

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2012-0097376

(43) 공개일자

2012년09월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(21) 출원번호

10-2012-7011767

(22) 출원일자(국제)

2010년10월12일

심사청구일자

없음

(85) 번역문제출일자

2012년05월07일

(86) 국제출원번호

PCT/US2010/052377

(87) 국제공개번호

WO 2011/046964

국제공개일자

2011년04월21일

(30) 우선권주장

12/581,044 2009년10월16일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

파마시클릭스, 인코포레이티드

미국 94086 캘리포니아 서니베일 이스트 아퀴스 애브뉴995

(72) 발명자

첸 웨이

미국 94539 캘리포니아주 프레몬트 웰든 코트 1668

라우리 데이비드 제이

미국 95129 캘리포니아주 산 호세 갈리 드라이브 7130

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김성기

전체 청구항 수 : 총 107 항

(54) 발명의 명칭 **브루톤 티로신 키나제의 억제제**

(57) 요약

본 발명은 키나제 억제제 화합물, 이러한 억제제의 합성 방법 및 질환의 치료에서 억제제를 사용하는 방법에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 키나제를 비롯한 단백질의 적절한 억제제를 측정하기 위한 방법, 분석 및 시스템에 관한 것이다.

(72) 발명자

모디 타락 디

미국 94086 캘리포니아주 씨니베일 라 메사 테라스 #이 955

베르너 에릭

미국 94002 캘리포니아주 벨몬트 노트르 데임 애비뉴 1521

스미스 마크 스티븐

미국 94404 캘리포니아주 포스터 씨티 록 하버 레인 211

루오 웬헨

미국 94303 캘리포니아주 팔로 알토 그리어 로드 3540

(30) 우선권주장

12/581,062 2009년10월16일 미국(US)

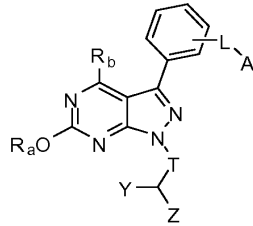
61/250,787 2009년10월12일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 호변이성체 형태:

화학식 I



상기 화학식에서,

L은 결합, CH₂, O, NR₂, S, CO, C=NR₂ 또는 C=N-OR₂이고;

T는 결합, C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₃-C₆ 시클로알킬렌이고;

A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R₁로 임의로 치환되며;

Y 및 Z는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₂-C₆ 헤테로알케닐, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐 및 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₂-C₆ 헤테로알케닐, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐 및 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R₁로 임의로 치환되거나;

Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하며, 여기서 C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

여기서, Y와 Z가 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 질소 원자 함유 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐을 형성할 경우, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐의 질소 원자는 W로 임의로 치환되며, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐의 탄소 원자는 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

W는 J, C(=O)-J, C(=O)O-J, C(=O)NR₂-J, C(=NR₂)-J, -C(=NR₂)NR₂-J, C(=N-OR₃)-J, C(=S)-J, S(=O)_v-J, S(=O)_vO-J로부터 선택되며;

X는 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, -C₁-C₆ 알킬, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂, -NR₂C(=O)OR₂, -NR₂S(=O)_vR₂이며;

J는 하나 이상의 R₁로 임의로 치환된 -C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, -C₂-C₆ 알켄, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

v는 1 또는 2이고;

R_a는 H, -SO₃H 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

R_b는 NH₂, OH, OSO₃H 또는 NHSO₃H이고;

R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂,

$-C(=O)CF_3$, $-C(=O)NR_2S(=O)_2R_2$, $-S(=O)_2NR_2C(=O)R_2$, $-N(R_2)_2$ 로부터 선택되며, 여기서 임의로 $N(R_2)_2$ 의 2개의 R_2 기 및 이것이 결합된 질소 원자는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬 고리, $-NR_2C(=O)R_2$, $-NR_2C(=O)N(R_2)_2$, $-CO_2R_2$, $-C(=O)R_2$, $-OC(=O)R_2$, $-C(=O)N(R_2)_2$, $-S(=O)R_2$, $-S(=O)_2R_2$, $-SO_3H$ 및 하나 이상의 아미노산 단편을 형성하며;

R_2 는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

R_3 은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸 또는 SO_3H 이다.

청구항 2

제1항에 있어서, T는 결합인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, T는 C_1-C_6 알킬렌인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, C_1-C_6 알킬렌은 CH_2 인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_a 는 H이고, R_b 는 NH_2 이고, L은 O인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A는 아릴인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 아릴은 페닐인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, 페닐은 F, Cl, Br, I, $-CN$, NO_2 , $-SR_2$, $-OR_3$, $-N(R_2)_2$, 메틸 및 에틸로부터 선택되는 1개의 R_1 로 치환된 것인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 페닐은 $-OH$ 또는 $-OSO_3H$ 로 치환된 것인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 페닐은 F, Cl, Br, I, $-CN$, NO_2 , $-SR_2$ 및 $-OR_3$ 으로부터 선택되는 2개의 R_1 로 치환된 것인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 페닐은 2개의 $-OH$, 2개의 $-OSO_3H$ 또는 $-OH$ 및 $-OSO_3H$ 로 치환된 것인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알켄인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알켄은 $-C(=O)R_2$ 또는 $-CO_2R_2$ 로 치환된 것인 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R₂는 H인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 C₁-C₆ 알킬인 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, C₁-C₆ 알킬은 -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₂ 또는 -C(=O)N(R₂)₂로 치환된 것인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, C₁-C₆ 알킬은 -NR₂C(=O)R₂로 치환된 것인 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, 각각의 R₂는 H인 화합물.

청구항 19

제15항에 있어서, C₁-C₆ 알킬은 -NHC(=O)C₁-C₆ 알킬로 치환된 것인 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, C₁-C₆ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 또는 tert-부틸로부터 선택되는 것인 화합물.

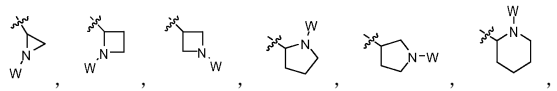
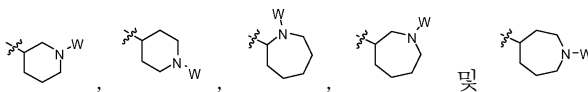

청구항 21

제17항에 있어서, R₂는 C₁-C₆ 히드록시알킬인 화합물.

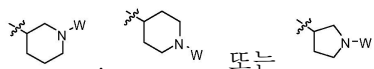

청구항 22

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 질소 원자 함유 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

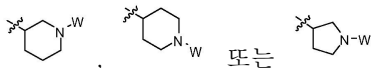
청구항 23

제22항에 있어서, 질소 원자 함유 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬은 ,  및 로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, 질소 원자 함유 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬은  또는 인 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, 는 하나 이상의 X로 치환된 것인 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, X는 F, Cl, Br, I, -CN, -OR₃ 및 NO₂로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, X는 -OH 또는 -OSO₃H인 화합물.

청구항 28

제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, W는 J, C(=O)-J, C(=O)O-J 및 C(=O)NR₂-J로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 29

제22항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, W는 C(=O)-J인 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, J는 C₁-C₆ 알킬인 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, C₁-C₆ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸인 화합물.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, C₁-C₆ 알킬은 1개의 R₁로 치환된 것인 화합물.

청구항 33

제30항 또는 제31항에 있어서, C₁-C₆ 알킬은 2개의 R₁로 치환된 것인 화합물.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -OR₃ 및 하나 이상의 아미노산 단편으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 35

제22항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, W는 J인 화합물.

청구항 36

제35항에 있어서, J는 C₁-C₆ 알킬인 화합물.

청구항 37

제36항에 있어서, C₁-C₆ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸인 화합물.

청구항 38

제35항 또는 제36항에 있어서, C₁-C₆ 알킬은 1개의 R₁로 치환된 것인 화합물.

청구항 39

제35항 또는 제36항에 있어서, C₁-C₆ 알킬은 2개의 R₁로 치환된 것인 화합물.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, R_1 은 F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 및 OR_3 으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 41

제34항에 있어서, R_1 은 하나 이상의 아미노산 단편인 화합물.

청구항 42

제41항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 단편은 시스테인 또는 글루타티온 단편인 화합물.

청구항 43

제33항에 있어서, 하나의 R_1 은 하나 이상의 아미노산 단편이고, 다른 하나의 R_1 은 F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , -OH 및 $-OSO_3H$ 로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 44

제41항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 단편은 디펩티드 단편인 화합물.

청구항 45

제41항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 단편은 트리펩티드 단편인 화합물.

청구항 46

제44항에 있어서, 디펩티드 단편은 Cys-Gly의 단편인 화합물.

청구항 47

제29항에 있어서, J는 C_2-C_6 알켄인 화합물.

청구항 48

제47항에 있어서, C_2-C_6 알켄은 C_2H_3 인 화합물.

청구항 49

제47항에 있어서, C_2-C_6 알켄은 F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , OH 및 $-OSO_3H$ 로부터 선택되는 하나 이상의 R_1 로 치환된 것인 화합물.

청구항 50

제29항에 있어서, J는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬인 화합물.

청구항 51

제50항에 있어서, C_2-C_6 헤테로시클로알킬은 에폭시드인 화합물.

청구항 52

제1항에 있어서, R_1 은 $-NR_2S(=O)_2R_2$, $-S(=O)_2N(R_2)_2$, $-C(=O)NR_2S(=O)_2R_2$, $-S(=O)_2NR_2C(=O)R_2$, $-S(=O)R_2$ 또는 $-S(=O)_2R_2$ 로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 53

제52항에 있어서, R_1 은 $-S(=O)_2R_2$ 인 화합물.

청구항 54

제53항에 있어서, R_2 는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물.

청구항 55

제54항에 있어서, C₁-C₆ 할로알킬은 CF₃인 화합물.

청구항 56

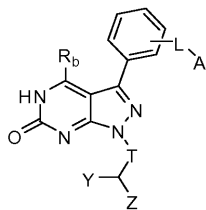
제1항의 화합물의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 57

제52항에 있어서, 제1항의 화합물의 하나 이상의 설페이트 음이온 및 하나 이상의 금속 양이온을 포함하는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 58

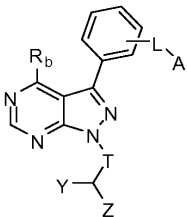
제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 호변이성체 형태는 하기 구조를 갖는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



청구항 59

하기 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 호변이성체 또는 용매화물:

화학식 II



상기 화학식에서,

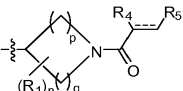
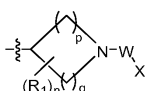
L은 결합, CH₂, O, NR₃, S, CO, C=NR₂ 또는 C=N-OR₂이고;


T는 결합, C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₃-C₆ 시클로알킬렌이고;

A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R₁로 임의로 치환되며;

Y는 C₁-C₆ 알킬렌-CO₂H 또는 C₂-C₆ 알케닐렌-C(=O)H이고;

Z는 하나 이상의 R₁로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-NR₂C(=O)C₁-C₆ 알킬이거나;

Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께  또는  기를 형성하며;

 는 단일 결합 또는 시스 또는 트랜스 이중 결합이고;

p는 0~6이고;

q는 0~6이고; 여기서 p+q는 1 이상이고;

n 은 0~4이고;



R_1 은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -NR₃S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₃S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₃C(=O)R₂, -N(R₂)₂로부터 선택되며, 여기서 임의로 N(R₂)₂의 2개의 R₂기 및 이것이 결합된 질소 원자는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬 고리, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)NR₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂ 및 하나 이상의 아미노산 단편을 형성하며;

R_b 는 NH₂, OH, OSO₃H 또는 NHSO₃H이고;

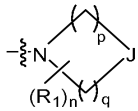
R_2 는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₁-C₆ 디히드록시알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

R_3 은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸 또는 SO₃H이고;

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -OSO₃H, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, -NR₂C(=O)R₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂ 및 하나 이상의 아미노산 단편으로부터 선택되거나;

임의로  이 단일 결합인 경우, R_4 와 R_5 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 에폭시드를 형성하며; 여기서  이 단일 결합인 경우, R_4 및 R_5 는 둘 다 수소인 것은 아니며;

W 는 -C(=O)-, -C(=O)R₂-, -C(=O)OR₂-, -C(=NR₂)-, -C(=N-OR₃)-, -(C=S)-, -S(=O)_v-로부터 선택되며;



X 는 $(R_1)_n$ 이고, 여기서 J 는 O, NR₆ 또는 C(R₂)₂이고;

R_6 은 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂로부터 선택된다.

청구항 60

제59항에 있어서, T는 결합인 화합물.

청구항 61

제59항에 있어서, T는 C₁-C₆ 알킬렌인 화합물.

청구항 62

제61항에 있어서, C₁-C₆ 알킬렌은 CH₂인 화합물.

청구항 63

제59항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, L은 O이고, R_b 는 NH₂인 화합물.

청구항 64

제59항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, A는 아릴인 화합물.

청구항 65

제64항에 있어서, 아릴은 페닐인 화합물.

청구항 66

제65항에 있어서, 페닐은 F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -OH, -SR₂ 및 -OR₃으로부터 선택되는 1개의 R₁로 치환된 것인 화합물.

청구항 67

제66항에 있어서, 페닐은 -OH 또는 -OSO₃H로 치환된 것인 화합물.

청구항 68

제59항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 페닐은 F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -SR₂ 및 -OR₃으로부터 선택된 2개의 R₁로 치환된 것인 화합물.

청구항 69

제68항에 있어서, 페닐은 2개의 -OH 또는 2개의 -OSO₃H 또는 -OH 및 -OSO₃H로 치환된 것인 화합물.

청구항 70

제59항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 C₁-C₆ 알킬렌-CO₂H인 화합물.

청구항 71

제70항에 있어서, C₁-C₆ 알킬렌은 C₂H₅인 화합물.

청구항 72

제59항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 C₂-C₆ 알케닐렌-C(=O)H인 화합물.

청구항 73

제69항에 있어서, C₂-C₆ 알케닐렌은 C₂H₃인 화합물.

청구항 74

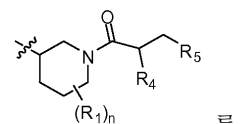
제59항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 CH₂-NHC(=O)C₁-C₆ 알킬인 화합물.

청구항 75

제74항에 있어서, C₁-C₆ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 또는 tert-부틸로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 76

제59항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 형성하는 것인 화합물.



청구항 77

제76항에 있어서, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬 및 하나 이상의 아미노산 단편으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 78

제77항에 있어서, R_4 는 H이고, R_5 는 -OH인 화합물.

청구항 79

제77항에 있어서, R_4 는 -OH이고, R_5 는 H인 화합물.

청구항 80

제77항에 있어서, R_4 및 R_5 는 둘 다 -OH인 화합물.

청구항 81

제77항에 있어서, R_4 는 H이고, R_5 는 하나 이상의 아미노산 단편인 화합물.

청구항 82

제81항에 있어서, 하나 이상의 아미노산 단편은 시스테인 또는 글루타티온 단편인 화합물.

