(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0169624
(43) 공개일자 2024년12월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/06 (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 9/04* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/06 (2013.01)
A61K 31/404 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7032184
(22) 출원일자(국제) 2023년03월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/063451
(87) 국제공개번호 WO 2023/168246
국제공개일자 2023년09월07일
(30) 우선권주장
63/315,118 2022년03월01일 미국(US)

(71) 출원인
퍼듀 리서치 파운데이션
미국, 인디애나 47906, 웨스트 라파예트 파운드리 드라이브 101
(72) 발명자
고쉬, 아룬 케이.
미국 47906 인디애나 웨스트 라파예트 모건 스트리트 3345
테스머, 존
미국 47906 인디애나 웨스트 라파예트 배틀뷰 드라이브 5930
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **선택적 G 단백질-커플링된 수용체 키나제 5 억제제, 조성물, 및 사용 방법**

(57) 요 약

G 단백질-커플링된 수용체 키나제 5 (GRK5)의 고도로 선택적이고 강력한 억제제, 그를 포함하는 제약 조성물, 및 예컨대 심장 질환 또는 암의 치료에서의 사용 방법.

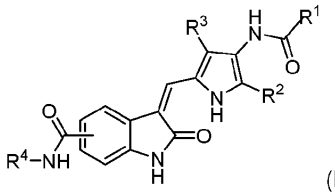
(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 9/04 (2018.01)
A61P 9/10 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 498/04 (2013.01)
(72) 발명자
소나웨인, 아몰
인도 423402 마하라슈트라 나시크 탈루카:옐라 안 다술
만다, 라제시
미국 47906 인디애나 웨스트 라파예트 엔 리버 로드 400 #1023

명 세 서

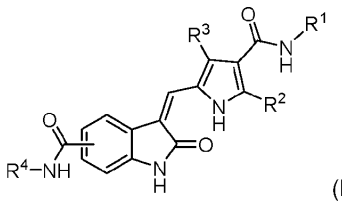
청구범위

청구항 1

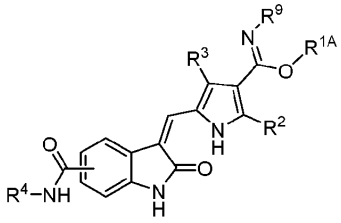
하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I),

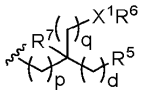


(II) 또는

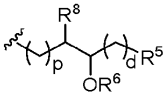


(III)

여기서:



또는



R^1은 R^5, -알킬-R^5, -C(O)R^5, 이고, 여기서 R^5는 알킬, 히드록시, 알콕시, 아미도, 시아노, 알케닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나 또는 R^5 및 R^7은 시클로알킬 기를 형성할 수 있고;

R^{1A}는 H 또는 알킬이거나 또는 R^{1A} 및 R^9는 헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고;

X^1은 O 또는 NR^{6A}이고, 여기서 R^{6A}는 H 또는 알킬이거나 또는 R^{6A} 및 R^5는 헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고;

p, d 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수이고;

R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 알킬이고;

R^6은 H 또는 알킬이고;

R^7은 H, 알킬 또는 아릴이고;

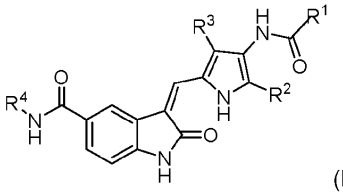
R^8은 H 또는 알킬이고;

R^9는 H 또는 알킬이고;

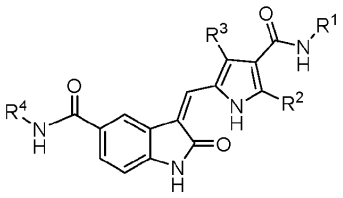
R^4는 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이다.

청구항 2

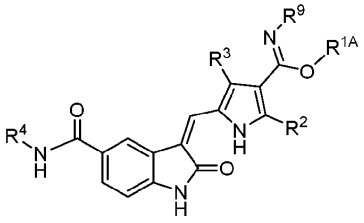
제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(Ia),



(IIa) 또는



(IIIa)

.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 및 R^3이 각각 독립적으로 C_1-C_3-알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

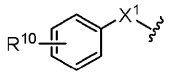
제3항에 있어서, R^2 및 R^3이 각각 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R^4가 아릴알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R^4가 하기 화학식의 기이고:



여기서 R^{10}은 H, 할로, 알킬, 할로알킬, 아미도 또는 알콕시이고;

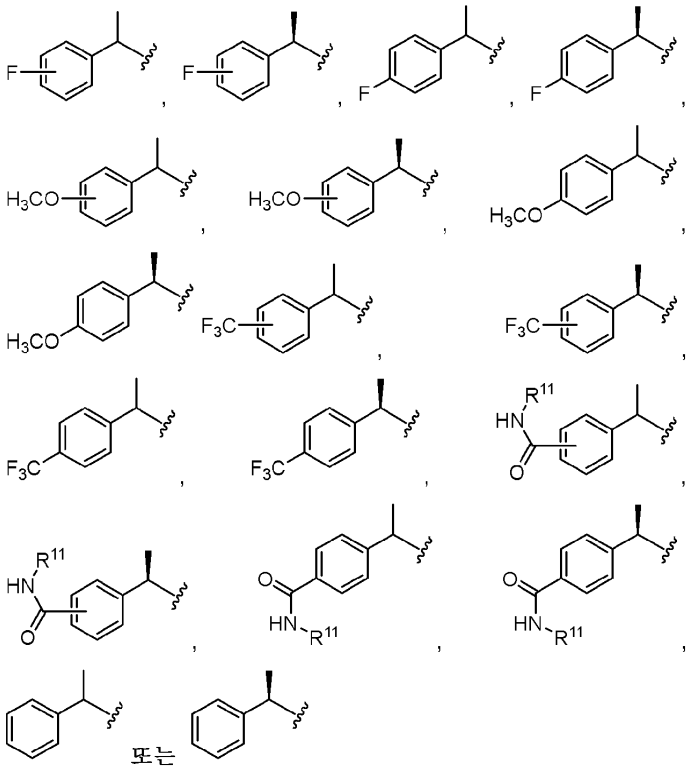
X^1은 부재하거나 또는 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서, R^{10}이 할로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

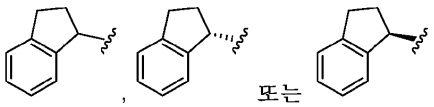
제6항에 있어서, R^4가 하기 화학식의 기이고:



, 여기서 R^{11}은 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

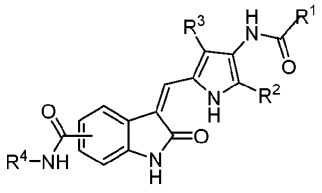
제1항에 있어서, R^4가 하기 화학식의 기인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

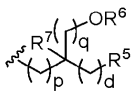


.

청구항 10

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물이고:



R^1은 R^5, -알킬-R^5, -C(O)R^5 또는 

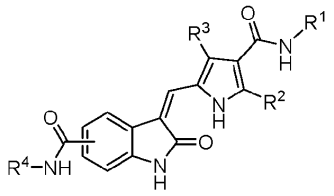
이고, 여기서 R^5는 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

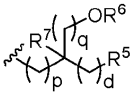
청구항 11

제10항에 있어서, R^5가 푸라닐, 인돌릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴 또는 이미다조[1,2-a]피리디닐이고/거나; q가 0이고, p가 0이고, d가 0이고/거나; R^1이 -알킬-R^5, 예컨대 -(C_1-C_3)알킬-R^5인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물이고:

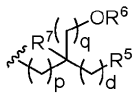


R^1은 R^5, -알킬-R^5 또는  이고, 여기서 R^5는 알킬, 히드록시, 알콕시 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이거나 또는 R^5 및 R^7은 시클로알킬 기를 형성할 수 있는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제12항에 있어서, R^5가 테트라히드로푸라닐, 피라닐, 푸라닐, 테트라히드로-2H-티오피란-1,1-디옥시드 또는 벤즈이미다졸릴이고/거나; q가 0이고, d가 0이고/거나; R^1이 -알킬-R^5, 예컨대 -(C_1-C_3)알킬-R^5인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

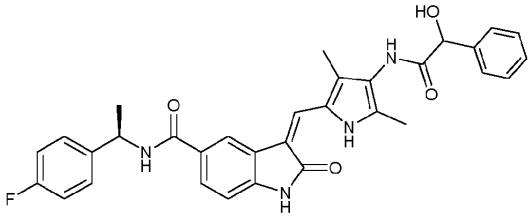
제12항에 있어서, R^1이  이고, 여기서 R^5 및 R^7은 시클로알킬 기를 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

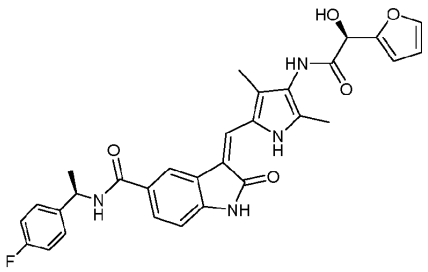
제12항에 있어서, R^1이 R^5 또는 -알킬-R^5이고, R^5가 히드록시 또는 알콕시인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

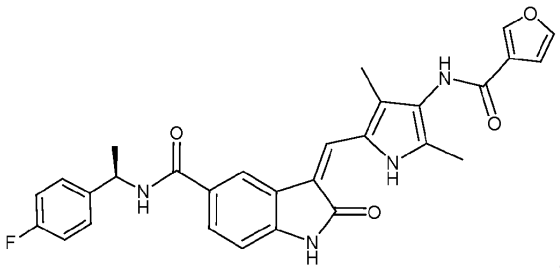
청구항 16

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

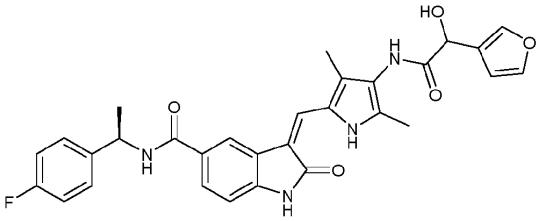

HO
H
N
O
O
N
H
O
N
H
F

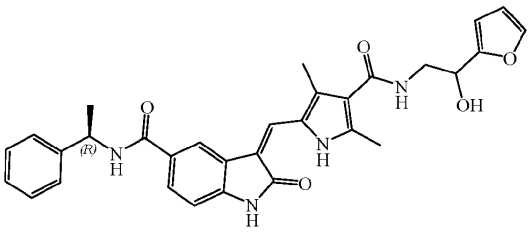
,


HO
O
HN
O
N
H
O
O
N
H
NH
F

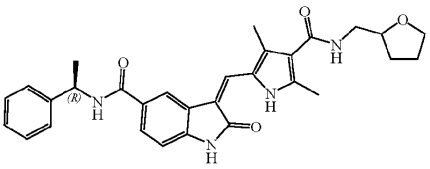

O
H
N
O
N
H
O
O
N
H
F

,

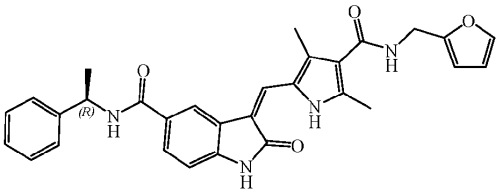


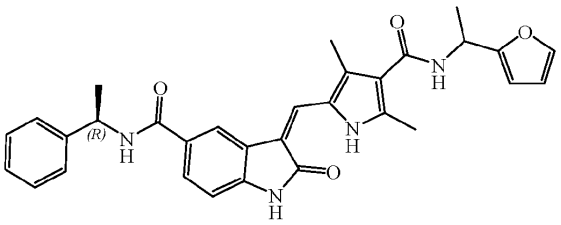


,

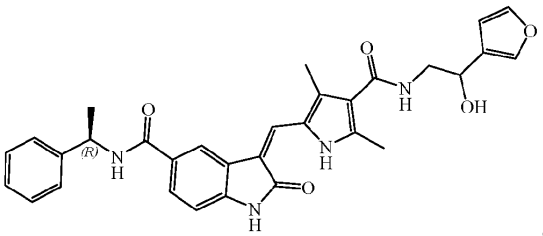


,

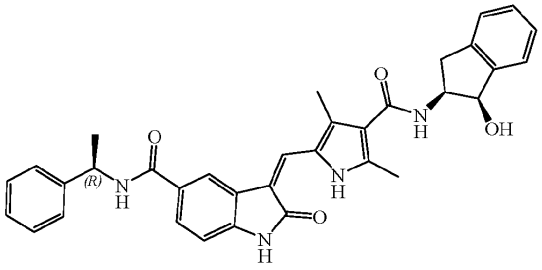




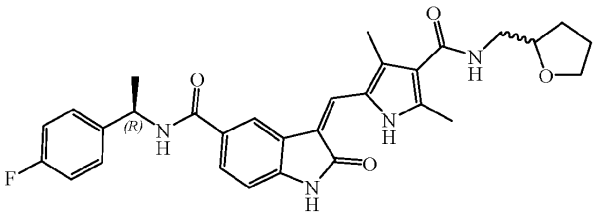
,



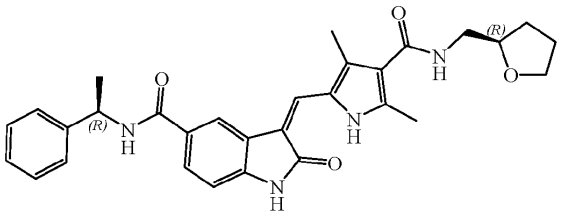
,



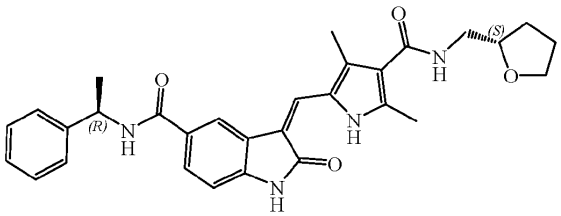
,



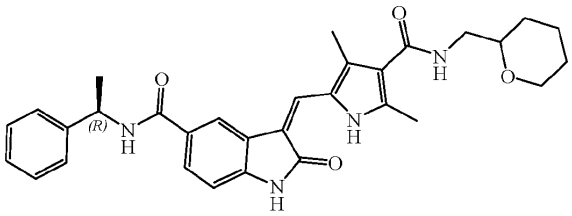
,



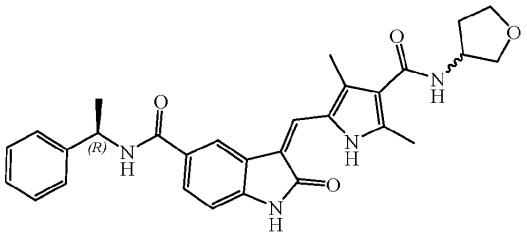
,

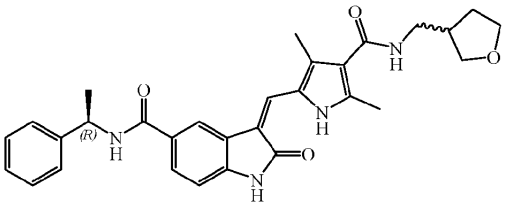


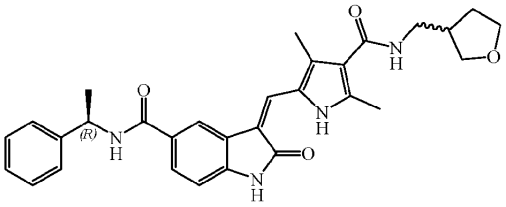
,

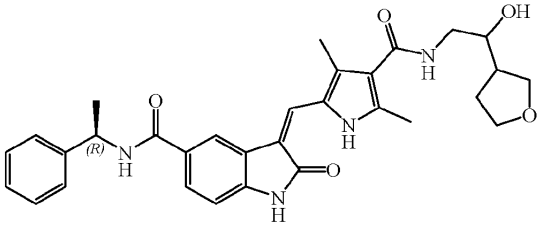


,


,

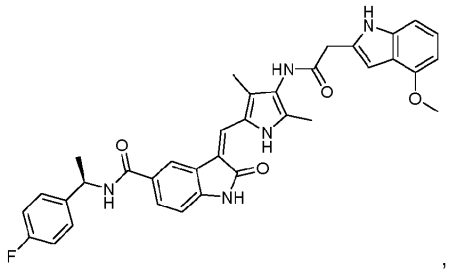

,

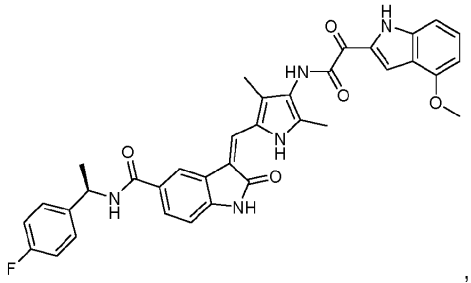

, 또는

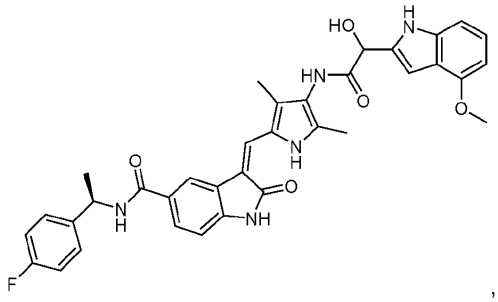

.

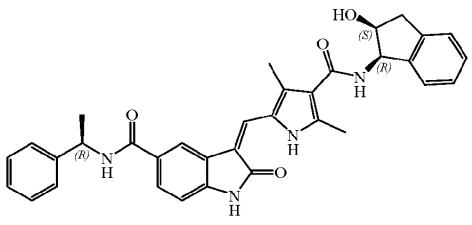
청구항 17

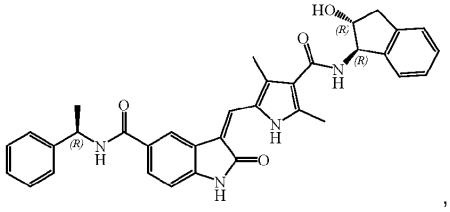
제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

