환 및 비치환 헤테로사이클릴옥시기, 치환 및 비치환 아릴옥시기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기를 포함하는 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 (알킬)(헤테로사이클릴)아미노기, 치환 및 비치환 헤테로사이클릴알킬아미노기, 치환 및 비치환 아릴알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴아미노기; 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-알킬기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-아릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(H)-헤테로사이클릴기, 치환 및 비치환 -C(=O)N(알킬)(헤테로사이클릴)기, 및 치환 및 비치환 -C(=O)-헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^3이 N인 경우 R^7은 부재이고;

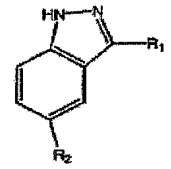
R^8은 -H, -F, -Cl, 치환 및 비치환 알킬기, 치환 및 비치환 알콕시기, 치환 및 비치환 아미노기, 치환 및 비치환 알킬아미노기, 치환 및 비치환 디알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 헤테로사이클릴기 중에서 선택되거나; 또는 Z^3이 N인 경우, R^8은 부재이고

R^9는 -H이고;

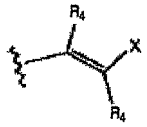
R^{10}은 -H, 및 치환 및 비치환 알킬기로 구성된 군에서 선택되며, 또한 여기서 다음 조건 중 1 이상을 만족시킨다: (i) R^1은 비치환 $-NH_2$기, 및 치환 및 비치환 피롤리디닐알킬아미노기로 구성된 군에서 선택되거나; (ii) R^2는 치환 및 비치환 티아졸일알킬아미노기, 치환 및 비치환 피롤리디닐알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 아미노알킬아미노기로 구성된 군에서 선택되거나; 또는 (iii) R^3은 치환 및 비치환 티아졸일알킬아미노기, 치환 및 비치환 벤즈이미다졸알킬아미노기, 치환 및 비치환 이미다졸알킬아미노기, 치환 및 비치환 푸라닐알킬아미노기, 및 치환 및 비치환 아릴알킬아미노기로 구성된 군에서 선택된다.

XV. 하기 화합물을 포함하는, 국제 특허 공개 WO01/053268에 기재된 바의 인다졸 화합물:

i) 하기 화학식의 화합물; 또는 화합물의 약학적 허용염; 또는 화합물의 프로드러그 또는 약학적 활성 대사물질, 또는 화합물의 프로드러그 또는 대사물질의 약학적 허용염:

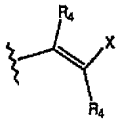


상기 화학식에서, R_1은 수소 또는 치환 또는 비치환 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클 또는 헤테로사이클기이거나, 또는



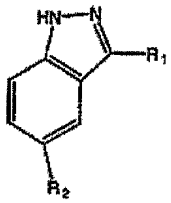
(상기 화학식에서, R_4는 H 또는 저급 알킬이고, X는 치환 또는 비치환 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클 또는 헤테로사이클기임)이고;

R_2는 치환 또는 비치환 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클 또는 헤테로사이클기이거나, 또는

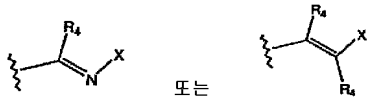


(상기 화학식에서, R_4는 H 또는 저급 알킬이고, X는 치환 또는 비치환 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클 또는 헤테로사이클기임)이다.

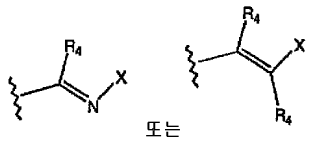
ii) 하기 화학식의 화합물; 또는 화합물의 약학적 허용염; 또는 화합물의 프로드러그 또는 약학적 활성 대사물질, 또는 화합물의 프로드러그 또는 대사물질의 약학적 허용염:



상기 화학식에서, R'_1은 치환 또는 비치환 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클 또는 헤테로사이클기이거나, 또는



(상기 화학식에서, 각각의 R_4는 개별적으로 H 또는 저급 알킬이고, X는 치환 또는 비치환 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클 또는 헤테로사이클기이고; R'_2는 치환 또는 비치환 아미노, 니트로, 알케닐, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클임)

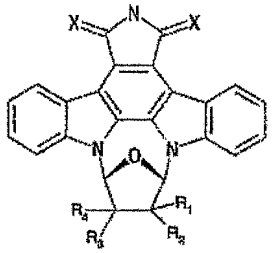


헤테로사이클 기

(상기 화학식에서, R_4기는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이고, X는 치환 또는 비치환 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클 또는 헤테로사이클기 중에서 선택됨)이다.

XVI. 하기 화합물을 포함하는 국제 특허 공개 WO00/016781에 개시된 바의 Chk1 수용체 길항물질:

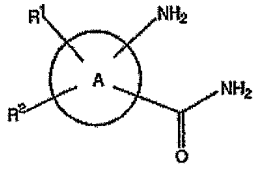
i) 하기 화학식의 화합물:



상기 화학식에서, X는 N, S 또는 OH를 나타내고, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, OH, SH 또는 H를 나타낸다.

XVII. 하기 화합물을 포함하는 국제 특허 공개 WO03/037886에 개시된 바의 헤테로방향족 카르복스아미드 화합물:

i) 하기 화학식의 화합물 및 이의 이성체, 호변이성체, 담체, 프로드러그, 약학적 허용염:



상기 화학식에서, A는 산소, 질소, 또는 황 중에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로 원자를 함유하는 5-원 헤테로방향족 고리이고;

R^1은 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, $-N(R^3)_2$, $-CON(R^3)_2$, $-COOR^3$, $-NR^3COR^3$, $S(O)mR^3$, $-SO_2N(R^3)_2$, $-NR^3SO_2R^3$, 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알카노일, 치환 또는 비치환 아릴, 및 산소, 질소 또는 황 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 치환 또는 비치환 5- 내지 7-원 헤테로방향족 고리로 구성된 군에서 선택되며, 여기서, 상기 치환체(들)은 할로겐, 시아노, 니트로, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-COOR^4$, $-NR^4COR^4$, $S(O)mR^4$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-NR^4SO_2R^4$, 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알카노일, 아미노알킬 및 아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

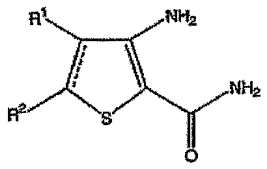
R^2는 치환 또는 비치환 아릴, 및 산소, 질소 또는 황 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 7-원 치환 또는 비치환 헤테로방향족 고리로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 상기 치환체(들)은 할로겐, 시아노, 니트로, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-COOR^4$, $-NR^4COR^4$, $S(O)_mR^4$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-NR^4SO_2R^4$, 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알카노일, 아미노알킬 및 아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

R^1 및 R^2는 임의로 취해져서, 할로겐, 시아노, 니트로, $-N(R^3)_2$, $-CON(R^3)_2$, $-COOR^3$, $-NR^3COR^3$, $S(O)_mR^3$, $-SO_2N(R^3)_2$, $-NR^3SO_2R^3$, 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알카노일, 치환 또는 비치환 아릴, 및 산소, 질소 또는 황 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 치환 또는 비치환 5- 내지 7-원 헤테로방향족 고리로 구성된 군에서 선택되는 1 이상의 치환체로 임의로 치환된 5- 또는 6-원 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 치환체(들)은 할로겐, 시아노, 니트로, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-COOR^4$, $-NR^4COR^4$, $S(O)_mR^4$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-NR^4SO_2R^4$, 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알카노일, 아미노알킬 및 아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며;

R^3은 수소 또는 알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R^4는 수소 또는 알킬로 구성된 군에서 선택되며; m은 0, 1 또는 2의 정수이다.

ii) 하기 화학식의 화합물 및 이의 이성체, 호변이성체, 담체, 프로드러그, 약학적 허용염:



상기 화학식에서,

R^1은 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, $-N(R^3)_2$, $-CON(R^3)_2$, $-COOR^3$, $-NR^3COR^3$, $S(O)_mR^3$, $-SO_2N(R^3)_2$, $-NR^3SO_2R^3$, 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알카노일, 치환 또는 비치환 아릴, 및 산소, 질소 또는 황 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 치환 또는 비치환 5- 내지 7-원 헤테로방향족 고리로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 상기 치환체(들)은 할로겐, 시아노, 니트로, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-COOR^4$, $-NR^4COR^4$, $S(O)_mR^4$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-NR^4SO_2R^4$, 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알카노일, 아미노알킬 및 아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며;

R^2는 치환 또는 비치환 아릴, 및 산소, 질소 또는 황 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 치환 또는 비치환 5- 내지 7-원 헤테로방향족 고리로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 상기 치환체(들)은 할로겐, 시아노, 니트로, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-COOR^4$, $-NR^4COR^4$, $S(O)_mR^4$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-NR^4SO_2R^4$, 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알카노일, 아미노알킬 및 아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

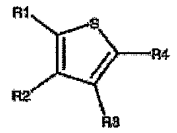
R^1 및 R^2는 임의로 취해져서, 할로겐, 시아노, 니트로, $-N(R^3)_2$, $-CON(R^3)_2$, $-COOR^3$, $-NR^3COR^3$, $S(O)_mR^3$, $-SO_2N(R^3)_2$, $-NR^3SO_2R^3$, 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알카노일, 치환 또는 비치환 아릴, 및 산소, 질소 또는 황 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 치환 또는 비치환 5- 내지 7-원 헤테로방향족 고리로 구성된 군에서 선택되는 1 이상의 치환체로 임의로 치환된 5- 또는 6-원 포화 또는 불포화 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 치환체(들)은 할로겐, 시아노, 니트로, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-COOR^4$, $-NR^4COR^4$, $S(O)_mR^4$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-NR^4SO_2R^4$, 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알카노일, 아미노알킬 및 아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며;

R^3은 수소 또는 알킬로 구성된 군에서 선택되며;

R^4는 수소 또는 알킬로 구성된 군에서 선택되고; m은 0, 1 또는 2의 정수이다.

XVIII. 하기 화합물을 포함하는 국제 특허 공개 WO03/029242에 개시된 바의 아미노티오펜 화합물:

i) 하기 화학식의 화합물 및 이의 약학적 허용염, 수화물 및 용매화물:



상기 화학식에서,

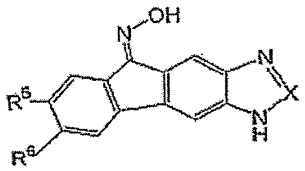
R_1은 $CONH_2$ 또는 SO_2NH_2이고; R_2는 NR_5R_6이며:

R_3은 H 또는 할로겐이고; R_4는 아릴 또는 헤테로아릴이며; R_5는 H 또는 알킬이고; 단 R_1이 $CONH_2$인 경우, R_6 은 H, CO-알킬, SO_2-알킬, $CONH_2$, CONH-알킬, CONH-아릴, CONH-헤테로아릴, $CSNH_2$, CSNH-알킬, CSNH-아릴, CSNH-헤테로아릴, SO_2NH_2, SO_2NH-알킬, SO_2NH-아릴 및 SO_2NH-헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고;

R_1이 SO_2NH_2인 경우, R_6은 CONH이며; R_1이 CONH인 경우, R_2는 $NHCONH_2$가 아니다.

XIX. 하기 i)~ii)를 포함하는, 국제 특허 공보 WO 02/16326에 기재된 바와 같은 헤테로시클릭-히드록시이미노-플루오렌 화합물

i) 하기 화학식의 화합물, 또는 상기 화합물의 약학적 허용 프로드러그, 상기 화합물의 약학적 활성 대사산물, 또는 상기 화합물 또는 대사산물의 약학적 허용 염:

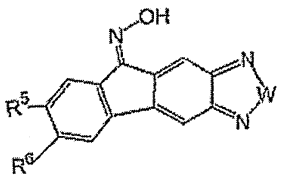


상기 식에서,

R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 치환되거나 비치환된 C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 티오알킬, 설포닐 또는 설폭실이고; X는 C-Y 또는 N이며,

상기 Y는 수소, 할로, NH_2, NO_2, 또는 치환되거나 비치환된 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 알콕시, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 티오알킬, 아실, 설포닐, 설폭시드 또는 티오아릴이다.

ii) 하기 화학식의 화합물, 또는 상기 화합물의 약학적 허용 프로드러그, 상기 화합물의 약학적 활성 대사산물, 또는 상기 화합물 또는 대사산물의 약학적 허용 염:



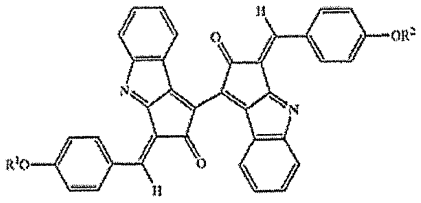
상기 식에서,

R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 치환되거나 비치환된 C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 티오알킬, 설포닐 또는 설폭실이고;

W는 O 또는 S이다.

XX. 하기 i)을 포함하는, 미국 특허 제6,495,586호에 기재된 바와 같은 사이토네만(scytoneman) 골격 함유 화합물

i) 하기 화학식의 화합물:

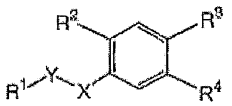


상기 식에서,

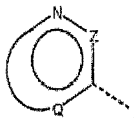
R^1 및 R^2는 독립적으로 H, 탄소 원자가 최대 5개인 알킬기, 또는 $-CO-(CH_2)_n-CH_3$[식 중, n = 0～16]이다.

XXI. 하기 i)～iii)을 포함하는, 국제 특허 공보 WO 01/53274에 기재된 바와 같은 헤테로아릴벤즈아미드 화합물

i) 하기 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 프로드러그, 약학적 활성 대사산물, 또는 약학적 허용 염:



상기 식에서,

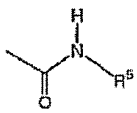
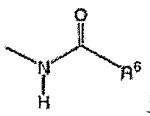
R^1은 화학식 로 표시되는 부분이며,

이 때, 상기 Z는 CH 및 NH로 이루어지는 군으로부터 선택되고, Q는 R^1이 헤테로아릴 고리 시스템에서 두 개 이상의 탄소 원자를 가지는 치환되거나 비치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴인 것인 부분이고;

X는 CH_2, O, S 및 NH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Y는 CH_2, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되나, 단, X 및 Y 중 적어도 하나는 CH_2이거나, 이들 사이의 결합과 함께 X 및 Y는 시클로프로필을 형성하며;

R^2 및 R^3는 독립적으로 수소, 메틸, 할로겐, 트리플루오로메틸 및 시아노로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^4는  및  로 이루어지는 군으로부터 선택되며,

이 때, 식 중 R^5는 치환 및 비치환된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, O-R^7, NR^8R^9, C_1-C_8 알킬 및 모노시클릭 헤테로시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

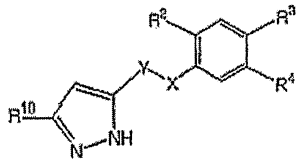
R^6는 치환 및 비치환된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 알케닐, O-R^7, C(O)R^7, NR^8R^9, C_2-C_8 알킬 및 모노시클릭 헤테로시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며,

이 때, 상기 R^7은 치환 및 비치환된 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

R^8은 수소, 및 치환 및 비치환된 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며,

R^9는 치환 및 비치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

ii) 하기 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 프로드러그, 약학적 활성 대사산물, 또는 약학적 허용 염:

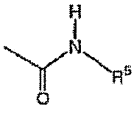
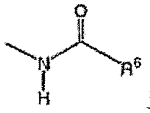


상기 식에서,

X는 CH_2, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Y는 CH_2 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되나, 단, X 및 Y 중 하나 이상은 CH_2이고;

R^2 및 R^3는 독립적으로 수소, 메틸, 불소 및 염소로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