청구항 83

제76항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃ 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 84

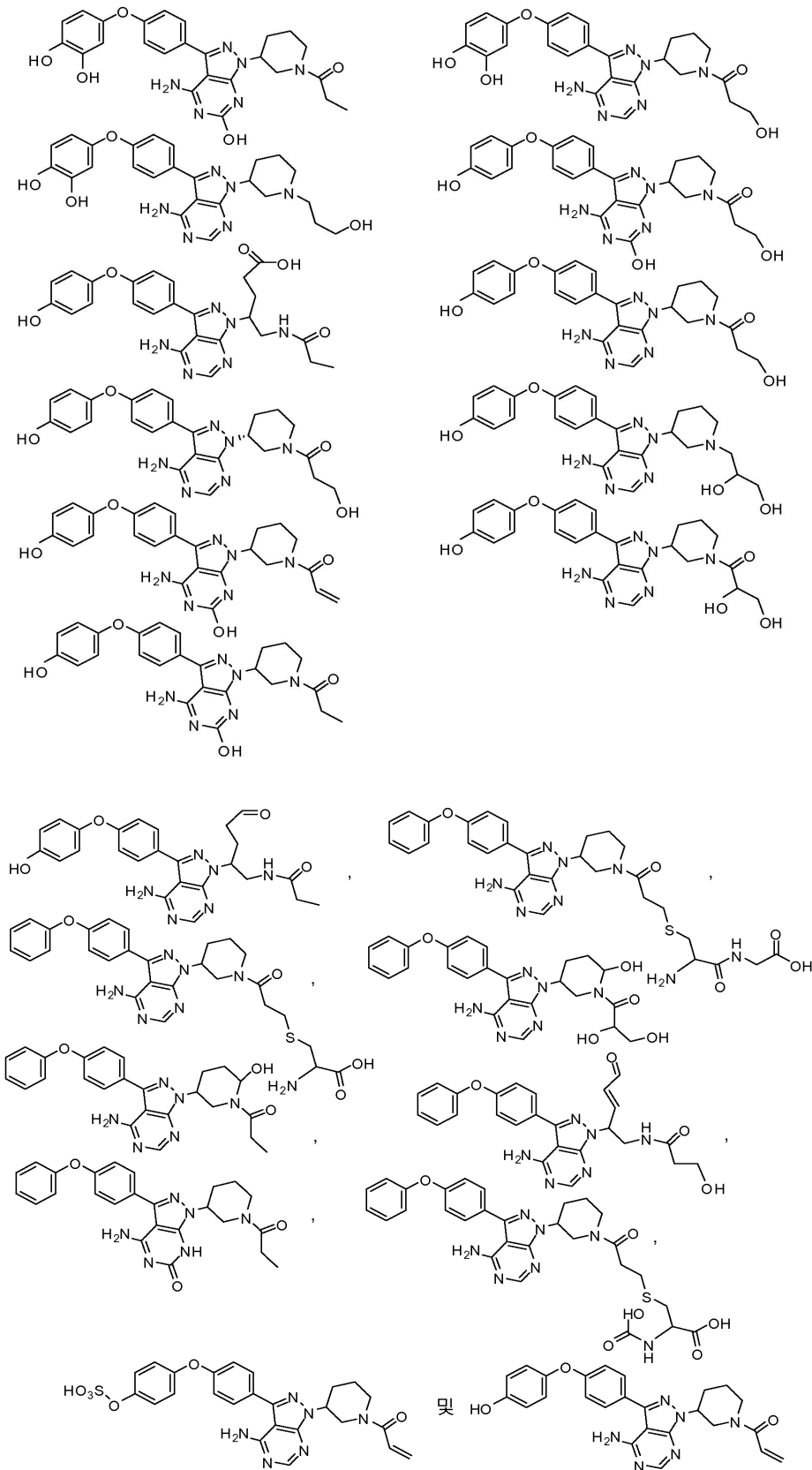
제83항에 있어서, R_1 은 -OH 또는 -OSO₃H인 화합물.

청구항 85

제59항에 있어서, X는 모르폴린 또는 피롤리딘인 화합물.

청구항 86

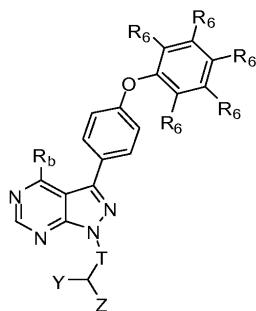
하기로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 호변이성체 형태:



청구항 87

하기 화학식 IV의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 대사산물:

화학식 IV



상기 화학식에서,

T는 결합, C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₃-C₆ 시클로알킬렌이고;

Y 및 Z는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₂-C₆ 헤테로알케닐, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐 및 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₂-C₆ 헤테로알케닐, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐 및 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R₁로 임의로 치환되거나;

Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하며, 여기서 C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

여기서, Y와 Z가 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 질소 원자 함유 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐을 형성하는 경우, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐의 질소 원자는 W로 임의로 치환되며, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐의 탄소 원자는 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

W는 J, C(=O)-J, C(=O)O-J, C(=O)NR₂-J, C(=NR₂)-J, -C(=NR₂)NR₂-J, C(=N-OR₃)-J, C(=S)-J, S(=O)_v-J, S(=O)_vO-J로부터 선택되며;

X는 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, -C₁-C₆ 알킬, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₅, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂, -NR₂C(=O)OR₂, -NR₂S(=O)_vR₂이고;

J는 하나 이상의 R₁로 임의로 치환된 -C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, -C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

v는 1 또는 2이고;

R_b는 NH₂, OH, OSO₃H 또는 NHSO₃H, 할로젠, -CN, -NO₂, -SR₂, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, N(R₂)₂ 또는 NHR₇이고;

R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 페닐, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂로부터 선택되며, 여기서 임의로 N(R₂)₂의 2개의 R₂ 기 및 이것이 결합된 질소 원자는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬 고리, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₈, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H 및 하나 이상의 아미노산 단편을 형성하며;

R₂는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

R₃은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸 또는 SO₃H이고;

R₆은 H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂로부터 선택되며, 여기서 임의로 N(R₂)₂의 2개의 R₂ 기 및 이것이 결합된 질소 원자는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬 고리, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)₂R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H 및 하나 이상의 아미노산 단편을 형성하며; 여기서 각각의 R₆은 모두 H일 수 없으며;

R₇은 아미노 보호기이며;

R₈은 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐 또는 임의로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬이다.

청구항 88

제86항에 있어서, Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₃-C₁₀ 시클로알킬 또는 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 89

제87항 또는 제88항에 있어서, Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 90

제86항에 있어서, W는 C(=O)J인 화합물.

청구항 91

제90항에 있어서, J는 -C₁-C₆ 알킬 또는 -C₂-C₆ 알켄인 화합물.

청구항 92

제91항에 있어서, J는 하나 이상의 R₁로 치환된 것인 화합물.

청구항 93

제92항에 있어서, R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는 페닐로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물의 치료학적 유효량 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 제제.

청구항 95

제94항에 있어서, 경구 투여, 비경구 투여, 협측 투여, 비강 투여, 국소 투여 또는 직장 투여로부터 선택되는 투여 경로를 위하여 제제화된 약학 제제.

청구항 96

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, Btk의 Cys 481번 잔기 또는 다른 티로신 키나제의 상동성의 대응 위치에서의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성하는 화합물.

청구항 97

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, Btk의 아미노산 잔기와 공유 결합을 형성하는 화합물.

청구항 98

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, Btk의 비가역적 억제제인 화합물.

청구항 99

치료를 필요로 하는 환자에게 제94항의 약학 제제를 투여하는 것을 포함하는 자가면역 질환 또는 병증의 치료 방법.

청구항 100

제99항에 있어서, 자가면역 질환은 류마티스성 관절염 또는 루푸스로부터 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 101

치료를 필요로 하는 환자에게 제94항의 약학 제제를 투여하는 것을 포함하는 이종면역 질환 또는 병증의 치료 방법.

청구항 102

치료를 필요로 하는 환자에게 제94항의 약학 제제를 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, 암은 B 세포 증식성 질환인 치료 방법.

청구항 104

제103항에 있어서, B 세포 증식성 질환은 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병인 치료 방법.

청구항 105

치료를 필요로 하는 환자에게 제94항의 약학 제제를 투여하는 것을 포함하는 비만세포증의 치료 방법.

청구항 106

치료를 필요로 하는 환자에게 제94항의 약학 제제를 투여하는 것을 포함하는 골다공증 또는 골 흡수 질환의 치료 방법.

청구항 107

치료를 필요로 하는 환자에게 제94항의 약학 제제를 투여하는 것을 포함하는 염증성 질환 또는 병증의 치료 방법.

명세서

기술 분야

관련 출원

본 출원은 2009년 10월 12일자로 출원된 미국 가출원 제 61/250,787호; 2009년 10월 16일자로 출원된 미국 출원 제12/581,044호, 현재 미국 특허 제7,718,662호; 및 2009년 10월 16일자로 출원된 미국 출원 제12/581,062호, 현재 미국 특허 제7,741,330호의 잇점을 우선권 주장하며, 이들 출원의 개시내용은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

발명의 분야

본 출원은 키나제 억제제 화합물, 상기 억제제의 합성 방법 및 질환의 치료에서의 상기 억제제의 사용 방법에

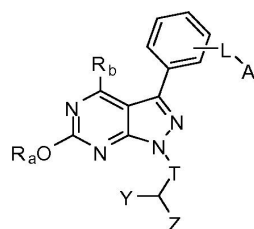
관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 포스포트랜스퍼라제로도 알려진 키나제는 ATP와 같은 고 에너지 공여체 분자들로부터의 인산기를 특이적 표적 분자로 전이시키는 효소의 한 유형이며; 이러한 과정은 인산화로 지칭된다. 특이 단백질에 작용하고 그리고 이의 활성을 조절하는 단백질 키나제는 세포내에서 신호를 전달하고 그리고 복잡한 과정을 조절하는데 사용된다. 사람에서 최대 518 개의 상이한 키나제가 확인되었다. 이들의 엄청난 다양성 및 신호를 전달하는 역할은 약물 설계에 있어서 중요한 목표가 되게 한다.
- [0006] 비수용체 티로신 키나제의 Tec 패밀리의 한 구성원인 브루톤 티로신 키나제(Btk)는 T 림프구 및 천연 킬러 세포를 제외한 모든 조혈 세포 유형에서 발현되는 핵심 신호 전달 효소이다. Btk는 세포 표면 B 세포 수용체(BCR) 자극을 하류 세포내 반응에 연결하는 B 세포 신호 전달 경로에서 중요한 역할을 한다.
- [0007] Btk는 B 세포 발생, 활성화, 신호 전달 및 생존의 핵심 조절자이다. 문헌[Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276-281; Schaeffer and Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288]. 또한, Btk는 다수의 기타 조혈 세포 신호 전달 경로, 예를 들면 대식세포에서 톨형 수용체(TLR) 및 시토킨 수용체 매개된 TNF- α 생성, 비만 세포에서 IgE 수용체(Fc ϵ silonRI) 신호 전달, B-계통 임파성 세포에서 Fas/APO-1 과사 신호 전달 억제 및 콜라겐 자극 혈소판 응집에서 역할을 한다. 예를 들면 문헌[C. A. Jeffries, et al., (2003), Journal of Biological Chemistry 278:26258-26264]; [N. J. Horwood, et al., (2003), The Journal of Experimental Medicine 197:1603-1611]; [Iwaki et al., (2005), Journal of Biological Chemistry 280(48):40261-40270]; [Vassilev et al., (1999), Journal of Biological Chemistry 274(3):1646-1656]; 및 [Quek et al., (1998), Current Biology 8(20):1137-1140].

발명의 내용

- [0008] 본 출원은 브루톤 티로신 키나제(Btk)의 억제제에 관한 것이다. 또한, 본 출원은 Btk의 비가역적 억제제에 관한 것이다. 추가로, 본 출원은 Btk 상에서 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성하는 Btk의 비가역적 억제제에 관한 것이다. 추가로, 본 출원은 기타의 티로신 키나제의 비가역적 억제제에 관한 것이며, 여기서 기타의 티로신 키나제는 비가역적 억제제와의 공유 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기 (Cys 481번 잔기 포함)를 지니서 Btk와 상동성을 공유하게 된다(상기 티로신 키나제는 본원에서 "Btk 티로신 키나제 시스테인 동족체"로서 지칭된다). 여전히, 본 출원은 추가로 상기 억제제의 합성 방법, 질환(Btk의 억제가 질환을 갖고 있는 환자에게 치료적 잇점을 제공하는 질환 포함)의 치료에서 상기 억제제의 사용 방법에 관한 것이다. 추가로, Btk의 억제를 포함하는 약학 제제에 관한 것이다.
- [0009] 한 구체예에서, 하기 구조를 갖는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 호변이성체 형태가 제공된다:
- [0010] 화학식 I



- [0011]
- [0012] 상기 화학식에서,
- [0013] L은 결합, CH₂, O, NR₂, S, CO, C=NR₂ 또는 C=N-OR₂이고;
- [0014] T는 결합, C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₃-C₆ 시클로알킬렌이고;
- [0015] A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R₁로 임의로 치환되며;
- [0016] Y 및 Z는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₂-C₆ 헤테로알케닐, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐 및 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆

알케닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₂-C₆ 헤테로알케닐, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐 및 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R₁로 임의로 치환되거나; 또는

[0017] Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하며, 여기서 C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

[0018] 여기서, Y와 Z가 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 질소 원자 함유 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐을 형성할 경우, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐의 질소 원자는 W로 임의로 치환되며, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐의 탄소 원자는 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

[0019] W는 J, C(=O)-J, C(=O)O-J, C(=O)NR₂-J, C(=NR₂)-J, -C(=NR₂)NR₂-J, C(=N-OR₃)-J, C(=S)-J, S(=O)_v-J, S(=O)_vO-J로부터 선택되며;

[0020] X는 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, -C₁-C₆ 알킬, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂, -NR₂C(=O)OR₂, -NR₂S(=O)_vR₂이며;

[0021] J는 하나 이상의 R₁로 임의로 치환된 -C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, -C₂-C₆ 알켄, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0022] v는 1 또는 2이고;

[0023] R_a는 H, -SO₃H 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0024] R_b는 NH₂, OH, OSO₃H 또는 NHSO₃H이고;

[0025] R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂로부터 선택되며, 여기서 임의로 N(R₂)₂의 2개의 R₂ 기 및 이것이 결합된 질소 원자는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬 고리, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)₂R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H 및 하나 이상의 아미노산 단편을 형성하며;

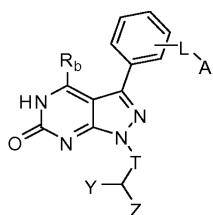
[0026] R₂는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

[0027] R₃은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸 또는 SO₃H이다.

[0028] 임의의 그리고 전체 실시양태의 경우, 치환기는 제시된 대안의 하부예로부터 임의로 선택된다.

[0029] 일 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 호변이성체 형태는 하기 화학식 IA를 갖는다:

[0030] 화학식 IA



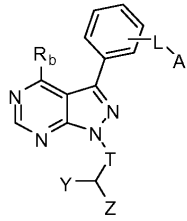
[0031]

[0032] 본원에서 다양한 변수에 대하여 상기 정의된 기의 임의의 조합을 고려한다.