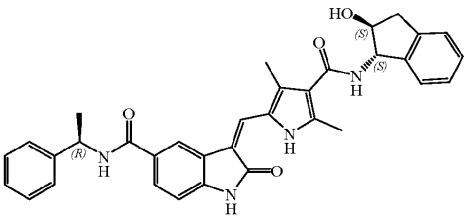

,


,

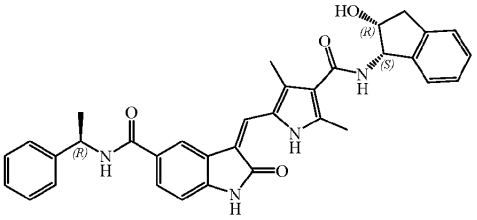

,


,

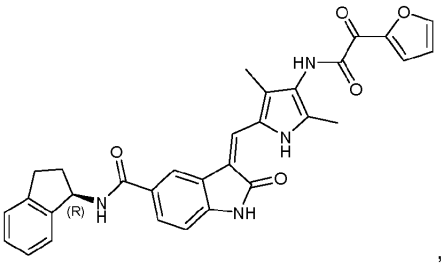

,



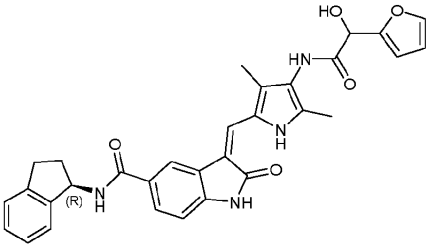
,



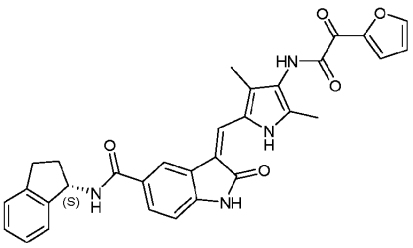
,



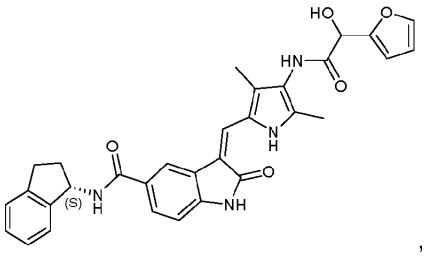
,



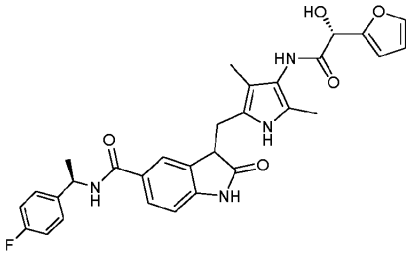
,



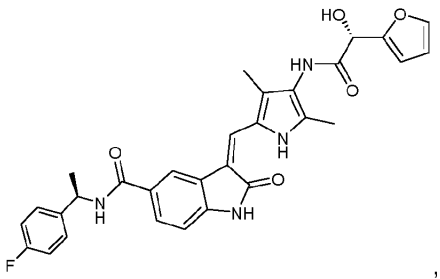
,



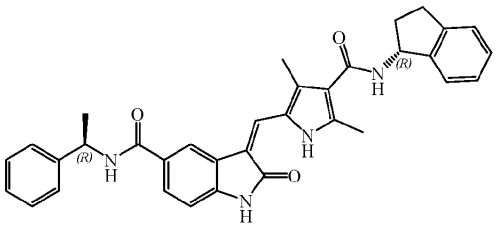
,



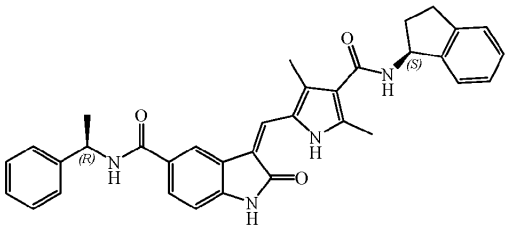
,



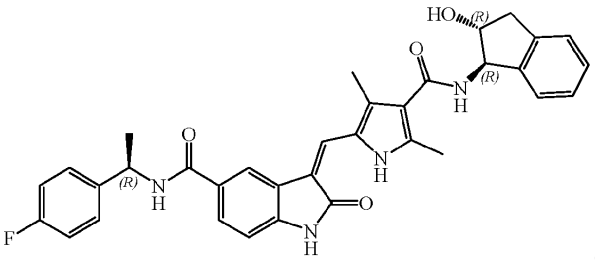
,



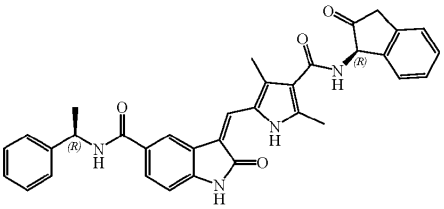
,



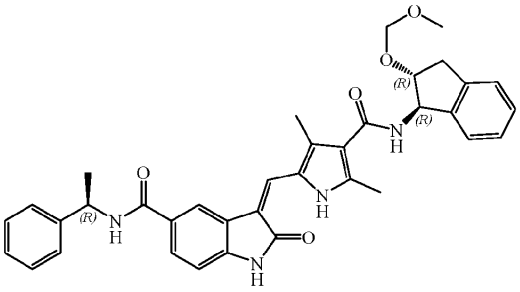
,



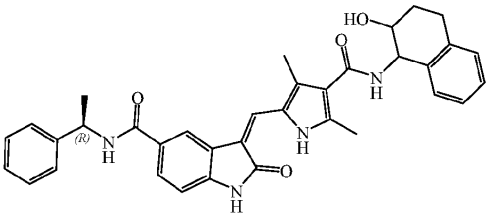
,



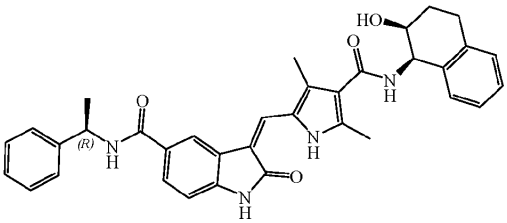
,



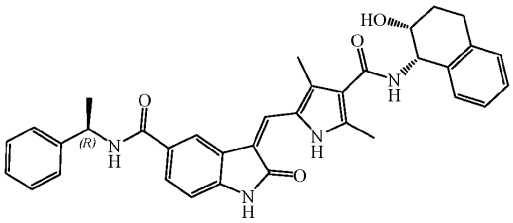
,



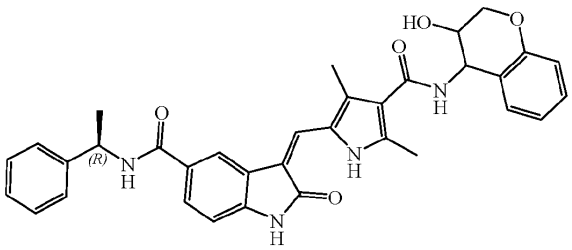
,



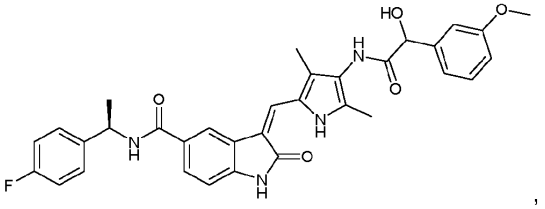
,



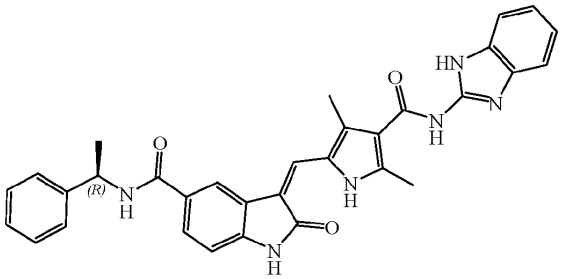
,



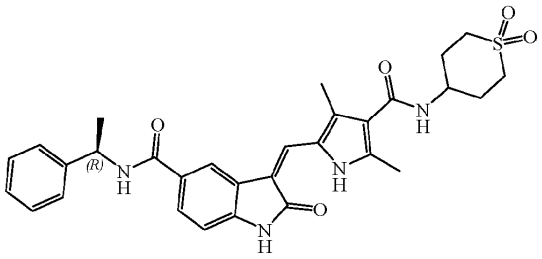
,



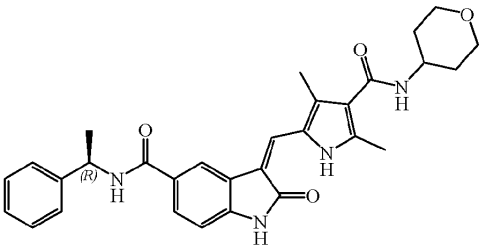
,



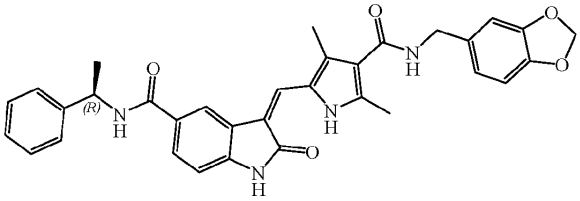
,



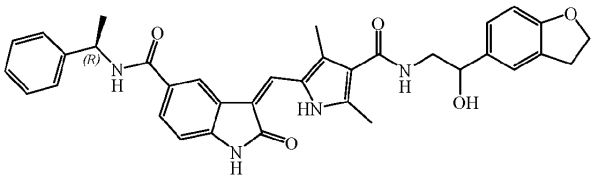
,



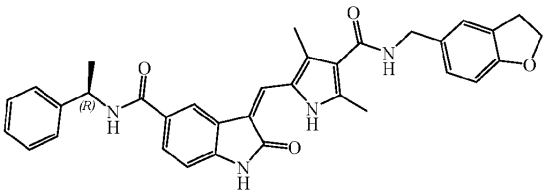
,



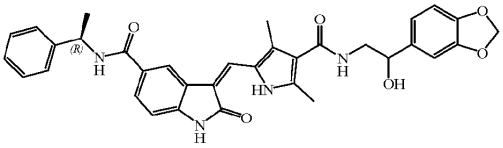
,



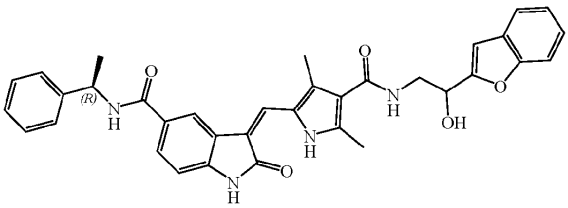
,

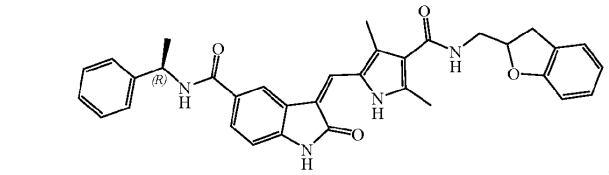


,

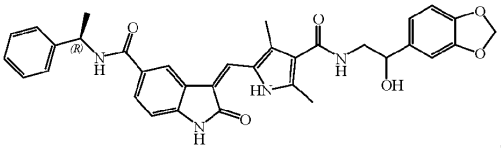


,

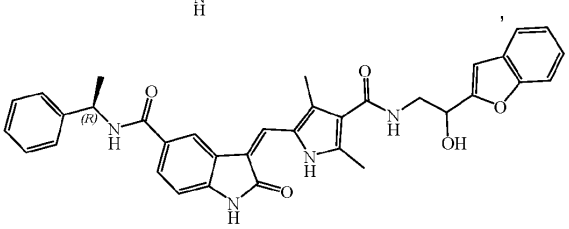




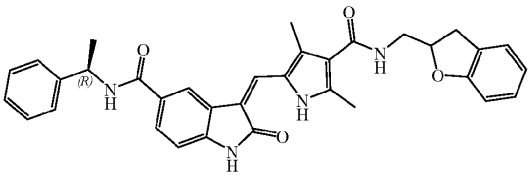
,



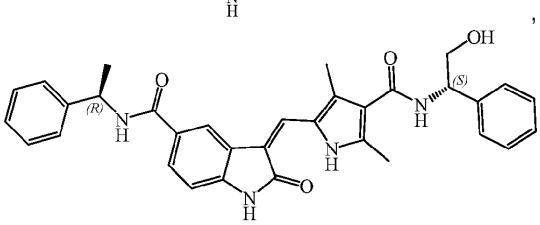
,



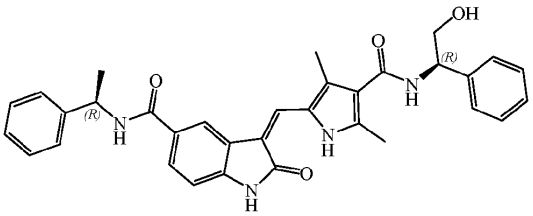
,



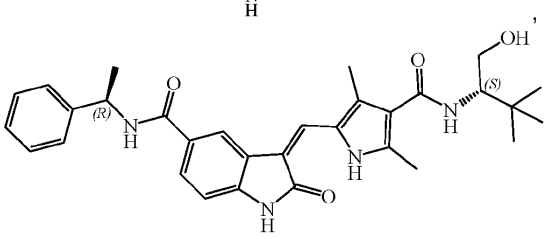
,

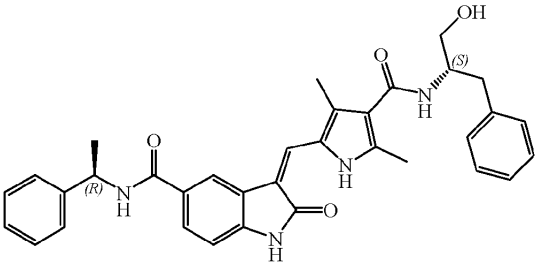


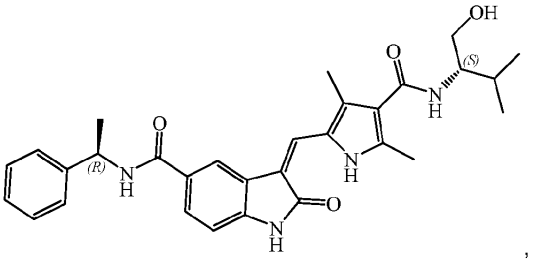
,

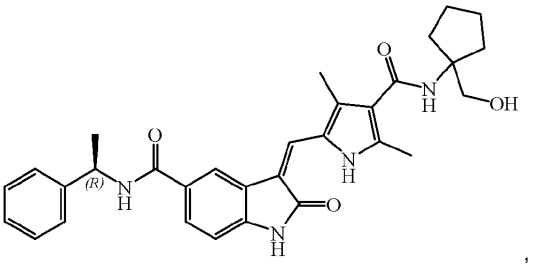


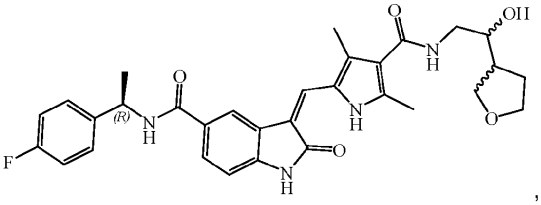
,

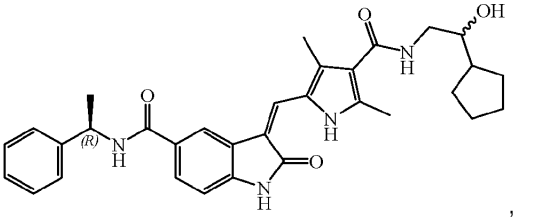


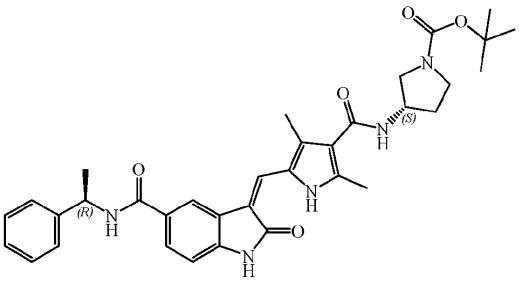

,

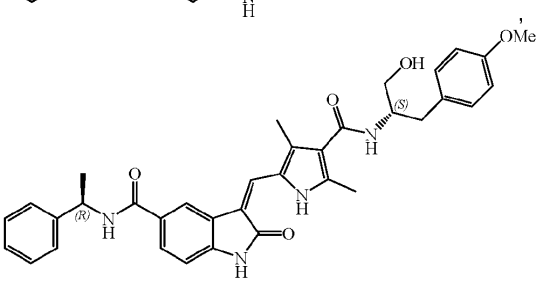

,

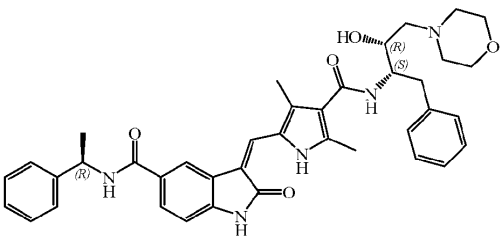

,

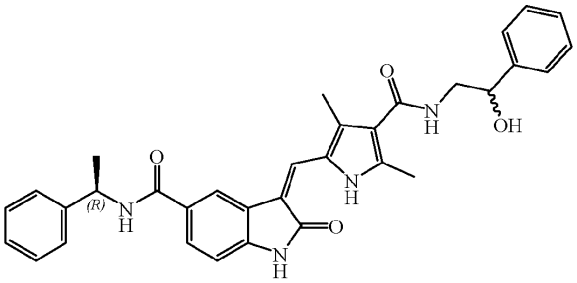

,

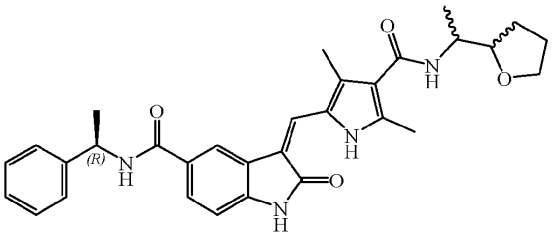

,

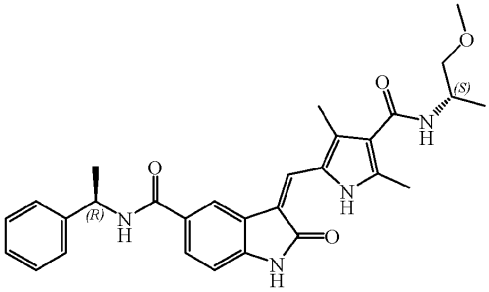

,


,

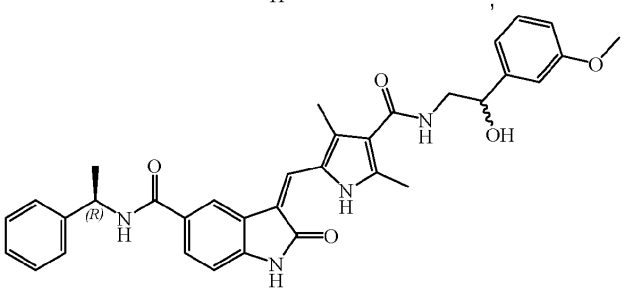

,


,

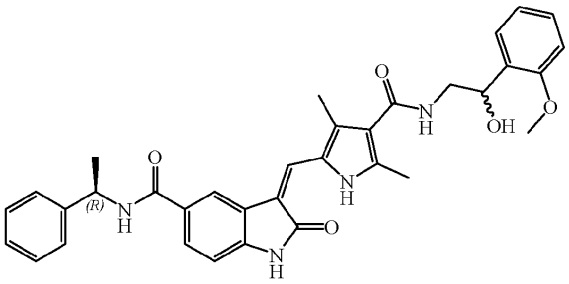

,



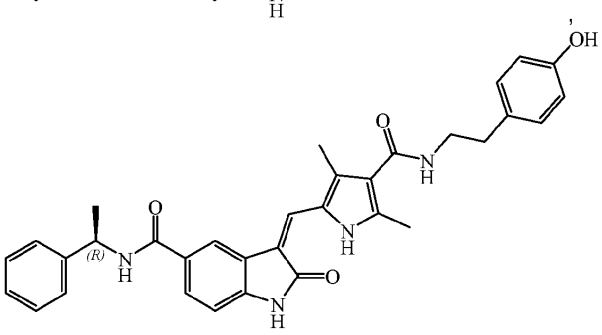
,



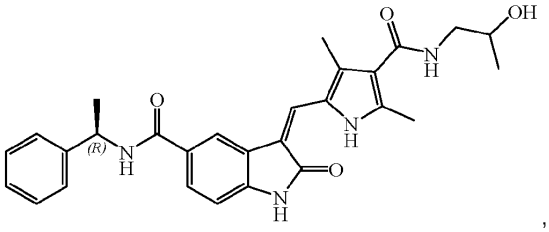
,

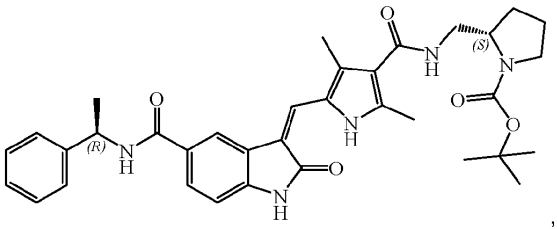


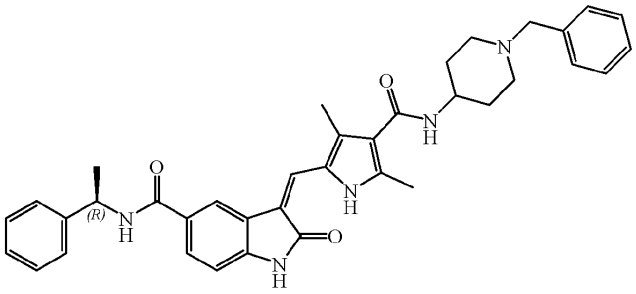
,

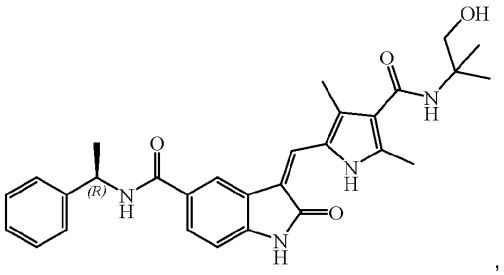


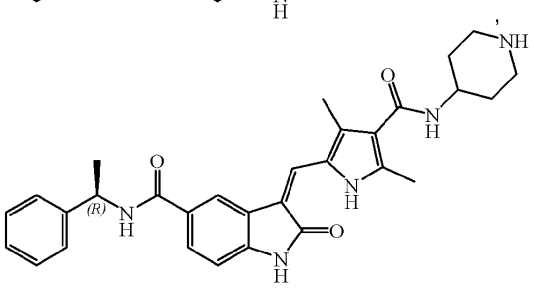
,

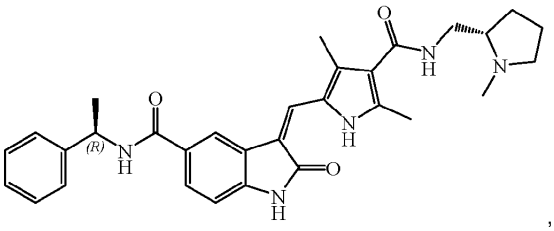

,


,

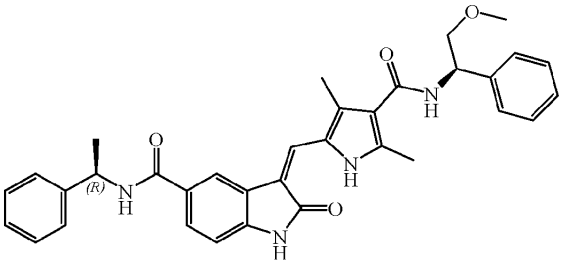

,


,

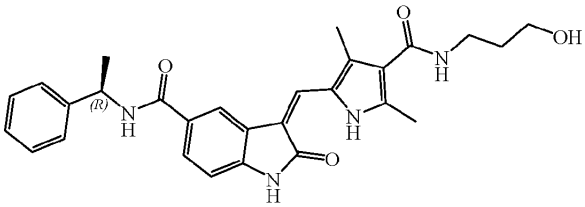

,



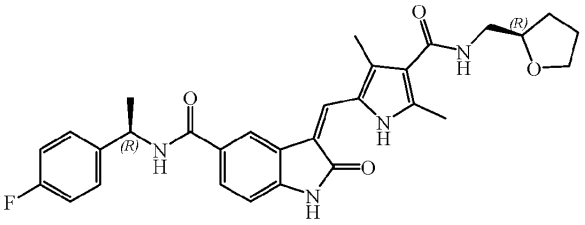
,



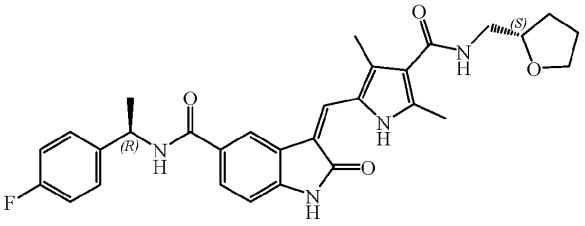
,



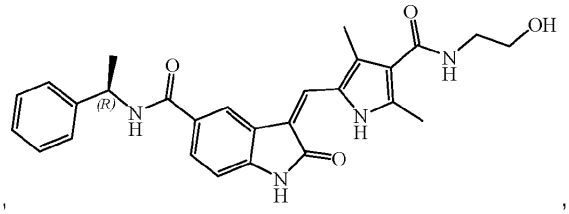
,

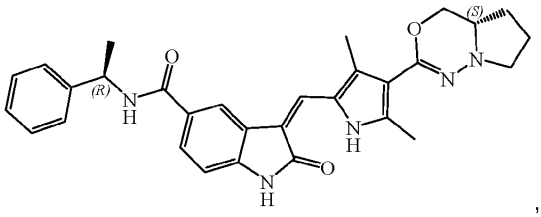


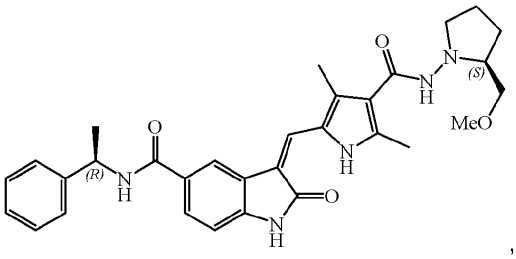
,

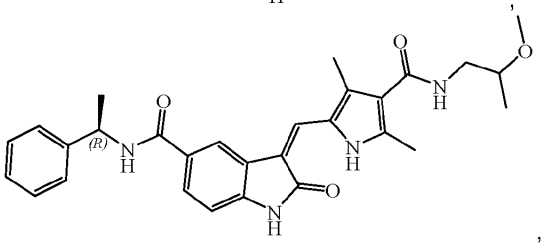


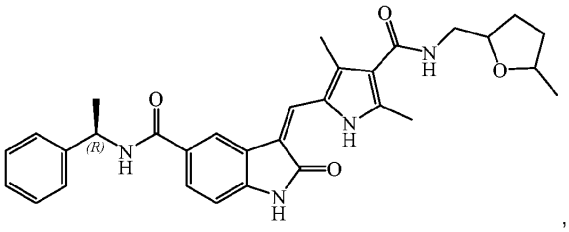
,

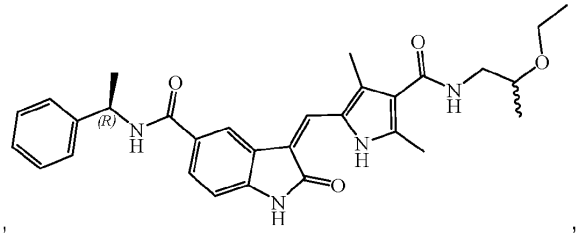

,


,

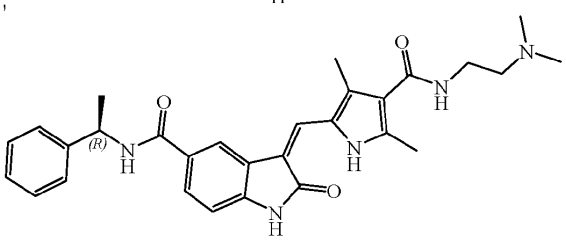

,


,

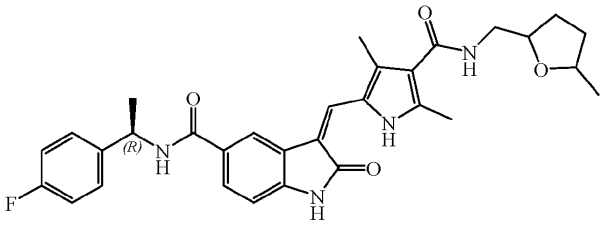

,



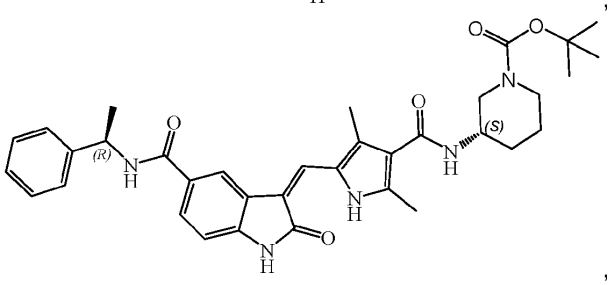
,



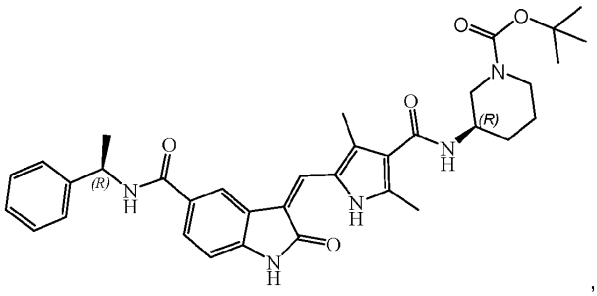
,



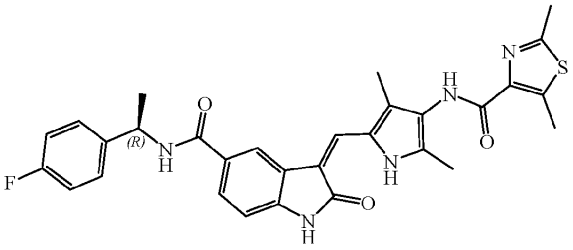
,

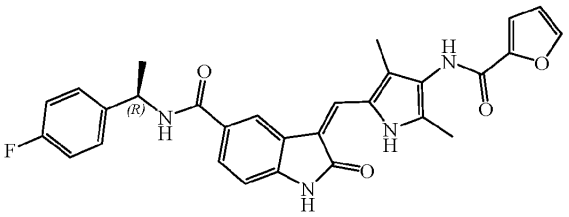


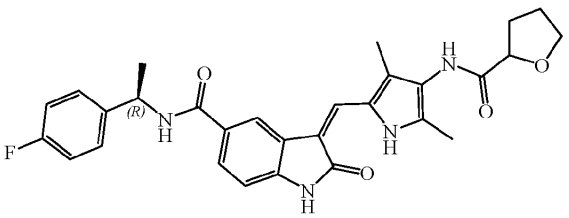
,

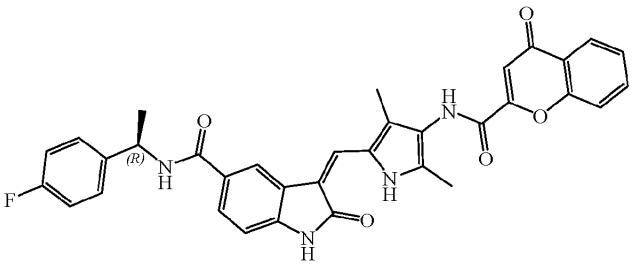


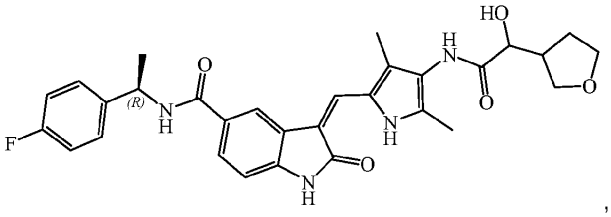
,

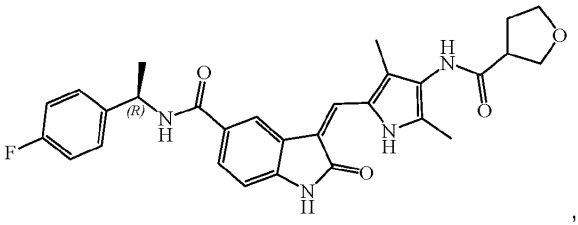

,


,

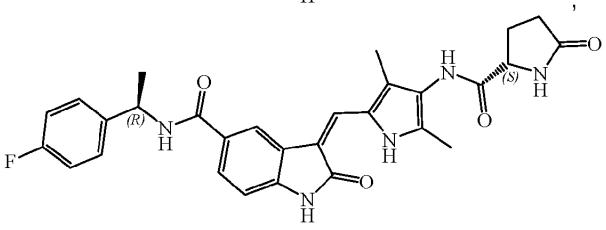

,


,

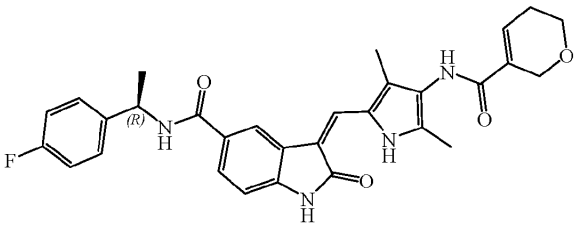

,



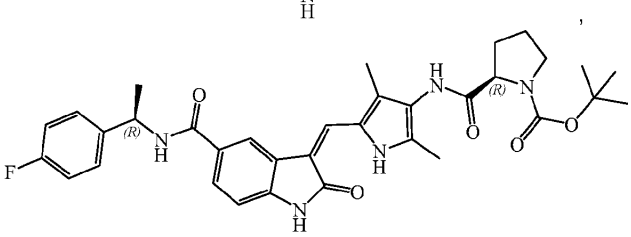
,



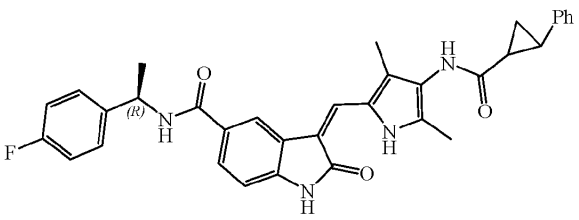
,



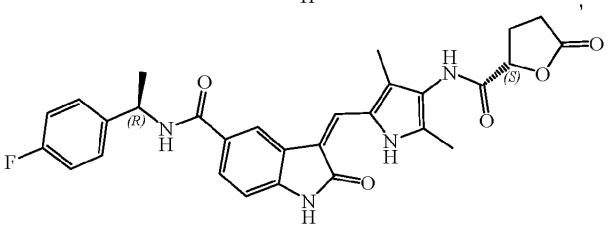
,



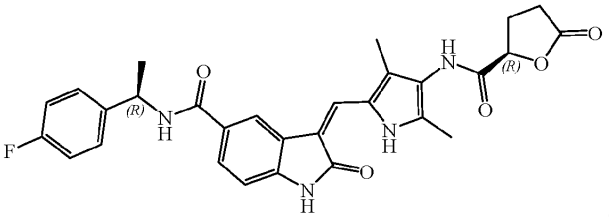
,



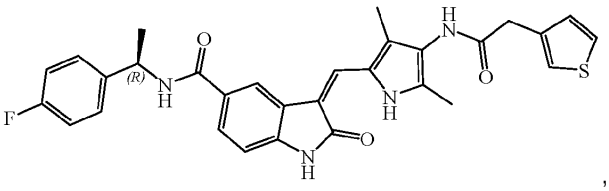
,



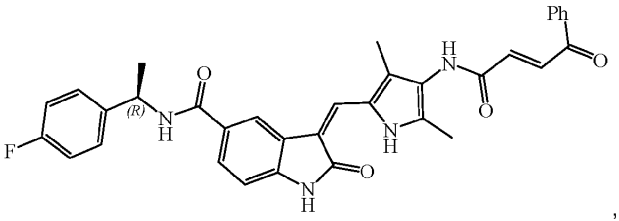
,



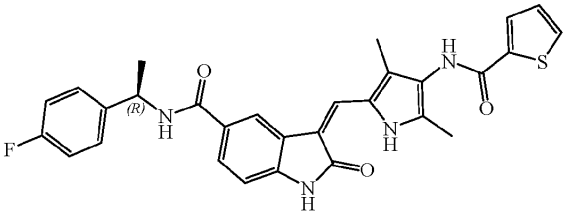
,



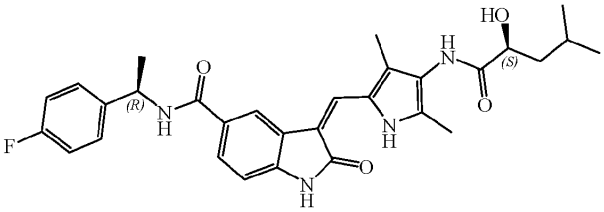
,



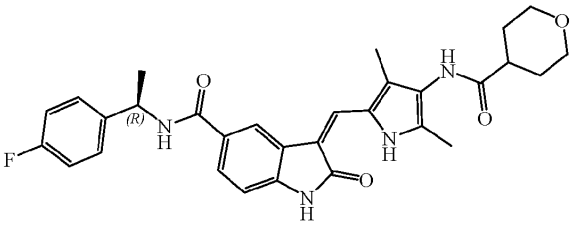
,



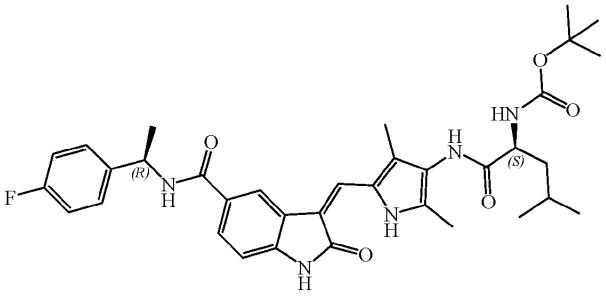
,

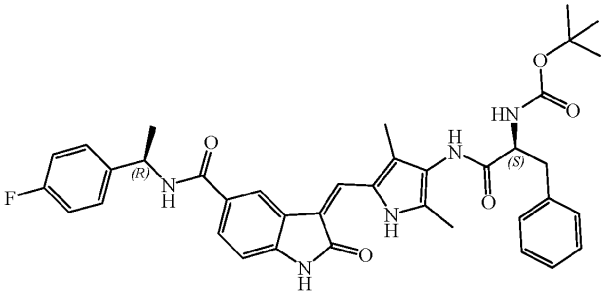


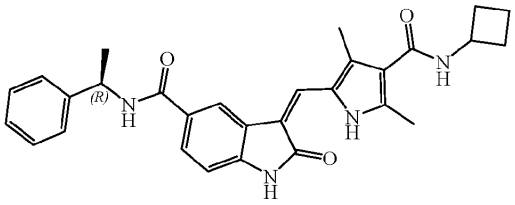
,

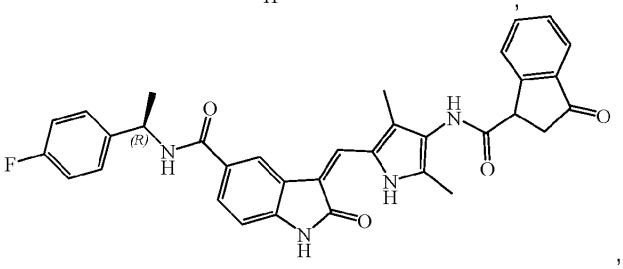


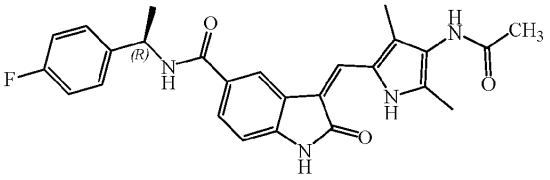
,

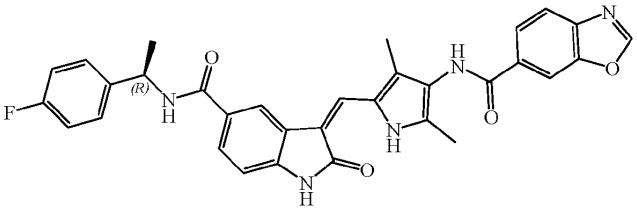

,


,

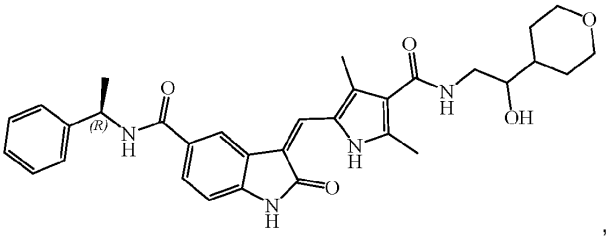

,


,

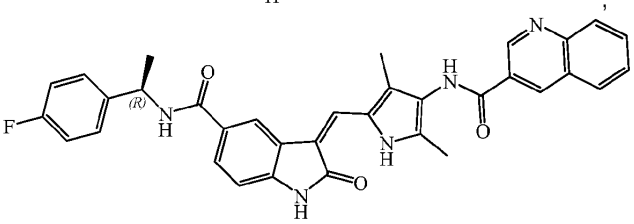

,



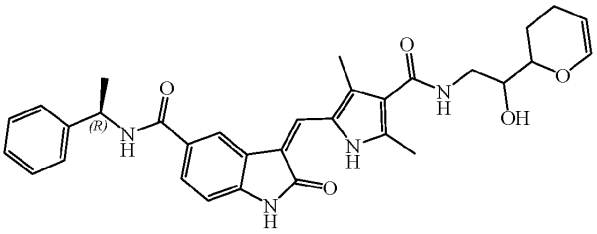
,



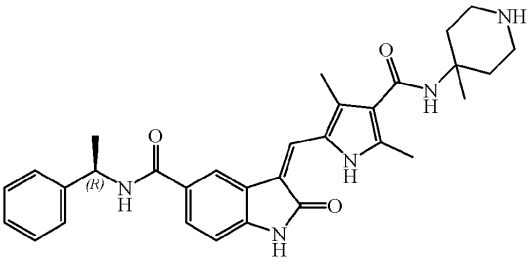
,



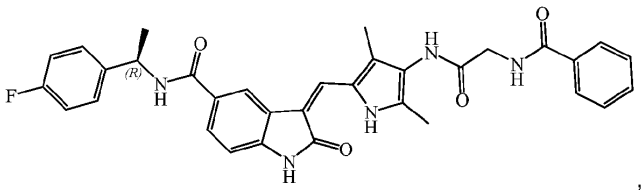
,



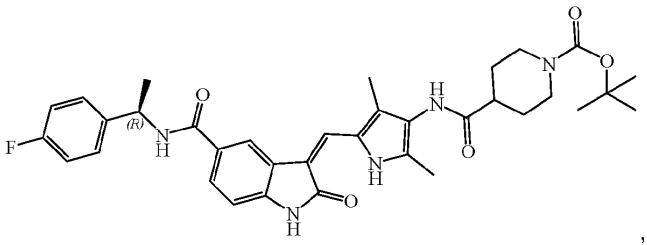
,



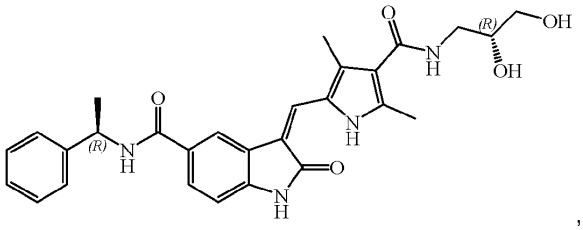
,



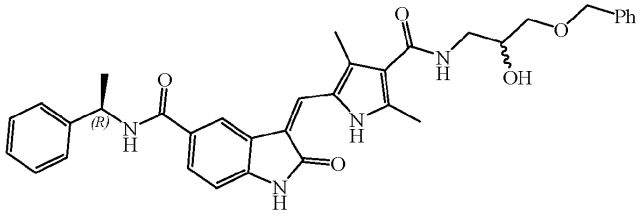
,



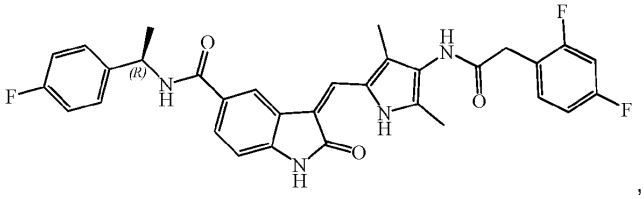
,



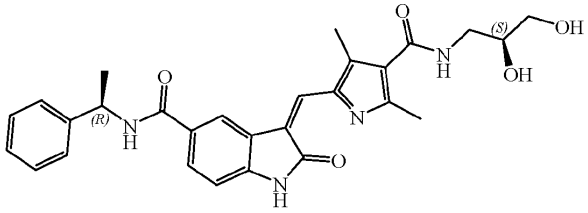
,



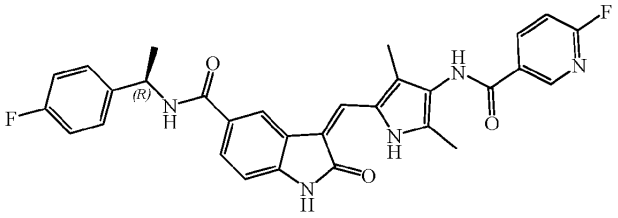
,



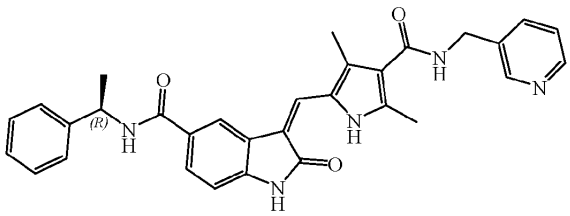
,



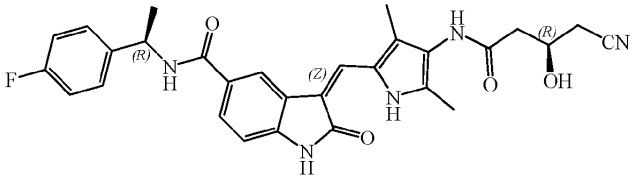
,



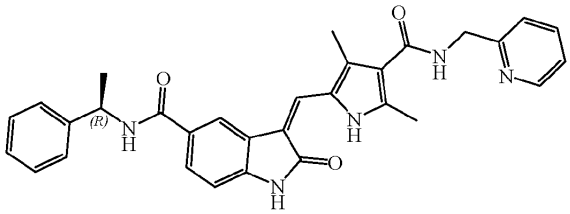
,



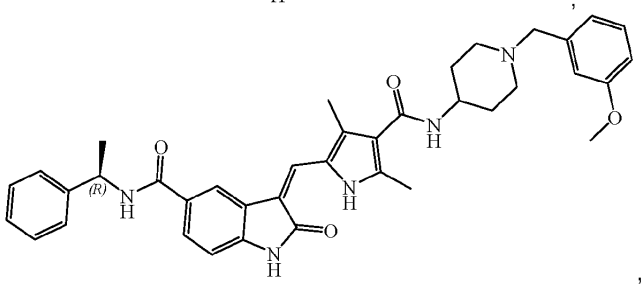
,



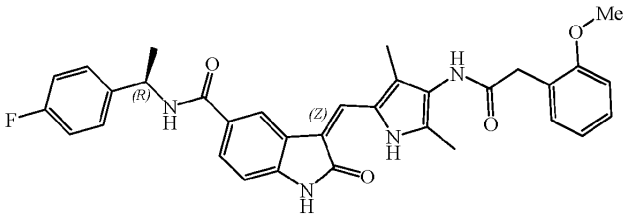
,



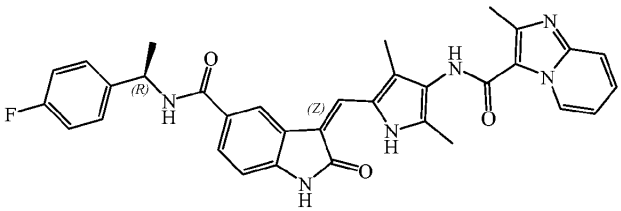
,



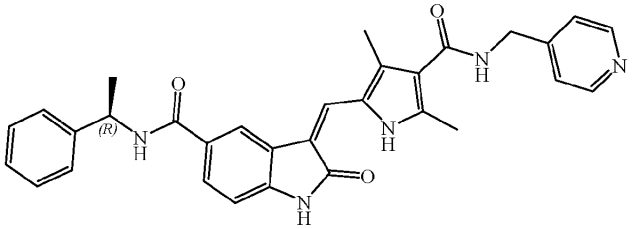
,



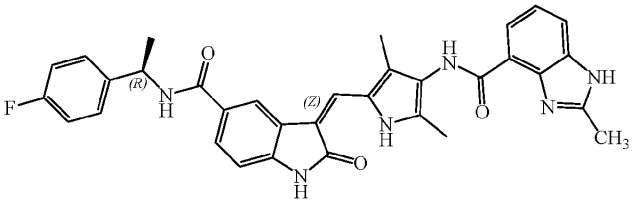
,



