

(19)대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 239/42
C07D 405/12
C07D 403/12

(11) 공개번호 10-2005-0042478
(43) 공개일자 2005년05월09일

(21) 출원번호	10-2005-7002530	(87) 국제공개번호	WO 2004/016597
(22) 출원일자	2005년02월14일		
번역문 제출일자	2005년02월14일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2003/025333	국제공개일자	2004년02월26일
국제출원출원일자	2003년08월12일		

(30) 우선권주장	60/403,256 60/416,802	2002년08월14일 2002년10월08일	미국(US) 미국(US)
(71) 출원인	버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드 미국 매사추세츠주 02139-4242 캄브리지 웨이벌리 스트리트 130		
(72) 발명자	코크란 존 미국 02050 매사추세츠주 마쉬필드 필립스 팜 로드 4 그린 제레미 미국 01803 매사추세츠주 벨링톤 그레이스톤 코트 21 헤일 마이클, 알. 미국 01730 매사추세츠주 베드포드 선셋 로드 42 레드포드 브라이언 미국 02703 매사추세츠주 애틀보로 로드 스트리트 66 말테스 프랑소와 미국 01876 매사추세츠주 톱스베리 랜돌프 드라이브 24 난타쿠마르 수간티니 미국 02459 매사추세츠주 뉴턴 스파이어스 로드 253		
(74) 대리인	이병호		

심사청구 : 없음

(54) 프로테인 키나아제 억제제 및 이의 용도

명세서

기술분야

본 발명은 의학 화학의 분야에서 단백질 키나제인 피리미딘 화합물, 이러한 화합물을 함유하는 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다. 당해 화합물은 암, 신경학적 질환, 자가면역 질환, 및 단백질 키나제 억제제에 의해 경감되는 기타 질환의 치료에 유용하다.

배경기술

새로운 치료제에 대한 탐구가 표적 질환과 관련된 효소 및 기타 생체물질의 구조를 보다 잘 이해함으로써 크게 고무되었다. 집중적인 연구 대상이었던 효소 중 한가지 중요한 부류는 단백질 키나제이다.

단백질 키나제는 세포 내의 각종 시그널 전달 과정의 조절에 관여하는 구조적으로 관련된 효소의 큰 계열을 이룬다[참조:Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book, I andII, Academic Press, San Diego, CA]. 단백질 키나제들은 이들의 구조 및 기능의 보존 때문에 공통 조상 유전자로 부터 진화되었다고 여겨진다. 당해 키나제들은 이들이 포스포릴화하는 기질에 의해 계열로 분류될 수 있다(예: 단백질-티로신, 단백질-세린/트레오닌, 지질 등). 이들 키나제 계열에 전반적으로 상응하는 서열 모티프가 확인되었다[참조: Hanks, S. K. , Hunter, T., FASEB J., 9: 576-596 (1995); Knighton et al., Science, 253: 407-414 (1991); Hiles et al., Cell, 70: 419-429 (1992); Kunz et al., Cell, 73: 585-596 (1993); Garcia-Bustos et al., EMBO J. , 13: 2352-2361 (1994)]

일반적으로, 단백질 키나제는 뉴클레오타이드 트리포스페이트로부터 시그널전달 경로에 관련된 단백질 수용체로 포스포릴을 전달하는 작용을 함으로써 세포내 시그널전달을 매개한다. 이들 포스포릴화 현상은 표적 단백질의 생물학적 기능을 조정하거나 조절할 수 있는 분자 온/오프 스위치 역할을 한다. 이들 포스포릴화 현상은 궁극적으로 각종 세포의 및 기타 자극에 반응하여 촉발된다. 이러한 자극의 예로는 환경적 및 화학적 스트레스 시그널(예: 삼투 속크, 열 속크, 자외선 조사, 세균의 내독소 및 H₂O₂), 사이토킨(예: 인터루킨-1(IL-1), 및 종양 괴사 인자 α(TNF-α), 및 성장 인자(예: 과립구 대식세포-콜로니-자극 인자(GM-CSF), 및 섬유아세포 성장 인자(FGF)가 포함된다. 세포의 자극은 세포 성장, 이동, 분화, 호르몬의 분비, 전사 인자의 활성화, 근육 수축, 글루코스 대사, 단백질 합성의 조절, 및 세포 주기의 조절과 관련된 1개 이상의 세포 반응에 영향을 줄 수 있다.

많은 질환이 단백질 키나제-매개된 현상에 의해 촉발된 비정상적 세포 반응과 관련이 있다. 이들 질환에는 자가면역 질환, 염증성 질환, 골 질환, 대사 질환, 신경학적 및 신경퇴행성 질환, 암, 심혈관 질환, 알레르기 및 천식, 알츠하이머 질환 및 호르몬-관련 질환이 포함된다. 따라서, 효과적인 치료제인 단백질 키나제 억제제를 발견하기 위하여 의학 화학에서 상당한 노력이 있어왔다. 그러나, 단백질 키나제와 연관된 대부분의 병리상태에 대하여 현재 이용가능한 치료 선택권이 없는 점을 고려할 때, 이들 단백질 표적을 억제하는 새로운 치료제에 대한 요구가 여전히 지대하다.

포유동물 세포는, 세포의 시그널 조절 키나제(EPK), p38 MAP 키나제 및 c-Jun N-말단 시그널(JNK)을 포함하는 유사분열물질-활성화 단백질(MAP) 키나제 계열의 일원에 의해 매개되는 시그널전달 연쇄증폭작용을 활성화함으로써 세포의 자극에 반응한다. MAP 키나제(MAPK)는 각종 시그널, 예를 들면 성장 인자, 사토킨, UV 조사, 및 스트레스-유도제에 의해 활성화된다. MAPK는 세린/트레오닌 키나제이며, 이들의 활성화는 활성화 루프 내의 Thr-X-Tyr 절편에서 트레오닌 및 티로신의 이중 포스포릴화에 의해 일어난다. MAPK는 전사 인자를 포함한 다양한 기질을 포스포릴화하며, 이것이 다시 특정 유전자 세트를 조절하고, 따라서 자극에 대하여 특정 반응을 매개한다.

EPK2는, Thr183 및 Tyr185 둘 모두가 상류 MAP 키나제 키나제, MEK1에 의해 포스포릴화된 경우에, 최대 활성화에 도달하는 광범위하게 분포된 단백질 키나제이다[참조: Anderson et al., 1990, Nature 343,651; Crews et al., 1992, Science 258, 478]. 활성화 시, EPK2는 다수의 조절 단백질, 예를 들어 단백질 키나제 Rsk90[참조:Bjorbaek et al., 1995, J. Biol. Chem. 270,18848] 및 MAPKAP2[참조: Rouse et al., 1994, Cell 78,1027], 및 전사 인자, 예를 들면 ATF2[참조: Raingeaud et al., 1996, Mol. Cell Biol. 16,1247], Elk-1[참조: Raingeaud et al. 1996], c-Fos[참조: Chen et al., 1993 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90,10952], andc-Myc[참조: Oliver et al.,1995, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 210,162]을 포스포릴화한다. ERK2는 또한 Ras/Raf 의존 경로의 하류 표적[참조:Moodie et al., 1993, Science 260, 1658]이며, 이들 잠재적 종양유전자 단백질로부터 시그널을 중계한다. ERK2는 유방 암 세포의 네가티브 성장 조절에서 일정한 역할을 한다는 것이 밝혀졌으며[참조:Frey and Mulder, 1997, Cancer Res. 57,628] 인간 유방 암에서 ERK2의 과발현이 보고되었다[참조: Sivaraman et al., 1997, J Clin. Invest. 99,1478]. 활성화된 ERK2는 또한 엔도텔린-자극된 기도 평활근 세포의 증식과 연관이 있으며, 이는 천식에서의 키나제의 역할을 제시한다[참조:Whelchel et al., 1997, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 16,589].

수용체 티로신 키나제, 예를 들면 EGFR 및 ErbB2의 과발현[참조: Arteaga CL, 2002, Semin Oncol. 29,3-9; Eccles SA, 2001, J Mammary Gland Biol Neoplasia 6: 393-406; Mendelsohn J & Baselga J, 2000, Oncogene 19,6550-65], 뿐만 아니라, Ras GTPase 단백질에서의 활성화 돌연변이[참조: Nottage M & Siu LL, 2002, Curr Pharm Des 8,2231-42; Adjei AA, 2001, J Natl Cancer Inst 93,1062-74] 또는 B-Raf 돌연변이체[참조: Davies H. et al., 2002, Nature 417,949-54; Brose et al., 2002, Cancer Res 62, 6997-7000]가 인간 암의 주요 인자이다. 이들 유전자 변형은 저조한 임상적 예후와 관련이 있으며, 인간 종양의 광범위한 대상에서 Raf-1/2/3-MEK1/2-ERK1/2 시그널 전달 연쇄증폭을 초래한다. 활성화된 ERK (즉, ERK1 및/또는 ERK2)는, 증식, 분화, 비부착 세포 생존, 및 혈관형성의 조절과 관련이 있는 중추적인 시그널전달 분자이며, 이는 악성 종양의 형성 및 진행에 중요한 수많은 과정에 관여한다. 이들 데이터로부터, ERK1/2 억제제가 다면발현 활성화, 예를 들어 프로아포토시스(proapoptosis), 항-증식, 항-전이 및 항-혈관형성 효과를 발휘할 것이며, 매우 광범위한 인간 종양 대상에 대한 치료 기회를 제공할 것이라는 것이 제시된다.

선택된 암의 종양유전자적 작용에 있어서 ERK MAPK 경로의 구성적(constitutive) 활성화가 연관이 있다는 증거물이 늘어나고 있다. Ras의 활성화 돌연변이가 모든 암의 약 30%에서 발견되었으며, 이중 일부 암, 예를 들면 췌장암(90%) 및 결장암(50%)은 특히 높은 돌연변이 비율(ref)를 가진다. Ras 돌연변이는 또한 흑색종의 9 내지 15%에서 확인되었으나, 구성적 활성화를 일으키는 B-Raf 체세포 미스센스(missense) 돌연변이는 보다 빈번하며, 60 내지 66%의 악성 흑색종에서 발견된다. Ras, Raf 및 MEK의 활성화 돌연변이는 시험관내에서 섬유아세포를 종양이 형성되도록 변환시킬 수 있으며, 종양 억제인자 유전자(예: p16INK4A)의 소실을 수반한 Ras 또는 Raf 돌연변이는 생체내에서 자생적 종양 발생을 일으킬 수 있다. 증가된 ERK 활성이 이들 모델에서 입증되었으며, 적절한 인간 종양에서 널리 보고되었다. 흑색종에서, B-Raf 또는 N-Ras 돌연변이 또는 자가분비 성장 인자 활성화로 인한 높은 기본적인 ERK 활성이 익히 입증되었으며, 급속한 종양 성장, 증가된 세포 생존, 및 아포토시스에 대한 내성과 관련이 있다. 추가로, ERK 활성화는, 세포외간질 분해 프로테아제 및 침입-촉진 인테그린 둘 모두의 증가된 발현 뿐만 아니라, 각질세포 상호작용을 정상적으로 매개하여 멜라닌세포를 조절하는 E-카드헤린(cadherin) 분자의 하향조절과 관련이 있는, 흑색종의 고도로 전이적인 작용 배후의 주요 추진력인 것으로 여겨진다. 이들 데이터를 종합하면, 현재 치료될 수 없는 질환인 흑색종의 치료를 위한 유망한 치료학적 표적으로서 ERK가 제시된다.

특히 중요한 키나제 계열 중 하나는 c-JunNH2-말단 단백질 키나제이며, 이는 또한 asJNK로 알려져 있다. 3개의 상이한 유전자인, JNK1, JNK2, JNK3가 확인되었으며, cJNK의 10가지 이상의 상이한 스플라이싱 이소형이 포유동물 세포에 존재한다[참조: cGupta et al., EMBO J., 15: 2760-70 (1996)]. JNK 계열의 일원은 전염증성(proinflammatory) 사이토킨, 예를 들면 종양 괴사 인자-α(TNFα) 및 인터루킨-1β(IL-1β) 뿐만 아니라, 환경적 스트레스, 예를 들면 애니소마이신(anisomycin), UV 조사, 저산소증 및 삼투 속크에 의해 활성화된다[참조:Minden et al., Biochemica et al Biochemica et Biophysica Acta, 1333: F85-F104(1997)].

JNK의 하류 기질로는 전사 인자 c-Jun, ATF-2, Elk1, p53 및 세포 사멸 도메인 단백질(DENN)이 포함된다[참조: Zhang et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 2586-91 (1998)]. 각각의 JNK 이소형은 이들 기질에 상이한 친화성으로 결합하므로, 이로써 생체내에서 상이한 JNK의 기질 특이성에 의해 시그널전달 경로가 조절된다는 것이 제시된다[참조:Gupta et al., supra].

JNK는 다른 MAPK와 함께, 암, 트롬빈-유도된 혈소판 응집, 면역결핍 질환, 자가면역 질환, 세포 사멸, 알레르기, 골다공증 및 심장 질환에 대한 세포 반응을 매개하는 역할을 하는 것과 관련이 있다. JNK 경로의 활성화와 관계된 치료학적 표적으로는 만성적 골수 백혈병(CML), 류마티스 관절염, 천식, 골관절염, 허혈, 암 및 신경퇴행성 질환이 포함된다.

여러 보고서에서 간 질환 또는 간 허혈의 에피소드와 관련된 JNK 활성화의 중요성이 상세히 설명되었다[참조:Nat. Genet. 21: 326-9 (1999); FEBS Lett. 420: 201-4 (1997); J. Clin. Invest. 102: 1942-50 (1998); Hepatology 28: 1022-30 (1998)]. 따라서, JNK의 억제제는 다양한 간 질환을 치료하는데 유용할 수 있다.

심혈관 질환, 예를 들면 심근경색 또는 울혈성 심부전증에서의 JNK의 역할이 또한 보고되었으며, 이에 따르면 JNK가 각종 유형의 심장 스트레스에 대한 비대 반응을 매개한다는 것이 밝혀졌다[참조:Circ. Res. 83: 167-78 (1998); Circulation 97: 1731-7 (1998); J. Biol. Chem. 272: 28050-6(1997); Circ. Res. 79: 162-73 (1996); Circ. Res. 78: 947-53(1996); J. Clin. Invest. 97: 508-14 (1996)].

JNK 연쇄증폭반응이 T-세포 활성화, 예를 들면 IL-2 프로모터의 활성화에 있어서 일정한 역할을 한다는 것이 입증되었다[참조:J. Immunol. 162: 3176-87 (1999); Eur. J. Immunol. 28: 3867-77 (1998); J. Exp. Med. 186: 941-53 (1997); Eur. J. Immunol. 26: 989-94 (1996)].

각종 암에서 JNK의 역할이 또한 정립되었으며, 이로써 암에서 JNK 억제제의 잠재적 사용이 제시되었다. 예를 들면, 구성적으로 활성화된 JNK는 HTLV-1 매개된 종양형성과 관련이 있다[참조:Oncogene 13: 135-42 (1996)]. JNK는 카포시(Kaposi) 육종(KS)에서 일정한 역할을 할 수 있는데, 이는 KS 세포에 대한 bFGF 및 OSM의 증식 효과가 JNK 시그널전달 경로의 이의 활성화로 매개된다고 여겨지기 때문이다[참조:J. Clin. Invest. 99: 1798-804 (1997)]. KS 증식과 연관된 다른 사이토킨, 예를 들면 혈관 내지 성장 인자(VEGF), IL-6 및 TNF α 의 기타 증식 효과도 또한 JNK에 의해 매개될 수 있다. 또한, p210 BCR-ABL 형질전환된 세포에서 c-jun 유전자의 조절은 JNK의 활성화와 일치하므로, 이로써 만성 골수 백혈병(CML)의 치료에서 JNK 억제제의 역할이 제시된다[참조 문헌:Blood 92: 2450-60(1998)].

JNK1 및 JNK2는 각종 조직에서 광범위하게 발현된다. 대조적으로, JNK3는 뇌에서 선택적으로 발현되며, 심장 및 고환에서는 덜 발현된다[참조:Gupta et al., supra; Mohit et al., Neuron 14:67-78 (1995); Martin et al., Brain Res. Mol. Brain Res. 35: 47-57 (1996)]. JNK3은 카인산에 의해 유도된 신경세포의 아포토시스와 연계되어있으므로, 이로써 글루타메이트 신경독성의 병인에서의 JNK의 역할이 제시된다. 성인 인간 뇌에서, NK3 발현은, 해마의 CA1, CA4 및 해마 이행부(subiculum) 영역 및 신피질의 3층 및 5층의 추체 신경세포의 아집단에 집중된다[참조:Mohit et al., supra]. 급성 저산소증을 가진 CA1 신경세포는, 정상 환자의 뇌 조직으로 부터의 해마 신경세포의 최소의 광범성 세포질 염색에 비해, 강력한 핵 JNK3-면역반응을 나타내었다[참조:Zhang et al., supra]. 따라서, JNK3은 해마 내의 CA1 신경세포의 저산소증 및 허혈 손상과 관련이 있는 것으로 여겨진다.

추가로, JNK3은 알츠하이머 질환에서 취약한 신경세포와 함께 면역화학적으로 공동-집중된다[참조:Mohit et al., supra]. JNK3 유전자의 파괴는 흥분독성(excitotoxic) 글루타메이트 수용체 효능제 카인산에 대한 마우스의 내성. 예를 들면 발작 활성, cAP-1 전사 활성, 및 해마 신경세포의 아포토시스에 대한 효과를 일으키므로, 이로써 JNK3 신경전달 경로가 글루타메이트 신경독성의 병인에서 중요한 요소임이 제시된다[참조:Yang et al., Nature, 389: 865-870 (1997)].

이들 발견을 토대로 하여, JNK 시그널전달, 특히 JNK3의 시그널전달은 아포토시스-유도된 신경퇴행성 질환, 예를 들면 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, ALS (근육위축기측경화증), 간질 및 발작, 헌팅톤 질환, 외상 뇌 손상 뿐만 아니라, 허혈성 및 출혈성 졸중의 분야와 연관이 있다.

AKT (PKB 또는 Rac-PK 베타로 공지), 세린/트레오닌 단백질 키나제는 여러 유형의 암에서 과발현되며, 정상적 세포 기능의 매개인자라는 것이 밝혀졌다[참조 문헌: (Khawaja, A., Nature 1999, 401, 33-34); (Yuan, Z. Q., et al., Oncogene 2000, 19, 2324-2330); (Namikawa, K., et al., J Neurosci. 2000, 20, 2875- 2886,)]. AKT는 N-말단 플렉스트린(pleckstrin) 상동성(PH) 도메인, 키나제 도메인 및 C-말단 "꼬리(tail)" 영역을 포함한다. 인간 AKT 키나제의 3개의 이소형(AKT-1, -2 및 -3)이 지금까지 보고되었다[참조:(Cheng, J. Q., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89, 9267-9271); (Brodbeck, D. et al., J. Biol. Chem. 1999, 274, 9133-9136)]. PH 도메인은 3-포스포이노시티드에 결합하는데, 이는 성장 인자, 예를 들면 혈소판-유도된 성장 인자(PDGF), 신경 성장 인자(NGF) 및 인슐린형 성장 인자(IGF-1)에 의한 자극시, 포스포타이딜 이노시톨 3-키나제(P13K)에 의해 합성된다[참조:(Kulik et al., Mol. Cell.Biol., 1997,17, 1595-1606,); (Hemmings, B. A., Science,1997,275, 628-630)]. PH 도메인에 지질이 결합되면, AKT의 원형질막으로의 전위가 촉진되고, 또 다른 PH-도메인-함유 단백질 키나제인 PDK1에 의해 AKT 이소형 1, 2 및 3의 Thr308, Thr309, 및 Thr305에서 각각 포스포릴화가 용이해진다. 완전히 활성화된 AKT 효소를 수득하기 위하여는, 제2의 아직 공지되지 않은 키나제가 AKT-1, -2 및 -3의 C-말단 꼬리 중의 Ser473, Ser474 또는 Ser472의 각각의 포스포릴화를 위해 요구된다.

일단 막에 위치하게 되면, AKT는 세포 내에서 인슐린의 대사 효과[참조: Calera, M.R. et al., J. Biol. Chem. 1998, 273, 7201-7204)], 분화 및/또는 증식 유도, 단백질 합성 및 스트레스 반응[참조: Alessi, D. R. et al., Curr. Opin. Genet. Dev. 1998, 8, 55-62)]을 포함한 몇 가지 기능을 매개한다.

변형된 AKT 조절의 발현이 상처 및 질병 둘 다에서 나타나며, 암에서 가장 중요한 역할을 수행한다. AKT의 최초의 설명은 인간 난소 암종(이의 경우의 15%에서 AKT의 발현이 증폭된 것으로 밝혀졌다)과 관련한 것이었다[참조: Cheng, J.Q. et al., Proc. Natl. Acad. Sci, U.S.A. 1992, 89, 9269-9271)]. 이는 또한 췌장암의 12%에서 과발현된 것으로 밝혀져 왔

다[참조: Cheng, J.Q. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1996, 93, 3636-3641]). 이는 AKT-2가 난소 암종의 12%에서 과발현되었으며 AKT의 증폭은 비분화 종양의 50%에서 특히 빈번하였음을 입증하였고, 또한 AKT가 종양 공격성과 관련되어 있음을 제시한다[참조: Bellacosa, et al., Int. J. Cancer 1995, 64, 280-285]).

글리코겐 신타제 키나제-3(GSK-3)은 각각 구분되는 유전자에 의해 암호화되는 α 및 β 이소형으로 이루어진 세린/트레오닌 단백질 키나제이다[참조: Coghlan et al., Chemistry & Biology, 7, 793-803(2000); Kim and Kimmel, Curr. Opin. Genetics Dev., 10, 508-514(2000)]. GSK-3은 당뇨병, 알츠하이머병, CNS 장애(예: 조울증 장애 및 신경퇴행성 질환) 및 심근세포 비대증을 포함하는 각종 질환에 관련되어 있다(예를 들면, 문헌[참조: 제WO 99/65897호; 제WO 00/38675호; Kaytor and Orr, Curr. Opin. Neurobiol., 12, 275-8 (2000); Haq et al., J. Cell Biol., 151, 117-30(2000); Eldar-Finkelman, Trends Mol. Med., 8, 126-32 (2002)]. 이들 질환은 GSK-3이 역할을 수행하는 특정 세포 신호전달 경로의 비정상적 작동에 관련된다.

GSK-3은 다수의 조절 단백질을 인산화하며 이의 활성을 조절하는 것으로 밝혀져 왔다. 이들은 글리코겐 합성을 위해 필요한 속도 제한 효소인 글리코겐 신타제, 미세관-관련 단백질 Tau, 유전자 전사 인자 β -카테닌, 번역 개시 인자 eIF-2B, 및 ATP 시트레이트 리아제, 액틴, 열충격인자-1, c-Jun, c-myc, c-myc, CREB, 및 CEPBa를 포함한다. 이들 다양한 표적은 세포 대사, 증식, 분화 및 발달의 많은 측면에서 GSK-3과 관련된다.

제II형 당뇨병의 치료와 관련된 GSK-3 매개 경로에서, 인슐린-유도된 신호전달은 세포 글루코스 흡수 및 글리코겐 합성을 초래한다. GSK-3은 이러한 경로에서 인슐린-유도된 신호의 음성 조절자이다. 일반적으로, 인슐린의 존재는 GSK-3-매개된 인산화의 억제 및 글리코겐 신타제의 불활성화를 유도한다. GSK-3의 억제는 증가된 글리코겐 합성 및 글루코스 흡수를 초래한다[참조: Klein et al., PNAS, 93, 8455-9(1996); Cross et al., Biochem. J., 303, 21-26(1994); Cohen, Biochem. Soc. Trans., 21, 555-567(1993); 및 Massillon et al., Biochem. J., 299, 123-128 (1994); Cohen and Frame, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., 2, 769-76(2001)]. 그러나, 인슐린 반응이 당뇨병 환자에서 약화되지 않는 경우, 상대적으로 높은 인슐린의 혈중 수준의 존재에도 불구하고 글리코겐 합성 및 글루코스 흡수는 증가되지 않는다. 이는 궁극적으로 심혈관 질환, 신부전 및 실명을 초래할 수 있는 급성 및 만성 효과를 갖는 비정상적으로 높은 혈중 글루코스 수준을 초래한다. 이러한 환자에서, GSK-3의 정상 인슐린-유도성 억제는 발생하지 않는다. 또한, GSK-3은 제II형 당뇨병으로 투병중인 환자에서 과발현되는 것으로 보고되어 왔다[참조: 제WO 00/38675]. 따라서 GSK-3의 치료학적 억제제는 인슐린에 대한 약화된 반응으로 고통받는 당뇨병 환자를 치료하는 데 유용하다.

아포토시스는 허혈성 뇌 손상의 병태생리학에 관련되어 있다[참조: Li et al., 1997; Choi, et al., 1996; Charriaut-Marlangue et al., 1998; Grahm and Chen, 2001; Murphy et al., 1999; Nicotera et al., 1999]). 최근의 문헌은 GSK-3 β 의 활성이 아포토시스 메카니즘에 포함될 수 있음을 제시한다[참조: Kaytor and Orr, 2002; Culbert et al., 2001]). 중뇌 동맥 폐색에 의해 유도된 허혈성 뇌졸중의 랫트 모델에서의 연구는 허혈 후에 GSK-3 β 의 발현이 증가됨을 나타내었다[참조: Wang et al., Brain Res, 859, 381-5, 2000; Sasaki et al., Neurol Res, 23,588-92, 2001]). 섬유모세포 성장 인자(FGF)는 랫트에서 영구한 중뇌 동맥 폐색(MCO) 후 허혈성 뇌 손상을 감소시켰다[참조: Fisher et al. 1995; Song et al. 2002]). 사실, 랫트에서 허혈성 모델에서 입증된 FGF의 신경방어적 효과는 GSK-3의 PI-3 키나제/AKT-의존성 불활성화에 의해 매개될 수 있다[참조: Hashimoto et al., 2002]). 따라서, 대뇌 허혈증 사건 후의 GSK-3 β 의 억제는 허혈성 뇌 손상을 개선시킬 수 있다.

또한 GSK-3은 심근경색과 관련된다. 문헌[참조: Jonassen et al., Circ Res, 89: 1191, 2001 (재관류에서 인슐린 투여에 의한 심근경색의 감소는 Akt 의존성 신호전달 경로를 통해 매개된다); Matsui et al., Circulation, 104:330, 2001 (Akt 활성화는 심장 기능을 보존하며 생체내에서의 일과성 심장 허혈증 후 심근세포 손상을 예방한다); Miao et al., J Mol Cell Cardiol, 32:2397, 2000 (심장에서의 관상내, 아데노바이러스-매개된 Akt 유전자 전달은 생체내에서 허혈성-재관류 손상 후 전체 경색부 크기를 감소시켰다); 및 Fujio et al., Circulation et al., 101: 660, 2000 (Akt 신호전달은 시험관 내에서 심근세포 아포토시스를 억제하며 마우스 심장에서 허혈성-재관류 손상을 방어한다)]을 참조한다.

GSK-3 활성은 두부 외상에서 역할을 수행한다. 문헌[참조: Noshita et al., Neurobiol Dis, 9:294, 2002 (Akt/PI3-키나제 경로의 상향조절은 외상적 뇌 손상 후 세포 생존에 중요할 수 있다) 및 Dietrich et al., J Neurotrauma, 13:309,1996 (bFGF의 외상후 투여는 외상적 뇌 손상의 랫트 모델에서 손상된 피질 신경세포 및 총 타박상 부피를 현저히 감소시켰다)]을 참조한다.

GSK-3은 또한 정신의학 장애에서 역할을 수행하는 것으로 공지되어 있다. 문헌[참조: Eldar-Finkelman, Trends Mol Med, 8: 126, 2002; Li et al., Bipolar Disord, 4:137,2002 (LiCl 및 발프로산, 항정신병 약물, 기분 안정 약물은 GSK-3 활성을 감소시키며 베타-카테닌을 증가시킨다) 및 Lijam et al., Cell, 90:895, 1997 (형클어진 KO 마우스는 비정상적인 사회 행동 및 불완전한 감각운동 게이팅을 나타내었다. 형클어진, 세포질 단백질은 WNT 경로에 포함되며, GSK3베타 활성을 억제한다)].

리튬 및 발프로산에 의한 GSK3 억제는 축삭 재모델링을 유도하고 시냅스 연결성을 변화시키는 것으로 나타났다. 문헌[참조: Kaytor & Orr, Curr Opin Neurobiol, 12:275, 2002(GSK3의 하향조절은 미세관 관련 단백질인 tau, MAP1 & 2에 변화를 일으킨다) 및 Hall et al., Mol Cell Neurosci, 20:257, 2002 (리튬 및 발프로산은 축삭을 따른 성장 옥수수형 구조의 형성을 유도한다)]을 참조한다.

또한 GSK-3 활성은 알츠하이머 병과 관련된다. 이들 질환은 공지된 β -아밀로이드 펩티드 및 세포내 신경섬유매듭 형성의 존재에 의해 특징화된다. 신경섬유매듭은 과인산화된 Tau 단백질을 함유하며, 여기서, Tau는 비정상적 위치에서 인산화된다. GSK-3은 세포 및 동물 모델에서 이들 비정상적 위치를 인산화시키는 것으로 나타났다. 추가로, GSK-3의 억제는 세포 내에서 Tau의 과인산화를 억제하는 것으로 나타났다[참조: Lovestone et al., Curr. Biol., 4, 1077-86(1994); 및 Brownlees et al., Neuroreport 8, 3251-55 (1997); Kaytor and Orr, Curr. Opin. Neurobiol., 12, 275-8(2000)]. GSK3를 과발현시킨 유전 형질 전환 마우스에서, 현저히 증가된 Tau 과인산화 및 신경세포의 비정상적 형태가 관찰되었다[참조: Lucas et al., EMBO J, 20: 27-39(2001)]. 활성 GSK3는 미리 매듭지어진 신경세포의 세포질에 축적되며, 이는

AD로 투병중인 환자의 뇌에 신경섬유매듭을 초래할 수 있다[참조: Pei et al., J Neuropathol Exp Neurol, 58, 1010-19 (1999)]. 따라서, GSK-3의 억제제는 신경섬유매듭의 생성을 늦추거나 정지시키며 따라서 알츠하이머병을 치료하거나 이의 중증도를 감소시킨다.

알츠하이머병에서 GSK-3가 수행하는 역할에 대한 증거가 시험관 내에서 밝혀졌다. 문헌[참조: Aplin et al (1996), J Neurochem 67: 699; Sun et al (2002), Neurosci Lett 321: 61 (GSK3b는 아밀로이드 전구체 단백질(APP)의 세포질 도메인을 인산화시키며 GSK3b 억제제는 APP-형질감염 세포에서 Ab40 & Ab42 분비를 감소시킨다); Takashima et al(1998), PNAS 95: 9637; Kirschenbaum et al (2001), J Biol Chem 276: 7366 (GSK3b는 APP의 Ab의 합성에서 감마-세크레타제 활성화와 관련된 프레세닐린-1과 복합되어 이를 인산화시킨다); Takashima et al (1998), Neurosci Res 31: 317 (Ab(25-35)에 의한 GSK3b의 활성화는 해마 신경세포에서 tau의 인산화를 증진시킨다. 이러한 관찰은 Ab와 과인산화된 tau로 구성된 신경섬유매듭 사이의 관련성, AD의 다른 병리학적 특징을 제공한다); Takashima et al (1993), PNAS 90: 7789 (GSK3b 발현 또는 활성의 차단은 피질 및 해마 제1 배양물의 Ab-유도성 신경-퇴행을 예방한다); Suhara et al (2003), Neurobiol Aging, 24:437 (세포내 Ab42는 Akt/GSK-3b 신호전달-의존성 메카니즘의 활성화를 간접함으로써 내피 세포에 독성을 갖는다); De Ferrari et al (2003) Mol Psychiatry 8: 195 (리튬은 Ab 섬유-유도성 세포독성으로부터 N2A 세포 및 제1 해마 신경세포를 보호하며, b-카테닌의 핵 전위/탈안정화를 감소시킨다); 및 Pigino et al., J Neurosci, 23: 4499, 2003 (알츠하이머의 프레세닐린 1의 돌연변이는 GSK-3 활성을 탈조절 및 증가시킬 수 있으며, 이에 따라 신경 세포에서의 축삭 운반을 약화시킬 수 있다. 침범된 신경세포에서의 축삭 운반에 수반된 감소는 궁극적으로 신경퇴행을 초래할 수 있다)을 참조한다.

GSK-3이 알츠하이머병에서 수행하는 역할에 대한 증거를 생체 내에서 밝혔다. 문헌[참조: Yamaguchi et al (1996), Acta Neuropathol 92: 232; Pei et al (1999), J Neuropathol Exp Neurol 58: 1010 (GSK3b 면역반응성은 AD 뇌의 감수성 영역에서 증가된다); Hernandez et al (2002), J Neurochem 83: 1529 (조건부 GSK3b 과발현을 갖는 유전 형질 전환 마우스는 AD의 유전 형질 전환 APP 마우스 모델에서와 유사한 인지 결핍을 나타낸다); De Ferrari et al (2003) Mol Psychiatry 8: 195 (만성 리튬 처리는 Ab 섬유의 해마내 주입에 의해 유발된 신경퇴행 및 행동 장애(모리스 수 미로 (Morris water maze)를 극복하게 한다); McLaurin et al., Nature Med, 8: 1263, 2002 (AD의 유전 형질 전환 모델에서 Ab를 사용한 면역화는 AD-유사 신경병태학 및 공간기억 장애 둘 다를 감소시킨다); 및 Phiel et al (2003) Nature 423: 435 (GSK3는 AD tg 마우스에서 감마 세크레타제의 직접적 억제를 통해 아밀로이드-베타 펩티드 생성을 조절한다)]을 참조한다.

프레세닐린-1 및 키네신-1은 또한 GSK-3에 대한 기질이며 알츠하이머병에서 GSK-3가 수행하는 역할에 대한 다른 메카니즘과 관련되며, 최근에 문헌[참조: Pigino, G., et al., Journal of Neuroscience (23:4499, 2003)]에 기술되었다. GSK3베타는 키네신-I 경로를 인산화하여, 막-결합 기관으로부터 키네신-1의 방출을 초래하여, 급속 전향성 축삭 운반의 감소를 유발하는 것으로 밝혀졌다[참조: Morfini et al., 2002]]. 본 발명자는 PS1에의 돌연변이가 GSK-3 활성을 탈조절하고 증가시켜, 이에 따라 신경세포에서 축삭 운반을 약화시킬 수 있다고 제안한다. 이에 따른 침범된 신경 세포에서 축삭 운반의 감소는 궁극적으로 신경퇴행을 초래한다.

또한 GSK-3는 근육위축가쪽경화증(ALS)과 관련된다. 문헌[Williamson and Cleveland, 1999 (축삭 운반은 mSOD1 마우스에서 ALS의 극초기 단계에서 지연된다); Morfini et al., 2002 (GSK3는 키네신 경로를 인산화시키고 전향성 액손 운반을 억제한다); Warita et al., Apoptosis, 6: 345, 2001 (대부분의 척수 운동 신경은 이러한 ALS의 SOD1 tg 동물 모델에서 신경세포의 현저한 손실이 선행된 초기 및 예비증상 단계에서 PI3-K 및 Akt 둘 다에 대한 면역반응성을 손실하였다); 및 Sanchez et al., 2001(PI-3K의 억제제는 GSK3 활성화에 의해 매개된 신경돌기 퇴축을 유도한다)]을 참조한다.

GSK-3 활성화는 또한 척수 및 말초 신경 손상과 관련된다. 리튬 및 발프로산에 의한 GSK3 억제는 축삭 재모델링을 유도하고 시냅스 연결을 변형시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다. 문헌[Kaytor & Orr, Curr Opin Neurobiol, 12: 275, 2002 (GSK3의 하향조절은 미세관-관련 단백질인 tau, MAP1 & 2에서 변화를 유도한다) 및 Hall et al., Mol Cell Neurosci, 20: 257, 2002 (리튬 및 발프로산은 축삭을 따른 성장 옥수수형 구조의 형성을 유도한다)]을 참조한다. 또한, 문헌[Grothe et al., Brain Res, 885:172, 2000(FGF2는 슈만 세포 증식을 자극하고 축삭 성장 중 미엘린 형성을 억제한다); Grothe and Nikkhah, 2001(FGF-2는 신경 중독 후 5시간 내에 근위 및 원위 신경 단말에서 상향 조절된다); 및 Sanchez et al., 2001(PI-3K의 억제제는 GSK3 활성화에 의해 매개된 신경돌기 축퇴를 유도한다)]을 참조한다.

GSK-3의 다른 기질은 β -카테닌이며, 이는 GSK-3의 인산화 후 분해된다. β -카테닌의 감소된 수준은 정신분열병 환자에서 보고되어 왔으며 또한 신경세포 치사의 증가와 관련된 다른 질병과 연관되어 있다[참조: Zhong et al., Nature, 395, 698-702(1998); Takashima et al., PNAS, 90, 7789-93(1993); Pei et al., J Neuropathol. Exp, 56, 70-78(1997); 및 Smith et al., Bio-org. Med. Chem. 11,635-639 (2001)]. 또한, β -카테닌 및 Tcf-4는 혈관 평활근 세포 아포토시스를 억제하고 증식을 향상시킴으로써 혈관 재모델링에서 이중 역할을 수행한다[참조: Wang et al., Circ Res, 90: 340, 2002]]. 따라서, GSK-3는 혈관형성 장애와 관련된다. 문헌[Liu et al., FASEB J, 16: 950, 2002(GSK3의 활성화는 간세포 성장 인자를 감소시켜, 내피 세포 막 기능 변형 및 혈관 통합성의 감소를 초래한다) 및 Kim et al., k J Biol Chem, 277:41888, 2002(GSK3베타 활성화는 Matrigel 플러그 검정을 사용하는 생체 내 혈관형성을 억제한다: GSK3베타 신호 전달의 억제제는 혈관 형성을 증진시킨다)]을 참조한다.

GSK-3 및 헌팅턴병 사이의 관련이 밝혀져 있다. 문헌[Carmichael et al., J Biol Chem., 277: 33791, 2002(GSK3베타 억제제는 b-카테닌의 증가 및 이의 관련 전사 경로를 통한 폴리-글루타민-유도성 신경세포 및 비-신경세포 치사로부터 세포를 보호한다). GSK3의 과발현은 폴리-(Q)-응집 및 시험관 내 HD 모델[참조: (Wyttenbach et al., Hum Mol Genet, 11: 1137, 2002)]에서의 세포 치사 둘 다를 감소시키는 것으로 나타난 열충격 전사 인자-1 및 열 충격 단백질 HSP70[참조: Bijur et al., J Biol Chem, 275: 7583, 2000)]의 활성을 감소시킨다.

GSK-3는 FGF-2의 수준에 영향을 주며 이들의 수용체는 뇌 응집 배양 재-미엘린 형성 랫트 뇌의 재-미엘린 형성 중 증가된다. 문헌[Copelman et al., 2000, Messersmith, et al., 2000; 및 Hinks and Franklin, 2000]을 참조한다. 또한 FGF-2는 재-미엘린 형성에서 FGF의 수행에 영향을 주는 회소돌기아교세포에 의한 과성장 과정을 유발하는 것으로 밝혀졌으며[참조: Oh and Yong, 1996; Gogate et al., 1994] FGF-2 유전자 치료는 실험적 알레르기 뇌척수염(EAE) 마우스의 회복을 개선시키는 것으로 나타났음이 밝혀졌다[참조: Ruffini, et al., 2001].

GSK-3은 또한 Wnt/베타-카테닌 시그널링이 모낭 형태형성 및 분화에 중요한 역할을 하는 것으로 나타나기 때문에 모 성장과 관련이 있다[참고: Kishimoto et al. *Genes Dev*, 14: 1181, 2000; Millar, *J Invest Dermatol*, 118: 216, 2000]. 포피부에서 Wnt 시그널링의 억제제를 본질적으로 과발현하는 마우스는 모낭을 발달시키지 못하는 것이 밝혀졌다. Wnt 시그널은 모낭의 초기 발달에 요구되고 GSK3은 베타 카테닌을 억제함으로써 Wnt 경로를 본질적으로 조절한다[참고: An et al., *Dev Cell* 2: 643, 2002]. 일시적 Wnt 시그널은 상피 모낭 전구체에서 베타-카테닌 및 TCF-조절 유전자 전사를 활성화시킴으로써, 새로운 모 성장의 개시에 중요한 초기 자극을 제공한다[참고: Van Mater et al., *Genes Dev*, 17: 1219, 2003].

GSK-3 활성이 정자 운동성과 연관이 있기 때문에, GSK03 억제는 남성 피임약으로서 유용하다. 정자 GSK-3 활성의 감소는 소 및 원숭이 부고환에서 정자 운동성 발달에 연관이 있음이 나타났다[참고: Vijayaraghavan et al., *Biol Reprod*, 54: 709, 1996; Smith et al., *J Androl*, 220: 47, 1999]. 더구나, 황소에서 운동성 없는 정자에 비해 운동성 있는 정자에서 GSK3의 티로신 및 세린/트레오닌 인산화가 높다[참고: Vijayaraghavan et al., *Biol Reprod*, 62: 1647, 2000]. 또한 인간 정자에서도 이러한 효과가 증명되었다[참고: Luconi et al., *Human Reprod*, 16: 1931, 2001].

비수용체 티로신 키나제의 Tec 부류는 TCR, BCR 및 Fce 수용체와 같은 항원 수용체를 통해 시그널링에 중심 역할을 한다[참고: Miller A., et al. *Current Opinion in Immunology* 14: 331-340 (2002)]. Tec 부류 키나제는 T세포 활성화에 필수적이다. Tec 부류의 3개 구성원인, Itk, Rlk 및 Tec는 T세포의 항원 수용체 개입의 하류를 활성화시키고 PLC-g를 포함하는 하류 효과기에 시그널을 전달한다. 마우스에서 Itk 및 Rlk의 결함된 결실로 증식, 사이토킨 생산 및 세포내 기생충(톡소플라스마 곤디; *Toxoplasma gondii*)에 대한 면역 반응을 포함하는 TCR 반응을 완전히 억제한다[참고: Schaeffer et al. *Science* 284: 638-641 (1999)]. 세포내 시그널링 후 TCR 개입은 Itk/Rlk 결실 T세포에 영향을 준다; 이노시톨 트리포스페이트 생산, 칼슘 유동 및 MAP 키나제 활성 모두가 감소된다.

Tec 부류 키나제는 또한 B세포 발달 및 활성화에 필수적이다. B사 돌연변이 환자는 B세포 발달이 완전히 차단되어 B 림프구 및 형질세포가 거의 완전히 부재하고 Ig 수준이 굉장히 감소되며 항원을 기억하는 체액성 반응을 완전히 억제한다[참고: Vihinen et al. *Frontiers in Bioscience* 5: d917-928]. 또한 Btk 결실 마우스에서 말초 B세포의 수가 감소하고 Img 및 IgG3의 수준이 상당히 저하되며, 흉선 독립적 II형 항원에 대한 면역 반응을 억제된다[참고: Ellmeier et al. *J Exp Med* 192: 1611-1623 (2000)]. Btk는 또한 고친화성 IgE 수용체 (FceRI)를 통해 비만세포 활성화에 중요한 역할을 한다. Btk 결실 쥐 비만 세포에는 탈과립이 감소되고 염증성 사이토킨 생산 후 FceRI 교차 결합을 감소된다[참고: Kawakami et al. *Journal of leukocyte biology* 65: 286-290].

리보솜 단백질 키나제 p70S6K-1 및 -2는 다른 거중 PKB 및 MSK로 이루어진 단백질 키나제의 ACG 서브부류의 구성원이다. p70S6 키나제는 인산화 후 리보솜 단백질 S6의 활성화를 촉매하고, 이는 단백질 합성 기관의 구성원을 암호화하는 mRNA의 전사 상향 조절에 관계하였다.

이러한 mRNA는 5'TOP로 지칭되는 5' 전사 개시 영역에 올리고피리미딘 도를 함유하며, 이는 전사 수준 조절에 필수적인 것으로 나타났다[참고: Volarevic, S. et al., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 2001, 65, 101-186]. p70 S6K 의존성 S6 인산화는 주로 PI3K 경로를 통한 다양한 호르몬 및 성장 인자에 반응에서 자극된다[참고: Coffey, P.J. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994 198, 780-786]. 라파마이신이 p70S6K 활성을 억제하도록 작동하고 단백질 합성을 차단하기 때문에, 이는 mTOP 조절하에 특이적으로 리보솜 단백질을 암호화하는 이러한 mRNA 전사의 하향으로 조절한다[참고: Kuo, C.J. et al., *Nature* 1992, 358, 70-73].

시험관내 PDK1은 p70 촉매적 도메인의 활성화 루프에서 Thr252의 인산화를 촉매하는데, 이는 p70 활성화에서 필수적이다[참고: Alessi, D.R., *Curr. Biol.* 1998, 8, 69-81]. 초파리의 dp70S6K 및 마우스의 p70S6K1의 라파마이신의 용도 및 유전자 결실 연구로 세포 성장 및 증식 시그널링 모두에서의 p70의 중심 역할이 확립되었다.

3-포스포이노시티드 의존성 단백질 키나제-1 (PDK1)은 단백질 키나제 AGC 서브부류에 속한 수많은 키나제의 활성을 조절하는데 중심 역할을 한다[참고: Alessi, D. et al., *biochem. Sco. Trans* 2001, 29, 1]. 이는 단백질 키나제 B(PKB, 또한 AKT로도 공지됨), p70 리보솜 S6 키나제(S6K)[참고: Avruch, J. et al., *Prog. Mol. Subcell. Biol.* 2001, 26, 115], 및 p90 리보솜 S6 키나제(S6K)[참고: Frodin, M. et al., *EMBO J.* 2000, 19, 2924-2934]의 이소형을 포함한다. PDK1 매개된 시그널링은 인슐린과 성장 인자에 대한 반응 및 세포의 기질에 대한 세포 부착의 결과(인테그린 시그널링)로서 활성화된다. 일단 활성화된 이러한 효소는 많은 세포 생존, 증식 및 당 조절과 같은 과정을 제어하는데 중요한 역할을 하는 중심 조절 단백질을 인산화함으로써 다양한 세포 사상을 매개한다[참고: Lawlor, M.A. et al., *J. cell Sci.* 2001, 114, 2903-2910; Lawlor, M.A. et al., *EMBO J.* 2002, 21, 3728-3738]. PDK1은 N 말단 촉매 도메인 및 C 말단 플렉스트린 상동성 (PH) 도메인을 가진 556개의 아미노산 단백질이고, 이들의 활성 루프에 상기 키나제를 인산화시킴으로써 이의 기질을 활성화시킨다[참고: Belham C. et al., *Curr. Biol.* 1999, 9, R93-R96]. 전립선암 및 NSCL을 포함하는 많은 인간 암에서 많은 개별적 유전 사상, 예를 들어 PTEN 돌연변이 또는 특정 중심 조절 단백질의 과다 발현을 초래하는 PDK1 시그널링 경로 작용을 상승시켰다[참고: Graff, J.R., *Expert Opin. Ther. Targets* 2002, 6, 103-113; Brognard, J., et al., *Cancer Res.* 2001, 61, 3986-3997]. 암을 치료하는 잠재적 메타니즘으로서 PDK1의 억제는 PTEN 음성 인간 암 세포주(U87MG)를 PDK1에 대한 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 형질감염에 의해 증명하였다. PDK1 단백질 수준이 결과적으로 감소하여 세포 증식 및 생존이 감소하게 된다[참고: Flynn, P., et al., *Curr. Biol.* 2000, 10, 1439-1442]. 결과적으로 PDK1의 ATP 결합 부위 억제제의 고안은 기타 치료중에서 암 화학요법에 대한 매력적인 표적을 제공한다.

암 세포 유전자형의 다양한 범위는 세포 생리학에서 다음 6개의 필수적 변경의 발현에 기인한다: 성장 시그널링에서 자기-충족성, 아포토시스의 회피, 성장 억제 시그널링에 대한 무감응, 무제한적 복제 가능성, 지속적 혈관신생, 및 전이를 유도하는 조직 침범[참고: Hanahan, D. et al., *Cell* 2000, 100, 57-70]. PDK1은 PI3K 시그널링 경로의 중요한 매개체인데, 이는 성장, 증식 및 생존을 포함하는 다수의 세포 기능을 조절한다. 결과적으로, 이러한 경로의 억제는 암 진행에 대한 6개의 정의된 필요조건의 4개 이상에 영향을 미칠 수 있다. 이와 같이 PDK1 억제제는 매우 광범위한 인간 암의 성장에 효과를 가질 수 있는 것으로 예상된다.

특히, 증가된 수준의 PI3K 경로 활성화는 다수의 인간 암의 발전, 공격성 무반응 상태로의 진행(화학요법에 대한 획득된 내성) 및 예측 불가와 직접 관련이 있다. 이러한 증가된 활성화는 포스포타제 PTEN과 같은 음성적 경로 조절자의 감소된 활성화, Ras와 같은 양성적 경로 조절자의 활성화된 돌연변이 및 뇌(신경교종)암, 유방암, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 갑상선암을 포함하는 예인, PKB와 같은 경로 자체의 성분의 과다 발현을 포함하는 중요 사상 시리즈에 기여하였다[참고: Teng, D.H. et al., *Cancer Res.*, 1997 57, 5221-5225; Brognard, J. et al., *Cancer Res.*, 2001, 61, 3986-3997; Cheng, J.Q. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996, 93, 3636-3641; *Int. J. Cancer* 1995, 64, 280; Graff, J.R., *Expert Opin. Ther. Targets* 2002, 6, 103-113; *Am. J. Pathol.* 2001, 159, 431].

또한, 유전자 녹아웃, 유전자 녹다운, 우성적 음성 연구 및 경로의 소분자 억제제를 통한 감소된 경로 기능은 시험관내 다수의 암 표현형(일부 연구는 또한 생체내 유사한 효과를 증명하였음)을 역으로 하는 것, 예를 들어 증식 차단, 생존성 감소 및 하기의 암을 대표하는 세포주 계열에서 공지된 화학요법에 대한 암 세포의 민감성을 증명하였다: 췌장암[참고: Cheng, J.Q. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996, 93, 3636-3641; *Neoplasia* 2001, 3, 278], 폐암[참고: Brognard, J. et al., *Cancer Res.*, 2001, 61, 3986-3997; *Neoplasia* 2001, 3, 278], 난소암[참고: Hayakawa, J. et al., *Cancer Res.* 2000, 60, 5988-5994; *Neoplasia* 2001, 3, 278], 유방암[참고: *Mol. Cancer Ther.* 2002, 1, 707], 결장암[참고: *Neoplasia* 2001, 3, 278; Arico, S. et al., *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 27613-27621], 경부암[참고: *Neoplasia* 2001, 3, 278], 전립선암[참고: *Endocrinology* 2001, 142, 4795; Thakkar, H. et al., *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 38361-38369; Chen, X. et al., *Oncogene* 2001, 20, 6073-6083] 및 뇌종양(신경교종)[참고: Flynn, P. et al., *Curr. Biol.* 200, 10, 1439-1442].