[0033] 다른 실시양태에서, 하기 화학식 II의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 호변이성체 또는 용매화물이 제

공된다:

화학식 II



상기 화학식에서,

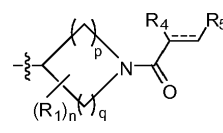
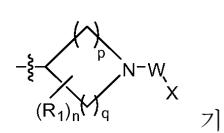
L은 결합, CH₂, O, NR₃, S, CO, C=NR₂ 또는 C=N-OR₂이고;


T는 결합, C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₃-C₆ 시클로알킬렌이고;

A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R₁로 임의로 치환되며;

Y는 C₁-C₆ 알킬렌-CO₂H 또는 C₂-C₆ 알케닐렌-C(=O)H이고;

Z는 하나 이상의 R₁로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-NR₂C(=O)C₁-C₆ 알킬이거나; 또는

Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께  또는  기를 형성하며;

 는 단일 결합 또는 시스 또는 트랜스 이중 결합이며;

p는 0~6이고;

q는 0~6이고; 여기서 p+q는 1 이상이고;



n은 0~4이고;

R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -NR₃S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₃S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₃C(=O)R₂, -N(R₂)₂로부터 선택되며, 여기서 임의로 N(R₂)₂의 2개의 R₂ 기 및 이것이 결합된 질소 원자는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬 고리, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)NR₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂ 및 하나 이상의 아미노산 단편을 형성하며;

R_b는 NH₂, OH, OSO₃H 또는 NHSO₃H이고;

R₂는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₁-C₆ 디히드록시알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

R₃은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸 또는 SO₃H이고;

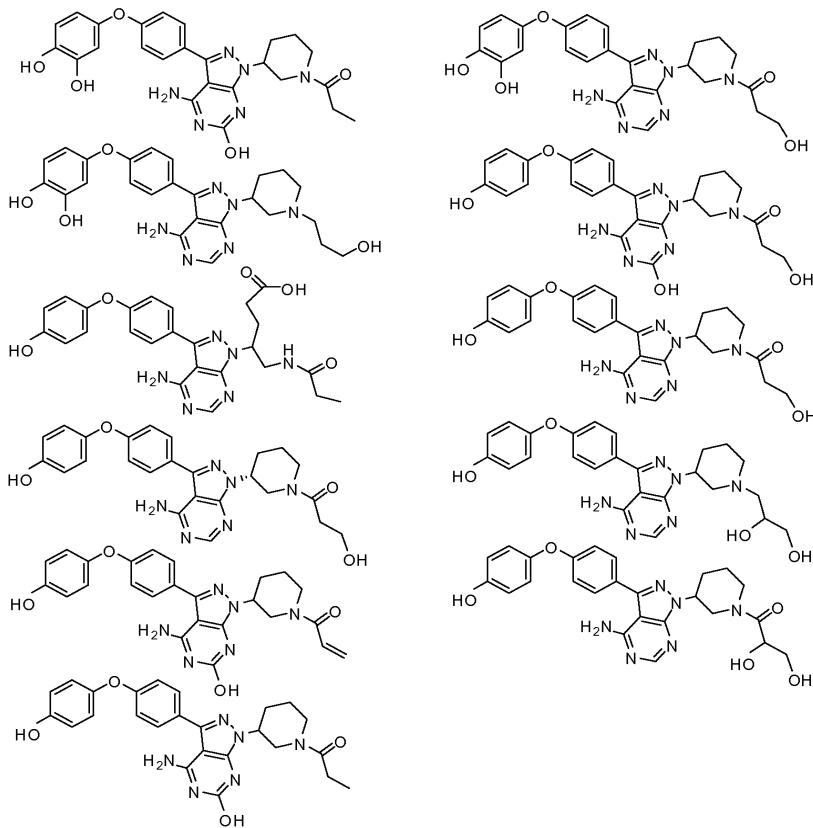
R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -OSO₃H, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, -NR₂C(=O)R₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂ 및 하나 이상의 아미노산 단편으로부터 선택되거나 또는 임의로  가 단일 결합인 경우, R₄ 및 R₅는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 에폭시드를 형성하며;  가 단일 결합인 경우, R₄ 및 R₅는 둘 다 수소인 것은 아니며;

[0052] W는 $-C(=O)-$, $-C(=O)R_2-$, $-C(=O)OR_2-$, $-C(=NR_2)-$, $-C(=N-OR_3)-$, $-(C=S)-$, $-S(=O)_v-$ 로부터 선택되며;

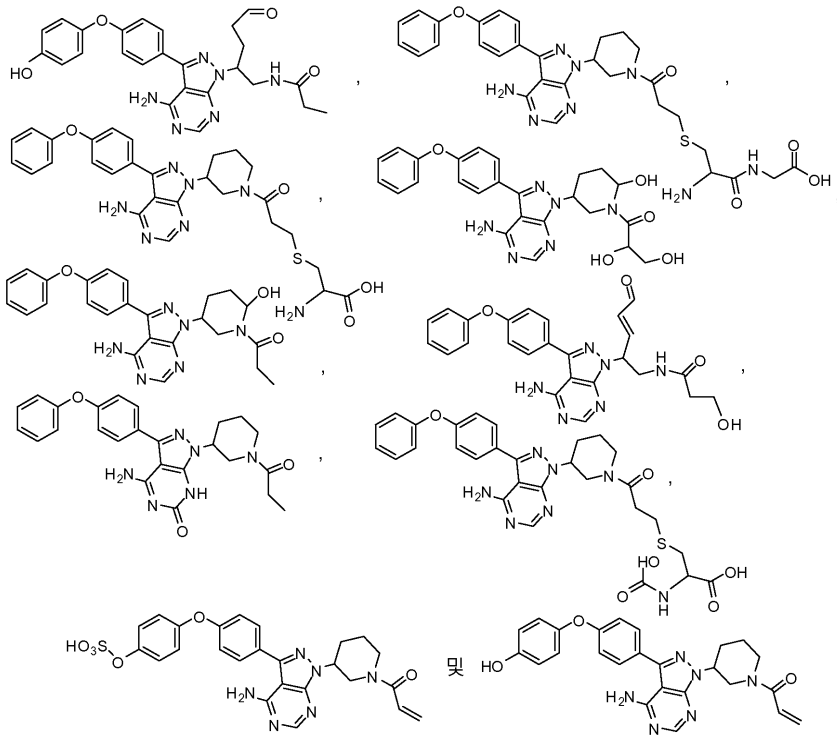
[0053] X는 $\begin{array}{c} \text{---} \frac{x}{2} \text{N} \text{---} \\ \text{---} \frac{p}{p} \text{---} \\ \text{---} \frac{q}{q} \text{---} \end{array} \begin{array}{c} \text{---} \frac{p}{p} \text{---} \\ \text{---} \frac{q}{q} \text{---} \end{array} \text{J}$ 이며, 여기서 J는 O, NR_6 또는 $C(R_2)_2$ 이고;

[0054] R_6 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 페닐, $-S(=O)_2N(R_2)_2$, $-C(=O)CF_3$, $-CO_2R_2$, $-C(=O)R_2$, $-C(=O)N(R_2)_2$, $-OS(=O)_2R_2$, $-OS(=O)_2OR_2$, $-S(=O)R_2$, $-S(=O)_2R_2$ 로부터 선택된다.

[0055] 일 실시양태에서,



[0056]



[0057]

[0058]

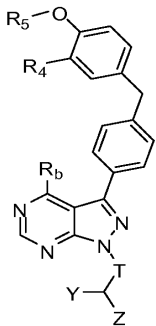
로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 호변이성체 형태가 제공된다.

[0059]

추가 실시양태에서, 하기 화학식 IIIA 또는 화학식 IIIB의 화합물이 제공된다:

[0060]

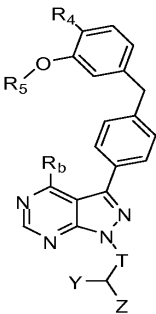
화학식 IIIA



[0061]

[0062]

화학식 IIIB



[0063]

[0064]

상기 화학식에서, R_b, T, Y 및 Z는 상기 정의된 바와 같고, R₄는 H 또는 OH이고; R₅는 글리콘이다.

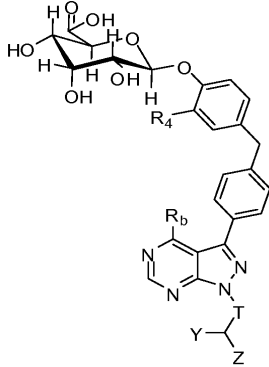
[0065]

일 실시양태에서, 글리콘은 단당류이다. 다른 실시양태에서, 글리콘은 이당류이다. 추가 실시양태에서, 글리콘은 올리고당류이다. 또 다른 실시양태에서, 글리콘은 포도당이다. 추가 실시양태에서, 글리콘은 프룩토스이다. 다른 실시양태에서, 글리콘은 만노스이다. 다른 추가 실시양태에서, 글리콘은 글루쿠론산이다. 일 실시양태에서, 글리콘은 화학식 IIIA 또는 화학식 IIIB의 화합물의 산소에 α-글리코시드 결합을 통하여 결합된다. 다른 실시양태에서, 글리콘은 화학식 IIIA 또는 화학식 IIIB의 화합물의 산소 원자에 β-글리코시드 결합

합을 통하여 결합된다. 일 실시양태에서, 글리콘은 피라노스이다. 다른 실시양태에서, 글리콘은 푸라노스이다.

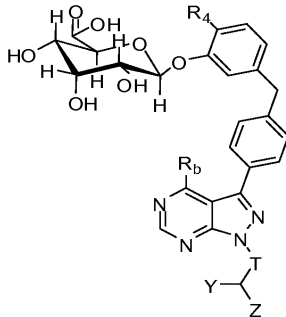
[0066] 다른 실시양태에서, 하기 화학식 IIIC 또는 화학식 IIID의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매 화물 또는 호변이성체 형태가 제공된다:

[0067] 화학식 IIIC



[0068]

[0069] 화학식 IIID



[0070]

[0071] 상기 화학식에서,

[0072] T는 결합, C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₃-C₆ 시클로알킬렌이고;

[0073] Y 및 Z는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₂-C₆ 헤테로알케닐, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐 및 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₂-C₆ 헤테로알케닐, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐 및 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R₁로 임의로 치환되거나; 또는

[0074] Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하며, 여기서 C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

[0075] 여기서, Y와 Z가 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 질소 원자 함유 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐을 형성하며, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐의 질소 원자는 W로 임의로 치환되며, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐의 탄소 원자는 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

[0076] W는 J, C(=O)-J, C(=O)O-J, C(=O)NR₂-J, C(=NR₂)-J, -C(=NR₂)NR₂-J, C(=N-OR₃)-J, C(=S)-J, S(=O)_v-J, S(=O)_vO-J로부터 선택되며;

[0077] X는 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, -C₁-C₆ 알킬, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂,

$-\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_2$, $-\text{NR}_2\text{S}(=\text{O})_v\text{R}_2$ 이며;

[0078] J는 하나 이상의 R_1 로 임의로 치환된 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 알켄, C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0079] v는 1 또는 2이고;

[0080] R_b 는 NH_2 , OH, OSO_3H 또는 NHSO_3H 이고;

[0081] R_1 은 F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}_2$, $-\text{OR}_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, $-\text{OC}_1-\text{C}_6$ 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 페닐, $-\text{NR}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{N}(\text{R}_2)_2$ 로부터 선택되며, 여기서 임의로 $\text{N}(\text{R}_2)_2$ 의 2개의 R_2 기 및 이것이 결합된 질소 원자는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬 고리, $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}_2$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$ 및 하나 이상의 아미노산 단편을 형성하며;

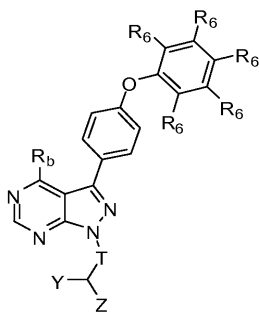
[0082] R_2 는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

[0083] R_3 은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸 또는 SO_3H 이고;

[0084] R_4 는 H 또는 OH이다.

[0085] 추가의 실시양태에서, 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 대사산물이 제공된다:

[0086] 화학식 IV



[0087]

[0088] 상기 화학식에서,

[0089] T는 결합, C_1-C_6 알킬렌 또는 C_3-C_6 시클로알킬렌이고;

[0090] Y 및 Z는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_3-C_{10} 시클로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 헤테로알케닐, C_4-C_{10} 헤테로시클로알케닐 및 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬로부터 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_3-C_{10} 시클로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 헤테로알케닐, C_4-C_{10} 헤테로시클로알케닐 및 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_1 로 임의로 치환되거나; 또는

[0091] Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C_3-C_{10} 시클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, C_4-C_{10} 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하며, 여기서 C_3-C_{10} 시클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, C_4-C_{10} 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

[0092] 여기서, Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 질소 원자 함유 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬 또는 C_4-C_{10} 헤테로시클로알케닐을 형성할 경우, C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬 또는 C_4-C_{10} 헤테로시클로알케닐의 질소 원자는 W로 임의로 치환되며, C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬 또는 C_4-C_{10} 헤테로시클로알케닐의 탄소 원자는 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

- [0093] W는 J, C(=O)-J, C(=O)O-J, C(=O)NR₂-J, C(=NR₂)-J, -C(=NR₂)NR₂-J, C(=N-OR₃)-J, C(=S)-J, S(=O)_v-J, S(=O)_vO-J로부터 선택되며;
- [0094] X는 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, -C₁-C₆ 알킬, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₅, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂, -NR₂C(=O)OR₂, -NR₂S(=O)_vR₂이고;
- [0095] J는 하나 이상의 R₁로 임의로 치환된 -C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, -C₂-C₆ 알켄, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0096] v는 1 또는 2이고;
- [0097] R_b는 NH₂, OH, OSO₃H 또는 NHSO₃H, 할로젠, -CN, -NO₂, -SR₂, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, N(R₂)₂ 또는 NHR₇이고;
- [0098] R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂로부터 선택되며, 여기서 임의로 N(R₂)₂의 2개의 R₂ 기 및 이것이 결합된 질소 원자는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬 고리, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₈, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H 및 하나 이상의 아미노산 단편을 형성하며;
- [0099] R₂는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;
- [0100] R₃은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸 또는 SO₃H이며;
- [0101] R₆은 H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂로부터 선택되며, 여기서 임의로 N(R₂)₂의 2개의 R₂ 기 및 이것이 결합된 질소 원자는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬 고리, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H 및 하나 이상의 아미노산 단편이고; 여기서 각각의 R₆은 모두 H일 수 없으며;
- [0102] R₇은 아미노 보호기이며;
- [0103] R₈은 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐 또는 임의로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬이다.
- [0104] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다. 단지 예를 들면 무기산, 예컨대 염화수소산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 주석산, 구연산, 숙신산 또는 말론산으로 형성된 아미노기의 염이 있다. 추가의 염으로는 반대이온이 음이온, 예컨대 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 요오드화수소산염, 2-히드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트 및 발레레이트인 것을 들 수 있다. 추가의 염으로는 반대이온이 양이온, 예를 들면 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 및 4차 암모늄(하나 이상의 유기부분으로 치환됨) 양이온인 것을 들 수 있다. 또한, 반대이온, 단지 예를 들면 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마

그네슘, 암모늄 및 4차 암모늄 양이온으로 형성된 하나 이상의 설페이트 기를 갖는 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 염을 들 수 있다.