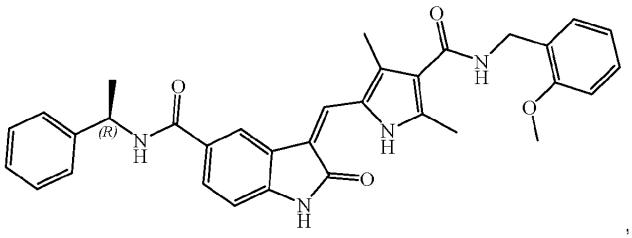
,



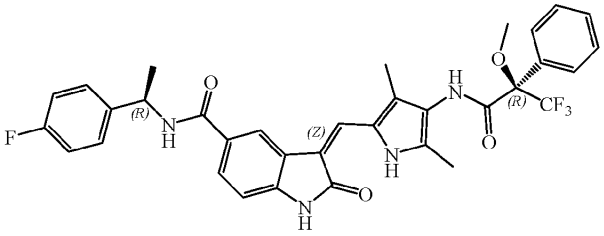
,



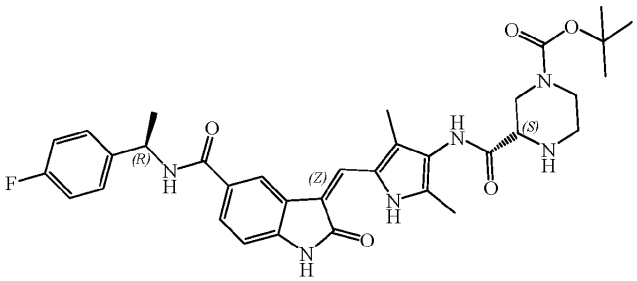
,

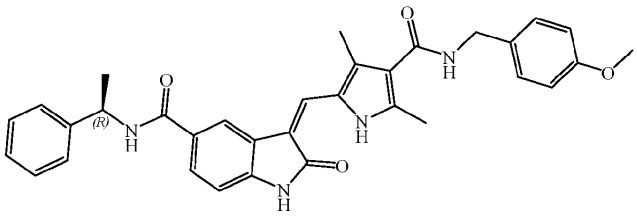


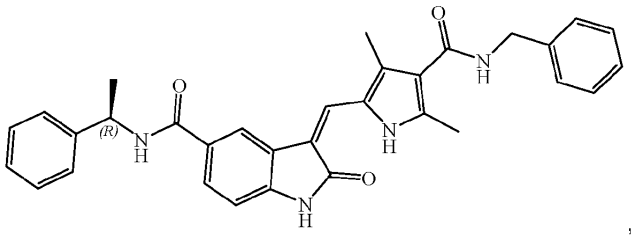
,

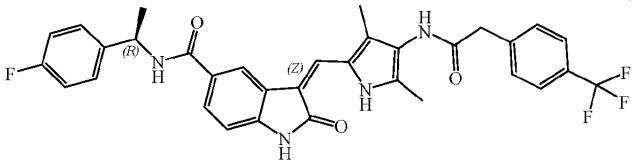


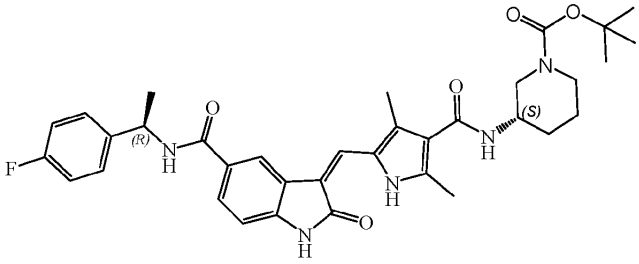
,

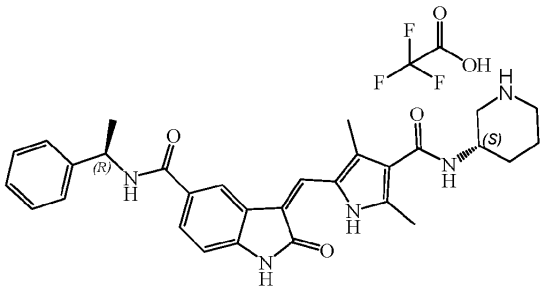

,


,

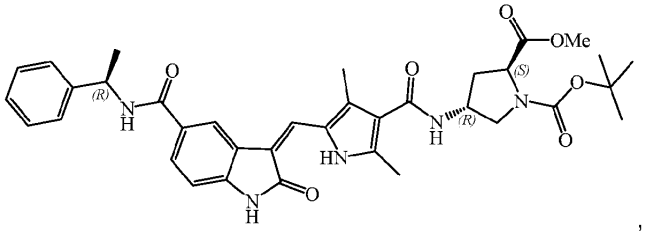

,


,

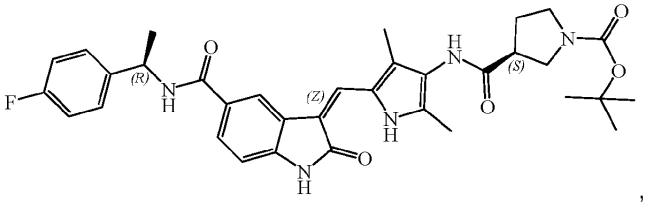

,



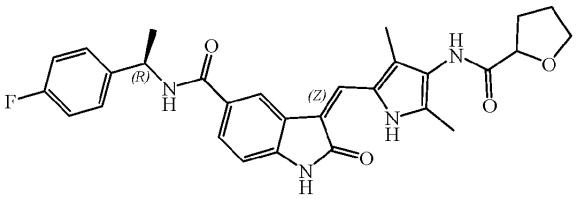
,



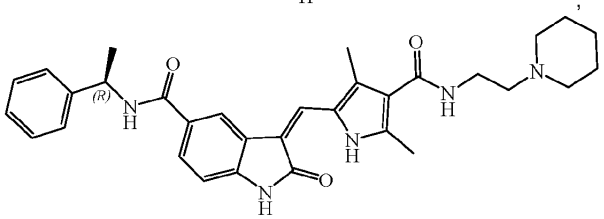
,



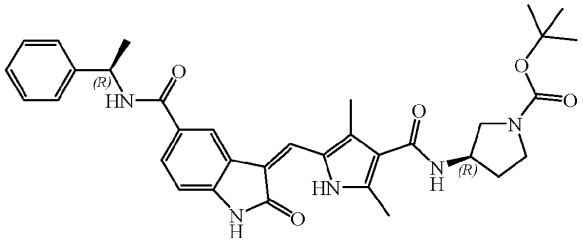
,



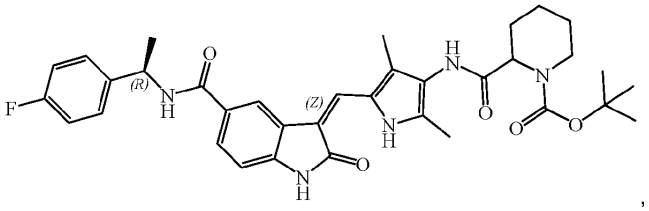
,



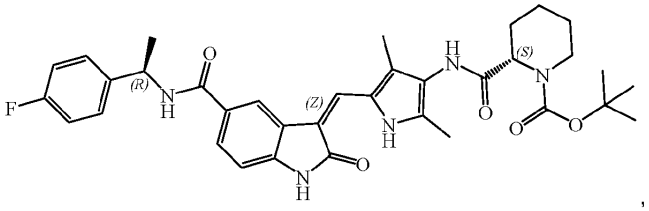
,



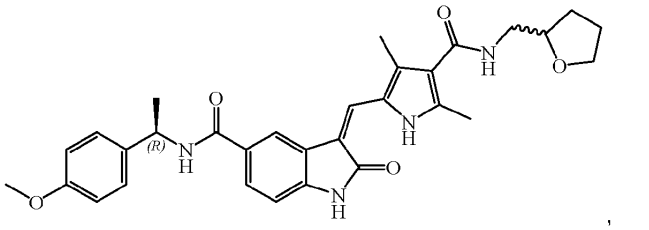
,



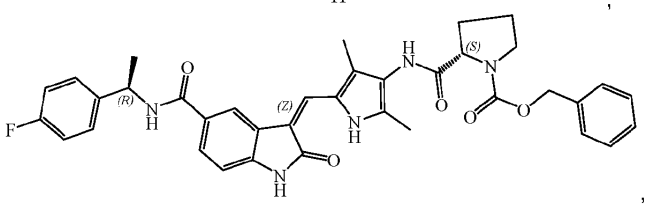
,



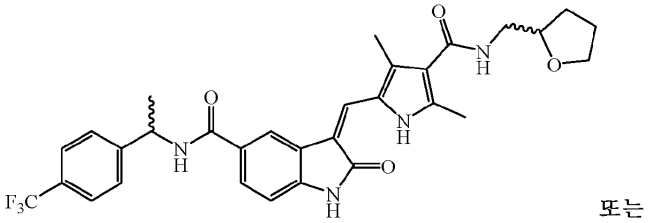
,



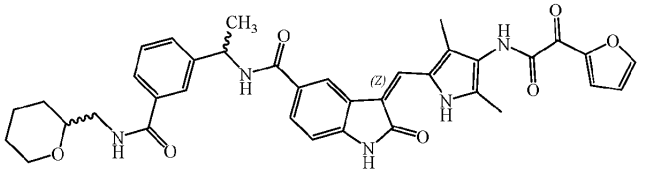
,



,



또는



.

청구항 18

제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 19

G 단백질-커플링된 수용체 키나제 5 (GRK5)의 억제를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법으로서, 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 제1항의 화합물 또는 제18항의 제약 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 그 결과 GRK5 억제를 필요로 하는 대상체가 치료되는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 대상체가 심장 질환을 갖는 것인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 심장 질환이 비대성 심근병증 또는 심부전인 방법.

청구항 22

제19항에 있어서, 대상체가 암을 갖는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 3월 1일에 출원된 미국 가출원 번호 63/315,118을 우선권 주장하며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 정부 지원 진술

[0004] 본 발명은 국립 보건원에 의해 수여된 HL071818 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 대해 특정 권리를 갖는다.

[0005] 기술분야

[0006] 본 개시내용은 G 단백질-커플링된 수용체 키나제 5 (GRK5) 억제제, 그를 포함하는 조성물, 및 예컨대 심장 질환 및 암의 치료에서의 사용 방법에 관한 것이다.

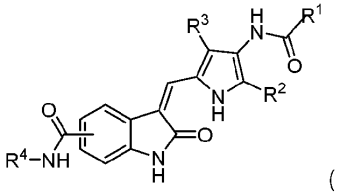
배 경 기 술

[0007] 심장 질환 (예를 들어, 비대성 심근병증 및 심부전) 및 암의 효과적인 치료에 대한 필요가 존재한다. G 단백질-커플링된 수용체 키나제 5 (GRK5)는 이러한 필요를 다룰 수 있다.

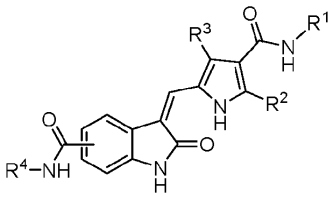
[0008] 상기의 관점에서, 본 개시내용의 목적은 고도로 선택적이고 강력한 GRK5 억제제를 제공하는 것이다. 이들 및 다른 목적 및 이점, 뿐만 아니라 본 발명의 특색은 본원에 제공되는 설명으로부터 분명해질 것이다.

발명의 내용

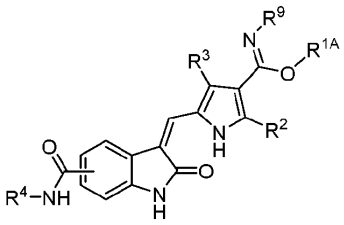
[0009] 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



(I),



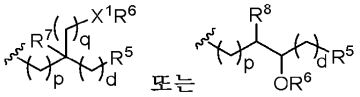
(II) 또는



(III)

[0010]

[0011] 여기서:

[0012] R^1은 R^5, -알킬-R^5, -C(O)R^5,  또는 이고, 여기서 R^5는 알킬, 히드록시, 알콕시, 아미도, 시아노, 알케닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나 또는 R^5 및 R^7은 시클로알킬 기를 형성할 수 있고;

[0013] R^{1A}는 H 또는 알킬이거나 또는 R^{1A} 및 R^9는 헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고;

[0014] X^1은 O 또는 NR^{6A}이고, 여기서 R^{6A}는 H 또는 알킬이거나 또는 R^{6A} 및 R^5는 헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고;

[0015] p, d 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수이고;

[0016] R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 알킬이고;

[0017] R^6은 H 또는 알킬이고;

[0018] R^7은 H, 알킬 또는 아릴이고;

[0019] R^8은 H 또는 알킬이고;

[0020] R^9는 H 또는 알킬이고;

[0021] R^4는 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이다.

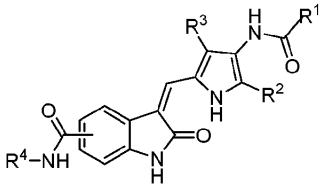
[0022] 이러한 화합물은 G 단백질-커플링된 수용체 키나제 5 (GRK5)의 명백하게 선택적이고 강력한 억제제이다. 예를 들어, 화합물은 GRK2에 비해 GRK5에 대해 선택적이다. 예를 들어, 화합물은 10 μM 초과의 GRK2에 대한 IC_{50} 및 1-999 nM (예를 들어, 1-100 nM)의 GRK5에 대한 IC_{50}을 가질 수 있다.

[0023] 본 개시내용은 또한 G 단백질-커플링된 수용체 키나제 5 (GRK5)의 억제를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것으로, 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 상기 기재된 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 그 결과 GRK5 억제를 필요로 하는 대상체가 치료된다. 대상체는 심장 질환 및/또는 암을 가질 수 있다.

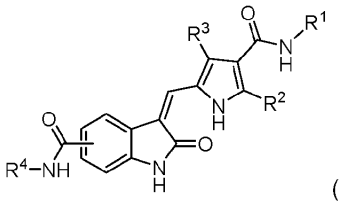
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 이제, 개시된 대상의 특정 실시양태를 상세히 참조할 것이다. 개시된 대상은 열거된 청구범위와 함께 기재될 것이지만, 예시된 대상은 청구범위를 개시된 대상으로 제한하도록 의도되지 않는다는 것이 이해될 것이다.

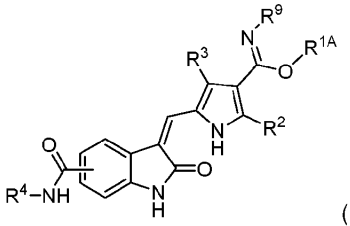
[0025] 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다:



(I),



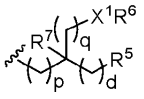
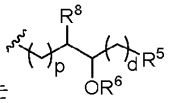
(II) 또는



(III)

[0026]

[0027] 여기서:

[0028] R^1은 R^5, -알킬-R^5, -C(O)R^5,  또는  이고, 여기서 R^5는 알킬, 히드록시, 알콕시, 아미도, 시아노, 알케닐, 할로알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나 또는 R^5 및 R^7은 시클로알킬 기를 형성할 수 있고;

[0029] R^{1A}는 H 또는 알킬이거나 또는 R^{1A} 및 R^9는 헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고;

[0030] X^1은 O 또는 NR^{6A}이고, 여기서 R^{6A}는 H 또는 알킬이거나 또는 R^{6A} 및 R^5는 헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고;

[0031] p, d 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수이고;

[0032] R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 알킬이고;

[0033] R^6은 H 또는 알킬이고;

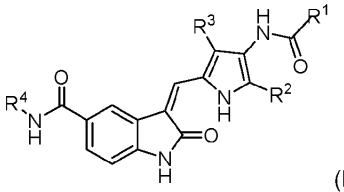
[0034] R^7은 H, 알킬 또는 아릴이고;

[0035] R^8은 H 또는 알킬이고;

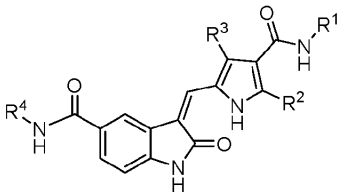
[0036] R^9는 H 또는 알킬이고;

[0037] R^4는 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이다.

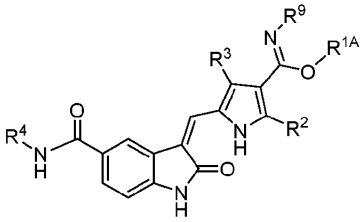
[0038] 화학식 (I), (II) 및 (III)의 화합물의 예는 화학식 (Ia), (IIa), 및 (IIIa)의 화합물을 포함한다:



(Ia),



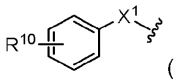
(IIa) 또는



(IIIa)

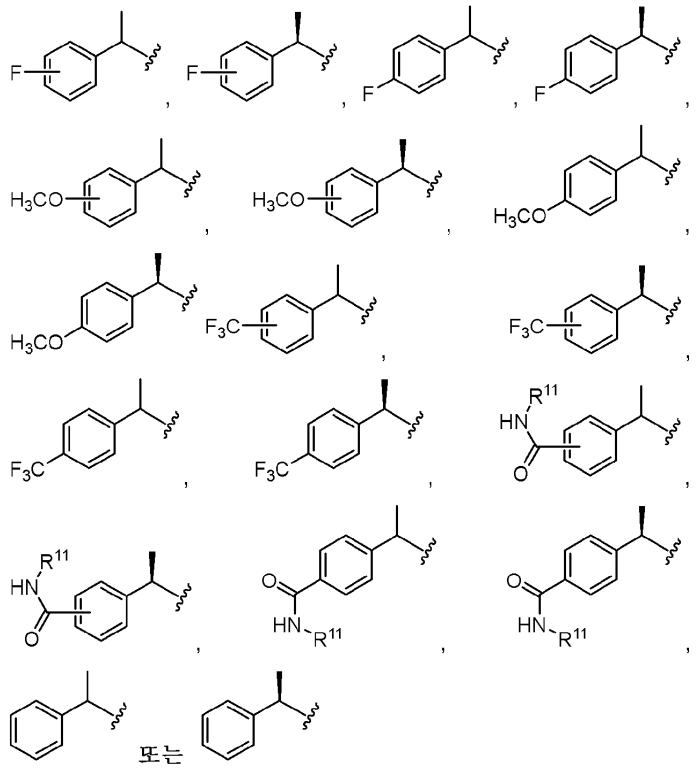
[0039] .