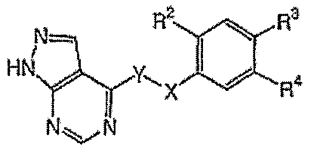
R^4는  및  로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

이 때, 상기 R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 치환 및 비치환된 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

R^{10}은 치환 및 비치환된 알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 HNR^9로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

이 때, 상기 R^9는 치환 및 비치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

iii) 하기 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 프로드러그, 약학적 활성 대사산물, 또는 약학적 허용 염:

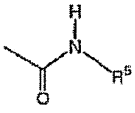
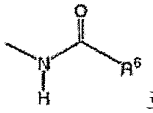


상기 식에서,

X는 CH_2, 0, S 및 NH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Y는 CH_2, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되나, 단, X 및 Y 중 적어도 하나는 CH_2이거나, 또는 이들 사이의 결합과 함께 X 및 Y가 시클로프로필을 형성하고;

R^2 및 R^3는 독립적으로 수소, 메틸, 할로겐, 트리플루오로메틸 및 시아노로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

R^4는  및  로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

이 때, 상기 R^5는 치환 및 비치환된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, O-R^7, NR^8R^9, C_1-C_8 알킬 및 모노시클릭 헤테로시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

R^6는 치환 및 비치환된 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 알케닐, O-R^7, C(O)R^7, NR^8R^9, C_2-C_8 알킬 및 모노시클릭 헤테로시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

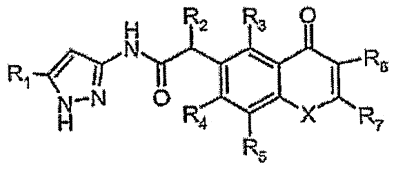
이 때, 상기 R^7은 치환 및 비치환된 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

R^8은 수소, 및 치환 및 비치환된 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며,

R^9은 치환 및 비치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

XXII. 하기 ⅰ)을 포함하는, 국제 특허 공보 W0 02/070515에 기재된 바와 같은 크로만 화합물

ⅰ) 하기 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염:



상기 식에서,

R_1은 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬에 의해, 또는 아릴 C_1-C_6 알킬기에 의해 선택적으로 치환된 C_3-C_6 시클로알킬기이고;

R_2는 수소 원자, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_4 알케닐 기이며, 각각은 히드록시, C_1-C_6 알콕시, 아미노 또는 C_1-C_6 알킬아미노에 의해 선택적으로 치환되고;

R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록시, 아미노, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 알킬아미노이고;

R_6 및 R_7은 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 아미노, 아미노카르보닐, 우레이도, 구아니딜, 선택적으로 옥소기에 의해 치환된 피롤리디닐, 선택적으로 히드록시 또는 아미노 기에 의해 치환된 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알콕시, 아릴 또는 아릴카르보닐이고,

할로겐, 히드록시, 아미노, 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시기에 의해 선택적으로 치환되거나, 또는 알킬카르보닐, 알킬아미노, 알킬아미노카르보닐 또는 아릴알킬옥시 중에서 선택된 기이며, 이 때, 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬을 나타내고;

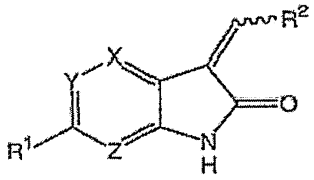
X는 산소 또는 황 원자이거나, 또는 -N(R_8)- 기를 나타내고,

이 때, 상기 R_8은 수소, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_4 알케닐기이고, 각각은 히드록시, 아미노, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 알킬아미노에 의해 선택적으로 치환되나,

단, 상기 화합물은 N-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-2-[2-(4-메톡시페닐)-4-옥소-4H-크로멘-6-일]아세트아미드가 아니다.

XXIII. 하기 ⅰ)을 포함하는, 국제 특허 공보 WO 03/051838에 기재된 바와 같은 옥신돌 화합물

ⅰ) 하기 화학식의 화합물, 또는 이의 치료적 허용 염:



상기 식에서,

X는 -N- 및 -CR^X-로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Y는 -N- 및 -CR^Y-로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Z는 -N- 및 -CR^Z-로 이루어지는 군으로부터 선택되나;

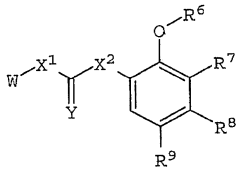
단, 상기 Y 및 Z 중 적어도 하나는 -N-이 아니고;

R^X, R^Y, R^Z 및 R^1 중 하나는 아릴 및 헤테로시클로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 나머지는 수소이며;

R^2은 헤테로시클 및 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되나; 단, 상기 R^2가 헤테로시클일 경우, 헤테로시클은 이미다졸릴이 아니다.

XXIV. 하기 ⅰ)을 포함하는, 미국 가특허 출원 60/583,080에 기재된 바와 같은 디아릴우레아 화합물

ⅰ) 하기 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염, 또는 프로드러그, 또는 용매화물:



상기 식에서,

X^1은 존재하지 않거나, -O-, -S-, $-CH_2-$ 또는 $-N(R^1)-$이고;

X^2는 -0-, -S- 또는 $-N(R^1)-$이고;

Y는 0 또는 S이거나; 또는 =Y는 통상의 탄소 원자에 결합된 2개의 수소 원자를 나타내고;

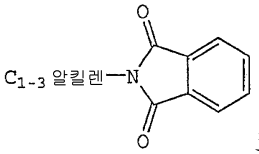
W는 헤테로아릴기 또는 아릴기로 치환된 C_1-C_6 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이 때 상기 아릴기 W는 R^2로 표시되는 1~4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 상기 헤테로아릴기 W는 R^5로 표시되는 1~4개의 치환기로 선택적으로 치환되며, 상기 헤테로시클로알킬기 및 시클로알킬기 W는 1 또는 2개의 C_1-C_6 알킬 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^1은 히드로, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알키닐 및 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^2는 헤테로아릴, 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, OCF_3, NO_2, CN, NC, $N(R^3)_2$, OR^3, CO_2R^3, $C(O)N(R^3)_2$, $C(O)R^3$, $N(R^1)COR^3$, $N(R^1)C(O)OR^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌$C(O)R^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌$C(O)OR^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌OR^3, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌$NHC(O)OR^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌SO_2NR^3, C_{1-6}알킬렌OR^3 및 SR^3로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^3는 히드로, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, SO_2R^4, 할로, 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $N(R^4)_2$ 및 SO_2R^4로 치환된 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌아릴, C_{1-6}알킬렌헤테로아릴, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}헤테로시클로알킬, C_{1-6}알킬렌$S0_2$아릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬렌$N(R^4)_2$, OCF_3, C_{1-6}알킬렌$N(R^4)_3^+$, C_{3-8}헤테로시클로알킬 및 $CH(C_{1-6}$알킬렌$N(R^4)_2)_2$로 이루어지는 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^3 기를 함께 결합시켜 선택적으로 치환된 3~8원 지방족 고리를 형성하고;

R^4는 존재하지 않거나, 히드로, C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{1-6}알킬렌아릴 및 SO_2C_{1-6}알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^4기를 함께 결합시켜 선택적으로 치환된 3~8원 고리를 형성하고;

R^5는 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $N(R^3)_2$, $N(R^1)C(O)R^3$, $N(R^1)CO_2R^3$, OR^3, 할로, N_3, CN, C_{1-6}알킬렌아릴, C_{1-6}알킬렌$N(R^3)_2$, $C(O)R^3$, $C(O)OR^3$, $C(O)N(R^3)_2$, CF_3 및 

로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^6는 히드로, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, SO_2R^4, 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $N(R^4)_2$ 및 $S0_2R^4$로 치환된 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌아릴, C_{1-6}알킬렌헤테로아릴, C_{1-6}알킬렌-C_{3-8}헤테로시클로알킬, C_{1-6}알킬렌SO_2아릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬렌$N(R^4)_2$, OCF_3, C_{1-6}알킬렌$N(R^4)_3^+$, C_{3-8}헤테로시클로알킬 및 $CH(C_{1-6}$알킬렌$N(R^4)_2)_2$로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^7 및 R^8은 독립적으로 히드로, OR^3, C_{1-6}알킬, 할로, $N(R^3)_2$, $C(O)N(R^3)_2$, C_{1-3}알킬렌아릴, CN, NO_2, $C(O)OR^{11}$, $C(O)R^{11}$ 및 SR^{11}로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^9는 $-C\equiv C-R^{10}$ 또는 $-CF_3$이거나, 또는 R^8 및 R^9 기를 이들이 결합되어 있는 탄소와 함께 결합시켜, 경우에 따라 O, NR^4 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택된 1～3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 카르보시클릭 지방족 또는 방향족 고리 시스템을 형성하고;

R^{10}은 히드로, C_{1-6}알킬, 아릴, C_{1-6}알킬렌아릴, 헤테로아릴 및 C_{1-6}알킬렌헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^{11}은 히드로, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 아릴, C_{1-3}알킬렌아릴, C_{3-8}시클로알킬 및 C_{1-3}알킬렌C_{3-8}시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

n은 1 또는 2이다.

1-[5-에티닐-2-(1-메틸-피페리딘-3-일메톡시)-페닐]-3-(5-메틸-피라진-2-일)-우레아;

1-[2-(2-디메틸아미노-에톡시)-5-에티닐-페닐]-3-(5-메틸-피라진-2-일)-우레아;

1-[5-에티닐-2-(피리딘-3-일메톡시)-페닐]-3-(5-메틸-피라진-2-일)-우레아;

1-[3-(1-메틸-피페리딘-3-일메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-일]-3-(5-메틸-피라진-2-일)-우레아;

1-[3-(1-메틸-피페리딘-2-일메톡시)-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-일]-3-(5-메틸-피라진-2-일)-우레아;

(S)-1-(5-메틸-피라진-2-일)-3-[2-(피페리딘-3-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-페닐]-우레아;

(R)-1-(5-메틸-피라진-2-일)-3-[2-(피페리딘-3-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-페닐]-우레아;

1-[2-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(5-메틸-피라진-2-일)-우레아;

1-(5-메틸-피라진-2-일)-3-[2-(피페리딘-3-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-페닐]-우레아;

1-[2-(1-메틸-피페리딘-3-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(5-메틸-피라진-2-일)-우레아;

1-(5-메틸-피라진-2-일)-3-[7-(피리딘-3-일메톡시)-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일]-우레아;

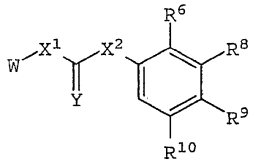
1-[7-(2-디메틸아미노-에톡시)-2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일]-3-(5-메틸-피라진-2-일)-우레아; 및

1-[3-(2-디메틸아미노-에톡시)-5,6,7,8-테트라히드로-나프탈렌-2-일]-3-(5-메틸-피라진-2-일)-우레아

중에서 선택된 화합물.

XXV. 하기 화학식 i)을 포함하는, 미국 가특허 출원 60/585,292에 기재된 바와 같은 디아릴우레아 화합물

i) 하기 화학식의 화합물, 및 이의 약학적 허용 염, 또는 프로드러그, 또는 용매화물:



상기 식에서,

X^1은 존재하지 않거나, -O-, -S-, $-CH_2-$ 또는 $-N(R^1)-$이고;

X^2는 -0-, -S- 또는 $-N(R^1)-$이고;

Y는 O 또는 S이거나; 또는 =Y는 통상의 탄소 원자에 결합된 2개의 수소 원자를 나타내고;

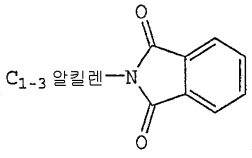
W는 헤테로아릴, 아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로아릴기 또는 아릴기로 치환된 C_{1-6}알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이 때 상기 아릴기 W는 R^2로 표시되는 1~4개의 치환기로 선택적으로 치환되고, 상기 헤테로아릴기 W는 R^5로 표시되는 1~4개의 치환기로 선택적으로 치환되며, 상기 헤테로시클로알킬기 및 시클로알킬기 W는 1개 또는 2개의 C_{1-6}알킬 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^1은 히드로, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알키닐 및 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^2는 헤테로아릴, 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, OCF_3, NO_2, CN, NC, $N(R^3)_2$, OR^3, CO_2R^3, $C(O)N(R^3)_2$, $C(O)R^3$, $N(R^1)COR^3$, $N(R^1)C(O)OR^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌$C(O)R^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌$C(O)OR^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌OR^3, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌$NHC(O)OR^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌SO_2NR^3, C_{1-6}알킬렌OR^3 및 SR^3로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^3는 히드로, 할로, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $C0_2R^4$, $S0_2R^4$, 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $N(R^4)_2$ 및 $S0_2R^4$로 치환된 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌아릴, C_{1-6}알킬렌헤테로아릴, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}헤테로시클로알킬, C_{1-6}알킬렌SO_2아릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬렌$N(R^4)_2$, OCF_3, C_{1-6}알킬렌$N(R^4)_3^+$, C_{3-8}헤테로시클로알킬 및 $CH(C_{1-6}$알킬렌$N(R^4)_2)_2$로 이루어지는 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^3기가 함께 결합하여 선택적으로 치환된 3원~6원 지방족 고리를 형성하고;

R^4는 히드로, C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{1-6}알킬렌아릴 및 $S0_2C_{1-6}$알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^4 기가 함께 결합하여 선택적으로 치환된 3~6원 고리를 형성하고;

R^5는 C_{1-6}알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $N(R^3)_2$, OR^3, 할로, N_3, CN, C_{1-6}알킬렌아릴, C_{1-6}알킬렌$N(R^3)_2$, C(O)R^3, $C(O)OR^3$, $C(O)N(R^3)_2$, $N(R^1)C(O)R^3$, $N(R^1)C(O)OR^3$, CF_3 및 

로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^6는 $-C\equiv C-R^7$ 또는 헤테로아릴이고;

R^7은 히드로, C_{1-6}알킬, 아릴, C_{1-6}알킬렌아릴, 헤테로아릴, C_{1-6}알킬렌헤테로아릴 및 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

R^8, R^9 및 R^{10}은 독립적으로 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알키닐, OCF_3, CF_3, NO_2, CN, NC, $N(R^3)_2$, OR^3, $C0_2R^3$, $C(O)N(R^3)_2$, $C(O)R^3$, $N(R^1)COR^3$, $N(R^1)C(O)OR^3$, $N(R^8)C(O)OR^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-3}$알킬렌$C(O)R^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-3}$알킬렌$C(0)OR^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-3}$알킬렌OR^3, $N(R^1)C(O)C_{1-3}$알킬렌$NHC(O)OR^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-3}$알킬렌SO_2NR^3, C_{1-3}알킬렌OR^3 및 SR^3로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

1-(5-메틸-피라진-2-일)-3-(5-메틸-2-피리딘-3-일에티닐-페닐)-우레아,

1-(5-메틸-피라진-2-일)-3-(5-메틸-2-피리딘-3-일-페닐)-우레아,

1-(5-메틸-피라진-2-일)-3-(5-메틸-2-피리딘-4-일-페닐)-우레아,

1-(5-메틸-피라진-2-일)-3-(2-옥사졸-5-일-페닐)-우레아,

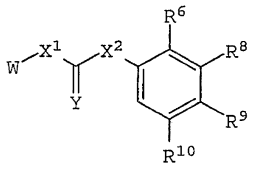
1-(5-메틸-피라진-2-일)-3-(5-메틸-2-티아졸-2-일-페닐)-우레아,

1-[2-(4-디메틸아미노메틸-티아졸-2-일)-5-메틸-페닐]-3-(5-메틸-피라진-2-일)-우레아, 및

이의 혼합물 중에서 선택된 화합물.