[0105] 다른 실시양태에서, 에스테르 기가 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아크릴레이트 및 에틸숙시네이트로부터 선택되는 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC 또는 화학식 IIID의 화합물 또는 기타 피라졸로피리미딘 화합물의 약학적으로 허용되는 에스테르가 제공된다.

[0106] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 약학적으로 허용되는 카르바메이트가 제공된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 약학적으로 허용되는 N-아실 유도체가 기재되어 있다. N-아실 기의 예로는 N-아세틸 및 N-에톡시카르보닐 기가 포함된다.

[0107] 추가의 구체예에서, 본원에 기재된 임의의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염, 약학적으로 허용되는 호변이성체, 약학적으로 허용되는 전구약물 또는 약학적으로 허용되는 용매화물 중 1종 이상의 치료학적 유효량을 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 희석제, 부형제 및/또는 결합제를 더 포함하는 조성물이 제공된다.

[0108] 티로신 키나제 활성화에 의해 조절되거나 또는 영향을 받거나 또는 티로신 키나제 활성이 관련되는 질환, 장애 또는 병증 중 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 경감시키는데 유효한 양을 전달하는, 유효한 농도의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체를 하나 이상 함유하며 적절한 경로 및 수단에 의해 투여하기 위해 제형화된 약학 조성물이 제공된다. 유효한 양 및 농도는 본원에 개시된 임의의 질환, 장애 또는 병증 중 임의의 증상을 경감시키는데 효과적이다.

[0109] 일 구체예에서, 본원에 제공된 화합물을 투여하여 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 임의의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염, 약학적으로 활성 대사산물, 약학적으로 허용되는 전구약물 또는 약학적으로 허용되는 용매화물 중 하나 이상의 치료학적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, Btk와 같은 티로신 키나제(들)의 활성을 억제하거나 Btk와 같은 티로신 키나제(들)의 억제로부터 이익을 얻는 질환, 장애 또는 병증을 치료하는 방법이 제공된다.

[0110] 다른 구체예에서, 브루톤 티로신 키나제(Btk) 활성을 억제하거나 또는 브루톤 티로신 키나제(Btk) 활성의 억제로부터 이익을 얻는 질환, 장애 또는 병증을 치료하기 위한 본원에 개시된 화합물의 용도가 본원에 제공된다.

[0111] 일부 구체예에서, 본원에 제공된 화합물은 사람에게 투여된다. 일부 구체예에서, 본원에 제공된 화합물은 경구 투여된다. 기타의 구체예에서, 약학 제제는 경구 투여, 비경구 투여, 흡착 투여, 비강 투여, 국소 투여 또는 직장 투여로부터 선택된 투여 경로에 대하여 제형화된다.

[0112] 기타의 구체예에서, 본원에 제공된 화합물은 티로신 키나제 활성 억제용 의약의 제형화에 사용된다. 일부 기타의 구체예에서, 본원에 제공된 화합물은 브루톤 티로신 키나제(Btk) 활성 억제용 의약의 제형화에 사용된다.

[0113] 포장 재료; 포장 재료내의 티로신 키나제(들), 예를 들면 Btk의 활성을 억제하는데 효과적인 본원에 제공된 화합물 또는 조성물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체; 화합물 또는 조성물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 약학적으로 약학적으로 허용되는 호변이성체, 약학적으로 허용되는 전구약물 또는 약학적으로 허용되는 용매화물이 티로신 키나제(들), 예를 들면 Btk의 활성을 억제하는데 사용됨을 나타내는 라벨(label)을 포함하는 제조 물품이 제공된다.

[0114] 추가의 구체예에서, 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물 중 하나 이상의 치료학적 유효량을 함유하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하여 자가면역 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일 구체예에서, 자가면역 질환은 관절염이다. 기타의 구체예에서, 자가면역 질환은 루푸스이다. 일부 구체예에서, 자가면역 질환은 염증성 장 질환(크론 질환 및 궤양성 대장염 포함), 류마티스성 관절염, 건선 관절염, 골관절염, 스틸 질환, 연소성 관절염, 루푸스, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 오르

드 갑상선염, 그레이브 질환, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 급성 파종 뇌척수염, 애디슨 질환, 안구진탕-근간대성 증후군, 강직성 척수염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자가면역성 간염, 복강 질환, 구드페스츄어 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반병, 시신경염, 공피증, 원발성 담즙성 간경변증, 라이터 증후군, 타카야스 동맥염, 측두 동맥염, 상온 자가면역성 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 범발성 탈모증, 베체트 질환, 만성 피로, 자율신경기능이상, 자궁내막증, 간질성 방광염, 신경근육긴장증, 공피증 또는 외음통이다.

[0115] 추가의 구체예에서, 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물 중 하나 이상의 치료학적 유효량을 함유하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하여 이종면역성 병증 또는 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구체예에서, 이종면역성 병증 또는 질환은 이식편대숙주 질환, 이식, 수혈, 과민증, 알레르기, I형 과민증, 알레르기성 결막염, 알레르기성 비염 또는 아토피성 피부염이다.

[0116] 추가의 구체예에서, 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물 중 하나 이상의 치료학적 유효량을 함유하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하여 염증성 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구체예에서, 염증성 질환은 천식, 염증성 장 질환(크론 질환 및 궤양성 대장염), 충수염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 점액낭염, 자궁경부염, 쓸개관염, 쓸개염, 대장염, 결막염, 방광염, 눈물샘염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심장내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 위관절염, 부고환염, 근막염, 섬유염, 위염, 위장염, 간염, 화농성염, 후두염, 유선염, 수막염, 척수염, 심근염, 근육염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 채장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인두염, 흉막주위염, 정맥염, 폐렴, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 자궁관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 건염, 편도선염, 포도막염, 질염, 맥관염 또는 외음염이다.

[0117] 다른 구체예에서, 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물 중 하나 이상의 치료학적 유효량을 함유하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하여 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일 구체예에서, 암은 B 세포 증식성 질환, 예를 들면 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B 세포 전립선구성 백혈병, 림프형질세포 림프종/왈덴스트롬 거대글로불린혈증, 비성의 주변영역 림프종, 혈장 세포 골수종, 형질세포종, 림프절외의 주변영역 B 세포 림프종, 림프절 주변영역 B 세포 림프종, 외투층 세포 림프종, 종격(가슴샘) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 버킷 림프종/백혈병 또는 육아종성 림프종증이다. 일부 구체예에서, 개체가 암을 앓고 있는 경우, 상기 언급한 화합물 중 하나 이외에 항암제가 개체에게 투여된다. 일 구체예에서, 항암제는 미토젠-활성화 단백질 키나제 신호전달 억제제, 예를 들면 U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 윌트만닌(wortmannin) 또는 LY294002이다.

[0118] 다른 구체예에서, 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물 중 하나 이상의 치료학적 유효량을 함유하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하여 혈전 색전성 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구체예에서, 혈전 색전성 질환은 심근경색, 협심증, 혈관성형술후 재폐색, 혈관성형술후 재협착증, 심장동맥 바이패스후 재폐색, 심장동맥 바이패스후 재협착증, 뇌졸중, 일과성 허혈, 말초동맥 폐색 장애, 폐색전 또는 심정맥 혈전증이다.

[0119] 다른 구체예에서, 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물 중 하나 이상의 치료학적 유효량을 함유하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하여 비만세포증을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0120] 다른 구체예에서, 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물 중 하나 이상의 치료학적 유효량을 함유하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하여 골다공증 또는 골 흡수 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0121] 추가의 실시양태에서, 화합물은 브루톤 티로신 키나제를 비가역적으로 억제한다.

[0122] 또한, 키나제 억제제가 복수의 단백질 티로신 키나제에 가역적으로 그리고 비선택적으로 결합되는, Btk, Btk 동족체 및 Btk 키나제 시스테인 동족체로부터 선택된 단백질 티로신 키나제에 선택적으로 결합되는 키나제 억

제제가 기재되어 있다. 일 실시양태에서, 키나제 억제제의 혈장 반감기는 약 4 시간 미만이다. 다른 실시양태에서, 키나제 억제제의 혈장 반감기는 약 3 시간 미만이다.

[0123] 추가의 실시양태에서, Btk, Jak3, Blk, Bmx, Tec 및 Itk 중 하나 이상에 선택적으로 결합되는 키나제 억제제가 제공된다. 다른 실시양태에서, Btk에 선택적으로 결합되는 키나제 억제제가 제공된다. 다른 실시양태에서, Jak3에 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합되는 키나제 억제제가 제공된다. 다른 실시양태에서, Tec에 선택적으로 결합되는 키나제 억제제가 제공된다. 다른 실시양태에서, Itk에 선택적으로 결합되는 키나제 억제제가 제공된다. 다른 실시양태에서, Btk 및 Tec에 선택적으로 결합되는 키나제 억제제가 제공된다. 다른 실시양태에서, Blk에 선택적으로 결합되는 키나제 억제제가 제공된다. 다른 추가의 실시양태에서, 복수의 src-패밀리 단백질 키나제 억제제에 가역적으로 그리고 비선택적으로 결합되는 키나제 억제제가 제공된다.

[0124] 또한, 상기 방법, 분석 및 시스템을 사용하여 확인되는 억제제가 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 억제제는 기타의 Btk 키나제 시스템 동족체에 비하여 특정한 Btk 키나제 시스템 동족체에 대한 선택성을 포함하는 선택성 억제제이다.

[0125] 상기 제시된 임의의 키나제 억제제 화합물의 키나제 억제제를 포함하는 약학 제제가 본원에 추가로 개시된다. 일 구체예에서, 약학 제제는 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 제공된 약학 제제는 사람에 투여된다. 일부 구체예에서, 본원에 제공된 선택적 키나제 억제제는 경구 투여된다. 기타의 구체예에서, 본원에 제공된 선택적 키나제 억제제는 티로신 키나제 활성 억제용 의약의 제형화에 사용된다. 일부 기타의 구체예에서, 본원에 제공된 선택적 키나제 억제제는 티로신 키나제 활성을 포함하고, Btk 활성을 포함하며, Btk 동족체 활성을 포함하고, Btk 키나제 시스템 동족체 활성을 포함하는 키나제 활성 억제용 의약의 제형화에 사용된다.

[0126] 상기 언급한 구체예 중 어느 하나의 추가의 구체예에서, 투여는 소화관내, 비경구적 또는 둘 다이며, (a) 유효량의 화합물이 포유동물에 전신 투여되고; (b) 유효량의 화합물이 포유동물에 경구 투여되거나; (c) 유효량의 화합물이 포유동물에 정맥내 투여되거나; (d) 유효량의 화합물이 포유동물에 흡입에 의해 투여되거나; (e) 유효량의 화합물이 포유동물에 비강 투여에 의해 투여되거나; (f) 유효량의 화합물이 포유동물에 주사에 의해 투여되거나; (g) 유효량의 화합물이 포유동물에 국소적(피부)으로 투여되거나; (h) 유효량의 화합물이 안구 투여되거나; (i) 유효량의 화합물이 포유동물에 직장 투여된다. 추가의 구체예에서, 약학 제제는 경구 투여, 비경구 투여, 협측 투여, 비강 투여, 국소 투여 또는 직장 투여로부터 선택된 투여 경로에 대하여 제형화된다.

[0127] 전술한 구체예 중 어느 하나의 추가의 구체예에서, 유효량의 약학 제제가 단일 투여되며, 추가의 구체예에서 (i) 약학 제제는 1회 투여되거나; (ii) 약학 제제는 포유동물에 1일 1회 투여되거나; (iii) 약학 제제는 포유동물에 1일에 걸쳐 복수회 투여되거나; (iv) 계속적으로 투여되거나; (v) 연속 투여된다.

[0128] 전술한 구체예 중 어느 하나의 추가의 구체예에서, 유효량의 약학 제제는 복수회 투여되며, 추가의 구체예에서, (i) 약학 제제는 단일 투여량으로 투여되고; (ii) 복수 투여 사이의 간격은 매 6 시간이며; (iii) 약학 제제는 포유동물에 8 시간마다 투여된다. 추가적이거나 대안적인 구체예에서, 방법은 휴약기를 포함하며, 여기서 약학 제제의 투여는 일시적으로 정지되거나 투여될 약학 제제의 투여량이 일시적으로 감소되며; 휴약기 마지막에 약학 제제의 투여가 다시 시작된다. 휴약기의 기간은 2 일 내지 1 년에서 변경될 수 있다.

[0129] 본원에 개시된 일부의 구체예에서, 억제제는 Btk, Btk 동족체 및 Btk 키나제 시스템 동족체로부터 선택된 하나 이상의 다른 키나제보다 Btk, Btk 동족체 및 Btk 키나제 시스템 동족체로부터 선택된 하나의 키나제에 선택적이다. 본원에 개시된 기타의 구체예에서, 억제제는 접근가능한 SH 기를 가진 1종 이상의 기타 비-키나제 분자보다 Btk, Btk 동족체 및 Btk 키나제 시스템 동족체로부터 선택된 하나 이상의 키나제에 대하여 선택적이다.