[0040] 임의의 화합물 (예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (II), (IIa), (III), 및 (IIIa)의 화합물)에서 R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 C_1-C_3-알킬, 예컨대 메틸일 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 화합물에서 R^4는 아릴알킬, 예컨대 (C_1-C_6)알킬아릴 및 (C_1-C_6)알킬(C_6-C_{10})아릴일 수 있다. 대안적으로, R^4는 화학식 (II)의 기일 수 있고:



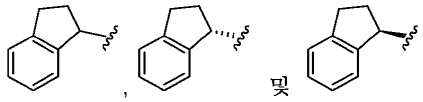
(II)

[0041] 여기서 R^{10}은 H, 할로, 알킬, 할로알킬, 아미도 또는 알콕시이고; X^1은 부재하거나 또는 알킬 (예를 들어, (C_1-C_6)알킬아릴 및 (C_1-C_6)알킬(C_6-C_{10})아릴)이다. R^{10}은 할로 (예를 들어, 플루오로)일 수 있다. 화학식 (II)의 기의 예는 하기 화학식의 기를 포함하고:

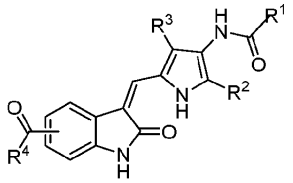
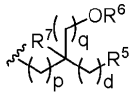


[0042] , 여기서 R^{11}은 헤테로시클릴, 예컨대 피라닐

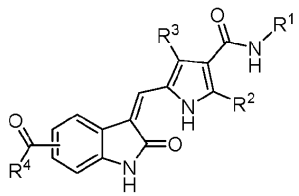
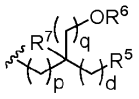
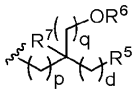
기로 치환될 수 있는 알킬이다. 화학식 (II)의 기의 예는 또한 하기 화학식의 기를 포함한다:

[0043]  .

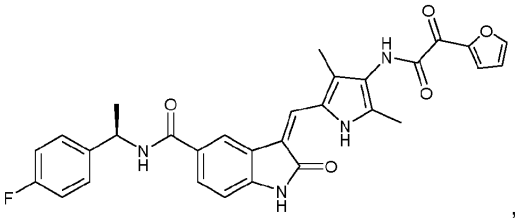
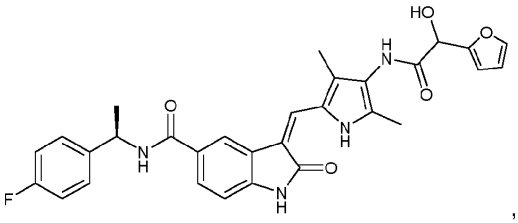
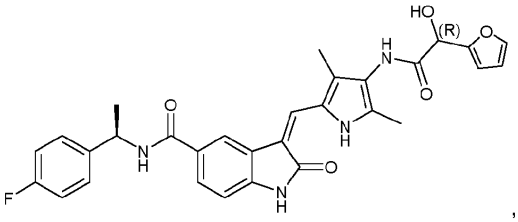
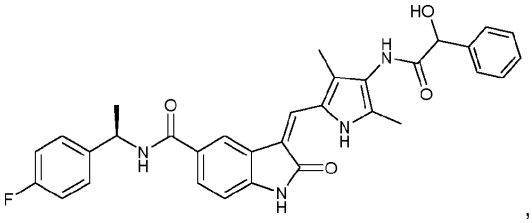
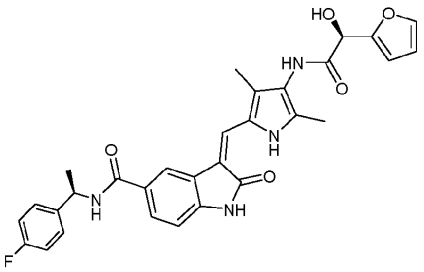
[0044] 화학식 (I)의 화합물이 제공된다:

[0045]  (I) 여기서 R^2, R^3, 및 R^4는 본원에 정의되고, R^1은 R^5, -알킬-R^5, -C(O)R^5 또는  이고, 여기서 R^5는 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이다. 화학식 (I)의 화합물에서, R^5는 푸라닐, 인돌릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴 또는 이미다조[1,2-a]피리디닐일 수 있고/거나; q는 0이고, p는 0이고, d는 0이고/거나; R^1은 -알킬-R^5, 예컨대 -(C_1-C_3)알킬-R^5이다.

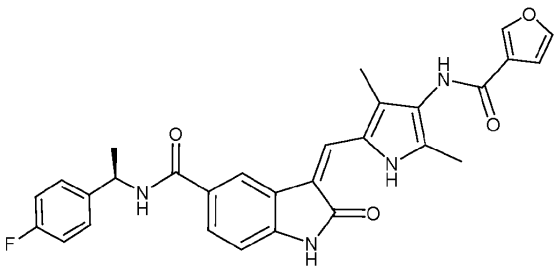
[0046] 화학식 (II)의 화합물이 제공된다:

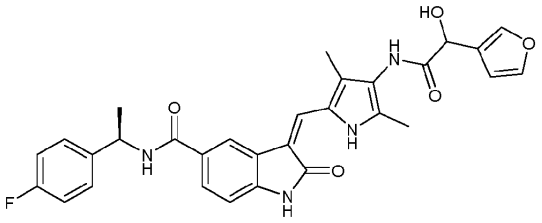
[0047]  (II) 여기서 R^1은 R^5, -알킬-R^5 또는  이고, 여기서 R^5는 알킬, 히드록시, 알콕시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이다. 화학식 (II)의 화합물에서, R^5는 테트라히드로푸라닐, 피라닐, 푸라닐, 테트라히드로-2H-티오피란-1,1-디옥시드 또는 벤즈이미다졸릴일 수 있고/거나; q는 0일 수 있고, d는 0일 수 있고/거나; R^1은 -알킬-R^5, 예컨대 -(C_1-C_3)알킬-R^5일 수 있다. 예를 들어, 화학식 (II)의 화합물에서, R^1은  일 수 있고, 여기서 R^5 및 R^7은 시클로알킬 기 (예를 들어, (C_3-C_6)시클로알킬 기)를 형성한다. 대안적으로, 화학식 (II)의 화합물에서, R^1은 R^5 또는 -알킬-R^5일 수 있고, R^5는 히드록시 또는 알콕시일 수 있다.

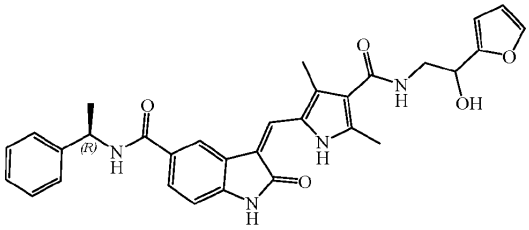
[0048] 화학식 (I), (Ia), (II), (IIa), (III), 및 (IIIa)의 화합물의 예는 하기 화학식의 화합물을 포함하고:

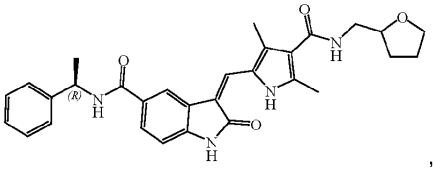

,

,

,

,


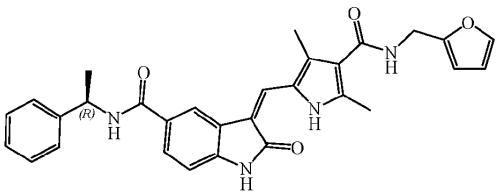
[0049]

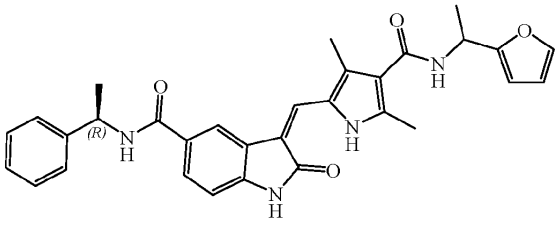

,


,

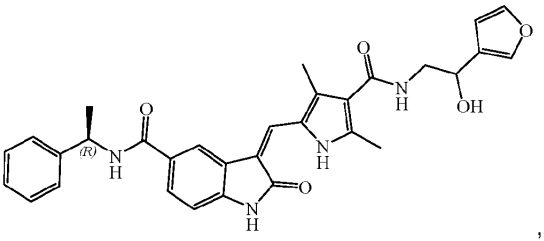

,

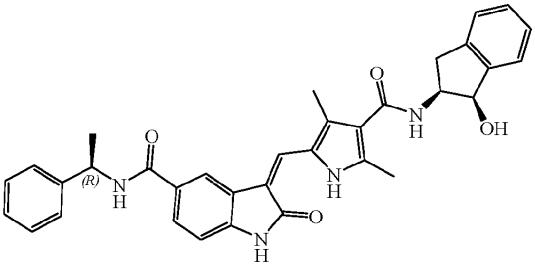

,

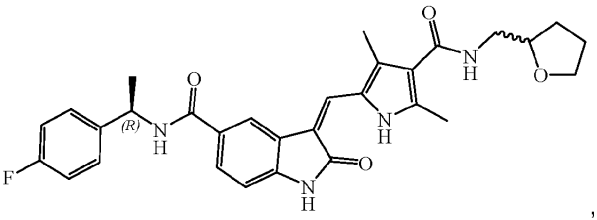

,

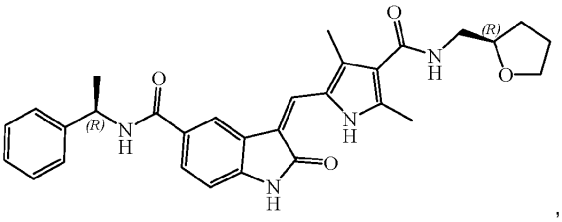

,

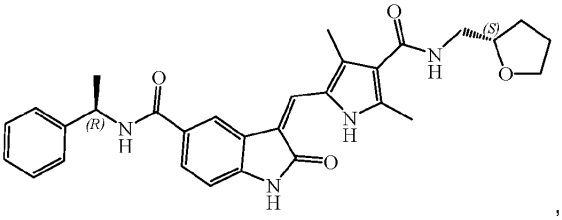
[0050]


,

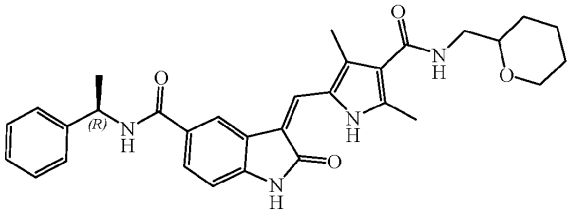

,

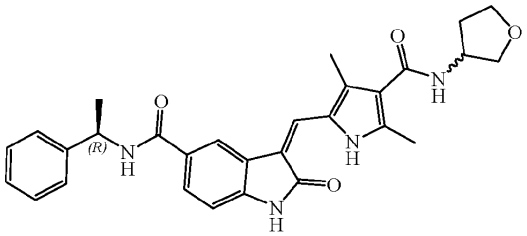

,

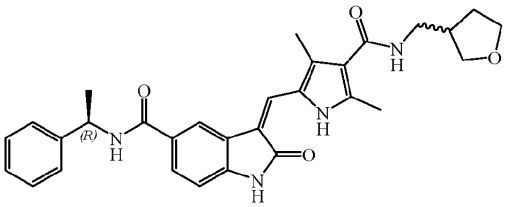

,

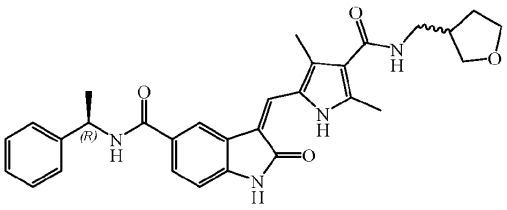

,

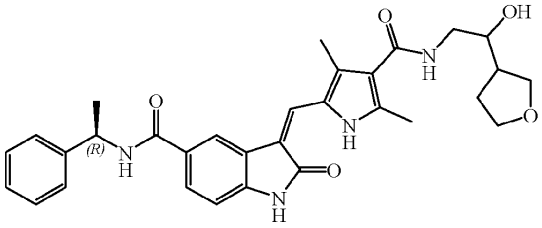
[0051]


,

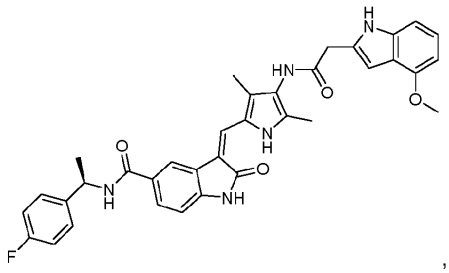

,

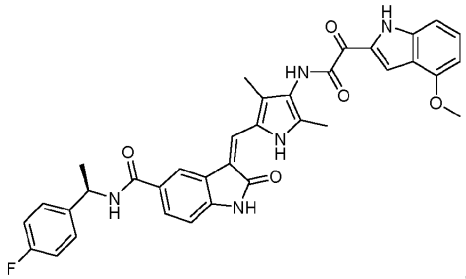

,

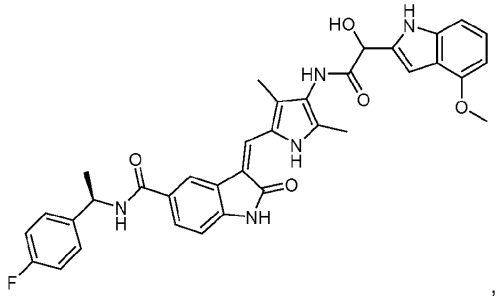

, 및

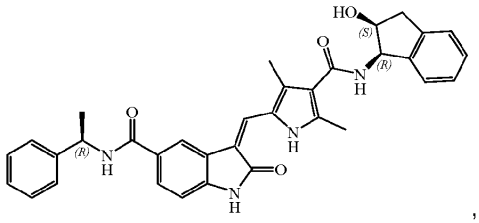


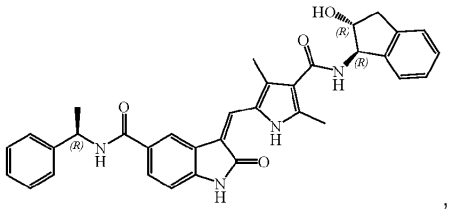
[0052] ; 뿐만 아니라 하기 화학식의 화합물을 포함한다:


,

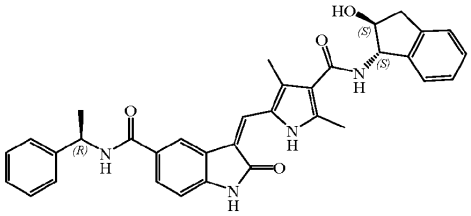

,

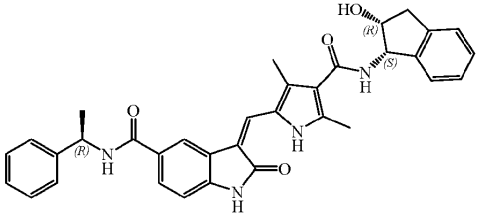

,

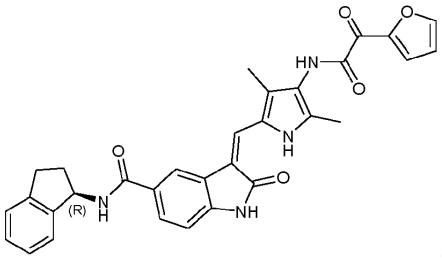

,

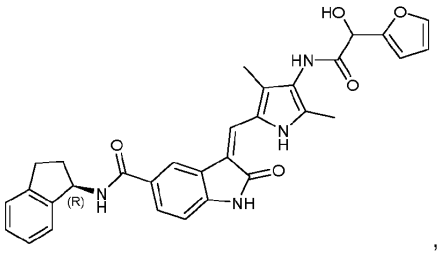

,

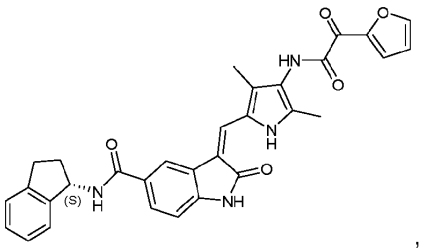
[0053]


,

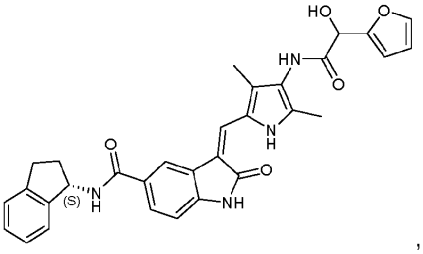

,

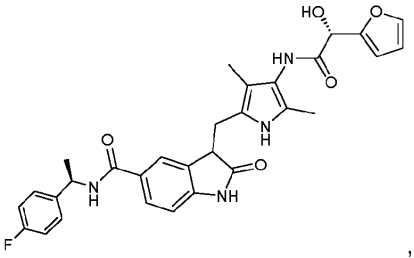

,

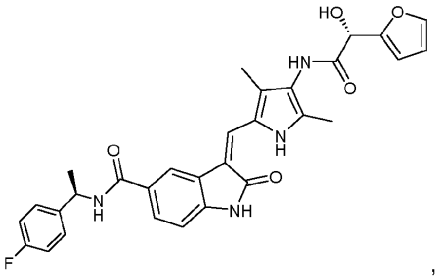

,

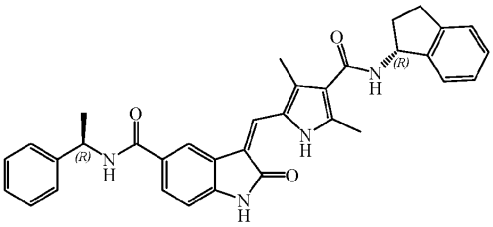

,

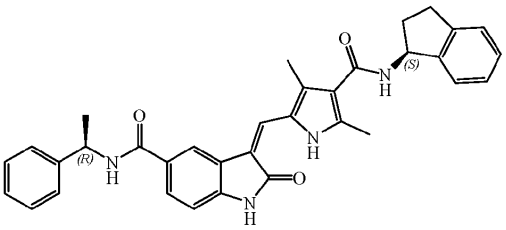
[0054]


,

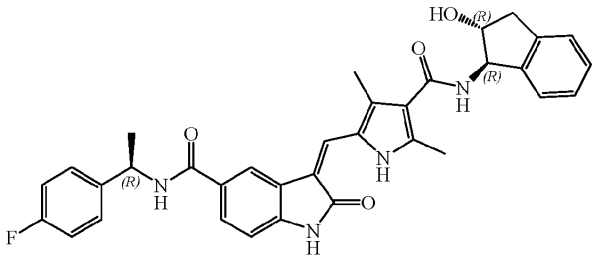

,


,

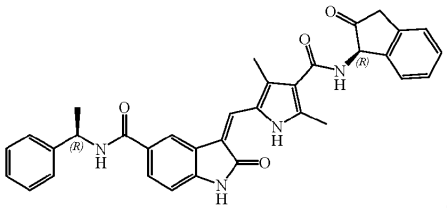

,


,

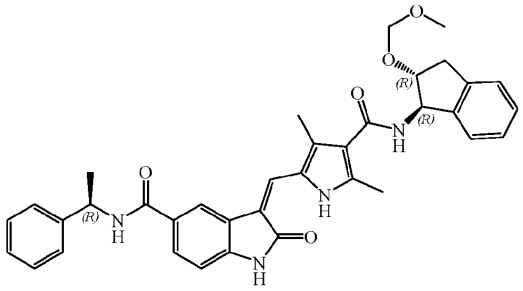
[0055]



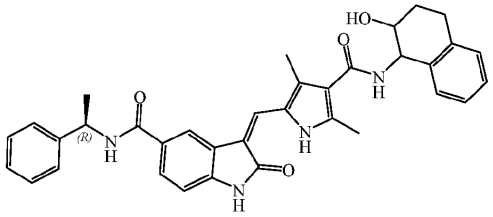
,



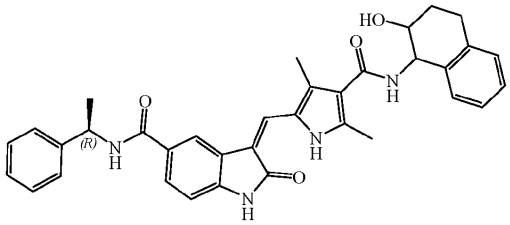
,



,

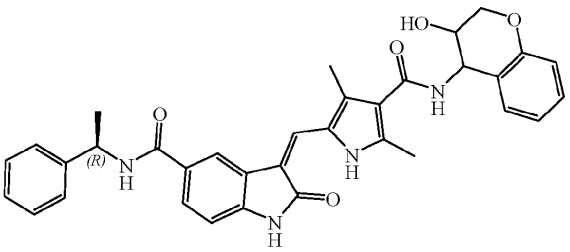


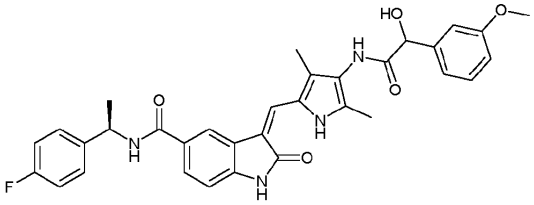
,

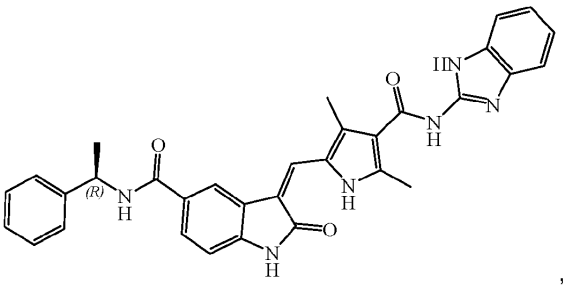


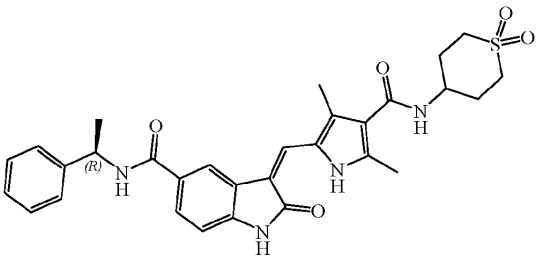
,

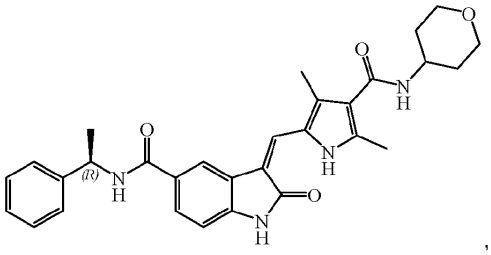
[0056]


,

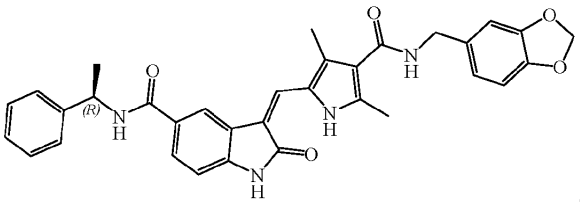

,

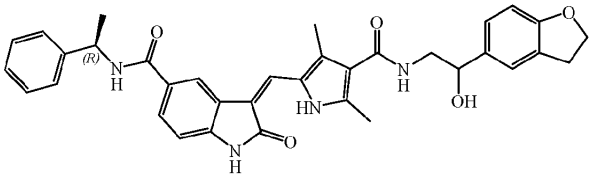

,

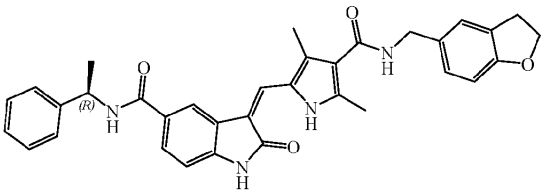

,

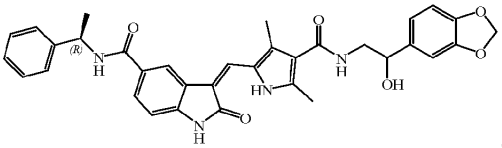

,

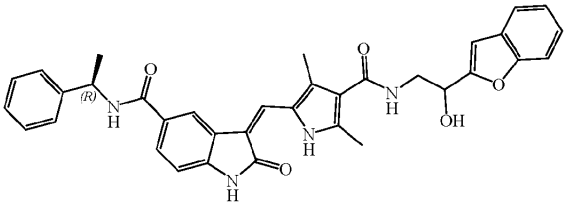
[0057]

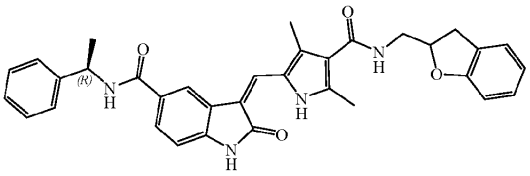

,


,

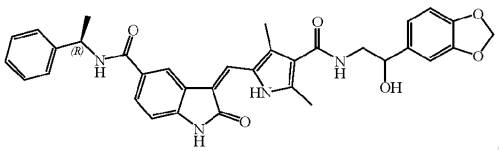

,

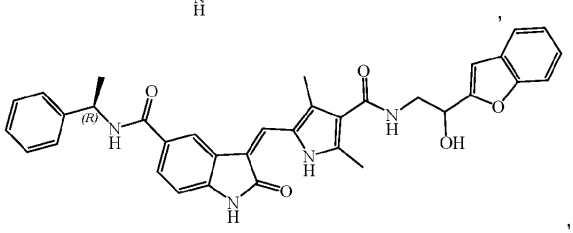

,

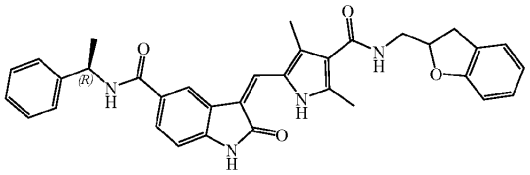

,

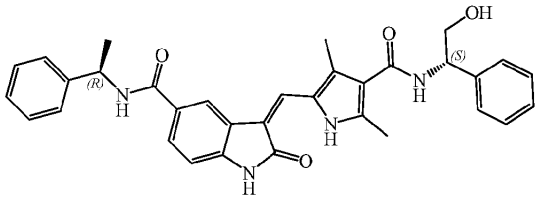

,

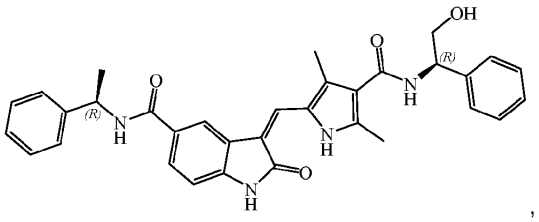
[0058]