XXVI. 하기 화학식 ⅰ)을 포함하는, 미국 가특허 출원 60/602,968에 기재된 바와 같은 디아릴우레아 화합물

ⅰ) 하기 화학식의 화합물, 및 이의 약학적 허용 염, 또는 프로드러그, 또는 용매화물:



상기 식에서,

X^1은 존재하지 않거나, -0-, -S-, $-CH_2-$ 또는 $-N(R^1)-$이고;

X^2는 -0-, -S- 또는 $-N(R^1)-$이고;

Y는 O 또는 S이거나; 또는 =Y는 통상의 탄소 원자에 결합된 2개의 수소 원자를 나타내고;

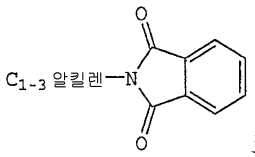
W는 헤테로아릴, 아릴, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로아릴기 또는 아릴기로 치환된 C_{1-6}알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, (a) W 기의 상기 아릴기 또는 헤테로아릴기는 CF_3 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로 치환되고, (b) W 기의 상기 아릴기는 R^2로 표시되는 1～3개의 치환기로 선택적으로 치환되며, (c) W 기의 상기 헤테로아릴기는 R^5로 표시되는 1～3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^1은 히드로, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알키닐 및 아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^2는 헤테로아릴, 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, OCF_3, NO_2, CN, NC, $N(R^3)_2$, OR^3, $C0_2R^3$, $C(O)N(R^3)_2$, $C(O)R^3$, $N(R^1)COR^3$, $N(R^1)C(O)OR^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌$C(O)R^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌$C(O)OR^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌OR^3, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌$NHC(O)OR^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌SO_2NR^3, C_{1-6}알킬렌OR^3 및 SR^3로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^3는 히드로, 할로, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, CO_2R^4, SO_2R^4, 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $N(R^4)_2$, 및 SO_2R^4로 치환된 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌아릴, C_{1-6}알킬렌헤테로아릴, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}헤테로시클로알킬, C_{1-6}알킬렌SO_2아릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬렌$N(R^4)_2$, OCF_3, C_{1-6}알킬렌$N(R^4)_3{}^+$, C_{3-8}헤테로시클로알킬 및 $CH(C_{1-6}$알킬렌$N(R^4)_2)_2$로 이루어지는 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^3 기가 함께 결합하여 선택적으로 치환된 3～6원 지방족 고리를 형성하고;

R^4는 히드로, C_{1-6}알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{1-6}알킬렌아릴 및 SO_2C_{1-6}알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^4 기가 함께 결합하여 선택적으로 치환된 3～6원 고리를 형성하고;

R^5는 C_{1-6}알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, $N(R^3)_2$, OR^3, 할로, N_3, CN, C_{1-6}알킬렌아릴, C_{1-6}알킬렌$N(R^3)_2$, $C(O)R^3$, $C(O)OR^3$, $C(O)N(R^3)_2$, $N(R^1)C(O)R^3$, $N(R^1)C(O)OR^3$, CF3 및 

로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

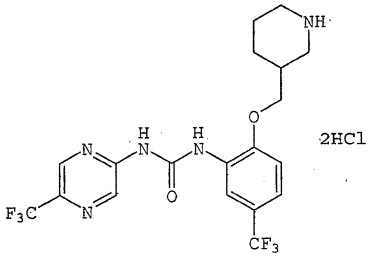
R^6는 OR^{11}, $-C\equiv C-R^7$ 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^7은 히드로, C_{1-6}알킬, 아릴, C_{1-6}알킬렌아릴, 헤테로아릴, C_{1-6}알킬렌헤테로아릴 및 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

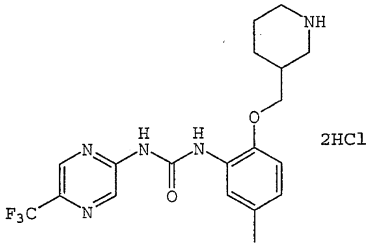
R^8, R^9 및 R^{10}은 독립적으로 히드로, 할로, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, C_{2-6}알키닐, OCF_3, CF_3, $N0_2$, CN, NC, $N(R^3)_2$, OR^3, $C0_2R^3$, $C(O)N(R^3)_2$, $C(O)R^3$, $N(R^1)COR^3$, $N(R^1)C(O)OR^3$, $N(R^8)C(O)OR^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌$C(O)R^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌$C(O)OR^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-3}$알킬렌OR^3, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌$NHC(O)OR^3$, $N(R^1)C(O)C_{1-6}$알킬렌SO_2NR^3, C_{1-6}알킬렌OR^3 및 SR^3로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

R^{11}은 히드로, C_{1-6}알킬, C_{2-6}알케닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, SO_2R^4, 하나 이상의 할로, 히드록시, 아릴, 헤테로아릴, $N(R^4)_2$ 및 SO_2R^4로 치환된 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌아릴, C_{1-6}알킬렌헤테로아릴, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}헤테로시클로알킬, C_{1-6}알킬렌SO_2아릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬렌$N(R^4)_2$, OCF_3, C_{1-6}알킬렌-$N(R^4)_3^+$, C_{3-8}헤테로시클로알킬 및 $CH(C_{1-6}$알킬렌$N(R^4)_2)_2$로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

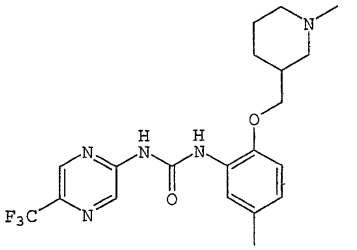
하기 화학식 중에서 선택된 화합물:



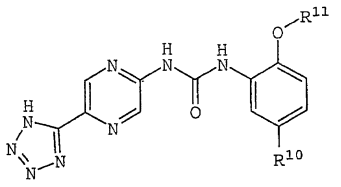
,



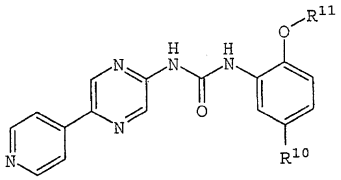
,



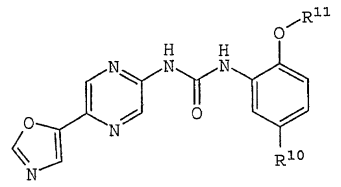
,



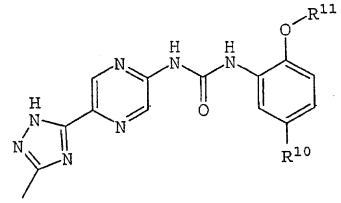
,



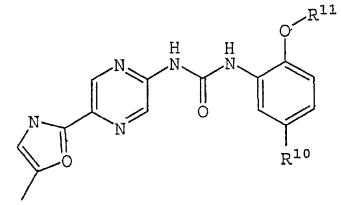
,



,



,



.

본원의 다른 부분에서 언급되는 바와 같이, Chk1에 대한 IC50(하기에서 정의됨)을 정하기 위해 생화학적 (무세포) 테스트 방법으로, 다른 소정의 키나아제에 대한 선택성 또는 특이성과 Chk1에 대한 Chk1 억제제의 선택성 또는 특이성을 비교할 수 있다. 따라서, 선택성 Chk1 억제제는 소정의 다른 키나아제의 억제에 대한 IC50보다 Chk1 억제에 대해 더 낮은 IC50을 가질 수 있다.

특정 구체예에서, Chk1 억제제는 단독 투여할 경우 화학요법제로서 작용하지 않을 것이다. 이와 대조적으로, Chk1 억제제는 세포 성장에 필요한 추가의 단백질 키나아제 또는 효소를 억제하는 이의 능력으로 인해 화학요법제로 작용할 수 있다. 이로 인해 부작용 및/또는 감소된 치료 지수를 유도하는 추가 세포 효과가 야기될 수 있다.

특정 구체예에서, 본 발명에 따라 유용한 Chk1 억제제는 단백질 키나아제 A, 단백질 키나아제 C, cdc2 및 pp60v-src와 같은 단백질 키나아제에 대해 Chk1를 억제할 때 적어도 20배의 선택성을 가지고 있다. 다른 구체예에서, 상기한 Chk1 억제제는 단백질 키나아제 A, 단백질 키나아제 C, cdc2 및 pp60v-src와 같은 단백질 키나아제에 대해 Chk1을 억제할 때 적어도 75배의 선택성을 나타낸다. 또 다른 구체예에서, 상기한 Chk1 억제제는 단백질 키나아제 A, 단백질 키나아제 C, cdc2, pp60v-src 및 단백질 키나아제 B/Akt-1, p38MapK, ERK1, p70S6K, cdc2, cdk2, chk2 및 abl 티로신 키나아제에 대해 적어도 75배의 선택성을 나타내는 것이 바람직하다. "~배 선택성"이란, Chk1에 대한 Chk1 억제제의 IC50으로 나눈 비교 키나아제에 대한 Chk1 억제제의 IC50의 비율을 뜻하는 것이다.

활성제(예, Chk1 활성제 및/또는 Chk1 억제제)는 이의 소정의 목적을 달성하기에 유효한 양으로 사용된다. 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"이란, 치료 중인 피험체의 병태의 발달을 억제하거나, 또는 이 피험체의 병태의 현존하는 증상을 완화시키기에 유효한 양을 뜻한다. "억제하기에 유효량 투여량"이란, 생체 내 또는 생체 외에서 비정상적으로 증식하는 세

포 군의 증식을 억제하거나 또는 방지하기에 유효한 양을 뜻한다. 상기 화합물의 독성 및 치료적 효능은, 예를 들어, LD50(집단의 50%를 치사시키는 투여량) 및 ED50(집단의 50%에서 치료적 효능을 보이는 투여량)을 결정하기 위한, 세포 배양 또는 동물 실험에서의 표준 약학 절차에 따라 결정할 수 있다. 치료 지수란 독성 및 치료 효능 간의 투여량 비율을 말하는데, 이는 ED50에 대한 LD50의 비율로 나타낸다. 높은 치료 지수(즉, 유효 투여량보다 실질적으로 더 높은 독성 투여량)를 나타내는 화합물이 바람직하다.

통상적인 체크포인트 키나아제의 억제는 투여량-반응 분석법을 사용하여 측정하는데, 이 때, 민감성 분석 시스템은 효과가 없거나 최소의 효과가 관찰되는 농도를 비롯하여, 부분적인 효과가 관찰되는 농도를 거쳐, 최대 효과가 관찰되는 포화 농도에 이르는 농도 범위에 대해 소정의 화합물과 접촉시키는 것이다. 이론적으로, 억제제 화합물의 상기 투여량-반응 효과의 분석은 농도 함수로서 억제 정도를 나타내는 S자형 곡선으로 설명될 수 있다. 이 곡선은 또한 이론적으로 분석 시 최소 효소 활성과 최대 효소 활성 간의 차가 50%인 수준으로 체크포인트 효소의 활성을 감소시키기에 충분한 농도 지점을 통과한다. 이 농도는 억제 농도(50%), 즉, IC50 값으로서 정의된다. IC50 값은 본원에 예시된 바와 같이 종래의 생화학적(무세포) 분석 기법 또는 세포계 분석 기법을 사용하여 결정한다.

억제제 효능의 비교는 종종 IC50 비교 값을 참조하여 얻는데, 이 때, IC50 값이 더 크면 테스트 화합물의 효능이 참조 화합물보다 더 낮다는 것을 뜻하고, IC50 값이 더 낮으면 화합물의 효능이 참조 화합물보다 더 크다는 것을 나타낸다. 투여량-반응 분석법을 사용하여 측정할 경우, 약 1,000 nM 미만, 또는 약 250 nM 미만, 또는 약 100 nM 미만, 또는 약 50 nM 미만, 또는 약 20 nM 미만, 또는 약 1 nM 미만의 IC50 값을 나타내는 Chk1 억제제 화합물을 본 발명에 따라 사용할 수 있다.

이러한 투여량-반응 분석으로 얻은 데이터는 인간에 사용하기 위한 투여량 범위를 체계적으로 나타내기 위한 인자로서 사용될 수 있다. 상기 화합물의 투여량은 독성이 거의 없거나, 완전히 없는 ED50을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 이 투여량은 사용되는 투여형 및 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 달라질 수 있다.

정확한 제형, 투여 경로 및 투여량은 환자의 상태에 따라 담당 주치의가 선택한다. 투여량 및 간격은 개인별로 조정하여, 소정의 치료 효과를 유지하는 데 충분한 활성 화합물의 혈장 수준을 얻을 수 있다. 그러나, 일반적으로, 성인 치료에 사용되는 투여량은 하루에 0.001～약 1000 mg/kg 범위, 투여 당 약 0.1～약 500 mg/kg 범위가 통상적이다.

본 발명은 생체 내 또는 생체 외에서 세포군에 적용할 수 있다. "생체 내"란, 동물 또는 인간 범위에서 살아있는 피험체를 뜻하는 것이다. 본원에서, 본 발명은 비정상적으로 복제하는 세포의 증식을 늦추거나 정지시키기 위해 피험체에서 치료적으로 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 비정상적인 세포 증식의 발생 또는 재발, 또는 이와 관련된 증상의 징후를 방지하기 위해 예방 목적으로 사용될 수도 있다. 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 생체 내에서의 다른 용도는 본원에 기재되어 있거나, 또는 당업자들에게 명백할 것이다.

"생체 외"란, 살아있는 피험체의 외부를 뜻하는 것이다. 생체 외 세포군의 예로는 시험관 내 세포 배양물 및 생물학적 샘플(예, 인간 또는 동물 유래의 체액 또는 조직 샘플)을 포함한다. 이러한 샘플은 당업자들에게 잘 알려져 있는 방법으로 얻을 수 있다. 예시적인 생물학적 체액 샘플은 혈액, 뇌척수액, 소변 및 타액을 포함한다. 예시적인 조직 샘플은 종양 및 이의 생검을 포함한다. 본원에서, 본 발명은 치료 및 실험을 비롯한 다양한 목적을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 소정의 징후, 세포 유형, 환자 및 다른 파라미터에 대해 Chk1 활성제 및 Chk1 억제제를 투여하기 위한 최적의 스케줄 및/또는 투여를 결정하기 위해 생체 외에서 사용될 수 있다. 이러한 사용으로 얻은 모든 정보를 실험 목적을 위해 또는 클리닉에서 생체 내 치료용 프로토콜을 설정하는 데 사용할 수 있다. 본 발명에 적합한 다른 생체 외 용도는 후술되거나, 또는 이는 당업자들에게 명백할 것이다.

본 발명에서 유용한 Chk1 활성제는 이의 체세포 주기의 표적 세포 주기(하기에서 정의됨)에서 세포의 비율(%)을 증가시킨다. 배경 지식으로서, 체세포 주기에서의 세포는 비동기적으로 주기를 이루는 것이 통상적이다. 이들은 세포 주기의 다양한 단계에서의 세포를 포함하는 동적인 군이다. 세포 주기 중 임의의 소정의 단계에서의 세포 비율은, 예를 들어, 세포 형태, 환경 및 세포 주기 속도를 비롯한 다양한 인자에 따라 달라진다. Chk1 활성제는 활성제에 대한 표적 세포 주기에서 세포의 비율을 증가시켜, 상기 비율을 바꾼다. 이러한 비율의 변동을 본원에서 표적 세포 주기에서의 "일치성(synchronization)", "정지(arrest)" 또는 "파일 업(piling up)"이라 언급할 수 있다.