[0130] 특정 구체예에서, (i) 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제; 및 (ii) 본원에 개시된 하나 이상의 화합물을 함유하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0131] 본원에 개시된 방법 및 조성물의 기타의 목적, 특징 및 잇점은 하기 상세한 설명으로부터 자명할 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 특정 실시예는, 특정 구체예를 나타내면서 단지 예시를 위해 제공되는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 부문의 표제는 구조적 목적만을 위한 것이며, 개시된 보호받고자 하는 사항을 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0132] 특정 용어

- [0133] 상기 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명은 단지 예시 및 설명을 위한 것일 뿐 청구된 보호받고자 하는 사항을 한정하지 않는 것으로 이해하여야 한다. 본 출원에서, 단수의 사용은 특별히 달리 언급하지 않는 한 복수를 포함한다. 명세서 및 첨부된 청구의 범위에서 사용된 바와 같이, 명백하게 달리 지시하지 않는 한, 단수 형태("a", "an" 및 "the")는 복수의 지시대상을 포함한다. 본 출원에서, "또는"의 사용은 다른 의미로 기재되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 또한, 용어 "포함하는(including)"뿐 아니라 기타의 형태, 예를 들면 "포함하다" 및 "포함된다"의 사용은 한정되지 않는다.
- [0134] 표준 화학 용어의 정의는 문헌[Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York]을 비롯한 참고 서적에서 찾을 수 있다. 다른 의미로 명시되지 않는 한, 해당 기술 내에서 통상적인 방법인 질량분광학, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학이 사용된다. 구체적인 정의가 제공되지 않는 한, 본원에 개시된 분석 화학, 합성 유기 화학 및 의학 및 약학적 화학과 관련하여 사용되는 명명법 및 이의 실험 절차 및 기술은 당업계에 공지된 것들이다. 화학적 합성, 화학적 분석, 약학적 제조, 제형화 및 전달 및 환자의 치료에는 표준 기술을 사용한다. 재조합 DNA, 올리고뉴클레오타이드 합성 및 조직 배양 및 형질전환[예, 전기천공, 리포펙션(lipofection)]에 표준 기술을 사용할 수 있다. 반응 및 정제 기술은 문서에 의해 입증된 방법을 사용하거나 본원에 개시된 바와 같이 수행한다.
- [0135] 본원에 개시된 방법 및 조성물은 본원에 개시된 특정의 방법, 프로토콜, 세포주, 작제물 및 시약으로 한정되지 않고 임의로 변경될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 단지 특정 구체예를 기술하기 위해서이지, 본원에 개시된 방법 및 조성물의 범위를 첨부된 청구범위로만 한정하기 위해 의도된 것이 아닌 것으로 이해되어야 한다.
- [0136] 다른 의미로 명시되지 않는 한, 복합체 부분(즉, 부분의 다중 사슬)에 대해 사용된 용어는 왼쪽으로부터 오른쪽으로 또는 오른쪽으로부터 왼쪽으로 동등하게 읽는다. 예를 들면 알킬렌시클로알킬렌기는 알킬렌기 다음에 시클로알킬렌기가 있는 것 또는 시클로알킬렌기 다음에 알킬렌기가 있는 것 모두를 말한다.
- [0137] 기에 부가된 접미사 "엔(ene)"은 이러한 기가 디라디칼임을 나타낸다. 단지 예로서, 메틸렌은 메틸기의 디라디칼이며, 즉 $-CH_2-$ 기이고; 에틸렌은 에틸기의 디라디칼, 즉 $-CH_2CH_2-$ 이다.
- [0138] "알킬"기는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 알킬 부분은 "포화 알킬"기를 포함하는 것으로, 이는 임의의 알켄 또는 알킨 부분을 포함하지 않음을 의미한다. 알킬 부분은 또한 "불포화 알킬" 부분을 포함하는 것으로, 이는 하나 이상의 알켄 또는 알킨 부분을 포함하지 않음을 의미한다. "알켄" 부분은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가진 기를 의미하고, "알킨" 부분은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가진 기를 의미한다. 일킬 부분은 포화 또는 불포화이건간에 측쇄, 직쇄 또는 고리형 부분일 수 있다. 구조에 따라서 알킬기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 알킬렌기)을 포함하며, "저급 알킬"은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0139] 본원에 사용된 바와 같이, C_1-C_x 는 C_1-C_2 , C_1-C_3 . . . C_1-C_x 를 포함한다.
- [0140] "알킬" 부분은 임의로 1 내지 10 개의 탄소 원자를 가질 수 있다(본원에 나오는 경우, "1 내지 10"과 같은 수치 범위는 제시된 범위내의 각각의 정수를 의미하며; 예를 들면 "1 내지 10 개의 탄소 원자"는 알킬 기가 1 개의 탄소 원자, 2 개의 탄소 원자, 3 개의 탄소 원자 등, 10 개 이하의 탄소 원자를 가질 수 있음을 의미하지만, 이러한 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 경우도 포괄한다). 본원에 개시된 화합물의 알킬기는 " C_1-C_4 알킬" 또는 유사한 명칭으로 지정될 수 있다. 단지 예로서 " C_1-C_4 알킬"은 알킬 사슬에 1 내지 4 개의 탄소 원자가 존재한다는 것을 나타내며, 즉, 알킬 사슬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 tert-부틸로부터 선택된다. 따라서, C_1-C_4 알킬은 C_1-C_2 알킬 및 C_1-C_3 알킬을 포함한다. 알킬기는 임의로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 통상의 알킬기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0141] 용어 "알케닐"은 알킬기의 처음 2 개의 원자가 방향족기의 일부가 아닌 이중 결합을 형성하는 알킬기의 형태를 의미한다. 즉, 알케닐기는 원자 $-C(R)=C(R)-R$ 로 시작하며, 여기에서 R은 알케닐기의 나머지 부분을 의미하고, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 알케닐 부분은 분지쇄, 직쇄 또는 고리형(이 경우, "시클릭알케닐"기로도 알려짐)일 수 있다. 구조에 따라서 알케닐기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 알케닐렌기)일 수 있다. 알케닐기는 임의로 치환될 수 있다. 알케닐기의 예로는 $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$ 를 들

수 있다. 알케닐렌기의 예로는 $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 및 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ 를 들 수 있다. 알케닐기는 임의로 2 내지 10 개의 탄소 원자를 가지며, "저급 알케닐"은 2 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0142] 용어 "알키닐"은 알킬기의 처음 2 개의 탄소 원자가 삼중 결합을 형성하는 알킬기 형태를 의미한다. 즉, 알키닐기는 원자 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ 로 시작하며, 여기에서 R은 알키닐기의 나머지 부분을 의미하고, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 알키닐 부분의 "R" 부분은 측쇄, 직쇄 또는 고리형일 수 있다. 구조에 따라서 알키닐기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 알키닐렌기)일 수 있다. 알키닐기는 임의로 치환될 수 있다. 알키닐기의 예로는 $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 및 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ 를 들 수 있다. 알키닐기는 임의로 2 내지 10 개의 탄소 원자를 가질 수 있으며 "저급 알키닐"은 2 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0143] "알콕시"기는 (알킬)O-기를 의미하며, 여기에서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0144] "히드록시알킬"은 하나 이상의 히드록시기에 의해 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다. 히드록시알킬의 예로는 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 2-히드록시프로필, 3-히드록시프로필, 1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필, 2-히드록시부틸, 3-히드록시부틸, 4-히드록시부틸, 2,3-디히드록시프로필, 1-(히드록시메틸)-2-히드록시에틸, 2,3-디히드록시부틸, 3,4-디히드록시부틸 및 2-(히드록시메틸)-3-히드록시프로필을 들 수 있다.

[0145] "알콕시알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알콕시기로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다.

[0146] 용어 "알킬아민"은 $-\text{N}(\text{알킬})_x\text{H}_y$ 기를 말하며, 여기에서 x 및 y는 $x=1$, $y=1$ 및 $x=2$, $y=0$ 로부터 선택된다. $x=2$ 일 때, 알킬기는 이들이 결합되어 있는 N 원자와 함께 임의로 고리형 고리계를 형성할 수 있다.

[0147] "알킬아미노알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬아민으로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다.

[0148] "히드록시알킬아미노알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬아민 및 알킬히드록시로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다.

[0149] "알콕시알킬아미노알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬아민으로 치환되고 알킬알콕시로 치환된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다.

[0150] "아미드"는 화학식 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ 또는 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 의 화학적 부분이며, 여기에서 R은 알킬, 시클로알킬, 아릴, (고리 탄소를 통해 결합된) 헤테로아릴 및 (고리 탄소를 통해 결합된) 헤테로지환족으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 아미드 부분은 아미노산 또는 펩티드 분자와 본원에 개시된 화합물 사이에 결합을 형성하여 전구약물을 형성할 수 있다. 본원에 개시된 화합물에서의 임의의 아민 또는 카르복시 측쇄는 아미드화될 수 있다. 이러한 아미드를 제조하는 절차 및 특징의 기는 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999]에서 찾아볼 수 있고, 그 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0151] 용어 "아미노산 단편"은 20 개의 통상의 유전자 인코딩된 아미노산(즉, 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린) 또는 디펩티드, 트리펩티드 또는, 20 개의 통상의 아미노산 또는 비천연 아미노산의 조합을 포함하는 기타의 폴리펩티드와 같은 비제한적인 예의 아미노산의 일부를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 아미노산 단편은 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물에 아미노산의 측쇄를 통하여 결합된다. 일 실시양태에서, 아미노산 단편은 화학식 II의 화합물의 나머지 부분이 황 결합을 통하여 결합되는 시스테인 단편이다. 다른 실시양태에서, 화학식 II의 화합물의 나머지 부분은 글루타민 단편의 황 결합을 통하여 결합된다. 다른 실시양태에서, 아미노산 단편은 β -아미노산으로부터 유래한다. 추가의 실시양태에서, 아미노산 단편은 폴리펩티드 또는 단백질의 일부로부터 유래한다. 다른 추가의 실시양태에서, 아미노산 단편은 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물에 아미노산의 N-말단 또는 아실-말단을 통하여 결합된다.

[0152] 용어 "에스테르"는 화학식 $-\text{COOR}$ 의 화학 부분이며, 여기에서 R은 알킬, 시클로알킬, 아릴, (고리 탄소를 통해 결합된) 헤테로아릴 및 (고리 탄소를 통해 결합된) 헤테로지환족으로부터 선택된다. 본원에 개시된 화합물상

의 카르복시 측쇄 또는 임의의 히드록시는 에스테르화될 수 있다. 이러한 에스테르를 제조하기 위한 절차 및 특정 기는 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999]에서 찾아볼 수 있고, 이의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0153] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "고리"는 임의의 공유적으로 폐쇄된 구조를 의미한다. 고리로는 예를 들면 탄소환(예, 아릴 및 시클로알킬), 헤테로사이클(예, 헤테로아릴 및 비방향족 헤테로사이클), 방향족(예, 아릴 및 헤테로아릴) 및 비방향족(예, 시클로알킬 및 비방향족 헤테로사이클)이 포함된다. 고리는 임의로 치환될 수 있다. 고리는 단일환 또는 다중환일 수 있다.

[0154] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "고리계"는 하나 또는 하나 이상의 고리를 지칭한다.

[0155] 용어 "원 고리"는 임의의 고리형 구조를 포함할 수 있다. 용어 "원"은 고리를 구성하는 골격 원자의 수를 나타낸다. 따라서, 예를 들면 시클로헥실, 피리딘, 피란 및 티오피란은 6원 고리이고, 시클로펜틸, 피롤, 푸란 및 티오펜은 5원 고리이다.

[0156] 용어 "축합된"은 2 개 이상의 고리가 하나 이상의 결합을 공유하는 구조를 지칭한다.

[0157] 용어 "탄소환" 또는 "카르보사이클"은 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 고리를 의미한다. 카르보사이클로는 아릴 및 시클로알킬이 포함된다. 따라서, 이 용어에 의해 탄소환과 고리 주쇄가 탄소와는 다른 하나 이상의 원자(즉, 이종원자)를 함유하는 헤테로사이클("헤테로시클릭")을 구별한다. 헤테로사이클로는 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬이 포함된다. 탄소환 및 헤테로사이클은 임의로 치환될 수 있다.

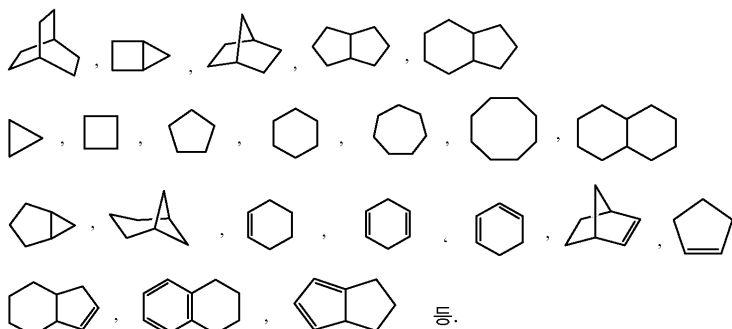
[0158] 용어 "방향족"은 $4n+2$ 개의 π 전자를 함유하는 비편재 π -전자 시스템을 갖는 평면 고리를 의미한다(여기에서, n 은 정수이다). 방향족 고리는 5 개, 6 개, 7 개, 8 개, 9 개 또는 9 개 초과 원자에 의해 형성될 수 있다. 방향족은 임의로 치환될 수 있다. 용어 "방향족"으로는 카르보시클릭 아릴(예, 페닐) 및 헤테로시클릭아릴(또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족") 기(예, 피리딘) 모두가 포함된다. 이 용어는 단일환 또는 축합 고리 다중환(즉, 탄소 원자의 인접쌍을 공유하는 고리) 기를 포함한다.

[0159] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 방향족 고리를 의미한다. 아릴 고리는 5 개, 6 개, 7 개, 8 개, 9 개 또는 9 개 초과 탄소 원자에 의해 형성될 수 있다. 아릴기는 임의로 치환될 수 있다. 아릴기의 예로는 페닐, 나프탈레닐, 페난트레닐, 안트라세닐, 플루오레닐 및 인테닐을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 구조에 따라서 아릴기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 아릴렌기)일 수 있다.

[0160] "아릴옥시"기는 (아릴)O-기를 의미하며, 여기에서 아릴은 본원에 정의된 바와 같다.

[0161] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "카르보닐"은 $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 및 $-C(S)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 부분을 갖는 기를 의미하며, 이의 예로는 하나 이상의 케톤기 및/또는 하나 이상의 알데히드기 및/또는 하나 이상의 에스테르기 및/또는 하나 이상의 카르복시산기 및/또는 하나 이상의 티오에스테르기를 갖는 기를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 카르보닐기로는 케톤, 알데히드, 카르복시산, 에스테르 및 티오에스테르가 포함된다. 일부 구체예에서, 이러한 기는 선형, 분지형 또는 고리형 분자의 일부이다.