세린/트레오닌 키나제의 오로라(Aurora) 부류는 세포 증식에 필수적이다[참고: Bischoff, J.R. & Plowman, G.D.(오로라/Ipllp 키나제 부류: 염색체 분리 및 세포질 분열의 조절자) *Trends in Cell Biology* 9, 454-459, (1999); Giet, R. and Prigent, C. (오로라/Ipllp 관련 키나제, 유사분열 세린-트레오닌 키나제의 신규 종양원성 부류) *Journal of Cell Science* 112, 3591-3601 (1999); Nigg, E.A. (세포 분열 및 이의 체크포인트의 조절자로서의 유사분열 키나제) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2, 21-32 (2001); Adams, R.R. Carmena, M. and Earnshaw, W.C. (염색체 동반자 및 유사분열의 (오로라) ABC) *Trends in Cell Biology* 11, 49-54 (2001)]. 그러므로 오로라 키나제 부류의 억제제는 모든 종양 유형의 성장을 차단하는 잠재성을 가진다.

3개의 공지된 포유류 부류 구성원, 오로라-A("1"), B("2") 및 C("3")는 연쇄체 분리, 유사분열 방추체 기능 및 세포질분열에 관여하는 매우 유사한 단백질이다. 오로라 발현은 순환 세포에서 G2 및 유사분열기 동안 발현 및 활성 피크를 가져서, 휴지기 세포에서 낮거나 거의 감지되지 않는다. 포유류 세포에서 제안된 오로라에 대한 기질은 염색체 응축에 관여하는 단백질인 히스톤 H3 및 모두 세포 분열에 필요한 CENP-A, 미오신 II 조절 경쇄, 단백질 포스포타제 1 및 TPX2를 포함한다.

1997년에 발견된 이후 포유류 오로라 키나제 부류는 종양형성에 밀접하게 연관되어 있다. 이에 대한 가장 강력한 증거는 오로라-A 형질변형 설치류 섬유아세포의 과다 발현이다[참고: Bischoff, J.R., et al., 상동 초파리 오로라 키나제는 종양원성이고 인간 결장암에서 증폭된다. *EMBO J.* 17, 3052-3065 (1998)]. 상승된 수준의 상기 키나제를 가진 세포는 다중 중심체 및 다극점 방추체를 함유하고, 급속히 홀배수체가 된다. 오로라 키나제의 종양원성 활성화는 이러한 유전적 불안정성의 생성과 연관되어 있는 것 같다. 물론, 유방 종양 및 위종양에서 오로라-A 유전자자리의 증폭 및 염색체 불안정성 사이의 상관관계가 관찰되었다[참고: Miyoshi, Y., Iwao, K., Egawa, C. and Noguchi, S. Association of centrosomal kinase STK15/BTAK mRNA expression with chromosomal instability in human breast cancer. *Int. J. Cancer* 92, 370-373 (2001); Sakakura, C. et al. 종양 증식된 키나제 BTAK는 홀배수체 형성과 가능한 관련을 가지고 위암에서 증폭되고 과다 발현된다. *British Journal of Cancer* 84, 824-831 (2001)]. 오로라 키나제는 광범위한 인간 종양에서 과다 발현되는 것으로 보고되었다. 오로라-A는 직장암[참고: Bischoff, J.R., et al. 상동 초파리 오로라 키나제는 종양원성이고 인간 직장암에서 증폭된다. *EMBO J.* 17, 3052-3065 (1998); Takahashi, T., et al. HsAIRk1 및 HsAIRK3인 중심체 키나제는 초기 직장암에서 과다 발현된다. *Jpn. J. Cancer Res.* 91, 1007-1014 (2000)], 난소암[참고: Gritsko, T.M. et al., Activation and overexpression of centrosome kinase BTAK/오로라-A in human ovarian cancer. *Clinical Cancer Research* 9, 1420-1426 (2003)] 및 위종양[참고: Sakakura, C. et al. 종양 증식된 키나제 BTAK는 홀배수체 형성과 가능한 관련을 가지고 위암에서 증폭되고 과다 발현된다. *British Journal of Cancer* 84, 824-831 (2001)]에서 50% 이상, 및 유방의 침입성 관 암종[참고: Tanaka, T., et al. 중심체 키나제 AIK1은 유방의 침입성 관 암종에서 과다 발현 된다. *Cancer Research*, 59, 2041-2044 (1999)]의 94%로 감지되었다. 또한 신장암, 경부암, 신경모세포종, 흑색종, 림프종, 췌장암 및 전립선암 세포주에서 고수준의 오로라-A가 보고되었다[참고: Bischoff, J.R., et al. 상동 초파리 오로라 키나제는 종양원성이고 인간 직장암에서 증폭된다. *EMBO J.* 17, 3052-3065 (1998); Kimura, M. Matsuda, Y., Yoshioka, T. and Okano, Y. Cell cycle-dependent expression and centrosomal localization of a third human 오로라/Ipl1-related protein kinase, AIK3. *Journal of Biological Chemistry* 274, 7334-7340 (1990); Zhou et al. 종양 증식성 키나제 STK15/BTAK/오로라-A는 중심체 증축, 홀배수체 및 형질전환을 유도한다. *Nature Genetics* 20: 189-193 (1998); Li et al. Overexpression of oncogenic STK15/BTAK/오로라-A kinase in human pancreatic cancer *Clin Cancer Res.* 9(3): 991-7 (2003)]. 오로라-A의 증폭 및 과다 발현은 인간 방광암에서 관찰되고 오로라-A의 증축은 홀배수체 및 공격적 임상 행동과 연관이 있다[참고: Sen S. et al Amplification/overexpression of a mitotic kinase gene in human bladder cancer *J Natl Cancer Inst.* 94(17): 1320-9 (2002)]. 더욱이, 오로라-A 유전자자리(20q13)의 증폭은 결절 없는 유방암 환자에서 예측 불가와 상관관계가 있다[참고: Isola, J.J., et al. Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization predict outcome in node-negative breast cancer. *American Journal of Pathology* 147, 905-911 (1995)]. 오로라-B는 백혈병 세포를 포함하는 다중 인간 종양 세포주에서 높게 발현된다[참고: Katayama et al. Human AIM-1: cDNA cloning and reduced expression during endomitosis in megakaryocyte-lineage cells. *Gene* 244: 1-7]. 상기 효소의 수준은 초기 직장암에서 듀크 단계(Duke's stage)의 기능으로 증가한다 [참고: Katayama, H. et al. Mitotic kinase expression and colorectal cancer progression. *Journal of the National Cancer Institute* 91, 1160-1162 (1990)]. 세균 세포에서만 일반적으로 발견되는 오로라-C는 또한 초기 직장암 및 각종 종양 세포주, 예를 들어 경부 선종암 및 유방 암종 세포에서 고비율로 과다 발현된다[참고: Kimura, M., Matsuda, Y., Yoshioka, T., and Okano, Y. Cell cycle-dependent expression and centrosomal localization of a third human 오로라/Ipl1-related protein kinase, AIK3. *Journal of Biological Chemistry* 274, 7334-7340 (1990); Takahashi, T., et al. HsAIRk1 및 HsAIRK3인 중심체 키나제는 초기 직장암에서 과다 발현된다. *Jpn. J. Cancer Res.* 91, 1007-1014 (2000)].

아우로라 키나제의 공지된 기능을 근거로, 이의 활성 억제제는 유사분열을 붕괴시켜 세포 주기를 정지시켜야만 한다. 아우로라 키나제는 많은 인간 종양에서 과발현되고 이것은 포유동물 종양에서 염색체 불안정과 연관이 있는 것으로 보고된다[참조: Miyoshi et al 2001 92, 370-373].

아우로라-2는 다중 인간 종양 세포주에서 고도로 발현되고 원발성 결장직장 암에서 두케(Duke) 단계의 작용으로 그 수준이 증가한다[참조: Katayama, H. et al.(Mitotic kinase expression and colorectal cancer progression) Journal of the National Cancer Institute 91, 1160-1162(1999)]. 아우로라-2는 유사분열동안에 염색체가 정확하게 분리되도록 조절하는 역할을 한다. 세포 주기의 탈 조절은 세포 증식 및 기타 비정상적인 상태를 유도할 수 있다. 인간 결장 암 조직에서, 아우로라-2 단백질은 과발현된다[참조: Bischoff et al., EMBO., 17, 3052-3065(1998); Schumacher et al., J. Cell Biol., 143, 1635-1646(1998); Kimura et al., J. Biol. Chem., 272, 13766-13771(1997)]. 아우로라-2는 다수의 형질전환된 세포에서 과발현된다. 비스초프 등은 폐, 결장, 망막, 흑색종 및 유방 종양으로부터 유도된 세포주 96%에서 아우로라-2의 수준이 높다는 것을 밝혔다. 2개의 집중 연구는 결장직장 종양에서 54% 및 68%(문헌참조: Bischoff et al EMBO J. 1998 17, 3052-3065)(Takahashi et al 2000 Jpn J Cancer Res. 91, 1007-1014) 및 유방의 침투성 관 선종의 94%(문헌참조: Tanaka et al 1999 59, 2041-2044)로 아우로라-2가 상승함을 보여준다.

아우로라-1 발현은 결장, 유방, 폐, 흑색종, 신장, 난소, 췌장, CNS, 위장관 및 백혈구의 종양으로부터 유래하는 세포주에서 상승된다[참조: Tatsuka et al 1998 58, 4811-4816].

고수준의 아우로라-3은 다양한 종양 세포주에서 검출되지만 정상적인 조직에서는 고환에 제한되어 있다[참조: Kimura et al 1999 274, 7334-7340]. 결장직장암의 높은 퍼센테이지(약 50%)에서 아우로라-3가 과발현된다는 것이 보고되었다[참조: Takahashi et al 2000 Jpn J Cancer Res. 91, 1007-1014]. 대조적으로, 아우로라 계열은 다수의 정상조직에서는 저수준으로 발현되고 흥선 및 고환과 같은 고비율로 분열하는 세포를 갖는 조직에서는 예외이다[참조: Bischoff et al EMBO J. 1998 17, 3052-3065].

증식 장애에서 아우로라 키나제가 수행하는 역할에 대한 추가의 검토는 문헌[참조: Bischoff, J. R. & Plowman, G. D. (The 오로라/IPLLP kinase family: regulators of chromosome segregation and cytokinesis) Trends in Cell Biology 9, 454-459 (1999); Giet, R. and Prigent, C. (오로라/IPLLP-RELATED kinases, a new oncogenic family of mitotic serine-threonine kinases) Journal of Cell Science 112, 3591-3601 (1999); Nigg, E. A. (Mitotic kinases as regulators of cell division and its checkpoints) Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2, 21-32 (2001); Adams, R. R, Carmana, M., AND EAMSHAW, W. C. (Chromosomal passengers and the (오로라) ABCs of mitosis) Trends in Cell Biology 11, 49-54 (2001); and Dutertre, S., Descamps, S., & Prigent, P. (On the role of 오로라-A in centrosome function) 071COGNE 21, 6175-6183 (2002)]을 참조한다.

III형 수용체 타이로신 키나제인 Flt3은 조혈 세포 및 비조혈 세포의 유지, 증식 및 발육에 중요한 역할을 한다[참조: Scheijen, B, Griffin JD; ONCOGENE, 2002, 21, 3314-3333 and Reilly, JT, British Journal of Haematology, 2002, 116, 744-757]. FLT-3은 성숙한 림프구 및 골수 세포의 발육 뿐만 아니라 줄기 세포/조기 선조 풀의 유지를 조절한다[참조: Lyman, S, Jacobsen, S, Blood, 1998, 91, 1101-1134]. FLT-3은 수용체의 리간드 매개 이량체화 즉시 활성화되는 고유 키나제 도메인을 함유한다. 활성화되는 즉시, 키나제 도메인은 활성화 시그널을 전파하여 증식, 분화 및 생존의 유도를 도와주는 다양한 세포질 단백질의 인산화 뿐만 아니라 수용체의 자가인산화를 유도한다. FLT-3 수용체 시그널 전달 하부의 몇몇 조절인자는 PLC γ , PI3-키나제, Grb-2, SHIP 및 Src 관련 키나제를 포함한다[참조: Scheijen, B, Griffin JD, ONCOGENE, 2002, 21, 3314-3333]. FLT-3 키나제는 다양한 조혈 세포 악성 종양 및 비조혈 악성 종양에서 특정 역할을 수행한다. FLT-3의 리간드 독립적인 활성화를 유도하는 돌연변이는 급성 골수 백혈병(AML), 급성 림프구 백혈병(ALL), 비만세포증 및 위장관 간질 종양(GIST)에 관여한다. 이들 돌연변이는 키나제 도메인 또는 내부 반복 복제에서의 단일 아미노산 변화, 점 돌연변이 또는 수용체의 막인근 영역에서의 프레임내 결실을 포함한다. 돌연변이를 활성화시키는 것 뿐만 아니라 과발현된 야생형 FLT-3의 리간드 의존성(오토크린 또는 파라크린) 자극은 악성 종양의 표현형에 기여한다[참조: Scheijen, B, Griffin JD, 071COGNE, 2002, 21, 3314-3333]. 또한 문헌[참조: Sawyer, C. I. (Finding the next Gleevec: FLT3 targeted kinase inhibitor therapy for acute myeloid leukaemia) Cancer Cell. 1, 413-415 (2002)]을 참조한다.

사이클린 의존성 키나제(CDK)는 b-쉬트 풍부 아미노 말단 로브 및 대부분 a 나선 구조인 대형 카복시 말단 로브로 이루어진 세린/트레오닌 단백질 키나제이다. CDK는 모든 단백질 키나제에 의해 공유되는 11개의 서브도메인을 나타내고 분자 질량이 33 내지 44kD이다. 당해 키나제 계열은 CDK1, CKD2, CDK4 및 CDK6을 포함하고 완전히 활성화되기 위해서는 CDK2 Thr160에 상응하는 잔기가 인산화되어야만 한다[참조: Meijer, L., Drug Resistance Updates 2000, 3, 83-88].

각각의 CDK 복합체는 조절 사이클린 서브유닛(예를 들어, 사이클린 A, B1, B2, D1, D2, D3 및 E) 및 촉매 키나제 서브유닛(예를 들어, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5 및 CDK6)으로부터 형성된다. 각각의 상이한 키나제/사이클린 쌍은 G1, S, G2 및 M 단계로서 공지된 세포 주기의 상이하고 특정 단계를 조절하는 기능을 한다[참조: Nigg, E., Nature Reviews 2001, 2, 21-32; Flatt, P., Pietsenpol, J., Drug Metabolism Reviews 2000, 32, 283-305].

CDK는 세포 증식 장애, 특히 암에 관여한다. 세포 증식은 세포 분열 주기의 직접적 또는 간접적 탈조절 결과이고 CDK는 당해 주기의 다양한 단계의 조절에 중요한 역할을 수행한다. 예를 들어, 사이클린 D1의 과발현은 일반적으로 유방, 결장, 간세포 암종 및 신경교종을 포함하는 수많은 인간 암과 연관되어 있다[참조: Flatt, P., Pietsenpol, J., Drug Metabolism Reviews 2000, 32, 283-305]. CDK2/사이클린 E 복합체는 세포 주기의 초기 G1 단계에서 S 단계로의 진행에 주요 역할을 수행하고 사이클린 E의 과발현은 다양한 고형 종양과 연관되어 있다. 따라서, 사이클린 D1, E 또는 이들의 관련 CDK의 억제제는 암 치료를 위해 유용한 표적물이다[참조: Kaubisch, A., Schwartz, G., The Cancer Journal 2000, 6, 192-212].

CDK, 특히, CDK2는 또한 아포토시스 및 T 세포 발육에서 역할을 수행한다. CDK2는 흉선 세포의 아포토시스의 주요 조절인자로서 동정되었다[참조: Williams, O., et al, European Journal of Immunology 2000,709-713]. CDK2 키나제 활성의 자극은 특정 자극에 응답하여 흉선 세포에서 아포토시스를 진행시키는데 관여한다. CDK2 키나제 활성의 억제제는 아포토시스를 차단하여 흉선세포를 보호한다.

세포 주기 및 아포토시스를 조절하는 것 뿐만 아니라, CDK는 전사 과정에 직접 관여한다. 수많은 바이러스는 이의 복제 과정을 위해 CDK를 요구한다. CDK 억제제가 바이러스 복제를 억제하는 경우의 예는 인간 사이토메갈로바이러스, 헤르페스 바이러스 및 바리셀라-조스터 바이러스를 포함한다[참조: Meijer, L., Drug Resistance Updates 2000,3, 83-88].

CDK의 억제제는 또한 알츠하이머 질환과 같은 신경퇴화 장애의 치료를 위해 유용하다. 알츠하이머 질환과 연관된 한쌍의 나선 필라멘트(PHF)의 출현은 CDK5/p25에 의해 Tau 단백질이 과인산화됨으로써 유발된다[참조: Meijer, L., Drug Resistance Updates, 2000 3, 83-88].

PIM-1은 쥐 백혈병 바이러스(물로니 쥐 백혈병 바이러스에 대한 프로바이러스 통합 부위)에 의해 활성화되는 원발성 발암 유전자이다[참조: Cuypers, H. T. et AL., Cell 1984, 37, 141-150]. 원발성 발암 유전자 생성물의 발현은 253개의 잔기로 이루어진 키나제 도메인을 포함하는 313개의 잔기로 이루어진 비-막관통 세린/트레오닌 키나제를 생산한다. 2개의 동형체(p44 및 p33)가 반복적인 개시를 통해 공지되어 있다[참조: Saris, C. J. M. et AL., EMBO J. 1991, 10, 655-664]. 2개의 PIM-1 동족체가 문헌[참조: Baytel, D. Biochim Biophys Acta 1998, 1442, 274-85; Feldman, J. et AL., J Biol Chem 1998, 273, 16535-16543]에 기재되어 있다. PIM-2 및 PIM-3은 각각 아미노산 수준에서 Pim-1과 58% 및 69% 동일하다. PIM-1은 조혈동안에 간 및 비장에서 고도로 발현되고 당해 발현은 GM-CSF, G-SCF, IL-3, IF- α 및 IL-6과 같은 사이토키네에 의해 유도된다[참조: Lilly, M. et al., Oncogene 1992,7, 727-732; Sato, N. et al., EMBO J. 1993, 12, 4181-4189; Jaster, R. et al., Cell Signal 1999, 11, 331-335; Matikainen, S. et AL., Blood 1999, 93, 1980-1991].

PIM-1은 림프종 발육에 관여한다. PIM-1의 유도된 발현 및 원발성 발암 유전자 c-myc은 림프구화의 발생을 증가시키는 데 공동상승작용한다[참조: Breuer, M. et al., Nature 1989, 340, 61-63; van Lohuizen, M. et al., Cell 1991, 65, 737-52]. PIM-1은 사이토킨 시그널 전달 경로에서 작용하고 T 세포 발육에 특정 역할을 수행하는 것으로 밝혀졌다[참조: Schmidt, T. et al., EMBO J. 17, 1998,5349- 5359; Jacobs, H. ET AL., JEM 1999, 190, 1059-1068]. IL-6 사이토킨 계열의 수용체에 공통적인 서브유닛인 gp130을 통한 시그널 전달은 전사 인자인 STAT3을 활성화시키고 조혈 세포를 증식시킬 수 있다[참조: Hirano, T. et al., Oncogene 2000, 19, 2548-2556]. 키나제 활성 PIM-1은 gp130 매개 STAT3 증식 시그널에 필수적인 것으로 나타난다. c-myc와 협력하여, PIM-1은 STAT3-매개 세포 주기 진행 및 항-아포토시스를 촉진시킬 수 있다[참조: Shirogane, T. et al., Immunity 1999, 11, 709-719]. PIM-1은 또한 골수 유도된 비만 세포에서 IL-3 자극된 성장[참조: Domen, J. et al., Blood 1993, 82, 1445-52] 및 IL-3 제거 후 FDCP1 세포의 생존[참조: Lilly, M. et al., Oncogene 1999, 18, 4022-4031]에 필요한 것으로 나타난다.

추가로, PIM-1에 의한 세포 증식 및 생존의 조절은 잘 확립된 세포 조절인자인 cdc25[참조: Mochizuki, T. et al., J. Biol. Chem. 1999,274, 18659-18666] 및/또는 p21(Cip1/WAF1)[참조: Wang, Z. et al., Biochim. Biophys. Acta 2002, 1593, 45-55] 또는 염색체 구조 및 전사 조절에 관여하는 분자인 이중염색질 단백질 1의 인산화[참조: Koike, N. et al., FEBS Lett. 2000,467, 17-21]을 수단으로 수행될 수 있다.

Flt3, c-Kit, PDGF-수용체 및 c-Fms를 포함하는 III형 수용체 타이로신 키나제 계열은 조혈 세포 및 비조혈 세포의 유지, 성장 및 발육에 중요한 역할을 수행한다[참조: Scheijen, B, Griffin JD, Oncogene, 2002, 21, 3314-3333 and Reilly, JT, British Journal of Haematology, 2002, 116, 744-757]. FLT-3 및 c-Kit는 성숙한 림프구 및 골수 세포의 발육 뿐만 아니라 줄기 세포/조기 선조 풀의 유지를 조절한다[참조: Lyman, S, Jacobsen, S, Blood, 1998, 91, 1101-1134]. 양 수용체는 수용체의 리간드 매개 이량체화 즉시 활성화되는 고유 키나제 도메인을 함유한다. 활성화되는 즉시, 키나제 도메인은 활성화 시그널을 전파하여 증식, 분화 및 생존의 유도를 도와주는 다양한 세포질 단백질의 인산화 뿐만 아니라 수용체의 자가인산화를 유도한다. FLT-3 및 c-Kit 수용체 시그널 전달 하부의 몇몇 조절인자는 PLC γ , PI3-키나제, Grb-2, SHP 및 Src 관련 키나제를 포함한다[참조: Scheijen, B, Griffin JD, ONCOGENE, 2002, 21, 3314-3333]. 양 수용체는 다양한 조혈 세포 악성 종양 및 비조혈 악성 종양에서 특정 역할을 수행한다. FLT-3 및 c-Kit의 리간드 독립적인 활성화를 유도하는 돌연변이는 급성 골수 백혈병(AML), 급성 림프구 백혈병(ALL), 비만세포증 및 위장관 간질 종양(GIST)에 관여한다. 이들 돌연변이는 키나제 도메인 또는 내부 반복 복제에서의 단일 아미노산 변화, 점 돌연변이 또는 수용체의 막인 근 영역에서의 프레임내 결실을 포함한다. 돌연변이를 활성화시키는 것 뿐만 아니라 과발현된 야생형 FLT-3 또는 c-Kit의 리간드 의존성(오토크린 또는 파라크린) 자극은 악성 종양의 표현형에 기여한다[참조: Scheijen, B, Griffin JD, 07LCOGENE, 2002, 21, 3314-3333]

c-fms는 단핵구/대식세포 계열에서 주로 발현되는 대식세포 콜로니 자극 인자 수용체(M-CSF-1R)을 암호화한다[참조: Dai, XM et al., Blood, 2002,99, 111-120]. MCSF-1R 및 이의 리간드는 대식세포 계열 성장 및 분화를 조절한다. 기타 계열 구성원 처럼, MCSF-1R은 수용체의 리간드 유도된 이량체화 즉시 활성화되는 고유 키나제 도메인을 함유한다. MCSF-1R은 또한 포유동물 샘 상피 세포 및 뉴런을 포함하는 비조혈 세포에서 발현된다. 당해 수용체에서의 돌연변이는 잠재적으로 골수 백혈병과 관련이 있고 이의 발현은 전이 유방암, 난소암 및 자궁암과 관련이 있다[참조: Reilly, JT, British Journal of Haematology, 2002, 116, 744-757 and Kacinski, BM, Mol. Reprod and Devel., 1997,46, 71-74]. MCSF-1R의 길항제에 대한 또 다른 가능한 징후는 골다공증이다[참조: Teitelbaum, S, Science 2000, 289, 1504-1508].

PDGF-수용체(PDGFR)은 리간드 결합시 동중 또는 이중이량체를 형성할 수 있는 2개의 서브유닛인 PDGFR- α 및 PDGFR- β 를 갖는다. 여기에는 여러 PDGF 리간드가 있다: AB, BB, CC 및 DD. PDGFR은 초기 줄기 세포, 비만 세포, 골수 세포, 간엽 세포 및 평활근 세포상에 발현된다[참조: Scheijen, B, Griffin JD, ONCOGENE, 2002, 21, 3314-3333]. 단일 PDGFR- β 가 일반적으로 Tel, 훈팅톤 상호작용 단백질(HIP1) 또는 라바프틴5와의 이동 파트너로서 골수 백혈병에 관여한다. 최근에, PDGFR- α 키나제 도메인상에서의 활성화 돌연변이는 위장관 간질 종양(GIST)에 존재하는 것으로 밝혀졌다[참조: Heinrich, MC et al., Scienceexpress, 2003].

특정 목적하는 또 다른 키나제 계열은 Src 계열의 키나제이다. 이들 키나제는 암, 면역계 기능부전 및 골 재모델링 질환에 관여한다. 일반적인 검토를 위해, 문헌[참조: Thomas and Brugge, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1997, 13, 513; Lawrence and Niu, *Pharmacol. Ther.* 1998, 77, 81; Tatosyan and Mizenina, *Biochemistry (Moscow)* 2000, 65, 49-58; Boschelli et al., *Drugs of the Future* 2000, 25 (7), 717]을 참조한다.

Src 계열의 구성원은 다음과 같은 포유동물의 8가지 키나제를 포함한다: Src, Fyn, Yes, Fgr, Lyn, Hck, Lck 및 Blk. 이드 은 분자량이 52 내지 62kD 범위인 비수용체 단백질 키나제이다. 모두 다음과 같은 6개의 개별적 기능적 도메인으로 이루어진 공통된 구조 구성을 특징으로 한다: Src 상동 도메인 4(SH4), 고유한 도메인, SH3 도메인, SH2 도메인, 촉매 도메인 (SH1) 및 C-말단 조절 영역[참조: Tatosyan et al. *Biochemistry (Moscow)* 2000, 65, 49-58]

공개된 연구에 기초하여, Src 키나제는 다양한 인간 질환에 대한 잠재적 치료학적 표적인 것으로 고려된다. Src가 결핍된 마우스는 파골세포에 의한 감소된 골 흡수로 인해 골화석증 또는 골 build-up을 나타낸다. 이는 비정상적으로 높은 골 흡수로부터 기인하는 골화석증이 Src를 억제함으로써 치료됨을 나타낸다[참조: Soriano et al., *Cell* 1992, 69, 551 and Soriano et al., *Cell* 1991, 64, 693].

관절염성 골 파괴의 억제는 류마티스성 윤활막세포 및 파골세포내의 CSK의 과발현에 의해 달성되었다[참조: Takayanagi et al., *J. Clin. Invest.* 1999, 104, 137]. CSK 또는 C-말단 Src는 인산화시킴으로써 Src 촉매 활성을 억제한다. 이는 Src 억제가 류마티스 관절염을 앓는 환자에서 특징적인 관절 파괴를 예방할 수 있음을 내포한다[참조: Boschelli et al., *Drugs of the Future* 2000, 25 (7), 717].

Src는 또한 B형 간염 바이러스의 복제에서 역할을 한다. 인자 HBx의 바이스적으로 암호화된 전사는 바이러스의 증식에 필요한 단계에서 Src를 활성화시킨다[참조: Klein et al., *EMBO J.* 1999, 18, 5019, and Klein et al., *Mol. Cell. Biol.* 1997, 17, 6427].

수많은 연구는 Src 발현을 결장, 유방, 간 및 췌장 암과 같은 암과 연관시켰다[참조: Talamonti et al., *J. Clin. Invest.* 1993, 91, 53; Lutz et al., *Biochem. Biophys. Res.* 1998, 243, 503; Rosen et al., *J. Biol. Chem.* 1986, 261, 13754; Bolen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987, 84, 2251; Masaki et al., *Hepatology* 1998, 27, 1257; Biscardi et al., *Adv. Cancer Res.* 1999, 76, 61; Lynch et al., *Leukemia* 1993, 7, 1416]. 게다가, 난소 및 결장 종양 세포에서 발현된 안티센스 Src는 종양 성장을 억제하는 것으로 나타났다[참조: Wiener et al., *Clin. Cancer Res.*, 1999, 5, 2164; Staley et al., *Cell Growth Diff.* 1997, 8, 269].

다른 Src 계열 키나제도 또한 잠재적 치료학적 표적이 된다. Lck는 T-세포 신호전달에서 역할을 한다. Lck 유전자가 결여된 마우스는 흉선 세포를 발달시키는 능력이 불량하다. T-세포 신호전달의 양성 활성화인자로서의 Lck의 능력은 Lck 억제제가 류마티스 관절염과 같은 자가면역 질환을 치료하는데 유용할 수 있음을 제시한다[참조: Molina et al., *Nature*, 1992, 357, 161]. Hck, Fgr 및 Lyn은 골수 백혈구의 인테그린 신호전달의 중요한 매개체인 것으로 확인되었다[참조: Lowell et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1999, 65, 313]. 따라서, 이러한 키나제 매개체의 억제는 염증을 치료하는데 유용할 수 있다[참조: Boschelli et al., *Drugs of the Future* 2000, 25 (7), 717].

Syk는 FcεRI 매개된 비만세포 세포 탈과립화 및 호산구 활성화에서 중요한 역할을 하는 티로신 키나제이다. 따라서, Syk 키나제는 다양한 알레르기 질환, 특히 천식에 관여한다. Syk가 N-말단 SH2 도메인을 통해서 FcεRI 수용체의 인산화 감마쇄에 결합하고 하류 신호전달에 필수적인 것으로 나타났다[참조: Taylor et al., *Mol. Cell. Biol.* 1995, 15, 4149].

호산구 아픏토시스의 억제는 천식에서 혈액 및 조직 호산구증가증의 발병에 대한 주요 기작으로서 제안되었다. IL-5 및 GM-CSF는 천식에서 상향조절되고, 호산구 아픏토시스를 억제함으로써 혈액 및 조직 호산구증가증을 유발하는 것으로 제안되었다. 호산구 아픏토시스의 억제는 천식에서 혈액 및 조직 호산구증가증의 발병에 대한 주요 기작으로서 제안되었다. Sky 키나제는 사이토킨에 의한 호산구 아픏토시스의 예방(안티센스를 사용함)에 필요한 것으로 보고되었다[참조: Yousefi et al., *J. Exp. Med.* 1996, 183, 1407].

골수 유래의 대식세포내의 FcγR 의존적 및 독립적 반응에서 Syk의 역할은 Syk-/- 배아로부터의 태아 간 세포로 재구성된, 방사선 조사된 마우스 키메라를 사용하여 결정되었다. Syk 결핍 대식세포는 FcγR에 의해 유도된 포식작용에 결합이 있었지만, 보체에 대한 반응에서 정상적인 포식작용을 나타냈다[참조: Kiefer et al., *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18, 4209]. 또한, 에어로졸화된 Syk 안티센스는 Syk 발현 및 대식세포로부터의 매개체 방출을 억제한다[참조: Stenton et al., *J. Immunology* 2000, 164, 3790].

관심대상의 또 다른 키나제 계열은 Ras-관련 소형 GTPase Rho의 이펙터인 것으로 사료되는 Rho-관련 코일드-코일(coiled-coil) 형성 단백질 세린/트레오닌 키나제(ROCK)이다. ROCK 계열에는 p160ROCK(ROCK-1)[참조: Ishizaki et al., *EMBO J.* 1996, 15, 1885-1893] 및 ROKα/Rho-키나제/ROCK-II[참조: Leung et al., *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 29051-29054; Matsui et al., *EMBO J.* 1996, 15, 2208-2216; Nakagawa et al., *FEBS Lett.* 1996, 392, 189-193], 단백질 키나제 PKN[참조: Amano et al., *Science* 1996, 271, 648-650; Watanabe et al., *Science* 1996, 271, 645-648] 및 시트론 및 시트론 키나제[참조: Madaule et al., *Nature* 1998, 394, 491-494; Madaule et al., *FEBS Lett.* 1995, 377, 243-248]가 포함된다. 키나제의 ROCK 계열은 액틴 스트레스 섬유의 Rho-유도된 형성 및 초점 부착을 포함하는 다양한 기능[참조: Leung et al., *Mol. Cell Biol.* 1996, 16, 5313-5327; Amano et al., *Science* 1997, 275, 1308-1311; Ishizaki et al., *FEBS Lett.* 1997, 404, 118-124]과 미오신 포스파타제의 하향조절[참조: Kimura et al., *Science* 1996, 273, 245-248], 혈소판 활성화[참조: Klages et al., *J. Cell. Biol.* 1999, 144, 745-754], 다양한 자극에 의한 대동맥 평활근 수축[참조: Fu et al., *FEBS Lett.* 1998, 440, 183-187], 대동맥 평활근 세포의 트롬빈-유도된 반응[참조: Seasholtz et al., *Cir. Res.* 1999, 84, 1186-1193], 심근세포의 비대[참조: Kuwahara et al., *FEBS Lett.*, 1999, 452, 314-318], 기관지 평활근 수축[참조: Yoshii et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999, 20, 1190-1200], 평활근 수축 및 비-근육 세포의 세포골격 재구성[참조: Fukata et al., *Trends in Pharm. Sci.* 2001, 22, 32-39], 용적-조절된 음이온 채널의 활성화[참조: Nilius et al., *J. Physiol.* 1999, 516, 67-74], 신경돌기 후퇴[참조: Hirose et al., *J. Cell. Biol.* 1998, 141, 1625-

1636], 호중구 화학주성[참조: Niggli, FEBS Lett. 1999, 445, 69-72], 상체 치유[참조: Nobes and Hall, J. Cell. Biol. 1999, 144, 1235-1244], 종양 침습[참조: Itoh et al., Nat. Med. 1999, 5, 221-225] 및 세포 형질전환[참조: Sahai et al., Curr. Biol. 1999, 9, 136-145]에 관여하는 것으로 나타났다. 따라서, ROCK 키나제 억제제의 개발은 ROCK 키나제 경로에 의해 매개되는 질환의 치료를 위한 치료제로서 유용할 것이다.

ZAP-70는 T-세포 수용체 신호전달을 위해 필수적이다. 이러한 티로신 키나제의 발현은 T-세포 및 천연 살해 세포로 제한된다. T-세포 기능에 있어 ZAP-70의 중요성은 인간 환자, 인간 T-세포주 및 마우스에서 입증되었다. 희귀 형태의 중증 복합 면역결핍 증후군(severe combined deficiency syndrome; SCID)을 앓는 인간 환자는 ZAP-70내 동종접합 돌연변이를 지니고 있다[참조: Elder J. of Pediatric Hematology/Oncology 1997, 19 (6), 546-550]. 이들 환자는 최중증 면역결핍증을 앓고 있으며, CD8+ T-세포가 결여되어 있고, T-세포 수용체(TCR)-매개된 자극에 대해 비반응성인 CD4+ T-세포를 갖고 있다. TCR 활성화 후, 이들 CD4+ 세포는 Ca²⁺ 대사, 하류 기질의 티로신 인산화, 증식 및 IL-2 생산 70에 심각한 결함을 나타낸다[참조: 70 Elder Pediatric Research 39, 743-748]. ZAP-70가 결여된 인간 저켓(Jurkat) 세포도 T-세포 수용체 신호전달에서 ZAP-70의 역할에 대한 통찰력을 제공한다. ZAP-70 단백질이 검출되지 않은 저켓 클론(p116)은 야생형 ZAP-70의 재도입에 의해 교정될 수 있는 T-세포 수용체 신호전달에서의 결함을 나타냈다[참조: Williams et al., Molecular and Cellular Biology 1998, 18 (3), 1388-1399]. ZAP-70가 결여된 마우스의 연구도 또한 T-세포 수용체 신호전달에서 ZAP-70의 요구됨을 입증하였다. ZAP-70-결핍 마우스는 T-세포 발달에 심각한 결함을 가졌으며 흉선 세포내의 T-세포 수용체 신호전달은 손상되어 있다[참조: Negishi et al., Nature 1995 376, 435-438].

ZAP-70 기능에서 키나제 도메인의 중요성은 ZAP-70의 키나제 도메인내에서 동일한 DLAARN 모티프내 돌연변이를 발현하는 인간 환자 및 마우스의 연구로 입증된다. 이러한 돌연변이에 의한 키나제 활성의 불활성화는 결손 T-세포 수용체 신호전달을 초래한다[참조: Elder et al. J. Immunology 2001, 166, 656-661]. 촉매적으로 불활성인 ZAP-70(Lys369Arg)도 또한 ZAP-70 결손 저켓 세포 클론(p116) (Williams et al., Molecular and Cellular Biology 1998, 18 (3), 1388-1399)에서 T-세포 신호전달을 복원시키는데 있어 결함이 있었다[참조: Williams et al., Molecular and Cellular Biology 1998, 18 (3), 1388-1399].

야누스 키나제(JAK)는 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2로 이루어진 티로신 키나제 계열이다. JAK는 사이토킨 신호전달에서 중요한 역할을 한다. 키나제의 JAK 계열의 하류 기질에는 신호 전환인자(signal transducer) 및 전사(STAT) 단백질의 활성화인자가 포함된다. JAK/STAT 신호전달은 알레르기, 천식, 자가면역 질환, 예를 들어, 이식 거부반응, 류마티스 관절염, 근위축삭경화증 및 다발성 경화증의 매개뿐만 아니라 백혈병 및 림프종과 같은 고형 및 혈액 악성종양에 연루된다. JAK/STAT 경로에 있어 약제학적 중재는 검토되었다[참조: Frank Mol. Med. 5 : 432-456 (1999) & Seidel, et al, Oncogene 19 : 2645-2656 (2000)].

JAK1, JAK2 및 TYK2는 산발적으로 발현되는 반면에, JAK3는 조혈세포에서 주로 발현된다. JAK3는 배타적으로 공통의 사이토킨 수용체 감마 체(γ_c)에 결합하고, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 및 IL-15에 의해 활성화된다. IL-4 및 IL-9에 의해 유도된 쥐 비만세포의 증식 및 생존은 사실 JAK3-및 γ_c -신호전달에 의존적으로 것으로 나타났다[참조: Suzuki et al, Blood 96 : 2172-2180 (2000)].

감작화된 비만세포에 대한 고친화성 면역글로불린(Ig) E 수용체의 가교결합은 수많은 혈관활성 사이토킨을 포함하는 전염증 인자 매개체의 방출을 유도하여 급성 알레르기 또는 즉각적(I형) 과민성 반응을 초래한다[참조: Gordon et al, Nature 346 : 274-276 (1990) & Galli, N. Engl. J. Med., 328 : 257-265 (1993)]. 시험관내 및 생체내에서 IgE 수용체-매개된 비만세포 반응에서 JAK3의 중요한 역할은 확립되었다[참조: Malaviya, et al, Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:807-813(1999)]. 또한, 비만세포-활성화에 의해 매개된, 아나필락시를 포함한 I형 과민성 반응을 JAK3의 억제를 통해 예방하는 것도 또한 보고되었다[참조: Malaviya et al, J. Biol. Chem. 274 : 27028-27038(1999)]. 비만세포를 JAK3 억제제로 표적화하면, 시험관내에서는 비만세포 탈과립화가 조절되었으며 생체내에서는 IgE 수용체/항원-매개된 아나필락시스 반응이 방지되었다.

최근 연구는 면역 억제 및 동종이식편 수락을 위한 JAK3의 성공적 표적화를 기술하였다. 상기 연구는 JAK3 억제제의 투여시에 위스타 퍼쓰(Wistar Furth)내에서 베팔로 심장 동종이식편의 용량-의존적 생존을 입증하였는데, 이는 이식편 대 숙주 질환에서 원치않는 면역 반응을 조절할 수 있다는 가능성을 나타낸다[참조: Kirken, transpl. proc. 33 : 3268-3270 (2001)].

IL-4-매개된 STAT-인산화는 류마티스 관절염(RA)의 초기 및 후기 단계에 관여하는 기작으로서 연루된다. RA 활막 및 활액내 전염증 사이토킨의 상향조절은 상기 질환의 특징이다. IL-4/STAT 경로의 IL-4 매개된 활성화가 야누스 키나제(JAK 1 & 3)를 통해 매개되며 IL-4 관련 JAK 키나제는 RA 활막에서 발현됨은 입증되었다[참조: Muller-Ladner, et al, J. Immunol. 164 : 3894-3901 (2000)].

가족성 근위축삭경화증(FALS)는 ALS 환자의 약 10%가 걸린 치명적 신경변경 질환이다. FALS 마우스의 생존율은 JAK3 특이적 억제제로 치료시 증가되었다. 이는 JAK3가 FALS에서 역할을 함을 확인시켰다[참조: Trieu, et al, Biochem. Biophys. Res. Commun. 267 : 22-25 (2000)].

시그널 전환인자 및 전사 (STAT) 단백질의 활성화인자는 특히 JAK 계열 키나제에 의해 활성화된다. 최근의 연구로부터의 결과는 JAK 계열을 백혈병 치료용의 특이적 억제제로 표적화시킴에 의한 JAK/STAT 신호전달 경로에서의 중재 가능성을 제시하였다[참조: Sudbeck, et al, Clin. Cancer Res. 5 : 1569-1582 (1999)]. JAK3 특이적 화합물은 JAK3-발현 세포주 DAUDI, RAMOS, LC1; 19, NALM-6, MOLT-3 및 HL-60의 클론원성 성장을 억제하는 것으로 나타났다.

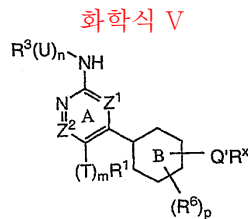
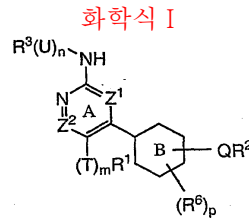
동물 모델에서, TEL/JAK2 융합 단백질은 골수증식 질환을 유도하였으며, 조혈세포주에서 TEL/JAK2의 유도는 STAT1, STAT3, STAT5 및 사이토킨-독립적 성장의 활성화시켰다[참조: Schwaller, et al, EMBO J. 17 : 5321-5333 (1998)].

JAK 3 및 TYK 2의 억제제는 STAT3의 티로신 인산화를 소멸시켰으며, 피부 T세포 림프종 형태인 균상식육종의 세포 성장을 억제하였다. 이러한 결과는 JAK 계열 키나제를 균상식육종에 존재하는 구성적으로 활성화된 JAK/STAT 경로에 연루시켰다[참조: Nielsen, et al, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 94 : 6764-6769 (1997)]. 마찬가지로, STAT3, STAT5, JAK1 및 JAK2는 초기에 LCK 과발현을 특징으로 하는 마우스 T 세포 림프종에서 구성적으로 활성화되는 것으로 입증됨으로써, JAK/STAT 경로를 비정상적 세포 성장에 연루시켰다[참조: Yu, et al, J. Immunol. 159 : 5206-5210 (1997)]. 또한, IL-6-매개된 STAT3 활성화는 아포토시스에 대한 골수중 세포의 감작화를 유도하는 JAK 억제제에 의해 차단된다[참조: Catlett-Falcone, et al, Immunity 10 : 105-115 (1999)].

단백질 키나제의 생화학적 중요성의 결과로서, 현재는 치료학적으로 유효한 단백질 키나제 억제제에 대한 관심이 있다. 따라서, 여전히 단백질 키나제 활성화와 관련된 다양한 질환 또는 상태를 치료하는데 유용한 단백질 키나제 억제제를 개발해야 할 필요가 있다.

발명의 요약

본 발명에 이르러, 본 발명의 화합물 및 이의 조성물이 단백질 키나제 억제제로서 효과적임이 밝혀졌다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 및/또는 CDK2의 억제제이다. 이들 화합물의 하기 화학식 I 및 V의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.



위의 화학식 I 및 화학식 V에서,

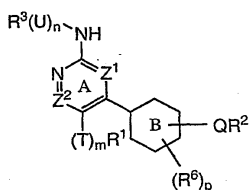
환 B, Z¹, Z², U, T, m, n, p, Q, Q', R¹, R², Rˣ, R³ 및 R⁶은 하기에서 정의한 바와 같다.

이들 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 조성물은 발작, 알츠하이머 질환, 면역 결핍 장애, 염증 질환, 알러지 질환, 자가 면역 질환, 파괴적 골 장애, 예를 들면, 골관절염, 염증성 장애, 증식성 장애, 예를 들면, 암 및 기관 이식과 관련된 상태를 포함하는, 각종 중증 장애의 치료 또는 경감에 유용하다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

환 B는 0 내지 3개의 질소를 갖는 6원 아릴 환이고,

Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고,

T 및 Q는 각각 독립적으로 포화 C_{1-6} 알킬리덴쇄 및 불포화 C_{1-6} 알킬리덴쇄로부터 선택되고, 여기서 쇠의 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 독립적으로 $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRNR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NRCO_2-$, $-O-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRNR-$, $-NRC(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR-$, $-SO_2NR-$ 및 $-NRSO_2-$ [여기서, 각각의 R은 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되거나, 동일한 질소상의 2개의 R은, 질소 원자와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 8원 헤테로사이클릴 환 또는 헤테로아릴 환을 형성한다]에 의해 대체되고,

U는 $-NR-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-O-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NRSO_2-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2NR-$ 및 $-SO_2-$ 로부터 선택되고,

m 및 n은 각각 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고,

p는 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되고,

R^1 은 R 및 Ar [여기서, 각각의 Ar은 6 내지 10원 아릴 환; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 10원 헤테로아릴 환; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 10원 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 환이다]로부터 선택되고,

R^2 는 $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$ 및 $-(CH_2)_yCH(R^4)CH(R^5)_2$ [여기서, R^4 는 R, $(CH_2)_wOR$, $(CH_2)_wN(R)_2$, 및 $(CH_2)_wSR$ [여기서, w는 0 내지 4이다]로부터 선택되고, y는 0 내지 6이다]로부터 선택되고,

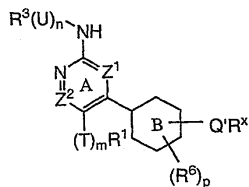
R^2 는 $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$ 및 $-(CH_2)_yCH(R^4)CH(R^5)_2$ [여기서, R^4 는 R, $(CH_2)_wOR$, $(CH_2)_wN(R)_2$ 및 $(CH_2)_wSR$ [여기서, w는 0 내지 4이다]로부터 선택되고, 각각의 R^5 는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, Ar, OR, CO_2R , $(CH_2)_yN(R)_2$, $N(Ar)(R)$, SR, $NRC(O)R$, $NRC(O)N(R)_2$, $C(O)N(R)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$, $C(O)R$, CN 및 $SO_2N(R)_2$ 로부터 선택되고, y는 0 내지 6이다]로부터 선택되고,

R^3 은 R, Ar, $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$ 및 CN으로부터 선택되고,

각각의 R^6 은 독립적으로 R, F, Cl, $N(R)_2$, OR, SR, $NRC(O)R$, $NRC(O)N(R)_2$, $C(O)N(R)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$, $C(O)R$, CN, $SO_2N(R)_2$, $N(R)O$, $ON(R)$, 또는 $N(R)N(R)$ 로부터 선택된다.

또한, 본 발명은 화학식 V의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

화학식 V



위의 화학식 V에서,

환 B는 0 내지 3개의 질소를 갖는 6원 아릴 환이고,

Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고,

T는 포화 C_{1-6} 알킬리덴쇄 및 불포화이고, 여기서 쇠의 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 독립적으로 $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRNR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NRCO_2-$, $-O-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRNR-$, $-NRC(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR-$, $-SO_2NR-$ 및 $-NRSO_2-$ [여기서, 각각의 R은 독립적으로 수소 및 임의로 치환된

C₁₋₆ 지방족 그룹으로부터 선택되거나, 동일한 질소상의 2개의 R은, 질소 원자와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 8원 헤테로사이클릭 환 또는 헤테로아릴 환을 형성한다]에 의해 대체되고,

Q'는 포화 C1-6 알킬리덴쇄 및 불포화이고, 여기서 쇠의 1 또는 2개의 메틸렌 단위는 임의로 독립적으로 -C(O)NR'-, -NR'CO₂-, -OC(O)NR'-, -NR'C(O)-, -NR'-, -SO₂NR'- 및 -NR'SO₂-[여기서, 각각의 R'는 독립적으로 C₁₋₆ 지방족 그룹으로부터 선택되고, 여기서 지방족 그룹은 1개의 Ar로 치환되고, 할로젠, -OR, -SR, -NO₂, -CN, -N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRCO₂R, -NRNRC(O)R, -NRNRC(O)N(R)₂, -NRNRCO₂R, -C(O)C(O)R, -C(O)CH₂C(O)R, -CO₂R 및 -C(O)R로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 추가의 그룹에 의해 임의로 치환된다]에 의해 대체되고,

U는 -NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -O-, -C(O)NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -NRSO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂NR- 및 -SO₂-로부터 선택되고,

m 및 n은 각각 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고,

p는 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되고,

R¹은 R 및 Ar[여기서, 각각의 Ar은 6 내지 10원 아릴 환; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 10원 헤테로아릴 환; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 10원 헤테로사이클릭 환으로부터 선택된 임의로 치환된 환이다]로부터 선택되고,

R^x는 -(CH₂)_yR⁵[여기서, 각각의 R⁵는 독립적으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족, Ar, OR, CO₂R, (CH₂)_yN(R)₂, N(Ar)(R), SR, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, C(O)N(R)₂, SO₂R, NRSO₂R, C(O)R, CN 및 SO₂N(R)₂로부터 선택되고, y는 0 내지 6이다]이고,

R³은 R, Ar, -(CH₂)_yCH(R⁵)₂ 및 CN으로부터 선택되고,

각각의 R⁶은 독립적으로 R, F, Cl, N(R)₂, OR, SR, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, C(O)N(R)₂, SO₂R, NRSO₂R, C(O)R, CN, SO₂N(R)₂, N(R)O, ON(R) 또는 N(R)N(R)로부터 선택된다.

본원에서 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 다음의 정의가 적용된다. 용어 "임의로 치환된"은 용어 "치환되거나 치환되지 않음"과 같이 상호 교환적으로 사용된다. 달리 언급하지 않는 한, 임의로 치환된 그룹은 그룹의 각각의 치환 가능한 위치에서 치환체를 가질 수 있으며, 각각의 치환체는 서로 독립적이다.

본원에서 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족 그룹"은 완전히 포화되거나 1개 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄 또는 측쇄 C₁₋₁₂ 탄화수소쇄, 또는 완전히 포화되거나 1개 이상의 불포화 단위를 함유하나 방향족이 아니며, 비사이클릭 환 시스템에서 임의의 개개 환이 3 내지 7원인 분자의 나머지에 대한 단일 결합점을 갖는 모노사이클릭 C₃₋₈ 탄화수소 또는 비사이클릭 C₈₋₁₂ 탄화수소(또한 본원에서 "카보사이클" 또는 "사이클로알킬"이라 언급됨)를 의미한다. 예를 들면, 적합한 지방족 그룹은 직쇄 또는 측쇄 알킬, 알케닐, 알키닐 그룹 및 이의 하이브리드(예: (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 또는 (사이클로알킬)알케닐)을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.