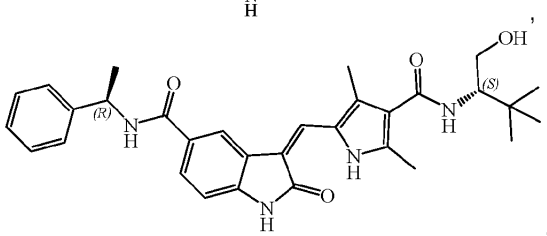

,


,

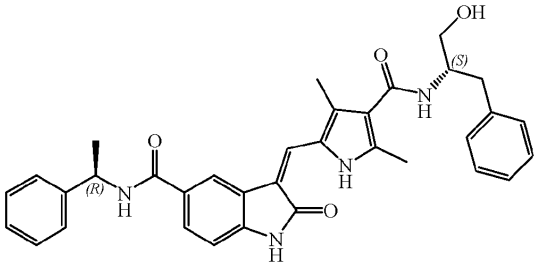
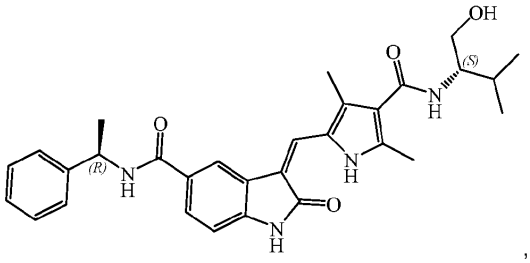
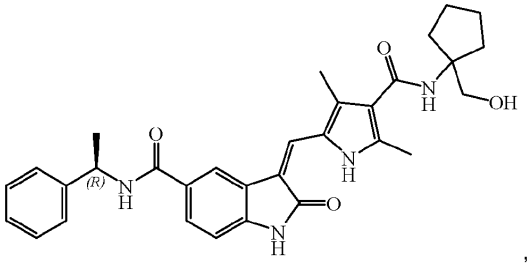
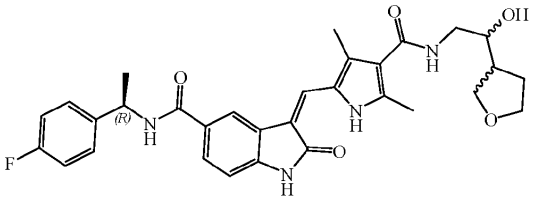
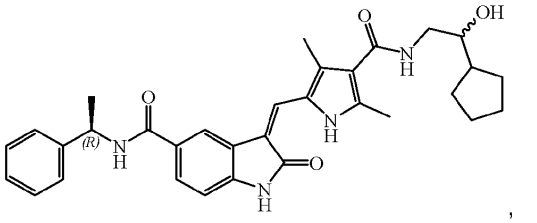

,


,

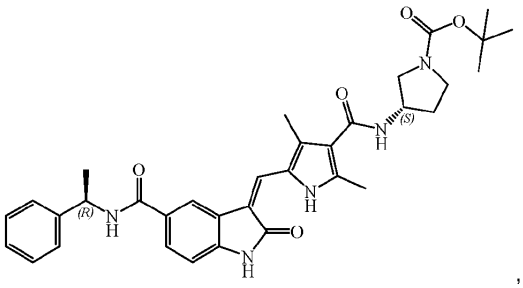
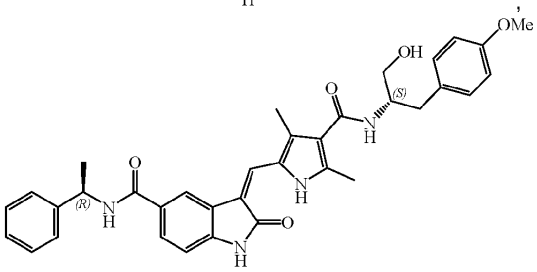
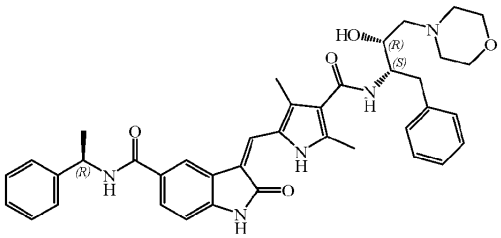
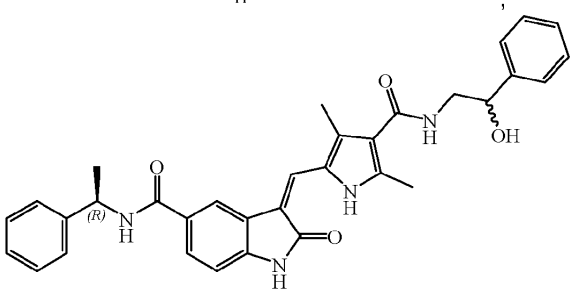
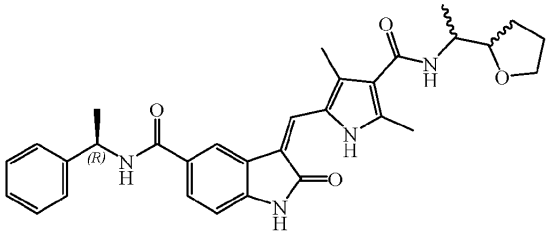

,


,

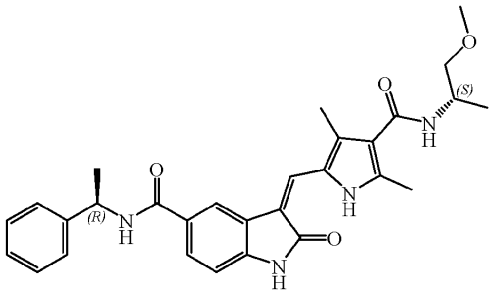
[0059]


,

,

,

,

,

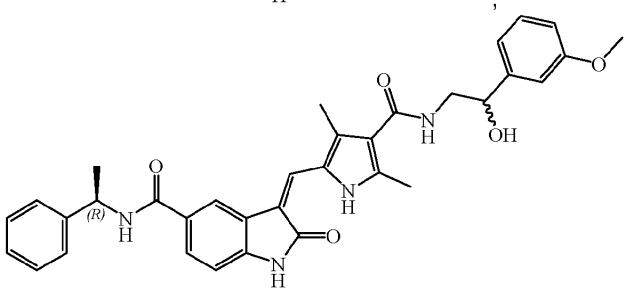
[0060]


,

,

,

,

,

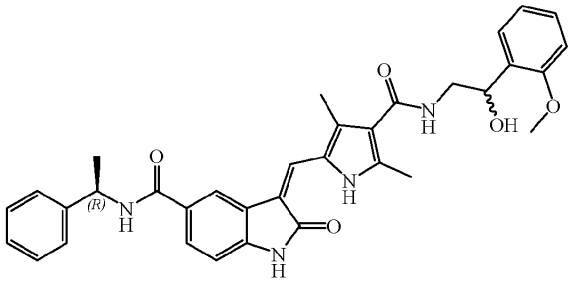
[0061]



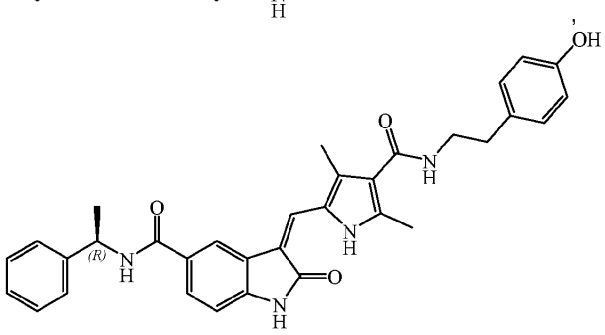
,



,

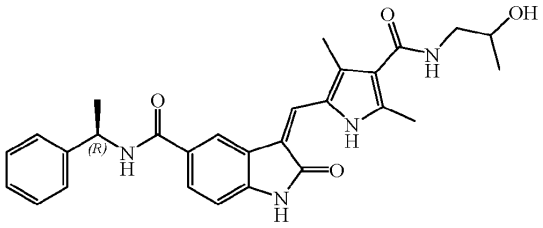
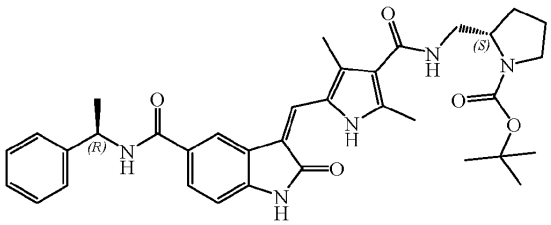
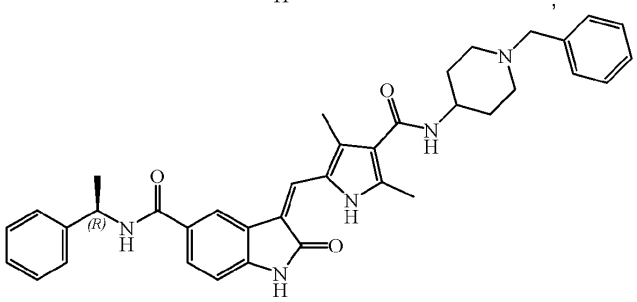
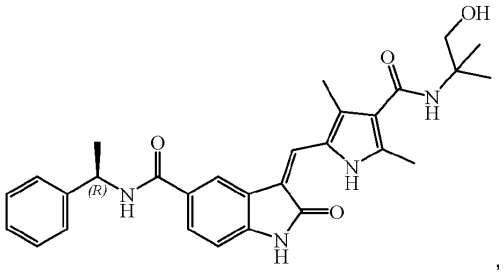
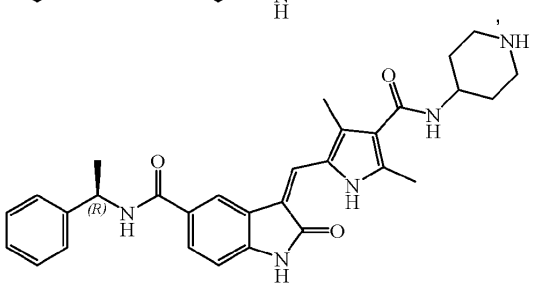


,

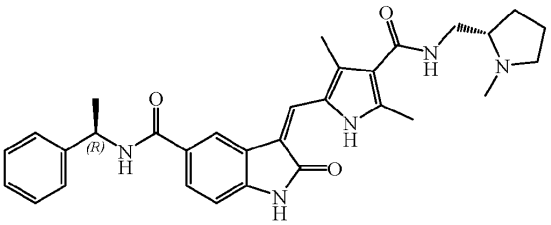


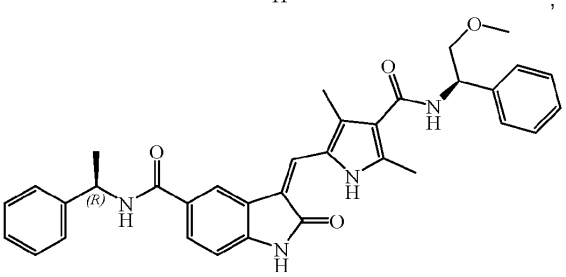
,

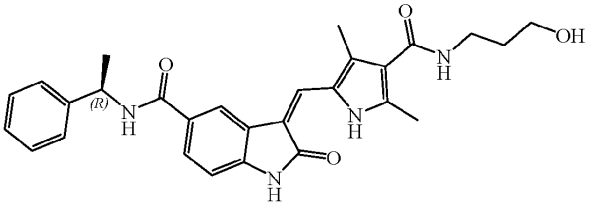
[0062]

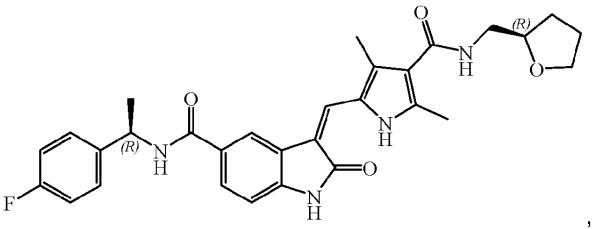

,

,

,

,

,

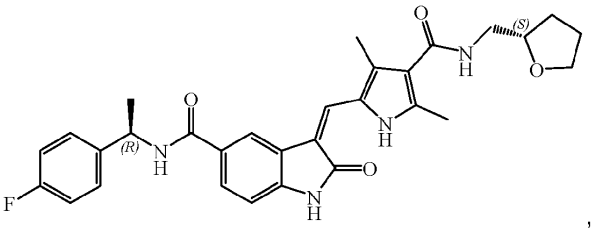
[0063]


,

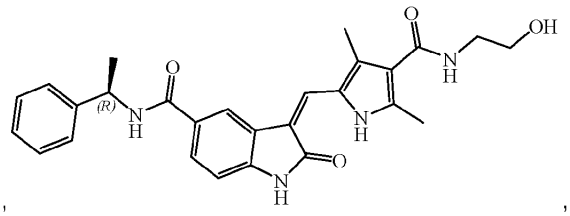
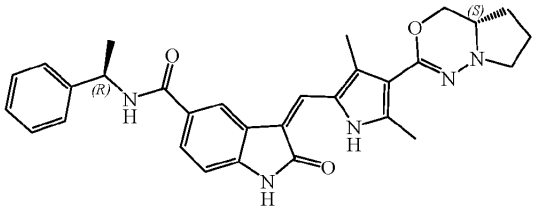
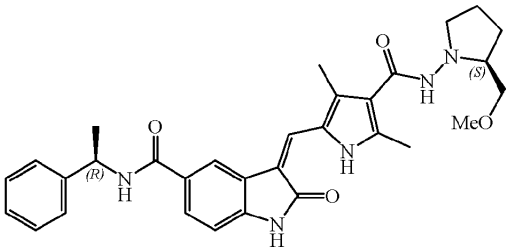
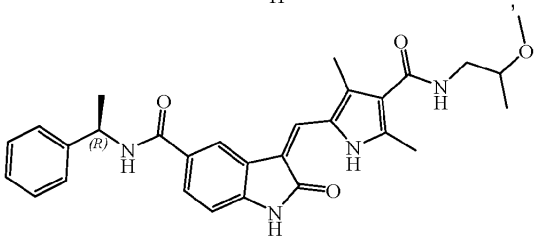
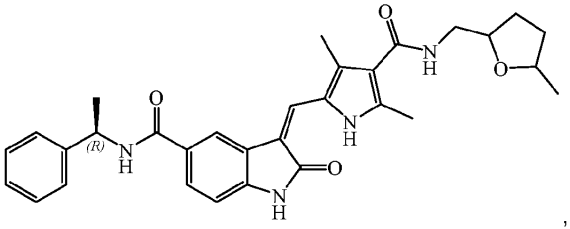

,

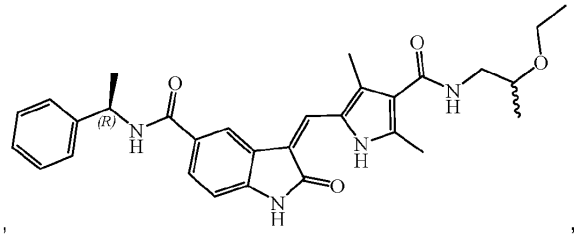

,


,

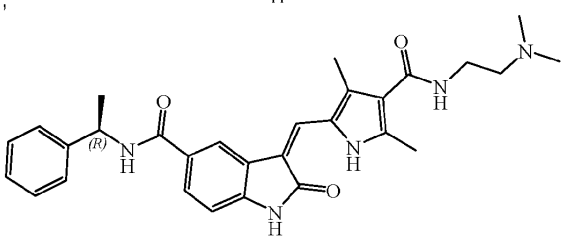

,

[0064]

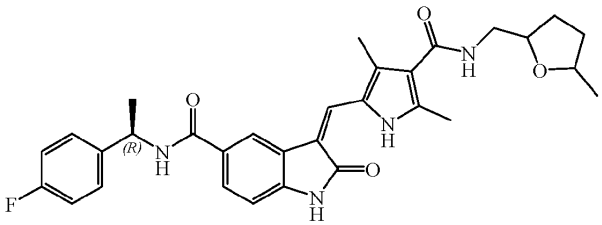

,

,

,

,

[0065] ,



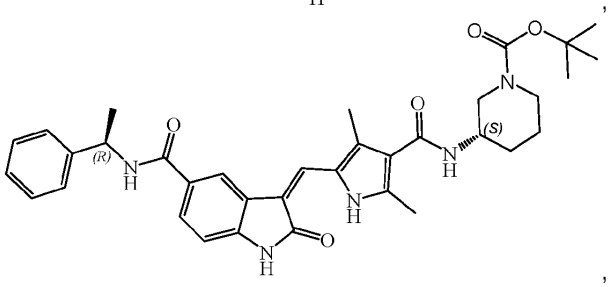
,



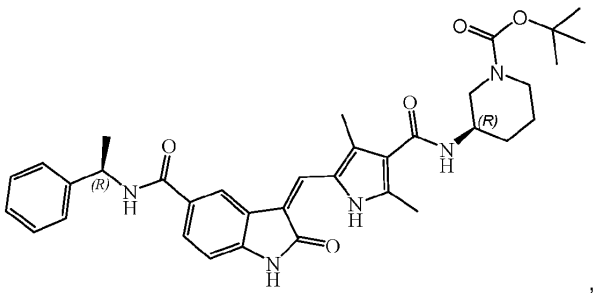
,



,

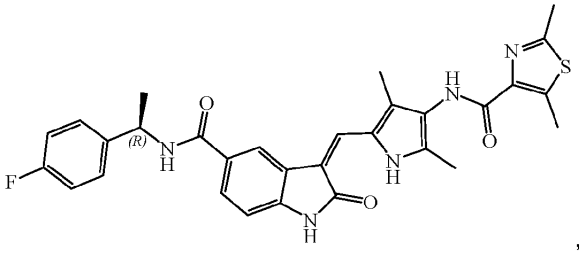


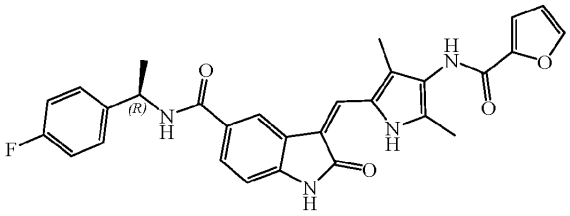
,

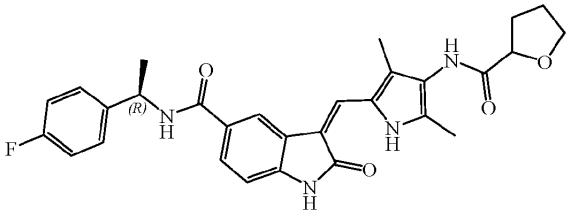


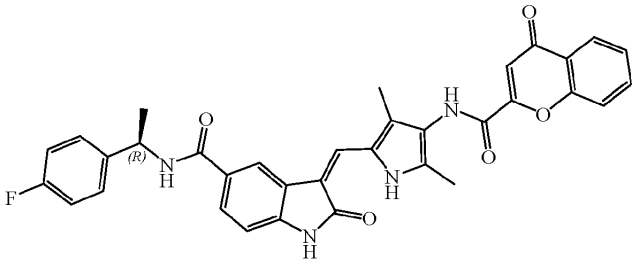
,

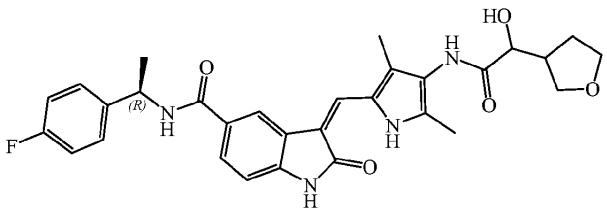
[0066]


,

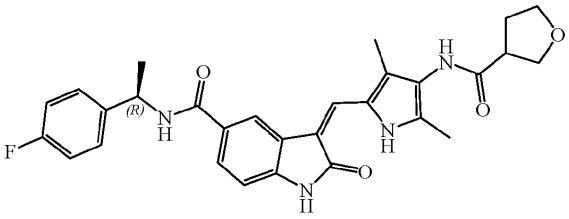
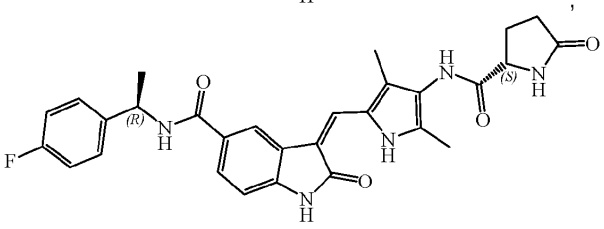
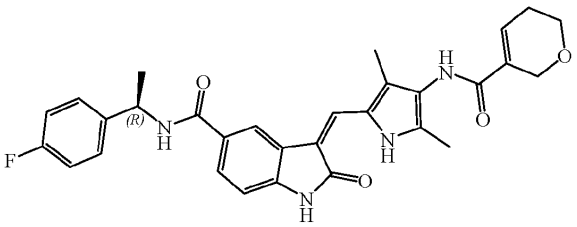
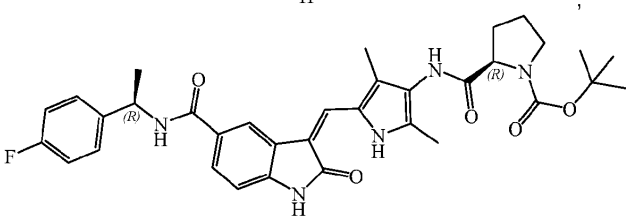
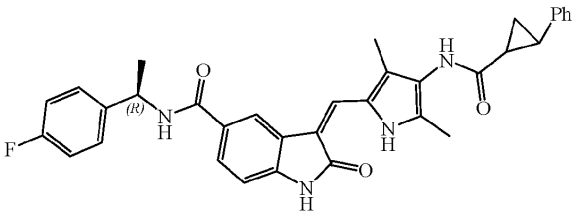
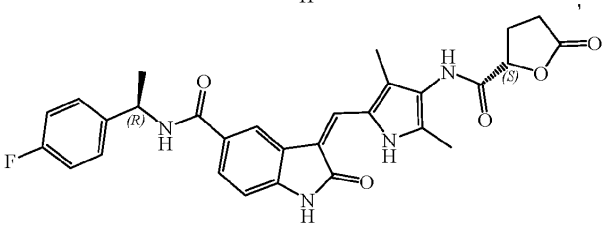

,


,

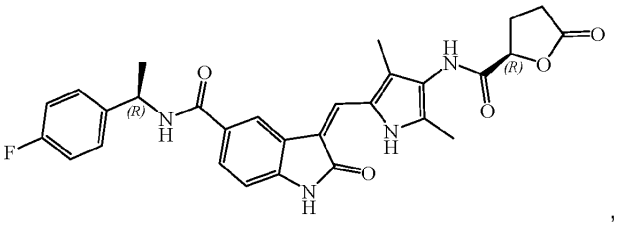

,


,

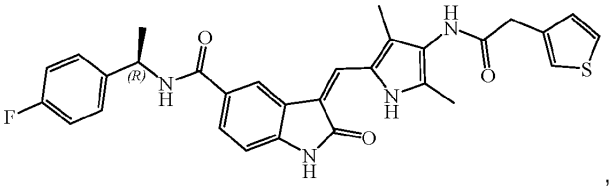
[0067]


,

,

,

,

,

,

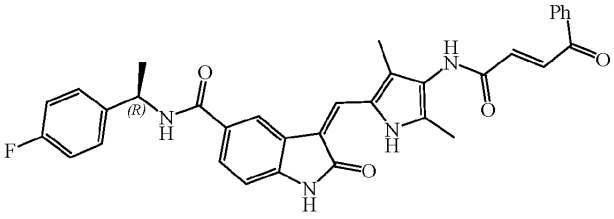
[0068]



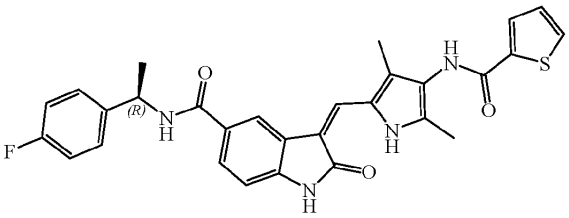
,



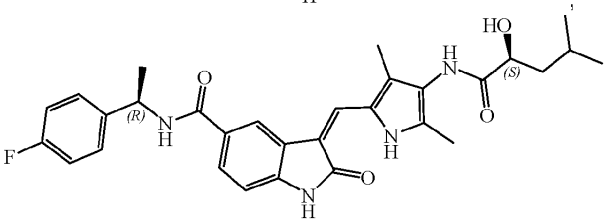
,



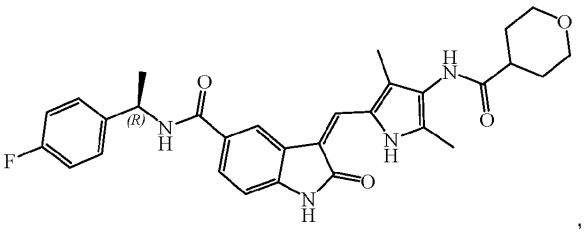
,



,

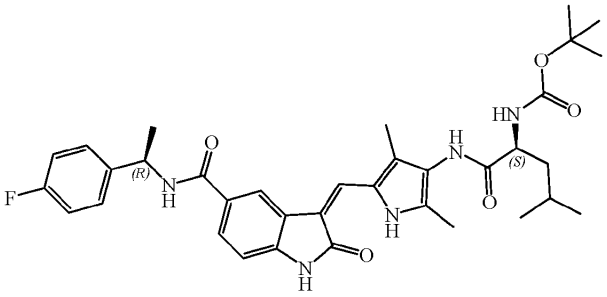


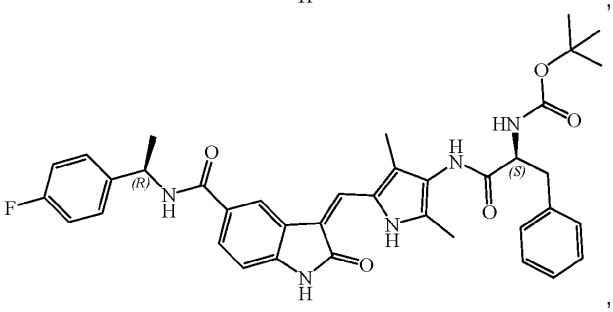
,

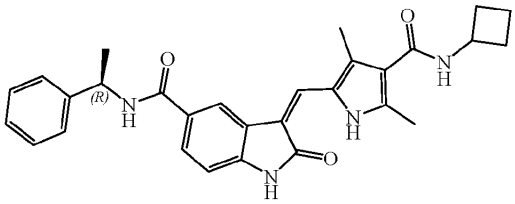


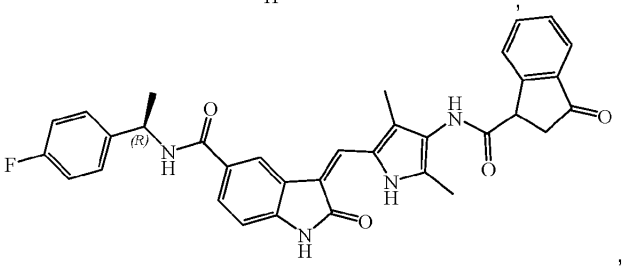
,

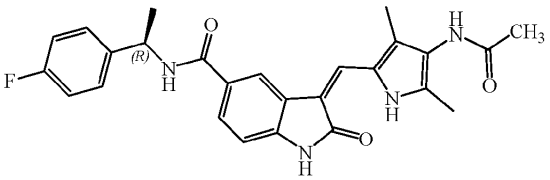
[0069]


,

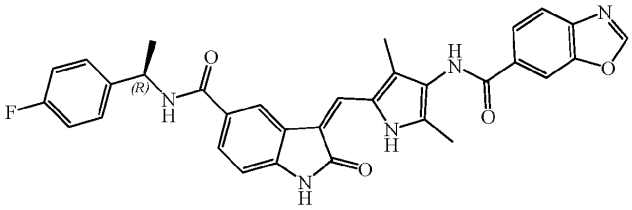

,

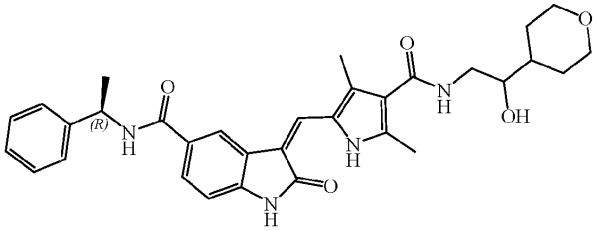

,

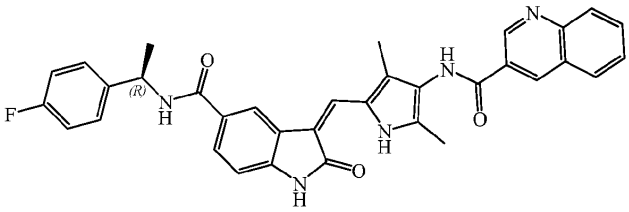

,

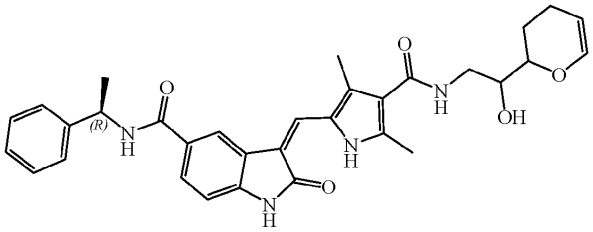

,

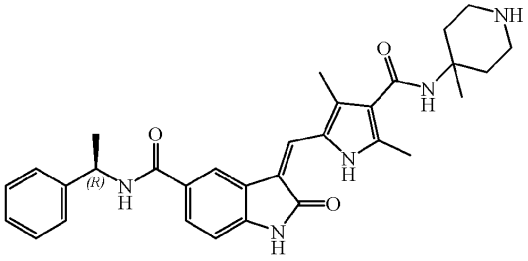
[0070]