[0162] 용어 "시클로알킬"은 탄소와 수소만을 포함하며, 임의로 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화된 단일환 또는 다중환 라디칼을 의미한다. 시클로알킬기로는 3 개 내지 10 개의 고리 원자를 가진 기가 포함된다. 시클로알킬기의 예시적인 예로는 하기의 부분이 포함된다:



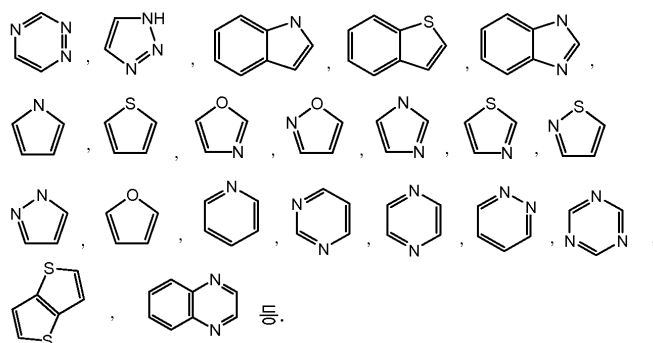
예로는 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0165]

용어 "헤테로사이클"은 각각 O, S 및 N로부터 선택된 1 내지 4 개의 이종원자를 포함하며, 각각의 헤테로시클릭기가 그 고리계에 4 내지 10 개의 원자를 가진 헤테로방향족 및 헤테로지환족 기를 의미하며, 단 상기 기의 고리는 2 개의 인접하는 O 또는 S 원자를 가지지 않는다. 본원에서, 헤테로사이클에서 탄소 원자의 수가 표시된 경우(예, C₁-C₆ 헤테로사이클), 하나 이상의 기타 원자(이종원자)가 고리에 존재하여야 한다. "C₁-C₆ 헤테로시클릭"과 같은 명칭은 단지 고리내 탄소 원자의 수만을 의미하며, 고리내 원자의 총수를 지칭하지 않는다. 헤테로시클릭 고리가 환에 추가의 이종원자를 가질 수 있는 것으로 이해한다. "4-6 원 헤테로사이클"과 같은 명칭은 고리내 포함된 원자의 총수(즉, 하나 이상의 원자가 탄소 원자이고, 하나 이상의 원자가 이종원자이며, 나머지 2 내지 4 개의 원자가 탄소 원자 또는 이종원자인 4, 5, 6 원 고리)를 의미한다. 2 개 이상의 이종원자를 가진 헤테로사이클에서, 2 개 이상의 이종원자는 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로사이클은 임의로 치환될 수 있다. 헤테로사이클에 대한 결합은 이종원자에서 또는 탄소 원자를 통해 이루어질 수 있다. 비방향족 헤테로시클릭기로는 이들의 고리계에 단지 4 개의 원자만을 가진 기가 포함되나, 방향족 헤테로시클릭기는 이들의 고리계에 5 개 이상의 원자를 가져야 한다. 헤테로시클릭기는 벤조 축합 고리계를 포함한다. 4원 헤테로시클릭기의 예는 아제티딘(아제티딘으로부터 유도됨)이다. 5원 헤테로시클릭기의 예는 티아졸리딘이다. 6원 헤테로시클릭기의 예는 피리딘이고, 10원 헤테로시클릭기의 예는 퀴놀리닌이다. 비방향족 헤테로시클릭기의 예는 피롤리딘, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피페리딘, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티딘, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리딘, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디히드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴 및 퀴놀리지닐을 들 수 있다. 방향족 헤테로시클릭기의 예는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐을 들 수 있다. 상기 열거된 기로부터 유도된 바와 같은 전술한 기는 가능할 경우 임의로 C-결합 또는 N-결합될 수 있다. 예를 들면 피롤로부터 유도된 기는 피롤-1-일(N-결합) 또는 피롤-3-일(C-결합)일 수 있다. 추가로, 이미다졸로부터 유도된 기는 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일(둘 다 N-결합) 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일(모두 C-결합)일 수 있다. 헤테로시클릭기는 벤조 축합 고리계 및 1 또는 2 개의 옥소(=O) 부분으로 치환된 고리계, 예를 들면 피롤리딘-2-온을 포함한다. 구조에 따라서 헤테로사이클기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 헤테로사이클렌기)일 수 있다.

[0166]

용어 "헤테로아릴" 또는 대안으로 "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 하나 이상의 고리 이종원자를 포함하는 방향족기를 의미한다. N-함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 부분은 고리 골격 원자 중 하나 이상이 질소 원자인 방향족기를 의미한다. 헤테로아릴기의 예시적인 예는 하기 부분을 포함한다:



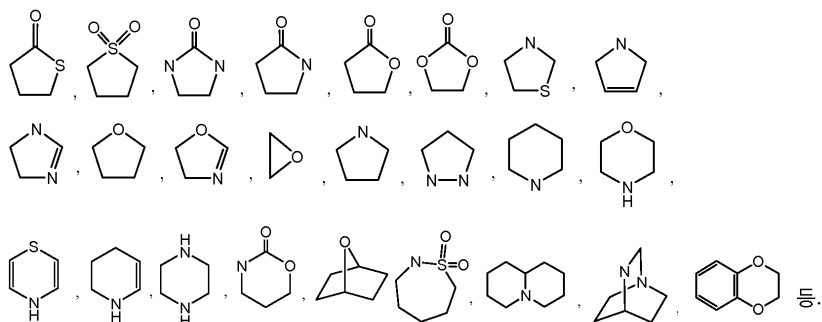
[0167]

구조에 따라서 헤테로아릴기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 헤테로아릴렌기)일 수 있다.

[0168]

본원에 개시된 바와 같이, 용어 "비방향족 헤테로사이클", "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로지환족"은 고리를 형성하는 하나 이상의 원자가 이종원자인 비방향족 고리를 의미한다. "비방향족 헤테로사이클" 또는 "헤테로시클로알킬" 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 이종원자를 포함하는 시클로알킬기를 의미한다

다. 일부 실시양태에서, 라디칼은 아릴 또는 헤테로아릴과 축합될 수 있다. 헤테로시클로알킬 고리는 3 개, 4 개, 5 개, 6 개, 7 개, 8 개, 9 개 또는 9 개 초과 원자로 형성될 수 있다. 헤테로시클로알킬 고리는 임의로 치환될 수 있다. 특정 구체예에서, 비방향족 헤테로사이클은 하나 이상의 카르보닐 또는 티오키르보닐기, 예를 들면 옥소 및 티오-함유 기를 갖는다. 헤테로시클로알킬의 예로는 락탐, 락톤, 고리형 이미드, 고리형 티오이미드, 고리형 카르바메이트, 테트라히드로티오피란, 4H-피란, 테트라히드로피란, 피페리딘, 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥신, 1,4-디옥산, 피페라진, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,4-옥사티안, 테트라히드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 숙신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 디옥소피페라진, 히단토인, 디히드로우라실, 모르폴린, 트리옥산, 헥사히드로-1,3,5-트리아진, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로푸란, 피롤린, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 1,3-디옥솔, 1,3-디옥솔란, 1,3-디티올, 1,3-티티올란, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘 및 1,3-옥사티올란을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 중비방향족 헤테로사이클로도 지칭되는 헤테로시클로알킬 기의 예로는 하기를 들 수 있다:



[0169]

용어 "헤테로지환족"으로는 또한 당류, 이당류 및 올리고당류가 포함되나 이들에 한정되지 않는 탄수화물의 모든 고리 형태가 포함된다. 구조에 따라서 헤테로시클로알킬기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 헤테로시클로알킬렌기)일 수 있다.

[0170]

용어 "할로" 또는 대안으로 "할로젠" 또는 "할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드를 의미한다.

[0171]

용어 "할로알킬"은 하나 이상의 수소가 할로젠 원자로 치환된 알킬 구조를 의미한다. 2 개 이상의 수소 원자가 할로젠 원자로 치환된 특정 구체예에서, 할로젠 원자는 모두 서로 동일하다. 2 개 이상의 수소 원자가 할로젠 원자로 치환된 기타의 구체예에서, 할로젠 원자는 모두 서로 동일하지 않다.

[0172]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "플루오로알킬"은 하나 이상의 수소가 플루오로 원자로 치환된 알킬기를 의미한다. 플루오로알킬기의 예로는 $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$ 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0173]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 골격 사슬 원자가 이종원자, 예를 들면 산소, 질소, 황, 규소, 인 및 이들의 조합인 임의로 치환된 알킬 라디칼을 의미한다. 이종원자(들)은 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에서 또는 헤테로알킬이 분자의 나머지 부분에 결합되는 위치에서 치환될 수 있다. 이의 예로는 $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 및 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 또한, 일부 실시양태에서, 예를 들면 $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 와 같이 2 개 이하의 헤테로 원자들은 연속적일 수 있다.

[0174]

용어 "이종원자"는 탄소 또는 수소 이외의 원자를 의미한다. 이종원자는 통상적으로 산소, 황, 질소, 규소 및 인 중에서 독립적으로 선택되나, 이들 원자에 한정되지 않는다. 2 개 이상의 이종원자가 존재하는 구체예에서, 2 개 이상의 이종원자는 모두 서로 동일할 수 있거나, 2 개 이상의 이종원자 중 일부 또는 모두가 서로 상이할 수 있다.

[0175]

용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 두 원자들 사이 또는 결합에 의해 연결된 원자들이 더 큰 구조의 일부로 고려되는 경우 두 부분들 사이의 화학적 결합을 의미한다.

[0176]

용어 "부분"은 분자의 특정 절편 또는 작용기를 의미한다. 화학적 부분은 흔히 분자의 내부에 매립되거나 분자에 부가된 인지된 화학적 실체이다.

[0177]

"티오알콕시" 또는 "알킬티오" 기는 $-S-$ 알킬기를 의미한다.

- [0178] "SH"기는 또한 티올기 또는 설프하이드릴기로서 언급된다.
- [0179] 용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 언급된 기가 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로지환족, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭시드, 아릴설폭시드, 알킬설폰, 아릴설폰, 시아노, 할로, 아실, 니트로, 할로알킬, 플루오로알킬, 일- 및 이-치환된 아미노기를 비롯한 아미노 및 이들의 보호된 유도체 중에서 개별적이고 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가적인 기(들)로 치환될 수 있음을 의미한다. 예로서, 임의의 치환기는 L_sR_s 일 수 있고, 여기에서 L_s 는 각각 독립적으로 결합, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-(\text{치환된 또는 비치환된 } C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-(\text{치환된 또는 비치환된 } C_2-C_6 \text{ 알케닐})$ 중에서 선택되고; 각각의 R_s 는 각각 독립적으로 H, (치환된 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬), (치환된 또는 비치환된 C_3-C_6 시클로알킬), 헤테로아릴 및 헤테로알킬로부터 선택된다. 상기 치환기의 보호적 유도체를 형성할 수 있는 보호기는 상기 문헌[Greene and Wuts]과 같은 문헌에서 찾아볼 수 있다.
- [0180] 본원에 사용된 바와 같이, 제제, 조성물 또는 성분과 관련하여, 용어 "허용가능한" 또는 "약학적으로 허용가능한"은 치료 개체의 신체 건강에 지속적인 유해한 영향을 미치지 않거나 또는 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 방해하지 않으며, 비교적 무독성인 것을 의미한다.
- [0181] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "작용제"는 이의 존재가 예를 들면 Btk와 같은 단백질에 대한 자연발생적 리간드의 존재로 인해 생성되는 생물학적 활성과 동일한 단백질의 생물학적 활성을 생성하는 화합물을 의미한다.
- [0182] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "부분 작용제"는 이의 존재가 단백질에 대한 자연발생적 리간드의 존재에 의해 생성되는 동일한 형태이지만 정도가 미약한 단백질의 생물학적 활성을 생성하는 화합물이다.
- [0183] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "길항제"는 이의 존재가 단백질의 생물학적 활성의 정도를 감소시키는 화합물을 의미한다. 특정 구체예에서, 길항제의 존재는 예를 들면 Btk와 같은 단백질의 생물학적 활성을 완전히 억제한다. 특정 구체예에서, 길항제는 억제제이다.
- [0184] 본원에 사용된 바와 같이, 특정 화합물 또는 약학 조성물의 투여에 의해 특정 질환, 장애 또는 병증의 증상을 "경감"시키는 것은 증증도를 완화시키거나, 발병을 지연시키거나, 진행을 느리게 하거나, 영구적이든 일시적이든 간에 화합물 또는 조성물의 투여에 기인하거나 이와 관련될 수 있는 지속적 또는 일시적 기간을 단축시키는 것을 의미한다.
- [0185] "생체이용률"은 연구되는 동물 또는 사람의 대순환으로 전달되는, 투여된 본원에 개시된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 중량 비율을 의미한다. 정맥내 투여되는 약물의 총 노출량[$AUC_{(0-\infty)}$]을 통상적으로 100% 생체이용률(F%)로서 정의한다. "경구적 생체이용률"은 정맥내 주사에 비해 약학 조성물을 경구 섭취할 경우 본원에 개시된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물이 대순환으로 흡수되는 정도를 지칭한다.
- [0186] "혈장 농도"는 개체의 혈액 중 혈장 성분에서 본원에 개시된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 농도를 의미한다. 본원에 개시된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 혈장 농도는 개체마다 상당히 가변적일 수 있는데, 이는 대사작용 및/또는 다른 치료제와의 가능한 상호작용에 관련한 변이성 때문인 것으로 이해된다. 본원에 개시된 일 실시양태에 따라서, 본원에 개시된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 혈장 농도는 개체마다 다르다. 마찬가지로, 최대 혈장 농도(C_{max}) 또는 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(T_{max}) 또는 혈장 농도 시간 곡선하 총면적[$AUC_{(0-\infty)}$]과 같은 값이 개체마다 다를 수 있다. 이러한 변이성에 기인하여, 본원에 개시된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 "치료학적 유효량"을 구성하는데 필요한 양은 개체마다 다를 것으로 예상된다.
- [0187] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "브루톤 티로신 키나제"는 예를 들면 미국 특허 제6,326,469호(GenBank

Accession No. NP_000052)에 개시된 바와 같이 호모 사피엔스로부터의 브루톤 티로신 키나제를 의미한다.