상기한 바와 같이, 세포 주기의 "표적 세포 주기"란, Chk1 활성제가 세포의 비율을 증가시킬 수 있는 단계를 의미한다. 상이한 Chk1 활성제는 상이한 표적 세포 주기를 가질 수 있다. 예를 들어, 전리 방사선은 G2 기에서 특정 세포의 비율을 증가시키는 것으로 드러났다. 따라서, 본원에서 G2 기는 적어도 일부 세포 유형에 있어서 전리 방사선에 대한 표적 세포 주기라 언급될 수 있다. 화학요법제인 택솔 및 노코다졸은 각각 M 기에서 세포의 비율을 증가시키는 것으로 드러났다. 따라

서, M 기는 택솔 또는 노코다졸에 대한 표적 세포 주기라 언급될 수 있다. 겜시타빈 및 낮은 수준의 캄토테신은 각각 S 기에서 세포의 비율을 증가시킬 것이다. 따라서, S 기는 이들 화학요법제 각각에 대한 표적 세포 주기라 언급될 수 있을 것이다. 임의의 표적 세포 주기를 가지는 임의의 Chk1 활성제를 본 발명에서 사용할 수도 있다.

상이한 세포 주기 단계에서의 세포의 비율은 다양한 기법 중 어느 하나를 사용하여 당업자에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 형광 DNA-결합 염료인 프로피디움 요오도화물을 사용하여 상이한 세포 주기 단계에서의 세포를 구별할 수 있다. G2 기에서의 세포는 중간량의 DNA를 보이는 G1 및 S 기에서의 세포보다 2배 더 많은 DNA를 가지고 있기 때문에, 상이한 단계에서 세포의 DNA 함량에 기초하여 세포를 확인하는 기법을 사용할 수 있다. 이 방법은 세포주 및 종양 견본 상에서 수행할 수 있다(Cerra et al., Methods in Cell Biology, 33: 1-12, 1990). 또한, S 기의 세포는 뉴클레오티드 유사체인 브로모-데옥시우리딘(BrdU)으로 표지한 뒤, 고정시키고, 형광-태깅된 항체로 상기 BrdU를 염색할 수 있다. 상기한 방법 모두 형광 세포분석 또는 형광 활성 세포 분류법(FACS)을 사용하여, 상기 형광 마커로 염색된 세포의 비율을 정량화한다.

상이한 세포 주기 단계에서 세포를 확인하기 위한 추가의 방법으로는, 세포 주기 단계에 대해 특이적이거나 선택성이 있는 마커에 대한 항체로 세포를 염색하는 것이 포함된다. 히스톤 H3의 포스포릴화 세린 10 잔기에 대한 항체는 유사 분열 세포에 대해 매우 큰 선택성을 보인다. 레티노블라스토마 단백질 Rb의 포스포릴화 세린 795에 대한 항체는 S 기 세포에 대해 선택성을 보인다(Connell-Crowley et al., Mol. Biol. Cell, 8: 287-301, 1997). 이들 항체로 세포를 염색하여, 면역화학 염색 또는 웨스턴 블롯 분석에 의해 상기 세포 주기 단계에서의 세포의 비율을 정량화할 수 있다.

상이한 세포 주기 단계에서의 세포를 확인하기 위한 다른 방법으로는, 방사선 동위 원소로 표지하는 것이 포함된다. 예를 들어, S 기에서 종양 세포를 정지시킬 수 있는 겜시타빈의 능력을 다양한 종양 유형에 대해 평가할 수 있다. Gandhi 등에 의한 문헌 [J. Clin. Ocol., 20: 665-73, 2002]에서는, 급성 골수성 백혈병 환자를 겜시타빈으로 치료한 뒤, 이 환자에서의 S 기 정지를 평가하는 방법을 개시하고 있다. 다양한 지속 시간 동안 10 mg/m^2/분의 일정한 투여량으로 겜시타빈을 환자에게 투여하고, 치료를 시작한 지 24 시간 후에 환자 혈액으로부터 종양 세포를 분리하여, S 기에서 정지된 세포의 수를 측정하였다. 세포는 RPMI-1640/10% 우태 혈청 및 [^{3}H]티미딘 1 μCi로 3중(2 x 10^6)으로 플레이팅할 수 있다. 그 뒤, 세포는 30분간 배양시킨 뒤, 티미딘 혼입량을 측정할 수 있다. Chk1 활성제로 처리한 뒤의 방사선 동위원소 흡수량의 감소는 세포가 S 기에서 정지하는지를 나타내고, S 기 정지의 지속 시간을 나타낸다.

하기 표 2에 나타나 있는 바와 같이 적은 투여량으로도 S-기에서 Chk1을 활성화시키는 잘 알려져 있는 화학요법제인 캄토테신의 영향을 예시하고자 전술한 기법 중 하나를 사용하였다.

[표 2]

HT29 세포	G1(%)	S(%)	G2/M*(%)
Chk1 활성제의 부재 시(비동기성)	34.2	45.7	14.5
낮은 수준의 캄토테신 치료 후	6.75	80.86	7
* G2 + M 기에서의 총 합계			

동일한 인간암종 세포주(HT29)를 각각 포함하고 있는 2개의 세포 샘플을 제조하였다. DNA 함량을 모니터링하기 위해 프로피디움 요오도화물(PI)을 사용하여, 낮은 수준의 캄토테신과 접촉하기 전후에 세포 주기 중 G1, S 및 G2/M 기에서의 세포 비율을 측정하였다. (PI 염색은 전체 DNA 함량을 나타내기 때문에, 이 기법으로 G2 기의 세포와 M 기의 세포를 구별하지는 못한다. 따라서, 표 1의 G2/M 컬럼에 나타낸 데이터는 G2 + M 기에서의 전체 세포군의 비율을 나타내는 것이다). 세포 주기가 비동기적인 각각의 단계에서, 즉 Chk1 활성제의 부재 하에 존재하는 세포의 비율을 정하고자 첫 번째 샘플을 측정하였다. 구체적으로, Chk1 활성제의 부재 하에서는, 샘플 중 세포의 34.2%가 G1 기에 있었고; 세포 중 45.7%가 S 기에 있었으며; 세포 중 14.5%가 G2/M 기에 있었다. 두 번째 샘플은 낮은 수준의 캄토테신과 접촉시켰다(24 시간 동안 20 nM). 낮은 수준에서의 캄토테신의 표적 세포 주기는 S 기이다. 표 1에 나타나 있는 바와 같이, 캄토테신은 S 기에 있는 세포의 비율을 45.7%에서 80% 이상으로 증가시켰으며, 다른 단계에 있는 세포의 비율은 감소시켰다.

본 발명에서는, Chk1 활성제와 세포군을 접촉시키기 전에, 사용된 Chk1 활성제에 대한 표적 세포 주기에서 세포 주기의 정지를 실질적으로 동기화시키기에 충분한 양과 시간 동안 Chk1 활성제를 상기 세포군과 접촉시킨다. 상기 세포군이

Chk1 억제제와 접촉하기 전에 동기화가 최적이 되는 것이 바람직하다. 최적의 동기화를 위해, 유사 분열로 진행되는 비율을 최소화하여, 세포군 중 세포의 최대 비율이 사용된 활성제에 대한 표적 세포 주기에서 "파일 업" 또는 정지되도록 할 수 있다. 그러나, Chk1 억제제와 접촉시키기 전에 세포 주기의 동기화 수준을 더 감소시켜 몇몇 이점을 얻을 것이라는 점을 당업자는 이해할 것이다. 따라서 "실질적인 동기화"는 Chk1 억제제를 사용하지 않는 것보다 더 크거나, 또는 Chk1 활성제 및 억제제를 공투여했을 때보다 더 크거나, 또는 세포를 Chk1 활성제 전에 Chk1 억제제와 접촉시켰을 때보다 더 큰 세포 독성 효과를 야기하는, 세포 주기 정지의 동기화의 임의의 수준(최적 수준을 포함)을 포함하는 것이다. 상기 기준에 상응하거나 이를 초과하는 세포 주기 정지의 수준을 "실질적인 동기화"라 간주하며, 이는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 간주된다.

본 발명에 따른 Chk1 억제제를 이용한 치료로, 사용된 Chk1 활성제의 표적 세포 주기에서 비정상적으로 증식하는 세포의 수가 Chk1 활성제의 부재 하에 상기 단계에서 존재하는 비정상적으로 증식하는 세포의 수와 비교했을 때, 적어도 약 10% 증가할 수 있으며; 경우에 따라서는 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%; 적어도 약 150%; 적어도 약 200%; 적어도 약 250%; 적어도 약 300%; 적어도 약 350%; 적어도 약 400% 증가, 적어도 약 450%, 또는 적어도 약 500% 증가할 수 있다. 그러나 이 범위는 단지 예시적인 것으로서, 세포 유형, 사용된 특정 Chk1 활성제 및 당업자에게 쉽게 인지될 수 있는 다른 인자에 따라 달라진다. 예를 들어, 비정상적으로 증식하는 세포 중 임의의 특정 세포 샘플군에 대한 최대 비율의 증가는 Chk1 활성제와의 접촉 전에 표적 세포 주기에서 존재하는 세포군의 비율을 비롯한 다양한 요인에 의해 제한될 것이라는 점을 당업자는 이해할 것이다.

상기한 바와 같이, 세포군에서 세포 주기 정지의 실질적인 동기화가 이루어지는 경우, 본 발명은 실질적으로 세포 주기 정지를 제거하기에 충분한 시간 동안 충분한 양의 Chk1 억제제와 세포군을 접촉시킬 것을 요한다. "실질적으로 제거(substantially abrogate)"란, 정지된 세포 모두의 완전한 제거가 효능을 위해 필요하지 않을 수 있음을 나타내는 데 사용되는 용어이다. 충분한 수준의 세포 주기 체크포인트의 제거로 세포 주기 체크포인트 메커니즘을 중단시킬 수 있고, 세포 사멸을 유도하거나, 비정상적인 세포 증식을 늦추거나 정지시키기에 충분한 비수선된(unrepaired) DNA 손상이 있는 세포 주기에서 세포가 후속 단계로 통과하도록 할 수 있음을 당업자는 이해할 것이다.

또한 당업자는 세포 주기 동기화 및 제거에 관한 정보를 어떻게 클리닉 또는 실험실에서 실용화시키는지를 이해할 것이다. 예를 들어, 임의의 소정의 세포주에 대해, Chk1 활성제 및 Chk1 억제제, 실질적인 세포 주기 동기화 및 실질적인 제거를 이루기 위한 투여량 및 시간을 각각 생체 외에서 측정할 수 있다. 그 뒤, 다양한 세포 주기 단계에서 세포의 비율을 직접 측정하기 위해, 이 생체 외 측정값을 실질 대리인으로서의 클리닉에 의뢰할 수 있다.

상기 측정값의 측정에서, 상기한 바와 같이 세포군을 Chk1 활성제와 접촉시키는 시간이 바람직하지 않은 세포 증식을 나타내는 세포 유형에 의해 영향을 받을 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 대부분의 세포와 유사하게, 비정상적으로 증식하는 세포의 세포 주기는 보편적인 속도로 진행되지 않는다. 일부 세포 형태는 다른 세포보다 더 빠르게 증식하는데, 즉, 2배 더 빠르게 증식한다. 따라서, 예를 들어, 2배 더 빠르게 증식하는 종양 세포 형태(예, 췌장암 또는 흑색종)의 치료는 세포 주기 정지를 실질적으로 동기화하기 위해 Chk1 활성제를 이용한 더 단기간의 치료를 요할 수 있는 반면, 2배 더 느리게 증식하는 종양(예, 일부 결장 종양, 유방 종양 또는 전립선 종양)의 치료는 세포 주기 정지를 실질적으로 유도하기 위해 더 장기간 동안 Chk1 활성제와 접촉시킬 것을 요하나, 다른 모든 것들은 동일할 것이다.

Chk1 활성제에 의해 세포 주기를 실질적으로 동기화하기에 효과적인 시간은 수 분 내지 최대 96 시간 이상에 이르기까지 다양할 수 있다. 일부 구체예에서, Chk1 활성제는 최대 수 주 이상에 걸쳐 투여하는 것이 바람직할 수 있는데, 이 기간은 담당 주치의 또는 전문가에 의해 결정된다. 따라서, Chk1 활성제는 최대 약 30 분, 최대 약 1 시간, 최대 약 2 시간, 최대 약 3 시간, 최대 약 4 시간, 최대 약 6 시간, 최대 약 12 시간, 최대 약 18 시간, 최대 약 24 시간, 최대 약 48 시간, 최대 약 72 시간 또는 최대 약 96 시간 이상 동안 세포군과 접촉시킬 수 있다. 본원에 나타나 있는 시간 범위는 단지 예시적인 것이며; 상기 나타낸 시간 범위 및 하위 범위 역시 본 발명의 범위 내에 포함된다는 것을 당업자는 이해할 것이다.

Chk1 활성제와 세포군의 접촉은 특정 Chk1 활성제 또는 사용된 활성제에 대해 당업자에게 잘 알려져 있는 방법에 따라 단일 투여로 또는 다중 투여로 수행할 수 있다. 예를 들어, Chk1 활성제는 다음과 같은 빈도로 제공될 수 있다: 4일 간격으로 하루에 1회 투여로 제공되는 4회 투여(q4d x 4); 3일 간격으로 하루에 1회 투여로 제공되는 4회 투여(q3d x 4); 5일 간격으로 하루에 제공되는 1회 투여(qd x 5); 3주 동안 1주에 1회 투여(qwk3); 5일 투여, 2일 휴식에 이어, 다시 5일 투여(5/2/5); 또는 환경에 따라 적절하게 정해지는 임의의 투여 방법. 경우에 따라, 필요하다면, 제1 Chk1 억제제 투여와 접촉시키기 전에, 세포 주기 정지의 실질적인 동기화를 얻기 위해, 마지막 Chk1 활성제 투여 사이에 짧은 시간 간격을 둘 수 있다. Chk1 활성제를 화학요법 또는 방사선 요법으로 치료할 때 유사한 방법을 사용할 수 있다. 추가의 방사선 요법 투여는 당업자들에게 잘 알려져 있다.

유사하게, Chk1 억제제와 세포군의 접촉은 세포 주기 체크포인트를 실질적으로 제거하기에 충분한 시간 및 임의의 투여량으로 수행할 수 있다. 통상적으로, 필요하지 않더라도, 상기한 바와 같은 다양한 인자에 의해, 상기 시간에는 최대 약 72 시간 내지 약 96 시간이 포함된다. 일부 구체예에서, 최대 약 수 주 이상의 기간 동안 Chk1 억제제를 투여하는 것이 바람직하거나 필요할 수 있으며, 이 기간은 담당 주치의 또는 전문가에 의해 결정된다. 따라서, 통상적으로 Chk1 억제제는 최대 약 1 시간, 최대 약 2 시간, 최대 약 3 시간, 최대 약 4 시간, 최대 약 6 시간, 최대 약 12 시간, 최대 약 18 시간, 최대 약 24 시간, 최대 약 48 시간, 또는 최대 약 72 시간 동안 투여할 수 있다. 본원에 나타낸 상기 시간 범위는 단지 예시적인 것이며; 상기 나타낸 범위 및 하위 범위 또한 본 발명의 범위에 포함된다는 것을 당업자는 이해할 것이다.

Chk1 억제제는 다중 투여로 투여할 수 있다. 예를 들어, Chk1 억제제는 다음과 같은 빈도로 제공될 수 있다: 4일 간격으로 하루에 1회 투여로 제공되는 4회 투여(q4d x 4); 3일 간격으로 하루에 1회 투여로 제공되는 4회 투여(q3d x 4); 5일 간격으로 하루에 제공되는 1회 투여(qd x 5); 3주 동안 1주에 1회 투여(qwk3); 5일 투여, 2일 휴식에 이어, 다시 5일 투여(5/2/5); 또는 환경에 따라 적절하게 정해지는 임의의 투여 방법.

암성 및 비암성 세포 증식을 비롯한, 비정상적인 세포 증식과 관련된 임의의 병태의 치료에서 본 발명의 용도가 나타난다. 한 측면에서, 치료는 세포 주기 정지를 활성화시키는 제제에 대해 반응하거나, 또는 세포 주기 체크포인트 단백질의 억제제에 대해 반응하는 임의의 병태에 대한 것일 수 있다.