본원에서 단독으로 사용되거나 보다 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "알킬", "알콕시", "하이드록시알킬", "알콕시알킬" 및 "알콕시카보닐"은 탄소수 1 내지 12의 직쇄 및 측쇄 둘 다를 포함한다. 본원에서 단독으로 사용되거나 보다 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 탄소수 2 내지 12의 직쇄 및 측쇄를 포함한다.

용어 "할로알킬", "할로알케닐" 및 "할로알콕시"는 각각의 경우에 1개 이상의 할로젠 원자로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐 또는 알콕시를 의미한다. 용어 "할로젠"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.

용어 "헤테로 원자"는 질소, 산소 및 황을 포함하고, 질소 및 황의 산화 형태 및 임의의 연기성 질소의 4급 형태를 포함한다. 또한, 용어 "질소"는 헤테로사이클릭 환의 치환 가능한 질소를 포함한다. 일례로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 0 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 포화 또는 부분적으로 불포화된 환에서, 질소는 N(3,4-디하이드로-2H-피롤에서와 같이), NH(피롤리딘에서와 같이) 또는 NR⁺(N-치환된 피롤리딘에서와 같이)일 수 있다.

본원에서 단독으로 사용되거나 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아일옥시알킬"에서와 같이 보다 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "아릴"은 총 5 내지 14개의 환 원자를 갖는 모노사이클릭, 비사이클릭 및 트리사이클릭 환 시스템을 언급하며, 시스템에서 1개 이상의 환은 방향족이고, 시스템에서 각각의 환은 3 내지 7개의 환 원자를 함유한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 환"과 상호 교환적으로 사용될 수 있다.

본원에서 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클릭"은 5 내지 14개의 환 원자를 갖는 비-방향족 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템을 의미하고, 여기서, 1개 이상의 환 원자는 헤테로 원자이고, 시스템에서 각각의 환은 3 내지 7개의 환 원자를 함유한다.

본원에서 단독으로 사용되거나 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에서와 같이 보다 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 총 5 내지 14개의 환 원자를 갖는 모노사이클릭, 비사이클릭 및 트리사이클릭 환 시스템을 언급하며, 여기서, 시스템에서 1개 이상의 환은 방향족이고, 시스템에서 1개 이상의 환은 1개 이상의 헤테로 원자를 함유하고, 시스템에서 각각의 환은 3 내지 7개의 환 원자를 함유한다. 용어 "헤테오아릴"은 용어 "헤테로아릴 환" 또는 용어 "헤테로 방향족"과 상호교환적으로 사용될 수 있다.

아릴(아르알킬, 아르알콕시 및 아릴옥시알킬 등을 포함) 또는 헤테로아릴(헤테로아르알킬 및 헤테로아릴알콕시 등을 포함) 그룹은 1개 이상의 치환체를 함유할 수 있다. 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬 그룹의 불포화 탄소원자 상의 적합한 치환체는 할로젠, $-R^{\circ}$, $-OR^{\circ}$, $-SR^{\circ}$, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, 보호된 OH(예: 아실옥시), 페닐(Ph), R° 치환된 Ph, $-O(Ph)$, R° 치환된 $O-(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, R° 치환된 $-CH_2(Ph)$, R° 치환된 $-CH_2CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{\circ})_2$, $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$, $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$, $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$, $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$, $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$, $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$, $-C(O)C(O)R^{\circ}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$, $-CO_2R^{\circ}$, $-C(O)R^{\circ}$, $-C(O)N(R^{\circ})_2$, $-OC(O)N(R^{\circ})_2$, $-S(O)_2R^{\circ}$, $-SO_2N(R^{\circ})_2$, $-S(O)R^{\circ}$, $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$, $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$, $-C(=S)N(R^{\circ})_2$, $-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$, $OR-(CH_2)_yNHC(O)R^{\circ}$ (여기서, 각각의 R° 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, 치환되지 않은 5 내지 6원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환, 페닐(Ph), $-O(Ph)$, 또는 $CH_2(Ph)-CH_2(Ph)$ 로부터 선택된다)로부터 선택된다. R° 의 지방족 그룹의 치환체는 NH_2 , $NH(C_{1-4}$ 지방족), $N(C_{1-4}$ 지방족) $_2$, 할로젠, C_{1-4} 지방족, OH, $O-(C_{1-4}$ 지방족), NO_2 , CN, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ 지방족), $-O(할로 C_{1-4}$ 지방족), 또는 할로 C_{1-4} 지방족)으로부터 선택된다.

지방족 그룹 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 그룹은 1개 이상의 치환체를 함유할 수 있다. 지방족 그룹 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환의 포화 탄소 상의 적합한 치환체는 아릴 또는 헤테로아릴 그룹의 불포화 탄소에 대하여 상기 기술한 그룹 및 $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=N-$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2(알킬)$, $=NNHSO_2(알킬)$, 또는 $=NR^*$ (여기서, 각각의 R^* 는 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족)로부터 선택된다. R^* 의 지방족 그룹 상의 치환체는 NH_2 , $NH(C_{1-4}$ 지방족), $N(C_{1-4}$ 지방족) $_2$, 할로젠, C_{1-4} 지방족, OH, $O-(C_{1-4}$ 지방족), NO_2 , CN, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ 지방족), $-O(할로 C_{1-4}$ 지방족), 또는 할로 C_{1-4} 지방족)로부터 선택된다.

비-방향족 헤테로사이클릭 환의 질소상의 치환체는 $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 및 $-NR^+SO_2R^+$ 로부터 선택되고, 여기서, R^+ 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, 임의로 치환된 페닐(Ph), 임의로 치환된 $-O(Ph)$, 임의로 치환된 $-CH_2(Ph)$, 임의로 치환된 $-CH_2CH_2(Ph)$, 또는 치환되지 않은 5 내지 6원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환이다. R^+ 의 지방족 그룹 또는 페닐 환 상의 치환체는 NH_2 , $NH(C_{1-4}$ 지방족), $N(C_{1-4}$ 지방족) $_2$, 할로젠, C_{1-4} 지방족, OH, $O-(C_{1-4}$ 지방족), NO_2 , CN, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ 지방족), $-O(할로 C_{1-4}$ 지방족), 또는 할로 C_{1-4} 지방족)로부터 선택된다.

용어 "알킬리덴쇄"는 완전히 포화되거나 1개 이상의 불포화 단위를 가질 수 있고, 분자의 나머지에 대하여 2개의 결합점을 갖는 직쇄 또는 측쇄 탄소쇄를 언급한다.

본 발명의 화합물은 화학적으로 가능하고 안정한 화합물로 한정된다. 따라서, 상기 기술된 화합물에서 치환체 또는 변수의 배합이 이러한 배합이 안정하거나 화학적으로 가능한 화합물을 제공하는 경우에만 허용될 수 있다. 안정한 화합물 또는 화학적으로 가능한 화합물은 화학 구조가 적어도 1주 이상 수분 또는 기타 화학적 반응 조건의 부재하에 40°C 이하의 온도에서 유지되는 경우 사실상 변하지 않는 화합물이다.

달리 언급하지 않는 한, 상기 조는 또한 구조물의 모든 입체 화학 형태를 포함한다. 즉, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위를 포함한다. 따라서, 본 화합물의 단일 입체 화학 이성체 및 이의 거울상 이성체 및 부분입체 이성체 혼합물은 본 발명의 범위내이다. 달리 언급하지 않는 한, 상기 구조는 1개 이상의 동위적으로 풍부한 원자의 존재만 상이한 화합물을 포함한다. 예를 들면, 수소가 중수소 또는 삼중수소에 의해 대체된 것 또는 탄소가 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소에 의해 대체된 것만이 상이한 본 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위내이다.

본 발명의 화합물은 다른 호변이성체 형태로 존재할 수 있다. 달리 언급하지 않는 한, 호변이성체 중의 1개의 표시는 다른 것도 포함한다.

화학식 I의 바람직한 $(T)_mR^1$ 그룹은 수소, $N(R)_2$, 할로젠, OH, 3 내지 6원 카보사이클릴, 또는 6원 아릴 환 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족)로부터 선택된다. R^1 이 임의로 치환된 페닐 또는 지방족 그룹인 경우, 페닐 또는 지방족 그룹 상의 바람직한 치환체는 R° , 할로, 니트로, 알콕시, 및 아미노이다. 이러한 바람직한 $(T)_mR^1$ 그룹의 예는 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 사이클로헥실, CH_2OCH_3 , CH_2OH , NH_2 , $NHCH_3$, $NHAC$, $NHC(O)NHCH_3$, 및 CH_2NHCH_3 을 포함한다. 화학식 I의 보다 바람직한 $(T)_mR^1$ 그룹을 표 1에 나타나내었다.

화학식 I의 바람직한 R^3 그룹은 수소, OR, 임의로 치환된 3 내지 7원 카보사이클릴 또는 C_{1-4} 지방족, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환으로부터 선택된 임의로 치환

된 그룹으로부터 선택된다. 이러한 그룹의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 4-하이드록시사이클로헥실, 페닐, 벤질, 이속사졸릴, 테트라하이드로푸란, OEt, OMe, 0-이소프로필, OCH₂사이클로프로필, 이속사졸-3-일, 피리딜, 및 이소프로필을 포함한다. R³이 임의로 치환된 페닐인 경우, 페닐 환 상의 바람직한 치환체는 할로젠, R^o, OR^o, N(R^o)₂, CO₂R^o, 및 SO₂N(R^o)₂이다. 이러한 치환체의 예는 플루오로, NH₂, Cl, Br, OCH₂페닐, 모르폴린-4-일, CO₂Me, OMe, 할로알킬(예: CF₃), O-벤질, O-페닐, OCF₃, OH, SO₂NH₂ 및 메틸렌 디옥시를 포함한다. R³이 -(CH₂)_yCH(R⁵)₂인 경우, 이러한 그룹의 예는 -CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂피리딜, -CH(CH₂OH)페닐, -CH(CH₂OH)에틸, -CH(CH₂OH)₂, -CH(CH₂OH)이소프로필, 및 -CH(CH₂OH)CH₂사이클로프로필을 포함한다.

존재하는 경우, 화학식 I의 바람직한 U 그룹은 -CH₂-, -O-, -NR-, -NHC(O)- 및 -NHCO₂-이다. 화학식 I의 보다 바람직한 (U)_nR³ 그룹은 표 1에 나타내었다.

화학식 I의 바람직한 Q 그룹은 C₁₋₄ 알킬리텐 쇠로부터 선택되고, Q의 1 또는 2개의 메틸렌 단위는 독립적으로 C(O), OC(O), C(O)NH, OC(O)NH, SO₂, SO₂NH, NHC(O), NHC(O)O, 또는 NHSO₂에 의해 대체된다. 화학식 I의 보다 바람직한 Q 그룹은 C(O), SO₂, C(O)NH, 또는 SO₂NH이다. 화학식 I의 가장 바람직한 Q 그룹은 C(O) 및 C(O)NH이다.

또 다른 양태에 따르면, 화학식 I의 Q는 NRC(O) 또는 NRSO₂이다. 보다 바람직하게는, Q는 NHC(O)이다.

화학식 I의 R²가 (CH₂)_yCH(R⁵)₂인 경우, 바람직한 R⁵ 그룹은 독립적으로 치환되지 않거나 치환된 C₁₋₄ 지방족, C₅₋₆ 사이클로알킬, 페닐, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 9원의 헤테로아릴 환 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직한 R⁵ 그룹은 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 이미다졸릴, 푸란-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 테트라하이드로푸란-2-일, 사이클로헥실, 페닐, 벤질, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH 및 이소프로필로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 각각의 그룹은 치환되지 않거나 치환된다. R⁵에 있어서 바람직한 치환체는 할로젠, R^o, NO₂, OR^o 또는 SR^o이다. 이러한 치환체의 예로는, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 이소프로필, OCH₃, -OH, SCH₃, 피리딜, 피페리디닐 및 치환되지 않거나 치환된 페닐이 있다.

또 다른 양태에 따르면, 화학식 I의 R²가 (CH₂)_yCH(R⁵)₂인 경우, 바람직한 R⁵ 그룹은 OR, CO₂R, (CH₂)_yN(R)₂, 또는 N(Ar)(R)로부터 선택되고, 여기서, 각각의 R은 수소 또는 치환되지 않거나 치환된 C₁₋₄ 지방족 그룹이고, Ar은 C₅₋₆ 사이클로알킬, 페닐, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 9원의 헤테로아릴 환, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 환이다. R에 있어서 바람직한 치환체는 OR^o, -SR^o, 페닐, -O(Ph), -(CH₂)₂(Ph), -N(R^o)₂, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(O)N(R^o)₂, -NR^oCO₂R^o, -CO₂R^o, -C(O)R^o 및 -C(O)N(R^o)₂로부터 선택되고, 여기서, 각각의 R^o는 수소, C₁₋₄ 지방족 그룹, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 비치환된 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환, 페닐(Ph), -O(Ph) 및 -CH₂(Ph)-CH₂(Ph)로부터 독립적으로 선택된다. R^o의 지방족 그룹에 있어서 치환체는 NH₂, NH(C₁₋₄ 지방족), N(C₁₋₄ 지방족)₂, 할로젠, C₁₋₄ 지방족, OH, 0-(C₁₋₄ 지방족), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ 지방족), -O(할로 C₁₋₄ 지방족), 또는 할로 C₁₋₄ 지방족으로부터 선택된다.

화학식 I의 R²가 -(CH₂)_yCH(R⁴)CH(R⁵)₂인 경우, 바람직한 R⁴ 그룹은 R 및 OR, 예를 들어 OH 및 CH₂OH이고, 바람직한 R⁵는 상기 기재된 바와 같다. 화학식 I의 바람직한 -(CH₂)_yCH(R⁴)CH(R⁵)₂ 그룹은 -CH(OH)CH(OH)페닐 및 -CH(Me)CH(OH)페닐이다. 기타 바람직한 -QR² 그룹은 표 1에 나열된 것이다.

1개의 양태에 따르면, 본 발명은 환 B가 페닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 환 B가 피리딘인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 환 B가 피리미디닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 환 B가 피라지닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 환 B가 트리아지닐인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

화학식 V의 바람직한 (T)_mR¹ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

화학식 V의 바람직한 R³ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

화학식 V의 바람직한 U 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

화학식 V의 바람직한 Q' 그룹은 $-C(O)NR'$ -, $-NR'CO_2$ -, $-OC(O)NR'$ -, $-NR'C(O)-$, $-SO_2NR'$ - 및 $-NR'SO_2$ -로부터 선택되고, 여기서, 각각의 R'는 C_{1-4} 지방족 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 이때, 상기 지방족 그룹은 1개의 Ar 그룹으로 치환되고, 비치환되거나 할로젠, $-OR$, $-SR$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRCO_2R$, $-NRNRC(O)R$, $-NRNRC(O)N(R)_2$, $-NRNRCO_2R$, $-C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-CO_2R$ 및 $-C(O)R$ 로부터 선택된 1개의 추가의 그룹으로 치환된다. Q'의 R' 그룹의 바람직한 Ar 치환체는 치환되지 않거나 치환된 페닐 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 6원의 헤테로아릴 환으로부터 선택된다. 화학식 V의 보다 바람직한 Q'는 $-C(O)NR'$ - 및 $-NR'C(O)-$ 이고, 여기서, 각각의 R'는 C_{1-2} 지방족 그룹이며, 이때, 상기 지방족 그룹은 Ar로 치환되고, Ar은 치환되지 않거나 치환된 페닐, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 6원의 헤테로아릴 환, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 6원의 헤테로사이클릴 환이다. 보다 바람직하게는, R'에 있어서 Ar 치환체는 페닐, 피리딜, 티에닐, 또는 피리미딜로부터 선택된다.

화학식 V의 바람직한 R^x 그룹은 $-(CH_2)_yR^5$ 이고, 여기서, y는 1 또는 2이고, R^5 는 Ar이며, 이때, Ar은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 6원의 헤테로사이클릭 환, 또는 치환되지 않거나 치환된 페닐 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 6원의 헤테로아릴 환이다. 보다 바람직한 R^x 는 $-(CH_2)_yR^5$ 이고, 여기서, y는 1 또는 2이고, R^5 는 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 피롤리디닐로부터 선택된다.

1개의 양태에 따르면, 본 발명은 환 B가 페닐인 화학식 V의 화합물에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 환 B가 피리딜인 화학식 V의 화합물에 관한 것이다.

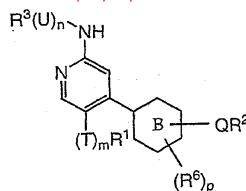
또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 환 B가 피리미디닐인 화학식 V의 화합물에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 환 B가 피라지닐인 화학식 V의 화합물에 관한 것이다.

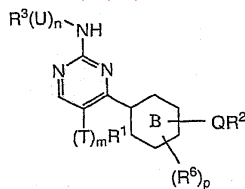
또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 환 B가 트리아지닐인 화학식 V의 화합물에 관한 것이다.

따라서, 본 발명은 환 A가 피리딘(화학식 I-A), 피리미딘(화학식 I-B) 또는 트리아진(화학식 I-C) 환인 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

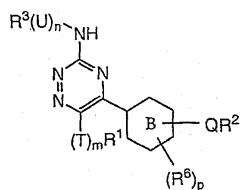
화학식 I-A



화학식 I-B



화학식 I-C



위의 화학식 I-A, 화학식 I-B 및 화학식 I-C에서,

환 B, Z¹, Z², U, T, m, n, P, Q, R¹, R², R³ 및 R⁶은 위에서 정의한 바와 같다.

임의의 화학식 I-A, 화학식 I-B 및 화학식 I-C의 바람직한 (T)ₘR¹ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

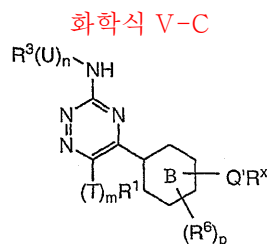
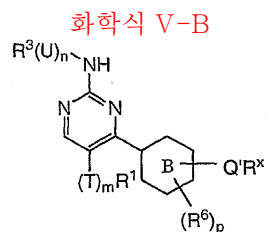
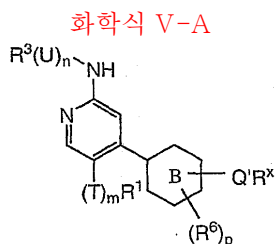
임의의 화학식 I-A, 화학식 I-B 및 화학식 I-C의 바람직한 U 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

임의의 화학식 I-A, 화학식 I-B 및 화학식 I-C의 바람직한 R³ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

임의의 화학식 I-A, 화학식 I-B 및 화학식 I-C의 바람직한 Q 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

임의의 화학식 I-A, 화학식 I-B 및 화학식 I-C의 바람직한 R² 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

또한, 본 발명은 환 A가 피리딘(화학식 V-A), 피리미딘(화학식 V-B) 또는 트리아진(화학식 V-C)인 화학식 V의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.



위의 화학식 V-A, 화학식 V-B 및 화학식 V-C에서,

환 B, Z^1 , Z^2 , U, T, m, n, p, Q', R^1 , R^x , R^3 , 및 R^6 은 위에서 정의한 바와 같다.

임의의 화학식 V-A, 화학식 V-B 및 화학식 V-C의 바람직한 $(T)_m R^1$ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

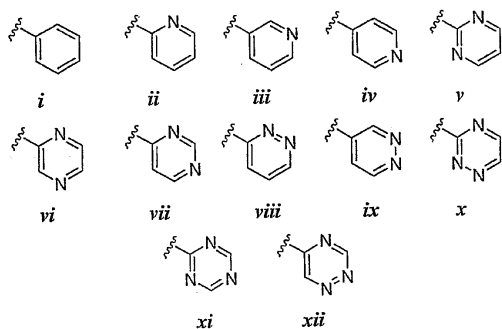
임의의 화학식 V-A, 화학식 V-B 및 화학식 V-C의 바람직한 U 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

임의의 화학식 V-A, 화학식 V-B 및 화학식 V-C의 바람직한 R^3 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

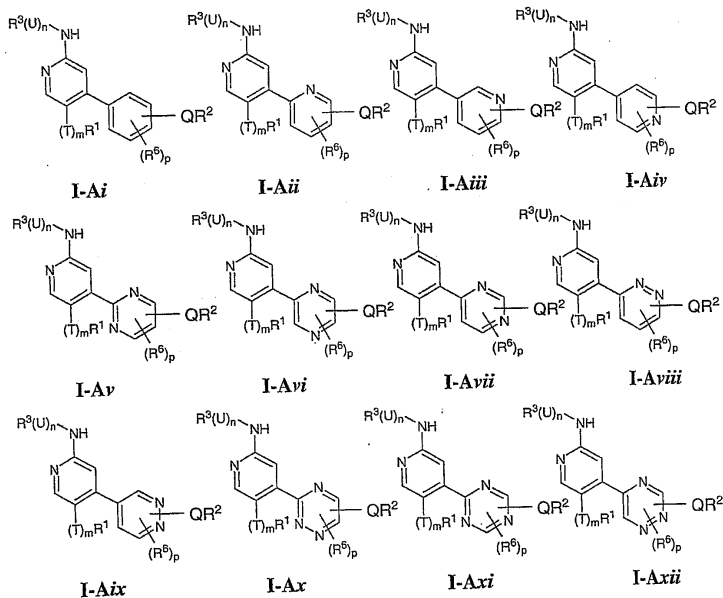
임의의 화학식 V-A, 화학식 V-B 및 화학식 V-C의 바람직한 Q' 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

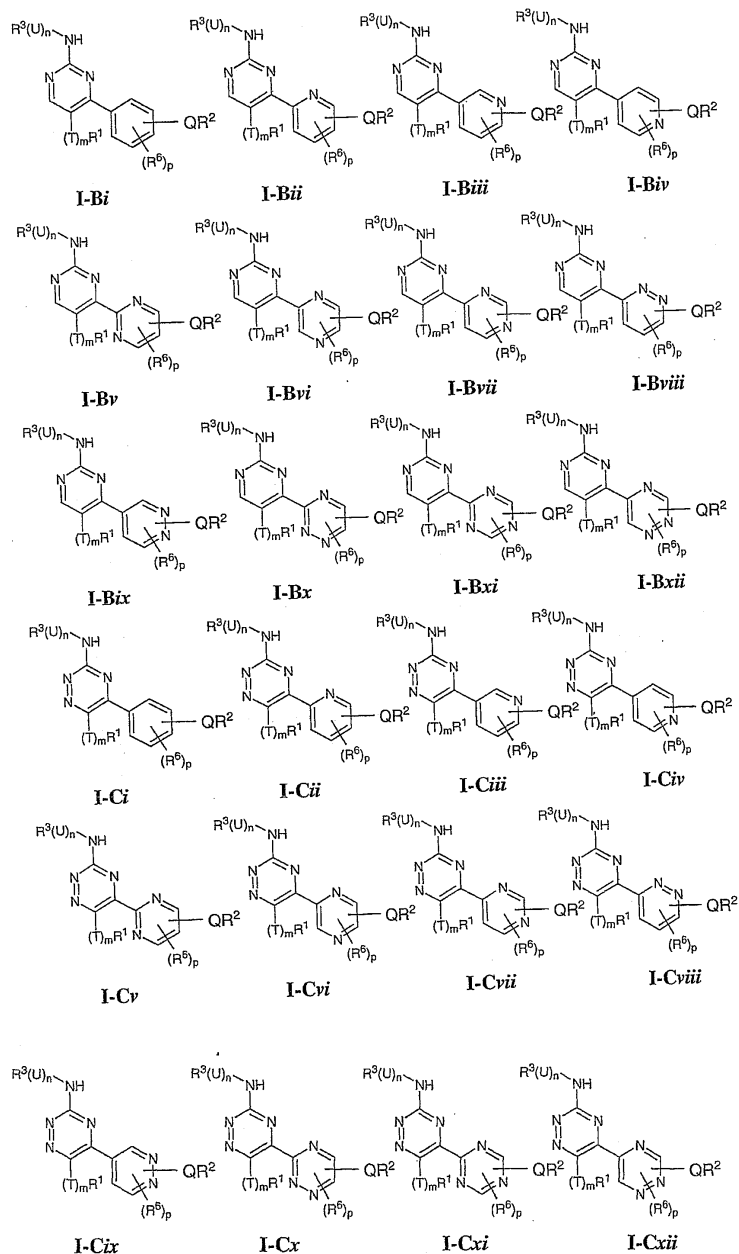
임의의 화학식 V-A, 화학식 V-B 및 화학식 V-C의 바람직한 R^x 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

본 발명의 바람직한 환 B는 다음의 화합물을 포함한다.



따라서, 본 발명은 다음 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.





임의의 화학식 I-Ai, I-Aii, I-Aiii, I-Aiv, I-Av, I-Avi, I-Avii, I-Aviii, I-Aix, I-Ax, I-Axi, I-Axii, I-Bi, I-Bii, I-Biii, I-Biv, I-Bv, I-Bvi, I-Bvii, I-Bviii, I-Bix, I-Bx, I-Bxi, I-Bxii, I-Ci, I-Cii, I-Ciii, I-Civ, I-Cv, I-Cvi, I-Cvii, I-Cviii, I-Cix, I-Cx, I-Cxi 및 I-Cxii의 바람직한 $(T)_m R^1$ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

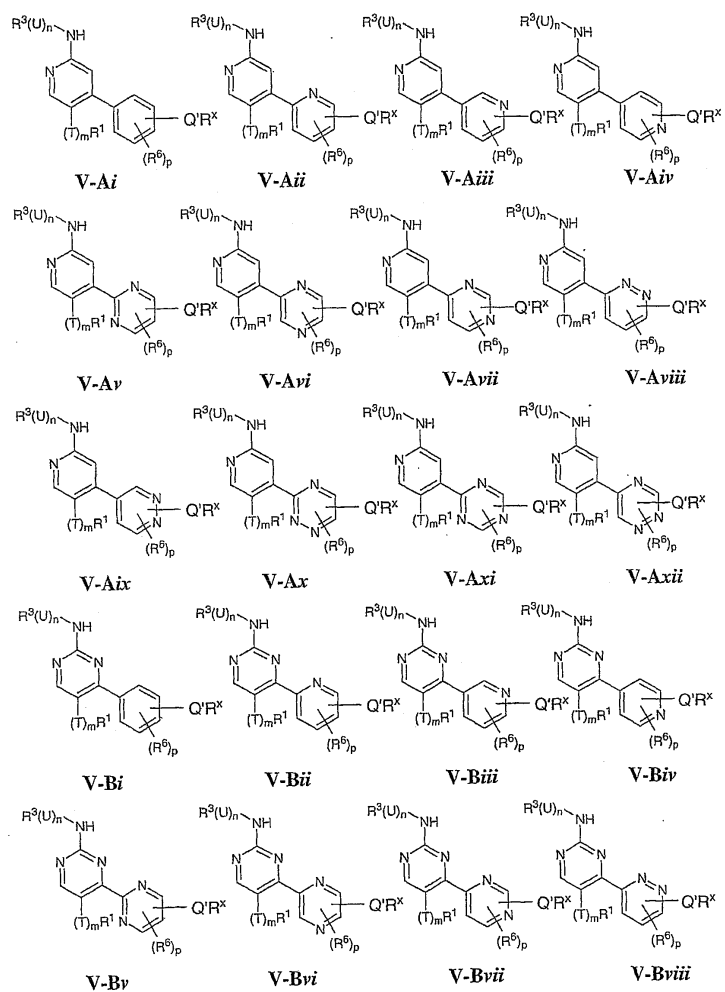
임의의 화학식 I-Ai, I-Aii, I-Aiii, I-Aiv, I-Av, I-Avi, I-Avii, I-Aviii, I-Aix, I-Ax, I-Axi, I-Axii, I-Bi, I-Bii, I-Biii, I-Biv, I-Bv, I-Bvi, I-Bvii, I-Bviii, I-Bix, I-Bx, I-Bxi, I-Bxii, I-Ci, I-Cii, I-Ciii, I-Civ, I-Cv, I-Cvi, I-Cvii, I-Cviii, I-Cix, I-Cx, I-Cxi 및 I-Cxii의 바람직한 U 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

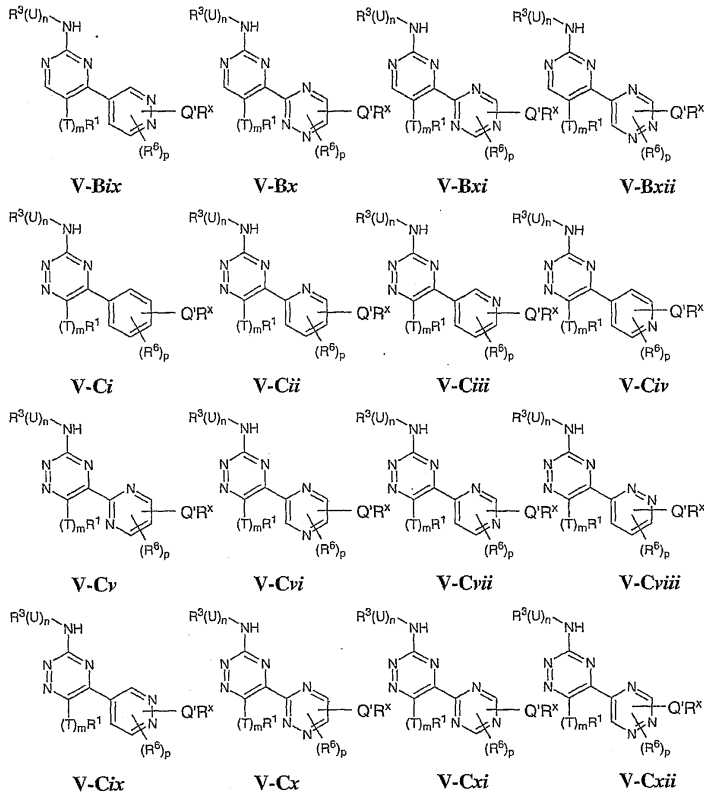
임의의 화학식 I-Ai, I-Aii, I-Aiii, I-Aiv, I-Av, I-Avi, I-Avii, I-Aviii, I-Aix, I-Ax, I-Axi, I-Axii, I-Bi, I-Bii, I-Biii, I-Biv, I-Bv, I-Bvi, I-Bvii, I-Bviii, I-Bix, I-Bx, I-Bxi, I-Bxii, I-Ci, I-Cii, I-Ciii, I-Civ, I-Cv, I-Cvi, I-Cvii, I-Cviii, I-Cix, I-Cx, I-Cxi 및 I-Cxii의 바람직한 R^3 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

임의의 화학식 I-Ai, I-Aii, I-Aiii, I-Aiv, I-Av, I-Avi, I-Avii, I-Aviii, I-Aix, I-Ax, I-Axi, I-Axii, I-Bi, I-Bii, I-Biii, I-Biv, I-Bv, I-Bvi, I-Bvii, I-Bviii, I-Bix, I-Bx, I-Bxi, I-Bxii, I-Ci, I-Cii, I-Ciii, I-Civ, I-Cv, I-Cvi, I-Cvii, I-Cviii, I-Cix, I-Cx, I-Cxi 및 I-Cxii의 바람직한 Q 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

임의의 화학식 I-Ai, I-Aii, I-Aiii, I-Aiv, I-Av, I-Avi, I-Avii, I-Aviii, I-Aix, I-Ax, I-Axi, I-Axii, I-Bi, I-Bii, I-Biii, I-Biv, I-Bv, I-Bvi, I-Bvii, I-Bviii, I-Bix, I-Bx, I-Bxi, I-Bxii, I-Ci, I-Cii, I-Ciii, I-Civ, I-Cv, I-Cvi, I-Cvii, I-Cviii, I-Cix, I-Cx, I-Cxi 및 I-Cxii의 바람직한 R^2 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

또한, 본 발명은 다음 화학식 V의 화합물에 관한 것이다.





임의의 화학식 V-Ai, V-Aii, V-Aiii, V-Aiv, V-Av, V-Avi, V-Avii, V-Aviii, V-Aix, V-Ax, V-Axi, V-Axii, V-Bi, V-Bii, V-Biii, V-Biv, V-Bv, V-Bvi, V-Bvii, V-Aviii, V-Bix, V-Bx, V-Bxi, V-Bxii, V-Ci, V-Cii, V-Ciii, V-Civ, V-Cv, V-Cvi, V-Cvii, V-Cviii, V-Cix, V-Cx, V-Cxi 및 V-Cxii의 바람직한 $(T)_mR^1$ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

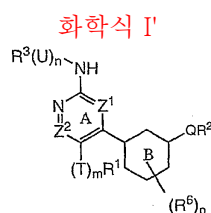
임의의 화학식 V-Ai, V-Aii, V-Aiii, V-Aiv, V-Av, V-Avi, V-Avii, V-Aviii, V-Aix, V-Ax, V-Axi, V-Axii, V-Bi, V-Bii, V-Biii, V-Biv, V-Bv, V-Bvi, V-Bvii, V-Aviii, V-Bix, V-Bx, V-Bxi, V-Bxii, V-Ci, V-Cii, V-Ciii, V-Civ, V-Cv, V-Cvi, V-Cvii, V-Cviii, V-Cix, V-Cx, V-Cxi 및 V-Cxii의 바람직한 U 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

임의의 화학식 V-Ai, V-Aii, V-Aiii, V-Aiv, V-Av, V-Avi, V-Avii, V-Aviii, V-Aix, V-Ax, V-Axi, V-Axii, V-Bi, V-Bii, V-Biii, V-Biv, V-Bv, V-Bvi, V-Bvii, V-Aviii, V-Bix, V-Bx, V-Bxi, V-Bxii, V-Ci, V-Cii, V-Ciii, V-Civ, V-Cv, V-Cvi, V-Cvii, V-Cviii, V-Cix, V-Cx, V-Cxi 및 V-Cxii의 바람직한 R^3 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

임의의 화학식 V-Ai, V-Aii, V-Aiii, V-Aiv, V-Av, V-Avi, V-Avii, V-Aviii, V-Aix, V-Ax, V-Axi, V-Axii, V-Bi, V-Bii, V-Biii, V-Biv, V-Bv, V-Bvi, V-Bvii, V-Aviii, V-Bix, V-Bx, V-Bxi, V-Bxii, V-Ci, V-Cii, V-Ciii, V-Civ, V-Cv, V-Cvi, V-Cvii, V-Cviii, V-Cix, V-Cx, V-Cxi 및 V-Cxii의 바람직한 Q' 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

임의의 화학식 V-Ai, V-Aii, V-Aiii, V-Aiv, V-Av, V-Avi, V-Avii, V-Aviii, V-Aix, V-Ax, V-Axi, V-Axii, V-Bi, V-Bii, V-Biii, V-Biv, V-Bv, V-Bvi, V-Bvii, V-Aviii, V-Bix, V-Bx, V-Bxi, V-Bxii, V-Ci, V-Cii, V-Ciii, V-Civ, V-Cv, V-Cvi, V-Cvii, V-Cviii, V-Cix, V-Cx, V-Cxi 및 V-Cxii의 바람직한 R^x 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

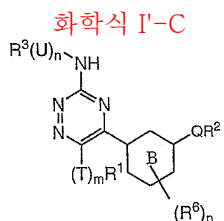
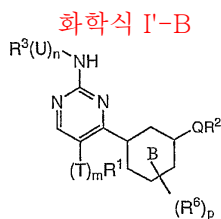
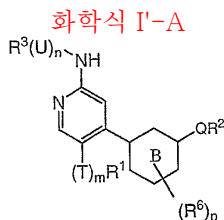
본 발명의 또 다른 양태는 화학식 I'의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.



위의 화학식 I'에서,

환 B, Z^1 , Z^2 , U, T, m, n, p, Q, R^1 , R^2 , R^3 및 R^6 은 위에서 정의한 바와 같다.

따라서, 본 발명은 환 A가 피리딘(화학식 I'-A), 피리미딘(화학식 I'-B) 또는 트리아진(화학식 I'-C)인 화학식 I'의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.



위의 화학식 I'-A, 화학식 I'-B 및 화학식 I'-C에서,

환 B, Z^1 , Z^2 , U, T, m, n, p, Q, R^1 , R^2 , R^3 및 R^6 은 위에서 정의한 바와 같다.

임의의 화학식 I'-A, 화학식 I'-B 및 화학식 I'-C의 바람직한 $(T)_mR^1$ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 바와 같다.

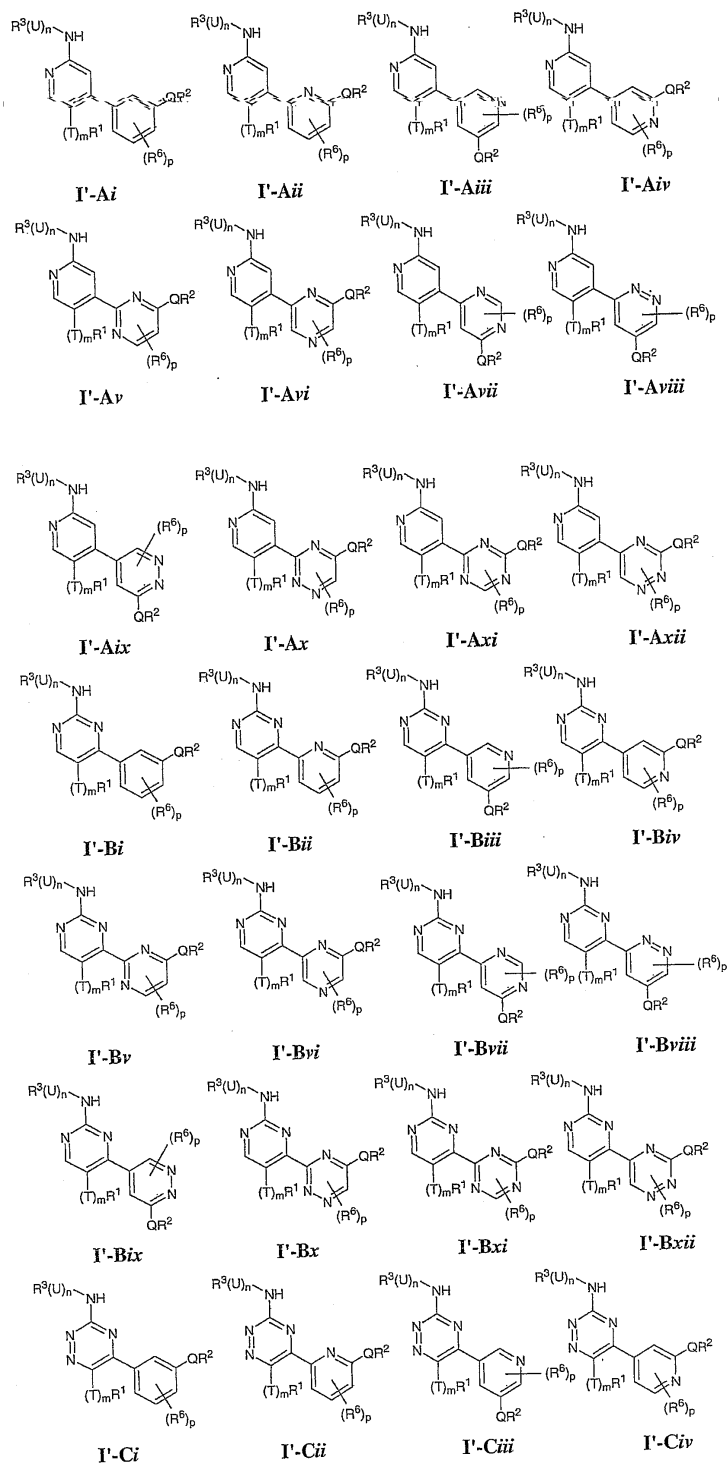
임의의 화학식 I'-A, 화학식 I'-B 및 화학식 I'-C의 바람직한 U 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 바와 같다.

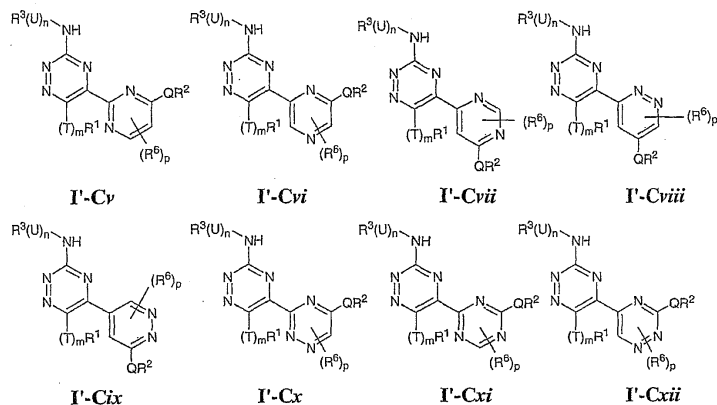
임의의 화학식 I'-A, 화학식 I'-B 및 화학식 I'-C의 바람직한 R^3 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 바와 같다.

임의의 화학식 I'-A, 화학식 I'-B 및 화학식 I'-C의 바람직한 Q 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 바와 같다.

임의의 화학식 I'-A, 화학식 I'-B 및 화학식 I'-C의 바람직한 R^2 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 바와 같다.

또 다른 양태에 따라, 본 발명은 다음 화학식 I'의 화합물에 관한 것이다.





임의의 화학식 I'-Ai, I'-Aii, I'-Aiii, I'-Aiv, I'-Av, I'-Avi, I'-Avii, I'-Aviii, I'-Aix, I'-Ax, I'-Axi, I'-Axii, I'-Bi, I'-Bii, I'-Biii, I'-Biv, I'-Bv, I'-Bvi, I'-Bvii, I'-Aviii, I'-Bix, I'-Bx, I'-Bxi, I'-Bxii, I'-Ci, I'-Cii, I'-Ciii, I'-Civ, I'-Cv, I'-Cvi, I'-Cvii, I'-Cviii, I'-Cix, I'-Cx, I'-Cxi 및 I'-Cxii의 바람직한 (T)_mR¹ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

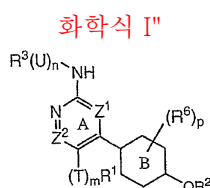
임의의 화학식 I'-Ai, I'-Aii, I'-Aiii, I'-Aiv, I'-Av, I'-Avi, I'-Avii, I'-Aviii, I'-Aix, I'-Ax, I'-Axi, I'-Axii, I'-Bi, I'-Bii, I'-Biii, I'-Biv, I'-Bv, I'-Bvi, I'-Bvii, I'-Aviii, I'-Bix, I'-Bx, I'-Bxi, I'-Bxii, I'-Ci, I'-Cii, I'-Ciii, I'-Civ, I'-Cv, I'-Cvi, I'-Cvii, I'-Cviii, I'-Cix, I'-Cx, I'-Cxi 및 I'-Cxii의 바람직한 U 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

임의의 화학식 I'-Ai, I'-Aii, I'-Aiii, I'-Aiv, I'-Av, I'-Avi, I'-Avii, I'-Aviii, I'-Aix, I'-Ax, I'-Axi, I'-Axii, I'-Bi, I'-Bii, I'-Biii, I'-Biv, I'-Bv, I'-Bvi, I'-Bvii, I'-Aviii, I'-Bix, I'-Bx, I'-Bxi, I'-Bxii, I'-Ci, I'-Cii, I'-Ciii, I'-Civ, I'-Cv, I'-Cvi, I'-Cvii, I'-Cviii, I'-Cix, I'-Cx, I'-Cxi 및 I'-Cxii의 바람직한 R³ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

임의의 화학식 I'-Ai, I'-Aii, I'-Aiii, I'-Aiv, I'-Av, I'-Avi, I'-Avii, I'-Aviii, I'-Aix, I'-Ax, I'-Axi, I'-Axii, I'-Bi, I'-Bii, I'-Biii, I'-Biv, I'-Bv, I'-Bvi, I'-Bvii, I'-Aviii, I'-Bix, I'-Bx, I'-Bxi, I'-Bxii, I'-Ci, I'-Cii, I'-Ciii, I'-Civ, I'-Cv, I'-Cvi, I'-Cvii, I'-Cviii, I'-Cix, I'-Cx, I'-Cxi 및 I'-Cxii의 바람직한 Q 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

임의의 화학식 I'-Ai, I'-Aii, I'-Aiii, I'-Aiv, I'-Av, I'-Avi, I'-Avii, I'-Aviii, I'-Aix, I'-Ax, I'-Axi, I'-Axii, I'-Bi, I'-Bii, I'-Biii, I'-Biv, I'-Bv, I'-Bvi, I'-Bvii, I'-Aviii, I'-Bix, I'-Bx, I'-Bxi, I'-Bxii, I'-Ci, I'-Cii, I'-Ciii, I'-Civ, I'-Cv, I'-Cvi, I'-Cvii, I'-Cviii, I'-Cix, I'-Cx, I'-Cxi 및 I'-Cxii의 바람직한 R² 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는 화학식 I'의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

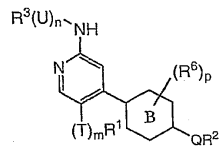


위의 화학식 I'에서,

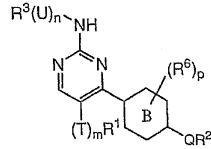
환 B, Z¹, Z², U, T, m, n, p, Q, R¹, R², R³ 및 R⁶은 위에서 정의한 바와 같다.

따라서, 본 발명은 환 A가 피리딘(화학식 I''-A), 피리미딘(화학식 I''-B) 또는 트리아진(화학식 I''-C)인 화학식 I'의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

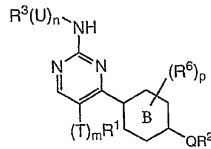




화학식 I"-B



화학식 I"-C



위의 화학식 I"-A, 화학식 I"-B 및 화학식 I"-C에서,

Z^1 , Z^2 , U, T, m, n, p, Q, R^1 , R^2 , R^3 및 R^6 은 위에서 정의한 바와 같다.

임의의 화학식 I"-A, I"-B 및 I"-C의 바람직한 $(T)_m R^1$ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 바와 같다.

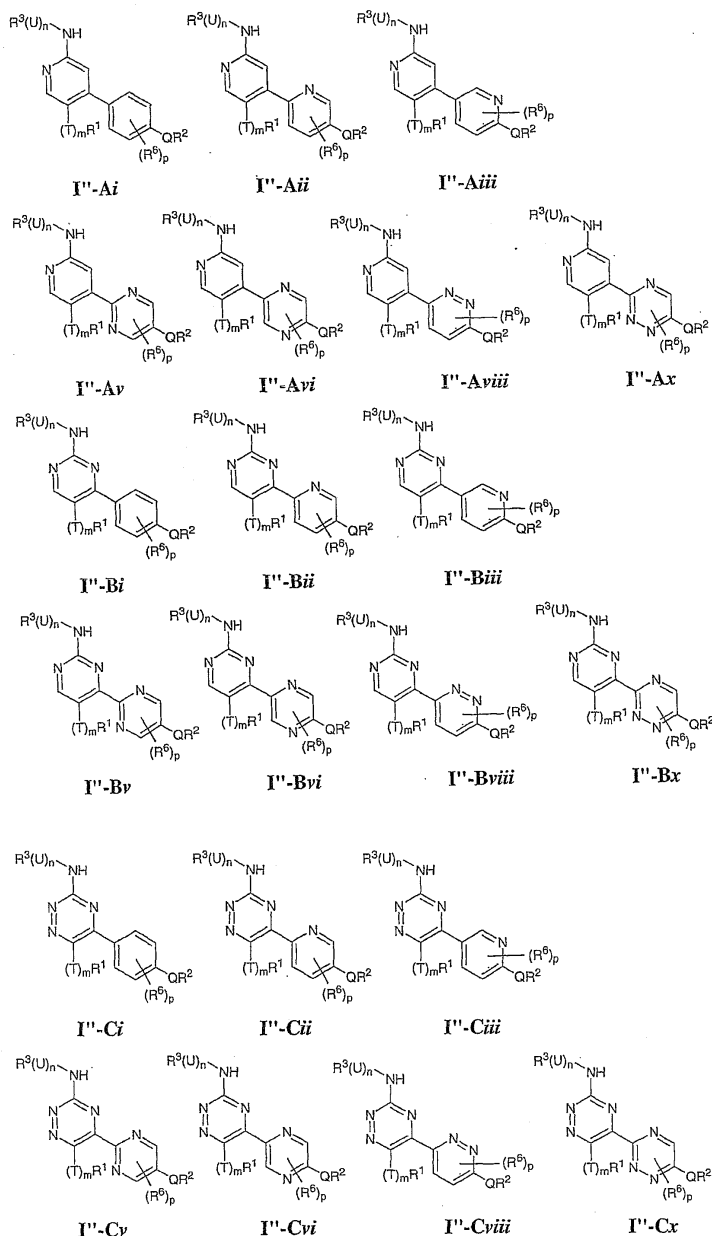
임의의 화학식 I"-A, I"-B 및 I"-C의 바람직한 U 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 바와 같다.

임의의 화학식 I"-A, I"-B 및 I"-C의 바람직한 R^3 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 바와 같다.

임의의 화학식 I"-A, I"-B 및 I"-C의 바람직한 Q 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 바와 같다.

임의의 화학식 I"-A, I"-B 및 I"-C의 바람직한 R^2 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 바와 같다.

또 다른 양태에 따라, 본 발명은 다음 화학식 I"의 화합물에 관한 것이다.



임의의 화학식 I''-Ai, I''-Aii, I''-Aiii, I''-Aiv, I''-Av, I''-Avi, I''-Avii, I''-Aviii, I''-Aix, I''-Ax, I''-Axi, I''-Axi, I''-Axi, I''-Bi, I''-Bii, I''-Biii, I''-Biv, I''-Bv, I''-Bvi, I''-Bvii, I''-Bviii, I''-Bix, I''-Bx, I''-Bxi, I''-Bxii, I''-Ci, I''-Cii, I''-Ciii, I''-Civ, I''-Cv, I''-Cvi, I''-Cvii, I''-Cviii, I''-Cix, I''-Cx, I''-Cxi 및 I''-Cxii의 바람직한 (T)_mR¹ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

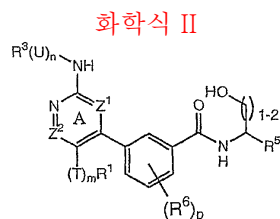
임의의 화학식 I''-Ai, I''-Aii, I''-Aiii, I''-Aiv, I''-Av, I''-Avi, I''-Avii, I''-Aviii, I''-Aix, I''-Ax, I''-Axi, I''-Axi, I''-Axi, I''-Bi, I''-Bii, I''-Biii, I''-Biv, I''-Bv, I''-Bvi, I''-Bvii, I''-Bviii, I''-Bix, I''-Bx, I''-Bxi, I''-Bxii, I''-Ci, I''-Cii, I''-Ciii, I''-Civ, I''-Cv, I''-Cvi, I''-Cvii, I''-Cviii, I''-Cix, I''-Cx, I''-Cxi 및 I''-Cxii의 바람직한 U 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

임의의 화학식 I''-Ai, I''-Aii, I''-Aiii, I''-Aiv, I''-Av, I''-Avi, I''-Avii, I''-Aviii, I''-Aix, I''-Ax, I''-Axi, I''-Axi, I''-Axi, I''-Bi, I''-Bii, I''-Biii, I''-Biv, I''-Bv, I''-Bvi, I''-Bvii, I''-Bviii, I''-Bix, I''-Bx, I''-Bxi, I''-Bxii, I''-Ci, I''-Cii, I''-Ciii, I''-Civ, I''-Cv, I''-Cvi, I''-Cvii, I''-Cviii, I''-Cix, I''-Cx, I''-Cxi 및 I''-Cxii의 바람직한 R³ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

임의의 화학식 I''-Ai, I''-Aii, I''-Aiii, I''-Aiv, I''-Av, I''-Avi, I''-Avii, I''-Aviii, I''-Aix, I''-Ax, I''-Axi, I''-Axi, I''-Axi, I''-Bi, I''-Bii, I''-Biii, I''-Biv, I''-Bv, I''-Bvi, I''-Bvii, I''-Bviii, I''-Bix, I''-Bx, I''-Bxi, I''-Bxii, I''-Ci, I''-Cii, I''-Ciii, I''-Civ, I''-Cv, I''-Cvi, I''-Cvii, I''-Cviii, I''-Cix, I''-Cx, I''-Cxi 및 I''-Cxii의 바람직한 Q 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

임의의 화학식 I"-Ai, I"-Aii, I"-Aiii, I"-Aiv, I"-Av, I"-Avi, I"-Avii, I"-Aviii, I"-Aix, I"-Ax, I"-Axi, I"-Axii, I"-Bi, I"-Bii, I"-Biii, I"-Biv, I"-Bv, I"-Bvi, I"-Bvii, I"-Aviii, I"-Bix, I"-Bx, I"-Bxi, I"-Bxii, I"-Ci, I"-Cii, I"-Ciii, I"-Civ, I"-Cv, I"-Cvi, I"-Cvii, I"-Cviii, I"-Cix, I"-Cx, I"-Cxi 및 I"-Cxii의 바람직한 R² 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 위에서 기술한 것이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 양태는 화학식 II의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.