- [0188] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "브루톤 티로신 키나제 동족체"는 브루톤 티로신 키나제의 오르토로그(ortholog), 예를 들면 마우스(GenBank Acession No. AAB47246), 개(GenBank Acession No. XP_549139), 래트(GenBank Acession No. NP_001007799), 닭(GenBank Acession No. NP_989564) 또는 제브라 피쉬(GenBank Acession No. XP_698117)로부터의 오르토로그 및 하나 이상의 브루톤 티로신 키나제의 기질에 대해 키나제 활성을 나타내는 임의의 상기의 융합 단백질(예, 아미노산 서열 "AVLESEEELYSSARQ"를 가진 펩티드 기질)을 의미한다.
- [0189] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "동시 투여" 등은 선택된 치료제들을 단일 환자에게 투여하는 것을 포괄하는 것으로 의미하며, 약제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0190] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 치료할 질환 또는 병증의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 경감시키는, 투여되는 제제 또는 화합물의 충분한 양을 의미한다. 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 경감 또는 생물체의 임의의 다른 소정의 변경일 수 있다. 예를 들면 치료적 사용을 위한 "유효량"은 과도한 부작용 없이 질환 증상의 임상적으로 상당한 감소를 제공하는데 필요한 본원에 개시된 화합물을 비롯한 조성물의 양이다. 임의의 개개의 경우에 적절한 "유효량"은 기술, 예를 들면 투여량 점증 연구를 사용하여 측정할 수 있다. 용어 "치료학적 유효량"은 예를 들면 예방적 유효량을 포함한다. 본원에 개시된 화합물의 "유효량"은 과도한 부작용 없이 목적하는 약리 효과 또는 치료적 개선을 달성하는데 효과적인 양이다. "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 본원에 개시된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 대사작용, 개체의 연령, 체중, 전신 상태, 치료할 상태, 치료할 상태의 중증도 및 주치의의 판단의 변형에 기인하여 개체마다 다를 수 있다.
- [0191] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "향상시키다" 또는 "향상시키는"은 목적하는 효과를 잠재적 또는 지속적으로 증가시키거나 연장시키는 것을 의미한다. 예를 들면 치료제의 효과를 "향상시키는"이란 질환, 장애 또는 병증의 치료시 치료제의 효과를 잠재적 또는 지속적으로 증가시키거나 연장시키는 능력을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, "향상시키는 유효량"이란, 질환, 장애 또는 병증의 치료시 치료제의 효과를 향상시키는데 적당한 양을 의미한다. 환자에게 사용되는 경우, 이러한 용도에 효과적인 양은 질환, 장애 또는 병증의 중증도 및 경과, 이전 치료이력, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응 및 주치의의 판단에 따라 달라질 것이다.
- [0192] 본원에 사용된 바와 같이, "동족체 시스템"은 본원에 정의된 바와 같이 브루톤 티로신 키나제의 시스템인 481과 동족체인 서열 위치에서 발견되는 시스템인 잔기를 의미한다. 예를 들면 시스템인 482는 브루톤 티로신 키나제의 래트 오르토로그의 동족성 시스템이고; 시스템인 479는 닭 오르토로그의 동족성 시스템이고; 시스템인 481은 제브라피쉬 오르토로그의 동족성 시스템이다. 기타의 예에서, 브루톤 티로신과 관련된 Tec 키나제군의 일원인 TXK의 동족성 시스템은 Cys 350이다. 또한, www.kinase.com/human/kinome/phylogeny.html에 공개된 티로신 키나제(TK)의 서열 정렬을 참조한다.
- [0193] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "동일한"이란 동일한 둘 이상의 서열 또는 하부서열들을 지칭한다. 또한, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로 동일한"이란 비교 알고리즘 또는 매뉴얼 정렬 및 육안 관찰법으로 측정하여 비교 윈도우 또는 지정 영역에서 최대 일치도(correspondence)에 대하여 비교 및 정렬하였을 때, 동일한 서열 유닛의 비율을 가진 둘 또는 그 이상의 서열들을 지칭한다. 예를 들면 서열 단위들이 특정 영역에서 약 60% 동일, 약 65% 동일, 약 70% 동일, 약 75% 동일, 약 80% 동일, 약 85% 동일, 약 90% 동일 또는 약 95% 동일하면, 둘 또는 그 이상의 서열들은 "실질적으로 동일하다". 이러한 비율은 둘 또는 그 이상의 서열들의 "비율 동일성"을 설명한다. 서열의 동일성은 길이가 적어도 약 75-100 개 서열 단위의 영역에 걸쳐, 길이가 적어도 약 50 개 서열 유닛의 영역에 걸쳐 또는 특정되지 않은 경우 전체 서열에 걸쳐서 존재한다. 본 정의는 또한 테스트 서열의 상보체(complement)를 지칭한다. 예를 들면 둘 또는 그 이상의 폴리펩티드 서열은 아미노산 잔기들이 동일할 때에는 동일하며, 둘 또는 그 이상의 폴리펩티드 서열은 아미노산 잔기들이 특정 영역에서 약 60% 동일, 약 65% 동일, 약 70% 동일, 약 75% 동일, 약 80% 동일, 약 85% 동일, 약 90% 동일, 약 95% 동일하다면, "실질적으로 동일하다". 동일성은 길이가 적어도 약 75-100 개 아미노산인 영역에 걸쳐, 길이가 적어도 약 50 개 아미노산들 영역에 걸쳐 또는 특정되지 않은 경우 폴리펩티드 서열의 전체 서열에 걸쳐 존재한다. 또한, 예를 들면 둘 또는 그 이상의 폴리뉴클레오티드 서열은 핵산 잔기들이 동일할 때에는 동일하며, 둘 또는 그 이상의 폴리뉴클레오티드 서열은 핵산 잔기들이 특정 영역에서 약 60% 동일, 약 65% 동일, 약 70% 동일, 약 75% 동일, 약 80% 동일, 약 85% 동일, 약 90% 동일 또는 약 95% 동일하다면, "실질적으로 동일

하다". 동일성은 길이가 적어도 약 75-100 개 핵산들 영역에 걸쳐, 길이가 적어도 약 50 개 핵산들 영역에 걸쳐 또는 특정되지 않은 경우 폴리뉴클레오티드 서열의 전체 서열에 걸쳐 존재한다.

[0194] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 키나제를 "억제하다", "억제하는" 또는 키나제의 "억제제"는 효소 포스포트랜스퍼라제 활성의 억제를 지칭한다.

[0195] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "분리된"이란 관심의 대상이 아닌 성분들로부터 관심의 대상이 되는 성분을 분리하고 제거하는 것을 의미한다. 분리된 물질은 건조 또는 반건조 상태이거나 또는 비제한적으로는 수용액을 비롯한 용액 상태일 수 있다. 분리된 성분은 균질 상태일 수 있으며, 분리된 성분은 추가적인 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약학 조성물의 일부일 수 있다. 단지 예로서, 핵산 또는 단백질은, 이러한 핵산 또는 단백질이 자연 상태에서는 결합되어 있는 적어도 일부 세포 성분이 없는 경우 또는 핵산 또는 단백질이 이의 생체내 또는 시험관내 생성 농도보다 높은 수준으로 농축된 경우에 "분리된다". 또한, 단지 예로서, 유전자를 플랭크(flank)하여 관심의 대상이 되는 유전자가 아닌 단백질을 암호화하는 해독틀(open reading frame)로 부터 분리된 경우, 유전자는 분리된다.

[0196] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "비가역적 억제제"는 표적 단백질(예, 키나제와 접촉시 단백질과 또는 단백질 내에서 새로운 공유 결합을 형성하게 되어 표적 단백질의 생물학적 활성(예, 포스포트랜스퍼라제 활성)중 하나 이상이 비가역적 억제제의 차후의 존재 또는 부재에도 불구하고 감소되거나 또는 없어지는 것을 의미한다.

[0197] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "비가역적 Btk 억제제"는 일부 실시양태에서 Btk의 아미노산 잔기와 공유 결합을 형성하는 Btk의 억제제를 의미한다. 일 실시양태에서, Btk의 비가역적 억제제는 Btk의 Cys 잔기와 공유 결합을 형성하며; 특정한 실시양태에서 비가역적 억제제는 Btk의 Cys 481번 잔기(또는 이의 동족체) 또는 다른 티로신 키나제의 상동성의 대응 위치에서의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성한다.

[0198] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "결합부(linkage)"는 링커의 작용기와 또다른 분자 사이의 화학 반응으로부터 형성된 결합 또는 화학 부분을 의미한다. 일부 구체예에서, 이러한 결합으로는 공유 결합 및 비-공유 결합이 포함되나 이들에 한정되지 않으며, 이러한 화학 부분으로는 에스테르, 카르보네이트, 이민, 포스페이트 에스테르, 히드라존, 아세탈, 오르토에스테르, 펩티드 결합부 및 올리고뉴클레오티드 결합부를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 가수분해 안정한 결합부는 수중에서 실질적으로 안정하며, 비제한적으로 포함하는 생리학적 조건 하에 장기간 동안, 아마도 심지어 무한정의 시간동안 유용한 pH 값에서 물과 반응하지 않는 것을 의미한다. 가수분해 불안정하거나 또는 분해가능한 결합부는 그 결합부가 예를 들면 혈액을 비롯한 수용액 중에서 또는 수중에서 분해 가능하다는 것을 의미한다. 기타의 실시양태에서, 효소 불안정 또는 분해가능한 결합부는 그 결합부가 하나 이상의 효소에 의해 분해되는 것을 의미한다. 단지 예로서, PEG 및 관련 폴리머는 폴리머 주쇄에서 또는 폴리머 주쇄와 폴리머 분자의 말단 작용기 중 하나 이상 사이의 링커기에서 분해가능한 결합부를 포함한다. 이러한 분해가능한 결합부로는 생물학적으로 활성제상의 알콜기와 PEG 카르복시산 또는 활성화된 PEG 카르복시산의 반응에 의해 형성된 에스테르 결합부가 포함되나 이에 한정되지 않으며, 여기서 상기 에스테르기는 일반적으로 생리학적 조건 하에서 가수분해되어 생물학적으로 활성인 제제를 방출한다. 기타 가수분해로 분해가능한 결합부로는 카르보네이트 결합부; 아민과 알데히드의 반응으로부터 생성된 이민 결합부; 알콜을 인산기와 반응시켜 형성된 포스페이트 에스테르 결합부; 히드라지드와 알데히드의 반응 생성물인 히드라존 결합부; 알데히드와 알콜의 반응 생성물인 아세탈 결합부; 포르메이트와 알콜의 반응 생성물인 오르토에스테르 결합부; 펩티드의 카르복시기 및 PEG와 같은 폴리머의 말단을 비롯한(이에 한정되지 않음) 아민기에 의해 형성된 펩티드 결합부; 및 올리고뉴클레오티드의 5' 히드록실기와 폴리머의 말단을 비롯한(이에 한정되지 않음) 포스포아미다이트기에 의해 형성된 올리고뉴클레오티드 결합부를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0199] 용어 "마이클 수용체 부분"은 마이클 반응에 참여할 수 있는 작용기를 의미하며, 여기서 새로운 공유 결합이 마이클 수용체 부분 및 공여체 부분의 일부 사이에 형성된다. 마이클 수용체 부분은 친전자체이며, "공여체 부분"은 친핵체이다. 화학식 I 또는 화학식 IA 중 임의의 것에 제시된 이중 결합 기는 마이클 수용체 부분의 비제한적인 예가 된다.

[0200] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조절한다"는 단지 예로서 표적의 활성을 향상시키거나, 표적의 활성을 억제하거나, 표적의 활성을 제한하거나, 표적의 활성을 연장시키는 것을 비롯하여, 표적의 활성을 변경시키기 위해 표적과 직접 또는 간접적으로 상호작용하는 것을 의미한다.

[0201] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조절제"는 분자의 활성을 변경시키는 화합물을 지칭한다. 예를 들면 조절제는 조절제의 부재하의 활성도에 비하여 분자의 특정 활성도를 증가시키거나 감소시킬 수 있다. 특정 실시양태

에서, 조절제는 하나 이상의 분자 활성도를 감소시키는 억제제이다. 특정 실시양태에서, 억제제는 하나 이상의 분자의 활성을 완전히 억제한다. 특정 실시양태에서, 조절제는 하나 이상의 분자의 활성도를 증가시키는 활성화제이다. 특정 실시양태에서, 조절제가 존재하면 조절제의 부재하에서는 일어나지 않는 활성을 생성한다.

- [0202] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "나노입자"는 약 500 nm 내지 약 1 nm 사이의 입자 크기를 가진 입자를 의미한다.
- [0203] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "pERK"는 상업적으로 입수가 가능한 포스포-특이성 항체[예, 셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technologies) #4377]에 의해 검출된 바와 같이, Thr 202/Tyr 204에서 인산화된 ERK1 및 ERK2를 지칭한다.
- [0204] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "혈장 반감기"는 약물이 혈장으로부터 50% 제거된 시간을 측정하기 위해 단일 투여후 혈장에서 장시간에 걸쳐 약물 농도를 측정하고 데이터를 WinNonLin과 같은 소프트웨어를 사용하여 표준 약동학적 모델에 데이터를 대입하여 측정된 래트, 개 또는 사람에서의 반감기를 지칭한다.
- [0205] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "예방적 유효량"은 치료될 질환, 병증 또는 장애의 증상 중 하나 이상을 어느 정도로 경감시키게 되는, 환자에게 적용되는 조성물의 양을 지칭한다. 이러한 예방적 적용에서, 이러한 양은 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 다를 수 있다.
- [0206] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "선택적 결합 화합물"은 하나 이상의 표적 단백질 중 임의의 부분과 선택적으로 결합하는 화합물을 의미한다.
- [0207] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "선택적으로 결합되는"은 비표적 단백질과 결합하는 것보다 더 큰 친화력으로, 예를 들면 Btk와 같은 표적 단백질에 결합하는 선택적 결합 화합물의 능력을 의미한다. 특정 실시양태에서, 특정 결합은 비표적에 대한 친화력보다 적어도 10 배, 50 배, 100 배, 250 배, 500 배, 1,000 배 또는 그 이상의 친화력으로 표적에 결합하는 것을 지칭한다.
- [0208] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "선택적 조절제"는 비표적 활성에 비하여 표적 활성을 선택적으로 조절하는 화합물을 의미한다. 특정 구체예에서, 특정 조절제는 비표적 활성보다 적어도 10 배, 50 배, 100 배, 250 배, 500 배, 1,000 배 또는 그 이상의 표적 활성을 조절하는 것을 지칭한다.
- [0209] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로 정제된"이란 통상적으로 정제 이전에는 관심의 대상이 되는 성분과 함께 동반되거나 그와 상호작용하는 기타 성분을 실질적으로 또는 본질적으로 함유하지 않을 수 있는 관심의 대상이 되는 성분을 지칭한다. 단지 예로서, 관심의 대상이 되는 성분의 제제가 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만 또는 1% 미만(건조 중량 기준)의 오염 성분을 함유하는 경우, 관심의 대상이 되는 성분은 "실질적으로 정제될" 수 있다. 따라서, "실질적으로 정제된" 관심의 대상이 되는 성분은 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 그 이상의 순도를 가질 것이다.
- [0210] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "개체"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 동물을 지칭한다. 단지 예로서 개체는 사람을 포함하나 이에 한정되지 않는 포유동물일 수 있으며, 이에 한정되지 않는다.
- [0211] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "표적 활성"은 선택적 조절제에 의해 조절될 수 있는 생물학적 활성을 의미한다. 특정의 예시적 표적 활성으로는 결합 친화력, 신호 전달, 효소 활성, 종양 성장, 염증 또는 염증-관련 과정 및 질환 또는 병증과 관련된 하나 이상의 증상의 경감이 포함되나 이에 한정되지 않는다.
- [0212] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "표적 단백질"은 선택적 결합 화합물에 의해 결합될 수 있는 분자 또는 단백질의 일부를 지칭한다. 특정 구체예에서, 표적 단백질은 Btk이다.
- [0213] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병증의 증상을 경감, 감소 또는 개선시키거나, 추가의 증상을 예방하거나, 증상의 근본적인 대사 원인을 개선 또는 예방하거나, 질환 또는 병증을 억제하거나(예를 들면 질환 또는 병증의 발달을 저지하거나), 질환 또는 병증을 완화시키거나, 질환 또는 병증의 퇴행을 유발하거나, 질환 또는 병증에 의해 야기되는 병증을 완화시키거나, 질환 또는 병증의 증상을 정지시키는 것을 포함한다. 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 예방적 및/또는 치료적 치료를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0214] 본원에 사용된 바와 같이, IC₅₀은 이러한 반응을 측정하는 분석법에서 Btk의 억제와 같은 최대 반응의 50% 억

제율을 달성하는 특성의 시험 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 의미한다.

- [0215] 본원에 사용된 바와 같이, EC_{50} 은 특성의 시험 화합물에 의해 유도되거나 야기되거나 강화되는 특정 반응의 최대 발현의 50%에서 용량-의존성 반응을 유도하는 특성의 시험 화합물의 투여량, 농도 또는 양을 의미한다.