암은 조직 세포의 성장으로부터 유래된 종양 또는 신생물을 포함하는 것으로서, 이 때 세포의 증식은 조절되지 않으며 진행성이다. 이러한 신생물 중 몇몇은 양성이나, 다른 것들은 "악성"이라 불리는데, 이것이 유기체를 사멸에 이르게 할 수 있다. 악성 신생물은, 공격적인 세포 증식을 나타내는 것 외에도, 악성 신생물이 주변의 조직에 침입하여 전이될 수 있는 양성 성장과 구분된다. 또한, 악성 신생물은 더 큰 분화 소실(더 큰 "탈분화"), 및 조직 서로에 대한 및 주변 조직에 대한 더 큰 유기 조직 소실을 보이는 것을 특징으로 한다. (이 특성을 "퇴화"라 부른다.)

본 발명에 의해 치료할 수 있는 암은 암종 및 육종과 같은 고형 종양을 포함한다. 암종은 주변 조직을 침투하고(즉, 침입하고), 전이를 일으키는 상피 세포로부터 유도된다. 선암은 선상 조직, 또는 인지할 수 있는 선상 구조를 형성하는 조직으로부터 유래되는 암종이다. 육종은 세포가 배자 결합 조직과 유사한 원섬유 또는 등질 성분에 포매되어 있는 종양이다. 본 발명은 또한 백혈병, 림프종 및 대개 종양 덩어리로는 존재하지 않으나 혈관계 또는 림프망상계에 분포되어 있는 기타 암을 비롯하여, 골수계 또는 임파계의 암을 치료할 수 있다.

또한, 점액상 세포 암종, 둥근 세포 암종, Ewing 육종을 비롯한 인간 연부 조직 육종, 림프성 전이를 비롯한 암 전이, 편평상피 세포 암종, 특히 두경부의 편평상피 세포 암종 및 식도 편평상피 세포 암종, 경구 암종, 다발성 골수종을 비롯한 혈액 세포 악성 종양, 급성 림프구성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈병, 만성 림프구 백혈병, 만성 골수구 백혈병 및 모양 세포성 백혈병을 비롯한 백혈병, 유출 림프종(체강계 림프종), 흉선 림프종 폐암(도관 암종 및 소 세포 암종을 비롯한, 유방암, 비소 세포 폐암, ACTH-생성 종양, 부신 피질 암, 비-호지킨성 림프종, 호지킨 림프종, 피부 T 세포 림프종, 소 세포 폐 암종을 포함), 위장암(위암, 결장암, 결장직장암 및 결장직장 종양 형성과 관련된 용종을 포함), 췌장암, 간암, 비뇨기암(1차 표면 방광 종양, 침습성 전이 세포 방광암종 및 근 침윤성 방광암과 같은 방광암을 포함), 전립선암, 여성 생식기의 악성 종양(난소 암종, 원발성 복막 상피 신생물, 자궁 경관 암종, 자궁 내막암, 질암, 외음부암, 자궁암 및 난포 중 고형 종양을 포함), 남성 생식기의 악성 종양(고환암 및 음경암을 포함), 신장암(신장 세포 암종을 포함), 뇌암(내재하는 뇌 종양, 신경아세포종, 신경아교세포종, 신경교종 및 중추신경계 중 전이성 종양 세포 침윤을 포함), 골암(골종 및 골육종을 포함), 피부암(악성 흑색종, 인간 피부 케라티노사이트의 종양, 피부 세포 암종 및 편평상피 세포 암을 포함), 갑상선 암, 망막아종, 복막 유출, 악성 늑막 유출, 중피종, 빌름스 종양, 담낭암, 영양아세포 신생물, 혈관주위세포종 및 카포시 육종을 비롯한 암이 본 발명에서 고려되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

비제한적인 예로서, 본 발명에 따른 방법은 하기의 Chk1 활성제의 용도에 적용할 수 있다(단독으로 또는 다른 활성 제제와 함께):

췌장암(예, 국소적으로 진행되거나(절제가 불가능한 상태 Ⅱ 또는 단계 Ⅲ), 또는 전이성(단계 IV) 췌장 선암)을 비롯한 증식성 질환의 치료용 겜시타빈; 일선 치료용 및 5-FU-함유 치료법으로 이미 치료 받은 환자의 치료용 겜시타빈; 비소 세포 폐암(예, 수술이 불가능거나, 국소적으로 진행되거나(단계 ⅢA 또는 ⅢB) 또는 전이성(단계 IV) 비소 세포 폐암)을 치료하기 위한, 백금 배위 착체(예, 시스플라틴)과 배합된 겜시타빈;

비소 폐 세포 암종, 고형 종양, 악성 중피종, 이행상피, 자궁 경관암, 재발성 자궁 내막암, 복막 암, 늑막 중피종, 담낭암, 유방암 및 결장직장암을 비롯한 증식성 질환의 치료를 위한 페메트렉스드(Pemetrexed);

뇌막 암, 자궁 경관암, 난소암, 상피암, 식도암, 나팔관암, 원발성 복막암, 소 세포 폐 세포암, 전립선암, 신경아세포종, 신경교종, 고형 종양, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 진행된 골수형성이상 증후군 및 횡문근육종을 비롯한 증식성 질환의 치료를 위한 토포테칸(Topotecan);

결장직장암, 다형성 아교모세포종, 고형 종양, 유방암, 음경암, 간암, 전이성 위 암종, 위식도 접합부 선암, 소장 선암, 횡문근육종, 이행상피암, 위암, 방광암, 신장암, 소 세포 폐암, 췌장암, 두경부암, 신경교종, 육종, 결장 또는 직장의 전이성 암종을 비롯한 증식성 질환의 치료를 위한 이리노테칸(Irinotecan);

만성 림프구성 백혈병, 호지킨 림프종; 비-호지킨 림프종, 여포 림프종, 만성 림프구 암을 비롯한 증식성 질환의 치료를 위한 클로람부실(Chlorambucil);

고환암, 난소암, 방광암, 두경부암, 식도암, 소 세포 및 비소 세포 폐암, 비-호지킨 림프종, 영양아세포 신생물; 부신 피질암, 항문암, 담관암, 방광암, 골암, 자궁 경관 암, 자궁 내막 암, 담낭암, 위장 암양종 종양, 후두암, 하인두암, 간암, 폐암, 소 세포 폐암, 악성 중피종, 비강암, 부비동암, 비인강암, 신경아세포종, 구강암, 구강인두암, 골육종, 난소암, 난소의 생식세포종, 췌장암, 음경암, 망막아종, 타액선 암 육종, 흑색종, 위암, 고환암, 흉선암, 자궁 육종, 외음부 암을 비롯한 증식성 질환을 치료하기 위한 백금 배위 착체(예, 시스프라틴);

난소암, 생식세포 종양, 두경부암, 소 세포 및 비소 세포 폐암, 방광암, 재발성 및 난치성 급성 백혈병, 자궁 내막 암을 비롯한 증식성 질환을 치료하기 위한 카르보플라틴(Carboplatin);

위 암, 위식도 접합부 암, 연부 조직 육종, 악성 신경교종을 비롯한 증식성 질환을 치료하기 위한 캄토테신;

소 세포 및 다른 폐암, 위암, 생식세포 종양, 부신 피질 암, 골암, 위장 암양종 종양, 회태 영양아세포 질환, 호지킨 질환, 급성 림프구 암, 어린이 백혈병, 소 세포 폐암, 폐 암양종 종양, 신경아세포종, 골육종, 난소암, 난소의 생식세포 종양, 전립선암, 망막아종, 위암, 고환암, 빌름스 종양을 비롯한 증식성 질환을 치료하기 위한 에토포시드(Etoposide);

급성 골수성 백혈병, 위험성이 높은 골수이형성 증후군, CML, 림프종, 고형 종양, 만성 림프구 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈병, 만성 골수구 백혈병, 전구체 T-림프구성 림프종/백혈병, 버킷 림프종을 비롯한 증식성 질환을 치료하기 위한 Ara-C;

유방암 및 급성 골수성 백혈병을 비롯한 증식성 질환의 생체 외 연구를 위한 아피도콜린(Aphidocolin);

만성 림프구 백혈병, 여포 림프종, 전이성 흑색종, 신장 세포 암종, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 유방암, 모양 세포성 백혈병, 다발성 골수종, 자궁 경관 암, 질암, 백혈병, 어린이 백혈병, 만성 육아종성 질환, 비만세포증, 신장암, 요로암, 피부 종양, 방광암, 피부 세포 암종, 부신 암종, 식도 및 위암, 간세포 암, 난소암, B-세포 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 여포 림프종을 비롯한 증식성 질환을 치료하기 위한 플루다라빈(Fludarabine); 및

회태 융모상피암, 융모선종, 파괴성 및 포상기태, 급성 림프구성 백혈병, 뇌막 백혈병, 유방암, 두경부 표피암, 진행된 균상식육증(피부 T-세포 림프종), 폐암(특히, 편평상피 세포 및 소 세포 형태), 비-호지킨 림프종; 방광암, 골암, 유방암, 식도암, 회태 영양아세포 질환, 후두 및 하인두 암, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 소 세포 폐암, 버킷 림프종, 전구체 T-림프성 중피종, 비강 및 부비강 암, 비인강암, 구강 및 구인두 암, 골육종, 음경암, 타액선 암 및 위암을 비롯한 증식성 질환을 치료하기 위한 메토트렉세이트(Methotrexate).

본 발명은 비정상적으로 증식하는 비암성 세포와 관련된 질환을 치료하는 데 사용할 수도 있다. 상기 질환으로는, 아테롬성 동맥 경화증, 재협착, 맥관염, 신염, 망막증, 신장 질환, 증식성 피부 질환, 건선, 켈로이드성 반흔, 광선 각화증, 스티븐-존슨 증후군(Stevens-Johnson Syndrome), 류마티스성 관절염(RA), 전신적으로 발병된 연소자성 만성 관절염(JCA), 골다공증, 전신성 홍반성 루푸스(SLE), 상피 하향 성장(epithelial down growth)을 비롯한 과다증식성 안 질환; 증식성 망막병증(PVR); 당뇨 망막병증, 혈관종-증식성 질환, 어린선 또는 유두종이 포함되는데, 이에 제한되는 것은 아니다.

본 발명에 의해 치료할 수 있는 비암성 질환은 다양한 염증 및 염증성 질환, 병태 또는 질병을 포함할 수도 있다. 이러한 징후의 예로는, 류마티스성 관절염, 건선, 백반, 베게너 육아종증 및 SLE를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 관절염, 베게너 육아종증 및 SLE의 치료는 종종 전리 방사선, 메토트렉세이트 및 시클로포스파미드와 같은 면역억제 요법을 사용하는 것을 포함한다. 건선 및 백반은 대개 소라렌(psoralen)과 자외선(UV)으로 병용 치료한다. 이러한 치료는 통상적으로

DNA 손상을 직간접적으로 유도한다. 성가신(offending) 면역 세포 내에서 Chk1 활성을 억제하면, 이들 세포가 상기한 표준 치료에 의한 조절에 더 민감성이 된다. 일반적으로, 본 발명에서 유용한 Chk1 억제제를 면역억제 약물과 병용 투여할 경우, 경우에 따라 면역성 질환 세포의 조절을 증강시킬 수 있다.

본 발명에 의해 치료할 수 있는 전술한 암성 및 비암성 질병 중 일부에 대한 동물 모델은, 예를 들어, 다음을 포함한다: HE60 세포주 유래의 가시적인 암 세포(인간 비소 세포 폐암)를 주입한 무흉선 누드 마우스, Panc-01 인간 종양 세포(인간 췌장암)를 주입한 무흉선 누드 마우스, A375 인간 종양 세포(인간 흑색종)를 주입한 무흉선 누드 마우스, SKMES 폐암 세포(인간 폐암)를 주입한 무흉선 누드 마우스, SKOV-3.ip. 난소 암종 세포(인간 난소암)를 주입한 무흉선 누드 마우스, MDA-MB-361 유방암 세포(인간 유방암)를 주입한 무흉선 누드 마우스, 137-62 세포(유방암)를 주입한 래트 및 c56BL/Ka 마우스(cpdm/cpdm)(인간 건선) (Gijbels et al., Exp. Dermatol., 9: 351-358 (2000).

본 발명의 Chk1 억제제는 약학적 허용 희석제 또는 담체 중에 Chk1 억제제를 포함하는 조성물로 사용하고자 한다. 한 측면에서, 약학 조성물은 상기 개시된 바와 같은 Chk1 억제제를 포함한다.

본 발명의 제형은 상기한 질환을 치료하기 위한 표준 방식으로, 예컨대, 경구, 비경구, 경점막(예, 설하 또는 구강), 국소, 경피, 직장, 흡입(예, 코 또는 심부 폐 흡입)을 통해 투여할 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 복막내, 피하, 근내, 뇌척수강내 및 관절내를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 비경구 투여는 또한 POWDERJECT^{TM}와 같은 고압 기법을 사용하여 수행할 수도 있다.

경구 투여 또는 구강 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화한 정제 또는 로젠지 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 경구 투여용 정제 및 캡슐은 결합제(예, 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트라거캔스, 전분 점액 또는 폴리비닐피롤리돈), 충전제(예, 락토스, 슈거, 미정질 셀룰로스, 옥수수 전분, 칼슘 포스페이트 또는 소르비톨), 윤활제(예, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 활석, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카), 붕괴제(예, 감자 전분 또는 소듐 전분 글리콜레이트) 또는 습윤제(예, 소듐 라우릴 설페이트)와 같은 종래의 부형제를 함유할 수 있다. 상기 정제는 당업자에게 잘 알려져 있는 방법에 따라 코팅시킬 수 있다.

또는, 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 경구 액체 제제(예, 수성 또는 유성 현탁액, 액체, 에멀션, 시럽 또는 엘릭시르)로 혼입시킬 수 있다. 또한, 이들 화합물을 함유하는 제형은 사용하기 전에 물 또는 다른 적절한 비히클과 함께 구성하기 위한 건조 생성물로서 존재할 수 있다. 상기 액체 제제는, 예를 들어, 부유제(예, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 글루코스/슈거 시럽, 젤라틴, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 젤 및 수소화된 식용 지방); 유화제(예, 레시틴, 소르비탄 모노올레이트 또는 아카시아); 비수성 비히클(식용 오일을 포함할 수 있음) (예, 아몬드 오일, 분류한 코코넛 오일, 유성 에스테르, 프로필렌 글리콜 및 에틸 알코올); 및 방부제(예, 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 및 소르브산)와 같은 종래의 첨가제를 함유할 수 있다.

상기 제제는, 예를 들어, 코코아 버터 또는 다른 글리세리드와 같은 종래의 좌제 베이스를 함유하는 좌제로서 제형화할 수도 있다. 통상적으로 흡입용 조성물은 건조 분말로서 투여할 수 있는 용액, 현탁액 또는 에멀션의 형태로, 또는 디클로로디플로오로메탄 또는 트리클로로플루오로메탄과 같은 종래의 추진제를 사용하는 에어로졸의 형태로 제공될 수 있다. 종래의 국소 및 경피성 제형은 점안액, 크림, 연고, 로션 및 페이스트와 같은 종래의 수성 또는 비수성 비히클을 포함하거나, 또는 약물을 섞은 반창고(plaster), 패치 또는 막의 형태이다.

또한, 본 발명의 조성물은 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제형화할 수 있다. 주사용 제형은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액, 용액 또는 에멀션의 형태일 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형제를 함유할 수도 있다. 또는, 활성 성분은 사용하기 전 적절한 비히클(예, 살균된 발열성 물질 무함유 수)과 함께 구성하기 위한 분말 형태로 존재할 수 있다.