,

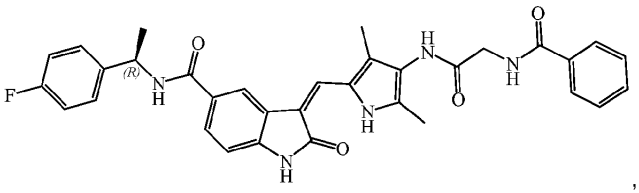

,

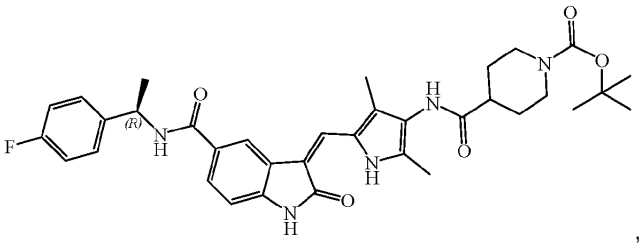

,

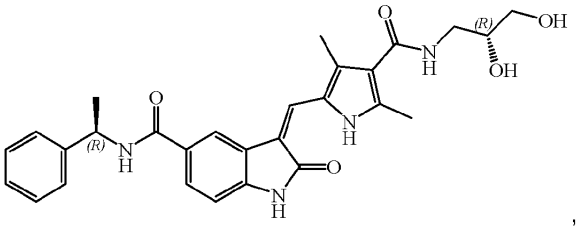

,

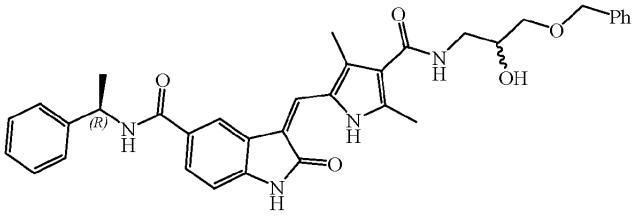

,

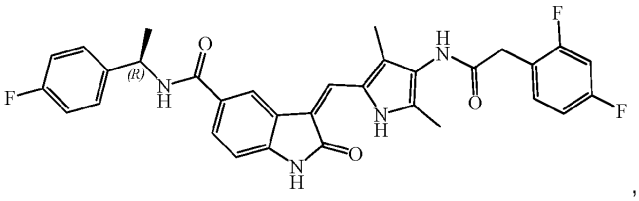
[0071]

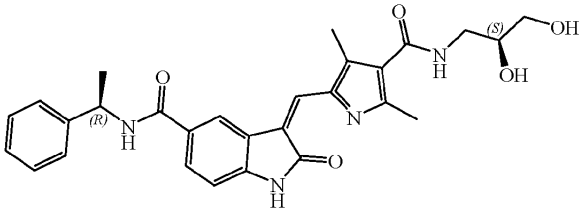

,


,

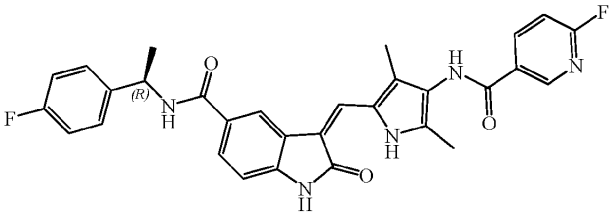

,

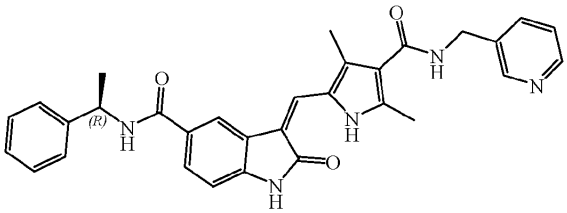

,

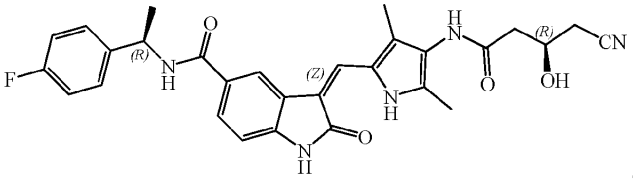

,

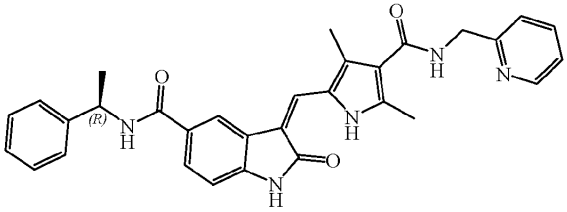

,

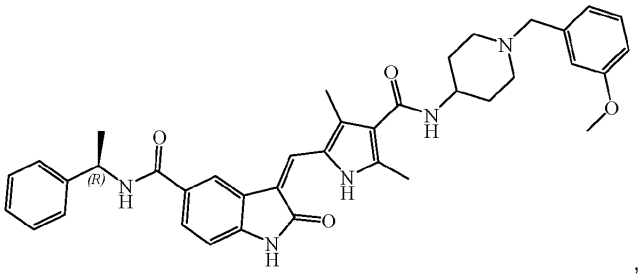
[0072]

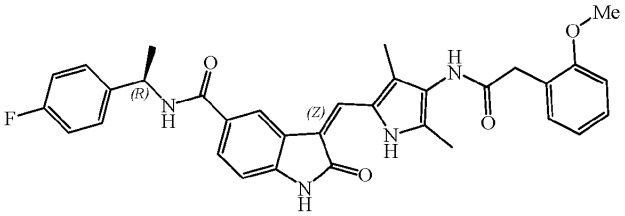

,


,

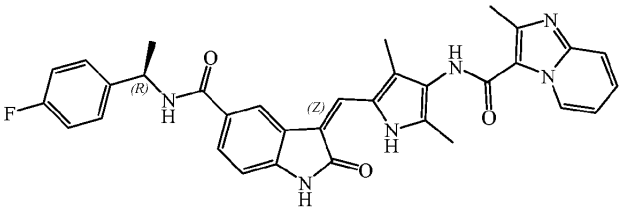

,

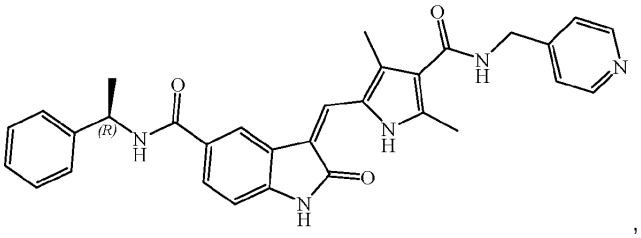

,

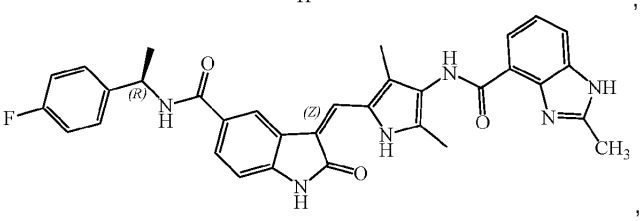

,

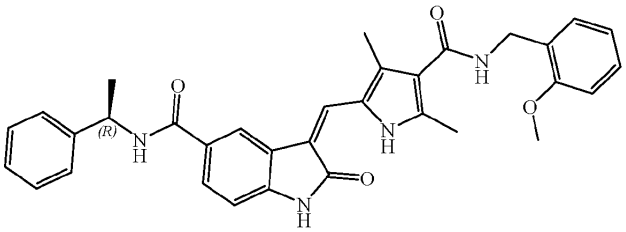

,

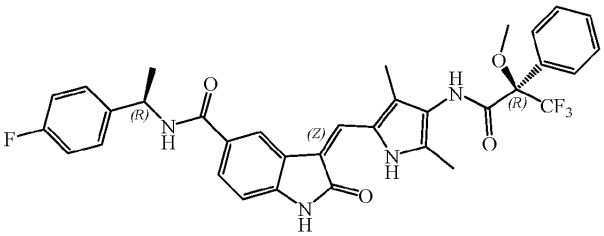
[0073]


,

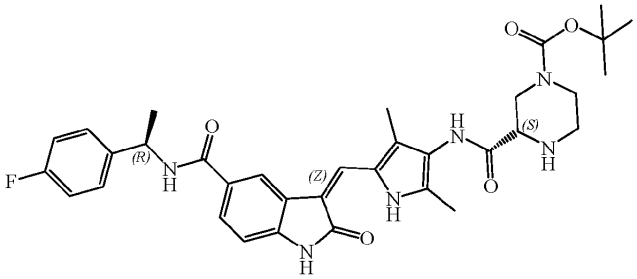

,

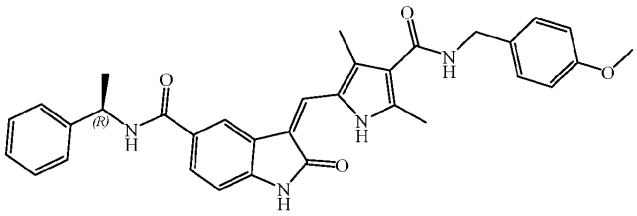

,

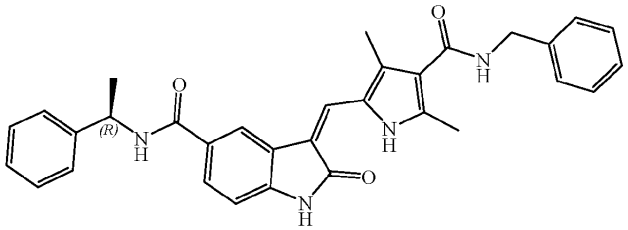

,

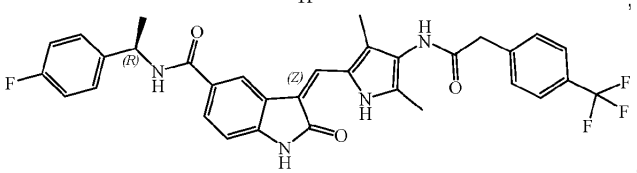

,

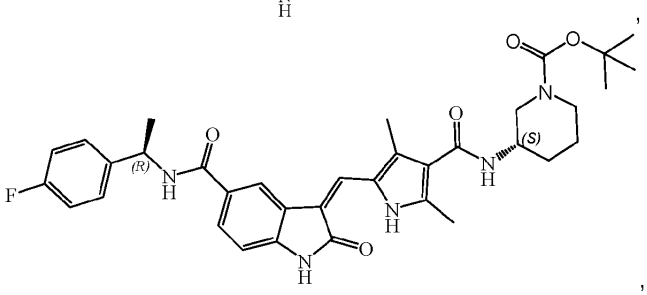
[0074]


,

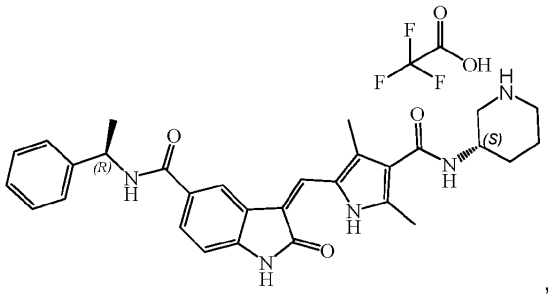

,

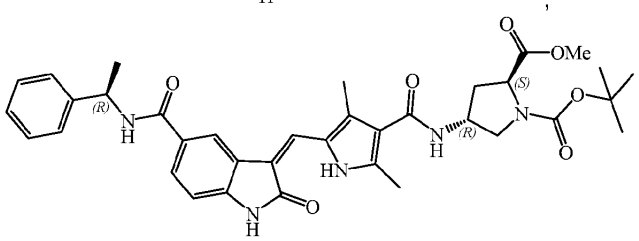

,

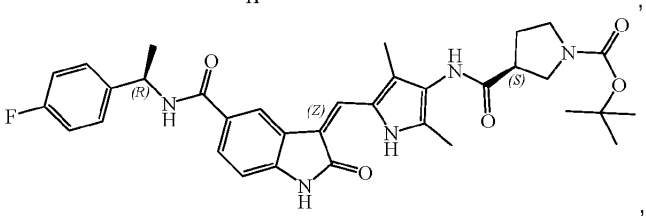

,

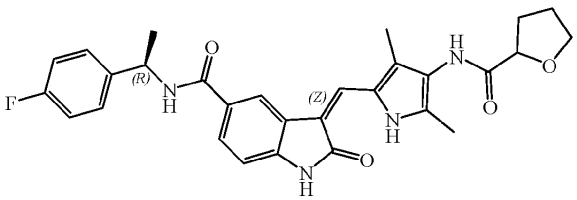

,

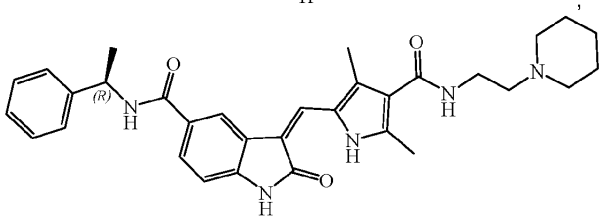
[0075]

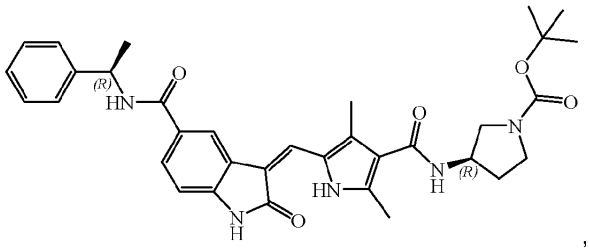

,


,

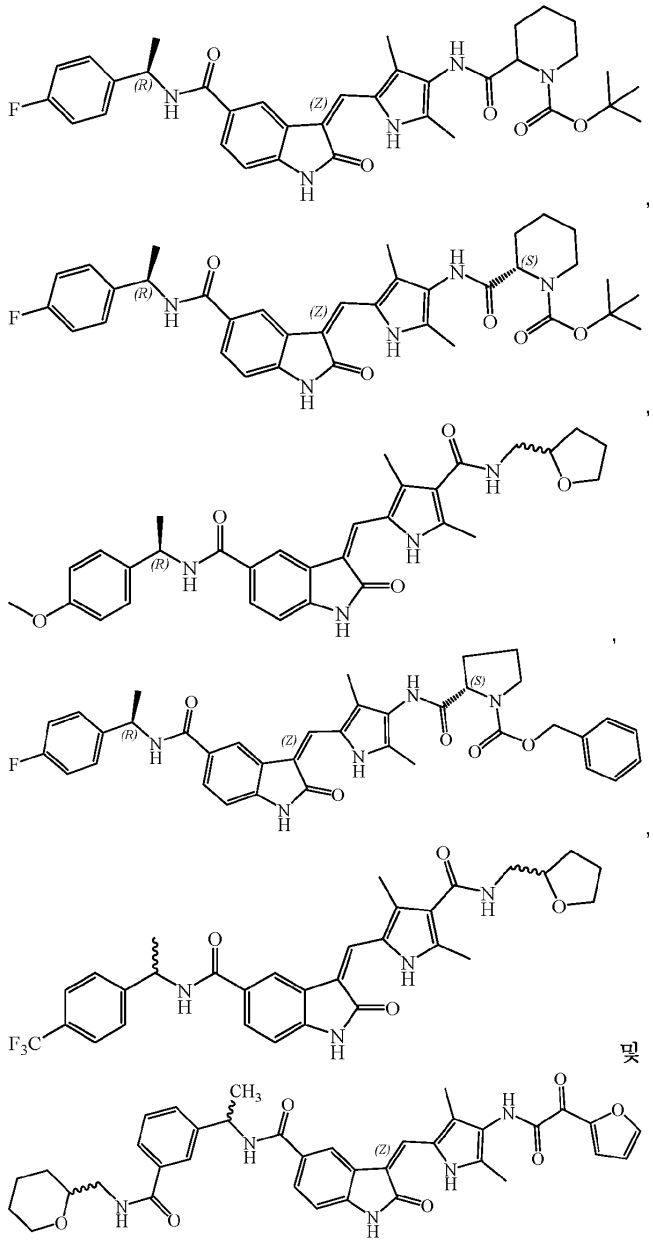

,


,


,


,

[0076]



[0077] .

[0078] 상기 화합물은 관련 기술분야에 공지되고 본원에 예시된 방법에 따라 합성될 수 있다. 예를 들어, 실시예 1을 참조한다.

[0079] 화합물은 제약상 허용되는 염일 수 있다. 허용되는 염의 예는 비제한적으로 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속 (예를 들어, 칼슘) 염을 포함하지만; 치료되는 대상체에게 투여되는 경우에 일반적으로 비-독성이고 효과적인 임의의 염이 허용된다. 유사하게, "제약상 허용되는 염"은 제약에 사용될 수 있는 반대 이온을 갖는 염을 지칭한다. 이러한 염은 비제한적으로 (1) 모 화합물의 유리 염기와 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 질산, 인산, 황산, 과염소산 등과, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, (D) 또는 (L) 말산, 말레산, 메탄 술폰산, 에탄 술폰산, p-톨루엔 술폰산, 살리실산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산 등과의 반응에 의해 수득될 수 있는 산 부가 염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온, 또는 알루미늄 이온에 의해 대체되거나, 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트리메타민, N-메틸글루카민 등과 배위되는 경우에 형성되는 염을 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 임의의 이러한 제약상 허용되는 염이 고려된다.

[0080] 허용되는 염은 (비제한적으로) 충분히 산성인 화합물을 생리학상 허용되는 음이온을 제공하는 적합한 염기와 반응시키는 것을 포함한, 관련 기술분야에 공지된 표준 절차를 사용하여 수득될 수 있다. 적합한 산 부가염은 비

-독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예시적이지만 비제한적인 예는 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 히드로클로라이드/클로라이드, 히드로브로마이드/브로마이드, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 나프틸레이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/디히드로겐 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염을 포함한다. 화합물의 적합한 염기 염은 비-독성 염을 형성하는 염기로부터 형성될 수 있다. 예시적이지만 비제한적인 예는 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글리신, 리신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염을 포함한다. 산 및 염기의 헤미-염, 예컨대 헤미-술페이트 및 헤미-칼슘 염이 또한 형성될 수 있다.

[0081] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 화합물이 "중수소화"될 수 있다는 것을 추가로 이해할 것이며, 이는 1개 이상의 수소 원자가 중수소로 대체될 수 있다는 것을 의미한다. 중수소 및 수소가 거의 동일한 물리적 특성을 갖기 때문에, 중수소 치환은 이루어질 수 있는 가장 작은 구조적인 변화이다.

[0082] 화합물은, 일부 실시양태에서, 1개 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 관점에서 (R) 또는 (S)로서 정의되는 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 화합물의 모든 입체이성질체 형태가 고려되는 것으로 의도된다. 접합체가 알켄 이중 결합을 함유하는 경우에, 달리 명시되지 않는 한, E 및 Z 기하 이성질체 (예를 들어, 시스 또는 트렌스) 둘 다가 포함되는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 가능한 이성질체, 뿐만 아니라 그의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태, 및 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다. 용어 "기하 이성질체"는 알켄 이중 결합의 E 또는 Z 기하 이성질체 (예를 들어, 시스 또는 트랜스)를 지칭한다. 용어 "위치 이성질체"는 중심 고리 주위의 구조 이성질체, 예컨대 벤젠 고리 주위의 오르토-, 메타-, 및 파라-이성질체를 지칭한다.

[0083] 상기 기재된 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 추가로 제공된다. 용어 "조성물"은 일반적으로 화합물을 포함하는, 1종 초과의 성분을 포함하는 임의의 생성물을 지칭한다. 조성물이 단리된 화합물로부터 또는 염, 용액, 수화물, 용매화물, 및 화합물의 다른 형태로부터 제조될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 특정 관능기, 예컨대 히드록시, 아미노, 및 유사 기가 화합물의 다양한 물리적 형태에서 물 및/또는 다양한 용매와 복합체를 형성할 수 있다는 것이 이해된다. 또한, 조성물이 화합물의 다양한 무정형, 비-무정형, 부분적으로 결정질, 결정질, 및/또는 다른 형태학적 형태로부터 제조될 수 있고, 조성물은 화합물의 다양한 수화물 및/또는 용매화물로부터 제조될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 이러한 제약 조성물은 화합물의 다양한 형태학적 형태 및/또는 용매화물 또는 수화물 형태의 각각의, 또는 임의의 조합의, 또는 개별 형태를 포함할 수 있다.

[0084] 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 임의의 제약상 허용되는 담체 및 부형제가 사용될 수 있다. 제약상 허용되는 담체는 생리학상 상용성인 용매, 분산 매질, 코팅제, 항박테리아제 및/또는 항진균제(들), 등장화제 및/또는 흡수 지연제(들) 등, 및 그의 조합을 포함할 수 있다. 담체는 비경구 투여, 예를 들어, 멸균 수용액 또는 분산액, 또는 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말에 적합할 수 있다.

[0085] 다양한 성분의 예는 색 첨가제, 보존제 및 안정화제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 보다 구체적 예는 결정 셀룰로스, 칼슘 카르멜로스, 소듐 카르멜로스, 히드로프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 이러한 조성물은 관련 기술분야의 방법에 따라 제조될 수 있고, 예를 들어, 문헌 [Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 22nd edition]에 기재되어 있다. 보충 활성 화합물은 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0086] 경구 투여 단위는 예를 들어, 정제 또는 캡슐일 수 있다. 경구 투여를 위한 다른 조성물은 엘릭시르, 시럽 등을 포함한다.

[0087] 활성 조성물의 용액은 수성일 수 있고, 임의로 비독성 계면활성제와 혼합될 수 있고/거나 담체 또는 부형제, 예컨대 염, 탄수화물 및 완충제 (바람직하게는 3 내지 9의 pH)를 함유할 수 있지만, 일부 적용의 경우, 멸균 비-수용액으로서, 또는 적합한 비히클, 예컨대 멸균, 발열원-무함유 물 또는 포스페이트-완충 염수와 함께 사용되는 건조된 형태로서 보다 적합하게 제제화될 수 있다. 예를 들어, 분산액은 글리세롤, 액체 PEG, 트리아세틴, 및 그의 혼합물 및 오일에서 제조될 수 있다. 통상의 저장 및 사용 조건 하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위한 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0088] 부형제는 현탁화제, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 자연 발생 포스파티드일 수 있는 분산제 또는 습윤제, 예를 들어, 레시틴; 알킬렌 옥시드와 지방산과의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜과의 축합 생성물, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올; 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트; 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함할 수 있다. 수성 현탁액은 또한 1종 이상의 보존제, 예를 들어, 아스코르브산, 에틸, n-프로필, 또는 p-히드록시벤조에이트; 또는 1종 이상의 착색제를 함유할 수 있다.

[0089] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 활성 성분을 분산제 또는 습윤제, 현탁화제, 및 1종 이상의 보존제와 혼합하여 제공할 수 있다. 추가의 부형제, 예를 들어, 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0090] 적합한 유화제는 자연 발생 검, 예를 들어, 아카시아 검 또는 트라가칸트 검; 자연 발생 포스파티드, 예를 들어, 대두 레시틴; 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르를 포함하는 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 모노-올레에이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 등장화제, 예를 들어, 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨 또는 소르비톨, 또는 염화나트륨이 조성물에 포함될 수 있다. 주사가능한 조성물의 지속 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 생성될 수 있다.

[0091] 액체 제제는 현탁액 및 용액을 포함할 수 있다. 이러한 제제는 담체, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스, 또는 적합한 오일, 및 1종 이상의 유화제 및/또는 현탁화제를 포함할 수 있다. 액체 제제는 또한 고체의 재구성에 의해 제조될 수 있다.

[0092] 추가로, G 단백질-커플링된 수용체 키나제 5 (GRK5)의 억제를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 상기 기재된 화합물 또는 상기 기재된 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 대상체는 심장 질환 (예를 들어, 비대성 심근병증 또는 심부전)을 가지고 있을 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 암을 가지고 있을 수 있다.

[0093] 또한, G 단백질-커플링된 수용체 키나제 5 (GRK5)의 억제를 필요로 하는 환자를 치료하기 위한 의약으로서 사용하기 위해 본원에 기재된 1종 이상의 화합물이 본원에서 고려된다. 대상체는 심장 질환 (예를 들어, 비대성 심근병증 또는 심부전) 및/또는 암을 가지고 있을 수 있다.

[0094] 화합물은 제약 조성물로서 제제화될 수 있고, 대상체, 예컨대 포유동물, 예를 들어, 인간에게 상기 논의된 바와 같이 선택된 투여 경로에 적합화된 다양한 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 경구 투여 단위, 주사가능한 조성물 (즉, 피하 또는 정맥내 주사를 위한), 또는 주입으로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Remington, 상기]을 참조한다.

[0095] 화합물, 또는 화합물을 포함하는 제약 조성물의 유효량은 관련 기술분야에 공지된 방법 (예를 들어, 동물 모델, 인간 데이터, 및 유사한 방식으로 사용된 화합물에 대한 인간 데이터)에 따라 결정될 수 있다. 양은 다양한 인자, 예컨대 접합체의 효력, 체중, 투여 방식, 골절의 유형 및 위치, 및 그의 원인을 고려함으로써 결정될 수 있다. 유효량은 약 0.1 μg/kg/일, 예컨대 0.5 μg/kg/일, 0.7 μg/kg/일, 또는 0.01 mg/kg/일에서 약 1,000 mg/kg/일까지의 범위일 수 있다. 정맥내 용량은 여러 자릿수 더 낮을 수 있다. 화합물/조성물은 1회 초과, 예컨대 매일 (하루에 1-3회 또는 그 초과), 매주 (주어진 날에 1-3회 또는 그 초과 포함), 격주 (주어진 날에 1-3회 또는 그 초과 포함), 매월 (주어진 날에 1-3회 또는 그 초과 포함), 또는 격월 (주어진 날에 1-3회 또는 그 초과 포함)로 투여될 수 있다.

[0096] 용어 "치환된", 치환기", 및 "관능기"는 분자 상에 또는 또 다른 기 상에 (예를 들어, 아릴 또는 알킬 기 상에) 치환될 수 있거나 또는 치환되는 기를 지칭한다. 치환기의 예는 할로겐 (예를 들어, F, Cl, Br, 및 I), OR, $OC(O)N(R)_2$, CN, NO, NO_2, ONO_2, 아지도, CF_3, OCF_3, R, O (옥소), S (티오노), C(O), S(O), 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, $N(R)_2$, SR, SOR, SO_2R, $SO_2N(R)_2$, SO_3R, $-(CH_2)_{0-2}P(O)(OR)_2$, C(O)R, C(O)C(O)R, $C(O)CH_2C(O)R$, C(S)R, C(O)OR, OC(O)R, $C(O)N(R)_2$, $OC(O)N(R)_2$, $C(S)N(R)_2$, $(CH_2)_{0-2}N(R)C(O)R$, $(CH_2)_{0-2}N(R)C(O)OR$, $(CH_2)_{0-2}N(R)N(R)_2$, $N(R)N(R)C(O)R$, $N(R)N(R)C(O)OR$, $N(R)N(R)CON(R)_2$, $N(R)SO_2R$, $N(R)SO_2N(R)_2$, $N(R)C(O)OR$, $N(R)C(O)R$,

N(R)C(S)R, N(R)C(O)N(R)$_2$, N(R)C(S)N(R)$_2$, N(COR)COR, N(OR)R, C(=NH)N(R)$_2$, C(O)N(OR)R, 또는 C(=NOR)R을 포함하나 이에 제한되지는 않고, 여기서 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 아실, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬일 수 있고, 여기서 임의의 알킬, 아실, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬 또는 질소 원자 또는 인접한 질소 원자에 결합된 2개의 R 기는 질소 원자 또는 원자들과 함께 헤테로시클릴을 형성할 수 있고, 이는 단일- 또는 독립적으로 다중-치환될 수 있다.