위의 화학식 II에서,

Z¹ 및 Z²는 각각 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택되고,

T는 포화 또는 불포화 C₁₋₆알킬리덴쇄이며, 여기서쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRNR-, -CO₂-, -OC(O)-, -NRCO₂-, -O-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRNR-, -NRC(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR-, -SO₂NR- 및 -NRSO₂-로 대체되고,

U는 -NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -O-, -C(O)NR-, -C(O), -CO₂-, -OC(O)-, -NRSO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂NR- 및 -SO₂-로부터 선택되며,

m 및 n은 각각 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고,

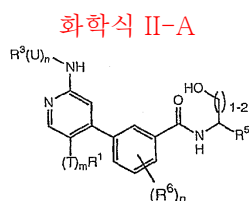
p는 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되며,

R¹은 R 및 Ar[여기서, 각각의 R은 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 그룹으로부터 선택되거나 동일한 질소상의 2개의 R은, 질소와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 8원의 헤테로사이클릴 환 또는 헤테로아릴 환을 형성하며; 각각의 Ar은 6 내지 10원의 아릴 환, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴 환, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 환이다]로부터 선택되고,

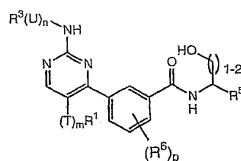
R³은 R, Ar, -(CH₂)_yCH(R⁵)₂[여기서, 각각의 R⁵는 독립적으로 치환되지 않거나 치환된 C₁₋₆ 지방족, Ar, OR, CO₂R, (CH₂)_yN(R)₂, N(R)₂, SR, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, C(O)N(R)₂, SO₂R, NRSO₂R, C(O)R, CN 및 SO₂N(R)₂로부터 선택되고, y는 0 내지 6이다] 및 CN으로부터 선택되고,

각각의 R⁶은 독립적으로 R, F, Cl, N(R)₂, OR, SR, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, C(O)N(R)₂, SO₂R, NRSO₂R, C(O)R, CN, SO₂N(R)₂, N(R)O, ON(R) 또는 N(R)N(R)로부터 선택된다.

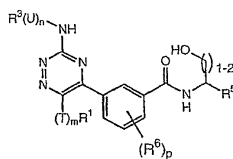
따라서, 본 발명은 환 A가 피리딘(화학식 II-A), 피리미딘(화학식 II-B) 또는 트리아진(화학식 II-C)인 화학식 II의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.



화학식 II-B



화학식 II-C



위의 화학식 II-A, 화학식 II-B 및 화학식 II-C에서,

T, U, m, n, p, R¹, R³, R⁵ 및 R⁶은 위에서 정의한 바와 같다.

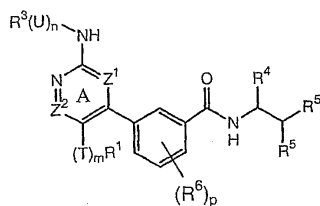
화학식 II-A, 화학식 II-B 및 화학식 II-C에서 바람직한 TmR¹ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 기재한 바와 같다.

화학식 II-A, 화학식 II-B 및 화학식 II-C에서 바람직한 R³ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 기재한 바와 같다.

화학식 II-A, 화학식 II-B 및 화학식 II-C에서 바람직한 R⁵ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 기재한 바와 같다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는 화학식 III의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

화학식 III



위의 화학식 III에서,

Z¹ 및 Z²는 각각 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고,

T 및 Q는 각각 독립적으로 포화 또는 불포화 C₁-₆알킬리덴쇄[여기서,쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRNR-, -CO₂-, -OC(O)-, -NRCO₂-, -O-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRNR-, -NRC(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR-, -SO₂NR- 및 -NRSO₂-에 의해 대체된다]로부터 선택되고,

U는 -NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -O-, -C(O)NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -NRSO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂NR- 및 -SO₂-로부터 선택되고,

m 및 n은 각각 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고,

p는 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되고,

R^1 은 R 및 Ar[여기서, R은 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되거나, 동일한 질소상의 2개의 R은, 질소와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고; Ar은 각각 6원 내지 10원 아릴 환, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5원 내지 10원 헤테로아릴 환, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 환이다]로부터 선택되고,

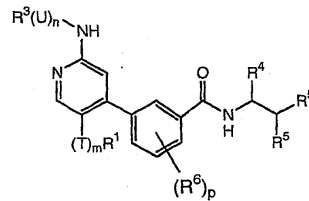
R^4 는 R, $(CH_2)_wOR$, $(CH_2)_wN(R)_2$ 및 $(CH_2)_wSR$ (여기서, w는 0 내지 4이다)로부터 선택되고,

R^3 은 R, Ar, $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$ [여기서, R^5 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, Ar, OR, CO_2R , $(CH_2)_yN(R)_2$, $N(R)_2$, SR, $NRC(O)R$, $NRC(O)N(R)_2$, $C(O)N(R)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$, $C(O)R$, CN 및 $SO_2N(R)_2$ 로부터 선택되고, y는 0 내지 6이다] 및 CN으로부터 선택되고,

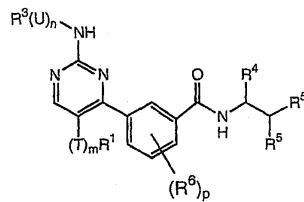
R^6 은 각각 독립적으로 R, F, Cl, $N(R)_2$, OR, SR, $NRC(O)R$, $NRC(O)N(R)_2$, $C(O)N(R)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$, $C(O)R$, CN, $SO_2N(R)_2$, $N(R)O$, $ON(R)$ 또는 $N(R)N(R)$ 로부터 선택된다.

따라서, 본 발명은 환 A가 피리딘(화학식 III-A), 피리미딘(화학식 III-B) 또는 트리아진(화학식 III-C)인 화학식 III의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

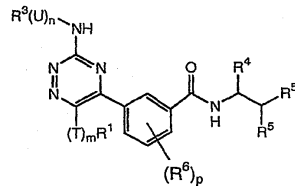
화학식 III-A



화학식 III-B



화학식 III-C



위의 화학식 III-A, 화학식 III-B 및 화학식 III-C에서,

T, U, m, n, p, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 위에서 정의한 바와 같다.

화학식 III-A, 화학식 III-B 및 화학식 III-C의 바람직한 (T)mR¹ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

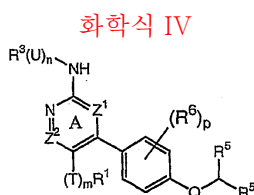
화학식 III-A, 화학식 III-B 및 화학식 III-C의 바람직한 U 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

화학식 III-A, 화학식 III-B 및 화학식 III-C의 바람직한 R³ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

화학식 III-A, 화학식 III-B 및 화학식 III-C의 바람직한 R⁵ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

화학식 III-A, 화학식 III-B 및 화학식 III-C의 바람직한 R⁴ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는 화학식 IV의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.



위의 화학식 IV에서,

Z¹ 및 Z²는 각각 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고,

Q는 NRC(O), C(O)NR, NRSO₂ 및 SO₂NR로부터 선택되고,

T는 포화 또는 불포화 C₁₋₆알킬리텐쇄[여기서,쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRNR-, -CO₂-, -OC(O)-, -NRCO₂-, -O-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRNR-, -NRC(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR-, -SO₂NR- 및 -NRSO₂-에 의해 대체된다]로부터 선택되고,

U는 -NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -O-, -C(O)NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -NRSO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂NR- 및 -SO₂-로부터 선택되고,

m 및 n은 각각 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고,

p는 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되고,

R¹은 R 및 Ar로부터 선택되고,

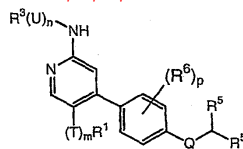
R¹은 R 및 Ar[여기서, R은 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C₁₋₆지방족 그룹으로부터 선택되거나, 동일한 질소상의 2개의 R은, 질소와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고; Ar은 각각 6원 내지 10원 아릴 환, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5원 내지 10원 헤테로아릴 환, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 환이다]로부터 선택되고,

R³은 R, Ar, -(CH₂)_yCH(R⁵)₂[여기서, R⁵는 각각 독립적으로 임의로 치환된 C₁₋₆지방족, Ar, OR, CO₂R, (CH₂)_yN(R)₂, N(R)₂, SR, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, C(O)N(R)₂, SO₂R, NRSO₂R, C(O)R, CN 및 SO₂N(R)₂로부터 선택되고, y는 0 내지 6이다] 및 CN으로부터 선택되고,

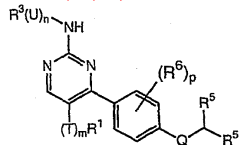
R⁶은 각각 독립적으로 R, F, Cl, N(R)₂, OR, SR, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, C(O)N(R)₂, SO₂R, NRSO₂R, C(O)R, CN, SO₂N(R)₂, N(R)O, ON(R) 또는 N(R)N(R)로부터 선택된다.

따라서, 본 발명은 환 A가 피리딘(화학식 IV-A), 피리미딘(화학식 IV-B) 또는 트리아진(화학식 IV-C)인 화학식 IV의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

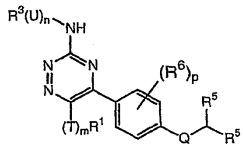
화학식 IV-A



화학식 IV-B



화학식 IV-C



위의 화학식 IV-A, 화학식 IV-B 및 화학식 IV-C에서,

Q, T, U, m, n, p, R¹, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 위에서 정의한 바와 같다.

화학식 IV-A, 화학식 IV-B 및 화학식 IV-C의 바람직한 Q 그룹은 NRC(O) 및 C(O)NR로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, Q는 NHC(O) 또는 C(O)NH이다.

화학식 IV-A, 화학식 IV-B 및 화학식 IV-C의 바람직한 TmR¹ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

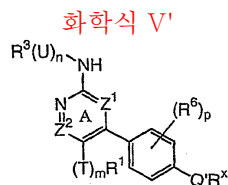
화학식 IV-A, 화학식 IV-B 및 화학식 IV-C의 바람직한 R³ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

화학식 IV-A, 화학식 IV-B 및 화학식 IV-C의 바람직한 R⁵ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

화학식 IV-A, 화학식 IV-B 및 화학식 IV-C의 보다 바람직한 R⁵ 그룹은 C₅₋₆ 사이클로알킬, 페닐, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5원 내지 9원 헤테로아릴, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5원 내지 6원 헤테로사이클릭 환으로부터 선택된다. 이러한 보다 바람직한 R⁵ 그룹의 예에는 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 모르폴린-4-일, 티오모르폴린-4-일, 이미다졸릴, 푸란-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 테트라하이드로푸란-2-일, 사이클로헥실 또는 페닐이고, 이들 그룹 각각은 임의로 치환된다.

다른 바람직한 양태에 따라, 화학식 IV-A, 화학식 IV-B 및 화학식 IV-C 중의 R⁵ 그룹 중의 하나는 페닐 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5원 내지 9원 헤테로아릴 환으로부터 선택되고, 화학식 IV-A, 화학식 IV-B 및 화학식 IV-C 중의 R⁵ 그룹 중의 나머지는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는 5원 내지 6원 헤테로사이클릭 환으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, 화학식 IV-A, 화학식 IV-B 및 화학식 IV-C 중의 R⁵ 그룹 중의 하나는 임의로 치환된 페닐, 피리딜, 티아졸릴 및 푸라닐로부터 선택되고, 화학식 IV-A, 화학식 IV-B 및 화학식 IV-C 중의 R⁵ 그룹 중의 나머지는 임의로 치환된 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 피롤리디닐로부터 선택된다.

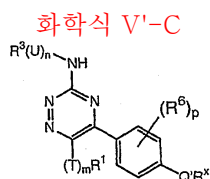
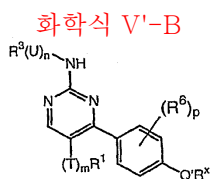
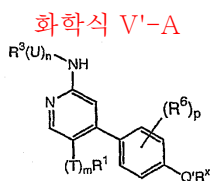
본 발명의 다른 양태는 화학식 V'의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.



위의 화학식 V'에서,

Z^1 , Z^2 , U, T, m, n, p, Q', R^1 , R^x , R^3 및 R^6 은 위에서 정의한 바와 같다.

따라서, 본 발명은 환 A가 하기하는 바와 같이 피리딘(화학식 V'-A), 피리미딘(화학식 V'-B) 또는 트리아진(화학식 V'-C)인 화학식 V'의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.



위의 화학식 V'-A 내지 V'-C에서,

Q', T, U, m, n, p, R^1 , R^3 , R^x 및 R^6 은 위에서 정의한 바와 같다.

화학식 V'-A, 화학식 V'-B 및 화학식 V'-C의 바람직한 TmR¹ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

화학식 V'-A, 화학식 V'-B 및 화학식 V'-C의 바람직한 U 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

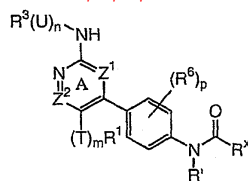
화학식 V'-A, 화학식 V'-B 및 화학식 V'-C의 바람직한 R^3 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

화학식 V'-A, 화학식 V'-B 및 화학식 V'-C의 바람직한 Q' 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

화학식 V'-A, 화학식 V'-B 및 화학식 V'-C의 바람직한 R^x 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는 화학식 VI의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

화학식 VI



위의 화학식 VI에서,

T는 포화 또는 불포화 C₁₋₆알킬리덴쇄 {여기서쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRNR-, -CO₂-, -OC(O)-, -NRCO₂-, -O-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRNR-, -NRC(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR-, -SO₂NR- 및 -NRSO₂- [여기서, R은 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C₁₋₆지방족 그룹으로부터 선택되거나, 동일한 질소상의 2개의 R은, 질소와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성한다]에 의해 대체된다}로부터 선택되고,

R¹은 각각 독립적으로 C₁₋₆지방족 그룹 {여기서 지방족 그룹은 1개의 Ar 그룹 [여기서, Ar은 각각 6원 내지 10원 아릴 환, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5원 내지 10원 헤테로아릴 환, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 환이다]으로 치환되고, -OR, -SR, -NO₂, -CN, -N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRCO₂R, -NRNRC(O)R, -NRNRC(O)N(R)₂, -NRNRCO₂R, -C(O)C(O)R, -C(O)CH₂C(O)R, -CO₂R 및 -C(O)R로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 추가 그룹으로부터 임의로 치환된다} 으로부터 선택되고,

U는 -NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -O-, -C(O)NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -NRSO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂NR- 및 -SO₂-로부터 선택되고,

m 및 n은 각각 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고,

p는 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되고,

R¹은 R 및 Ar로부터 선택되고,

Rˣ는 -(CH₂)_yR⁵ [여기서, R⁵는 각각 독립적으로 임의로 치환된 C₁₋₆지방족, Ar, OR, CO₂R, (CH₂)_yN(R)₂, N(R)₂, SR, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, C(O)N(R)₂, SO₂R, NRSO₂R, C(O)R, CN 및 SO₂N(R)₂로부터 선택되고, y는 0 내지 6이다] 이고,

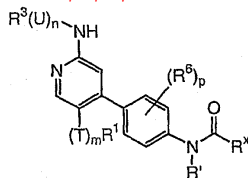
R³은 R, Ar, -(CH₂)_yCH(R⁵)₂ 및 CN 으로부터 선택되고,

w는 0 내지 4이고,

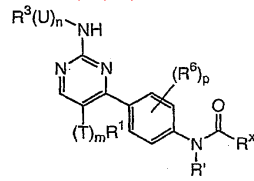
R⁶은 각각 독립적으로 R, F, Cl, N(R)₂, OR, SR, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, C(O)N(R)₂, SO₂R, NRSO₂R, C(O)R, CN, SO₂N(R)₂, N(R)O, ON(R) 또는 N(R)N(R) 으로부터 선택된다.

따라서, 본 발명은 환 A가 피리딘(화학식 VI-A), 피리미딘(화학식 VI-B) 또는 트리아진(화학식 VI-C) 환인 화학식 VI의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

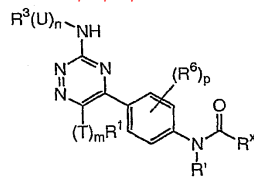
화학식 VI-A



화학식 VI-B



화학식 VI-C



위의 화학식 VI-A, 화학식 VI-B 및 화학식 VI-C에서,

T, U, m, n, p, R', R¹, Rˣ, R³ 및 R⁶은 위에서 정의한 바와 같다.

화학식 VI-A, 화학식 VI-B 및 화학식 VI-C의 바람직한 (T)ₘR¹ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

화학식 VI-A, VI-B 및 VI-C의 바람직한 U 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

화학식 VI-A, VI-B 및 VI-C의 바람직한 R³ 그룹은 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

화학식 VI-A, VI-B 및 VI-C의 바람직한 R' 그룹은 화학식 V의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

화학식 VI-A, VI-B 및 VI-C의 바람직한 Rˣ 그룹은 화학식 V의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

화학식 I'의 화합물의 예시적인 구조를 표 1에 나타내었다.

화학식 I'

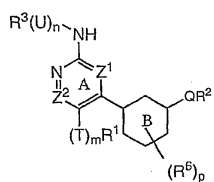
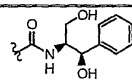
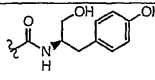
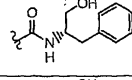
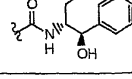
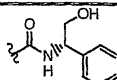
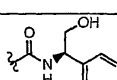
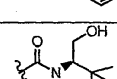
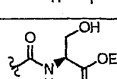
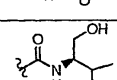
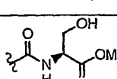
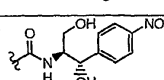
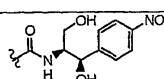
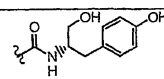
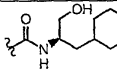
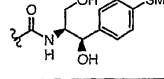
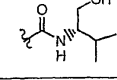
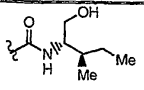
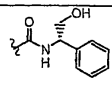
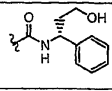
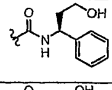
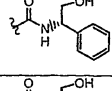
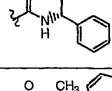
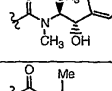
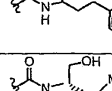
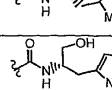
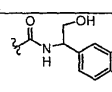
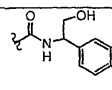
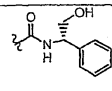


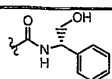
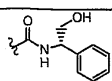
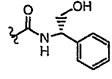
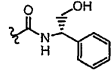
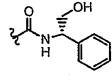
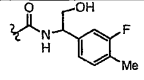
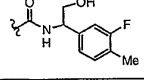
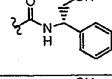
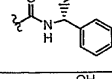
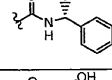
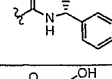
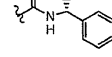
표 1.

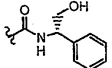
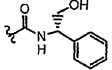
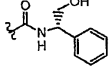
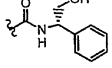
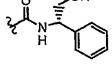
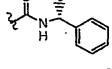
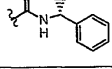
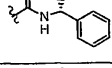
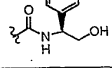
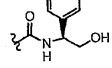
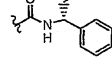
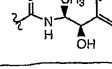
화학식 I'의 화합물

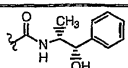
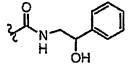
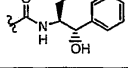
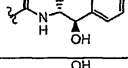
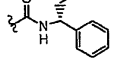
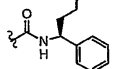
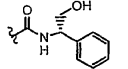
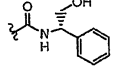
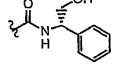
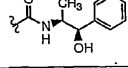
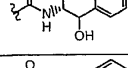
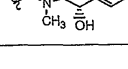
화학식 번호 (I'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
1	페닐	H	
2	페닐	H	
3	페닐	H	
4	페닐	H	

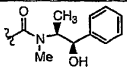
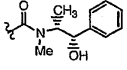
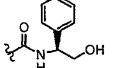
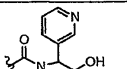
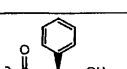
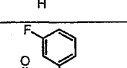
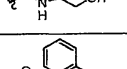
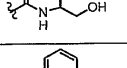
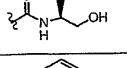
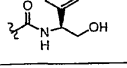
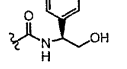
화학식 번호 (I'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
5	페닐	H	
6	페닐	H	
7	페닐	H	
8	페닐	H	
9	페닐	H	
10	페닐	H	
11	페닐	H	
12	페닐	H	
13	페닐	H	
14	페닐	H	
15	페닐	H	
16	페닐	H	

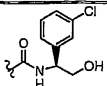
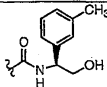
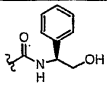
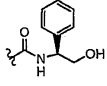
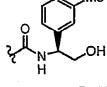
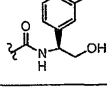
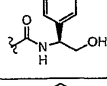
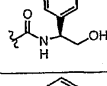
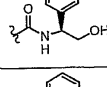
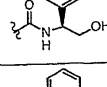
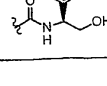
화학식 번호 (I'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
17	페닐	H	
18	H	메틸	
19	H	메틸	
20	H	메틸	
21	페닐	메틸	
22	에틸	메틸	
23	H	H	
24	페닐	메틸	
25	메틸	메틸	
26	페닐	메틸	
27	메틸	메틸	
28	페닐	메틸	
29	3-F- 페닐	메틸	

화학식 번호 (1'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
30	3-OMe- 페닐	메틸	
31	3-OH- 페닐	메틸	
32		메틸	
34	4-SO ₂ NH ₂ - 페닐	메틸	
35		메틸	
36	페닐	메틸	
37	3-F- 페닐	메틸	
38	3-CF ₃ - 페닐	메틸	
39	CH ₃ 페닐	메틸	
40	3,4-Me ₂ - 페닐	메틸	
41	CH(CH ₃) ₂	메틸	
42		메틸	

화학식 번호 (1'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
43	2-OMe-페닐	메틸	
44	4-OCF ₃ -페닐	메틸	
45	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	메틸	
46	CH ₂ 사이클로프로필	메틸	
47	페닐	CH ₂ OCH ₃	
48	H	CH ₂ OCH ₃	
49	사이클로프로필	메틸	
50	(CH ₂) ₂ CH ₃	메틸	
51	페닐	CH ₂ OCH ₃	
52	페닐	CH ₂ OH	
53		메틸	
54	에틸	메틸	

화학식 번호 (1'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
55	에틸	메틸	
56	에틸	메틸	
57	에틸	메틸	
58	에틸	메틸	
59	에틸	메틸	
60	에틸	메틸	
61		메틸	
62	CH_2CH_2OH	메틸	
63		메틸	
64	H	H	
65	H	H	
66	H	H	

화학식 번호 (1'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
67	H	H	
68	H	H	
69	에틸	CH_2OCH_3	
70	에틸	메틸	
71	에틸	CH_2OH	
72	에틸	메틸	
73	에틸	메틸	
74	2,3-Me ₂ -페닐	메틸	
75	OCH_2CH_3	메틸	
76		메틸	
77	사이클로프로필	메틸	

화학식 번호 (I'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
78	사이클로프로필	메틸	
79	사이클로프로필	메틸	
80	O-Me	메틸	
81	O-이소프로필	메틸	
83	2-OH-페닐	메틸	
84	2,3-Me ₂ -페닐	메틸	
85	2-Me-페닐	메틸	
86	피리딘-3-일	메틸	
87		메틸	
88		메틸	
89	CH ₂ 피리딘-3-일	메틸	

화학식 번호 (I'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
90		메틸	
91	이속사졸-3-일	메틸	
92		메틸	
93	2-Me- 페닐	메틸	
94	2-Me- 페닐	메틸	
95	$O(CH_2)_2OH$	메틸	
96	$N(Me)_2$	메틸	
97	2- CF_3 - 페닐	메틸	
98		메틸	
99		메틸	
100		메틸	

화학식 번호 (I'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
111	페닐	메틸	
122		메틸	
123		메틸	
124		H	
125	3,5-Me ₂ - 페닐	H이며, R ⁶ 은 OMe이다	
126	3,5-Me ₂ - 페닐	H이며, R ⁶ 은 OMe이다	

화학식 I'의 화합물의 예시적인 구조를 표 2에 나타내었다.

화학식 I'

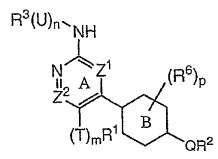
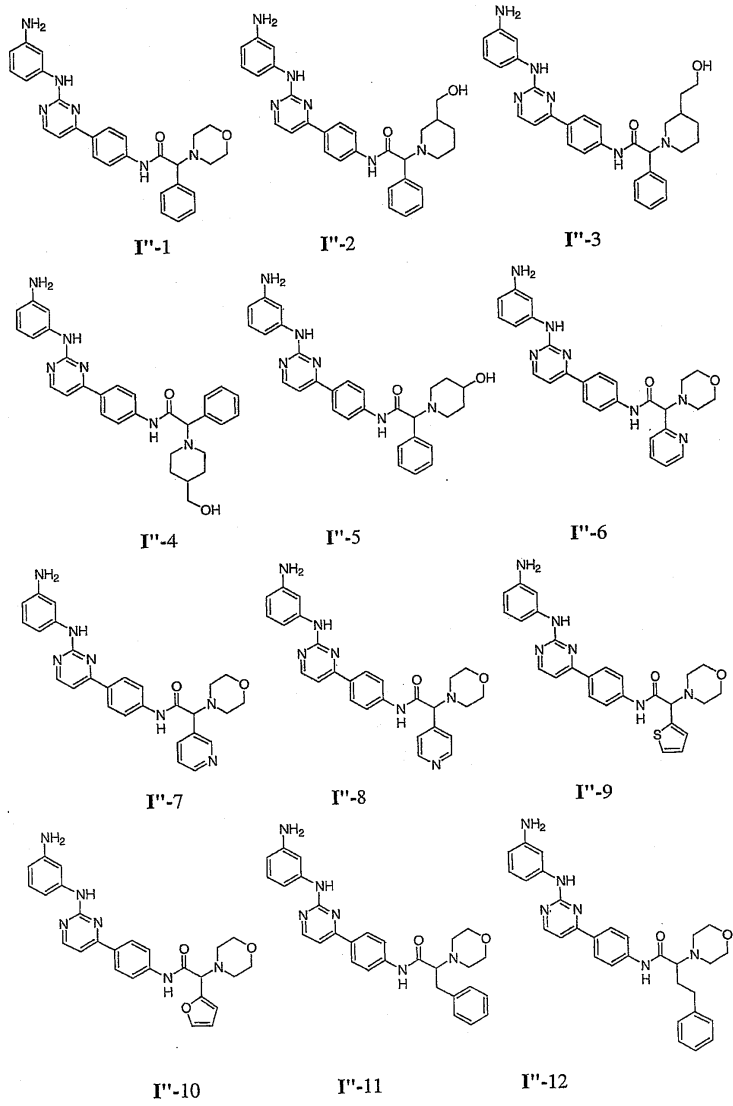
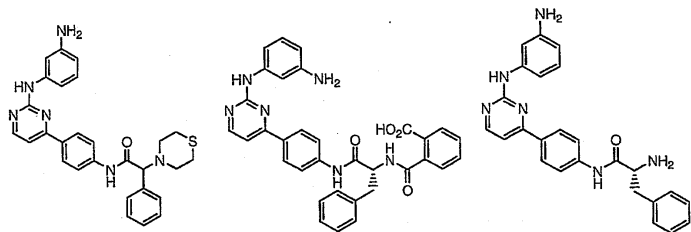


표 2.

화학식 I'의 화합물

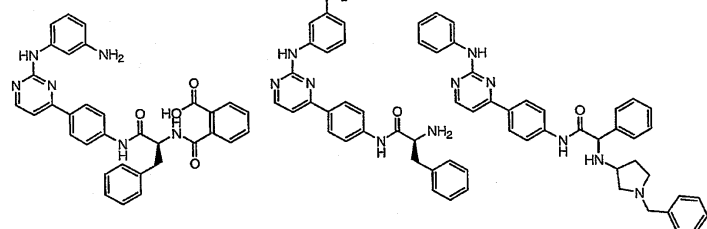




I''-13

I''-14

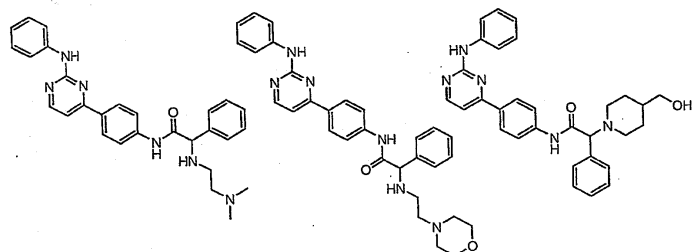
I''-15



I''-16

I''-17

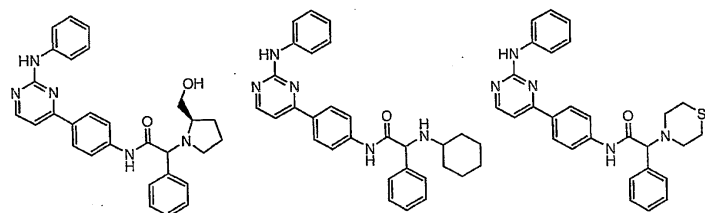
I''-18



I''-19

I''-20

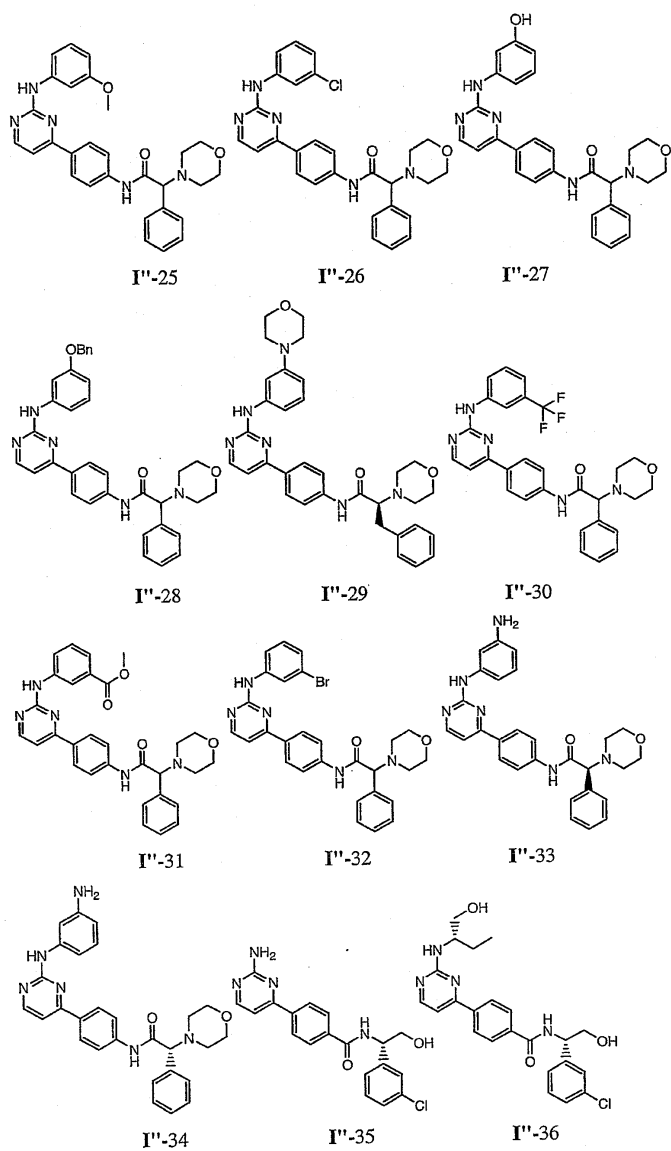
I''-21

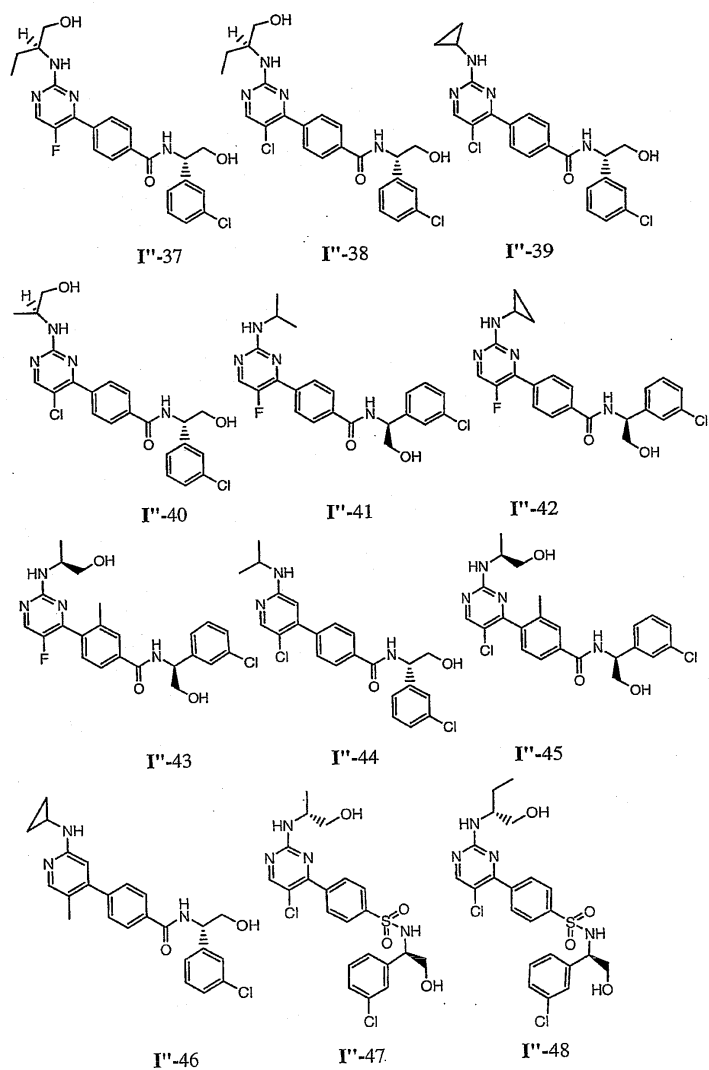


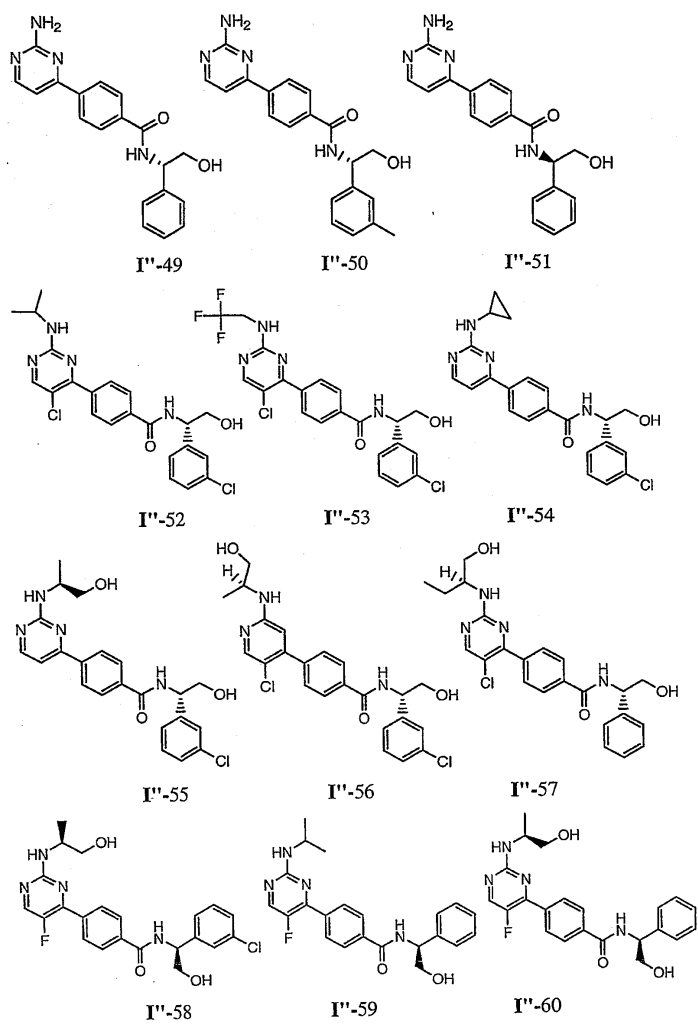
I''-22

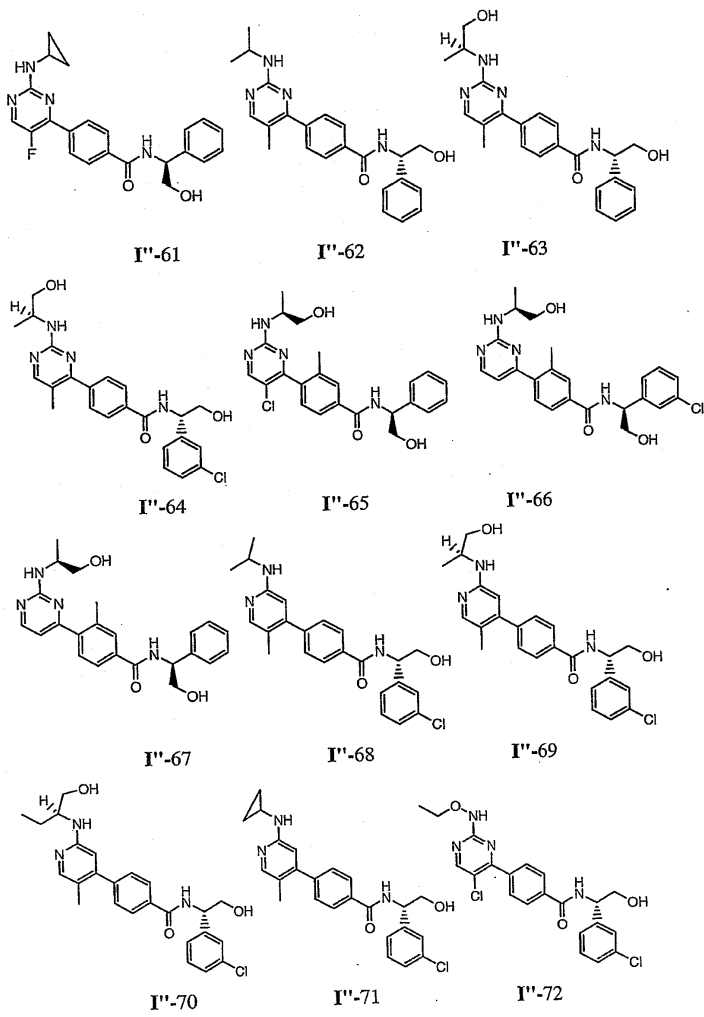
I''-23

I''-24









화학식 V'의 화합물의 예시적인 구조를 표 3에 나타내었다.

화학식 V'

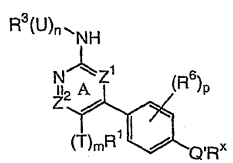
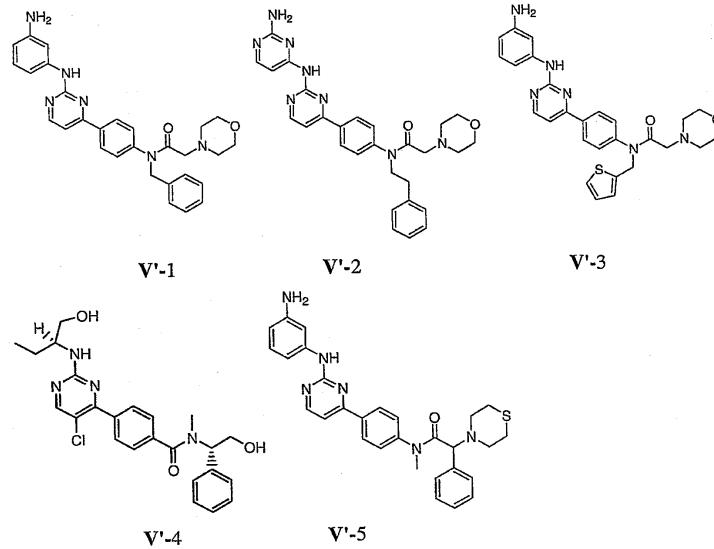


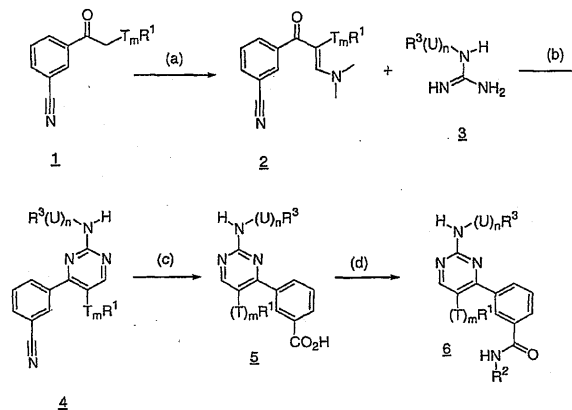
표 3.

화학식 V'의 화합물



당해 화합물은 반응식 I, II, III, IV, V, VI, VII 및 VIII에 나타난 바와 같은 당해 기술 분야의 숙련가들에게 공지된 유사한 화합물을 제조하기 위한 일반적인 방법으로 제조할 수 있으며, 합성 예는 하기에 나타내었다.

반응식 I

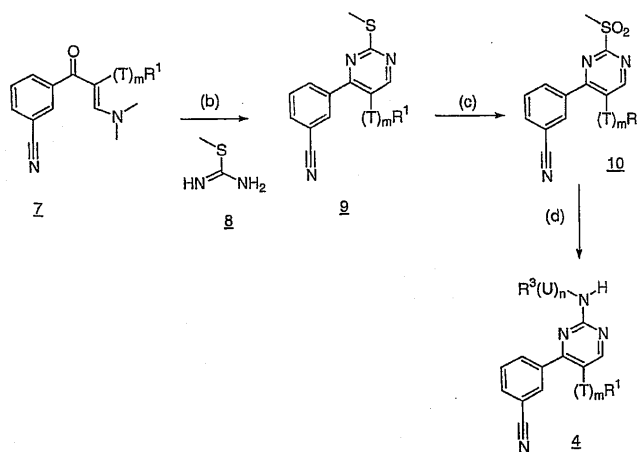


시약 및 조건: (a) $\text{Me}_2\text{NC(OMe)}_2\text{H}$, 환류, 12시간; (b) CH_3CN , 환류, 12시간; (C) 진한 HCl , 환류, 12시간; (d) $\text{H}_2\text{N-R}^2$, EDCl , HOBt , THF , 12시간, RT .

반응식 I은 Q가 C(O)NH 인 본 발명의 화학식 I을 제조하는데 사용되는 일반적인 합성 경로를 나타낸다. 단계(a)에서, 엔아민 중간체(2)는 화합물(1)을 $\text{Me}_2\text{NC(OMe)}_2\text{H}$ 로 환류하에 처리하여 제조한다.

단계(b)의 피리미딘 화합물(4)의 형성은 승온에서 엔아민(2)을 구아니딘(3)으로 처리하여 성취한다. 중간체(4)의 시아노 그룹을 단계(c)에 따라 가수분해하여 카복실산(5)을 형성한 다음, 화학식 $\text{R}^2\text{-NH}_2$ 의 다양한 아민으로 처리하여 화학식 6의 아마이드 화합물을 형성한다. 화학식 $\text{R}^2\text{-NH}_2$ 의 다양한 아민은 당해 공지된 방법으로 카복실산(5)에 결합할 수 있다는 것이 당해 분야의 기술자들에게 명백하다.

반응식 II

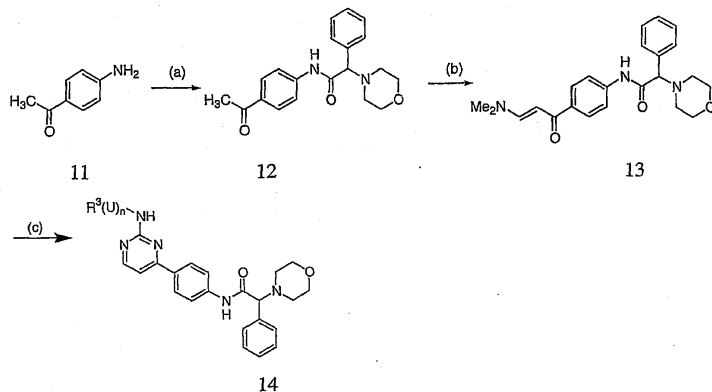


시약 및 조건: (a) MeOH, K_2CO_3 , 환류; (b) m-클로로퍼벤조산, CH_2Cl_2 ; (c) H_2N-R^2 , THF, 환류, 12시간.

반응식 I에 기재한 방법 및 당해 기술분야의 숙련가들에 공지된 방법을 사용하는 반응식 II는 본 발명의 화합물의 제조에 유용한 피리미딘 화합물(4)의 대안적인 제조방법을 나타낸다.

단계(a)에서, 반응식 I에 기재된 엔아민(2)을 S-메틸 티오우레아로 환화시켜 2-티오메틸피리미딘(9)을 형성하고, m-CPBA와 함께 설폰(10)으로 산화시킬 수 있다. 설폰(10) 그룹을 후속적으로 화학식 $R^3(U)_n-NH_2$ 의 아민으로 치환하여 치환된 아미노피리미딘(4)을 생성할 수 있다.

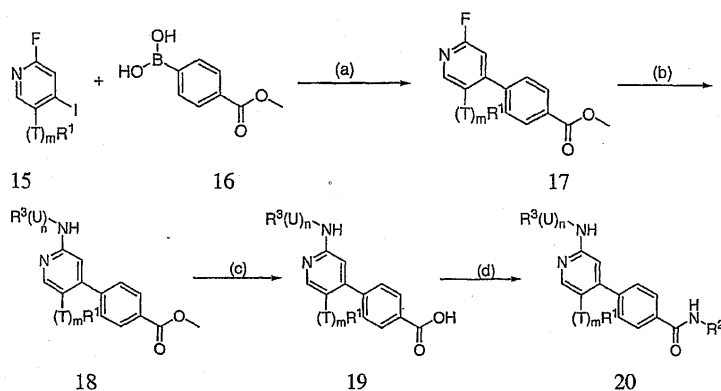
반응식 III



시약 및 조건: a) i. α -브로모-2-페닐아세트산, 옥살릴 클로라이드, ii. 모르폴리닐, 디소프로필에틸아민; b) DMF-DMA, 115°C; c) $R^3(U)_n$ -구아니딘, K_2CO_3 , DMF, 115°C.

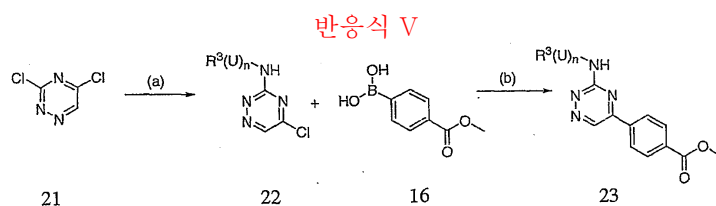
반응식 III은 화학식 IV의 화합물의 일반적인 제조방법을 나타낸다. 단계(a)에서, 1-(4-아미노-페닐)-에탄온을 디소프로필에틸아민의 존재 하에 α -브로모-2-페닐아세트산, 옥살릴 클로라이드 및 이어서 모르폴리닐로 처리하여 화합물(12)을 형성한다. 반응식 III은 단계(a)의 α -브로모-2-페닐아세트산 및 모르폴리닐을 사용하지만, 당해 기술분야의 숙련가들에 게 다른 아릴아세트산 및 헤테로사이클릭 그룹이 단계(a)에서 반응하여 다양한 화학식 IV의 화합물을 제조할 수 있다는 것이 인지되어 있다. 이어서, 화합물(12)을 115°C에서 실질적으로 반응식 I의 단계(a)의 유사한 방법으로 DMF-DMA로 처리하여 엔아민(13)을 형성한다. 엔아민(13)을 구아니딘으로 처리하여 아미노-피리미딘 화합물(14)을 형성한다. 당해 분야의 숙련가들은 치환된 구아니딘 및 치환되지 않은 구아니딘을 포함하는 다양한 구아니딘이 단계(c)에서 반응하여 당해 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 다양한 화학식 IV의 화합물을 제조한다는 것을 인지할 수 있다.

반응식 IV



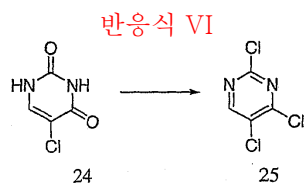
시약 및 조건: (a) $\text{Pd(PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , DME, 80°C ; (b) $\text{R}^3(\text{U})_n\text{-NH}_2$, DMSO, 110°C ; (c) NaOH, MeOH, 80°C ; 및 (d) $\text{R}^2\text{-NH}_2$, PyBOP, DIEA, DMF, 실온.

반응식 IV는 환 A가 피리딘인 본 발명의 화합물의 일반적인 제조방법을 나타낸다. 단계(a)에서, 요오도-피리딘 유도체(15)를 보론산(16)으로 처리하여 비아릴 중간체(17)를 형성한다. 화합물(17)의 플루오로 그룹을 $\text{R}^3(\text{U})_n\text{-NH}_2$ 로 치환시켜 에스테르 화합물(18)을 형성한다. 이어서, 에스테르 관능기를 가수분해하고, 목적하는 아민과 결합하여 화합물(20)을 형성한다. 당해 기술분야의 숙련가들은 다양한 아민이 카복실레이트 화합물(19)와 결합하여 본 발명의 각종 화합물을 형성한 다음 것을 인지할 수 있다.