본 발명에 따른 조성물은 또한 데포(depot) 제제로서 제형화될 수도 있다. 이러한 장시간 작용하는 제형은 이식(예, 피하 또는 근내)에 의해, 또는 근내 주사에 의해 투여할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 적절한 중합성 또는 소수성 물질(예, 허용 가능한 오일 중 에멀션), 이온 교환 수지, 또는 용해되기 어려운 유도체(예, 용해되기 어려운 염)으로서 제형화할 수 있다.

본 발명에 따라 유용한 화합물은 치료용 방법으로 유용할 수 있는 화합물의 임의의 특성을 증진시키는 보조 부분(auxiliary moiety)에 접합시키거나 결합시킬 수 있다. 상기 접합체는 특정 해부학상 부위 또는 소정의 영역(예, 종양)에 대한 화합물의 배급을 강화할 수 있고, 표적 세포에서 화합물의 치료적 농도를 유지시킬 수 있으며, 화합물의 약동력학 및

약역학 특성을 변경시키고/시키거나, 화합물의 치료 지수 또는 안전성 프로파일을 개선시킬 수 있다. 적절한 보조 부분은, 예를 들어, 아미노산, 올리고펩티드 또는 폴리펩티드(예, 모노클로날 항체 및 다른 유전자 조작된 항체와 같은 항체); 및 표적 세포 또는 조직에서 수용체에 대한 천연 또는 합성 리간드를 포함한다. 다른 적절한 보조제는 표적 세포에 의한 화합물의 흡입 또는 생체 분포를 증진시키기 위한 지방산 또는 지질 부분을 포함한다(예, 문헌 [Bradley et al, Clin. Cancer Res. (2001) 7: 3229] 참조).

또한, 본 발명의 방법은 피험체의 치료로 인해 야기되는 부작용을 감소시키기 위해 하나 이상의 제제를 투여하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 부작용 감소제는 하나 이상의 성장 인자를 포함한다. 관련된 측면에서, 부작용 감소제는 하나 이상의 사이토카인, 하나 이상의 림포카인 또는 하나 이상의 조혈 인자를 포함한다. 본 발명의 방법에서 유용한 성장 인자, 사이토카인 및 조혈 인자는 M-CSF, GM-CSF, TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN, TNF, G-CSF, Meg-CSF, GM-CSF, 혈소판 형성 인자, 줄기 세포 인자, 에리스로포이에틴, 혈관증식인자(Ang-1, Ang-2, Ang-4, Ang-Y 및/또는 인간 혈관증식인자양 폴리펩티드를 포함), 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 앤지오제닌, 뼈 생장촉진 단백질-1(BMP-1), BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, BMP-14, BMP-15, BMP 수용체 IA, BMP 수용체 IB, 뇌 유래의 신경성장 인자, 섬모 영양 인자, 섬모 영양 인자 수용체 사이토카인-유도된 호중구 화학주성 인자 1, 사이토카인-유도된 호중구 화학주성 인자 2, 사이토카인-유도된 호중구 화학주성 인자 2, 내피 세포 성장 인자, 엔도텔린 1, 상피 성장 인자, 상피 유래의 호중구 유인제, 섬유아세포 성장 인자(FGF) 4, FGF 5, FGF 6, FGF 7, FGF 8, FGF 8b, FGF 8c, FGF 9, FGF 10, FGF 산성, FGF 염기성, 신경아교 세포주 유래의 영양 인자 수용체 1, 신경아교 세포주 유래의 영양 인자 수용체 2, 성장 관련 단백질, 성장 관련 단백질, 성장 관련 단백질, 성장 관련 단백질, 헤파린 결합 상피 성장 인자, 간세포 성장 인자, 간세포 성장 인자 수용체, 인슐린양 성장 인자 Ⅰ, 인슐린양 성장 인자 수용체, 인슐린양 성장 인자 Ⅱ, 인슐린양 성장 인자 결합 단백질, 케라티노사이트 성장 인자, 백혈병 억제 인자, 백혈병 억제 인자 수용체, 신경 성장 인자, 신경 성장 인자 수용체, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4, 태반 성장 인자, 태반 성장 인자 2, 혈소판 유래의 내피 세포 성장 인자, 혈소판 유래의 성장 인자, 혈소판 유래의 성장 인자 A 쇄, 혈소판 유래의 성장 인자 AA, 혈소판 유래의 성장 인자 AB, 혈소판 유래의 성장 인자 B 쇄, 혈소판 유래의 성장 인자 BB, 혈소판 유래의 성장 인자 수용체, 혈소판 유래의 성장 인자 수용체, pre-B 세포 성장 자극 인자, 줄기 세포 인자, 줄기 세포 인자 수용체, 형질 변환 성장 인자(TGF), TGF, TGF 1, TGF 1.2, TGF 2, TGF 3, TGF 5, 잠복기 TGF 1, TGF 결합 단백질 Ⅰ, TGF 결합 단백질 Ⅱ, TGF 결합 단백질 Ⅲ, 종양 괴사 인자 수용체 형태 Ⅰ, 종양 괴사 인자 수용체 형태 Ⅱ, 유로키나제-형태 플라스미노겐 활성제 수용체, 혈관 내피 성장 인자 및 키메라 단백질, 및 이의 생물학적 또는 면역학적 활성 단편을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

실시예

하기 실시예는 본 발명의 다양한 비제한적인 구체예를 예시하고/하거나, 이에 대한 부연 설명을 제공한다. 실시예 1은 본 발명과 당업자에 의해 인지되는 실험관 내 모델에서 Chk1 활성제 및 Chk1 억제제를 공투여하는 것을 비교한다. 실시예 2는 유사 분열 지수 분석을 사용한 유사한 비교 실험을 제공한다. 실시예 3은 본 발명과 동물 종양 모델에서 Chk1 활성제 및 Chk1 억제제를 공투여하는 것을 비교한다. 실시예 4는 동물 모델에서 Chk1 억제제 활성을 측정하는 데 사용할 수 있는 민감도 분석(sensitive assay)에 대해 설명한다. 실시예 5는 선택적인 Chk1 억제제가 DNA 손상을 유도하는 G2 및 S 단계 체크포인트를 제거할 수 있음을 입증한다. 실시예 6은 Chk1 억제제가 당업자에게 인지되는 이종 이식 종양 모델에서 Chk1 활성제의 존재 하에 종양 세포에 의해 흡수된다는 것을 입증한다. 실시예 7은 세포 주기 정지 시의 Chk1 억제제의 효과를 측정하기 위한 상기 예시한 분석의 용도를 설명한다. 이 분석은 다시 실시예 8에서도 사용되어, 선택적인 세포 주기 동기화를 얻기 위해 필요한 Chk1 활성제의 최적 투여량 및 시간의 측정 예를 제공한다. 실시예 9는 세포 주기 정지의 실질적인 제거를 이루기 위해 비정상적으로 증식하는 세포군을 Chk1 억제제와 접촉시키는 최적 접촉 시간의 평가를 설명한다. 실시예 10은 Chk1 억제제와 세포 주기 정지의 제거 간의 투여량 반응 관계의 평가를 설명한다. 실시예 11은 본 발명의 구체예에서 사용하기 위한 Chk1 억제제의 최적 투여량의 평가를 설명한다. 실시예 12는 제제가 Chk1 활성제인지를 정하기 위해 사용될 수 있는 분석에 대해 설명한다. 실시예 13은 Chk1 억제제에 대해 반응하는 Chk1 활성을 모니터링하는 데 사용할 수 있는 분석에 대해 설명한다.

실시예 1

비소 세포 폐암에 걸린 동물 모델에서 Chk1 활성제에 의한 실질적인 세포 주기 동기화 후에 비정상적으로 증식하는 세포를 Chk1 억제제와 접촉시키면 공투여하는 것보다 더 나은 항증식 활성을 보임

본 발명의 방법으로, 당업자에게 인지되는 시험관 내 종양 모델에서 공투여하는 것보다 개선된 항증식 효과를 얻었다. 이 실험에서는, 겜시타빈이 Chk1 활성제로 사용되었고, Keegan 등에 의한 특허 출원 PCT/US02/06452에 따라 디아릴 우레

아 화합물이 선택적인 Chk1 억제제로서 사용되었다. (동일한 Chk1 억제제가 실시예 2~11에서 사용되었다). 겜시타빈의 표적 세포 주기는 세포 주기의 S 단계이다. 비소 세포 폐 종양 이종 이식 종양 모델인 H460은 당업자에게 인지되는 시험관내 종양 모델이다.

누드 마우스에 H460 종양 세포를 이식하고, 평균 크기가 75 mm^3가 될 때까지 키웠다. 그 뒤, 종양을 가지고 있는 마우스를 비히클, 겜시타빈, 또는 겜시타빈 + 선택적인 Chk1 억제제 400 mg/kg으로 처리하였다. 겜시타빈은 Chk1 억제제와 동시에 (공투여), 또는 본 발명에 따라, Chk1 억제제를 투여하기 18 시간 전에 160 mg/kg q3d x 3의 투여량으로 투여하여, S 기를 동기화시켰다.

종양은 2~3일마다 측정하였다. 10일째, 비히클로 처리한 그룹에 대한 종양 부피의 중앙값은 초기 부피의 10배였으나, 겜시타빈으로 처리한 그룹에 대한 종양 부피의 중앙값은 초기 부피의 4배였다. 겜시타빈 + Chk1 억제제를 공투여한 그룹에 대한 종양 부피 또한 초기 부피의 4배였다. 겜시타빈과 Chk1 억제제 순으로 투여한 그룹에 대한 종양 부피는 초기 부피의 단 1.1배였다. 이 실험은 Chk1 억제제의 의한 체크포인트 방출 이전에 종양 세포를 실질적으로 동기화하기에 충분한 시간 동안 충분한 양의 겜시타빈으로 사전 처리하면 2개의 제제를 함께 공투여하는 것보다 더 큰 항종양 활성이 유도된다는 것을 입증하는 것이다.

실시예 2

유사 분열 지수 분석에서 Chk1 활성제에 의한 실질적인 세포 주기 동기화 후에 비정상적으로 증식하는 세포를 Chk1 억제제와 접촉시키면 Chk1 억제제에 대해 요구되는 노출 시간이 감소함

전리 방사선 또는 화학요법제에 대해 종양 세포를 감작시킬 수 있도록 세포계 증식 분석으로 Chk1 억제제를 테스트하였다. Chk1 억제제는 5-FU, 겜시타빈, 전리 방사선, 캄토테신, 에토포시드, 히드록시우레아, 시스플라틴, 플루다라빈, Ara-C 및 아피디콜린과 함께 테스트하였다. 각각의 실험에서는, 10-포인트 희석한(10-point dilution) 각 화학요법제와 함께 연속 희석한 각각의 화합물을 포함하여, Chk1 억제제의 존재 및 부재 하에 세포 성장을 90% (GI90) 억제하기 위해 요구되는 화학요법제의 농도를 측정하였다. Chk1 억제제의 존재 하의 GI90에 대한 Chk1 억제제의 부재 하의 GI90의 비율은 "~배 감작(fold sensitization)"이라 불린다. "~배 감작"은 2배 감작을 얻기 위해 요구되는 약물의 양과 Chk1 억제제 농도의 함수를 계산하여 플로팅하였다. 상기 화학요법제에 대한 Chk1 억제제의 "~배 감작"은 하기 표 3에 기재되어 있다. 이 농도는 "ECTFS", 즉, 2배 감작을 얻기 위해 요구되는 억제제의 유효 농도(Effective Concentration of Inhibitor required for yielding Two-Fold Sensitization)라 언급된다. 다른 분석된 파라미터는 화합물에 대한 LD50(세포의 성장을 50% 억제하는 단독 화합물의 투여량)에서 얻은 "~배 감작"이었다. 이들 두 값으로 이들 서로에 대한 Chk1 억제제의 효능 및 독성 모두의 직접적인 랭킹(direct ranking)이 가능하다.

[표 3]

CHK1 억제제는 화학요법제에 대해 종양 세포를 감작시킴

화학요법제	Chk1 억제제에 의한, 제제에 대한 "~배 감작"
겜시타빈	12
5-FU	12
Ara-C	9
캄토테신	5
시스플라틴	3
에토포시드	3

상기한 감작 분석은 본 발명의 한 구체예에 따라 선택적인 Chk1 억제제와 접촉시킨 뒤 세포 사멸을 촉진시키는 Chk1 억제제의 능력을 평가하는 데 사용하였다. 이 시험관 내 분석은 생체 내 Chk1 억제제의 항종양 활성과 서로 관련이 있다고 보인다. 이 감작 연구는, 테스트한 샘플 중에서, 겜시타빈과 Chk1 억제제가 동시 투여되는 경우, 최대 감작(14배 감작)을 얻기 위해 Chk1 억제제에 요구되는 노출 시간이 대략 24 시간이었다는 것을 나타낸다. 그러나 세포를 대략 2 시간 동안 겜시타빈으로 우선 처리한 뒤, Chk1 억제제로 처리하기 전 S 기에서 정지되도록 세포에 대략 24 시간이 주어지는 경우, 단지 4~6 시간의 억제제 노출로도 (12배 감작 이상의) 최대 감작이 유도된다. 이와 대조적으로, 6 시간 동안 겜시타빈과 Chk1

억제제를 동시에 처리하면, 테스트한 샘플에서 감작이 일어나지 않는다. 이 데이터는, Chk1 억제제를 투여하기 전, 비정상적으로 증식하는 세포가 세포 주기 정지를 실질적으로 동기화하도록 하면 Chk1 활성화제와 함께 종양 세포 사멸을 야기하는 Chk1 억제제에 대한 요구되는 노출 시간이 감소된다는 것을 시사한다.

실시예 3

결장암에 걸린 동물 모델에서 Chk1 활성제에 의한 실질적인 세포 주기 동기화 후에 비정상적으로 증식하는 세포를 Chk1 억제제와 접촉시키면 공투여할 때보다 더 나은 항증식 활성을 보임

누드 마우스에 HT29 결장 암종 세포를 이식하고, 이 종양을 10일간 200 mm^3까지 키웠다. HT-29 종양이 있는 마우스는 비히클, Chk1 억제제 600 mg/kg(p.o.), 겜시타빈 160 mg/kg(i.p.), 또는 겜시타빈과 Chk1 억제제의 공투여로 처리하였다. 또는, 이 마우스는 본 발명에 따라 24 시간 동안 겜시타빈으로 사전 처리하고, 2일째 Chk1 억제제를 투여한 뒤, 3일째 치사시켰다. 이 처리 방법은 4회 반복하였다. 이 투여 방법은 겜시타빈 사전 투여 방법과 겜시타빈에 대한 MTD 투여(160 mg/kg q3d x 4, 즉, 3일 간격으로 1일 1회로 투여되는 4 투여량)를 겸한 것이다.

종양은 이의 크기가 1200 mg에 이를 때까지 2~3일 간격으로 측정한 뒤, 동물을 희생시켰다. 종양 성장 지연 중간값, 생존 이점(survival benefit) 및 종양 퇴화를 측정하였다. 종양을 200 mm^3~800 mm^3까지 성장시키는 데 걸리는 시간 중간값은 겜시타빈만으로 처리한 동물과 비교했을 때 겜시타빈과 Chk1 억제제 순으로 처리한 동물에서 14.5일 더 길었다. 생존 이점은 겜시타빈만으로 처리한 마우스에서보다 조합 치료로 치료한 마우스에서 15일 더 컸다.

요컨대, 겜시타빈에 이어 Chk1 억제제를 통한 체크포인트 방출에 의한 S-기에서의 종양 세포의 실질적인 동기화로, 항종양 활성이 유의적으로 개선되었다. 실시예 6에서 설명되는 바와 같이, 공투여로는 성장이 4일 지연되었지만, 본 발명에 따라 겜시타빈으로 사전처리하면 종양의 성장이 14.5일 지연되었다.