[0097] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 40개의 탄소 원자 (C_1-C_{40}), 1 내지 약 20개의 탄소 원자 (C_1-C_{20}), 1 내지 12개의 탄소 (C_1-C_{12}), 1 내지 8개의 탄소 원자 (C_1-C_8), 또는, 일부 실시양태에서, 1 내지 6개의 탄소 원자 (C_1-C_6)를 갖는, 치환 또는 비치환된 직쇄 및 분지형 1가 또는 2가 알킬 기 및 시클로알킬 기를 지칭한다. 직쇄 알킬 기의 예는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, 및 n-옥틸 기를 포함한다. 분지형 알킬 기의 예는 이소프로필, 이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, 네오펜틸, 이소펜틸, 및 2,2-디메틸프로필 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 사용된 용어 "알킬"은 n-알킬, 이소알킬, 및 안테-이소알킬 기, 뿐만 아니라 알킬의 다른 분지쇄 형태를 포괄한다. 대표적인 치환된 알킬 기는 본원에서 열거된 임의의 기, 예를 들어, 아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 니트로, 티오, 알콕시, 및 할로겐 기로 1회 이상 치환될 수 있다.

[0098] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 1 내지 40개의 탄소 원자 (C_1-C_{40}), 1 내지 약 20개의 탄소 원자 (C_1-C_{20}), 1 내지 12개의 탄소 (C_1-C_{12}), 1 내지 8개의 탄소 원자 (C_1-C_8), 또는, 일부 실시양태에서, 1 내지 6개의 탄소 원자 (C_1-C_6) 및 적어도 1개의 이중 결합을 갖는 치환 또는 비치환된 직쇄 및 분지형 1가 또는 2가 알케닐 기 및 시클로알케닐 기를 지칭한다. 직쇄 알케닐 기의 예는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것, 예컨대 -CH=CH-, -CH=CHCH$_3$, 및 -CH$_2$CH=CHCH$_2$- 기를 포함하고, 여기서 이중 결합은 E- 또는 Z-배위를 가질 수 있다. 다수의 결합이 있는 경우에, 각각의 이중 결합은 독립적으로 E- 또는 Z-배위를 가질 수 있다. 분지형 알케닐 기의 예는 -CH=C(CH$_3$)- 및 CH$_2$C=CH(CH$_3$) 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 치환된 알케닐 기는 본원에서 열거된 임의의 기, 예를 들어, 아미노, 히드록시, 시아노, 카르복시, 니트로, 티오, 알콕시, 및 할로겐 기로 1회 이상 치환될 수 있다.

[0099] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 치환 또는 비치환된 시클릭 알킬 기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸 기를 지칭하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서 시클로알킬 기는 3 내지 약 8-12개의 고리원을 가질 수 있는 반면, 다른 실시양태에서 고리 탄소 원자의 수는 3 내지 4, 5, 6, 또는 7개의 범위이다. 시클로알킬 기는 임의의 수의 탄소 원자, 예를 들어, 3 내지 8개의 탄소 원자 (C_3-C_8), 3 내지 6개의 탄소 원자 (C_3-C_6), 및 4 내지 8개의 탄소 원자 (C_4-C_8)를 가질 수 있다. 시클로알킬 기는 추가로 폴리시클릭 시클로알킬 기, 예컨대 노르보르닐, 아다만틸, 보르닐, 캄페닐, 이소캄페닐, 및 카레닐 기를 포함하나 이에 제한되지는 않고, 융합된 고리, 예컨대 데칼리닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0100] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 본원에 정의된 바와 같은 시클로알킬 기에 대한 결합으로 대체된 본원에 정의된 바와 같은 치환 또는 비치환된 알킬 기를 지칭한다. 대표적인 시클로알킬알킬 기는 시클로펜틸알킬을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

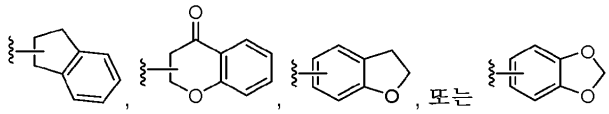
[0101] 본원에 사용된 용어 "알킬시클로알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 시클로알킬 기의 수소가 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기에 대한 결합으로 대체된 본원에 정의된 바와 같은 치환 또는 비치환된 시클로알킬 기를 지칭한다. 대표적인 알킬시클로알킬 기는 알킬시클로프로필을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0102] 본원에 사용된 용어 "아실"은 카르보닐 모이어티를 함유하는 기를 지칭하고 여기서 기는 카르보닐 탄소 원자를 통해 결합된다. 카르보닐 탄소 원자는 또한 치환 또는 비치환된 알킬, 아릴, 아르알킬 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 기 등의 일부일 수 있는 또 다른 탄소 원자에 결합된다. 카르보닐 탄소 원자가 수소에 결합된 특별한 경우에, 기는 "포르밀" 기이고, 용어는 본원에 정의된 바와 같은 아실 기이다. 아실 기는 카르보닐 기에 결합된 0 내지 약 12-40, 6-10, 1-5 또는 2-5개의 추가의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 아크릴로일 기는 아실 기의 예이다. 아실 기는 또한 본원의 의미 내에서 헤테로원자를 포함할 수 있다. 니코티노일 기 (피리딜-3-카르보닐)는 본원의 의미 내에서 아실 기의 예이다. 다른 예는 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸, 피리딜아세틸, 신나모일, 및 아크릴로일 기 등을 포함한다. 카르보닐 탄

소 원자에 결합된 탄소 원자를 함유하는 기가 할로겐을 함유하는 경우에, 기는 "할로아실" 기로 지칭된다. 예는 트리플루오로아세틸 기이다.

[0103] 용어 "헤테로시클릴카르보닐"은 용어 "헤테로시클릴"이 본원에 정의된 바와 같은, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 기에 결합된 아실 기의 예이다. 헤테로시클릴카르보닐 기의 예는 프롤릴 기이며, 여기서 프롤릴 기는 D- 또는 L-프롤릴 기일 수 있다.

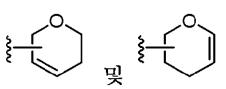
[0104] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 고리 내에 헤테로원자를 함유하지 않는 치환 또는 비치환된 시클릭 방향족 탄화수소를 지칭한다. 따라서, 아릴 기는 페닐, 아줄레닐, 헵탈레닐, 비페닐, 인다세닐, 플루오레닐, 페난트레닐, 트리페닐레닐, 피레닐, 나프타세닐, 크리세닐, 비페닐레닐, 안트라세닐, 및 나프틸 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 기의 고리 부분에 약 6 내지 약 14개의 탄소 (C_6-C_{14}) 또는 6 내지 10개의 탄소 원자 (C_6-C_{10})를 함유한다. 아릴 기는 본원에 정의된 바와 같이 비치환되거나 또는 치환될 수 있다. "아릴" 및 어구 "아릴 기"는 융합된 방향족 및 비-방향족 기를 포함하는 것을 포함한 융합된 고리 종을 포함한다. 따라서, "아릴" 및 어구 "아릴 기"는 하기 화학식의 기를 포함하고:

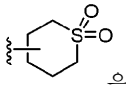
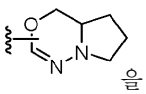
[0105]  , 이들 각각은 치환 또는 비치환, 예컨대 히드록시 치환될 수 있다.

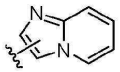
[0106] 대표적인 치환된 아릴 기는, 일치환된 또는 1회 초과로 치환된, 예컨대 비제한적으로 2-, 3-, 4-, 5-, 또는 6-치환된 페닐 또는 2-8 치환된 나프틸 기일 수 있으며, 이는 본원에서 열거된 것과 같은 탄소 또는 비-탄소 기로 치환될 수 있다.

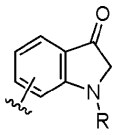
[0107] 용어 "아르알킬" 및 "아릴알킬"은 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 본원에 정의된 바와 같은 아릴 기에 대한 결합으로 대체된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 대표적인 아르알킬 기는 벤질 및 페닐에틸 기 및 융합된 (시클로알킬아릴)알킬 기, 예컨대 4-에틸-인다닐을 포함한다. 아르알케닐 기는 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 본원에 정의된 바와 같은 아릴 기에 대한 결합으로 대체된 본원에 정의된 바와 같은 알케닐 기이다.

[0108] 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클로"는 3개 이상의 고리원을 함유하고 그 중 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개)이 헤테로원자, 예컨대 비제한적으로 N, O 및 S인 치환 또는 비치환된 방향족 및 비-방향족 고리 화합물을 지칭한다. 따라서, 헤테로시클릴은 시클로헤테로알킬 또는 헤테로아릴이거나, 또는 폴리시클릭인 경우에, 그의 임의의 조합일 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 3 내지 약 20개의 고리원을 포함하는 반면, 다른 이러한 기는 3 내지 약 15개의 고리원을 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 3 내지 8개의 탄소 원자 (C_3-C_8), 3 내지 6개의 탄소 원자 (C_3-C_6), 3 내지 5개의 탄소 원자 (C_3-C_5) 또는 6 내지 8개의 탄소 원자 (C_6-C_8)를 포함하는 헤테로시클릴 기를 포함한다. C_2-헤테로시클릴로서 지정된 헤테로시클릴 기는 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자를 갖는 5-고리, 2개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로원자를 갖는 6-고리 등일 수 있다. 마찬가지로, C_4-헤테로시클릴은 1개의 헤테로원자를 갖는 5-고리, 2개의 헤테로원자를 갖는 6-고리 등일 수 있다. 탄소 원자의 수 더하기 헤테로원자의 수는 고리 원자의 총 수와 동일하다. 헤테로시클릴 고리는 또한, 예컨대 각각 하기 화학식을 갖는 3,6-디히드로-2H-피란 및 3,4-디히드로-2H-피란 기에서와 같이 1개 이상의 이중 결합을 포함할 수 있고:

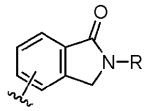
[0109]  , 이들 각각은 치환될 수 있다.

[0110] 헤테로아릴 고리는 헤테로시클릴 기의 실시양태이다. 어구 "헤테로시클릴 기"는 융합된 방향족 및 비-방향족 기를 포함하는 것을 포함한 융합된 고리 종을 포함한다. 대표적인 헤테로시클릴 기는 화학식:  을 갖고 치환될 수 있는 테트라히드로-2H-티오피란-1,1-디옥시드, 화학식:  을 갖고 치환될 수 있는

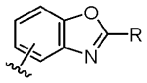
4a,5,6,7-테트라히드로-4H-피롤로[1,2-d][1,3,4]옥사디아지닐, 피롤리디닐, 피롤리디논 (예를 들어, 피롤리딘-2-온), 아제티디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 크로마닐, 인돌리노닐, 이소인돌리노닐, 푸라닐, 피롤리디닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 티오페닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 화학식:  을 갖고 치환될 수 있는 이미다조[1,2-a]피리디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 벤족사졸리닐, 티아졸릴, 벤즈티아졸리닐 및 벤즈이미다졸리닐 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 인돌리노닐 기의 예는 하기의 화학식을 갖는 기를 포함하고:

[0111]  , 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같다.

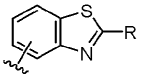
[0112] 이소인돌리노닐 기의 예는 하기 화학식을 갖는 기를 포함하고:

[0113]  , 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같다.

[0114] 벤족사졸리닐 기의 예는 하기 화학식을 갖는 기를 포함하고:

[0115]  , 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같다.

[0116] 벤즈티아졸리닐 기의 예는 하기 화학식을 갖는 기를 포함하고:

[0117]  , 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같다.

[0118] 일부 실시양태에서, 벤족사졸리닐 및 벤즈티아졸리닐 기에서 기 R은 $N(R)_2$ 기이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R은 수소 또는 알킬이고, 여기서 알킬 기는 치환 또는 비치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬 기는 헤테로시클릴 기로 (예를 들어, 피롤리디닐 기로) 치환된다.

[0119] 용어 "헤테로시클릴알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 기에 대한 결합으로 대체된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 대표적인 헤테로시클릴알킬 기는 푸란-2-일 메틸, 푸란-3-일 메틸, 피리딘-3-일 메틸, 테트라히드로푸란-2-일 메틸, 및 인돌-2-일 프로필을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0120] 용어 "헤테로시클릴알콕시"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 기에 대한 결합으로 대체된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭하고, 알킬 기는 산소에 부착된다. 대표적인 헤테로시클릴알콕시 기는 $-O-(CH_2)_q$헤테로시클릴을 포함하나 이에 제한되지는 않고, 여기서 q는 1 내지 5의 정수이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴알콕시 기는 $-O-(CH_2)_q$모르폴리닐, 예컨대 $-O-CH_2CH_2$-모르폴린을 포함한다.

[0121] 용어 "헤테로아릴알킬"은 알킬 기의 수소 또는 탄소 결합이 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기에 대한 결합으로 대체된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다.

[0122] 용어 "알콕시"는 본원에 정의된 바와 같은, 시클로알킬 기를 포함하는 알킬 기에 연결된 산소 원자를 지칭한다. 선형 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 분지형 알콕시의 예는 이소프로폭시, sec-부톡시, tert-부톡시, 이소펜틸옥시, 이소헥실옥시 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 시클릭 알콕시의 예는 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 알콕시 기는 산소 원자에 결합된 1 내지 약 12-20 또는 약 12-40개의 탄소 원자를 포함할 수 있고, 이중 또는 삼중 결합을 추가로 포함할 수 있고, 또한 헤테로원자

를 포함할 수 있다. 예를 들어, 알릴옥시 기는 본원의 의미 내에서 알콕시 기이다. 메톡시에톡시 기는 또한 본원의 의미 내에서 알콕시 기이며, 구조의 2개의 인접한 원자가 그로 치환된 것이라는 문맥에서는 메틸렌디옥시기이다.

[0123] 용어 "아민", "아민 기", "아미노" 및 "아미노 기"는 $-NH_2$, -NHR, $-NR_2$, 또는 $-NR_3^+$ (여기서 각각의 R은 본원에 정의됨), 및 양성자화될 수 없는 $-NR_3^+$를 제외하고 각각의 양성자화된 형태의 치환기를 지칭한다. 따라서, 아미노 기로 치환된 임의의 화합물은 아민으로서 간주될 수 있다. 본원의 의미 내에서 "아미노 기"는 1급, 2급, 3급, 또는 4급 아미노 기일 수 있다.

[0124] "알킬아미노" 기는 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 및 트리알킬아미노 기를 포함한다. "알킬아미노"의 예는 -NH-알킬 및 $-N(알킬)_2$이다.

[0125] "시클로알킬아미노" 기의 예는 -NH-시클로알킬 및 $-N(시클로알킬)_2$이다.

[0126] "시클로알킬 헤테로시클로아미노" 기의 예는 -NH-(헤테로시클로 시클로알킬)이고, 여기서 헤테로시클로 기는 질소 원자에 부착되고 시클로알킬 기는 헤테로시클로 기에 부착된다.

[0127] "헤테로시클로 시클로아미노" 기의 예는 -NH-(시클로알킬 헤테로사이클)이고, 여기서 시클로알킬 기는 질소에 부착되고 헤테로시클로 기는 시클로알킬 기에 부착된다.

[0128] 용어 "아미도"는 화학식 $-C(O)NR_2$의 기를 지칭하고, 여기서 R은 본원에 정의된다.

[0129] 용어 "할로", "할로겐" 및 "할라이드" 기는, 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘 원자를 의미한다.

[0130] 용어 "할로알킬" 기는 모노-할로 알킬 기, 모든 할로 원자가 동일하거나 상이할 수 있는 폴리-할로 알킬 기, 및 모든 수소 원자가 할로겐 원자, 예컨대 플루오로로 대체된 퍼-할로 알킬 기를 포함한다. 할로알킬의 예는 트리플루오로메틸, 1,1-디클로로에틸, 1,2-디클로로에틸, 1,3-디브로모-3,3-디플루오로프로필, 퍼플루오로부틸, $-CF(CH_3)_2$ 등을 포함한다.

[0131] 본원에 사용된 용어 "염" 및 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 본원에 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어, 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비-독성 염은 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술팜산, 인산 및 질산으로부터 유도된 것; 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 및 이세티온산 등으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0132] 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일부 경우에, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 중 또는 유기 용매 중, 또는 이 둘의 혼합물 중에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조될 수 있으며; 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985]에서 발견되며, 상기 개시내용은 그와 관련된 교시를 위해 본원에 참조로 포함된다.

[0133] 용어 "용매화물"은 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 추가로 포함하는 화합물 또는 그의 염을 의미한다. 용매가 물인 경우에, 용매화물은 수화물이다.

[0134] 용어 "전구약물"은 활성 화합물, 특히 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 생물학적 조건 (시험관내 또는 생체내) 하에 가수분해하고, 산화하고, 또는 다르게는 반응할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 전구약물의 예는 생가수분해성 모이어티, 예컨대 생가수분해성 아미드, 생가수분해성 에스테르, 생가수분해성 카르바메이트, 생가수분해성 카르보네이트, 생가수분해성 우레이드, 및 생가수분해성 포스페이트 유사체를 포함하는 화합물의 유도체 및 대사물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 카르복실 관능기를 갖는 화합물의 구체적인 전

구약물은 카르복실산의 저급 알킬 에스테르이다. 카르복실레이트 에스테르는 분자 상에 존재하는 임의의 카르복실산 모이어티를 에스테르화함으로써 편리하게 형성된다. 전구약물은 전형적으로 널리 공지된 방법, 예컨대 문헌 [Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley), and Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmbH)]에 기재된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0135] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 기재된 실시양태에 대한 많은 변형이 본 개시내용의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 가능하다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 설명은 주어진 실시예로 제한되는 것으로 의도되지 않고 해석되어서는 안되며, 첨부된 청구범위 및 그의 등가물에 의해 제공되는 보호의 전체 범위를 부여받아야 한다. 또한, 다른 특색의 상응하는 사용 없이 본 개시내용의 특색의 일부를 사용하는 것이 가능하다. 따라서, 상기 기재 또는 예시적 실시양태는 본 개시내용의 원리를 예시하기 위한 목적으로 제공되며, 그를 제한하지 않고, 그에 대한 변형 및 그의 순열을 포함할 수 있다.

[0136] 범위 포맷으로 표현된 값은 범위의 한계로서 명시적으로 언급된 수치 값뿐만 아니라, 각각의 수치 값 및 하위-범위가 명시적으로 언급된 것처럼 그 범위 내에 포괄되는 모든 개별 수치 값 또는 하위-범위를 포함하도록 융통성 있는 방식으로 해석되어야 한다. 예를 들어, "약 0.1% 내지 약 5%" 또는 "약 0.1% 내지 5%"의 범위는 약 0.1% 내지 약 5% 뿐만 아니라 나타낸 범위 내의 개별 값 (예를 들어, 1%, 2%, 3%, 및 4%) 및 하위-범위 (예를 들어, 0.1% 내지 0.5%, 1.1% 내지 2.2%, 3.3% 내지 4.4%)를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. "약 X 내지 Y"라는 언급은 달리 나타내지 않는 한 "약 X 내지 약 Y"와 동일한 의미를 갖는다. 마찬가지로, "약 X, Y, 또는 약 Z"라는 언급은 달리 나타내지 않는 한 "약 X, 약 Y, 또는 약 Z"와 동일한 의미를 갖는다.

[0137] 본 문헌에서, 용어 "하나"는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 하나 또는 하나 초과를 포함하기 위해 사용된다. 용어 "또는"은 달리 나타내지 않는 한 비배타적 "또는"을 지칭하기 위해 사용된다. 또한, 본원에서 사용되고, 달리 정의되지 않은 어구 또는 용어는 단지 설명의 목적을 위한 것이고 제한의 목적을 위한 것이 아님이 이해되어야 한다. 섹션 표제의 임의의 사용은 문헌을 읽는 것을 돕도록 의도되고, 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 추가로, 섹션 표제와 관련된 정보는 특정 섹션 내에서 또는 외부에서 발생할 수 있다. 게다가, 본 문헌에서 언급된 모든 공개문헌, 특허, 및 특허 문헌은 개별적으로 참조로 포함되는 것과 같이 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 본 문헌과 참조로 포함된 이들 문헌 사이의 일관되지 않은 용법의 경우에, 포함된 참고문헌에서의 용법은 본 문헌의 용법에 대해 보충적인 것으로 간주되어야 하며; 모순되는 불일치에 대해, 본 문헌에서의 용법이 우선한다.

[0138] 본원에 기재된 방법에서, 단계는 시간적 또는 작동적 순서가 명시적으로 언급되는 경우를 제외하고는, 본 발명의 원리로부터 벗어나지 않고 임의의 순서로 수행될 수 있다. 게다가, 명시된 단계는, 명시적인 청구항 언어가 개별적으로 수행된다고 언급하지 않는 한, 동시에 수행될 수 있다. 예를 들어, X를 수행하는 청구된 단계 및 Y를 수행하는 청구된 단계는 단일 작업 내에서 동시에 수행될 수 있고, 생성된 과정은 청구된 과정의 문자 그대로의 범주 내에 있을 것이다.

[0139] 본원에서 사용된 용어 "약"은 값 또는 범위에서 어느 정도의 가변성, 예를 들어, 언급된 값의 또는 언급된 범위의 한계의 10% 이내, 5% 이내 또는 1% 이내를 허용할 수 있다.

[0140] 본원에 사용된 용어 "실질적으로"는 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 99.99%, 또는 적어도 약 99.999% 또는 그 초과에서와 같이 다수, 또는 대부분을 지칭한다.

[0141] 본원에 사용된 용어 "실질적으로 없는"은 약 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 0.001% 미만, 또는 약 0.0005% 미만 또는 그 미만 또는 약 0% 또는 0%를 지칭한다.

[0142] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 기재된 실시양태에 대한 많은 변형이 본 개시내용의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 가능하다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 설명은 주어진 실시예로 제한되는 것으로 의도되지 않고 해석되어서는 안되며, 첨부된 청구범위 및 그의 등가물에 의해 제공되는 보호의 전체 범위를 부여받아야 한다. 또한, 다른 특색의 상응하는 사용 없이 본 개시내용의 특색의 일부를 사용하는 것이 가능하다. 따라서, 상기 기재 또는 예시적 실시양태는 본 개시내용의 원리를 예시하기 위한 목적으로 제공되며, 그를 제한하지 않고, 그에 대한 변형 및 그의 순열을 포함할 수 있다.

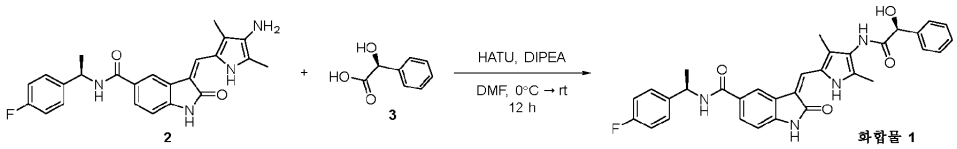
[0143] 실시예

[0144] 본 개시내용은 예시로서 제공된 하기 실시예를 참조하여 보다 잘 이해될 수 있다. 본 개시내용은 본원에 제공

된 실시예로 제한되지 않는다.

[0145] 실시예 1

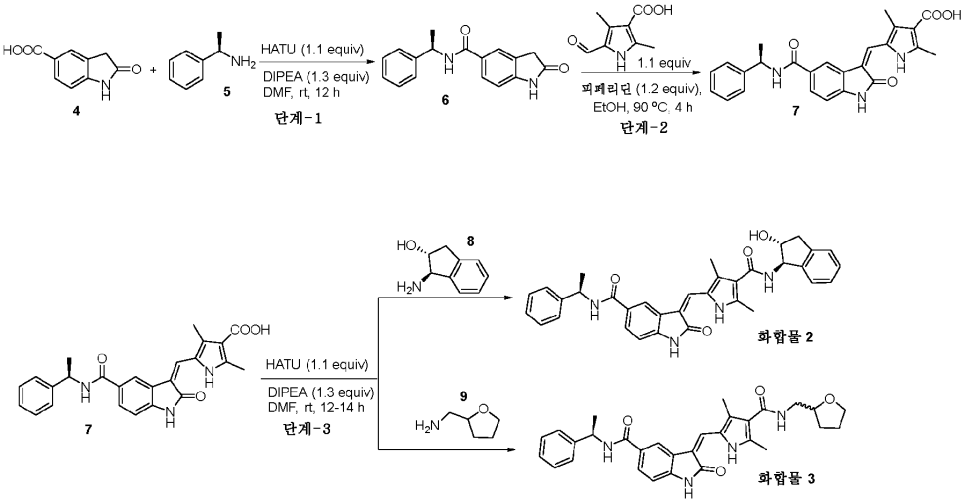
[0146] 화합물 1의 제조

[0147] 

[0148] 화합물 2의 합성은 문헌 보고를 사용하여 수행하였다 ("Generation of Highly Selective, Potent, and Covalent G Protein-Coupled Receptor Kinase 5 Inhibitors," Rowlands, R. A.; Chen, Q.; Bouley, R. A.; Avramova, L. V.; Tesmer, J. J. G.; White, A. D. J. Med. Chem. 2021, 64, 566-585). 화합물 3을 상업적 공급원으로부터 수득하였다.

[0149] 건조 DMF (2.5 mL) 중 2 (60 mg, 0.14 mmol, 1 당량)의 용액에 (S)-만델산 3 (26 mg, 0.17 mmol, 1.1 당량), HATU (63 mg, 0.17 mmol, 1.2 당량), 및 DIPEA (37 mg, 0.29 mmol, 2 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 염수로 추출하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH) (94:6)를 사용하여 정제하여, 화합물 1 (24 mg)를 적색 고체로서 수득하였다. 수율: 49%; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.03 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 8.0, 6.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.24 - 5.11 (m, 1H), 5.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3H); 화합물 1의 화학식: $C_{32}H_{29}FN_4O_4$; ESI-MASS Calc: 522.22 실측치 [M+H]+.

[0150] 화합물 2 및 3의 제조:

[0151] 

[0152] 화합물 6의 합성

[0153] 건조 DMF (4 mL) 중 화합물 5-카르복시인돌린 4 (438 mg, 2.47 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 (R)-1-페닐에탄-1-아민 5 (0.26 mL, 2. 06 mmol, 1 당량), HATU (904 mg, 2.47 mmol, 1.2 당량) 및 DIPEA (0.46 mL, 2.7 mmol, 1.3 당량)를 아르곤 분위기 하에 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 23℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 (TLC에 의해 모니터링함) 후, 혼합물을 포화 Na_2CO_3 (10 mL)로 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 이어서 $NaSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-15% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 6을 연분홍색 고체로서 89% 수율로 수득하였다.

[0154] 화합물 7의 합성

[0155] 무수 에탄올 (2 mL) 중 화합물 6 (100 mg, 0.41 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 5-포르밀-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실산 (151 mg, 0.48 mmol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 이 용액에 피페리딘 (0.04 mL, 0.497 mmol, 1.2 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 4시간 동안 환류 (90℃) 하에 가열하였다. 완결된 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 생성물을 여과하고, 수집된 오렌지색 고체 화합물 7을 차가운 에테르로 세척하고, 진공 하에 건조시켜, 78%를 수득하였다. 이 화합물을 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0156] 화합물 2의 합성

[0157] 건조 DMF (1 mL) 중 화합물 7 (30 mg, 0.06 mmol)의 교반 용액에 (1R,2R)-1-아미노-2,3-디히드로-1H-인덴-2-올 8 (8.4 mg, 0.06 mmol), HATU (22.7 mg, 0.06 mmol) 및 DIPEA (12 μL, 0.07 mmol)를 아르곤 분위기 하에 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 23℃에서 12-14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 (TLC에 의해 모니터링함) 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 조 혼합물을 물로 희석하고, DCM (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 $NaSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 2를 오렌지색 고체로서 61% (18 mg) 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.14 (s, 1H), 8.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 5H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.23 - 5.15 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 15.5, 7.3 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 15.3, 7.7 Hz, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 6H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H). 화합물 2의 화학식: $C_{34}H_{32}N_4O_4$; ESI-MASS Calc: 560.65 실측치 $[M+H]^+$.