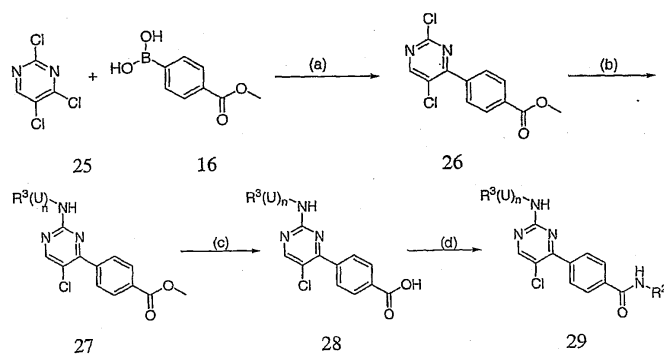
시약 및 조건: (a) $\text{R}^3(\text{U})_n\text{-NH}_2$, TEA, DCM, 0°C ; 및 (b) $\text{Pd(PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , DME, 80°C .

반응식 V는 환 A이 트리아지닐인 본 발명의 화합물의 일반적인 제조방법을 나타낸다. 단계(a)에서, 디클로로트리아진 화합물(21)을 화학식 $\text{R}^3(\text{U})_n\text{-NH}_2$ 의 아민으로 처리하여 모노-클로로 화합물(22)을 형성한다. 이어서, 클로로 중간체(22)를 보론산(16)으로 처리하여 비아릴 중간체(17)를 형성한다. 화합물(17)을 상기한 일반적인 방법으로 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용한다.



반응식 VI는 본 발명의 화합물의 제조용 중간체로서 유용한 2,4,5-트리클로로피리미딘의 일반적인 제조방법을 나타낸다. 5-클로로우라실을 인 옥시트리클로라이드 및 N,N-디메틸아닐린으로 처리하여 2,4,5-트리클로로피리미딘을 형성한다.

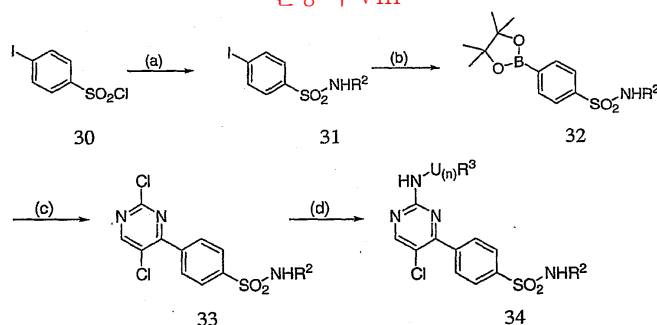
반응식 VII



시약 및 조건: (a) $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3 , DME, 80°C; (b) $R^3(U)_n-NH_2$, DMSO, 110°C; (c) NaOH, MeOH, 80°C; 및 (d) R^2-NH_2 , PyBOP, DIEA, DMF, 실온

반응식 VII은 $T(m)R^1$ 이 클로로인 본 발명의 피리미딘 화합물의 대안적인 제조방법을 나타낸다. 2,4,5-트리클로로피리미딘을 보론산(16)으로 처리하여 비아릴 중간체(26)를 형성한다. 단계(b), (c) 및 (d)를 반응식에 기재된 것과 실질적으로 유사한 방법 및 본원에 기재된 합성 예에 의해 형성한다.

반응식 VIII



시약 및 조건: (a) R^2NH_2 , TEA, DCM, 실온; (b) 비스(피나콜라토)디보론, $Pd(pddF)_2$, DMF, 70°C; (c) 2,4,6-트리클로로 피리미딘, $Pd(PPh_3)_4$, THE, 80°C; (d) $U(n)R^3NH_2$, DMSO, 75°C.

반응식 VIII은 Q가 $-SO_2NH-$ 인 본 발명의 화합물의 제조방법을 나타낸다. 단계(a)에서, 요오도벤젠설포닐클로라이드("핀실 클로라이드")를 R^2NH_2 로 처리하여 설포나미드 화합물(31)을 형성한다. 단계(b), (c) 및 (d)를 반응식에 기재된 것과 실질적으로 유사한 방법 및 본원에 기재된 합성 예에 의해 형성한다.

본원에 기재된 화합물 및 조성물은 일반적으로 1개 이상의 효소의 단백질 키나제 활성을 억제하는데 유용하다. 키나제 구조, 기능 및 질병 및 질병 징후에서의 이의 역할에 대한 추가의 정보는 단백질 키나제 리소스 웹사이트를 이용할 수 있다 [참조: <http://kinases.sdsc.edu/html/index.shtml>].

본원에 기재된 화합물 및 조성물에 의해 억제되고 본원에 기재된 방법에 유용한 키나제의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, ERK1, ERK2, AKT3, GSK3, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK1, JAK2, JAK3, CDK1, CDK2, CDK5, LCK, LYN, FLT3, MK2, MKK4, MKK6, MEK1, Mapkap1, PDK1, p70s6k, 오로라-1, 오로라-2, 오로라-3, cMET, IRAK1, IRAK2, TEC, FGF1R(= FGR-1), FGF2R(= FGR-2), IKK-1(= IKK- α =CHUK), IKK-2(=IKK- β), KIT, PKA, PKB(모든 PKB 서브타입을 포함함), PKC(모든 PKC 서브타입을 포함함), REDK, CHK, SAPK, PIM 및 BARK, 및 이들 키나제의 모든 서브 타입을 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 상기한 키나제의 하나 이상에 관련된 질병 및 질병 징후를 치료하는데 특히 적합하다.

하나의 구체적인 양태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 1개 이상의 ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 및 CDK2의 억제제이고, 이에 따라 화합물 및 조성물은 특히 ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 및/또는 CDK2에 관련된 질병 및 질병 징후의 중증도를 치료하거나 완화시키는데 유용하다.

ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 및/또는 CDK2의 억제제로서 본 발명에 사용되는 화합물의 활성은 시험관내, 생체내 또는 세포주내에서 검정할 수 있다. 시험관내

검정은 활성 ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 및/또는 CDK2의 인산화 활성 또는 ATPase 활성을 억제하는 검정을 포함한다. 대안적인 시험관내 검정은 ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 및/또는 CDK2에 결합하는 억제제의 가능성을 평가한다. 결합하는 억제제는 결합전에 억제제/ERK2, 억제제/AKT3, 억제제/GSK3, 억제제/p70s6k, 억제제/PDK1, 억제제/오로라-2, 억제제/ROCK, 억제제/SRC, 억제제/SYK, 억제제/ZAP70, 억제제/JNK3, 억제제/JAK3, 억제제/TEC, 억제제/LCK, 억제제/FLT3 또는 억제제/CDK2, 착체를 분리하고, 결합된 방사성동위원소의 양을 측정하여 억제제의 방사성동위원소에 의해 측정할 수 있다. 또한, 억제제 결합은 신규한 억제제가, 공지된 방사성동위원소로 결합된 ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 및/또는 CDK2에서 배양되는 경우 경쟁 시험을 수행하여 측정할 수 있다. ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 및 CDK2 키나제의 억제제로서 본 발명에 사용되는 화합물을 검정하기 위한 상세한 조건은 하기 예에 기재되어 있다.

또 다른 양태에 따라, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물 중 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 단백질 키나제, 특히 ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 및/또는 CDK2 키나제를 측정할 수 있을 정도로 억제하는데 유효하다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 이러한 조성물이 필요한 환자에게 투여하기 위해 제형화된다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 환자에게 경구 투여하기 위해 제형화된다.

본원에 사용된 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

용어 "약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클"은 제형화된 화합물의 약리학적 활성을 파괴시키지 않는 비독성 담체, 보조제 또는 비히클을 언급한다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면, 인간 혈청 알부민, 완충성 물질, 예를 들면, 포스페이트, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 나무 지방을 포함한다.

본원에 사용되는 용어 "측정할 수 있는 억제"는 당해 조성물과 ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 및/또는 CDK2 키나제를 포함하는 샘플 및 당해 조성물의 부재하에 ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 및/또는 CDK2 키나제를 포함하는 당량의 샘플 사이의 ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 및/또는 CDK2 활성에서 측정할 수 있는 변화를 의미한다.

본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "JNK"는 용어 "JNK 키나제" 및 "JNK 과 키나제"와 상호교환적으로 사용된다. 바람직하게는, JNK는 JNK3 키나제를 언급한다.

본원에서 사용된 용어 "JAK"은 용어 "JAK 키나제" 및 "JAK 부류 키나제"로 대체하여 사용될 수 있다. 바람직하게는 JAK는 JAK3 키나제를 언급한다.

"약제학적으로 허용되는 유도체"는 임의의 무독성 염, 에스테르, 에스테르의염, 또는 수용자에게 투여시 본 발명의 화합물 또는 이의 억제 활성 대사체 또는 잔사를 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 다른 유도체를 의미한다.

본원에서 사용된 용어 "이의 억제 활성 대사체 또는 잔사"는 이의 대사체 또는 잔사가 또한 ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 및/또는 CDK2 키나제의 억제제임을 의미한다.

본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 산 또는 염기로부터 유도된 것을 포함한다. 적합한 산 염의 예에는 아세테이트, 이디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포르에이트, 캄포르설포네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르타레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트를 포함한다. 이들 자체가 약제학적으로 허용되지 않는, 옥살산과 같은 기타 산은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이들의 산 부가 염을 수득하기 위한 중간체로서 유용한 염을 제조하는데 사용될 수 있다.

적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속(예: 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속(예: 마그네슘), 암모늄 및 N+(Cl-4 알킬)4 염을 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물의 임의의 염기성 질소 함유 그룹의 4급화를 고려한다. 수용성, 수분산성, 유용성 또는 유분산성 생성물은 이러한 4급화에 의해 수득될 수 있다.

본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 분무, 국소, 직장, 비후, 구강, 질내 또는 이식 저장소에 의해 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 골격내, 활액내, 복강내, 관부내, 간장내, 장내 및 두개골내 주입 또는 확산 기술을 포함한다. 조성물은 경구, 복막내 또는 정맥내 투여하는 것이 바람직하다. 멸균 주사액 형태의 본 발명의 조성물은 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 당해 기술분야에 공지된 기술에 따라 적합한 분산제 또는 습윤제와 현탁제를 사용하여 제형될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비경구적으로 허용되는 무독성 희석제 또는 용매 중의

멸균 주사용 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 이들 중에서 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액 및 염화나트륨 등장액이다. 또한, 멸균 고정된 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다.

당해 목적을 위해, 합성 모노 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 블랜드 고정 오일이 사용될 수 있다. 지방산(예: 올레산) 및 이의 글리세라이드 유도체는 주사액의 제조에 유용하고, 이는 약제학적으로 허용되는 천연 오일, 예를 들면, 올리브유 또는 피마자유, 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 형태의 천연 오일이다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알콜, 희석제 또는 분산제, 예를 들면, 유액 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용되는 투여형 제형에 통상적으로 사용되는 카복시메틸 셀룰로즈 또는 유사한 분산제를 함유할 수도 있다. 통상적으로 사용되는 기타 계면활성제, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 기타 투여 형태의 제조에 통상적으로 사용되는 트윈, 스팬 및 기타 유화제 또는 생체이용 가능한 강화제가 또한 상기 제형에 사용될 수 있다.

본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 수용액을 포함하는 임의의 경구 투여 형태로 경구투여될 수 있지만, 이로써 제한되지는 않는다. 경구 투여용 정제의 경우에, 담체는 락토오즈 및 옥수수 전분이 통상적으로 사용된다. 경구 투여용 캡슐의 경우에, 희석제로는 락토오즈 및 건식 옥수수 전분이 유용하다. 경구 투여용으로 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 배합된다. 필요한 경우, 특정한 감미제, 방향제 또는 착색제가 첨가될 수도 있다.

또다른 방법으로, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 직장 투여를 위해 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서는 고체이지만 직장내 온도에서는 액체이기 때문에 직장 내에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 무자극성 부형제와 제제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질에는 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 국소 투여될 수도 있는데, 특히 치료 표적이 안과 질환, 피부 질환 또는 저부 장관 질환을 포함하는, 국소 적용에 의해 쉽게 이용가능한 부위 또는 기관을 포함하는 경우에 국소 투여될 수 있다. 이들 각각의 부위 또는 기관에 적합한 국소 제형은 쉽게 제조된다.

저부 장관에는 직장용 좌제 제형(상기 참조)으로, 또는 적합한 관장 제형으로 국소 적용될 수 있다. 국소적-경피 패치도 사용될 수 있다.

국소 적용을 위해, 약제학적으로 허용되는 조성물은 1개 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여용 담체는 미네랄 오일, 액체 페트롤레이텀, 화이트 페트롤레이텀, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물이 포함되지만, 이로써 제한되지는 않는다. 또한, 약제학적으로 허용되는 조성물은 1개 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형될 수 있다. 적합한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알콜 및 물이 포함되지만, 이로써 제한되지는 않는다.

안과 적용을 위해, 약제학적으로 허용되는 조성물은 등장성 pH 조절된 멸균 염수 중의 미세화 현탁액으로서, 또는 바람직하게는 벤질알코올 클로라이드와 같은 방부제를 함유하거나 함유하지 않은 등장성 pH 조절된 멸균 염수 중의 용액으로서 제형될 수 있다. 또다른 방법으로, 안과 적용을 위해, 약제학적으로 허용되는 조성물은 페트롤레이텀과 같은 연고로 제형될 수 있다.

본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 비후 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형과 관련된 당해 분야에 널리 공지된 기술에 따라 제조되고 벤질 알콜 또는 기타 적합한 방부제, 생체이용성을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 기타 통상의 용해제 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.

가장 바람직하게는, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 경구 투여용으로 제형된다.

조성물을 단일 투여형으로 제조하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 본 발명의 화합물의 양은 치료 대상과 특정한 투여 방식에 따라 변화될 것이다. 바람직하게는, 조성물은 억제제를 0.01 내지 100mg/체중kg/1일의 투여량이 이들 조성물을 수용하는 환자에게 투여될 수 있도록 제형되어야 한다.

임의의 특정한 환자에게 요구되는 특정한 투여량 및 처방은 사용되는 특정 화합물의 활성, 나이, 체중, 종합적인 건강상태, 성별, 식이요법, 투여시간, 분비속도, 약물 배합, 의사의 판단 및 치료될 특정한 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 따라 좌우된다. 조성물 중의 본 발명의 화합물의 양은 또한 조성물 중의 특정 화합물에 따라 좌우된다.

1개의 양태에 따라, 본 발명은 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물 또는 당해 화합물을 함유하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플 중의 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

또다른 양태에 따라, 본 발명은 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물 또는 당해 화합물을 함유하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플 중의 ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 및/또는 CDK2 키나제 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

본원에서 사용되는 용어 "생물학적 샘플"은 세포 배양액 또는 이의 추출물, 포유동물로부터 수득된 생체검사 물질 또는 이의 추출물, 혈액, 타액, 뇨, 배설물, 정액, 눈물, 기타 체액 또는 이의 추출물을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다.

생물학적 샘플에서 활성인 단백질 키나제, 또는 ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 및/또는 CDK2 키나제로부터 선택된 단백질 키나제의 억제제는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 다양한 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예로는 혈액 수혈, 기관 이식, 생물학적 표본 저장 및 생물학적 검정을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다.

본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 화합물을 단백질 키나제 활성 억제제를 요하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 환자의 단백질 키나제 활성 억제방법, 또는 당해 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따라, 본 발명은 본 발명의 화합물을 단백질 키나제 활성 억제제를 요하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 환자에게 ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 및/또는 CDK2 키나제 활성의 억제방법, 또는 당해 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따라, 본 발명은 본 발명에 따르는 조성물을 ERK-2 매개된 질병 또는 질환의 중증도를 치료 또는 완화시키기 위한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 환자의 ERK-매개된 질병 또는 질환의 중증도의 치료 또는 완화방법을 제공한다.

본원에서 사용되는 용어 "ERK-매개된 질병" 또는 "질환"은 ERK가 역할을 하는 것을 공지된 임의의 질병 또는 기타 해로운 질환을 의미한다.

따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 ERK가 역할을 하는 것으로 공지된 1개 이상의 질병의 중증도의 치료 또는 완화에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 본 발명에 따르는 조성물을 암, 발작, 당뇨병, 간비대, 심장비대를 포함하는 심혈관 질환, 알츠하이머병, 포당 섬유증, 바이러스성 질환, 자가면역 질환, 죽상경화증, 재협착증, 건선, 천식을 포함하는 알레르기성 질환, 염증, 신경학적 질환 및 호르몬 관련 질환을 앓고 있는 환자에게 투여함을 포함하는, 암, 발작, 당뇨병, 간비대, 심장비대를 포함하는 심혈관 질환, 알츠하이머병, 포당 섬유증, 바이러스성 질환, 자가면역 질환, 죽상경화증, 재협착증, 건선, 천식을 포함하는 알레르기성 질환, 염증, 신경학적 질환 및 호르몬 관련 질환으로부터 선택된 질병 또는 질환의 중증도의 치료 또는 완화방법에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따라, 본 발명은 유방암, 난소암, 자궁경부암, 전립선암, 고환암, 비노생식관, 식도암, 후두암, 아교모세포종, 신경모세포종, 위암, 피부암, 각질가시세포종, 폐암, 편평세포암종, 대세포암종, 소세포암종, 폐 선암종, 골암종, 결장암, 선종, 췌장암, 선암종, 갑상선암, 소포암종, 미분화 암종, 유두 암종, 고환종, 흑색종, 육종암, 방광 암종, 간 암종 및 담도암, 신장 암종, 골수 질환, 림프 질환, 호지킨(Hodgkin) 림프종, 털모양 세포, 구강내 및 인두(경구), 입술, 혀, 입, 인두, 소장, 결장-직장, 대장, 직장, 뇌 및 중추 신경계 및 백혈병으로부터 선택된 암의 치료방법에 관한 것이다.

또 다른 양태는 흑색종, 유방암, 결장암 및 췌장암을 앓고 있는 환자의 흑색종, 유방암, 결장암 및 췌장암의 치료방법에 관한 것이다.

본원에서 사용되는 용어 "AKT-매개된 질병" 또는 "질환"은 AKT가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 임의의 질병 또는 기타 유해한 질환을 의미한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 AKT가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 1개 이상의 질환의 중증도의 치료 또는 완화방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 당해 발명에 따르는 조성물을 증식 질환, 암 및 신경 퇴행성 질환을 앓고 있는 환자에게 투여함을 포함하는, 증식 질환, 암 및 신경 퇴행성 질환으로부터 선택된 질병 또는 질환의 중증도의 치료 또는 완화방법에 관한 것이다.

본원에 사용되는 용어 "GSK3-매개된 질병" 또는 "질환"은 GSK3이 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 임의의 질병 또는 기타 해로운 질환을 의미한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 GSK3이 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 1개 이상의 질환의 중증도의 치료 또는 완화방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 당해 발명에 따르는 조성물을 자가면역 질환, 염증성 질환, 대사성 질환, 정신과 질환, 당뇨병, 혈관형성 질환, 타우오포시, 신경계 또는 신경 퇴행성 질환, 척수 손상, 녹내장, 대머리 또는 심혈관 질환을 앓고 있는 환자에게 투여함을 포함하는, 자가면역 질환, 염증성 질환, 대사성 질환, 정신과 질환, 당뇨병, 혈관형성 질환, 타우오포시, 신경계 또는 신경 퇴행성 질환, 척수 손상, 녹내장, 대머리 또는 심혈관 질환으로부터 선택된 질병 또는 질환의 중증도의 치료 또는 완화방법에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따라, 본 발명은 당해 발명에 따르는 조성물을 알레르기, 천식, 당뇨병, 알츠하이머병, 헌팅턴 병, 파킨슨씨 병, AIDS 관련 치매, 근위축가쪽경화증(ALS, Lou Gehrig's disease), 다발성 경화증(MS), 머리 외상으로 인한 손상, 정신 분열병, 불안증, 양극 질환, 타우오포시, 척수 손상 또는 말초 신경 손상, 심근 경색, 심근 비대, 녹내장, 주의력 결핍 질환(ADD), 우울증, 수면 장애, 구산/허혈, 발작, 혈관형성 질환 또는 대머리를 앓고 있는 환자에게 투여함을 포함하는, 알레르기, 천식, 당뇨병, 알츠하이머병, 헌팅턴 병, 파킨슨씨 병, AIDS 관련 치매, 근위축가쪽경화증(ALS, Lou Gehrig's disease), 다발성 경화증(MS), 머리 외상으로 인한 손상, 정신분열병, 불안증, 양극 질환, 타우오포시, 척수 손상 또는 말초 신경 손상, 심근 경색, 심근 비대, 녹내장, 주의력 결핍 질환(ADD), 우울증, 수면 장애, 구산/허혈, 발작, 혈관형성 질환 또는 대머리로부터 선택된 질병 또는 질환의 중증도의 치료 또는 완화방법에 관한 것이다.

바람직한 양태에 따라, 본 발명의 방법은 발작의 중증도의 치료 또는 완화방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 국면은 신경 퇴행성 또는 신경학적 질환의 중증도의 치료 또는 완화방법에 관한 것이다.

본원에서 사용되는 용어 "p70s6k 매개된 질환" 또는 "질병"은 p70s6k가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 임의의 질병 또는 다른 유해한 질환을 의미한다. "p70s6k 매개된 질환" 또는 "질병"은 또한 p70s6k 억제제로 치료함에 의해 완화되는 질병 또는 질환을 의미한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 p70s6k가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 1개 이상의

질병의 중증도의 치료 또는 완화방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명의 방법은 당해 발명에 따르는 조성물을 암 및 결절 경화증과 같은 증식성 질환을 앓고 있는 환자에게 투여함을 포함하는, 암 및 결절 경화증과 같은 증식성 질환으로부터 선택된 질병 또는 질환의 중증도의 치료 또는 완화방법에 관한 것이다.

본원에서 사용되는 용어 "PDK1 매개된 질환" 또는 "질병"은 PDK1이 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 임의의 질병 또는 기타 유해한 질환을 의미한다. 용어 "PDK1 매개된 질환" 또는 "질병"은 또한 PDK1 억제제로 치료함에 의해 완화된 질병 또는 질환을 의미한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 PDK1이 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 1개 이상의 질환의 중증도의 치료 또는 완화방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 당해 발명에 따르는 조성물을 증식성 질환 및 췌장암, 전립선암 및 난소암을 앓고 있는 환자에게 투여함을 포함하는, 증식성 질환 및 췌장암, 전립선암 및 난소암으로부터 선택된 질병 또는 질환의 중증도의 치료 또는 완화방법에 관한 것이다.

본원에서 사용되는 용어 "Tec계 티로신 키나제 매개된 질환"은 Tec계 키나제가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 임의의 질병 또는 기타 유해한 질환을 의미한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 Tec계 키나제가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 1개 이상의 질환의 중증도의 치료 또는 완화방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 당해 발명에 따르는 조성물을 자가면역, 염증, 증식 및 고증식성 질환 및 이식된 기관 또는 조직의 거부를 포함하는 면역학적으로 매개된 질환 및 후천성 면역결핍 증후군(AIDS)을 앓고 있는 환자에게 투여함을 포함하는, 자가면역, 염증, 증식 및 증식과민성 질환 및 이식된 기관 또는 조직의 거부를 포함하는 면역학적으로 매개된 질환 및 후천성 면역결핍 증후군(AIDS)으로부터 선택된 질병 또는 질환의 중증도의 치료 또는 완화방법에 관한 것이다.

예를 들면, Tec계 티로신 키나제와 관련된 질병 및 질환은 천식을 포함하는 가역 폐쇄 기도 질환, 예를 들면, 기관지, 알레르기성, 내인성, 외인성 및 먼지 천식, 특히 만성 또는 난치성 천식(예: 후기 천식 기도 과민반응) 및 기관지염을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는 기도 질환을 포함한다. Tec계 티로신 키나제와 관련된 추가의 질병 및 질환은 급성 비염을 포함하는 코점막 염증, 알레르기, 위축 비염 및 기침 비염, 비대성 비염, 화농비염, 건성 비염 및 약물 비염을 포함하는 만성 비염; 크룹, 심유소 및 의사 막 비염을 포함하는 막 비염 및 생애 비염, 비염 부진증(건초열)을 포함하는 계절 비염 및 혈관 운동 비염, 사이코이드증, 농부 폐 및 관련 질환, 폐섬유증 및 특발성 사이질 폐렴을 특징으로 하는 질환을 포함한다.

Tec계 티로신 키나제와 관련된 추가의 질병 및 질환은 (판누스 형성) 류마치스 관절염, 음성혈청반응 척추관절병증(강직 척추염, 건선 관절염 및 레이터 병 포함), 베체트병, 조그렌 증후군 및 전신성 경화증을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는 골 및 관절 질환을 포함한다.

Tec계 티로신 키나제와 관련된 추가의 질병 및 질환은 건선, 전신성 경화증, 아토피성 피부병, 수축성 피부병 및 기타 습진 피부염, 지루성 피부염, 편평태선, 천포창, 물집 천포창, 물집표피박리증, 두드러기, 피부혈관염, 혈관염, 홍반, 피부 호산구 증가증, 포도막염, 탈모증, 피벗음증 및 봄철 결막염을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는 피부 질병 및 질환을 포함한다.

Tec 계열 티로신 키나아제와 관련된 부가적인 질환 및 상태에는 복강 질환, 직장염, 호산구 위장염, 비만세포증, 췌장염, 크론병, 췌양성 결장염, 장자와는 다른 효과를 갖는 식품-관련 알러지, 예를 들면, 편두통, 비염 및 습진을 포함하지만 이에 제한되지 않는 위장관 질환 및 장애가 포함된다.

Tec 계열 티로신 키나아제와 관련된 추가의 질환 및 상태에는 다발성 경화증, 동맥경화증, 후천성 면역결핍증(AIDS), 심재 홍반 루푸스, 전신성 홍반 루푸스, 하시모토 갑상선염, 중증 근육 무력증, 타입 I 당뇨병, 신장 증후군, 호산구증가증 근막염, 고IgE 증후군, 나병증 나병, 세자리 증후군(sezary syndrome) 및 특발 혈소판 감소 자색반병, 혈관성형술에 따른 재협착증, 종양(예를 들면, 백혈병, 림프종), 동맥경화증 및 전신성 홍반 루푸스를 포함하지만 이에 제한되지 않는 기타 조직의 질환 및 장애와 전신성 질환이 포함된다.

Tec 계열 티로신 키나아제와 관련된 추가의 질환 및 상태에는, 예를 들면, 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 피부 및 각막의 이식에 따른 급성 및 만성 동종이식 거부를 포함하지만 이에 제한되지 않는 동종이식 거부 및 만성 이식편 대 숙주 질환이 포함된다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 Tec 계열 티로신 키나아제와 관련된 추가의 질환 및 상태의 치료 및 완화를 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따르는 조성물을 투여함을 포함하여, 상기한 바와 같은 Tec 계열 티로신 키나아제와 관련된 1개 이상의 질환 및 상태의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다.

본원에서 사용되는 용어 "오로라 매개된 질환"은 오로라 계열 단백질 키나아제가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 질환 또는 기타의 해로운 상태 또는 질환을 의미한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 오로라가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 1개 이상의 질환의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 흑색종, 백혈병, 또는 결장, 유방, 위, 난소, 자궁경부, 폐, CNS, 신장, 전립선, 림프종, 신경모세포종, 췌장, 백혈병 및 방광으로부터 선택된 암으로부터 선택된 질환 또는 상태의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 양태는 환자에게 본 발명의 화합물 또는 이의 조성물을 투여함을 포함하여, 환자에서 암 세포의 유사분열을 파괴하는 방법에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 조성물로 오로라-1, 오로라-2 및/또는 오로라-3을 억제함으로써 암 세포의 유사분열을 파괴하는 단계를 포함하여, 환자에서 암의 중증도를 치료 또는 완화시키는 방법에 관한 것이다.

본원에서 사용되는 용어 "ROCK 매개된 상태" 또는 "질환"은 ROCK가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 질환 또는 기타의 해로운 상태를 의미한다. 또한, "ROCK 매개된 상태" 또는 "질환"은 ROCK 억제제로 처리함으로써 경감되는 질환 또는 상태를 의미하기도 한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 ROCK가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 1개 이상의 질환

의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 고혈압, 협심증, 뇌혈관 수축, 천식, 말초 순환 질환, 미숙아 출산, 암, 동맥경화증, 연축, 망막병증, 염증 질환, 자가면역 질환, AIDS 및 골다공증으로부터 선택된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따르는 조성물을 투여함을 포함하여, 고혈압, 협심증, 뇌혈관 수축, 천식, 말초 순환 질환, 미숙아 출산, 암, 동맥경화증, 연축, 망막병증, 염증 질환, 자가면역 질환, AIDS 및 골다공증으로부터 선택된 질환 또는 상태의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다.

본원에서 사용되는 용어 "SRC 매개된 질환" 또는 "SRC 매개된 상태"는 SRC가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 질환 또는 기타의 해로운 상태를 의미한다. 또한, 용어 "SRC 매개된 질환" 또는 "SRC 매개된 상태"는 SRC 억제제로 처리함으로써 경감되는 질환 또는 상태를 의미하기도 한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 SRC가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 1개 이상의 질환의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 고칼슘혈증, 골다공증, 골관절염, 암, 골 전이의 기대 치료(symptomatic treatment) 및 파궤병으로부터 선택된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따르는 조성물을 투여함을 포함하여, 고칼슘혈증, 골다공증, 골관절염, 암, 골 전이의 기대 치료 및 파궤병으로부터 선택된 질환 또는 상태의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다.

본원에서 사용되는 용어 "SYK 매개된 질환" 또는 "SYK 매개된 상태"는 SYK 단백질 키나아제가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 질환 또는 기타의 해로운 상태를 의미한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 SYK가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 1개 이상의 질환의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 알러지 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따르는 조성물을 투여함을 포함하여, 알러지 질환으로부터 선택된 질환 또는 상태의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 천식 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따르는 조성물을 투여함을 포함하여, 당해 환자에서 천식의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "천식"은 기관지 천식, 알러지 천식, 내인 천식, 외인 천식 및 먼지 천식, 특히 만성 또는 난치성 천식(예를 들면, 후발성 천식 기도 과반응) 및 기관지염을 포함한다.

본원에서 사용되는 용어 "ZAP70 매개된 상태"는 ZAP70이 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 질환 또는 기타의 해로운 상태를 의미한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 ZAP70이 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 1개 이상의 질환의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 자가면역 질환, 염증 질환, 증식 및 과증식 질환 및 면역학적 매개된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따르는 조성물을 투여함을 포함하여, 자가면역 질환, 염증 질환, 증식 및 과증식 질환 및 면역학적 매개된 질환으로부터 선택된 질환 또는 상태의 중증도를 치료 또는 완화시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 이색된 기관 또는 조직의 거부, 후천성 면역 결핍증(AIDS), 예를 들면, 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 피부 및 각막의 이식에 따른 급성 및 만성 동종이식 거부를 포함한 동종이식 거부, 및 만성 이식편 대 숙주 질환으로부터 선택된 질환 또는 상태의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 급성 비염, 알러지성 비염, 위축성 비염, 및 건락성 비염, 비후성 비염, 화농성 비염, 건조성 비염 및 약물성 비염을 포함한 만성 비염, 막성 비염, 섬유소성 비염, 가막성 비염 및 선병성 비염을 포함한 막성 비염, 신경성(고초열) 비염 및 혈관운동성 비염을 포함한 계절성 비염, 유육종증, 농부 폐 및 관련 질환, 폐섬유증 및 특발 사이질 폐렴을 포함하는 비강 점막의 염증을 특징으로 하는 질환 또는 상태의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 류마티스성 관절염(에서의 판누스 형성), 음성혈청반응 척추관절염증[강직 척추염, 건선 관절염 및 라이터병(Reiter's disease) 포함], 베체트병, 쇼그렌 증후군 및 전신 피부 경화증을 포함한 뼈 및 관절의 질환 또는 상태의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 건선, 전신성 피부 경화증, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염 및 기타 습진성 피부염, 지루성 피부염, 편평 태선, 천포창, 물집 천포창, 물집 표피 박리증, 두드러기, 피부 혈관염, 혈관염, 홍반, 피부 호산구 증가증, 포도막염, 원형 탈모증 및 봄철 결막염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 피부의 질환 또는 상태의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 복강 질환, 직장염, 호산구 위장염, 비만세포증, 췌장염, 크론병, 궤양성 결장염, 창자와는 다른 효과를 갖는 식품-관련 알러지, 예를 들면, 편두통, 비염 및 습진을 포함하지만 이에 제한되지 않는 위장관의 질환 또는 상태의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 다발성 경화증, 동맥경화증, 후천성 면역결핍증(AIDS), 심재 홍반 루푸스, 전신성 홍반 루푸스, 하시모토 갑상선염, 중증 근육無力증, 타입 I 당뇨병, 신장 증후군, 호산구증가증 근막염, 고IgE 증후군, 나병증 나병, 세자리 증후군 및 특발 혈소판 감소 자색반병, 혈관성혈술에 따른 재협착증, 종양(예를 들면, 백혈병, 림프종), 동맥경화증 및 전신성 홍반 루푸스로부터 선택된 질환 또는 상태의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다.

본원에서 사용되는 용어 "FLT3-매개된 질환"은 FLT3 계열 키나아제가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 질환 또는 기타의 해로운 상태를 의미한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 FLT3가 역할을 하는 것으로 공지되어 있는 1개 이상의 질환의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 조혈 장애, 특히 급성 골수 백혈병(AML), 급성 전골수 백혈병(APL) 및 급성 림프모구 백혈병(ALL)으로부터 선택된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따르는 조성물을 투여함을 포함하여, 조혈 장애, 특히 급성 골수 백혈병(AML), 급성 전골수 백혈병(APL) 및 급성 림프모구 백혈병(ALL)으로부터 선택된 질환 또는 상태의 중증도를 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "LCK 매개된 질환" 또는 "LCK 매개된 증상"은 LCK가 중요한 역할을 담당하는 것으로 공지되어 있는 모든 질병 상태 또는 다른 유해한 증상을 의미한다. 또한, 용어 "LCK 매개된 질환" 또는 "LCK 매개된 증상"은 LCK 억제제를 사용한 치료에 의해 완화되는 질환 또는 증상을 의미한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 LCK가 중요한

역할을 담당하는 것으로 공지되어 있는 1개 이상의 중증 질환을 치료하거나 경감시키는 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은, 본 발명에 따르는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이식 거부, 알레르기, 류마티스성 관절염 및 백혈병 등의 자가면역 질환으로부터 선택된 중증 질환 또는 증상을 치료하거나 경감시키는 방법에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은, 본 발명에 따르는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 JNK 매개된 중증 질환 또는 증상을 치료하거나 경감시키는 방법을 제공한다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "JNK 매개된 질환" 또는 "증상"은 JNK가 중요한 역할을 담당하는 것으로 공지되어 있는 모든 질환 또는 기타 유해한 증상을 의미한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 JNK가 중요한 역할을 담당하는 것으로 공지되어 있는 1개 이상의 중증 질환을 치료하거나 경감시키는 방법에 관한 것이다. 구체적으로는, 본 발명은, 본 발명에 따르는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 염증 질환, 자가면역 질환, 파괴성 골 질환, 증식성 질환, 암, 감염성 질환, 신경퇴행성 질환, 알레르기, 재관류/허혈성 발작, 심장 발작, 혈관형성 질환, 기관 저산소증, 혈관 과형성, 트롬빈 유도 혈소판 응집, 및 프로스타글란딘 엔도피옥시다제 신타제-2와 관련된 증상으로부터 선택된 중증 질환 또는 증상을 치료하거나 경감시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 화합물로 치료할 수 있는 염증 질환에는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 급성 췌장염, 만성 췌장염, 천식, 알레르기 및 성인 호흡 곤란 증후군이 포함된다.

본 발명의 화합물로 치료할 수 있는 자가면역 질환에는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 사구체신염, 류마티스성 관절염, 전신 홍반 루푸스, 피부경화증, 만성 갑상샘염, 그레이브 질환, 자가면역 위염, 당뇨병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 호중성백혈구감소증, 저혈소판증, 아토피성 피부염, 만성 활성 간염, 중증 근육무력증, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 궤양성 결장염, 크론병, 건선 및 이식대숙주병이 포함된다.

본 발명의 화합물로 치료할 수 있는 파괴성 골 질환에는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 골다공증, 골관절염 및 골수종 관련된 골 질환이 포함된다.

본 발명의 화합물로 치료할 수 있는 증식성 질환에는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종 및 HTLV-1 매개된 종양형성이 포함된다.

본 발명의 화합물로 치료할 수 있는 혈관형성 질환에는 충실성 종양, 눈의 신생혈관염 및 영아 혈관종이 포함된다.

본 발명의 화합물로 치료할 수 있는 감염성 질환에는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 폐혈증, 폐혈성 쇼크 및 이질이 포함된다.

본 발명의 화합물로 치료할 수 있는 바이러스성 질환에는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 급성 간염(A형 간염, B형 간염 및 C형 간염 포함), HIV 감염 및 CMV 망막염이 포함된다.

본 발명의 화합물로 치료할 수 있는 신경퇴행성 질환에는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 알츠하이머병, 파킨슨씨병, 근육위축가쪽경화증(ALS), 간질, 발작, 헌팅턴병, 외상성 뇌 손상, 허혈성 및 출혈성 발작, 외상 손상에 의해 유발된 아포토시스 유도된 신경퇴행성 질환을 포함하는 뇌 허혈성 또는 신경퇴행성 질환, 급성 저산소증, 허혈증 또는 글루탐산염 신경독성이 포함된다.

또한, 용어 "JNK 매개된 질환" 또는 "증상"에는 허혈성/재관류 발작, 심장 발작, 심근 허혈증, 기간 저산소증, 혈관 과다형성, 심장 비대, 간 허혈증, 간 질환, 본태성 심장 부전, T 세포 활성화 및 트롬빈 유도된 혈소판 응집에 의해 유발된 것 등의 병적 면역 반응이 포함된다.

또한, 본 발명의 화합물은 유도성 염증성 단백질의 발현을 억제시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물로 치료할 수 있는 기타 "JNK 매개된 질환" 또는 "증상"에는 부종, 진통, 열 및 신경근육통, 두통, 암 통증, 치통 및 관절통 등의 통증이 포함된다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은, 본 발명에 따르는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 JAK 매개된 중증 질환 또는 증상을 치료하거나 경감시키는 방법을 제공한다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "JAK 매개된 질환"은 JAK 부류 키나제가 중요한 역할을 담당하는 것으로 공지되어 있는 모든 질환 또는 기타 유해한 증상을 의미한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 LCK가 중요한 역할을 담당하는 1개 이상의 중증 질환을 치료하거나 경감시키는 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은, 본 발명에 따르는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 알레르기 또는 유형 I 과민증 반응 등의 면역 반응, 천식, 이식체 거부, 이식대숙주병, 류마티스성 관절염, 근육위축가쪽 경화증 및 다발성 경화증 등의 자가면역 질환, 가족성 근육위축가쪽 경화증(FALS) 등의 신경퇴행성 질환, 및 백혈병 및 림프종 등의 충실성 및 혈액암으로부터 선택된 중증 질환 또는 증상을 치료하거나 경감시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 또한 CDK2 키나제의 억제제로서 유용하다. 따라서, 이들 화합물은 CDK2 매개된 중증 질환 또는 증상을 치료하거나 경감시키는 데 유용하다.

본원에 사용된 용어 "CDK2 매개된 질환"은 CDK2가 중요한 역할을 담당하는 모든 질환 또는 기타 유해한 증상을 의미한다. 따라서, 이들 화합물은 CDK2 키나제의 활성화에 의해 영향을 받는 것으로 공지되어 있는 질환 또는 증상을 치료하는 데 유용하다. 이러한 질환 또는 증상에는 바이러스 감염, 신경퇴행성 질환 및 갑상선 아픔토시스와 관련된 질환이 포함된다. 또한, 이러한 질환 또는 증상에는 세포 주기, 특히 G₁에서 S 상으로의 진행의 탈규제를 일으키는 증식성 질환이 포함된다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 조성물로 CDK2를 억제함으로써 암 세포가 이의 증식상으로 전이되는 것을 차단하는 단계를 포함하여 암의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다.

치료될 특정 상태 또는 질환에 따라, 이러한 상태를 치료하기 위해 통상적으로 투여되는 추가의 치료제를 본 발명의 조성물 내에 포함시킬 수 있다. 본원에서 사용된, 특정 질환 또는 상태를 치료하기 위해 통상적으로 투여되는 추가의 치료제는 "치료될 질환 또는 상태에 적합한" 것으로 공지되어 있는 것이다.

예를 들어, 화학요법제 또는 기타 항증식제를 본 발명의 화합물과 배합하여 증식성 질환 및 암을 치료할 수 있다. 공지된 화학요법제의 예에는, 이로써 제한되지 않으나, 글리벡TM, 아드리아마이신, 텍사메타손, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 플루오로우라실, 토포테칸, 탁솔, 인터페론 및 백금 유도체가 포함된다.

본 발명의 억제제와 또한 배합할 수 있는 제제의 기타 예에는, 이로써 제한되지 않으나, 아리셉트TM 및 엑셀론TM 과 같은 알츠하이머 질환 치료제, L-DOPA/카비도파, 엔타카폰, 로핀롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 페르골리드, 트리헥센텐딜 및 아만타딘과 같은 파킨슨씨 질환 치료제, 베타 인터페론(예: 아보넥스TM 및 레비프TM), 코파손TM 및 미톡산트론과 같은 다발성 경화증(MS) 치료제, 알부테롤 및 싱글레이어TM과 같은 천식 치료제, 자이프렉사, 리스페르달, 세로퀴엘 및 할로페리돌과 같은 정신분열증 치료제, 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 사이클로포스파미드 및 설파살라진과 같은 소염제, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드, 아자티오프린 및 설파살라진과 같은 면역조절제 및 면역억제제, 아세틸콜린스테라제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항경련제, 이온 채널 차단제, 텔루졸 및 파킨슨씨 질환 치료제와 같은 향신경성 인자, 베타-차단제, ACE 억제제, 이뇨제, 질산염, 갈슘 채널 차단제, 스타틴과 같은 심혈관 질환 치료제, 코르티코스테로이드, 콜레스테라민, 인터페론 및 항바이러스제와 같은 간 질환 치료제, 코르티코스테로이드, 백혈병 치료제 및 성장 인자와 같은 혈액 질환 치료제, 감마 글로불린과 같은 면역결핍 질환 치료제가 포함된다.

이러한 추가의 제제는 다중 투여 요법의 일부로서 본 발명의 화합물 함유 조성물과는 별도로 투여할 수 있다. 또는, 이러한 제제는 단일 조성물 내에서 본 발명의 화합물과 혼합된 상태의 단일 투여 제형의 일부일 수 있다. 다중 투여 요법의 일부로서 투여되는 경우, 2가지 활성제는 동시에, 순차적으로 또는 통상적으로는 서로 5시간 간격 이내에 처치될 수 있다.

단일 투여 제형을 제조하기 위한 담체 물질과 배합될 수 있는(상기한 바와 같은 추가의 치료제를 포함하는 조성물 중에서), 본 발명의 화합물과 추가의 치료제 둘 다의 양은 치료될 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 다를 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 화학식 I의 화합물이 0.01 내지 100mg/체중 kg/일의 용량으로 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.

추가의 치료제를 포함하는 조성물에 있어서, 본 발명의 화합물과 추가의 치료제가 상승작용을 일으킬 수 있다. 따라서, 이러한 조성물에 있어서의 추가의 치료제의 양은 당해 추가의 치료제만을 사용하는 단일 요법에서 필요한 양보다 작을 것이다. 이러한 조성물에 있어서, 추가의 치료제는 0.01 내지 100 μ g/체중 kg/일의 용량으로 투여될 수 있다.

본 발명의 조성물에 존재하는 추가의 치료제의 양은 당해 추가의 치료제를 단독 활성제로서 포함하는 조성물 내에 통상적으로 투여되는 양을 초과하지 않을 것이다. 바람직하게는, 상기한 조성물 중의 추가의 치료제의 양은 당해 제제를 단독 치료 활성제로서 포함하는 조성물에 통상적으로 존재하는 양의 50 내지 100% 범위에 해당할 것이다.

본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 또한 인공 기관, 인공 혈관, 혈관 이식, 스텐트 및 카테테르와 같은 임플란트형 의료 장치를 피복하기 위한 조성물 내에 혼입할 수 있다. 예를 들면, 혈관 스텐트는 재협착(상해 후 혈관벽의 재협소화)을 극복하기 위해 사용되어왔다. 그러나, 스텐트 또는 다른 임플란트형 장치를 사용하는 환자는 응고가 형성되거나 혈소판이 활성화될 위험이 있다. 이와 같이 원하지 않는 효과는 당해 장치를 키나제 억제제를 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물로 예비 피복함으로써 억제하거나 완화시킬 수 있다. 피복된 임플란트형 장치용 적합한 피복물 및 일반적인 제조 방법은 미국 특허 제6,099,562호, 제5,886,026호 및 제5,304,121호에 기술되어 있다. 당해 피복물은 통상적으로 하이드로겔 중합체, 폴리메틸디실록산, 폴리카프롤락톤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트 및 이들의 혼합물과 같은 통상적으로 생분해성인 중합체 물질이다. 당해 피복물은 임의로 이들 조성물에 제어 방출 특성을 제공하기 위한, 플루오로실리콘, 폴리사카라이드, 폴리에틸렌 글리콜, 포스포리피드 또는 이들의 배합물과 같은 적합한 탐코트로 추가로 피복시킬 수 있다. 본 발명의 화합물로 피복된 임플란트형 장치는 본 발명의 또 다른 양태를 구성한다.

1개 이상의 단백질 키나제를 억제하거나 이로 인해 완화된 질환을 치료하기 위해 제공되는 상기한 방법 각각은 바람직하게는 상기한 바람직한 화학식 I, 화학식 I', 화학식 I'', 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 화합물을 사용하여 수행한다. 보다 바람직하게는, 상기한 방법 각각은 바람직한 화학식 I', 화학식 I'', 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V'의 화합물, 가장 바람직하게는, 화학식 I' 또는 화학식 V'의 화합물을 사용하여 수행한다.

본원에 기술된 발명을 보다 상세하게 이해하기 위해, 하기 실시예를 기술한다. 이들 실시예는 단지 예시용으로 제공된 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

실시예

합성 실시예

실시예 1

3-(3-디메틸아미노-아크릴로일)-벤조니트릴: 디메틸포름아미드 디메틸아세탈 (200ml, 과량) 중의 3-아세틸-벤조니트릴(36.2g, 249mmol)의 혼합물을 밤새 환류 가열하였다. 용매를 진공하에서 증발시켜 오렌지색 고형물을 수득하였다. 고체를 디클로로메탄에 용해시키고 20% 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 용출시키는 플러그를 통해 여과시킨다. 여액을 진공하에 농축시켜 표제 화합물 42.0g(84%)을 오렌지색 고형물로 수득하였다.

실시예 2

3-(2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-벤조니트릴: 아세트니트릴(250mL) 중의 3-(3-디메틸아미노-아크릴로일)-벤조니트릴(30.4g, 152mmol)의 용액에, 아세트니트릴(250mL) 중의 페닐구아니딘(21.0g, 155mmol)의 용액을 가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하였다. 당해 용액을 냉각시키고, 생성된 고체를 여과하고 아세트니트릴로 세척하여, 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 3

3-(2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-벤조산: 아세트산(20mL) 중의 3-(2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-벤조니트릴(10g, 36.7mmol)의 현탁액에 농축 염산(30mL)을 가하고, 당해 현탁액을 100℃에서 밤새 가열하였다. 출발 물질이 완전히 용해되면, 고체가 침전하였다. 당해 반응 혼합물을 여과하고, 침전물을 에테르 및 메탄올로 세척하여, 표제 화합물 9g(84%)을 수득하였다.

실시예 4

본 발명의 일련의 화합물을 3-(2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-벤조산으로부터 다음 방식으로 제조하였다: DMF 중의 3-(2-페닐아미노-피리미딘-4-일)-벤조산(100mg, 343μmol)의 용액에, EDC(105mg, 548μmol), HOBT(90mg, 666μmol) 및 에틸디이소프로필아민(177μL, 1.02mmol)을 가하였다. 당해 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 아민(3당량)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 당해 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 순차적으로 세척한 다음, 건조시켰다(MgSO₄). 당해 유기 층을 농축시켜, 조 생성물을 황색 오일로서 수득하였다. 당해 조 생성물을 제조용 HPLC(컬럼: Kromasil, 150 x 21mm, C8, 10mm; 구배: 15분에 걸쳐서 20% CH₃CN → 90% CH₃CN)에 의해 정제하여 목적하는 아미드 생성물을 수득하였다.

실시예 5

N-(4-아세틸-페닐)-2-모르폴린-4-일-2-페닐-아세트아미드: CH₂Cl₂(15mL) 중의 α-브로모-2-페닐 아세트산(1g)의 용액에 옥살릴 클로라이드(CH₂Cl₂ 중의 2M 5mL)를 가하였다. 생성 용액에 1DMF(10μL)를 가하였다. 2시간 후, 당해 용액을 농축시키고 톨루엔(2 x 10mL)으로부터 공비혼합시킨 다음, CH₂Cl₂(15mL)에서 재용해시켰다. 교반된 용액을 4-아미노아세트페논(1.0g)으로 처리하였다. 30분 후, 생성된 현탁액을 디이소프로필에틸아민(3mL) 및 모르폴린(2mL)으로 순차적으로 처리하였다. 생성된 암색 용액을 실온에서 8시간 동안 교반한 다음, 회전식 증발을 통해 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂:EtOAc = 1:1)로 정제하여, 표제 화합물 200mg을 황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 9.32 (1 H, s), 7.95 (2 H, d), 7.70 (2 H, d), 7.40 (5 H, m), 4.0 (1 H, s), 3.8

(4 H, m), 2.60 (3 H, s), 2.55 (4 H, m) ppm. FIA MS: 339.2 (M+H).

실시예 6

N-{4-[2-(3-아미노-페닐아미노)-피리미딘-4-일]-페닐}-2-모르폴린-4-일-2-페닐-아세트아미드(I"-1): 화합물(I"-1)을 N-(4-아세틸-페닐)-2-모르폴린-4-일-2-페닐-아세트아미드로부터 실시예 1 내지 4에 제시한 바와 실질적으로 유사한 방법에 의해 제조하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 9.2 (1 H, s), 8.35 (1 H, d), 8.0 (2

H, d), 8.65 (2 H, d), 7.3 (5 H, m), 7.15 (1 H, m), 7.0 (1 H, m), 6.9 (1 H, d), 6.32 (1 H, m),

3.95 (1 H, s), 3.70 (4 H, m), 2.50 (4 H, m) ppm. M+1 481.3.

실시예 7

4-[5-클로로-2-(1-(S)-하이드록시메틸에틸아미노)-피리미딘-4-일]-N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-벤즈아미드(I"-40): 5-클로로우라실(25g, 0.17mol)을 무수 플라스크(250mL)에 넣고, 옥시삼염화인(100mL)을 주변 온도에서 가하였다. 당해 용액에 N,N-디메틸아닐린(1mL)을 가하였다. 생성된 용액을 110℃에서 3일 동안 또는 반응 혼합물이 균질해질 때까지 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 중에서 가용화시킨 다음, 물, 염수로 2회 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨에서 건조시킨 다음, 조 생성물을 실리카에서 크로마토그래피(헥산 중의 에틸 아세테이트 3%)에 의해 정제하여, 2,4,5-트리클로로피리미딘을 황색 액체로서 수득하였다. 구조는 ¹H NMR에 의해 확인하였다.