실시예 4

동물 모델에서 Chk1 억제제 활성을 측정하기 위한 민감도 분석

다음의 민감도 분석은 설치류(rodent) 종양 모델에서 Chk1 억제제의 활성을 측정하고자 개발된 것이다. 특히, 이 분석은 종양 모델에서 Chk1 기능을 차단하는 Chk1 억제제의 능력을 측정하고, 분자 표적에 대한 Chk1 억제제의 접근을 용이하게 하는 조건을 평가하기 위해 사용할 수 있다.

화학요법으로 유도된 체크포인트를 제거하는 선택적인 Chk1 억제제의 능력은 세린 10 상에서의 히스톤 H3 인산화(H3-P), 즉, 유사 분열-특이적인 이벤트를 모니터링하여 유사 분열 지수를 측정하는 정량적 면역형광 분석법을 사용하여 측정하였다(Ajiro et al., J Biol Chem. 271: 13197-201. 1996; Goto et al., J Biol Chem.; 274: 25543-9, 1999). 분석 프로토콜은 다음과 같았다. Chk1 활성제(본 연구에서는, 화학요법제) 및/또는 Chk1 억제제로 처리하거나 처리하지 않은 설치류로부터의 종양을 절제한 뒤, 파라핀에 포매시켰다. 이 종양은 6 μ 두께의 슬라이스로 자르고, 글래스 슬라이드 상에 올려놓았다. 파라핀은 자일렌, 100% 에탄올, 95% 에탄올, 70% 에탄올 및 탈이온수 순으로 3분 연속 처리하여 슬라이드로부터 제거하였다. 그 뒤, 이 슬라이드는 10분간 10 mM 소듐 시트레이트에서 95℃로 가열시킨 뒤 20분간 냉각시켰다. 슬라이드는 블록 완충제(0.05% Triton X-100을 함유하는 인산 완충 염수(PBST) 중 20% 일반인 혈청 및 2% 소 혈청 알부민)로 30분간 차단시켰다. 항-포스포 히스톤 H3 항체(Upstate Biotech, Cat. #06-570)는 블록 완충액에서 1:200 희석시키고, 1 시간 동안 슬라이드와 함께 배양하였다. 이 슬라이드는 PBST에서 5분간 3회 세척하였다. 2차 항체인 당나귀 항-래빗 로다민(Jackson, cat #711-295-152)을 30분간 첨가하였다. 그 뒤, 슬라이드는 PBST에서 2회 세척하고, PBS 중 0.1 μM/㎖ DAPI 75 μM(Sigma)를 첨가한 뒤, 30분간 염색시켰다. 그 뒤, 슬라이드는 PBST에서 2회 더 세척하고, Vectashield(Vector, cat #H-1400)와 함께 올려놓았다. 슬라이드는 형광 현미경을 사용하여 관찰하였다. 전체 (DAPI 염색된) 세포에 대한 H3-P 항체로 염색된 세포의 비율은 Metamorph software(Universal Imaging Corporation, Version 4.6)를 사용하여 정량화하였다.

실시예 5

선택적인 Chk1 억제제는 DNA 손상으로 유도된 G2 및 S 기 체크포인트를 제거함

이전 연구에서, 선택적인 Chk1 억제제가 DNA 손상으로 유도된 G2/M 및 S 기 체크포인트를 실질적으로 제거함이 입증되었다. 전자에서는, 전리 방사선(IR)으로 DNA 손상을 유도했으며, 이의 표적 세포 주기는 G2 기이다. 후자에서는, 화학요법제로 DNA 손상을 유도했으며, 이의 표적 세포 주기는 S 기이다. 미국 특허 출원 2003/0069284 및 이에 언급된 참조 문헌을 참고한다.

요컨대, IR로 유도된 G2 DNA 손상 체크포인트의 Chk1 억제제 파기는 유사 분열 지수 실험으로 분석하였다. 대략 1 x 10^6 개의 HeLa 세포를 800 rad로 조사시켰고, 7 시간 동안 37℃에서 배양하였다. 이들 세포는 기능적으로 p53 음성이기 때문에, G2 기에서만 정지된다. 그 뒤, 노코다졸을 0.5 ㎍/㎖ 농도까지 첨가하고, 37℃에서 15 시간 동안 배양하였다. (노코다졸의 첨가는 유사 분열 시 G2 정지를 통해 진행되어, G1으로의 추가 진행을 방지하고 M 기 세포를 정량화할 수 있도록 임의의 세포를 트랩(trap)하도록 고안하였다.) 선택적인 Chk1 억제제를 8 시간 동안 첨가하고, 원심분리로 수거한 세포는 PBS로만 세척한 뒤, 75 mM KCl 2.5 ㎖에 재현탁시킨 뒤 다시 원심분리하였다. 그 뒤, 세포는 새로 제조한 냉각 아세트산:메탄올(1:3) 3 ㎖로 고정시키고, 20분간 얼음 상에서 배양시켰다. 세포는 펠릿화하고, 고정액은 흡인기로 빨아낸 뒤, 세포는 PBS 0.5 ㎖에 재현탁시켰다. 유사 분열 스프레드(Mitotic spread)는 현미경 글래스 슬라이드 상에 고정된 세포 100 ㎕를 피펫팅하고, 샘플과 고정액 1 ㎖를 충분하게 채워서 제조하였다. 그 뒤, 슬라이드는 공기 건조시키고, Wrights 염료(Sigma, St. Louis, MO)로 1분간 염색시킨 뒤, 물로 1회 세척하고 50% 메탄올로 1회 세척하였다. 응축된 염색체의 존재 및 핵막의 부재가 유사 분열 세포에서 확인되었다. 테스트한 선택적인 Chk1 억제제(US2003/0069284에 따라, 디아릴우레아 화합물)는 방사선의 존재 하에 유사 분열 세포의 수를 증가시켜, IR로 유도된 G2 정지의 제거를 입증한다(도 1A). 이 체크포인트 제거는 세포를 유사 분열로 진행시키는 데 필요한 CyclinB/cdc2의 활성을 강화시킨다. 따라서 IR에 이어 Chk1 억제제로 처리한 세포는 손상된 DNA가 있는 유사 분열로 진행된다. 이 실험으로, Chk1는 IR로 유도된 G2와 관련이 있다는 가설이 확인된다.

실시예 5A

Chk1 억제제는 DNA 손상으로 유도된 G2 체크포인트를 제거함

도 1에 도시된 바와 같이, Chk1 억제제는 HeLa 세포에서 DNA 손상으로 유도된 G2 체크포인트를 제거한다. 도 1A는 IR 및 Chk1 억제제로 처리한 세포가 증가된 CyclinB/cdc2 키나제 활성을 나타낸다는 것을 도시한다. 활성은 노코다졸(noc)로 처리한 세포에 대한 비율(%)로서 나타낸다. 도 1B는 Chk1 억제제가 조사(IR)로 유도된 G2 체크포인트를 통해 HeLa 세포가 진행하도록 한다는 것을 입증하는 유사 분열 지수 실험을 설명하는 것이다. 이 데이터는 투여량-의존적인 Chk1 억제제의 정지 효과를 나타내고, 선택적인 Chk1의 억제제가 DNA 손상의 존재 하에 세포의 연속 주기를 가능하게 한다는 것을 나타낸다.

실시예 5B

Chk1 억제제는 DNA 손상으로 유도된 S 기 체크포인트를 제거함

도 2에 도시된 바와 같이, 선택적인 Chk1 억제제는 Chk1 활성제에 의해 유도된 S 기 체크포인트를 제거하며, 이의 표적 세포 주기는 S 기이다: HT29 결장 암종 세포 중 캄토테신(CPT) (도 2A 및 2B), Ara-C, 겜시타빈, 플루다라빈 및 아피디콜린(도 2C). S 기 제거는 투여량-의존적인 방식으로 상기 제제에 의해 유도되며, DNA 손상에도 불구하고 세포 사멸을 유도하는 유사 분열로의 도입을 가져왔다. (Chk1 억제제로 처리한 유사 분열 세포의 현미경 분석에서, 염색체가 방추체 상에 부적절하게 정렬된다는 것이 제시되었다. 이론에 얽매이지 않는다면, 유사 분열로의 미성숙체 진입은 방추체 체크포인트 및 유사 분열 중기의 정지를 유도하고, 궁극적으로 유사 분열 파멸(mitotic catastrophe)에 의해 야기되는 사멸에 이르는, 동원체에 대한 미소관의 접합에 결함을 가져온다는 가설이 제안된다.)

따라서, HT29 결장 암종 세포는 Chk1 억제제의 존재 및 부재 하에 CPT 20 nM으로 처리하였다. A. 세포는 BrdU로 파동-표지하였고, BrdU로 염색한 세포(%)는 정량화하였다. B. HT29 세포는 Chk1 억제제의 존재 및 부재 하에 CPT로 처리하였다. 이 세포는 또한 노코다졸(noc)로 처리하여, 유사 분열 시 세포를 트랩하였다. S 기로부터 유사 분열로 진행된 세포는 CyclinB/cdc2 키나제 활성으로 측정하였다. C. HT29 세포는 각각 Chk1 억제제와 Ara-C 20 mM, 플루다리빈 20 mM 또는 아피디콜린 10 mg/mL로 처리하였다. 유사 분열 세포는 히스톤 H3 항체로 포지티브 염색된 세포(%)로 한정하였다. 이 데이터는, 선택적인 Chk1 억제제가 Chk1 활성제에 의해 유도된 S 기 체크포인트를 제거하고, 이의 표적 세포 주기는 S 기임을 나타낸다.

실시예 6

Chk1 억제제는 이종 이식된 종양 모델에서 Chk1 활성제의 존재 하에 종양 세포에 의해 흡수됨

이종 이식된 종양 모델에서, 누드 마우스에 HT29 결장 암종 종양을 옆구리에 이식하고, 크기가 200 mm^3가 될 때까지 성장시켰다. 그 뒤, 마우스는 비히클, Chk1 억제제 300 mg/kg, 겜시타빈 20 mg/kg으로 처리하거나, 또는 Chk1 억제제 300 mg/kg과 겜시타빈 20 mg/kg을 3일 간격으로 1일째 및 4일째 2회 공투여하여 처리하였다. 종양이 있는 마우스를 Chk1 억제제 및 겜시타빈의 공투여로 처리하면, 겜시타빈만으로 처리한 마우스에 비해 종양 성장이 4일 지연되었다.

종양 조직으로의 Chk1 억제제의 확산을 평가하기 위해, Chk1 억제제의 혈장 및 조직 레벨을 측정하였다. Alzet 펌프를 사용하여, Chk1 억제제 500 mg/kg을 HT29 종양이 있는 마우스에 24 시간 동안 연속 전달 시스템으로 투여하였다. 혈장 샘플을 취한 뒤, 종양, 신장, 간, 비장 및 폐를 수거하였다. 1 시간, 2 시간, 4 시간, 8 시간 및 24 시간의 시점에서 이를 수거하였다. 조직을 추출하고, Chk1 억제제의 수준을 정량화하였다. 이 실험으로, Chk1 억제제가 정상 조직 및 종양 조직으로 침투한다는 것이 드러났으며, 종양 조직에서는 대략 15 μM의 레벨에 도달하고, 8 시간째 비장 조직에서 대략 20 μM의 정점에 도달한다는 것이 입증되었다. 따라서, Chk1 억제제는 증식하는 세포에 의해 쉽게 흡수되며, Chk1 활성화 화학요법제와 함께 증식성 질환을 치료하기 위한 요법으로서 유용하다고 간주된다.

실시예 7

세포 주기 정지 시 Chk1 억제제의 효과를 측정하기 위한 H3-P 분석의 용도

Chk1 활성제로 유도된 세포 주기 정지에 대한 선택적인 Chk1 억제제의 효과는 상기한 분석을 사용하여 평가할 수 있다. 실시예 7에서는, HT29 종양이 있는 마우스에서 겜시타빈을 사용하였다.

HT29 종양이 있는 마우스는 비히클, 겜시타빈 100 mg/kg으로 48 시간 동안, 또는 겜시타빈 100 mg/kg으로 48 시간에 이어 Chk1 억제제를 24 시간 동안 첨가하여 처리하였다. 종양은 제거하여 파라핀에 포매시키며, HT29 종양 슬라이스는 H3-P에 대한 항체로 염색하였다. 48 시간 동안 겜시타빈으로 사전처리한 뒤, 24 시간 동안 Chk1 억제제로 처리한 마우스에서 S 기 체크포인트의 제거가 입증되었는데, 이는 유사 분열 세포의 대략 14%로서, 겜시타빈으로 처리한 마우스에서의 대략 4%와 비교된다. 이 실험에서는, Chk1 억제제가 S 기 정지된 종양 세포를 겜시타빈으로 유도된 세포 주기의 정지로부터 및 유사 분열로 진행되도록 한다는 것이 입증되었다.

이 분석을 사용하여, 겜시타빈 및 Chk1 억제제의 스케쥴 및 시점을 최적화할 수 있다. 또한, 이 분석으로 특히 Chk1 억제제의 생물학적 유효 투여량 및 Chk1 활성제 투여량 및/또는 사전 처리 시점의 최적화를 측정할 수 있다.

실시예 8

Chk1 활성제에 의한 세포 주기 동기화를 이루기 위해 최적 투여량 및 시점을 정하기 위한 H3-P 분석의 용도

비제한적인 구체예에서, Chk1 활성제에 의한 세포 주기 정지의 최적 수준을 정하기 위해 상기 논의된 H3-P 분석을 사용할 수 있다. 본 실시예에서, Chk1 활성제는 겜시타빈이고, 이의 표적 세포 주기는 S 기이다. 동물 모델은 HT29 종양이 있는 마우스였다.

HT29 종양이 있는 마우스를 복막내로(i.p.) 겜시타빈 100 mg/kg으로 처리하고, 이 마우스를 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간 및 72 시간에 수거하였다. 이들 동물로부터 얻은 종양은 잘라 내어, 파라핀 포매하고, H3-P에 대한 항체로 염색한 뒤, DAPI로 역-염색하였다. (H3-P에 대해 양성인) 유사 분열기의 세포 비율(%)을 각 시점에서 정량화하였다. 이 데이터는, 겜시타빈을 투여하고 12~24 시간 후에 S 기에서 대부분의 세포가 정지되며, 이 때의 유사 분열 지수는 대략 1.5로, 1~6 시간 시점에서의 유사 분열 지수인 대략 3과 비교된다는 것을 나타낸다.

또한 낮은 H3-P 염색은 S 기의 정지에 해당한다는 것을 확인하기 위하여, 종양을 S 기 마커인 인산화된 Rb-Pser795로 염색하였다. 상기한 실험에서 얻은 종양 슬라이스는 Rb-Pser795 항체(Cell Signaling Cat #9301S)로 염색하고, 양성 염

색된 세포의 수를 정량화하였다. 이 결과는, 더 이른 시점에서보다 24 시간, 48 시간 및 72 시간에서 더 많은 Rb-P 염색된 세포가 존재함을 입증한다. 이와 함께, 상기 데이터는 HT29 종양에서 겜시타빈에 의해 유도된 최적의 S 기 정지가 겜시타빈 후처리 24~48 시간에서 테스트한 특정 샘플에서 일어났음을 나타낸다.