[0158] 화합물 3의 합성

[0159] 건조 DMF (1 mL) 중 화합물 7 (30 mg, 0.06 mmol)의 교반 용액에 (테트라히드로푸란-2-일)메탄아민 9 (6.3 mg, 0.06 mmol), HATU (22.7 mg, 0.06 mmol) 및 DIPEA (12 μL, 0.07 mmol)를 아르곤 분위기 하에 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 23℃에서 12-14시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 (TLC에 의해 모니터링함) 후, 용매를 감압 하에 증발시키고, 조 혼합물을 물로 희석하고, DCM (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 $NaSO_4$ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-3% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 3을 오렌지색 고체로서 64% (19 mg) 수율로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 3.96 - 3.91 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.87 (ddd, J = 23.4, 13.6, 7.2 Hz, 3H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3H). 화합물 3의 화학식: $C_{30}H_{32}N_4O_4$ ESI-MASS Calc: 512.61 실측치 $[M+H]^+$.

[0160] 본원에 기재된 다른 화합물은 본 실시예에 기재된 화합물과 유사한 방식으로 합성될 수 있다.

[0161] 실시예 2

[0162] GRK2 및 GRK5 억제 검정:

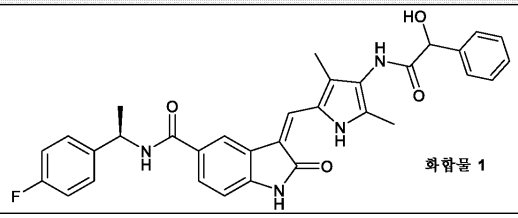
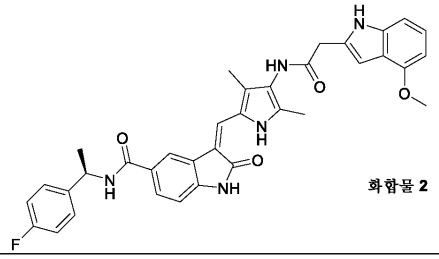
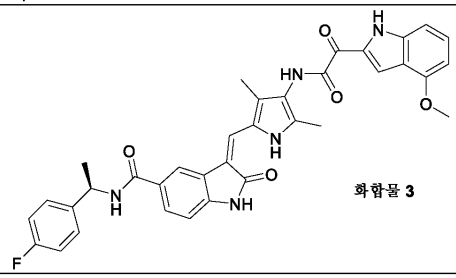
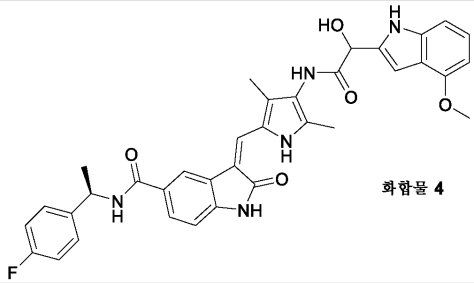
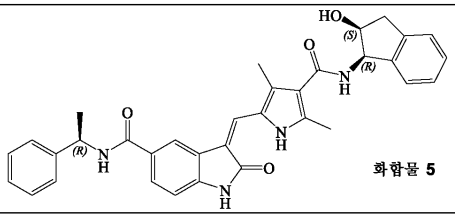
[0163] 모든 새로운 합성 화합물에 대해, 인간 GRK5 및 소 GRK2에 대한 IC_{50} 값을 본 발명자들에 의해 문헌 [Rowlands et al. (2021), 상기]에 기재된 방사측정 검정을 사용하여 결정하였다. 공지된 절차: GRK (50 nM)를 500 nM 돼지 뇌 튜불린 (퓨어솔루션즈(PurSolutions)) 및 20 mM HEPES (pH 7.0), 2 mM $MgCl_2$, 0.025% 도데실말토시드 (DDM), 및 1% DMSO 중 0.01-50 μM 새로운 합성 억제제와 함께 3-5분 동안 인큐베이션한 후에 방사성 [γ-^{32}P]-ATP (퍼킨엘머 라이프 사이언시스(PerkinElmer Life Sciences))로 보충된 5 μM ATP를 첨가하여 개시하였다. 반응을 8분에 5 μL의 4X SDS 겔 로딩 염료를 10 μL 반응물에 첨가하여 켄칭하였다. 샘플 (12 μL)을 4-15% 크리테리온 TGX 프리캐스트 겔(Criterion TGX precast gel) (바이오-라드(Bio-Rad)) 상에서 분리하였다. 낮은 나노몰 IC_{50}을 갖는 강력한 억제제의 경우, 억제제 농도를 대략 0-50x [IC_{50}]로 조정하였으며, 보다 정확한 측정을 얻기 위해 제1 실행으로부터 추정하였다. 겔을 건조시키고, 밤새 저장 인광체 스크린에 노출시키고, 퍼스널 몰레큘라 이미저(Personal Molecular Imager) (바이오-라드)를 사용하여 스캐닝하였다. 인산화된 튜불린에 상응하는 밴드를 이미지퀀트(ImageQuant)를 사용하여 정량화하고, log[억제제]의 함수로 플롯팅하고, 그래프패드

프리즘 7.03(GraphPad Prism 7.03)에서 4-파라미터 log(억제제) 대 반응 모델에 피팅하여, IC_{50}, 평균 및 표준 편차 값을 결정하였다. 이상치를 1% Q 값에서 자동으로 제거하였다. 실험을 적어도 3회 수행하였다.

[0164] PKA 억제 검정을 제조업체의 지침서에 따라 ADP-글로 시스템 (프로메가 코포레이션(Promega Corporation))으로 수행하였다. PKA (500 nM)를 20 mM HEPES (pH 7.0), 2 mM $MgCl_2$, 0.025% 도데실말토시드 (DDM), 및 4% DMSO 중에서 30분 동안 1 μg의 CREBtide (KRREILSRRPSYR) (젠스크립트 코포레이션(Genscript Corporation)), 기질, 50 μM ATP, 및 억제제와 인큐베이션하였다. 각각의 억제제의 농도 범위는 4% DMSO에서의 그의 용해도에 따라 달라지며, 최고 농도는 100 내지 500 μM이다. 초기 반응 후, ADP-글로 시약을 반응물에 첨가하고, 추가로 40분 동안 인큐베이션되도록 하였다. 마지막으로, 키나제 검출 시약을 첨가하고, 30분 동안 인큐베이션되도록 하고, 발광을 플렉스스테이션 3 멀티-모드 마이크로플레이트 리더(FlexStation 3 Multi-mode Microplate Reader) (몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices))로 측정하였다. 모든 데이터를 GRK 억제 검정과 동일한 방식으로 분석하였다. 실험을 이중으로 3회 수행하였다.

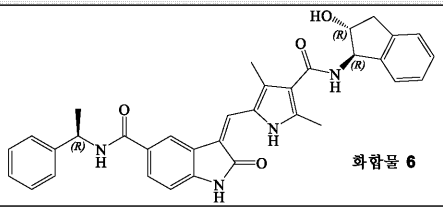
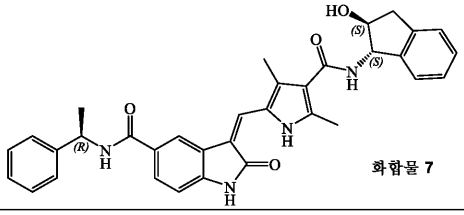
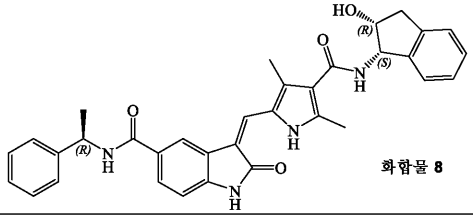
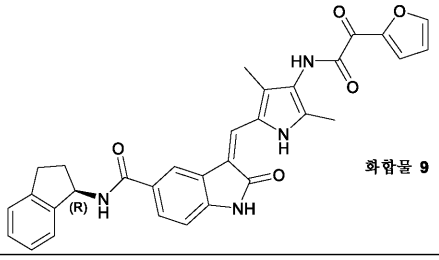
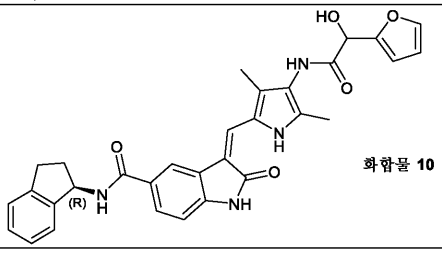
[0165] 표준 대조군 화합물을 각각의 검정 동안 실행하여 시간에 걸친 일관성, 실험자, 및 때때로 화합물을 가용성 및 분산성으로 유지하는 데 요구되는 검정 조건에서의 미묘한 변화 (예를 들어, DDM 또는 3% DMSO의 첨가를 통해)를 평가하였다. 파록세틴을 GRK2에 대한 대조군으로 사용하였고 ("Paroxetine is a direct inhibitor of g protein-coupled receptor kinase 2 and increases myocardial contractility," Thal, D. M.; Homan, K. T.; Chen, J.; Wu, E. K.; Hinkle, P. M.; Huang, Z. M.; Chuprun, J. K.; Song, J.; Gao, E.; Cheung, J. Y.; Sklar, L. A.; Koch, W. J.; Tesmer, J. J. G. ACS Chem. Biol. 2012, 7, 1830- 1839), PKA 및 CCG215022를 GRK5에 대한 대조군으로 사용하였다 ("Crystal Structure of G Protein-coupled Receptor Kinase 5 in Complex with a Rationally Designed Inhibitor," Homan, K. T.; Waldschmidt, H. V.; Glukhova, A.; Cannavo, A.; Song, J.; Cheung, J. Y.; Koch, W. J.; Larsen, S. D.; Tesmer, J. J. J. Biol. Chem. 2015, 290, 20649-20659).

[0166] 화합물, 구조, 시험관내 GRK2 및 GRK5 억제 데이터 범위의 목록

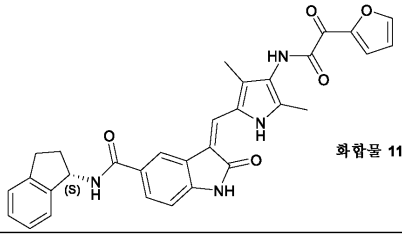
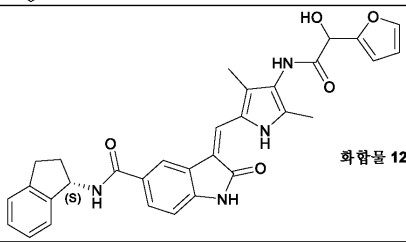
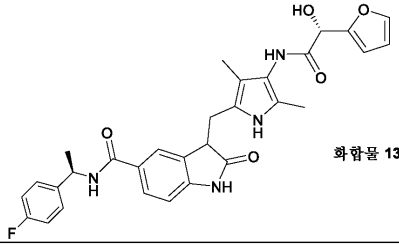
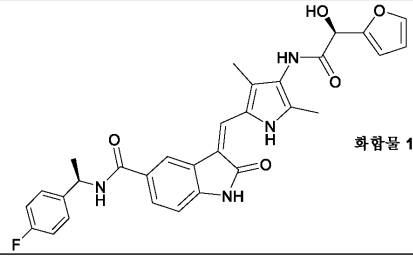
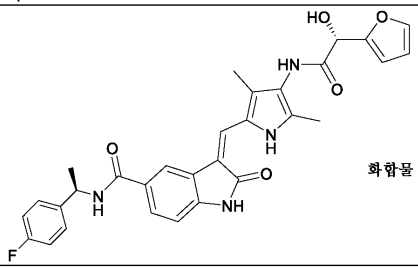
구조	GRK5 (IC_{50})	GRK2 (IC_{50})
 화합물 1	<100 nM (++++)	>10 μM (+)
 화합물 2	++	+
 화합물 3	++	+
 화합물 4	+++	+
 화합물 5	+++	+

[0167]

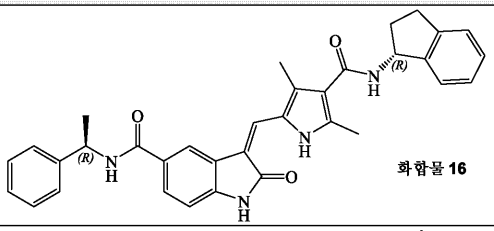
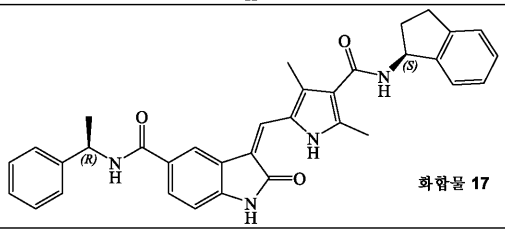
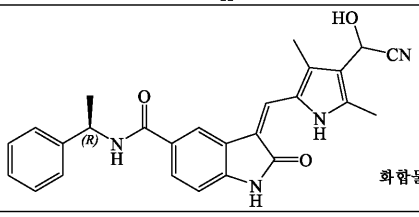
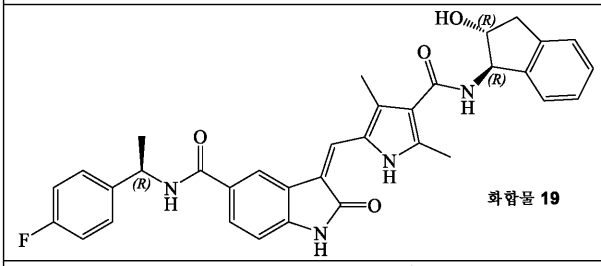
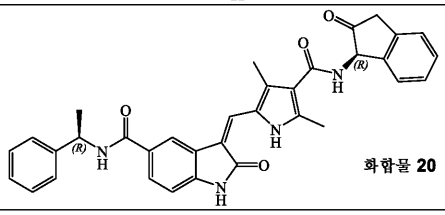
[0168]

구조	GRK5 (IC_{50})	GRK2 (IC_{50})
 화합물 6	<999 nM (+++)	>10 μM (+)
 화합물 7	+++	+
 화합물 8	+++	+
 화합물 9	+	+
 화합물 10	+++	+

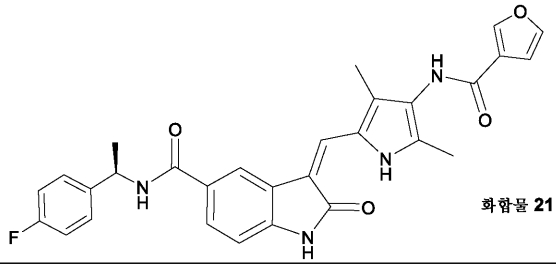
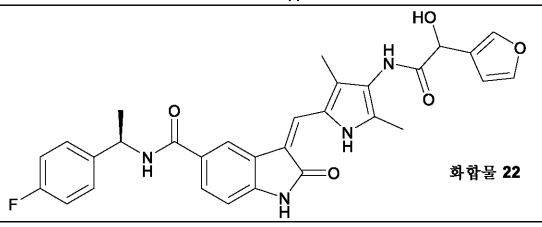
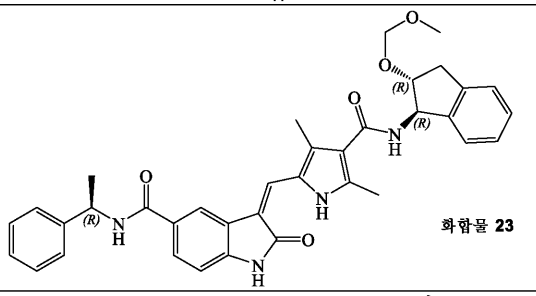
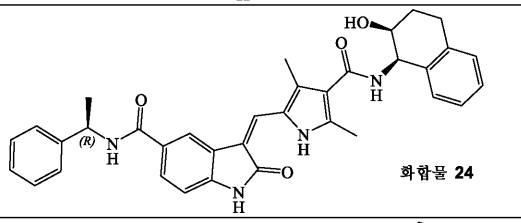
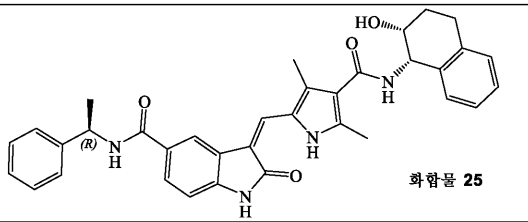
[0169]

구조	GRK5 (IC_{50})	GRK2 (IC_{50})
 화합물 11	++	+
 화합물 12	++	+
 화합물 13	+++	+
 화합물 14	++++	++
 화합물 15	++	++

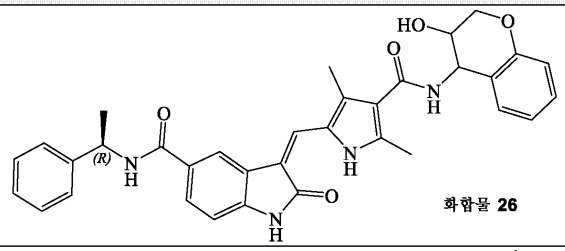
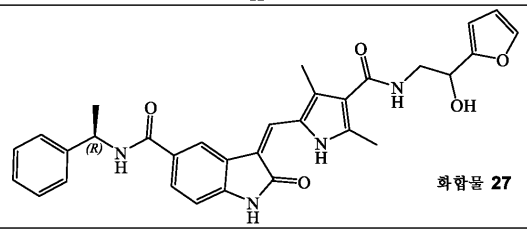
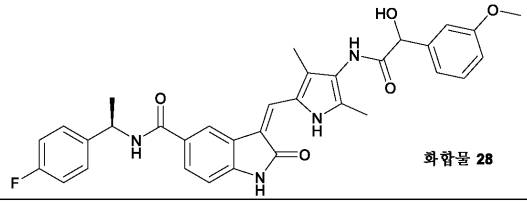
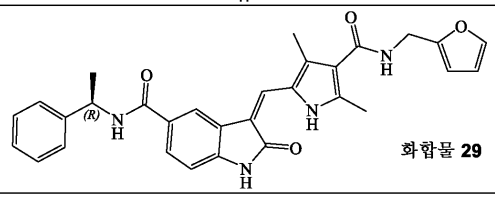
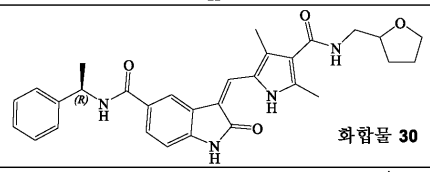
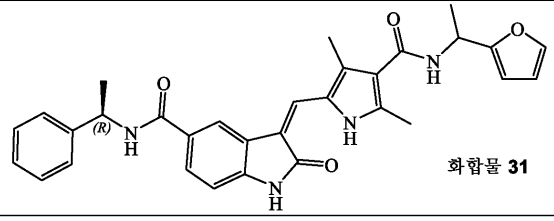
[0170]

구조	GRK5 (IC_{50})	GRK2 (IC_{50})
 화합물 16	++	+
 화합물 17	+	+
 화합물 18	+++	+
 화합물 19	+++	+
 화합물 20	+++	+

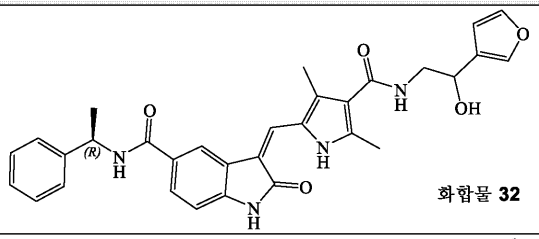
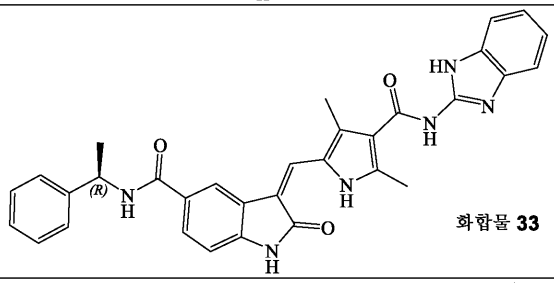
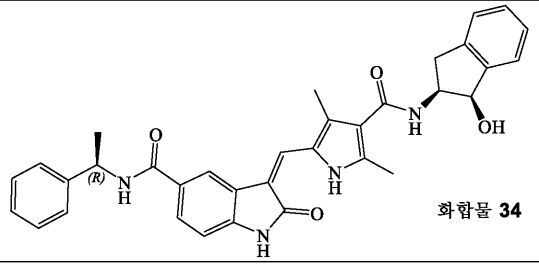
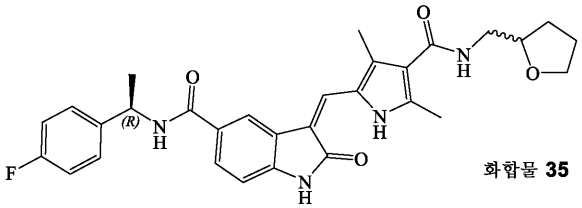
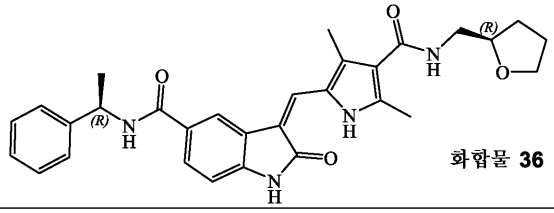
[0171]

구조	GRK5 (IC_{50})	GRK2 (IC_{50})
 화합물 **21**	++++	+
 화합물 **22**	++++	++
 화합물 **23**	+	+
 화합물 **24**	+++	+
 화합물 **25**	+++	+

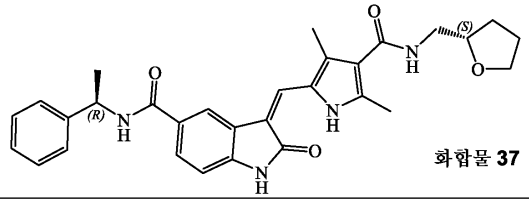
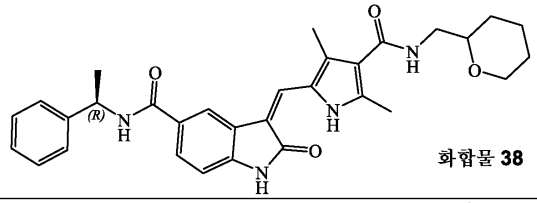
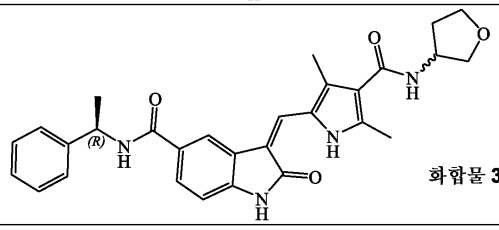
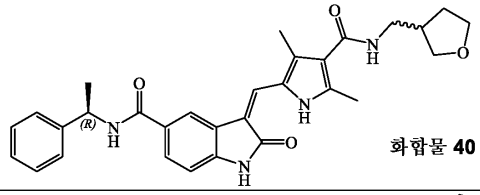
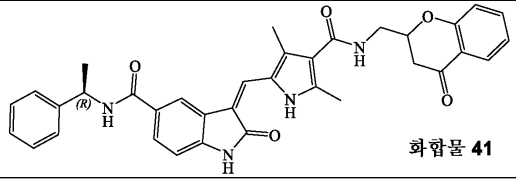
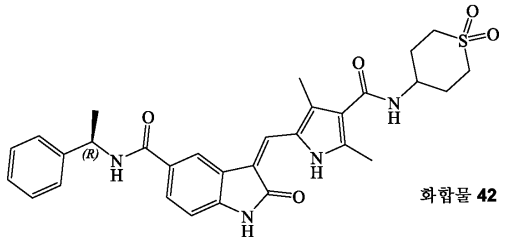
[0172]

구조	GRK5 (IC_{50})	GRK2 (IC_{50})
 화합물 **26**	+++	+
 화합물 **27**	++++	++
 화합물 **28**	+++	+
 화합물 **29**	<100 nM (++++)	<10 μM (++)
 화합물 **30**	++++	++
 화합물 **31**	++++	++

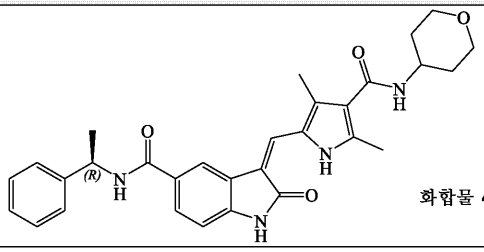
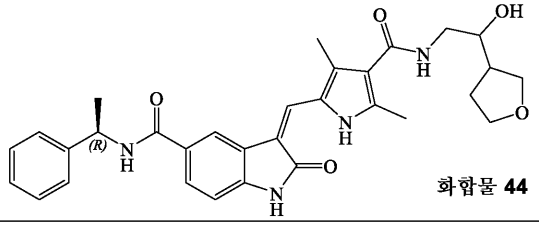
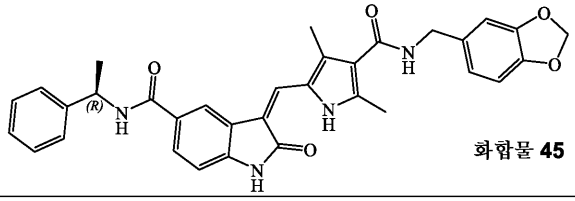
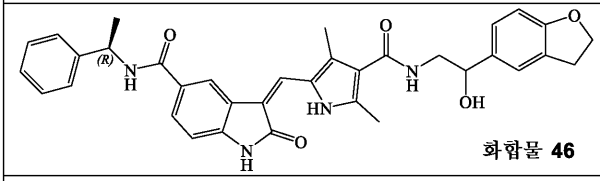
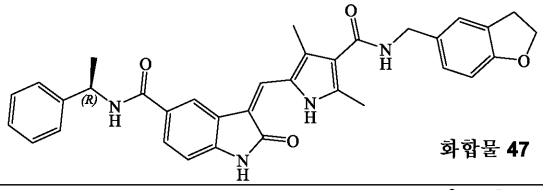
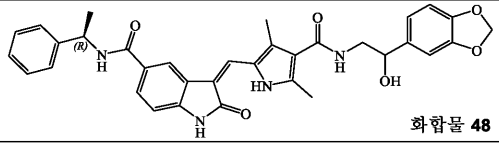
[0173]

구조	GRK5 (IC_{50})	GRK2 (IC_{50})
 화합물 **32**	++++	++
 화합물 **33**	+++	++
 화합물 **34**	++++	++
 화합물 **35**	++++	+
 화합물 **36**	++++	+

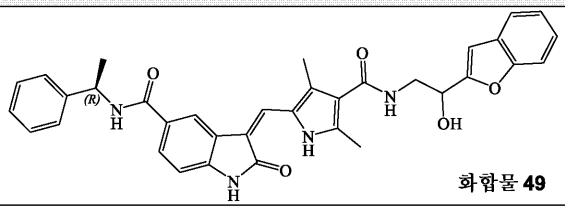
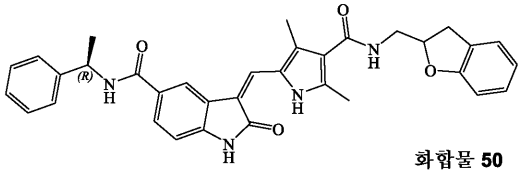
[0174]

구조	GRK5 (IC_{50})	GRK2 (IC_{50})
 화합물 **37**	++++	++
 화합물 **38**	++++	+
 화합물 **39**	++++	++
 화합물 **40**	++++	++
 화합물 **41**	++++	+
 화합물 **42**	+++	+

[0175]

구조	GRK5 (IC_{50})	GRK2 (IC_{50})
 화합물 **43**	++	+
 화합물 **44**	++++	+
 화합물 **45**	ND	ND
 화합물 **46**	ND	ND
 화합물 **47**	ND	ND
 화합물 **48**	ND	ND

[0176]

구조	GRK5 (IC_{50})	GRK2 (IC_{50})
 화합물 **49**	ND	ND
 화합물 **50**	ND	ND

[0177] ++++는 IC_{50} = 1-100 nM이고;

[0178] +++는 IC_{50} = 101-999 nM이고;

[0179] ++는 IC_{50} = 1-10 μM이고;

[0180] +는 IC_{50} >10 μM이고;

[0181] ND = 데이터 없음