플라스크에 2,4,5-트리클로로-피리미딘(1.3당량, 2.66g, 14.6mmol), 시판 중인 4-카복시페닐 보론산 메틸 에스테르(1.0당량, 2.02g, 11.2mmol), 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(0.1당량, 1.3g, 1.12mmol), 염화리튬(3.0당량, 1.4g, 33.6mmol), 탄산나트륨(2N, 5mL) 및 1,2-디메톡시에탄(20mL)을 가하였다. 생성된 혼합물을 24시간 동안 80℃로 가열한 다음, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염산(1N) 및 염수로 세척하고 황산나트륨에서 건조시켰다. 조 생성물을 실리카(에틸 아세테이트, 헥산 중 10%)에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-(2,5-디클로로-피리미딘-4-일) 벤조산 메틸 에스테르 1.21g을 백색 고체로서 수득하였다. 구조는 ^1H NMR에 의해 확인하였다.

무수 에탄올(8mL) 중의 4-(2,5-디클로로-피리미딘-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(1.0당량, 1.415g, 5mmol) 1.0당량을 함유하는 플라스크에, (S)-(+)-알라닌올(3.0당량, 1.12g, 15mmol)을 가하였다. 당해 용액을 12시간 동안 가열하고, 용매를 증발시키고, 조 생성물을 실리카(에틸 아세테이트, 헥산 중 25 내지 40%)에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-[5-클로로-2-(1-(S)-하이드록시메틸-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-벤조산 메틸 에스테르 780mg을 무색 오일로서 수득하였다. 당해 구조는 ^1H NMR 및 LCMS에 의해 확인하였다: ES+ = 322.0.

MeOH(7mL) 중의 4-[5-클로로-2-(1-(S)-하이드록시메틸-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-벤조산 메틸 에스테르(780mg, 2.43mmol)의 용액에 수산화나트륨(3mL, 1N)을 가하였다. 당해 용액을 80℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물의 pH는 주변 온도에서 염산(12N)을 첨가함으로써 3 이하로 조절하였다. 이어서, 용매를 감압하에 증발하고, 조 생성물 4-[5-클로로-2-(1-(S)-하이드록시메틸-에틸아미노)-피리미딘-4-일]-벤조산을 고진공하에 건조시키고, 후속 단계에서 그대로 사용하였다. 구조는 LCMS에 의해 확인하였다: ES+ = 308.0, ES- = 306.1.

DMF(6mL) 중의 4-[5-클로로-2-(1-(S)-하이드록시메틸-에틸아미노)-피리미딘-4-yl]-벤조산(760mg, 2.47mmol) 및 HOBt(1.2당량, 400mg, 2.96mmol)의 용액에, EDC(1.3당량, 617mg, 3.21mmol) 및 DIEA(2.2당량, 950 μL , 5.43mmol)를 가하였다. 45분 동안 교반한 후, (S)-(+)-3-클로로페닐글리시놀 하이드로클로라이드(1.1당량, 565mg, 2.72mmol)를 가하였다. 당해 반응을 HPLC에 의해 모니터하였다. 약 24시간 후, 당해 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고 황산나트륨에서 건조시켰다. 당해 조 생성물을 실리카(MeOH, 에틸 아세테이트 중의 0 내지 2%)에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 230mg을 수득하였다.

^1H NMR 500 MHz (MeOH-d₄): 8.23 (s, 1H), 7.82 (m, 2H),

7.79 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 5.10 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.50

(m, 2H), 1.12 (d, 3H). LCMS: ES+ = 461, ES- = 459.2.

실시예 8

N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-4-[2-(1-(S)-하이드록시메틸-프로필아미노)-피리미딘-4-일]-벤즈아미드(I"-36): DMF(6mL) 중의 4-(2-아미노-피리미딘-4-일)-벤조산(1.0당량, 661mg, 3.1mmol) 및 HOBt(1.1당량, 467mg, 3.4mmol)의 용액에, DIEA(2.2당량, 1.18mL, 6.8mmol) 및 EDC(1.2당량, 708mg, 3.7mmol)을 가하였다. 당해 용액을 10분 동안 교반한 다음, (S)-(+)-3-클로로페닐글리시놀 하이드로클로라이드(1.1당량, 703mg, 3.4mmol)를 가하였다. 24시간 동안 교반한 후, 당해 용액을 에틸 아세테이트 중에 희석시키고, 유기 층을 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, MgSO₄에서 건조시켰다. 조 물질을 실리카(MeOH, CH₂Cl₂ 중의 5%)에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-(2-아미노피리미딘-4-일)-N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-벤즈아미드 9.4mg을 수득하였다.

^1H

NMR 500 MHz (DMSO-d₆): 8.4 (d, 1H), 8.0-8.2 (dd, 4H), 7.5(s, 1H), 7.2-7.4 (m, 4H),

5.15 (m, 1H), 3.7 (m, 2H). LCMS: ES+ = 369, ES- = 367.2.

THF(5mL) 중의 4-(2-아미노피리미딘-4-일)-N [1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-벤즈아미드(1.0당량, 264mg, 0.71mmol)의 용액에 불소산 피리딘 착물 800 μL 를 0℃에서 가하였다. 5분 후, 3급-부틸니트라이트 200 μL 를 가하였다. 당해 용액을 밤새 교반하여, 주변 온도로 가온시켰다. 반응을 얼음/물에서 중지시키고, 당해 수용액을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 당해 용매를 증발시키고, 조 생성물 N [1-(3-클로로-(S)-페닐)-2-하이드록시-에틸]-4-(2-플루오로-피리미딘-4-일)-벤즈아미드를 후속 단계에서 직접 사용하였다. LCMS: ES+ = 372.0, ES- = 370.5.

EtOH(1mL) 중의 N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시-에틸]-4-(2-플루오로-피리미딘-4-일)-벤즈아미드(59mg, 80% 이하에서 순수)의 용액에, (S)-(+)-2-아미노-1-부탄올(10.0당량, 140 μL)을 가하였다. 당해 용액을 80℃에서 3시간 동안 가열하고, 조 용액을 역상 제조용 HPCL(실리카, CH₂Cl₂ 중의 MeOH 10%)에 의해 정제하여, N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시-에틸]-4-[2-(1-(S)-하이드록시메틸-프로필아미노)-피리미딘-4-일]-벤즈아미드 7.0mg을 수득하였다.

^1H NMR 500 MHz (MeOH-

d₄): 7.9-8.3 (3xs, 5H), 7.1-7.4 (m, 5H), 5.2 (m, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.6 (m, 2H), 1.5-1.75

(2xm, 2H), 1.05 (t, 3H). LCMS: ES+ = 441.2, ES- = 439.1.

실시예 9

N-[1-(3-클로로페닐)-2-(S)-하이드록시에틸]-4-(2-사이클로프로필아미노-5-메틸피리딘-4-일)-벤즈아미드(I"-46): 2-플루오로-4-요오도-5-메틸-피리딘(0.90g, 3.8mmol), 4-카복시메틸-페닐 보론산(0.72g, 4.0mmol), 인산칼륨(2.5g, 11.8mmol) 및 디클로로 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(0.30g, 0.37mmol)을 스크류캡 튜브에서 혼합하고, 1,4-디옥산(20mL)을 가하였다. 아르곤을 당해 반응 혼합물을 통해 버블링시킨 다음, 밀봉하고 95℃까지 밤새 가열하였다. 당해 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 당해 유기 층을 황산나트륨에서 건조시키고 적색 고체로 농축시키고, 이를 실리카(헥산 중의 EtOAc 0 내지 40%)에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-(2-플루오로-5-메틸-피리딘-4-일)-벤조산 메틸 에스테르 0.62g(2.5mmol, 66% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR 500 MHz (CDCl₃): 8.05 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

4-(2-플루오로-5-메틸-피리딘-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(0.31g; 1.3mmol)을 THF 10mL에 용해시켰다. 당해 용액에, 물 2mL에 용해된 수산화리튬 1수화물 100mg(2.5mmol)을 가하고, 당해 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 6N HCl(0.4mL)을 가하고, 당해 반응 혼합물을 백색 고체로 농축시켰다. 당해 고체에, 3-(S)-클로로페닐글리시놀 하이드로클로라이드(0.30g, 1.4mmol), EDC(0.38g, 2.0mmol) 및 HOBt(0.27g, 2.0mmol)을 가하고, DMF 5mL에 용해시켰다. 당해 반응 혼합물에, DIEA(0.5mL)을 가하고, 당해 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 당해 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 10% 시트르산 및 포화 중탄산나트륨으로 세척시켰다. 유기 층을 건조시키고 오일로 농축시키며, 이를 실리카(헥산 중의 EtOAc 40 내지 100%)에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-4-(2-플루오로-5-메틸피리딘-4-일)-벤즈아미드 0.40g(1.04mmol, 80% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR 500 MHz (CDCl₃): 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.25 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (m, 1H).

DMSO 500μL 중의 N-[1-(3-(S)-클로로-페닐)-2-하이드록시-에틸]-4-(2-플루오로-5-메틸-피리딘-4-일)-벤즈아미드 1.0당량(23mg, 60μM)을 함유하는 플라스크에, 사이클로프로필아민 100μL을 가하였다. 당해 용액을 110℃에서 3일 동안 교반한다. 당해 조 생성물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여, N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-(S)-하이드록시에틸]-4-(2-사이클로프로필아미노-5-메틸-피리딘-4-일)-벤즈아미드 5.1mg을 수득한다.

¹H NMR 500 MHz (MeOH-d₄): 8.0 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.25-7.6 (m, 6H), 5.2 (t, 1H), 3.85 (d, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.0 (m, 2H), 0.7 (m, 2H). LCMS: ES+ = 422.2, ES- = 420.3.

실시에 10

N-[1-(3-클로로-페닐)-2-하이드록시-에틸]-4-[5-플루오로-2-(1-하이드록시메틸-프로필아미노)-피리미딘-4-일]-벤즈아미드(I"37): 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘(0.50g, 3.0mmol) 및 4-카복시페닐 보론산(0.5g, 3.0mmol)을 스크류 캡 시험관에서 디메톡시에탄(20mL)에 용해시키고, 2M Na₂CO₃ 6mL를 가한 다음, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 80mg(0.069mmol)을 가하였다. 아르곤을 반응 혼합물을 통해 5분 동안 버블링시킨 다음, 반응 혼합물을 밤새 85℃로 가열시켰다. 당해 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 당해 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시키고 고체로 농축시킨 다음, 이를 실리카(CH₂Cl₂ 중의 MeOH 5%)에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-벤조산 0.22g(0.87mmol, 29% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR 500 MHz(MeOH-d₄): 8.85(m, 1H), 8.20(m, 4H).

4-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-벤조산(0.11g, 0.44mmol), 3-(S)-클로로 페닐글리시놀 하이드로클로라이드(0.104g, 0.50mmol), EDC(0.114g, 0.60mmol), 및 HOBt(68mg, 0.50mmol)을 DMF에서 혼합시켰다. 당해 반응 혼합물에 DIEA(0.4mL)를 가하고, 당해 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반시켰다. 당해 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 당해 유기 층을 황산나트륨에서 건조시키고 오일로 농축시켰으며, 이는 실리카(EtOAc 25 내지 65%/헥산)에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-(2-클로로-5-플루오로-피리미딘-4-일)-N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-벤즈아미드 40mg(0.01mmol, 23% 수율)을 수득하였다.

4-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-벤즈아미드(40mg, 0.01mmol)를 에탄올(0.5mL)에 용해시키고, (S)-2-아미노부탄-1-올 90mg을 가하고, 당해 반응 혼합물을 3일 동안 85℃로 가열하였다. 당해 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하며, 유기 층을 황산나트륨에서 건조시켜 오일로 농축시켰으며, 이를 역상 HPLC에 의해 정제하여, N-[1-(3-(S)-클로로-페닐)-2-하이드록시-에틸]-4-[5-플루오로-2-(1-(S)-하이드록시메틸-프로필아미노)-피리미딘-4-일]-벤즈아미드 15mg을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR 500 MHz (MeOH-d₄): 8.9 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 5.20 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.00 (t, 3H). LCMS: ES+ = 459.0.

실시에 11

4-[5-클로로-2-(1-(S)-하이드록시메틸프로필아미노)-피리미딘-4-일]-N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-벤즈아미드(I"-38): 2,4,5-트리클로로피리미딘(0.40g, 2.2mmol)과 4-카복시메틸페닐 붕소산(0.4g, 2.2mmol)을 스크류 캡 시험 튜브 속에서 디메톡시에탄(20mL)에 용해시키고, 여기에 Na_2CO_3 (3.3mL, 2M)을 가한 후에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(40mg, 0.036mmol)을 가하였다. 반응 혼합물에 걸쳐 아르곤을 5분 동안 버블링시키고, 반응 혼합물을 밀봉하여 90°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물 속에 붓고 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기물 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 오일로 농축시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여(EtOAc 0 내지 15%/헥산), 4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-벤조산 메틸 에스테르 0.31g(1.1mmol, 수율 50%)을 백색 고형물로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ 500 MHz (CDCl_3): 8.78 (s, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 4.02 (s, 3H).

4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(70mg, 0.25mmol)를 (S)-2-아미노부탄-1-올(0.22g, 2.5mmol)이 함유된 에탄올에 용해시키고, 반응 혼합물을 80°C에서 6시간 동안 가열하고, 실온에서 밤새 정치시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 0.5N HCl과 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 오일로 농축시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여(EtOAc 20 내지 60%/헥산), 4-[5-클로로-2-(1-하이드록시메틸프로필아미노)-피리미딘-4-일]-벤조산 메틸 에스테르 68mg(0.20mmol, 수율 80%)을 무색 오일로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ 500 MHz (CDCl_3): 8.24 (s, 1H), 8.10 (d,

2H), 7.78 (d, 2H), 5.23 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.63 (m, 1H),

2.84 (br s, 1H), 1.56 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).

4-[5-클로로-2-(1-하이드록시메틸프로필아미노)-피리미딘-4-일]-벤조산 메틸 에스테르(68mg, 0.20mmol)를 THF(4mL)에 용해시켰다. 당해 용액에 물 2mL 중의 일수소화 수산화리튬 41mg을 가하고, 반응 혼합물을 3일 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 1N HCl로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기물 층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜, 4-[5-클로로-2-(1-하이드록시메틸프로필아미노)-피리미딘-4-일]-벤조산 64mg(0.20mmol)을 황색 고형물로 수득하였다. LCMS ES+ = 322.1.

4-[5-클로로-2-(1-(S)-하이드록시메틸프로필아미노)-피리미딘-4-일]-벤조산(64mg, 0.20mmol), 3-클로로-(S)-페닐글리시놀 하이드로클로라이드(62mg, 0.30mmol), EDC(0.06g, 0.30mmol) 및 HOBt(40mg, 0.30mmol)를 DMP에 합하였다. 당해 반응 혼합물에 DIEA(0.1mL)를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1N HCl과 염수로 세척하였다. 유기물 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 오일로 농축시키고, 이를 실리카 컬럼(MeOH 1 내지 10%/CH₂Cl₂)에서 정제한 다음 역상 HPLC로 정제하여, 4-[5-클로로-2-(1-(S)-하이드록시메틸프로필아미노)-피리미딘-4-일]-N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-벤즈아미드 30mg(0.063mmol, 수율 31%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ 500 MHz ($\text{MeOH-d}_4/\text{CDCl}_3$):

8.31 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 5.24 (t, 1H), 3.97 (m,

3H), 3.80 (dd, 1H), 3.76 (dd, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.03 (t, 3H). LCMS: ES+

= 475.0.

실시예 12

4-(5-클로로-2-사이클로프로필아미노-피리미딘-4-일)-N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시-에틸]-벤즈아미드(I"-39): 4-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(85mg, 0.30mmol)를 사이클로프로필아민 0.2mL가 함유된 에탄올에 용해시키고, 반응 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기물 층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜, 4-(5-클로로-2-사이클로프로필아미노-피리미딘-4-일)-벤조산 메틸 에스테르 90mg(0.30mmol, 수율 100%)을 고형물로 수득하였다. LCMS:ES+ = 304.1.

4-(5-클로로-2-사이클로프로필아미노-피리미딘-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(90mg, 0.30mmol)를 THF에 용해시키고, 물에 용해된 일수소화 수산화리튬 50mg(1.2mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 1N HCl로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기물 층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜, 4-(5-클로로-2-사이클로프로필아미노-피리미딘-4-일)-벤조산 78mg(0.27mmol, 수율 90%)을 황색 고형물로 수득하였다.

4-(5-클로로-2-사이클로프로필아미노-피리미딘-4-일)-벤조산(78mg, 0.27mmol), 3-(S)-클로로페닐글리시놀 하이드로클로라이드(80mg, 0.38mmol), EDC(0.095g, 0.50mmol) 및 HOBt(62mg, 0.46mmol)을 DMF에 합하였다. 당해 반응 혼합물에 DIEA(0.2mL)를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1N HCl로 세척하고, 중탄산나트륨과 염수로 농축시켰다. 유기물 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 오일로 농축시키고, 디에틸 에테르로 분쇄시켜, 4-(5-클로로-2-사이클로프로필아미노-피리미딘-4-일)-N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-벤즈아미드 75mg(0.17mmol, 62% yield)을 황색 고형물로 수득하였다.

^1H NMR 500 MHz (CDCl_3): 8.33 (s, 1H), 7.87 (s, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.23 (t, 1H), 0.80 (m, 2H), 0.50 (m, 2H). LCMS: ES+ = 442.9.

실시예 13

4-(5-클로로-2-이소프로필아미노-피리딘-4-일)-N-[1-(3-클로로-페닐)-2-하이드록시-에틸]-벤즈아미드(I"-44): 5-클로로-2-플루오로-4-요오도피리딘(257mg, 1mmol), 4-카복시메틸페닐 붕소산(0.2g, 1.1mmol)을 스크류 캡 시험 튜브 속에서 디메톡시에탄에 용해시키고, 2M Na_2CO_3 1.5mL를 가한 뒤에 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(50mg, 0.044mmol)을 가하였다. 반응 혼합물에 걸쳐 아르곤을 5분 동안 버블링시키고, 튜브를 밀봉하여, 반응 혼합물을 85°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물 속에 붓고 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기물 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 오일로 농축시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여(EtOAc 0 내지 15%/헥산), 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)-벤조산 메틸 에스테르 90mg(0.34mmol, 수율 34%)을 수득하였다.

^1H NMR 500 MHz (CDCl_3): 8.24 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 3.91 (s, 3H). LCMS: ES+ = 257.9.

4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(90mg, 0.34mmol)를 스크류 캡 튜브 속에서 DMSO에 용해시키고, 이소프로필아민 0.5mL를 가하였다. 당해 튜브를 밀봉하여, 90°C에서 2일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기물 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 오일로 농축시키고, 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여(EtOAc 0 내지 20%/헥산), 4-(5-클로로-2-이소프로필아미노-피리딘-4-일)-벤조산 메틸 에스테르 70mg(0.23mmol, 수율 67%)을 수득하였다.

^1H NMR 500 MHz (CDCl_3): 8.08 (m, 3H), 7.45 (d, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 1.17 (d, 6H).

실시예 14

N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시-에틸]-4-(5-플루오로-2-이소프로필아미노-피리미딘-4-일)-벤즈아미드(I"-41): 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 5mL 중의 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘(0.487g, 2.86mmol) 및 4-카복시페닐 브론산 메틸에스테르(0.516g, 2.86mmol)의 용액에 아르곤하에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 를 가한 후에 2N Na_2CO_3 를 가하고, 생성된 혼합물을 아르곤으로 2분 동안 퍼징한다. 생성된 혼합물을 밀링하고 85°C에서 밤새 가열하였다. 18시간 후에, 반응물을 에틸 아세테이트 20mL로 희석시키고 H_2O 로 세척한다. 유기층을 농축시키고 크로마토그래피(실리카, 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 4-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(0.35g, 46%)를 백색 고체로서 수득한다. LCMS: ES+ = 267

THF 4mL 중의 4-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-벤조산 메틸 에스테르(0.3g, 1.13mmol)의 용액에 H_2O 4mL 중의 LiOH(0.378g, 9.0 mmol)의 용액을 가하고 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10mL)로 추출하여 부산물을 제거한다. 수성 층을 6N HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화시키고 생성되는 침전물을 여과한다. DMF 5mL 중의 이들 고체의 현탁액에 EDC(0.26g, 1.36mmol), HOBt(0.229g, 1.70mmol) 및 Et_3N (0.236mL, 1.70mmol)을 가하고 10분 동안 교반한다. (S)-(+)-3-클로로페닐 글리시놀(0.353g, 1.70mmol)을 가하고 반응물을 밤새 교반한다. 18시간 후, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 1N HCl, NaHCO_3 , 포화 NaCl로 세척한다. 유기 층을 농축시키고 잔사를 크로마토그래피(실리카, 헥산 중의 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 4-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-N-[1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-벤즈아미드(0.15g, 55%)를 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 8.40 (d, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.90-7.95 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.05-7.08 (m, 1H), 5.18-5.22 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 2H), 1.80 (s, 2H). LCMS: ES+ = 406.

DMSO 0.5mL 중의 4-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-N-[1-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-벤즈아미드(0.030g, 0.074mmol)의 용액에 이소프로필아민(0.20mL, 2.3mmol)을 가하고 80°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 10mL로 희석시키고 H_2O 5mL로 세척한다. 유기층을 농축시키고 크로마토그래피(실리카, 헥산 중의 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시-에틸]-4-(5-플루오로-2-이소프로필아미노-피리미딘-4-일)-벤즈아미드(0.02g, 67%)를 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz):

8.20 (d, 1H), 8.20-8.22 (d, 2H), 7.85-7.90 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 6.93-6.95 (m, 1H), 5.20-5.25 (m, 1H), 4.08-4.12 (m, 1H), 3.92-3.95 (m, 2H), 1.20-1.22 (d, 6H). LCMS: ES+ = 429.

DMSO 0.5mL 중의 4-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시-에틸]-벤즈아미드(0.030g, 0.074mmol)의 용액에 사이클로프로필아민(0.100mL, 1.44mmol)을 가하고 110°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 10mL로 희석시키고 H₂O 5mL로 세척한다. 유기층을 농축시키고 크로마토그래피(실리카, 헥산 중의 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시-에틸]-4-(2-사이클로프로필아미노-5-플루오로피리미딘-4-일)-벤즈아미드(0.01g, 33%)를 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (CDCl₃, 500

MHz): 8.22 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 1H), 5.20-5.24 (m, 1H), 3.92-3.98 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 1H), 1.20 (s, 4H). LCMS: ES+ = 427.

실시예 15

N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-4-[5-플루오로-2-(2-(S)-하이드록시-1-메틸-에틸아미노-피리미딘-4-일)-3-메틸-벤즈아미드 (I"-58): DMSO 0.5mL 중의 4-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시-에틸]-3-메틸-벤즈아미드(0.015g, 0.036mmol)의 용액에 (S)-(+)-2-아미노-1-프로판올(0.05mL, 0.74mmol)을 가하고 생성된 혼합물을 110°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 10mL로 희석시키고 H₂O 5mL로 세척한다. 유기층을 농축시키고 크로마토그래피(실리카, 헥산 중의 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(0.010g, 63%)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR

(CDCl₃, 500 MHz): 8.15 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.20-7.25 (m, 2H), 5.32 (d, 1H), 5.09-5.12 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.52-3.55 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (d, 3H). LC/MS: ES+ = 459.

실시예 16

4-[5-클로로-2-(2-하이드록시-1-메틸에틸아미노-피리미딘-4-일)-N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시-에틸]-3-메틸벤즈아미드 (I"-45):

¹H NMR (CDCl₃, 500

MHz): 8.22 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 1H), 5.20-5.24 (m, 1H), 3.92-3.98 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 1H), 1.20 (s, 4H). LCMS: ES+ = 427.

실시예 17

4-[5-클로로-2-(1-(S)-하이드록시메틸프로필에틸아미노-피리미딘-4-일)-N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-벤젠설폰아미드 (I"-47): DCM(10mL) 중의 3-(S)-클로로페닐글리시놀 HCl염(416mg, 2mmol)의 현탁액에 TEA(0.8mL, 5.7mmol) 및 펄실 클로라이드(605mg, 2mmol)을 가한다. 생성된 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 DCM(30mL)으로 희석시키고 H₂O 및 식염 용액으로 세척한다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 진공하에 농축시킨다. 조약한 N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시-에틸]-요오도벤젠설폰아미드를 직접 사용한다.

DMF(5mL) 중의 N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시-에틸]-요오도벤젠설폰아미드(2 mmol)의 용액에 비스(피나콜레이트)디보론(600mg, 2.4mmol), 1,1-비스(디페닐포스포노)페로센 팔라듐(80mg, 0.1mmol) 및 아세트산 칼륨(600mg, 6mmol)을 N₂하에 가한다. 생성된 혼합물을 70°C에서 18시간 동안 교반한 후에 EtOAc(30mL)로 희석시키고 식염수(2×)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시킨다. 조약한 생성물을 크로마토그래피(실리카, 헥산 중의 30% EtOAc)로 정제하여 N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 디옥사보롤란-2-일)-벤젠설폰아미드를 수득한다. LCMS: ES+ = 437.

THF(8mL) 중의 N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 디옥사보롤란-2-일)-벤젠설폰아미드(390mg, 0.9mmol), 2,4,6-트리클로로피리미딘(200mg, 1.1mmol) 및 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(100mg, 0.09mmol)의 혼합물에 2M Na₂CO₃ 용액(1.35mL, 2.7mmol)을 N₂하에 가한다. 생성된 용액을 80°C에서 18시간 동안 교반한 후에 실온에서 냉각시킨다. 반응 혼합물을 EtOAc(30mL)로 희석시키고 식염수(2×)로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 진공하에 농축시킨다. 조약한 생성물을 크로마토그래피(실리카, 헥산 중의 30% EtOAc)로 정제하여 N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-4-(2,5-디클로로-피리미딘-4-일)벤젠설폰아미드를 오프 화이트 고체(270mg)로서 수득한다. LCMS: ES+ = 458.

DMSO(0.5mL) 중의 N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 디옥사보롤란-2-일)-벤젠설폰아미드(30mg) 및 (S)-(+)-2-아미노-1-부탄올(50μl)의 용액을 75°C에서 4시간 동안 가열하였다. 조약

한 생성물을 제조용 HPLC로 정제하여 갈색 오일 15mg을 수득하고 이를 추가로 제조용 TLC로 정제하여 4-[5-클로로-2-(1-(S)-하이드록시메틸프로필에틸아미노)-피리미딘-4-일]-N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-벤젠설폰아미드를 백색 고체로서 수득한다. LCMS: ES+ = 511, ES- = 509.

실시예 18

N-[1-(3-클로로페닐)-2-(S)-하이드록시에틸]-4-(2-프로필아미노-5-메틸-4-페닐)-벤즈아미드 (I"-62): 물(50mL) 중의 철(1.5g, 27.6mmol) 및 염화 암모늄(2.46g, 46mmol)의 현탁액에 메탄올(25mL) 중의 3-브로모-4-메틸-1-니트로벤젠(1.0g, 4.6mmol) 용액을 서서히 가한다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류한다. 반응 혼합물이 여전히 뜨거운 동안, 형성된 고체를 셀라이트를 통해 여과한 후에 맑은 여과물의 용매를 제거한다. 조악한 잔사를 물에 다시 용해시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 조악한 오일을 실리카 겔에 흡착시키고 실리카 겔 상에서 섬광 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 95:5 내지 50:50)하여 정제한다. 생성물인 3-브로모-4-메틸아닐린을 담적색 오일(462mg)로서 단리시킨다. HPLC R_t 3.425분

2-요오도프로판(1.2mL, 12.4mmol)을 DMF(2mL) 중의 3-브로모-4-메틸아닐린(462mg, 2.48mmol)의 용액에 가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반한다. 조악한 혼합물을 물 속에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 후에 용매를 제거하고 조악한 물질을 실리카 겔에 흡착시킨다. 실리카 겔 상에서 섬광 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 99:1 내지 80:20)하여 정제한 후에, 생성물인 N,N-(3-브로모-4-메틸페닐)이소프로필아민을 담적색 오일(177mg)로서 단리시킨다. FIA ES+ 228.0, 230.0

DMF(6mL) 중의 4-카복시페닐보론산(517mg, 3.11mmol), 3-클로로-(S)-페닐글리시놀 하이드로클로라이드(713mg, 3.42mmol) 및 DIEA(1.2mL, 6.84mmol)의 용액에 PyBOP(1.1g, 3.73mmol)을 가하고 생성된 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 물 및 식염수로 세척한다. 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후에 용매를 제거하고 조악한 오일을 역상 HPLC로 정제하여 4-[N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸아미노]카복시페닐 보론산을 백색 고체(620mg)로서 수득한다. FIA ES+ 320.3, ES- 318.0

N,N-(3-브로모-4-메틸페닐)이소프로필아민(88.5mg, 0.39mmol)을 DME(1.5mL)에 용해시킨다. 4-[N-[1-(3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸아미노]카복시페닐 보론산(125mg, 0.39mmol)을 가한 후에, LiCl(49.6mg, 1.17mmol) 및 NaCO₃(0.5mL)를 가한다. Pd(PPh₃)₄(45mg, 0.039mmol)를 가하고 바이알을 밀봉한다. 반응 혼합물을 85°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물 속에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후에 용매를 제거하고 조악한 오일을 역상 HPLC로 정제하여 N-[1-(3-클로로페닐)-2-(S)-하이드록시에틸]-4-(2-프로필아미노-5-메틸-4-페닐)-벤즈아미드를 백색 고체(24.7mg)로서 수득한다. LCMS 2.5분; ES+ 423.2, ES- 421.2.

¹H NMR 500 MHz (MeOH-d₄);

7.95 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.3 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 5.2 (t, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.75 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.3 (d, 6H).

실시예 19

4-(5-클로로-2-에톡시아미노피리미딘-4-일)-N-[1-3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]-벤즈아미드(I'-72): DMSO 2mL 중의 4-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)-N-[1-3-(S)-클로로페닐)-2-하이드록시-에틸]-3-메틸-벤즈아미드(50mg, 0.12mmol)의 용액에 O-에틸하이드록실아민·HCl(2당량, 23mg, 0.24mmol)을 가하고 생성된 혼합물을 110°C에서 5시간 동안 가열하였다. 조악한 생성물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 6.7mg을 수득한다. ¹H NMR 500

¹H NMR 500

MHz (MeOH-d₄): 8.4 (s, 1H), 7.9-8.0 (dd, 4H), 7.25-7.4 (m, 4H), 5.2 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 1.3 (t, 3H). LCMS: ES+ = 447.0, ES- = 445.1.

실시예 20

상기 실시예 1 내지 19에 기재한 방법과 실질적으로 유사하며 반응 도식 I 내지 VIII에 예시되어 있는 방법 및 당해 기술분야에서 통상적인 기술들 중의 하나로 공지되어 있는 방법으로 본 발명의 화합물들을 제조한다. 이들 화합물들에 대한 확인 데이터는 표 4에 요약되어 있으며, LC/MS, HPLC 및 ¹H NMR 데이터를 포함한다. 달리 특정하지 않는 한, ¹H NMR 데이터는 CDCl₃ 속에서 500MHZ에서 수득된 것이며 기록된 모든 화학적 이동 수치는 ppm 단위이다.

본원 명세서에서 사용하는 용어인, "R_t"는 달리 특정하지 않는 한 하기 HPLC 방법을 사용하여 화합물들에 대해 수득된 분단위의 체류 시간을 의미한다:

컬럼: YMC ODS AQ, 3×100mm, C18, 5mm

구배: 8분에 걸쳐 10% CH₃CN --> 90% CH₃CN

R_t 수치와 관련하여 언급되는 HPLC 방법 B는, 상기한 HPLC 방법에 상응하나 구배는 15% CH_3CN --> 90% CH_3CN 이다.

화합물 번호는 표 1, 표 2 및 표 3에 수록되어 있는 화합물 번호에 상응한다.

표 4.

선택된 화학식 I의 화합물들에 대한 확인 데이터

화합물 번호	M+1	M-1	R_t	$^1\text{H NMR}$
I'-1	441.32	-	3.60	-
I'-2	441.30	-	3.40	-

화합물 번호	M+1	M-1	R_t	$^1\text{H NMR}$
I'-3	425.31	-	4.00	-
I'-4	441.31	-	3.60	-
I'-5	411.33	-	3.90	-
I'-6	411.32	-	3.88	-
I'-7	391.35	-	3.88	-
I'-8	407.31	-	3.55	-
I'-9	377.36	-	3.65	-
I'-10	393.28	-	3.19	-
I'-11	486.30	-	3.71	-
I'-12	486.33	-	3.70	-
I'-13	N	-	3.32	-
I'-14	431.40	-	4.55	-
I'-15	487.34	-	3.85	-
I'-16	377.36	-	3.65	-
I'-17	391.36	-	3.93	-
I'-124	441.2	439.1	2.5	(CDCl_3) 8.42 (1H, s); 8.26 (1H, d); 7.97 (1H, d); 7.88 (1H, d); 7.50 (1H, t); 7.31 (1H, s); 7.22 (3H, m); 6.98 (1H, d); 5.30 (1H, m); 5.18 (1H, m); 3.90 (3H, m); 3.79 (1H, m); 3.70 (1H, m); 1.53 (1H, m);
I'-125	529.3	-	5.2	-
I'-126	483.3	-	4.1	-
I''-1	481.3	-	-	9.2 (1 H, s), 8.35 (1 H, d), 8.0 (2 H, d), 8.65 (2 H, d), 7.3 (5 H, m), 7.15 (1 H, m), 7.0 (1 H, m), 6.9 (1 H, d), 6.32 (1 H, m), 3.95 (1 H, s), 3.70 (4 H, m), 2.50 (4 H, m) ppm.
I''-13	497.2	-	-	DMSO-d6 10.12 (1 H, s), 8.58 (1 h, d), 8.23(1 H, d), 8.09 (1 H, s), 7.89 (2 H, d), 7.85 (2 H, d), 7.72 (1 H, d), 7.54-7.41 (5 H, m), 7.03 (1 H, d), 5.88 (1 H, s), 3.82 (1 H, br s), 3.45 (1 H, br s), 3.19 (5 H, m), 2.80 (1 H, br s) ppm.

화합물 번호	M+1	M-1	R _t	¹ H NMR
I"-14	573	-	-	CD ₃ OD 8.34 (1 H, d), 8.10 (2 H, d), 8.04 (2 H, d), 7.91 (1 H, d), 7.40 (1 H, m), 7.33 (5 H, m), 7.24 (2 H, m), 7.20 (1 H, d), 7.06 (3 H, m), 6.85 (1 H, m), 6.60 (1 H, m), 6.47 (1 H, t), 6.41 (2 H, m), 4.99 (1 H, dd), 3.58 (1 H, dd), 2.9
I"-15	425.2	-	-	CD ₃ OD 8.50 (1 H, d), 8.18 (3 H, m), 7.70, m), 7.48 (1 H, t), 7.41 (1 H, d), 7.34 (5 H, m), 7.03 (1 H, d), 4.25 (1 H, t), 3.33 (1 H, dd), 3.19 (1 H, dd) ppm.
I"-16	573.2	-	-	CD ₃ OD 8.50 (1 H, d), 8.18 (3 H, m), 7.70, m), 7.48 (1 H, t), 7.41 (1 H, d), 7.34 (5 H, m), 7.03 (1 H, d), 4.25 (1 H, t), 3.33 (1 H, dd), 3.19 (1 H, dd) ppm.
I"-17	425.2	-	-	CD ₃ OD 8.50 (1 H, d), 8.18 (3 H, m), 7.70 (1 H, m), 7.48 (1 H, t), 7.41 (1 H, d), 7.34 (5 H, m), 7.03 (1 H, d), 4.25 (1 H, t), 3.33 (1 H, dd), 3.19 (1 H, dd), ppm.
I"-18	555.2	-	-	DMSO-d ₆ 10.39 (1 H, d), 9.64 (1 H, s), 8.50 (1 H, d), 8.13 (2 H, d), 7.84 (2 H, d), 7.78 (2 H, m), 7.50 (3 H, m), 7.32 (9 H, m), 6.95 (1 H, t), 4.38 (1 H, m), 3.55 (2 H), 3.17 (1 H, m), 2.70 (1 H, m), 2.65 (1 H, m), 2.30 (2 H, m), 1.65
I"-19	467.2	-	-	DMSO-d ₆ 10.45 (1 H, s), 9.64 (1 H, s), 8.50 (1 H, d), 8.15 (2 H, d), 7.85 (4 H, m), 7.48 (2 H, m), 7.35 (6 H, m), 6.95 (1 H, m), 4.41 (1 H, s), 2.60 (2 H, m), 2.37 (2 H, m), 2.12(6 H, s) ppm.
I"-20	509.2	-	-	DMSO-d ₆ 10.45 (1 H, s), 9.64 (1 H, s), 8.50 (1 H, d), 8.15 (2 H, d), 7.85 (4 H, m), 7.48 (2 H, m), 7.35 (6 H, m), 6.95 (1 H, m), 4.41 (1 H, s), 3.55 (4 H, m), 2.65 (2 H, m), 2.12(6 H, 2.40 (6 H, m) ppm.
I"-21	494.2	-	-	MeOD-d ₄ 8.40 (1 H, d), 8.12 (2 H, d), 7.71 (3 H, m), 7.54 (1 H, d), 7.4-7.30 (3 H, m), 7.29 (2 H, t), 7.24 (1 H, d), 6.99 (1 H, t), 5.48 (1 H, s), 3.72 (2 H, m), 3.42 (3 H, m), 3.22 (2 H, m), 2.75 (1 H, m), 1.79 (2 H, m), 1.65 (2 H, m)
I"-22	480.3	-	-	CD ₃ OD 8.40 (1 H, d), 8.15 (2 H, d), 7.78 (4 H, m), 7.47 (1 H, d), 7.4-7.30 (5 H, m), 7.26 (1 H, d), 6.99 (1 H, t), 5.49 (1 H, s), 4.15 (1 H, m), 3.99 (1 H, m), 2.40 (1 H, m), 2.15 (2 H, m), 1.90 (2 H, m), 1.65 (2 H, m), 1.50 (2 H, m)

화합물 번호	M+1	M-1	R _t	¹ H NMR
I''-23	478.2	-	-	CD ₃ OD 8.40 (1 H, d), 8.15 (2 H, d), 7.78 (4 H, m), 7.47 (1 H, d), 7.4-7.30 (5 H, m), 7.26 (1 H, d), 6.99 (1 H, t), 4.57 (1 H, s), 3.62 (1 H, m), 2.35 (2 H, m), 1.90-1.55 (10 H, m) ppm.
I''-24	482.1	-	-	CD ₃ OD 7.7-7.10 (16 H, m), 5.30 (1 H, s), 3.70 (4 H, m), 2.77 (4 H, m) ppm.
I''-25	496.2	-	-	CD ₃ OD 8.40 (1 H, d), 8.12 (2 H, m), 7.72 (2 H, d), 7.53 (2 H, m), 7.5-7.30 (4 H, m), 7.23 (1 H, m), 7.20 (2 H, m), 6.63 (1 H, m), 3.95 (1 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.72 (4 H, m), 2.50 (4 H, m) ppm.
I''-26	500.13	-	-	CD ₃ OD 8.42 (1 H, m), 8.12 (2 H, d), 8.05 (1 H, m), 7.72 (2 H, d), 7.55 (2 H, m), 7.4-7.20 (6 H, m), 6.93 (1 H, m), 3.95 (1 H, s), 3.72 (4 H, m), 2.50 (4 H, m) ppm.
I''-27	482.2	-	-	9.16 (1 H, s), 8.35 (1 H, d), 7.99 (2 H, d), 7.63 (2 H, d), 7.38 (1 H, s), 7.29 (5 H, m), 7.12 (1 H, t), 7.02 (2 H, t), 6.45 (1 H, d), 3.93 (1 H, s), 3.71 (4 H, m), 2.45 (4 H, m) ppm.
I''-28	572.3	-	-	9.16 (1 H, s), 8.35 (1 H, d), 8.00 (2 H, d), 7.63 (2 H, d), 7.52 (1 H, m), 7.38 (1 H, s), 7.29 (9 H, m), 7.12 (1 H, t), 7.03 (2 H, t), 6.60 (1 H, d), 5.03 (2 H, s), 3.92 (1 H, s), 3.71 (4 H, m), 2.45 (4 H, m) ppm.
I''-29	-	-	-	9.08 (1 H, s), 8.35 (1 H, d), 7.99 (2 H, d), 7.55 (2 H, d), 7.47 (1 H, m), 7.33 (1 H, m), 7.25-7.10 (8 H, m), 7.04 (2 H, d), 6.55 (1 H, d), 3.80 (4 H, m), 3.71 (2 H, m), 3.67 (2 H, m), 3.46 (1 H, t), 3.32 (1 H, dd), 3.15 (4 H, m).
I''-30	534.1	-	-	8.39 (1 H, d), 8.25 (1 H, s), 8.02 (2 H, d), 7.68 (2 H, d), 7.62 (1 H, d), 7.39-7.25 (6 H, m), 7.21 (1 H, d), 7.11 (1 H, d), 3.76 (5 H, m), 2.50 (4 H, m) ppm.
I''-31	524.2	-	-	9.49 (1 H, s), 8.68 (1 H, d), 8.30 (1 H, s), 8.07 (2 H, d), 7.83 (1 H, d), 7.69 (2 H, d), 7.58 (1 H, d), 7.50-7.38 (6 H, m), 7.18 (1 H, d), 3.94 (4 H, m), 3.75 (1 H, s), 3.61 (2 H, m), 3.26 (2 H, m) ppm.
I''-32	544.1	-	-	9.29 (1 H, s), 8.37 (1 H, d), 8.06 (1 H, s), 7.99 (2 H, d), 7.67 (2 H, d), 7.40-7.22 (6 H, m), 7.11-7.07 (3 H, m), 3.74 (4 H, m), 3.40 (1 H, s), 2.52 (4 H, m) ppm.

화합물 번호	M+1	M-1	R _t	¹ H NMR
I"-33	481.3	-	-	DMSO-d6 10.39 (1 H, s), 9.30 (1 H, s), 8.42 (1 H, d), 8.12 (2 H, d), 7.80 (2 H, d), 7.55 (2 H, m), 7.38 (2 H, m), 7.30 (2 H, m), 6.90 (2 H, m), 6.20 (1 H, m), 4.90 (1 H, s), 3.65 (4 H, m), 2.38 (4 H, m) ppm.
I"-34	481.3	-	-	DMSO-d6 10.39 (1 H, s), 9.30 (1 H, s), 8.42 (1 H, d), 8.12 (2 H, d), 7.80 (2 H, d), 7.55 (2 H, m), 7.38 (2 H, m), 7.30 (2 H, m), 6.90 (2 H, m), 6.20 (1 H, m), 4.90 (1 H, s), 3.65 (4 H, m), 2.38 (4 H, m) ppm.
I"-35	369	367.2	2.2	(DMSO-d6): 8.4 (d, 1H), 8.0-8.2 (dd, 4H), 7.5 (s, 1H) 7.2-7.4 (m, 4H), 5.15 (m, 1H), 3.7 (m, 2H).
I"-42	427	425.2	3.5	8.22, 1H, d; 8.10, 2H, d; 7.85, 2H, d; 7.30, 1H, s; 7.22-7.29, 2H, m; 6.92-6.95, 1H, m; 5.20-5.24, 1H, m; 3.92-3.98, 2H, m; 2.70-2.78, 1H, m; 1.20, 4H, s.
I"-43	459.1	-	3.1	8.15, 1H, s; 7.70, 1H, s; 7.65, 1H, d; 7.30-7.35, 3H, m; 7.20-7.25, 2H, m; 5.32, 1H, d; 5.09-5.12, 1H, m; 4.00-4.08, 1H, m; 3.80-3.90, 2H, m; 3.65-3.71, 1H, m; 3.52-3.55, 1H, m; 2.30, 3H, s; 1.21, 3H, d.
I"-48	511	509	3.4	CD ₃ OD 8.3 (s, 1H); 7.7-7.8 (m, 4H); 7.0-7.2 (m, 4H); 4.42 (t, 1H); 4.0 (t, 1H); 3.6 - 3.7 (m, 4H); 1.5-1.8 (m, 2H); 1.0 (t, 3H)
I"-49	335.14	-	1.6/B	-
I"-50	349.2	-	1.86/B	-
I"-52	445	-	-	8.25, 1H, s; 7.79, 4H, s; 7.28, 1H, s; 7.20, 3H, m; 7.03, 1H, d; 5.12, 1H, m; 5.03, 1H, m; 4.02, 1H, m; 3.82, 2H, m; 2.71, 1H, br s; 1.65, 1H, br s; 1.20, 6H, d.
I"-53	484.9	483	3.9	(CDCl ₃ /CD ₃ OD) 8.36, 1H, s; 7.98, 2H, m; 7.88, 2H, m; 7.62, 1H, m; 7.38, 1H, s; 7.26, 4H, m; 5.20, 1H, m; 4.17, 2H, m; 3.92, 2H, m.
I"-54	409	407.1	2.5	(MeOH-d4): 8.9 (d, 1H), 8.4 (2 x d, 3H), 8.0 (d, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.2-7.3 (m, 3H), 5.2 (m, 1H), 3.85 (d, 2H), 2.7 (m, 1H), 1.0 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).
I"-55	427	425.2	2.4	(MeOH-d4): 8.3 (m, 3H), 8.0 (d, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H), 5.2 (m, 1H), 3.9 (d, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 1.3 (d, 3H).

화합물 번호	M+1	M-1	R _t	¹ H NMR
I ^u -56	460	458.2	2.6	(CDCl ₃ /CD ₃ OD) 7.96, 1H, s; 7.87, 2H, d; 7.42, 2H, d; 7.30, 1H, s; 7.18, 3H, m; 6.33, 1H, s; 5.13, 1H, m; 3.85, 3H, m; 3.60, 1H, m; 3.52, 1H, m; 1.18, 3H, d; 1.30, 3H, d;
I ^u -57	441	439.1	3.1	8.18, 1H, s; 7.77, 2H, d; 7.70, 2H, d; 7.25, 5H, m; 5.48, 1H, d; 5.16, 1H, m; 3.88, 2H, m; 3.82, 1H, m; 3.59, 1H, m; 3.43, 1H, br m; 3.20, 1H, br m; 1.52, 2H, m; 0.90, 3H, t.
I ^u -59	395.2	393.3	3.5	8.18, 1H, m; 8.10, 2H, d; 7.85, 2H, d; 7.30-7.35, 3H, m; 7.25-7.28, 1H, m; 6.90, 1H, d; 5.20-5.25, 1H, m; 5.10-5.18, 1H, s; 4.05-4.12, 1H, m; 3.92-4.00, 2H, m; 1.18-1.22, 6H, m
I ^u -60	411.2	409	3.5	(CD ₃ OD) 8.30, 1H, s; 8.12-8.19, 2H, m; 7.98, 2H, d; 7.42, 1H, d; 7.32-7.35, 2H, m; 7.25-7.30, 2H, d; 5.20-5.25, 1H, m; 4.12-4.15, 1H, m; 3.82-3.85, 2H, m; 3.55-3.65, 2H, m; 1.28, 3H, d
I ^u -61	393.2	391.1	3.1	8.30, 1H, s; 8.20, 2H, d; 7.92, 2H, d; 7.30-7.40, 4H, m; 6.90, 2H, d; 5.28-5.31, 1H, m; 4.05-4.10, 2H, m; 2.80-2.85, 1H, m; 0.85-0.92, 2H, m; 0.60-0.65, 2H, m
I ^u -63	407.2	-	2.2	(CD ₃ OD) 8.28, 1H, s; 8.05, 2H, d; 7.83, 2H, d; 7.44, 2H, d; 7.30, 3H, m; 5.23, 1H, m; 4.23, 1H, br s; 3.88, 2H, d; 3.75, 2H, m; 2.26, 3H, s; 1.31, 3H, d.
I ^u -64	441.1	-	2.5	(CD ₃ OD) 8.28, 1H, s; 8.04, 2H, d; 7.83, 2H, d; 7.42, 1H, s; 7.30, 3H, m; 5.22, 1H, m; 4.23, 1H, br s; 3.87, 2H, d; 3.68, 2H, m; 2.26, 3H, s; 1.28, 3H, d.
I ^u -65	441.1	439.2	3.3	8.25, 1H, s; 7.70, 1H, s; 7.60, 1H, d; 7.30-7.35, 3H, m; 7.21-7.25, 2H, m; 6.80, 1H, m; 5.35-5.38, 1H, m; 5.20-5.22, 1H, m; 4.02-4.10, 1H, m; 3.90-3.95, 2H, m; 3.65-3.70, 1H, m; 3.50-3.58, 1H, m; 2.20, 3H, s; 1.25, 3H, d.
I ^u -66	441.1	439.5	2.6	8.26, 1H, d; 7.66, 1H, s; 7.61, 1H, d; 7.37, 1H, d; 7.24, 1H, s; 7.20-7.25, 2H, m; 6.98, 1H, d; 6.60, 1H, d; 5.30, 1H, d; 5.12-5.16, 1H, m; 4.05-4.12, 1H, m; 3.88-3.91, 2H, m; 3.65-3.70, 1H, m; 3.55-3.58, 1H, m; 2.35, 3H, s; 1.20, 3
I ^u -67	407.2	405.6	2.2	(CD ₃ OD) 8.30, 1H, d; 7.85, 1H, s; 7.80, 1H, d; 7.55, 1H, d; 7.40, 1H, d; 7.30-7.38, 3H, m; 7.22-7.28, 1H, m; 6.90, 1H, d; 5.20-5.22, 1H, m; 4.18-4.20, 1H, m; 3.85, d, 2H; 3.62, 2H, d; 2.12, 3H, s; 1.25, 3H, d.