겜시타빈에 대한 S 기 정지의 동역학은 이의 배증 시간(doubling time)에 따라 종양에서 다양하다. HT29 종양보다 배증 시간이 더 빠른 인간 비소 세포 폐 암종인 H460 및 래트 유방암 137-62 종양(10일 또는 HT29와 비교했을 때, 각각 4.5일 및 2일임)은 HT29 종양보다 더 이른 시점에서 감소된 H3-P 염색을 나타낸다. HT29 세포에 대해 상기한 실험과 유사한 실험에서, H460 및 137-62를 겜시타빈으로 처리하고, 다양한 시점에서 종양을 수거하였다. 상기 종양 형태 둘 다에서, 가장 낮은 H3-P 염색은 12 시간에서 나타나고(HP29 세포에서는 48 시간임), S 기에 존재하는 세포는 137-62 세포에서는 24 시간, H460 세포에서는 48 시간에 정지한다.

이 결과는, 더 빠르게 성장하는 종양은 대략 S 기로 주기를 이루고, 더 느리게 성장하는 종양보다 더 빠르게 정지한다는 것은 나타낸다. 또한, 종양의 배증 시간이 더 빠를수록, 겜시타빈 정지 후 세포 주기로 다시 되돌아가는 것이 더 빠르다. 따라서, 최적의 겜시타빈 전처리 시간은 종양의 배증 시간에 따라 다양할 수 있다. S 기 정지를 야기하는, 상당히 넓은 범위의 관찰된 전처리 시간은 클리닉 또는 실험실로 이 방법을 옮기는 것이 실용적일 것임을 시사한다.

실시예 9

실질적인 세포 주기 동기화 후, Chk1 억제제와의 최적 접촉 시간의 평가

본 실시예는 Chk1 활성제에 의한 실질적인 동기화 후, 세포 주기 정지를 제거하는 동역학에 대한 Chk1 억제제의 효과를 평가하는 것에 관한 것이다. 비제한적인 예로, 인간 결장 암종 세포주 HT29를 포함하는 세포군을 2 시간 동안 겜시타빈 20 μM로 처리한 뒤, 이 겜시타빈을 세척해 내고, 세포가 S 기에서 실질적으로 동기화되도록 하였다. 18 시간 후, 이 세포를 Chk1 억제제로 처리하였고, 시점은 30 분~24 시간이었다. 이 결과는 유사 분열에서 세포의 대략 80%가 S 기 체크포인트를 통한 진행을 2 시간째 시작하여 8 시간째 정점에 달한다는 것은 보여준다. 유사 분열에 들어가는 세포의 수준은 24 시간이 되면 떨어지는데, 이는 세포가 사멸하기 시작하기 때문이라고 추정된다. 상기한 데이터는 테스트한 샘플에서 겜시타빈으로 유도된 S 기 정지 이후 HT29 세포를 Chk1 억제제에 노출시키는 최적의 시간이 6~8 시간임을 나타낸다. 이러한 화학요법 치료로 Chk1 억제제 및 겜시타빈에 대해 감작된 몇몇 세포주(예, 137-62 유방 세포 암종)가 S 기가 정지된 후 유사 분열 단계에 들어가는 것이 관찰되었다. 그러나 상기한 세포 감작 데이터를 기초로, 이들 세포에서 Chk1 억제제가 세포 주기 체크포인트를 제거시키지만, 유사 분열로 진행되기보다 S 기를 벗어나 진행되어 아폽토시스(apoptosis)를 통해 상기 세포를 사멸시킬 것이라 간주된다.

실시예 10

실질적인 세포 주기 동기화 후, Chk1 억제제 제거에 대한 용량 반응의 분석

선택적인 Chk1 억제제에 의한 체크포인트 제거가 용량 의존적인지를 측정하기 위해, HT29 종양이 있는 마우스를 겜시타빈으로 사전 처리하고, 32 시간 후 선택적인 Chk1 억제제의 증가된 투여량을 상기 마우스에 투여하였다. 18 시간 후, 종양을 수거하고, 상기한 바와 같이 H3-P로 염색하였다. 결과는, 체크포인트 제거 이후 유사 분열 단계로 들어가는 것은 용량 의존적으로, Chk1 억제제 100 mg/kg에 대해서는 약 5%의 세포가, Chk1 억제제 400 mg/kg에 대해서는 대략 11%까지 증가된 세포가 유사 분열 단계로 들어감을 나타낸다. 이 반응은 400 mg/kg에서 포화된다. 상기 데이터로, 최대 포화점까지 Chk1 억제제에 대한 반응이 용량 의존적이라는 것이 확인된다.

실시예 11

Chk1 억제제 및 겜시타빈으로 처리한 종양의 용량 반응

겜시타빈 처리 후 Chk1 억제제의 효능있는 투여량, 및 용량 의존적인 체크포인트 제거가 항종양 활성과 서로 관련이 있는지를 측정하기 위해, 용량 반응 실험을 수행하였다.

누드 마우스에 HT29 종양 세포를 이식하고, 이 종양을 10일간 발달시켰다. 시작 시의 종양은 대략 100 mm^3이었다. 동물은 MTD에서 겜시타빈으로 처리한 뒤(160 mg/kg), 실시예 1에서와 같이 Chk1 억제제 50 mg/kg, 200 mg/kg 또는 400mg/kg을 투여하였다. 겜시타빈 전처리 시간은 본 실험에서는 32 시간이었는데, 이는 세포계 분석에서 이 시점이 상기

종양 형태에 대해 최적 시점임이 드러났기 때문이다. 각 처리 방법에서의 종양 부피 분석에서, 상기한 치료법으로 HT29 종양이 있는 마우스를 처리하면, 200 mg/kg 또는 400 mg/kg의 Chk1 억제제 + 겜시타빈으로 함께 처리할 때 다시 Chk1 억제제의 용량 의존적 효과를 나타내면서, 겜시타빈 단독으로 처리하는 것보다 종양 성장이 더 느려진다.

실시예 12

제제가 Chk1 활성제인지를 정하기 위한 분석

제제가 Chk1 활성제인지를 정하기 위해, Chk1 상의 특이적인 인산화 부위에 대한 포스포-특이적인 항체를 사용하여 Chk1의 인산화 상태를 측정할 수 있다. 세린 317 및 345는 세포를 전리 방사선, 자외선, 히드록시우레아, N-메틸-N'-니트로-N-니트로소구아니딘(MNNG), 테모졸아미드 및 겜시타빈으로 처리한 뒤 인산화되는 것으로 나타났다. Liu, Q., et al., (2000) Genes Dev. 14, 1448-1459; Zhao, H., et al., (2001) Mol. Cell Biol. 21, 4129-4139; Lopez-Girona, A., et al., (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98, 11289-11294; Guo, Z., et al., (2000) Genes Dev. 14, 2745-2756; Gatei, M., et al., (2003) J. Biol. Chem. 278, 14806-14811; Ng CP, et al., J Biol Chem. 2004 Mar 5; 279 (10): 8808-19; Wang Y, et al., Natl Acad Sci U S A. 2003 Dec 23; 100 (26): 15387-92; Stojic L, et al., Genes Dev. 2004 Jun 1; 18 (11):1331-44. 상기 세린 부위는 상류측 체크포인트 키나제인 Atm 및 Atr에 의해 인산화된다. Liu, Q., et al., S. J. (2000) Genes Dev. 14, 1448-1459; Zhao, H., et al. (2001) Mol. Cell Biol. 21, 4129-4139.

후보 Chk1 활성제에 대한 상기 부위의 인산화는 종양 세포의 면역 조직 화학 또는 웨스턴 블롯으로 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 다음의 방법을 사용하여 겜시타빈이 세린 345 및 317에서 Chk1을 활성화시킨다는 것을 입증하였다. HT29 세포는 2 시간 동안 겜시타빈 20 μM로 처리하였다. 겜시타빈은 세포 성장 매질로부터 세척해내고, 세포는 22 시간 더 배양하였다. 단백질 용해물을 제조하고, SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동으로 이를 분리하였다. 단백질은 PVDF 막으로 이동시키고, 인산화된 세린 317 또는 345(Cell Signalling)에 대해 특이적인 항혈청(Cell Signalling)으로 프로브하였다. 도 3은, 웨스턴 블롯에 의해, HT29 결장 암종 세포를 겜시타빈으로 처리하면 세린 317 및 345 모두 인산화됨을 나타낸다.

실시예 13

Chk1 억제제에 대한 Chk1 활성을 모니터링하기 위한 분석

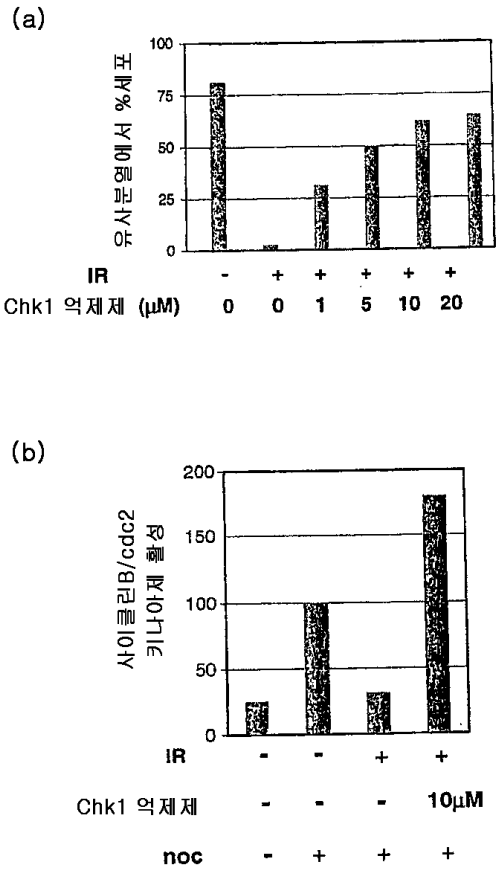
본 출원인들은 세린 296에서의 Chk1 인산화가 종양 세포의 겜시타빈 처리에 의해 자극되며, 이 부위에서의 인산화는 Chk1 억제제에 의해 억제된다는 것을 발견하였다. 상기 부위에서의 인산화는 Atm 및 Atr을 억제하는 Wortmannin에 의해서는 억제되지 않는다. 따라서, 세린 296에서의 인산화는 실시예 12에 기재된 바와 같이 세린 317 및 345에서의 인산화와 구별된다. 또한, 본 출원인들은 상기 부위가 정제된 Chk1 제조 시 인산화된다는 것을 발견하였는데, 이는 정제된 효소가 그 자체로 인산화될 수 있거나 세린 296에서 다른 Chk1 분자를 인산화시킬 수 있음을 뜻하는 것이다. 이와 함께, 상기 데이터는 세린 296에서의 인산화가 Chk1 자체에 의해 수행됨을 시사한다. 따라서, 상기 접근법은 Chk1 활성제에 대한 종양 내 Chk1 활성을 모니터링하는 데 사용할 수 있다. 또한, 상기 접근법은 Chk1 억제제에 의한 Chk1 활성화의 억제를 측정하는 데 사용할 수도 있다.

따라서, HT29 세포는 2 시간 동안 겜시타빈 20 μM으로 처리하였다. 이 겜시타빈은 세포 성장 매질로부터 세척해내고, 세포는 22 시간 더 배양하였다. 단백질 용해물을 제조하고, SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동으로 이 단백질을 분리하였다. 단백질은 폴리비닐리덴 불화물(PVDF) 막으로 옮기고, 인산화된 세린 296(Cell Signalling)에 대해 특이적인 항혈청(Cell Signalling)으로 프로브하였다. 도 4는, 웨스턴 블롯에 의해, HT29 결장 암종 세포를 겜시타빈으로 처리하면 세린 296이 인산화된다는 것을 나타낸다. 또한, 선택적인 Chk1 억제제로 15분간 처리한 HT29 세포는 세린 296 인산화를 보이지 않는다. 상기 데이터는, 세린 296 인산화가 Chk1 키나제에 의해 일어남을 시사한다.

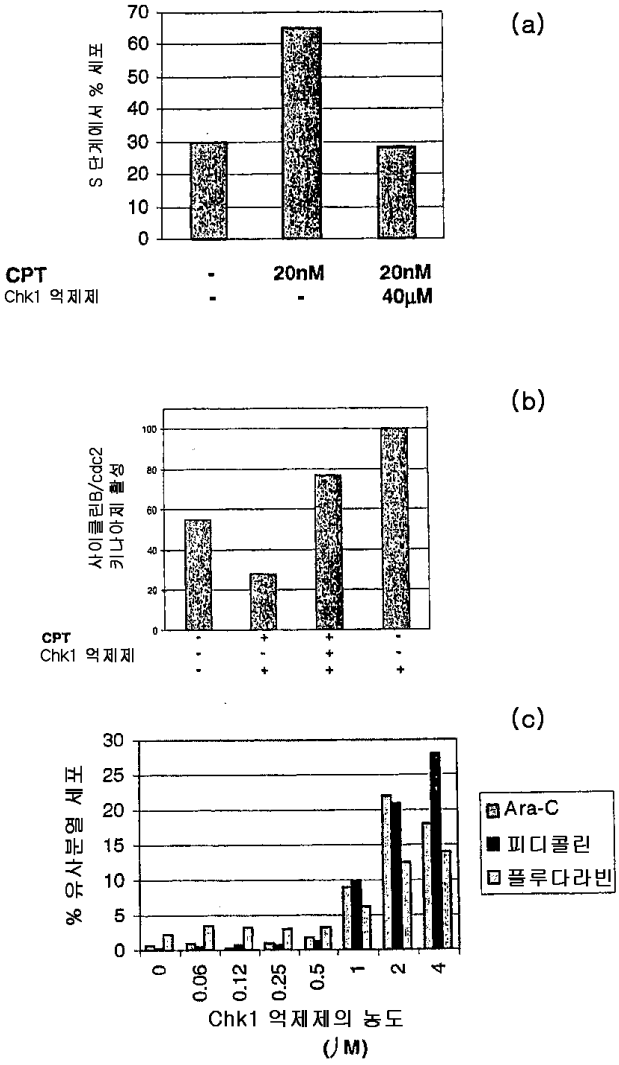
본 발명은 본 발명의 한 측면, 및 본 발명의 범위와 기능적으로 동등한 조성물 및 방법을 예시하고자 하는 것으로서, 상기 예시된 구체예의 범위로 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 바람직한 구체예를 고려하여 당업자에 의해 본 발명을 실시함에 있어서 다양한 변형 및 변경이 이루어질 것이라 예상된다. 결론적으로, 본 발명의 범위로만 제한되는 것은 첨부된 청구의 범위에 기재된 것에 한한다. 본 명세서 전문에 걸쳐 언급된 모든 참조 문헌은 본원에 그 전문이 참조 인용된다.

도면

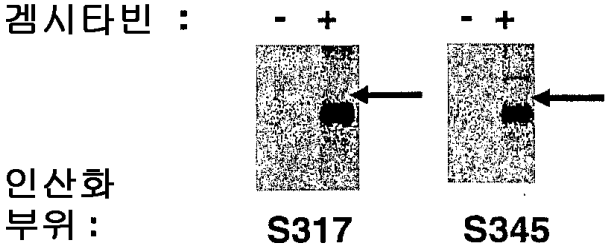
도면1


(a)
유사분열에서 %세포
100
75
50
25
0
IR - + + + + +
Chk1 억제제 (μM) 0 0 1 5 10 20
(b)
사이클린B/cdc2 키나아제 활성
200
150
100
50
0
IR - - + +
Chk1 억제제 - - - 10μM
noc - + + +

도면2


(a)
S 단계에서 % 세포
70
60
50
40
30
20
10
0
CPT
Chk1 억제제
-
-
20nM
-
20nM
40μM
(b)
사이클린B/cdc2
키나아제 활성
100
80
60
40
20
0
CPT
Chk1 억제제
(c)
% 유사분열 세포
30
25
20
15
10
5
0
0
0.06
0.12
0.25
0.5
1
2
4
Chk1 억제제의 농도
(μM)
Ara-C
피디콜린
플루다라빈

도면3


겜시타빈 :
- +
- +
인산화
부위 :
S317
S345

도면4