화합물 번호	M+1	M-1	R _t	¹ H NMR
I ^u -68	424.3	422.2	2.1	(CD ₃ OD) 7.97, 2H, d; 7.82, 1H, s; 7.43, 3H, m; 7.33, 2H, m; 7.28, 1H, m; 6.40, 1H, s; 5.20, 1H, t; 3.98, 1H, m; 3.88, 2H, d; 2.04, 3H, s; 1.21, 6H, d.
I ^u -69	440.2	438.2	-	(CD ₃ OD) 7.97, 2H, d; 7.82, 1H, s; 7.43, 3H, m; 7.33, 2H, m; 7.28, 1H, m; 6.41, 1H, s; 5.21, 1H, t; 3.98, 1H, m; 3.88, 2H, d; 3.53, 2H, m; 2.04, 3H, s; 1.22, 3H, d.
I ^u -70	454.3	452.2	2.1	(CD ₃ OD) 7.96, 2H, d; 7.81, 1H, s; 7.43, 3H, m; 7.33, 2H, m; 7.29, 1H, m; 6.42, 1H, s; 5.22, 1H, t; 3.88, 2H, d; 3.73, 1H, m; 3.53, 2H, m; 2.04, 3H, s; 1.72, 1H, m; 1.57, 1H, m; 1.22, 3H, t.
I ^u -71	422.15	420.3	2.13	(CD ₃ OD): 8.0 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.25-7.6 (M, 6H), 5.2 (t, 1H), 3.85 (d, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.0 (m, 2H), 0.7 (m, 2H).
V ^u -4	455.20	3.20	-	8.24, 1H, s; 7.78, 2H, br s; 7.52, 2H, br s; 7.31, 4H, m; 7.18, 1H, m; 5.89, 1H, br s; 5.32, 1H, m; 5.15, 1H, br s; 4.28, 1H, br s; 4.04, 1H, br s; 3.89, 1H, br s; 3.70, 1H, br s; 3
V ^u -5	-	-	-	8.43 (1 H, d), 7.99 (2 H, d), 7.32 (1 H, s), 7.20 (3 H, m), 7.21-7.02 (6 H, m), 6.95 (1 H, d), 6.34 (1 H, d), 4.06 (1 H, s), 2.67 (4 H, m), 2.55 (4 H, m) ppm.

실시예 21

JNK3 억제율 분석

화합물은 분광광도계 결합된 효소 분석에 의해 JNK3 억제율을 분석한다. 당해 분석에서, 활성화된 JNK3(10nM)의 고정된 농도는 10mM $MgCl_2$, 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 200 μ M NADH, 피루베이트 키나제 150 μ g/ml, 락테이트 탈수소효소 50 μ g/ml 및 200 μ M EGF 수용체 펩티드를 함유하는 pH 7.5의 0.1M HEPES 완충액을 함유하는 완충액 속에서 30℃에서 10분 동안 DMSO 속에 용해된 잠재 억제제의 다양한 농도로 배양한다. EGF 수용체 펩티드는 JNK3 촉매화 키나제 반응에서 포스포릴 수용체이다. 반응은 10 μ M ATP의 첨가에 의해 개시되며 분석 플레이트는 30℃에서 유지되는 분광광도계의 분석 플레이트 구획 속으로 도입된다. 340nm에서 흡수도의 감소는 시간의 함수로서 모니터링된다. 억제제 농도의 함수로서의 속도 데이터는 경쟁 억제 역학 모델에 맞춰져서 K_i 를 측정한다.

본 발명의 화합물은 JNK3을 억제하는 것으로 밝혀졌다.

실시예 22

CDK-2 억제율 분석

화합물은 이의 능력에 대해 다음 방식으로 스크리닝하여 표준 결합된 효소 분석[참조: Fox et al., (1998) Protein Sci 7, 2249]을 사용하여 CDK-2를 억제한다.

0.1M HEPES(pH 7.5), 10mM $MgCl_2$, 1mM DTT, 25mM NaCl, 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 300mM NADH, 30mg/ml 피루베이트 키나제, 10mg/ml 락테이트 탈수소효소, 100mM ATP 및 100 μ M 펩티드[참조: MAHHHRSPRKRAKKK; 미국 캘리포니아 써니베일에 소재하는 아메리칸 펩티드(American Peptide)]를 함유하는 분석 원료 완충 용액에 본 발명의 화합물의 DMSO 용액을 30 μ M의 최종 농도로 가한다. 생성된 혼합물은 30℃에서 10분 동안 배양한다.

반응은 CDK-2/사이클린 A 원료 용액을 첨가하여 개시하여 당해 분석에서 25nM의 최종 농도를 수득한다. 반응 속도는 바이오라드 울트라마크(BioRad Ultramark) 플레이트 판독기[미국 헤르쿨레스(Hercules)]를 사용하여 30℃에서 5분의 판독 시간에 걸쳐서 340nm의 흡수도를 모니터링함에 의해 수득한다. K_i 값을 억제 농도의 함수로서 속도 데이터로부터 측정한다.

본 발명의 화합물은 CDK2를 억제하는 것으로 밝혀졌다.

실시예 23

JAK 억제율 분석

JAK의 화합물 억제는 다음의 방식으로 문헌[참조: G. R. Brown, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, vol. 10, pp 575-579]에 기재된 방법으로 분석하였다. Poly(Glu, Ala, Tyr) 6: 3: 1로 4에서 이전에 피복시킨 다음 포스페이트 완충 식염수 0.05% 및 트윈(PBST)으로 세척한 막시소브(Maxisorb) 플레이트 속으로, 2 μ M ATP, 5mM $MgCl_2$, DMSO 중의 화합물 용액을 가한다. 이어서, 플레이트를 PBST로 세척하고, 100 μ l HRP 공액 4G10 항체를 가한 다음, 플레이트를 30℃에서 90분 동안 배양한다. 플레이트를 다시 PBST로 세척하고, 100 μ l TMBP 용액을 가한 다음, 플레이트를 30℃에서 30분 동안 배양한다. 황산(100L, 1M)을 가하여 반응을 종료시키고, 플레이트를 450nm에서 판독하여 분석용 광학 밀도를 수득하여 IC_{50} 값을 측정한다. 본 발명의 화합물은 JAK3을 억제하는 것으로 밝혀졌다.

실시예 24

ERK2 억제율 분석

화합물은 분광광도계 결합된 효소 분석[참조: Fox et al., Protein Sci. 1998, 7, 2249]에 의해 ERK2 억제율을 분석한다. 당해 분석에서, 활성화된 ERK2(10nM)의 고정된 농도는 10mM $MgCl_2$, 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 200 μ M NADH, 피루베이트 키나제 150 μ g/ml, 락테이트 탈수소효소 50 μ g/ml 및 200 μ M 에르크타이드 펩티드를 함유하는 0.1M HEPES 완충액(pH 7.5) 속에서 30℃에서 10분 동안 DMSO(2.5%) 속에서 본 발명의 화합물의 다양한 농도로 배양한다. 반응은 65 μ M ATP의 첨가에 의해 개시한다. K_i 는 억제제 농도의 함수로서 속도 데이터로부터 측정한다.

본 발명의 화합물은 JNK3을 억제하는 것으로 밝혀졌다.

실시예 25

ERK2 억제: 세포 증식 분석

화합물은 세포 증식 분석에 의해 ERK2의 억제율을 분석할 수 있다. 당해 분석에서, 완성된 매질은 10% 태아 소 혈청 및 페니실린/스트렙토마이신 용액을 RPMI 1640 매질[제이알에이취 바이오사이언스(JRH Biosciences)]에 가함으로써

제조된다. k. 결장암 세포(HT-29 세포주)는 시딩 밀도 10,000개의 세포/웰/150 μ l에서 96웰 플레이트의 84웰 각각에 가한다. 세포는 37°C에서 2시간 동안 배양함에 의해 플레이트에 부착시킨다. 시험 화합물 용액은 연속 희석에 의해 완성된 매질 속에서 제조되어 다음 농도 20 μ M, 6.7 μ M, 2.2 μ M, 0.74 μ M, 0.25 μ M 및 0.08 μ M를 수득한다. 시험 화합물 용액(50 μ l)을 각각의 72개의 세포 함유 웰에 가한다. 12개의 잔류 세포 함유 웰에, 단지 완성된 매질(200 μ l)을 가하여 대조군을 형성함으로써 최대 증식도를 측정한다. 잔류하는 12개의 빈 웰에, 완성된 매질을 가하여 비이클 대조군을 형성함으로써 배경 수준을 측정한다. 플레이트는 37°C에서 3일 동안 배양한다. k. 원료 용액 ^3H -티미딘[1mCi/mL, 미국 매사추세츠주 보스턴에 소재하는 뉴 잉글랜드 뉴클레아(New England Nuclear)]은 RPMI 매질 속에서 20 μ Ci/mL에 희석시키고, 이어서 이용액의 20 μ l를 각각의 웰에 가한다. 플레이트는 37°C에서 8시간 동안 s 추가로 배양하고, 수거한 다음, 액체 신틸레이션 계수기를 사용하여 ^3H -티미딘의 흡수도를 분석한다.

실시에 26

ERK1 억제율 분석

화합물은 분광광도계 결합된 효소 분석[참조: Fox et al., (1998) Protein Sci 7, 2249]에 의해 ERK의 억제율을 분석하였다. 당해 분석에서, 활성화된 ERK1(20nM)의 고정된 농도는 10mM MgCl₂, 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 200 μ M NADH, 피루베이트 키나제 150 μ g/mL, 락테이트 탈수소효소 50 μ g/mL 및 200 μ M 에르크타이드 펩티드를 함유하는 pH 7.6의 0.1M HEPES 완충액 속에서 30°C에서 10분 동안 DMSO(2.0%) 속에서 본 발명의 화합물의 다양한 농도로 배양한다. 반응은 140 μ M ATP(20 μ M)의 첨가에 의해 개시한다. K_i는 억제제 농도의 함수로서 속도 데이터로부터 측정한다.

실시에 27

AKT-3 억제율 분석

화합물은 이의 능력을 스크리닝하여 표준 결합된 효소 분석[참조: Fox et al., Protein Sci. 1998, 7, 2249]을 사용하여 ART를 억제한다. 분석은 100mM HEPES(pH 7.5), 10mM MgCl₂, 25mM NaCl, 1mM DTT 및 3% DMSO의 혼합물 속에서 수행하였다. 당해 분석에서 최종 기관 농도는 170 μ M ATP[시그마 케미칼즈(Sigma Chemicals)] 및 200 μ M 펩티드(미국 캘리포니아주 쉐니베일에 소재하는 아메리칸 펩티드)이다. 분석은 30°C 및 45nM AKT에서 수행하였다. 결합된 효소 시스템의 성분의 최종 농도는 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 300M NADH 30 μ g/mL 피루베이트 키나제 및 10 μ g/mL 락테이트 탈수소효소였다.

분석 원료 완충 용액을 위에서 기재한 반응물 전체를 함유하되, AKT, DTT 및 유용한 시험 화합물은 제외한다. 원료 용액 55 μ M는 96웰 플레이트에 넣고, 본 발명의 화합물을 함유하는 1mM DMSO 원료 용액 2 μ l(최종 농도 30 μ M)를 가한다. 플레이트는 30°C에서 약 10분 동안 예비배양하고, 반응을 효소 10 μ l(최종 농도 45 μ M) 및 1mM DTT를 가하여 개시한다. 반응 속도는 30°C에서 15분의 판독 시간에 걸쳐서 몰레큘러 디바이스 스펙트라맥스 플러스 플레이트 판독기(Molecular Devices SpectraMax Plus plate reader)를 사용하여 수득하였다. 시험 화합물의 부재하에 DMSO 및 분석 혼합물을 함유하는 표준 웰에 대한 50% 이상의 억제율을 나타내는 화합물을 적정하여 IC₅₀ 값을 측정하였다.

본 발명의 화합물은 AKT3을 억제하는 것으로 밝혀졌다.

실시에 28

오로라-2 억제율 분석

화합물은 이의 능력에 대해 다음 방식으로 스크리닝하여 표준 결합된 효소 분석[참조: Fox et al., (1998) Protein Sci. 7, 2249]을 사용하여 오로라-2를 억제한다. 0.1M HEPES 7.5, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 25mM NaCl, 2.5mM 포스포에놀피루베이트, 300mM NADH, 30mg/mL 피루베이트 키나제, 10mg/mL 락테이트 탈수소효소, 100mM ATP 및 800 μ M 펩티드(미국 캘리포니아주 쉐니베일에 소재하는 아메리칸 펩티드)를 함유하는 분석 원료 완충 용액에 본 발명의 화합물의 DMSO 용액을 30 μ M의 최종 농도로 가한다. 생성된 혼합물은 30°C에서 10분 동안 배양한다. 반응은 오로라-2 원료 용액 10 μ l를 첨가하여 개시하여 당해 분석에서 70nM의 최종 농도를 수득한다. 반응 속도는 바이오라드 울트라마크 플레이트 판독기(미국 헤르쿨레스)를 사용하여 30°C에서 5분에 걸쳐서 340nm의 흡수도를 모니터링함에 의해 수득한다. K_i 값을 억제 농도의 함수로서 속도 데이터로부터 측정한다.

실시에 29

c-KIT 억제율 분석

화합물은 이의 능력을 스크리닝하여 방사선 필터 결합 분석을 사용하여 c-KIT 활성을 분석한다. 당해 분석은 기관 poly(Glu, Tyr) 4:1 (pE4Y) 속으로 ^{33}P 혼입을 모니터링한다. 반응은 0.1M HEPES(pH 7.5), 10mM MgCl₂, 25mM NaCl, 1mM DTT, 0.01% BSA 및 2.5% DMSO를 함유하는 용액 속에서 수행한다. 당해 분석에서 최종 기관 농도는 700 μ M ATP 및 0.5mg/mL pE4Y(둘 다 미국 미주리주 세인트 루이스에 소재하는 시그마 케미칼즈로부터)이다. 화합물의 최종 농도는 0.01 내지 5 μ M이다. 전형적으로, 12포인트 적정은 시험 화합물의 10mM DMSO 원료로부터 연속 희석시켜 제조함으로써 수행한다. 반응은 실온에서 수행한다.

실시에 30

FLT-3 억제율 분석

방사능 필터-결합 분석(radiometric filter-binding assay)을 사용하여, 화합물들을 FLT-3 활성을 억제하는 이들의 능력에 대해 스크리닝하였다. 이러한 분석에 의해, ^{33}P 의 기체인 폴리(Glu, Tyr) 4:1 (pE4Y)로의 혼입을 모니터링한다. 반응을 HEPES(pH 7.5) 100mM, 10mM MgCl_2 , 25mM NaCl, 1mM DTT, 0.01% BSA 및 2.5% DMSO를 함유하는 용액 속에서 수행하였다. 당해 분석에서, 최종 기재를 90 μM ATP 및 0.5mg/ml pE4Y[둘 다 미국 미주리주 세인트루이스에 소재한 시그마 케미칼스(Sigma Chemicals)에서 제조한다]에서 농축시킨다. 본 발명의 화합물의 최종 농도는 일반적으로 0.01 내지 5 μM 이다. 통상적으로, 시험 화합물의 10mM DMSO 모액으로부터의 순차적 희석액(serial dilution)을 제조함으로써, 12지점 적정을 수행하였다. 반응을 실온에서 수행하였다.

2가지 분석 용액을 제조하였다. 용액 1에는 HEPES(pH 7.5) 100mM, 10mM MgCl_2 , 25mM NaCl, 1mg/ml pE4Y 및 180 μM ATP(각각의 반응을 위해 [γ - ^{33}P] ATP 0.3 μCi 가 함유됨)가 함유되어 있다. 용액 2에는 HEPES(pH 7.5) 100mM, 10mM MgCl_2 , 25mM NaCl, 2mM DTT, 0.02% BSA 및 3nM FLT-3가 함유되어 있다. 용액 1 50 μl 와 본 발명의 화합물 2.5ml를 혼합하여, 당해 분석을 96웰 플레이트에서 수행하였다. 당해 반응을 용액 2로 초기화시켰다. 20분 동안 실온에서 배양한 후에, ATP 0.4mM를 함유하는 20% TCA 50 μl 를 사용하여 당해 반응을 중지시켰다. 당해 반응물의 전체 용적을 필터 플레이트로 옮기고, TOMTEC(미국 코네티컷주 함덴 소재)에서 제조한 하베스터 9600(Harvester 9600)을 사용하여 5% TCA로 세척하였다. ^{33}P 의 pE4Y로의 혼입량을 파커드 탑 카운트 마이크로플레이트 신틸레이션 카운터(Packard Top Count Microplate Scintillation Counter)(미국 코네티컷주 메르덴 소재)로 분석하였다. 데이터를 프리즘 소프트웨어(Prism software)로 필터링하여, IC_{50} 또는 K_i 를 획득하였다.

본 발명의 화합물들이 FLT3를 억제하는 것으로 밝혀졌다.

실시예 31

GSK-3 억제율 분석

표준 결합 효소 시스템(standard coupled enzyme system)[참조: Fox et al., Protein Sci. 1998,7, 2249]을 사용하여, 본 발명의 화합물들을 이들이 GSK-3 β (AA 1-420) 활성을 억제시키는 능력에 대해 스크리닝하였다. 반응을 HEPES(pH 7.5) 100mM, 10mM MgCl_2 , 25mM NaCl, 300 μM NADH, 1mM DTT 및 1.5% DMSO를 함유하는 용액에서 수행하였다. 당해 분석에서의 최종 기재 농도는 20 μM ATP(미국 미주리주 세인트 루이스에 소재하는 시그마 케미칼스에서 제조) 및 300 μM 펩티드[미국 캘리포니아주 서니베일에 소재하는 아메리칸 펩티드에서 제조]이었다. 반응을 20nM GSK-3 β 중에서 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 수행하였다. 결합 효소 시스템의 성분의 최종 농도는 2.5mM 포스포에놀피르베이트, 300 μM NADH, 피르베이트 키나아제 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 및 락테이트 디하이드로게나아제 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다.

ATP 및 본 발명의 시험 화합물을 제외한 위에서 열거한 모든 시약을 함유하는 분석용 모 완충액을 제조하였다. 최종 농도가 0.002 μM 내지 30 μM 이 되도록, 분석용 모 완충액(175 μl)을 본 발명의 시험 화합물 5 μl 이 함유된 30 $^{\circ}\text{C}$ 96웰 플레이트 속에서 10분 동안 배양하였다. 통상적으로, 도우터 플레이트(daughter plates)에서 본 발명의 시험 화합물의 DMSO가 함유된 순차적 희석액(10mM 화합물 모액으로부터)을 제조함으로써, 12지점 적정을 수행하였다. ATP 20 μl (최종 농도 20 μM)를 가하여, 당해 반응물을 초기화시켰다. 분자 디바이스 스펙트라맥스 플레이트 리더(Molecular Devices Spectramax plate reader)(미국 캘리포니아주 서니베일 소재)를 사용하여 10분에 걸쳐 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 반응 속도를 획득하였다. 당해 속도 데이터로부터, K_i 값을 억제제 농도의 함수로서 획득하였다.

본 발명의 화합물들이 GSK3를 억제하는 것으로 밝혀졌다.

실시예 32

MK2 억제율 분석

표준 결합 효소 시스템[참조: Fox et al., Protein Sci. 1998,7, 2249]을 사용하여, 화합물들을 이들이 MK2 활성을 억제하는 능력에 대해 스크리닝하였다. 반응을 HEPES(pH 7.5) 100mM, 10mM MgCl_2 , 25mM NaCl, 300 μM NADH, 1mM DTT 및 1.5% DMSO를 함유하는 용액에서 수행하였다. 당해 분석에서의 최종 기재 농도는 30 μM ATP(미국 미주리주 세인트 루이스에 소재하는 시그마 케미칼스에서 제조) 및 300 μM 펩티드(미국 캘리포니아주 서니베일에 소재하는 아메리칸 펩티드에서 제조)이었다. 반응을 30nM MK2 속에서 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 수행하였다. 결합 효소 시스템의 성분의 최종 농도는 2.5mM 포스포에놀피르베이트, 300 μM NADH, 피르베이트 키나아제 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 및 락테이트 디하이드로게나아제 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다.

ATP 및 본 발명의 시험 화합물을 제외한 위에서 열거한 모든 시약을 함유하는 분석용 모 완충액을 제조하였다. 최종 농도가 0.014 내지 30 μM 가 되도록, 분석용 모 완충액(175 μl)을 본 발명의 시험 화합물 5 μl 가 함유된 96웰 플레이트에서 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10분 동안 배양하였다. 통상적으로, 본 발명의 시험 화합물의 DMSO가 함유된 순차적 희석액(화합물 모액 10mM으로부터)을 도우터 플레이트에서 제조함으로써 12지점 적정을 수행하였다. ATP(최종 농도 30 μM) 20 μl 를 가함으로써, 반응물을 초기화시켰다. 분자 디바이스 스펙트라맥스 플레이트 리더(미국 캘리포니아주 서니베일 소재)를 사용하여 반응 속도를 10분에 걸쳐 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 획득하였다. 속도 데이터로부터 K_i 값을 억제제 농도의 함수로서 획득하였다.

실시예 33

PDK-1 억제율 분석

방사선 인산염(radioactive-phosphate) 혼입 분석[참조: Pitt and Lee, J.Bio7nol. Screen. 1996, 1, 47]을 사용하여, 화합물들을 이들이 PDK-1을 억제시키는 능력에 대해 스크리닝하였다. HEPES(pH 7.5) 100mM, 10mM MgCl₂, 25mM NaCl 및 2mM DTT의 혼합물 속에서 분석을 수행하였다. 당해 분석에서의 최종 기재 농도는 40 μM ATP(시그마 케미칼스에서 제조) 및 65μM 펩티드[미국 뉴욕주 레이크 플라스이드 업스테이트에 소재하는 PDK티드(PDKtide)에서 제조]이었다. [γ -³²P] ATP[영국 아마샴에 소재하는 아마샴 파마시아 바이오텍(Amersham Pharmacia Biotech)에서 제조] 약 27.5nCi/μl의 존재하에, 당해 분석을 25nM PDK-1 속에서 30℃에서 수행하였다. ATP 및 본 발명의 시험 화합물을 제외한 위에서 열거한 모든 시약을 함유하는 분석용 모 완충액을 제조하였다. 모액 용액 15μl를 96웰 플레이트에 넣고, 본 발명의 시험 화합물이 함유된 0.5mM DMSO 모액 1μl를 가하였다(최종 화합물 농도 25μM, 최종 DMSO 농도 5%). 플레이트를 약 10분 동안 30℃에서 예비배양시키고, ATP(최종 농도 40μM) 4μl를 가하여 반응물을 초기화시켰다.

10분 후에, 100mM 인산과 0.01% 트윈-20 100μl를 가하여 반응을 중지시켰다. 반응 혼합물(100μl)을 가하기 전에, 인산 셀룰로오스(phosphocellulose) 96웰 플레이트(Millipore, Cat No. MAPHNOB50)를 100mM 인산, 0.01% 트윈-20 100μl로 예비처리하였다. 세척 단계(100mM 인산, 0.01% 트윈-20 4 × 200μl) 전에, 이들을 적어도 5분 동안 침지시켜 두었다. 건조시킨 후에, 신틸레이션 카운팅(scintillation counting)[1450 마이크로베타 리퀴드 신틸레이션 카운터((1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter)/왈락(Wallac)에서 제조] 전에, 20μl 옵티페이스 '슈퍼믹스' 리퀴드 신틸레이션 콕테일(Optiphase 'SuperMix' liquid scintillation cocktail)[퍼킨 엘머(Perkin Elmer)에서 제조]을 당해 웰에 가하였다. 시험 화합물이 함유되지 않은 분석 혼합물 및 DMSO가 함유된 표준 웰에 대한 억제율이 50% 이상인 화합물을 적정하여 IC₅₀ 값을 측정하였다.

실시예 34

PIM-1 억제율 분석

표준 결합 효소 분석[참조: Fox et al., Protein Sci. 1998,7, 2249]을 사용하여, 화합물들을 이들이 PIM-1를 억제시키는 능력에 대해 스크리닝하였다. 당해 반응을 HEPES(pH 7.5) 100mM, 10mM MgCl₂, 25mM NaCl, 1mM DTT, BSA 20μg/ml 및 1.5% DMSO의 혼합물 속에서 수행하였다. 당해 분석에서의 최종 기재 농도는 120μM ATP(시그마 케미칼스에서 제조) and 20011M 펩티드(미국 캘리포니아주 서니베일에 소재하는 아메리칸 펩티드에서 제조). 분석을 30℃에서 수행하였으며, 50nM PIM-1. 결합 효소 시스템의 성분의 최종 농도는 2.5mM 포스포에놀피르베이트, 350μM NADH, 피르베이트 키나아제 30μg/ml 및 락테이트 디하이드로게나아제 10μg/ml이었다.

PIM-1, DTT, BSA 및 본 발명의 시험 화합물을 제외한 위에서 열거한 모든 시약을 함유하는 분석용 모 완충액을 제조하였다. 시험 반응물 56μl을 384웰 플레이트에 넣고, 시험 화합물(최종 화합물 농도 30μM)이 함유된 2mM DMSO 모액 1μl를 가하였다. 플레이트를 10분 동안 30℃에서 예비배양시키고, DTT 및 BSA(최종 농도: 50nM PIM-1, 1mM DTT 및 BSA 20μg/ml) 중의 효소 10μl를 가하여, 반응물을 초기화시켰다. 바이오레드 울트라마크 플레이트 리더(BioRad Ultramark plate reader)(미국 캘리포니아주 헤라클레스에 소재)를 사용하여 리딩 시간 5분에 걸쳐 30℃에서 반응 속도를 측정하였다. DMSO를 함유하지만 화합물은 함유하지 않는 표준 웰에 대한 억제율이 50%를 초과하는 시험 화합물을 적정하고, 유사한 프로토콜을 사용하여 IC₅₀을 측정하였다.

실시예 35

PKA 억제율 분석

표준 결합 효소 분석참조:[Fox et al., Protein Sci, 1998,7, 2249]을 사용하여, 화합물들을 이들이 PKA를 억제시키는 능력에 대해 스크리닝하였다. HEPES(pH 7.5) 100mM, 10mM MgCl₂, 25mM NaCl, 1mM DTT 및 3% DMSO의 혼합물 속에서 당해 분석을 수행하였다. 당해 분석에서의 최종 기재 농도는 ATP(시그마 케미칼스에서 제조) 50μM 및 펩티드[미국 캘리포니아주 서니베일에 소재하는 아메리칸 펩티드에서 제조한 켐타이드(Kemptide)] 80μM이었다. 분석을 18nM PKA 속에서 30℃에서 수행하였다. 결합 효소 시스템의 성분의 최종 농도는 포스포에놀피르베이트 2.5mM, NADH 300 μM, 피르베이트 키나아제 30μg/ml 및 락테이트 디하이드로게나아제 10μg/ml이었다.

ATP 및 본 발명의 시험 화합물을 제외한 위에서 열거한 모든 시약을 함유하는 분석용 모 완충액을 제조하였다. 모액 용액 55μl을 96웰 플레이트에 넣고, 본 발명의 시험 화합물의 순차적 희석액(통상적으로 최종 농도 5μM에서 시작함)을 함유하는 DMSO 모액 2μl를 가하였다. 당해 플레이트를 10분 동안 30℃에서 예비배양시키고, ATP(최종 농도 50μM) 5μl를 가하여 반응물을 초기화시켰다. 초기 반응 속도를 분자 디바이스 스펙트라맥스 플러스 플레이트 리더(Molecular Devices SpectraMax Plus plate reader)를 사용하여 15분에 걸쳐 측정하였다. IC₅₀ 및 K_i 데이터를, 프리즘 소프트웨어 패키지[그래프패드 프리즘 버전 3.0a(GraphPad Prism)/메킨토시용 소프트웨어/미국 캘리포니아주 샌디에고에 소재하는 그래프패드 소프트웨어(GraphPad Software)에서 제조]를 사용한 비선형 회귀 분석으로부터 계산하였다.

본 발명의 화합물들이 PKA를 억제하는 것으로 나타났다.

실시예 36

p70S6K 억제율 분석

업스테이트 바이오테크놀로지(Upstate Biotechnology)에서 제조한 방사선 인산염 혼입 분석[참조: Pitt and Lee, J. Biol. Screen. 1996, 1, 47]을 사용하여, 화합물들을 이들이 p70S6K를 억제시키는 능력에 대해 스크리닝하였다. 당해 분석을 MOPS(pH 7.0) 8mM, 아세트산 마그네슘 10mM 및 EDTA 0.2mM의 혼합물에서 수행하였다. 당해 분석에서의 최종 기재 농도는 ATP(시그마 케미칼스에서 제조) 15 μ M 및 펩티드[영국 던디에 소재하는 업스테이트 리미티드(Upstate Ltd.)에서 제조] 100 μ M이었다. p70S6K(5 내지 10mU / 영국 던디에 소재하는 업스테이트 리미티드에서 제조) 및 [γ -³³P] ATP(특정한 활성: 대략 500cpm/pmol / 영국 아마샴에 소재하는 아마샴 파마시아 바이오텍에서 제조)의 존재하에, 분석을 30℃에서 수행하였다. ATP 및 본 발명의 시험 화합물을 제외한 위에서 열거한 모든 시약을 함유하는 분석용 모 완충액을 제조하였다. 모액 용액 15 μ l를 96웰 플레이트에 넣고, 본 발명의 시험 화합물이 함유된 40 μ M 또는 8 μ M DMSO 모액 1 μ l를 2배로 가하였다(최종 화합물 농도: 각각 2 μ M 또는 0.4 μ M / 최종 DMSO 농도: 5%). 플레이트를 약 10분 동안 30℃에서 예비배양시키고, ATP(최종 농도: 15 μ M) 4 μ l를 가하여 반응물을 초기화시켰다.

10분 후에 53% 인산 용액을 가하여, 당해 반응을 중지시켰다. 반응 혼합물(20 μ l)를 가하기 전에, 인산셀룰로오스 96웰 플레이트(Millipore, Cat No. MAPHNOB50)를 100mM 인산 및 0.01% 트윈-20 100 μ l로 예비처리하였다. 세척 단계(100mM 인산, 0.01% 트윈-20 4 × 200 μ l) 이전에, 이들을 적어도 5분 동안 침지시켜 두었다. 건조시킨 후에, 신틸레이션 카운팅(1450 마이크로베타 리퀴드 신틸레이션 카운터/왈락 제조) 이전에, 옵티페이스 '수퍼믹스' 리퀴드 신틸레이션 각테일(퍼킨 엘머에서 제조) 20 μ l를 당해 웰에 가하였다.

본 발명의 화합물들이 p70s6k를 억제하는 것으로 밝혀졌다.

실시예 37

ROCK 억제율 분석

본 발명의 화합물은 표준 커플링된 효소 검정을 사용하여 이들의 ROCK 억제능을 검정하기 위해 선별하였다[참조: Fox et al. Protein Sci. 1998, 7, 2249]. 반응은 100mM HEPES(pH 7.5), 10mM MgCl₂, 25mM NaCl, 1mM DTT 및 1.5% DMSO에서 수행하였다. 당해 검정에서 최종 기질 농도는 13 μ M ATP(시그마 케미칼스에서 제조) 및 200 μ M 펩티드(제조원: American Peptide, Sunnyvale, CA)이었다. 검정은 30℃ 및 200nM ROCK에서 수행하였다. 커플링된 효소 시스템의 성분들의 최종 농도는 포스포에놀피루베이트 2.5mM, NADH 400 μ M, 피루베이트 키나제 30 μ g/ml 및 락테이트 데하이드로게나제 10 μ g/ml이었다.

ROCK, DTT 및 본 발명에 따르는 시험 화합물을 제외하고는 상기한 바와 같은 모든 시약을 함유하는 검정용 스톱 버퍼 용액을 제조하였다. 시험 시약 56 μ l을 384개의 웰 플레이트에 놓은 다음, 본 발명의 시험 화합물(최종 화합물 농도 30 μ M)을 함유하는 2mM DMSO 스톱 1 μ l를 첨가하였다. 당해 플레이트를 약 10분 동안 30℃에서 예비향온처리하고, 효소 10 μ l(최종 농도 100nM)를 첨가하여 반응을 개시하였다. 바이오라드 울트라마크 플레이트 판독기(제조원: 캐나다의 Hercules)를 30℃에서 5분의 판독 시간에 걸쳐서 사용하여 반응속도를 구했다. DMSO를 함유하지만 기타 어떠한 화합물도 함유하지 않는 표준 웰에 대해 50% 억제율이 큰 본 발명의 화합물을 적정하고, 유사한 프로토콜을 사용하여 IC₅₀을 측정하였다.

본 발명의 화합물은 ROCK 억제제인 것으로 밝혀졌다.

실시예 38

Src 억제율 분석

본 발명의 화합물은 방사선 활성을 기초로 하는 검정 또는 분광학적 검정을 사용하여 인간 Src 키나제의 억제제로서 평가되었다.

Src 억제율 분석 A: 방사선 활성을 기초로 하는 검정

본 발명의 화합물은, 바콜로 바이러스 세포로부터 발현되고 정제된 전체 길이 재조합 인간 Src 키나제(참조: Upstate Biotechnology, Cat. No. 14-117)의 억제제로서 검정되었다. Src 키나제 활성은 ATP로부터 조성물의 랜덤 폴리 Glu-Tyr 중합체 기질[Glu:Tyr = 4:1(Sigma, Cat. No. P-0275)]의 티로신으로의 ³³P 혼입을 수행함으로써 모니터링되었다. 검정 성분의 최종 농도는 HEPES(pH 7.6) 0.05M, MgCl₂ 10mM, DTT 2mM, BSA 0.25mg/ml, ATP(반응당 1 내지 2 μ Ci ³³P-ATP) 10 μ M, 폴리 Glu-Tyr 5mg/ml, 및 재조합 인간 Src 키나제 1 내지 2단위이다. 전형적인 검정에서, ATP를 제외한 모든 반응 성분들을 미리 혼합하고, 검정 플레이트 웰 속에 배분하였다. 본 발명의 화합물을 DMSO에 용해시킨 다음 웰에 가하면, 최종 DMSO 농도가 2.5%이었다. 당해 검정 플레이트를 30℃에서 10분 동안 향온처리한 다음, 반응을 ³³P-ATP로 개시시켰다. 20분 동안 반응시킨 후, Na₃PO₄ 20mM을 함유하는 10% 트리클로로아세트산(TCA) 150 μ l를 사용하여 반응을 중지시켰다. 이어서, 반응이 중지된 샘플을 필터 플레이트 진공 매니폴드 위에 설치된 96-웰 필터 플레이트(Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, Cat No.7700-3310)로 전달하였다. 필터 플레이트를 Na₃PO₄ 20mM을 함유하는 10% TCA로 4회 세척한 다음, 메탄올로 4회 세척하였다. 이어서, 신틸레이션 유체 200 μ l를 각각의 웰에 가했다. 플레이트를 밀봉하고, 필터와 연관된 방사선 활성량을 탐카운트 신틸레이션 계수기에서 정량화하였다. 혼입된 방사선 활성을 본 발명의 화합물의 농도 함수로서 플롯팅하였다. 데이터를 경쟁적 억제 키네틱 모델에 맞춰서 본 발명의 화합물에 대한 K_i값을 획득하였다.

Src 억제율 분석 B: 분광학적 검정

ATP로부터 폴리 Glu-Tyr 기질의 인간 재조합 Src 키나제 촉매화 포스포릴화에 의해 생성된 ADP는 커플링된 효소 검정 [참조: Fox et al., Protein Sci. 1998,7, 2249]을 사용하여 정량화하였다. 당해 검정에서, 키나제 반응에서 생성된 ADP 분자 1개마다 NADH 분자 1개를 NAD로 산화시켰다. NADH의 소멸은 편리하게는 340nm에서 수행하였다.

검정 성분들의 최종 농도는 HEPES(pH 7.6) 0.025M, $MgCl_2$ 10mM, DTT 2mM, 폴리 Glu-Tyr 0.25mg/ml 및 재조합 인간 Src 키나제 25nM이었다. 커플링된 효소 시스템의 성분들의 최종 농도는 포스포에놀피루베이트 2.5mM, NADH 200 μ M, 피루베이트 키나제 30 μ g/ml 및 락테이트 데하이드로게나제 10 μ g/ml이었다. 전형적인 검정에서, ATP를 제외한 모든 반응 성분들을 미리 혼합하고, 검정 플레이트 웰 속에 배분하였다. 본 발명의 화합물을 DMSO에 용해시킨 다음 웰에 가하면, 최종 DMSO 농도가 2.5%이었다. 당해 검정 플레이트를 30℃에서 10분 동안 항온처리한 다음, 반응을 ATP 100 μ M로 개시시켰다. 시간 경과에 따르는 340nm에서의 흡광도 변화를 분자상 장치 플레이트 판독기에서 모니터링하였다. 데이터를 경쟁적 억제 키네틱 모델에 맞춰서 본 발명의 화합물에 대한 K_i 값을 획득하였다.

본 발명의 화합물은 SRC의 억제제로 밝혀졌다.

실시예 39

SYK 억제율 분석:

본 발명의 화합물은 표준 커플링된 효소 검정을 사용하여 이들의 SYK 억제능을 검정하기 위해 선별하였다.[참조: Fox et al. Protein Sci. 1998,7, 2249]. 반응은 100mM HEPES(pH 7.5), 10mM $MgCl_2$, 25mM NaCl, 1mM DTT 및 1.5% DMSO에서 수행하였다. 당해 검정에서 최종 기질 농도는 200 μ M ATP(시그마 케미칼스에서 제조 Co.) 및 4 μ M 폴리 Gly-Tyr 펩티드(시그마 케미칼스에서 제조 Co.)이었다. 검정은 30℃ 및 200nM SYK에서 수행하였다. 커플링된 효소 시스템의 성분들의 최종 농도는 포스포에놀피루베이트 2.5mM, NADH 300 μ M, 피루베이트 키나제 30 μ g/ml 및 락테이트 데하이드로게나제 10 μ g/ml이었다.

SYK, DTT 및 본 발명에 따르는 시험 화합물을 제외하고는 상기한 바와 같은 모든 시약을 함유하는 검정용 스톱 버퍼 용액을 제조하였다. 시험 시약 56 μ l을 96개의 웰 플레이트에 놓은 다음, 본 발명의 시험 화합물(최종 화합물 농도 30 μ M)을 함유하는 2mM DMSO 스톱 1 μ l를 첨가하였다. 당해 플레이트를 약 10분 동안 30℃에서 예비항온처리하고, 효소 10 μ l(최종 농도 25nM)를 첨가하여 반응을 개시하였다. 바이오라드 울트라마크 플레이트 판독기(제조원: 캐나다의 Hercules)를 30℃에서 5분의 판독 시간에 걸쳐서 사용하여 반응속도를 구하고, 본 발명의 화합물에 대한 K_i 값은 표준 방법에 따라 측정하였다.

본 발명의 화합물은 SYK 억제제인 것으로 밝혀졌다.

실시예 40

ZAP-70 억제율 분석

표준 커플링된 효소 검정을 사용하여 ZAP-70 억제능을 검정하기 위해 화합물들을 선별하였다.[참조: Fox et al. Protein Sci. 1998,7, 2249]. 검정은 100mM HEPES(pH 7.5), 10mM $MgCl_2$, 25mM NaCl, 2mM DTT 및 3% DMSO의 혼합물에서 수행하였다. 당해 검정에서 최종 기질 농도는 100 μ M ATP(시그마 케미칼스에서 제조) 및 20 μ M 펩티드(폴리-4EY, 시그마 케미칼스에서 제조)이었다. 검정은 30℃ 및 60nM ZAP-70에서 수행하였다. 커플링된 효소 시스템의 성분들의 최종 농도는 포스포에놀피루베이트 2.5mM, NADH 300 μ M, 피루베이트 키나제 30 μ g/ml 및 락테이트 데하이드로게나제 10 μ g/ml이었다.

ZAP-70 및 본 발명에 따르는 시험 화합물을 제외하고는 상기한 바와 같은 모든 시약을 함유하는 검정용 스톱 버퍼 용액을 제조하였다. 스톱 용액 55 μ l을 96개의 웰 플레이트에 놓은 다음, 본 발명의 시험 화합물의 일련의 희석물(전형적으로 최종 농도 15 μ M로부터 출발)을 함유하는 DMSO 스톱 2 μ l를 첨가하였다. 당해 플레이트를 약 10분 동안 30℃에서 예비항온처리하고, 효소 10 μ l(최종 농도 60nM)를 첨가하여 반응을 개시하였다. 초기 반응 속도는 15분에 걸쳐서 분자상 장치 스펙트라맥스 플러스 플레이트 판독기를 사용하여 측정한다. K_i 데이터는 프리즘 소프트웨어 패키지[그래프패드 프리즘 버전 3.0a(GraphPad Prism)/메킨토시용 소프트웨어/미국 캘리포니아주 샌디에고에 소재하는 그래프패드 소프트웨어(GraphPad Software)에서 제조]를 사용하여 비선형 회귀분석으로부터 측정하였다.

본 발명의 화합물은 ZAP70 억제제인 것으로 밝혀졌다.

실시예 41

본 발명의 화합물은 방사선 활성을 기초로 하는 검정 또는 분광학적 검정을 사용하여 인간 Lck 키나제의 억제제로서 평가되었다.

Lck 억제율 분석 A: 방사선 활성을 기초로 하는 검정

본 발명의 화합물은, 바쿨로 바이러스 세포로부터 발현되고 정제된 전체 길이 보빈 티무스 Lck 키나제[Upstate Biotechnology, Cat. No. 14-106]의 억제제로서 검정되었다. Lck 키나제 활성은 ATP로부터 조성물의 랜덤 폴리 Glu-Tyr 중합체 기질[Glu:Tyr = 4:1(Sigma, cat. No. P-0275)]의 티로신으로의 ^{33}P 혼입을 수행함으로써 모니터링되었다. 검

정 성분의 최종 농도는 HEPES(pH 7.6) 0.025M, $MgCl_2$ 10mM, DTT 2mM, BSA 0.25mg/ml, ATP(반응당 1 내지 2 μ Ci ^{33}P -ATP) 10 μ M, 폴리 Glu-Tyr 5mg/ml, 및 재조합 인간 Src 키나제 1 내지 2단위이다. 전형적인 검정에서, ATP를 제외한 모든 반응 성분들을 미리 혼합하고, 검정 플레이트 웰 속에 배분하였다. DMSO에 용해시킨 억제제를 웰에 가하면, 최종 DMSO 농도가 2.5%이었다. 당해 검정 플레이트를 30°C에서 10분 동안 항온처리한 다음, 반응을 ^{33}P -ATP로 개시시켰다. 20분 동안 반응시킨 후, Na_3PO_4 20mM을 함유하는 10% 트리클로로아세트산(TCA) 150 μ l를 사용하여 반응을 중지시켰다. 이어서, 반응이 중지된 샘플을 필터 플레이트 진공 매니폴드 위에 설치된 96-웰 필터 플레이트(Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, Cat No.7700-3310)로 전달하였다. 필터 플레이트를 Na_3PO_4 20mM을 함유하는 10% TCA로 4회 세척한 다음, 메탄올로 4회 세척하였다. 이어서, 신틸레이션 유체 200 μ l를 각각의 웰에 가했다. 플레이트를 밀봉하고, 필터와 연관된 방사선 활성량을 탐카운트 신틸레이션 계수기에서 정량화하였다. 혼입된 방사선 활성을 본 발명의 화합물의 농도 함수로서 플롯팅하였다. 데이터를 경쟁적 억제 키네틱 모델에 맞춰서 본 발명의 화합물에 대한 K_i 값을 획득하였다.

Lck 억제율 분석 B: 분광분석에 의한 분석

결합 효소 분석[참조: Fox et al(1998) Protein Sci 7,2249]을 사용하여, 폴리 Glu-Tyr 기질의 인간 재조합형 Lck 키나아제-촉매된 인산화에 의해 ATP로부터 제조된 ADP를 정량화하였다. 이러한 분석에서 NADH의 분자 1개는, 키나아제 반응으로 제조된 ADP의 모든 분자에 대해, NAD로 산화되었다. NADH의 소멸은 340nm에서 간편하게 관찰할 수 있다.

당해 분석 성분들의 최종 농도는, 0.025M HEPES(pH 7.6), 10mM $MgCl_2$, 2mM DTT, 폴리 Glu-Tyr 5mg/ml 및 재조합형 인간 Lck 키나아제 50nM이었다. 결합 효소 시스템의 성분의 최종 농도는 2.5mM 포스포에놀피르베이트, 200 μ M NADH, 피르베이트 키나아제 30 μ g/ml 및 락테이트 디하이드로게나아제 10 μ g/ml이었다.

통상의 분석에서, ATP를 제외한 모든 반응 성분들을 예비혼합시키고, 분석 플레이트 웰 속에 조금씩 가하였다. DMSO에 용해된 억제제를 웰에 가하여, 최종 DMSO 농도 2.5%를 제공하였다. 150 μ M ATP가 함유된 반응물을 초기화시키기 전에, 분석 플레이트를 30°C에서 10분 동안 배양시켰다. 흡광도가 시간에 따라 340nm 이동하였으며, 반응 속도를 분자 디바이스 플레이트 리더에서 모니터링하였다. 억제제 농도의 함수로서의 속도 데이터를 경쟁적 억제 속도 모델(competitive inhibition kinetics model)에 대해 필터링하여, 당해 화합물에 대한 K_i 값을 획득하였다.

본 발명의 화합물들이 Lck를 억제시키는 것으로 밝혀졌다.

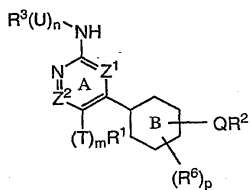
본 발명의 다수의 양태를 기술하였지만, 본 발명의 기본 구성은 본 발명의 화합물 및 방법을 활용하여 다른 양태로 변형될 수 있음이 자명하다. 따라서, 본 발명의 범주는 실시예에 의해 제시된 특정 양태에 의해 정의되지 않고 청구의 범위에 의해 정의되어야 하는 것으로 사료된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

환 B는 0 내지 3개의 질소를 갖는 6원 아릴 환이고,

Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고,

T 및 Q는 각각 독립적으로 포화 C_{1-6} 알킬리덴쇄 및 불포화 C_{1-6} 알킬리덴쇄로부터 선택되고, 여기서쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 독립적으로 $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRNR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NRCO_2-$, $-O-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRNR-$, $-NRC(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR-$, $-SO_2NR-$ 및 $-NRSO_2-$ [여기서, 각각의 R은 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되거나, 동일한 질소상의 2개의 R은, 질소 원자와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 8원 헤테로사이클릭 환 또는 헤테로아릴 환을 형성한다]에 의해 대체되고,

U는 -NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -O-, -C(O)NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -NRSO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂NR- 및 -SO₂-로부터 선택되고,

m 및 n은 각각 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고,

p는 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되고,

R¹은 R 및 Ar[여기서, 각각의 Ar은 6 내지 10원 아릴 환; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 10원 헤테로아릴 환; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 10원 헤테로사이클릭 환으로부터 선택된 임의로 치환된 환이다]로부터 선택되고,

R²는 -(CH₂)_yCH(R⁵)₂ 및 -(CH₂)_yCH(R⁴)CH(R⁵)₂{여기서, R⁴는 R, (CH₂)_wOR, (CH₂)_wN(R)₂ 및 (CH₂)_wSR[여기서, w는 0 내지 4이다]로부터 선택되고, 각각의 R⁵는 독립적으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족, Ar, OR, CO₂R, (CH₂)_yN(R)₂, N(Ar)(R), SR, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, C(O)N(R)₂, SO₂R, NRSO₂R, C(O)R, CN 및 SO₂N(R)₂로부터 선택되고, y는 0 내지 6이다]으로부터 선택되고,

R³은 R, Ar, -(CH₂)_yCH(R⁵)₂ 및 CN으로부터 선택되고,

각각의 R⁶은 독립적으로 R, F, Cl, N(R)₂, OR, SR, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, C(O)N(R)₂, SO₂R, NRSO₂R, C(O)R, CN 및 SO₂N(R)₂으로부터 선택된다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

m이 0 또는 1이고,

T가 -NR- 및 -O-로부터 선택되며,

R¹이 할로젠이거나; 수소, C₁₋₆ 지방족 및, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자를 1 내지 3개 갖는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인, 화학식 I의 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서,

n이 0 또는 1이고,

R³이 수소 또는 3 내지 7원 카보사이클릭이거나, C₁₋₄ 지방족; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자를 1 내지 3개 갖는 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자를 1 내지 3개 갖는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이며,

U가 -CH₂-, -O-, -NR-, -NHC(O)- 또는 -NHCO₂- 인, 화학식 I의 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서,

Q가 C(O), OC(O), C(O)NH, OC(O)NH, SO₂, SO₂NH, NHC(O), NHC(O)O 및 NHSO₂로부터 선택되고,

R²가 (CH₂)_yCH(R⁵)₂[여기서, R⁵는 독립적으로 C₁₋₄ 지방족; C₅₋₆ 사이클로알킬; 페닐, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자를 1 내지 2개 갖는 5 내지 9원 헤테로아릴 환; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자를 1 내지 2개 갖는 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다]인, 화학식 I의 화합물.

청구항 5.

제3항에 있어서,

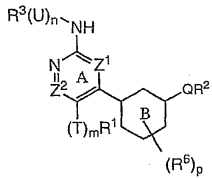
Q가 C(O), OC(O), C(O)NH, OC(O)NH, SO₂, SO₂NH, NHC(O), NHC(O)O 및 NHSO₂으로부터 선택되고,

R²가 -(CH₂)_yCH(R⁴)CH(R⁵)₂[여기서, R⁴는 R 또는 OR이고, R⁵는 각각 독립적으로 C₁₋₄ 지방족; C₅₋₆ 사이클로알킬; 페닐; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자를 1 내지 2개 갖는 5 내지 9원 헤테로아릴 환; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자를 1 내지 2개 갖는 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다]인, 화학식 I의 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서, 화학식 I'의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화학식 I'의 화합물.

화학식 I'



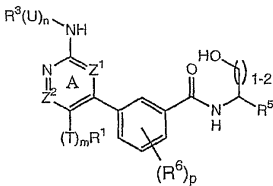
청구항 7.

제6항에 있어서, 환 B가 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택되는, 화학식 I'의 화합물.

청구항 8.

제6항에 있어서, 화학식 II의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화학식 I'의 화합물.

화학식 II



위의 화학식 II에서,

Z¹ 및 Z²는 각각 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택되고,

T는 포화 또는 불포화 C₁₋₆알킬리덴 채이며, 여기서 채의 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -C(O)-, -C(O)C(O)-, -C(O)NR-, -C(O)NRNR-, -CO₂-, -OC(O)-, -NRCO₂-, -O-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRNR-, -NRC(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR-, -SO₂NR- 및 -NRSO₂-로 대체되고,

U는 -NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -O-, -C(O)NR-, -C(O), -CO₂-, -OC(O)-, -NRSO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂NR- 및 -SO₂-로부터 선택되며,

m 및 n은 각각 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고,

p는 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되며,

R^1 은 R 및 Ar[여기서, 각각의 R은 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되거나 동일한 질소상의 2개의 R은, 질소와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 8원의 헤테로사이클릴 환 또는 헤테로아릴 환을 형성하며; 각각의 Ar은 6 내지 10원의 아릴 환, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴 환, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 환이다]로부터 선택되고,

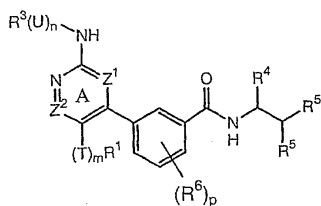
R^3 은 R, Ar, $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$ [여기서, 각각의 R^5 는 독립적으로 치환되지 않거나 치환된 C_{1-6} 지방족, Ar, OR, CO_2R , $(CH_2)_yN(R)_2$, $N(R)_2$, SR, $NRC(O)R$, $NRC(O)N(R)_2$, $C(O)N(R)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$, $C(O)R$, CN 및 $SO_2N(R)_2$ 로부터 선택되고, y는 0 내지 6이다] 및 CN으로부터 선택되고,

각각의 R^6 은 독립적으로 R, F, Cl, $N(R)_2$, OR, SR, $NRC(O)R$, $NRC(O)N(R)_2$, $C(O)N(R)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$, $C(O)R$, CN 및 $SO_2N(R)_2$ 로부터 선택된다.

청구항 9.

제6항에 있어서, 화학식 III의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화학식 I의 화합물.

화학식 III



위의 화학식 III에서,

Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고,

T 및 Q는 각각 독립적으로 포화 또는 불포화 C_{1-6} 알킬리덴쇄[여기서, 쇠의 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRNR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NRCO_2-$, $-O-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRNR-$, $-NRC(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR-$, $-SO_2NR-$ 및 $-NRSO_2-$ 에 의해 대체된다]로부터 선택되고,

U는 $-NR-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-O-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NRSO_2-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2NR-$ 및 $-SO_2-$ 로부터 선택되고,

m 및 n은 각각 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고,

p는 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되고,

R^1 은 R 및 Ar[여기서, R은 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되거나, 동일한 질소상의 2개의 R은, 질소와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고; Ar은 각각 6원 내지 10원 아릴 환, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5원 내지 10원 헤테로아릴 환, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 환이다]로부터 선택되고,

R^4 는 R, $(CH_2)_wOR$, $(CH_2)_wN(R)_2$ 및 $(CH_2)_wSR$ (여기서, w는 0 내지 4이다)로부터 선택되고,

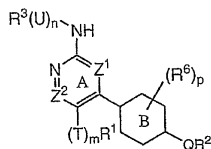
R^3 은 R, Ar, $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$ [여기서, R^5 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, Ar, OR, CO_2R , $(CH_2)_yN(R)_2$, $N(R)_2$, SR, $NRC(O)R$, $NRC(O)N(R)_2$, $C(O)N(R)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$, $C(O)R$, CN 및 $SO_2N(R)_2$ 로부터 선택되고, y는 0 내지 6이다] 및 CN으로부터 선택되고,

R^6 은 각각 독립적으로 R, F, Cl, $N(R)_2$, OR, SR, $NRC(O)R$, $NRC(O)N(R)_2$, $C(O)N(R)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$, $C(O)R$, CN 및 $SO_2N(R)_2$ 로부터 선택된다.

청구항 10.

제1항에 있어서, 화학식 I"의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화학식 I의 화합물.

화학식 I"



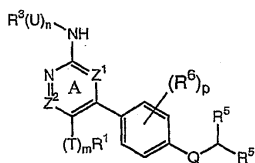
청구항 11.

제10항에 있어서, 환 B가 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물.

청구항 12.

제10항에 있어서, 화학식 IV의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화학식 I의 화합물.

화학식 IV



위의 화학식 IV에서,

Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고,

Q는 $NRC(O)$, $C(O)NR$, $NRSO_2$ 및 SO_2NR 로부터 선택되고,

T는 포화 또는 불포화 C_{1-6} 알킬리덴쇄 [여기서,쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRNR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NRCO_2-$, $-O-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRNR-$, $-NRC(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR-$, $-SO_2NR-$ 및 $-NRSO_2-$ 에 의해 대체된다]로부터 선택되고,

U는 $-NR-$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)NR-$, $-NRCO_2-$, $-O-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NRSO_2-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2NR-$ 및 $-SO_2-$ 로부터 선택되고,

m 및 n은 각각 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고,

p는 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되고,

R^1 은 R 및 Ar로부터 선택되고,

R^1 은 R 및 Ar [여기서, R은 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되거나, 동일한 질소상의 2개의 R은, 질소와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고; Ar은 각각 6원 내지 10원 아릴 환, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선

택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5원 내지 10원 헤테로아릴 환, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 환이다]로부터 선택되고,

R^3 은 R, Ar, $-(CH_2)_yCH(R^5)_2$ [여기서, R^5 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족, Ar, OR, CO_2R , $(CH_2)_yN(R)_2$, $N(R)_2$, SR, $NRC(O)R$, $NRC(O)N(R)_2$, $C(O)N(R)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$, $C(O)R$, CN 및 $SO_2N(R)_2$ 로부터 선택되고, y는 0 내지 6이다] 및 CN으로부터 선택되고,

R^6 은 각각 독립적으로 R, F, Cl, $N(R)_2$, OR, SR, $NRC(O)R$, $NRC(O)N(R)_2$, $C(O)N(R)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$, $C(O)R$, CN 및 $SO_2N(R)_2$ 로부터 선택된다.

청구항 13.

제1항에 있어서, 표 1의 화합물로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물.

화학식 I'

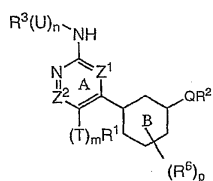
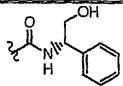
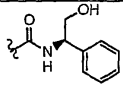
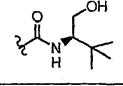
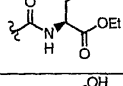
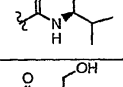
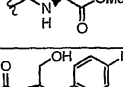
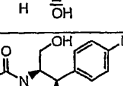
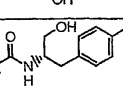
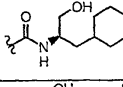
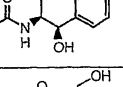
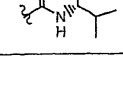


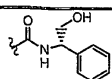
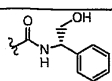
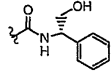
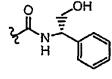
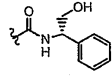
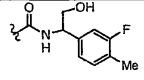
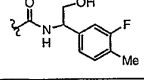
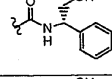
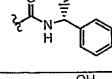
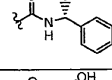
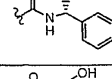
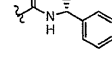
표 1

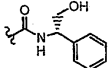
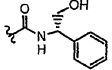
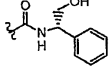
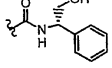
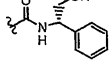
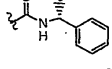
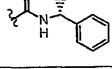
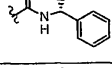
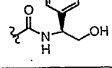
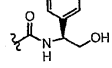
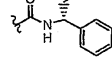
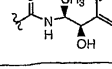
화학식 I'의 화합물

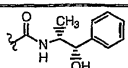
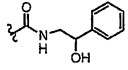
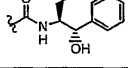
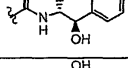
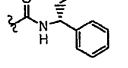
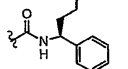
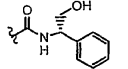
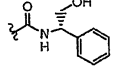
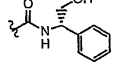
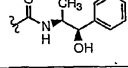
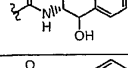
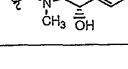
화학식 번호 (I'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
1	페닐	H	
2	페닐	H	
3	페닐	H	
4	페닐	H	

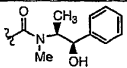
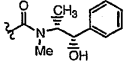
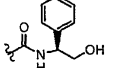
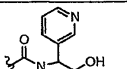
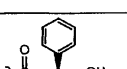
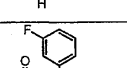
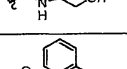
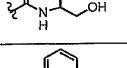
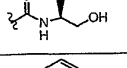
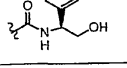
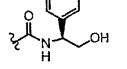
화학식 번호 (1'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
5	페닐	H	
6	페닐	H	
7	페닐	H	
8	페닐	H	
9	페닐	H	
10	페닐	H	
11	페닐	H	
12	페닐	H	
13	페닐	H	
14	페닐	H	
15	페닐	H	
16	페닐	H	

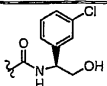
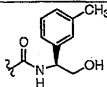
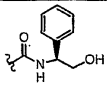
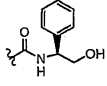
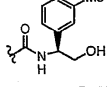
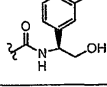
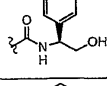
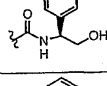
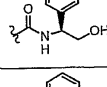
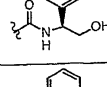
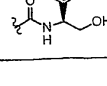
화학식 번호 (I'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
17	페닐	H	
18	H	메틸	
19	H	메틸	
20	H	메틸	
21	페닐	메틸	
22	에틸	메틸	
23	H	H	
24	페닐	메틸	
25	메틸	메틸	
26	페닐	메틸	
27	메틸	메틸	
28	페닐	메틸	
29	3-F- 페닐	메틸	

화학식 번호 (1'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
30	3-OMe- 페닐	메틸	
31	3-OH- 페닐	메틸	
32		메틸	
34	4-SO ₂ NH ₂ - 페닐	메틸	
35		메틸	
36	페닐	메틸	
37	3-F- 페닐	메틸	
38	3-CF ₃ - 페닐	메틸	
39	CH ₃ 페닐	메틸	
40	3,4-Me ₂ - 페닐	메틸	
41	CH(CH ₃) ₂	메틸	
42		메틸	

화학식 번호 (1'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
43	2-OMe-페닐	메틸	
44	4-OCF ₃ -페닐	메틸	
45	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	메틸	
46	CH ₂ 사이클로프로필	메틸	
47	페닐	CH ₂ OCH ₃	
48	H	CH ₂ OCH ₃	
49	사이클로프로필	메틸	
50	(CH ₂) ₂ CH ₃	메틸	
51	페닐	CH ₂ OCH ₃	
52	페닐	CH ₂ OH	
53		메틸	
54	에틸	메틸	

화학식 번호 (1'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
55	에틸	메틸	
56	에틸	메틸	
57	에틸	메틸	
58	에틸	메틸	
59	에틸	메틸	
60	에틸	메틸	
61		메틸	
62	CH_2CH_2OH	메틸	
63		메틸	
64	H	H	
65	H	H	
66	H	H	

화학식 번호 (1'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
67	H	H	
68	H	H	
69	에틸	CH_2OCH_3	
70	에틸	메틸	
71	에틸	CH_2OH	
72	에틸	메틸	
73	에틸	메틸	
74	2,3-Me ₂ -페닐	메틸	
75	OCH_2CH_3	메틸	
76		메틸	
77	사이클로프로필	메틸	

화학식 번호 (I'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
78	사이클로프로필	메틸	
79	사이클로프로필	메틸	
80	O-Me	메틸	
81	O-이소프로필	메틸	
83	2-OH-페닐	메틸	
84	2,3-Me2-페닐	메틸	
85	2-Me-페닐	메틸	
86	피리딘-3-일	메틸	
87		메틸	
88		메틸	
89	CH2 피리딘-3-일	메틸	

화학식 번호 (I'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
90		메틸	
91	이속사졸-3-일	메틸	
92		메틸	
93	2-Me- 페닐	메틸	
94	2-Me- 페닐	메틸	
95	$O(CH_2)_2OH$	메틸	
96	$N(Me)_2$	메틸	
97	2- CF_3 - 페닐	메틸	
98		메틸	
99		메틸	
100		메틸	

화학식 번호 (I'-)	R^3U_n	T_mR^1	$Q-R^2$
111	페닐	메틸	
122		메틸	
123		메틸	
124		H	
125	3,5-Me ₂ - 페닐	H이며, R ⁶ 은 OMe이다	
126	3,5-Me ₂ - 페닐	H이며, R ⁶ 은 OMe이다	

청구항 14.

제1항에 있어서, 표 2의 화합물로부터 선택되는, 화학식 I'의 화합물.

화학식 I'

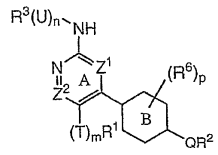
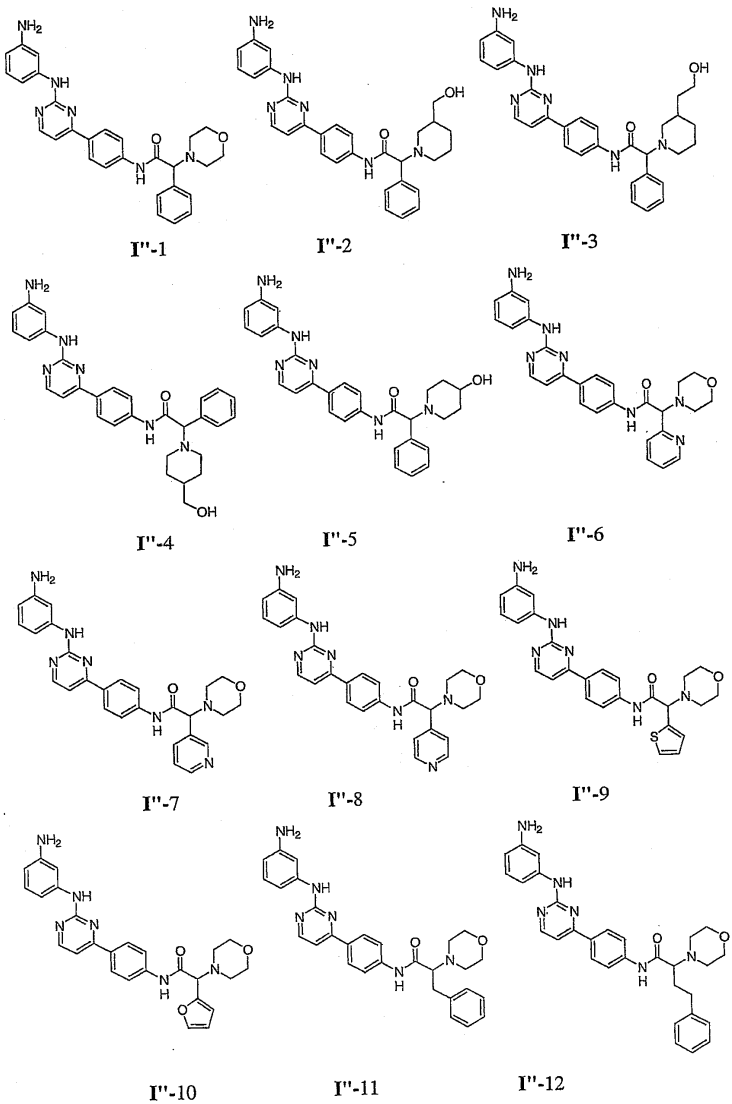
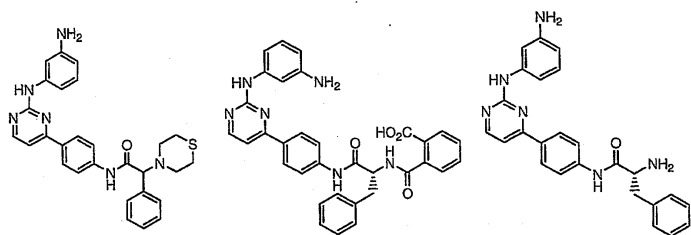


표 2

화학식 I'의 화합물

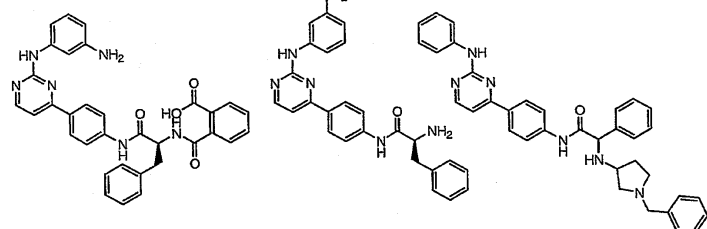




I''-13

I''-14

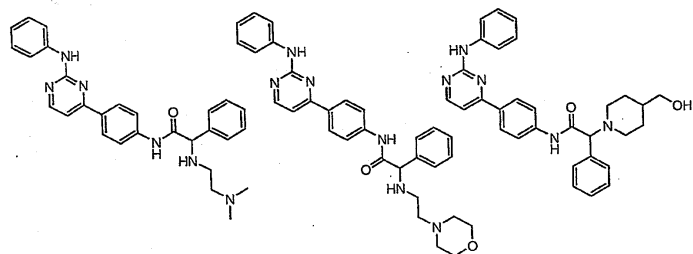
I''-15



I''-16

I''-17

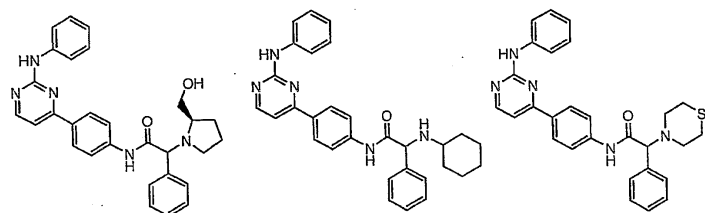
I''-18



I''-19

I''-20

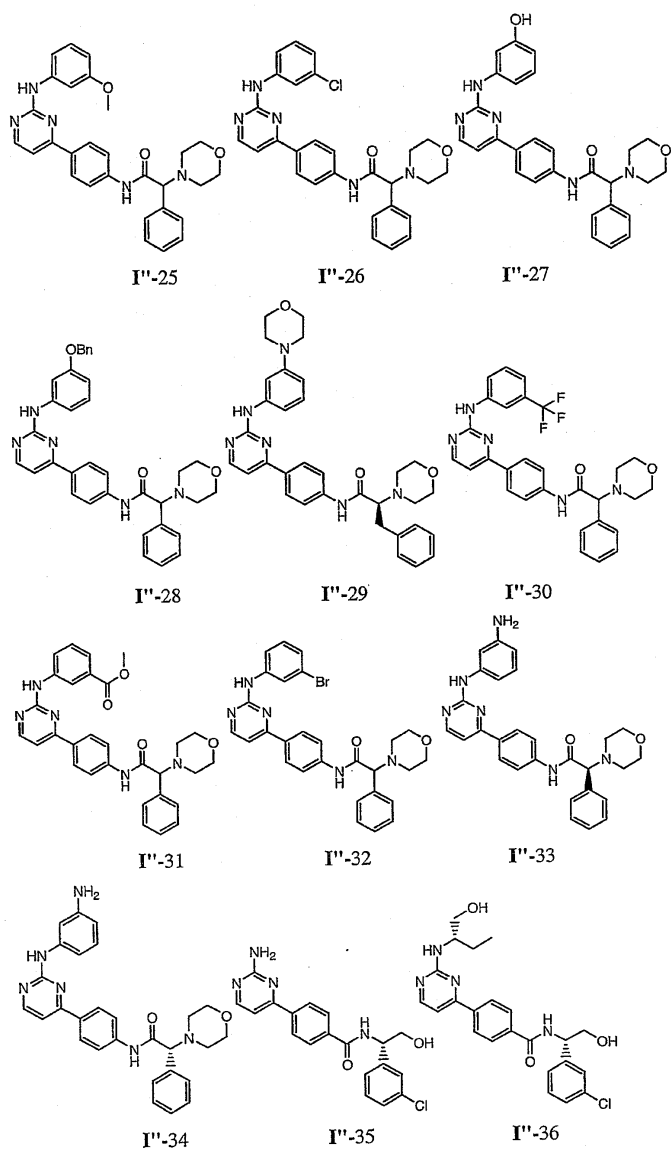
I''-21

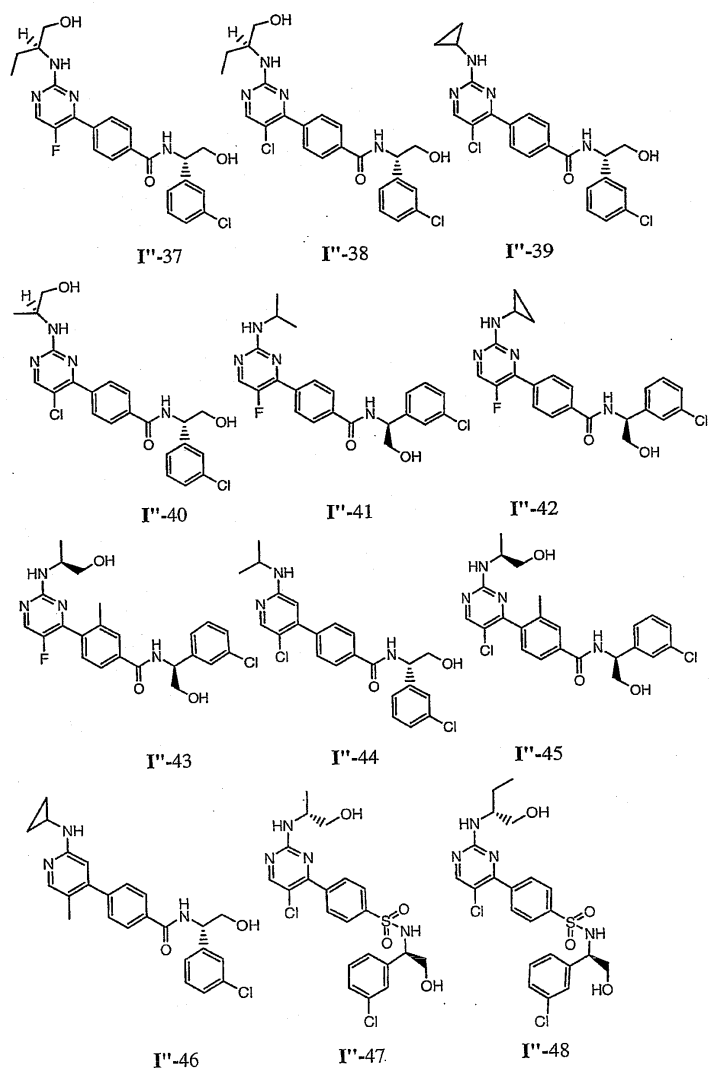


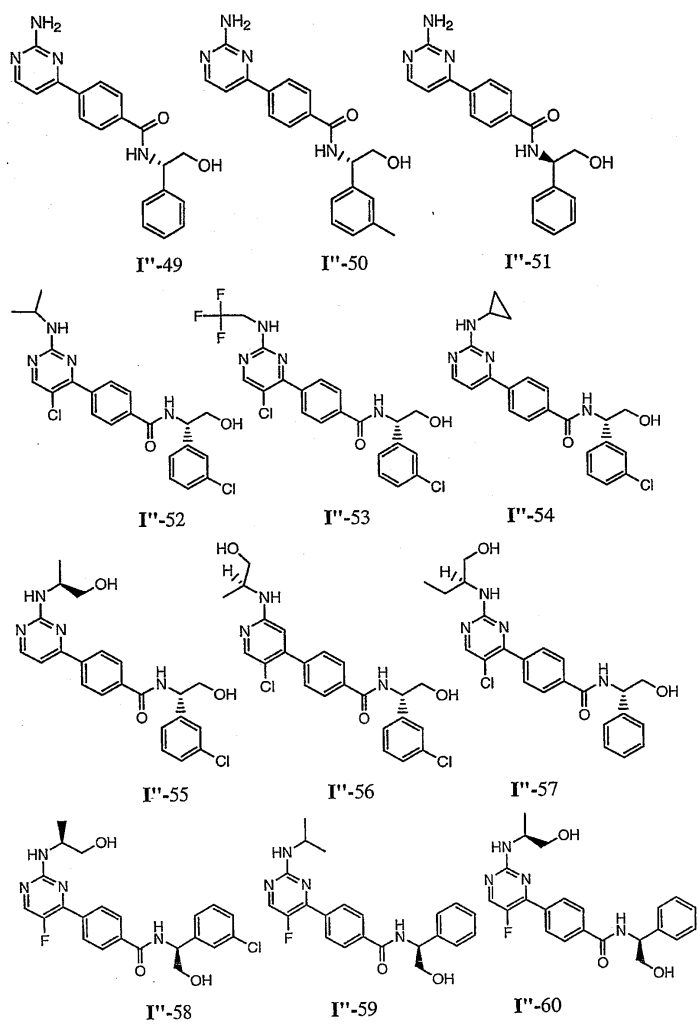
I''-22

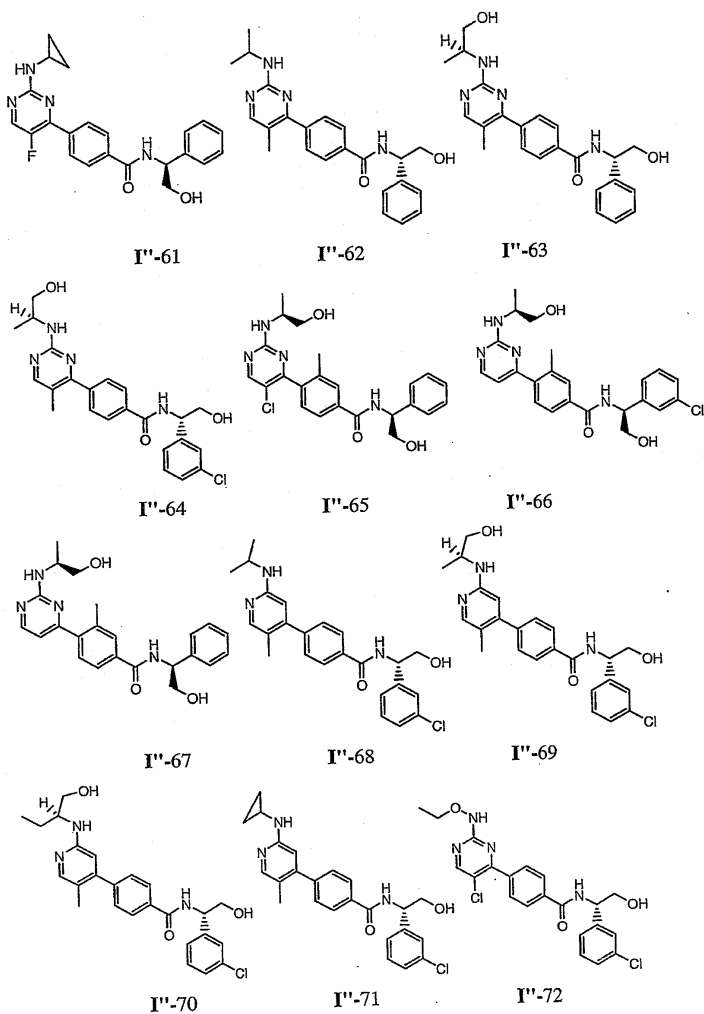
I''-23

I''-24





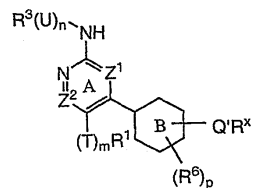




청구항 15.

화학식 V의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 V



위의 화학식 V에서,

환 B는 0 내지 3개의 질소를 갖는 6원 아릴 환이고,

Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고,

T는 포화 또는 불포화 C_{1-6} 알킬리덴쇄이고, 여기서쇄의 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 독립적으로 $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRNR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NRCO_2-$, $-O-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRNR-$, $-NRC(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR-$, $-SO_2NR-$ 및 $-NRSO_2-$ [여기서, 각각의 R은 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되거나, 동일한 질소상의 2개의 R은, 질소 원자와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 8원 헤테로사이클릴 환 또는 헤테로아릴 환을 형성한다]에 의해 대체되고,

Q'는 포화 또는 불포화 C₁₋₆ 알킬리텐 쇠이고, 여기서 쇠의 1 또는 2개의 메틸렌 단위는 임의로 독립적으로 -C(O)NR'-, -NR'CO₂-, -OC(O)NR'-, -NR'C(O)-, -NR'-, -SO₂NR'- 및 -NR'SO₂-[여기서, 각각의 R'는 독립적으로 C₁₋₆ 지방족 그룹으로부터 선택되고, 여기서 지방족 그룹은 1개의 Ar로 치환되고, 할로젠, -OR, -SR, -NO₂, -CN, -N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRCO₂R, -NRNRC(O)R, -NRNRC(O)N(R)₂, -NRNRCO₂R, -C(O)C(O)R, -C(O)CH₂C(O)R, -CO₂R 및 -C(O)R로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 추가의 그룹에 의해 임의로 치환된다]에 의해 대체되고,

U는 -NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -O-, -C(O)NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -NRSO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂NR- 및 -SO₂-로부터 선택되고,

m 및 n은 각각 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고,

p는 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되고,

R¹은 R 및 Ar[여기서, 각각의 Ar은 6 내지 10원 아릴 환; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 10원 헤테로아릴 환; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 10원 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 환이다]로부터 선택되고,

R^x는 -(CH₂)_yR⁵[여기서, 각각의 R⁵는 독립적으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족, Ar, OR, CO₂R, (CH₂)_yN(R)₂, N(Ar)(R), SR, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, C(O)N(R)₂, SO₂R, NRSO₂R, C(O)R, CN 및 SO₂N(R)₂로부터 선택되고, y는 0 내지 6이다]이고,

R³은 R, Ar, -(CH₂)_yCH(R⁵)₂ 및 CN으로부터 선택되고,

w는 0 내지 4이며,

각각의 R⁶은 독립적으로 R, F, Cl, N(R)₂, OR, SR, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, C(O)N(R)₂, SO₂R, NRSO₂R, C(O)R, CN 및 SO₂N(R)₂로부터 선택된다.

청구항 16.

제15항에 있어서,

m이 0 또는 1이고,

T가 -NR- 및 -O-로부터 선택되며,

R¹이 수소; C₁₋₆ 지방족; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자를 1 내지 3개 갖는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인, 화학식 V의 화합물.

청구항 17.

제16항에 있어서,

n이 0 또는 1이고,

R³이 수소 또는 3 내지 7원 카보사이클릴이거나, C₁₋₄ 지방족; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자를 1 내지 3개 갖는 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환; 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자를 1 내지 3개 갖는 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이며,

U가 -CH₂-, -O-, -NR-, -NHC(O)- 또는 -NHCO₂-인, 화학식 V의 화합물.

청구항 18.

제17항에 있어서,

Q'가 $-C(O)NR'-$, $-NR'CO_2-$, $-OC(O)NR'-$, $-NR'C(O)-$, $-SO_2NR'-$ 및 $-NR'SO_2-$ {여기서, R'는 각각 독립적으로 C_{1-4} 지방족 그룹[여기서 지방족 그룹은 1개의 Ar 그룹으로 치환되고, 할로젠, $-OR$, $-SR$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRCO_2R$, $-NRNRC(O)R$, $-NRNRC(O)N(R)_2$, $-NRNRCO_2R$, $-C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-CO_2R$ 및 $-C(O)R$ 로부터 선택된 1개의 추가의 그룹으로 임의로 치환된다]으로부터 선택된다}로부터 선택되는, 화학식 V의 화합물.

청구항 19.

제18항에 있어서,

R^x 가 $-(CH_2)_yR^5$ {여기서, R^5 는 Ar[여기서, Ar은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자를 1 내지 2개 갖는 3 내지 6원 헤테로사이클릴 환; 임의로 치환된 페닐; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자를 1 내지 4개 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴 환이다]이고, y는 1 또는 2이다}인, 화학식 V의 화합물.

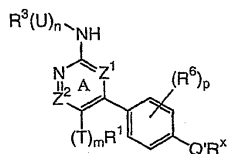
청구항 20.

제15항에 있어서, 환 B가 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택되는, 화학식 V의 화합물.

청구항 21.

제15항에 있어서, 화학식 V'의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화학식 V의 화합물.

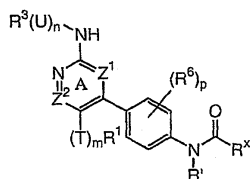
화학식 V'



청구항 22.

제21항에 있어서, 화학식 VI의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인, 화학식 V의 화합물.

화학식 VI



위의 화학식 VI에서,

T는 포화 또는 불포화 C_{1-6} 알킬리덴쇄{여기서 쇠의 2개 이하의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-C(O)NR-$, $-C(O)NRNR-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NRCO_2-$, $-O-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$, $-NRNR-$, $-NRC(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR-$, $-SO_2NR-$ 및 $-NRSO_2-$ [여기서, R은 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 선택되거나, 동일한 질소상의 2개의 R은, 질소와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5원 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다]에 의해 대체된다}로부터 선택되고,

R'는 각각 독립적으로 C_{1-6} 지방족 그룹{여기서 지방족 그룹은 1개의 Ar 그룹[여기서, Ar은 각각 6원 내지 10원 아릴 환, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5원 내지 10원 헤테로아릴 환, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 3원 내지 10원 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된

임의로 치환된 환이다]으로 치환되고, -OR, -SR, -NO₂, -CN, -N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRCO₂R, -NRNRC(O)R, -NRNRC(O)N(R)₂, -NRNRCO₂R, -C(O)C(O)R, -C(O)CH₂C(O)R, -CO₂R 및 -C(O)R로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 추가의 그룹으로 임의로 치환된다}으로부터 선택되고,

U는 -NR-, -NRC(O)-, -NRC(O)NR-, -NRCO₂-, -O-, -C(O)NR-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -NRSO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂NR- 및 -SO₂-로부터 선택되고,

m 및 n은 각각 독립적으로 0 및 1로부터 선택되고,

p는 0, 1, 2, 3 및 4로부터 선택되고,

R¹은 R 및 Ar로부터 선택되고,

R^x는 -(CH₂)_yR⁵[여기서, R⁵는 각각 독립적으로 임의로 치환된 C₁₋₆지방족, Ar, OR, CO₂R, (CH₂)_yN(R)₂, N(R)₂, SR, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, C(O)N(R)₂, SO₂R, NRSO₂R, C(O)R, CN 및 SO₂N(R)₂로부터 선택되고, y는 0 내지 6이다]이고,

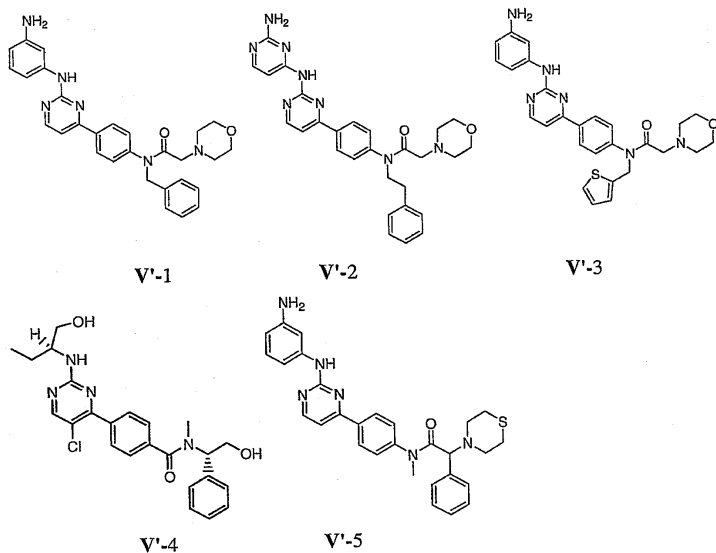
R³은 R, Ar, -(CH₂)_yCH(R⁵)₂ 및 CN으로부터 선택되고,

w는 0 내지 4이고,

R⁶은 각각 독립적으로 R, F, Cl, N(R)₂, OR, SR, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, C(O)N(R)₂, SO₂R, NRSO₂R, C(O)R, CN 및 SO₂N(R)₂로부터 선택된다.

청구항 23.

제15항에 있어서, 다음의 화합물로부터 선택되는, 화학식 V의 화합물.



청구항 24.

제1항 또는 제15항에 따르는 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체, 애주번트 또는 비히클을 포함하는 조성물.

청구항 25.

제24항에 있어서, 항증식제, 항염증제, 면역조절제, 항신경 인자, 심혈관 질환 치료제, 간 질환 치료제, 항바이러스제, 혈액 질환 치료제, 당뇨병 치료제 및 면역결핍 질환 치료제로부터 선택된 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 26.

생물학적 시료를 제1항에 따르는 화합물(a), 제15항에 따르는 화합물(b) 또는 제24항에 따르는 조성물(c)과 접촉시키는 단계를 포함하는, 생물학적 시료의 프로테인 키나아제 활성의 억제방법.

청구항 27.

제26항에 있어서, 프로테인 키나아제가 ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 또는 CDK2인, 생물학적 시료의 프로테인 키나아제 활성의 억제방법.

청구항 28.

제24항에 따르는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 프로테인 키나아제 활성의 억제방법.

청구항 29.

제28항에 있어서, 프로테인 키나아제가 ERK2, AKT3, GSK3, p70s6k, PDK1, 오로라-2, ROCK, SRC, SYK, ZAP70, JNK3, JAK3, TEC, LCK, FLT3 또는 CDK2인, 환자의 프로테인 키나아제 활성의 억제방법.

청구항 30.

제24항에 따르는 조성물을 염증성 질환, 자가면역성 질환, 골과괴질환, 증식성 질환, 전염병, 신경퇴행성 질환, 알레르기, 발작에 의한 재관류/허혈, 심장 마비, 혈관신생 질환, 장기 저산소증, 혈관 증식, 심장 비대, 트롬빈에 의해 유도된 혈소판 응집 및전염증 사이토킨과 연관된 상태의 중증도의 치료 또는 경감을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 염증성 질환, 자가면역성 질환, 골과괴질환, 증식성 질환, 전염병, 신경퇴행성 질환, 알레르기, 발작에 의한 재관류/허혈, 심장 마비, 혈관신생 질환, 장기 저산소증, 혈관 증식, 심장 비대, 트롬빈에 의해 유도된 혈소판 응집 및전염증 사이토킨과 연관된 상태의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법.

청구항 31.

제30항에 있어서, 급성 췌장염, 만성 췌장염, 천식, 알레르기 및 성인 호흡곤란 증후군으로부터 선택된 염증성 질환의 중증도의 치료 또는 경감에 사용되는 방법.

청구항 32.

제30항에 있어서, 사구체신염, 류머티즘성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브병, 자가면역성 위장염, 당뇨병, 자가면역성 빈혈, 자가면역성 호중성 백혈구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 만성 활동성 간염, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병, 건선 및 이식편 대 숙주 질환으로부터 선택된 자가면역성 질환의 중증도의 치료 또는 경감에 사용되는 방법.

청구항 33.

제30항에 있어서, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 전이 흑색종, 카포시육종 및 다발성 골수종으로부터 선택된 증식성 질환의 중증도의 치료 또는 경감에 사용되는 방법.

청구항 34.

제30항에 있어서, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴병, 또는 외상, 발작, 글루타메이트 신경독성 또는 저산소증에 의한 대뇌 허혈 및 신경퇴행성 질환으로부터 선택된 신경퇴행성 질환의 중증도의 치료 또는 경감에 사용되는 방법.

청구항 35.

제30항에 있어서, 발작 또는 심근 허혈에 의한 허혈/재관류, 신장 허혈, 심장 마비, 장기 저산소증 또는 트롬빈에 의해 유도된 혈소판 응집의 중증도의 치료 또는 경감에 사용되는 방법.

청구항 36.

제30항에 있어서, T-세포 활성화 또는 병리학적 면역 반응과 연관된 상태의 치료 또는 경감에 사용되는 방법.

청구항 37.

제30항에 있어서, 고형 종양, 안구 신생혈관 및 영아 혈관종으로부터 선택된 혈관신생 질환의 치료 또는 경감에 사용되는 방법.

청구항 38.

제30항에 있어서, 자가면역성 질환, 알레르기, 류머티즘성 관절염 또는 백혈병의 치료 또는 경감에 사용되는 방법.

청구항 39.

제30항에 있어서, 알레르기 반응 또는 제I형 과민성 반응, 천식, 이식 거부, 이식편 대 숙주 질환, 류머티즘성 관절염, 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증, 가족성 근위축성 측삭 경화증(FALS), 백혈병 또는 림프종의 치료 또는 경감에 사용되는 방법.

청구항 40.

제30항에 있어서, 항증식제, 항염증제, 면역조절제, 항신경 인자, 심혈관 질환 치료제, 간 질환 치료제, 항바이러스제, 혈액 질환 치료제, 당뇨병 치료제 및 면역결핍 질환 치료제로부터 선택된 추가의 치료제를 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 당해 추가의 치료제가 치료되어야 하는 질환에 적합하고, 당해 추가의 치료제가 조성물과 함께 단일 투여 형태로 투여되거나 조성물과는 별개로 다중 투여 형태의 일부로서 투여되는,

염증성 질환, 자가면역성 질환, 골과괴질환, 증식성 질환, 전염병, 신경퇴행성 질환, 알레르기, 발작에 의한 재관류/허혈, 심장 마비, 혈관신생 질환, 장기 저산소증, 혈관 증식, 심장 비대, 트롬빈에 의해 유도된 혈소판 응집 및 전염증 사이토킨과 연관된 상태의 중증도의 치료 또는 경감시키는 방법.

청구항 41.

제24항에 따르는 조성물을 흑색종, 백혈병, 림프종, 신경모세포종 및 결장암, 유방암, 위암, 난소암, 경부암, 폐암, 중추신경계(CNS)암, 신장암, 전립선암, 방광암 및 췌장암으로부터 선택된 암의 중증도의 치료 또는 경감을 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하여, 환자의 흑색종, 백혈병, 림프종, 신경모세포종 및 결장암, 유방암, 위암, 난소암, 경부암, 폐암, 중추신경계(CNS)암, 신장암, 전립선암, 방광암 및 췌장암으로부터 선택된 암의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법.

청구항 42.

제41항에 있어서, 흑색종 및 유방암, 결장암 및 췌장암으로부터 선택된 암의 중증도의 치료 또는 경감에 사용되는 방법.

청구항 43.

제41항에 있어서, 전립선암, 난소암 및 췌장암으로부터 선택된 암의 치료 또는 경감에 사용되는 방법.

청구항 44.

제24항에 따르는 조성물을 자가면역성 질환, 염증성 질환, 대사 장애, 정신 질환, 당뇨병, 혈관신생 질환, 타우오포시(tauopathy) 질환, 신경성 질환, 신경퇴행성 질환, 척수 외상, 녹내장, 대머리, 또는 심혈관 질환의 중증도의 치료 또는 경감을 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하여, 환자의 자가면역성 질환, 염증성 질환, 대사 장애, 정신 질환, 당뇨병, 혈관신생 질환, 타우오포시 질환, 신경성 질환, 신경퇴행성 질환, 척수 외상, 녹내장, 대머리, 또는 심혈관 질환의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법.

청구항 45.

제44항에 있어서, 질환, 장애 또는 상태가 알레르기, 천식, 당뇨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 파킨슨병, AIDS와 연관된 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS: amyotrophic lateral sclerosis, 루게릭병), 다발성 경화증(MS: multiple sclerosis), 두부 외상으로 인한 손상, 정신분열, 불안, 양극성 장애, 타우오포시, 척수 신경 손상, 말초 신경 손상, 심근 경색, 심근세포 비대, 녹내장, 주의력 결핍 장애(ADD: attention deficit disorder), 우울증, 수면 장애, 재관류/허혈, 발작, 혈관신생 질환 및 대머리로부터 선택되는, 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법.

청구항 46.

제45항에 있어서, 질환, 장애 또는 상태가 발작인 방법.

청구항 47.

제45항에 있어서, 질환, 장애 또는 상태가 알츠하이머병인 방법.

청구항 48.

제44항에 있어서, 장애가 신경성 질환 또는 신경퇴행성 질환인 방법.

청구항 49.

제24항에 따르는 조성물을 환자에게 투여함을 포함하여, 수컷 환자의 정자 운동성을 저하시키는 방법.

청구항 50.

제24항에 따르는 조성물을 결절성 경화증의 중증도의 치료 또는 경감을 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하여, 환자의 결절성 경화증의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법.

청구항 51.

제24항에 따르는 조성물을 천식 또는 비염의 중증도의 치료 또는 경감을 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하여, 환자의 천식 또는 비염의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법.

청구항 52.

제24항에 따르는 조성물을 당뇨병의 중증도의 치료 또는 경감을 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하여, 환자의 당뇨병의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법.

청구항 53.

제24항에 따르는 조성물을 고혈압, 협심증, 동맥 경화증 또는 망막증의 중증도의 치료 또는 경감을 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하여, 환자의 고혈압, 협심증, 동맥 경화증 또는 망막증의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법.

청구항 54.

제24항에 따르는 조성물을 고칼슘혈증, 골다공증, 골관절염, 골전이의 대증치료 또는 류머티즘성 관절염의 중증도의 치료 또는 경감을 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하여, 환자의 고칼슘혈증, 골다공증, 골관절염, 골전이의 대증치료 또는 류머티즘성 관절염의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법.

청구항 55.

1개 이상의 오로라-1, 오로라-2 및 오로라-3를 제1항에 따르는 화합물(a) 또는 제24항에 따르는 조성물(b)로 억제시킴으로써 암세포의 유사분열을 교란시키는 단계를 포함하여, 암의 중증도의 치료 또는 경감을 필요로 하는 환자의 암의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법.

청구항 56.

CDK2를 제1항에 따르는 화합물(a) 또는 제24항에 따르는 조성물(b)로 억제시킴으로써, 암세포의 이의 증식기로의 전이를 차단시키는 단계를 포함하여, 암의 중증도의 치료 또는 경감을 필요로 하는 환자의 암의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법.

청구항 57.

제24항에 따르는 조성물을 환자에게 치료학적 유효량 투여하는 단계를 포함하여, 글리코겐 합성의 향상을 필요로 하는 환자의 글리코겐 합성을 향상시키는 방법.

청구항 58.

제24항에 따르는 조성물을 환자에게 치료학적 유효량 투여하는 단계를 포함하여, 글루코스의 혈중 농도의 저하를 필요로 하는 환자의 글루코스의 혈중 농도를 저하시키는 방법.

청구항 59.

제24항에 따르는 조성물을 환자에게 치료학적 유효량 투여하는 단계를 포함하여, 과인산화 타우 단백질의 생성의 억제를 필요로 하는 환자의 과인산화 타우 단백질의 생성을 억제시키는 방법.

청구항 60.

제24항에 따르는 조성물을 환자에게 치료학적 유효량 투여하는 단계를 포함하여, β -카테닌의 인산화의 억제를 필요로 하는 환자의 β -카테닌의 인산화를 억제시키는 방법.

청구항 61.

염증성 질환, 자가면역성 질환, 골과괴 질환, 증식성 질환, 전염병, 신경퇴행성 질환, 알레르기, 발작에 의한 재관류/허혈, 심장 마비, 혈관신생 질환, 장기 저산소증, 혈관 증식, 심장 비대, 트롬빈에 의해 유도된 혈소판 응집 및 전염증 사이토킨과 연관된 상태로부터 선택된 질환 치료용 약제를 제조하기 위한, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 62.

제61항에 있어서, 질환이 염증성 질환 급성 췌장염, 만성 췌장염, 천식, 알레르기 및 성인 호흡곤란 증후군으로부터 선택되는, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 63.

제61항에 있어서, 질환이 사구체신염, 류머티즘성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브병, 자가면역성 위장염, 당뇨병, 자가면역성 빈혈, 자가면역성 호중성 백혈구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 만성 활동성 간염, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병, 건선 및 이식편 대 숙주 질환으로부터 선택된 자가면역성 질환으로부터 선택되는, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 64.

제61항에 있어서, 질환이 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 전이 흑색종, 카포시육종 및 다발성 골수종으로부터 선택된 증식성 질환으로부터 선택되는, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 65.

제61항에 있어서, 질환이 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴병 및 외상, 발작, 글루타메이트 신경독성 또는 저산소증으로 인한 대뇌 허혈 및 신경퇴행성 질환으로부터 선택된 신경퇴행성 질환으로부터 선택되는, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 66.

제61항에 있어서, 질환이 발작 또는 심근 허혈에 의한 허혈/재관류, 신장 허혈, 심장 마비, 장기 저산소증 또는 트롬빈에 의해 유도된 혈소판 응집인, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 67.

제61항에 있어서, 질환이 T-세포 활성화 또는 병리학적 면역 반응과 연관된 상태인, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 68.

제61항에 있어서, 질환이 고형 종양, 안구 신생혈관 및 영아 혈관종으로부터 선택된 혈관신생 질환인, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 69.

제61항에 있어서, 질환이 자가면역성 질환, 알레르기, 류머티즘성 관절염 또는 백혈병인, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 70.

제61항에 있어서, 질환이 알레르기 반응 또는 제I형 과민성 반응, 천식, 이식 거부, 이식편 대 숙주 질환, 류머티즘성 관절염, 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증, 가족성 근위축성 측삭 경화증(FALS), 백혈병 또는 림프종인, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 71.

흑색종, 백혈병, 림프종, 신경모세포종 및 결장암, 유방암, 위암, 난소암, 경부암, 폐암, 중추신경계(CNS)암, 신장암, 전립선암, 방광암 및 췌장암으로부터 선택된 암으로부터 선택된 질환 치료용 약제를 제조하기 위한, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 72.

제71항에 있어서, 질환이 흑색종 및 유방암, 결장암 및 췌장암으로부터 선택된 암인, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 73.

제71항에 있어서, 질환이 전립선암, 난소암 및 췌장암으로부터 선택된 암인, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 74.

자가면역성 질환, 염증성 질환, 대사 장애, 정신 질환, 당뇨병, 혈관신생 질환, 타우오포시 질환, 신경계 질환, 신경퇴행성 질환, 척수 외상, 녹내장, 대머리 및 심혈관 질환으로부터 선택된 질환 치료용 약제를 제조하기 위한, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 75.

제74항에 있어서, 질환이 알레르기, 천식, 당뇨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 파킨슨병, AIDS와 연관된 치매, 근위축성 측삭 경화증(ALS, 루게릭병), 다발성 경화증(MS), 두부 외상으로 인한 손상, 정신분열, 불안, 양극성 장애, 타우오포시, 척수 또는 말초 신경 손상, 심근 경색, 심근세포 비대, 녹내장, 주의력 결핍 장애(ADD), 우울증, 수면 장애, 재관류/허혈, 발작, 혈관신생 질환 및 대머리로부터 선택되는, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 76.

제74항에 있어서, 질환이 발작인, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 77.

제74항에 있어서, 질환이 알츠하이머병인, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 78.

제74항에 있어서, 질환이 신경성 질환 또는 신경퇴행성 질환인, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 79.

결절성 경화증 치료용 약제를 제조하기 위한, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 80.

천식 또는 비염 치료용 약제를 제조하기 위한, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 81.

당뇨병 치료용 약제를 제조하기 위한, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 82.

고혈압, 협심증, 동맥 경화증 또는 망막증 치료용 약제를 제조하기 위한, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 83.

고칼슘혈증, 골다공증, 골관절염, 골전이의 대증치료 또는 류머티즘성 관절염 치료용 약제를 제조하기 위한, 제24항에 따르는 조성물의 용도.

청구항 84.

제1항에 따르는 화합물과 이식 가능한 소자의 피복에 적합한 담체를 포함하는, 이식 가능한 소자 피복용 조성물.

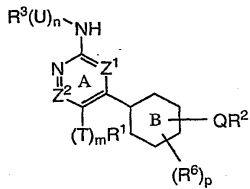
청구항 85.

제84항에 따르는 조성물로 피복된, 임플란트 가능한 소자.

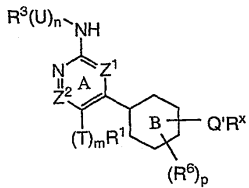
요약

본 발명은 단백질 키나아제 억제제로 유용한 화학식 I의 화합물과 화학식 V의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 포함하는 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이들의 조성물은 발작, 염증성 질환, 자가면역성 질환(예: SLE 루푸스 및 건선), 증식성 질환(예: 암) 및 장기 이식과 관련된 상태를 포함하는 각종 질환의 중증도를 치료하거나 경감시키는데 유용하다.

화학식 I



화학식 V



위의 화학식 I 및 화학식 V에서,

환 B, Z¹, Z², U, T, m, n, p, Q, Q', R¹, R², R^x, R³ 및 R⁶은 본원에서 정의한 바와 같다.

색인어

단백질 키나아제, 발작, 염증성 질환, 자가면역성 질환, 증식성 질환, 장기 이식과 관련된 상태