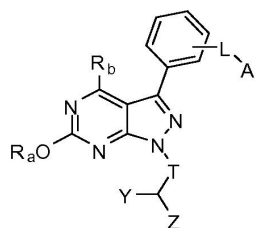
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0216] 억제제 화합물

- [0217] 본원에 기재된 방법에 사용하기에 적절한 키나제 억제제 화합물의 하기의 설명에서, 표준 화학 용어의 정의는 문헌[Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A (2000) 및 B (2001), Plenum Press, New York]을 비롯한 참고 작업(본원에서 반대의 의미로 정의되지 않는다면)에서 찾아볼 수 있다. 게다가, Btk(예, 사람 Btk)의 핵산 및 아미노산 서열은 예를 들면 미국 특허 제6,326,469호에 개시되어 있다. 구체적인 정의가 제공되어 있지 않을 경우, 본원에 기재된 분석 화학, 합성 유기 화학 및 의학 및 약학적 화학과 관련되어 있고 그리고 이들의 실험실 절차 및 기술에 사용된 명명법은 당업자에게 공지되어 있는 것이다. 표준 기법은 화학적 합성, 화학적 분석, 약학 제제, 배합 및 환자의 전달 및 치료를 위하여 사용될 수 있다.

- [0218] 일 구체예에서, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 호변이성체 형태가 제공된다:

- [0219] 화학식 I



- [0220]

- [0221] 상기 화학식에서,

- [0222] L은 결합, CH_2 , O, NR_2 , S, CO, $C=NR_2$ 또는 $C=N-OR_2$ 이고;

- [0223] T는 결합, C_1-C_6 알킬렌 또는 C_3-C_6 시클로알킬렌이고;

- [0224] A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R_1 로 임의로 치환되며;

- [0225] Y 및 Z는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_3-C_{10} 시클로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 헤테로알케닐, C_4-C_{10} 헤테로시클로알케닐 및 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬로부터 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_3-C_{10} 시클로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 헤테로알케닐, C_4-C_{10} 헤테로시클로알케닐 및 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R_1 로 임의로 치환되거나; 또는

- [0226] Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C_3-C_{10} 시클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, C_4-C_{10} 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하며, 여기서 C_3-C_{10} 시클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, C_4-C_{10} 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

- [0227] 여기서, Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 질소 원자 함유 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬 또는 C_4-C_{10} 헤테로시클로알케닐을 형성할 때, C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬 또는 C_4-C_{10} 헤테로시클로알케닐의 질소 원자는 W로 임의로 치환되며, C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬 또는 C_4-C_{10} 헤테로시클로알케닐의 탄소 원자는 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

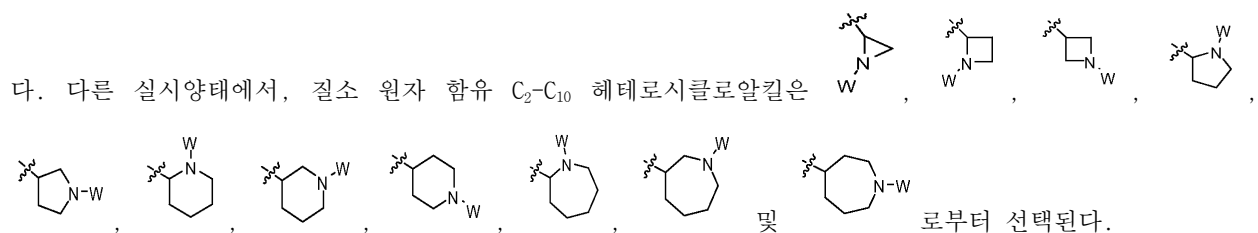
- [0228] W는 J, $C(=O)-J$, $C(=O)O-J$, $C(=O)NR_2-J$, $C(=NR_2)-J$, $-C(=NR_2)NR_2-J$, $C(=N-OR_3)-J$, $C(=S)-J$, $S(=O)_v-J$, $S(=O)_vO-J$ 로부터 선택되며;

- [0229] X는 F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OR_3$, $-N(R_2)_2$, $-SR_2$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)R_2$, $-OC(=O)R_2$, $-NR_2C(=O)R_2$, $-NR_2C(=O)N(R_2)_2$, $-C(=O)N(R_2)_2$, $-C(=NR_2)N(R_2)_2$, $-C(=N-OR_2)N(R_2)_2$, $-C(=S)R_2$, $-S(=O)_vR_2$, $-OS(=O)_vR_2$,

$-\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_2$, $-\text{NR}_2\text{S}(=\text{O})_v\text{R}_2$ 이며;

- [0230] J는 하나 이상의 R_1 로 임의로 치환된 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 알켄, C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0231] v 는 1 또는 2이고;
- [0232] R_a 는 H, $-\text{SO}_3\text{H}$ 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0233] R_b 는 NH_2 , OH, OSO_3H 또는 NHSO_3H 이고;
- [0234] R_1 은 F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}_2$, $-\text{OR}_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, $-\text{OC}_1-\text{C}_6$ 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_2-C_6 헤테로시클로알킬, 페닐, $-\text{NR}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{N}(\text{R}_2)_2$ 로부터 선택되며, 여기서 임의로 $\text{N}(\text{R}_2)_2$ 의 2개의 R_2 기 및 이것이 결합된 질소 원자는 C_2-C_6 헤테로시클로알킬 고리, $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}_2$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$ 및 하나 이상의 아미노산 단편을 형성하며;
- [0235] R_2 는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;
- [0236] R_3 은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸 또는 SO_3H 이다.
- [0237] 임의의 및 전부의 실시양태의 경우, 치환기는 제시된 대안의 하부예로부터 임의로 선택된다. 예를 들면 일부 실시양태에서, L은 결합, CH_2 , O, NR_2 , S, CO, $\text{C}=\text{NR}_2$ 또는 $\text{C}=\text{N}-\text{OR}_2$ 이다. 기타의 실시양태에서, L은 결합 또는 O이다. 여전히 기타의 실시양태에서, L은 O이다.
- [0238] 일부 실시양태에서, A는 하나 이상의 R_1 로 치환된 아릴이다. 여전히 기타의 실시양태에서, A는 6-원 아릴이다. 일부 기타의 실시양태에서, A는 페닐이다. 기타의 실시양태에서, 페닐은 F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, NO_2 , $-\text{SR}_2$, $-\text{OR}_3$, $-\text{N}(\text{R}_2)_2$, 메틸 및 에틸로부터 선택된 하나의 R_1 로 치환된다. 추가의 실시양태에서, 페닐은 $-\text{OH}$ 또는 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 로 치환된다. 다른 추가의 실시양태에서, 페닐은 F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, NO_2 , $-\text{SR}_2$ 및 $-\text{OR}_3$ 로부터 선택된 2개의 R_1 로 치환된다. 다른 실시양태에서, 페닐은 2개의 $-\text{OH}$, 2개의 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 또는 $-\text{OH}$ 및 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 로 치환된다. 일부 실시양태에서, T는 결합이다. 기타의 실시양태에서, T는 C_1-C_6 알킬렌이다. 추가의 실시양태에서, C_1-C_6 알킬렌은 CH_2 이다. 기타의 실시양태에서, R_a 는 H이고, R_b 는 NH_2 이고, L은 O이다. 다른 실시양태에서, Y는 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알켄이다. 일 실시양태에서, C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알켄은 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$ 또는 $-\text{CO}_2\text{R}_2$ 로 치환된다. 추가의 실시양태에서, R_2 는 H이다. 일 실시양태에서, Z는 C_1-C_6 알킬이다. 일 실시양태에서, C_1-C_6 알킬은 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_2)_2$ 로 치환된다. 일 실시양태에서, C_1-C_6 알킬은 $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$ 로 치환된다. 일 실시양태에서, 각각의 R_2 는 H이다. 일 실시양태에서, R_2 는 C_1-C_6 알킬이다. 다른 실시양태에서, C_1-C_6 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 또는 tert-부틸로부터 선택된다. 일 실시양태에서, R_2 는 C_1-C_6 히드록시알킬이다.
- [0239] 일 실시양태에서, Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 질소 원자 함유 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬을 형성한

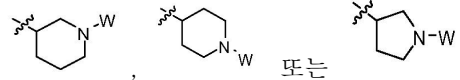
다. 다른 실시양태에서, 질소 원자 함유 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬은



로부터 선택된다.

[0240]

또 다른 실시양태에서, 질소 원자 함유 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬은



다. 추가의 실시양태에서, 는 하나 이상의 X로 치환된다. 다른 추가의 실시양태에서, X는 F, Cl, Br, I, -CN, -OR₃ 및 NO₂로부터 선택된다. 일 실시양태에서, X는 -OH 또는 -OSO₃H이다. 다른 실시양태에서, W는 J, C(=O)-J, C(=O)O-J 및 C(=O)NR₂-J로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, W는 C(=O)-J이다. 추가의 실시양태에서, J는 C₁-C₆ 알킬이다.

[0241]

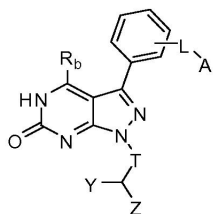
다른 추가의 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸이다. 일 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬은 하나의 R₁로 치환된다. 다른 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬은 2개의 R₁로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -OR₃ 및 하나 이상의 아미노산 단편으로부터 선택된다. 추가의 실시양태에서, W는 J이다. 다른 추가의 실시양태에서, J는 C₁-C₆ 알킬이다. 일 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸이다. 다른 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬은 하나의 R₁로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬은 2개의 R₁로 치환된다. 추가의 실시양태에서, R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, NO₂ 및 OR₃로부터 선택된다. 다른 추가의 실시양태에서, R₁은 하나 이상의 아미노산 단편이다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 아미노산 단편은 시스테인 또는 글루타티온 단편이다. 다른 실시양태에서, 하나의 R₁은 아미노 단편이고, 다른 하나의 R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -OH 및 -OSO₃H로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 아미노산 단편은 디펩티드 단편이다. 추가의 실시양태에서, 하나 이상의 아미노산 단편이 트리펩티드 단편이다. 다른 추가의 실시양태에서, 디펩티드 단편은 Cys-Gly의 단편이다. 일 실시양태에서, J는 C₂-C₆ 알켄이다. 다른 실시양태에서, C₂-C₆ 알켄은 C₂H₃이다. 일 실시양태에서, C₂-C₆ 알켄은 F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, OH 및 -OSO₃H로부터 선택된 하나 이상의 R₁로 치환된다. 일 실시양태에서, J는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이다. 다른 실시양태에서, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬은 에폭시드이다. 추가의 실시양태에서, R₁이 -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)₂R₂ 또는 -S(=O)₂R₂로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이 제공된다. 일 실시양태에서, R₁은 OS(=O)₂R₂이다. 일 실시양태에서, R₁은 -S(=O)₂R₂이다. 다른 실시양태에서, R₂는 C₁-C₆ 할로알킬이다. 추가의 실시양태에서, C₁-C₆ 할로알킬은 CF₃이다.

[0242]

일 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 호변이성체 형태는 하기 화학식 IA를 갖는다:

[0243]

화학식 IA



[0244]

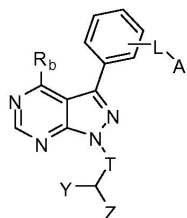
[0245]

다양한 변수에 대하여 상기 기재된 기의 임의의 조합도 본원에서 고려한다.

[0246]

다른 실시양태에서, 하기 화학식 II의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 호변이성체 또는 용매화물이 제공된다:

[0247] 화학식 II



[0248]

[0249] 상기 화학식에서,

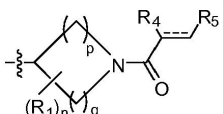
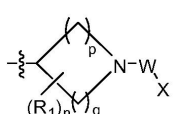
[0250] L은 결합, CH₂, O, NR₃, S, CO, C=NR₂ 또는 C=N-OR₂이고;


[0251] T는 결합, C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₃-C₆ 시클로알킬렌이고;

[0252] A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R₁로 임의로 치환되며;

[0253] Y는 C₁-C₆ 알킬렌-CO₂H 또는 C₂-C₆ 알케닐렌-C(=O)H이고;

[0254] Z는 하나 이상의 R₁로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬렌-NR₂C(=O)C₁-C₆ 알킬이거나 또는

[0255] Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께  또는  기를 형성하며;

[0256]  는 단일 결합 또는 시스 또는 트랜스 이중 결합이며;

[0257] p는 0~6이고;

[0258] q는 0~6이고; 여기서 p+q는 1 이상이고;



[0259] n은 0~4이고;

[0260] R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -NR₃S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₃S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₃C(=O)R₂, -N(R₂)₂로부터 선택되며, 여기서 임의로 N(R₂)₂의 2개의 R₂ 기 및 이것이 결합된 질소 원자는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬 고리, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)NR₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂ 및 하나 이상의 아미노산 단편을 형성하며;

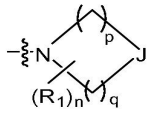
[0261] R_b는 NH₂, OH, OSO₃H 또는 NHSO₃H이고;

[0262] R₂는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₁-C₆ 디히드록시알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이며;

[0263] R₃은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸 또는 SO₃H이고;

[0264] R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -OSO₃H, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, -NR₂C(=O)R₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂ 및 하나 이상의 아미노산 단편으로부터 선택되거나; 또는 임의로  가 단일 결합인 경우, R₄ 및 R₅는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 에폭시드를 형성하며;  가 단일 결합인 경우, R₄ 및 R₅는 둘 다 수소인 것은 아니며;

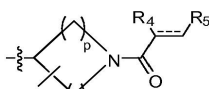
[0265] W는 -C(=O)-, -C(=O)R₂-, -C(=O)OR₂-, -C(=NR₂)-, -C(=N-OR₃)-, -(C=S)-, -S(=O)_v-로부터 선택되며;



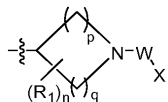
[0266] X는 $(R_1)_n$ 이며, 여기서 J는 0, NR_6 또는 $C(R_2)_2$ 이고;

[0267] R_6 은 H, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, C_2 - C_6 헤테로시클로알킬, 페닐, $-S(=O)_2N(R_2)_2$, $-C(=O)CF_3$, $-CO_2R_2$, $-C(=O)R_2$, $-C(=O)N(R_2)_2$, $-OS(=O)_2R_2$, $-OS(=O)_2OR_2$, $-S(=O)R_2$, $-S(=O)_2R_2$ 로부터 선택된다.

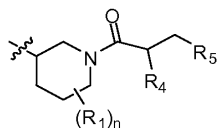
[0268] 일 실시양태에서, T가 결합인 화학식 II의 화합물이 제공된다. 일 실시양태에서, T는 C_1 - C_6 알킬렌인 화학식 II의 화합물이 제공된다. 다른 실시양태에서, C_1 - C_6 알킬렌이 CH_2 인 화학식 II의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, L은 0이고, R_5 는 NH_2 인 화학식 II의 화합물이 제공된다. 추가의 실시양태에서, A는 아릴인 화학식 II의 화합물이 제공된다. 다른 추가의 실시양태에서, 아릴이 페닐인 화학식 II의 화합물이 제공된다. 일 실시양태에서, 페닐이 F, Cl, Br, I, $-CN$, NO_2 , $-OH$, $-SR_2$ 및 $-OR_3$ 로부터 선택된 하나의 R_1 로 치환된 화학식 II의 화합물이 제공된다. 다른 실시양태에서, 페닐이 $-OH$ 또는 $-OSO_3H$ 로 치환된 화학식 II의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 페닐이 F, Cl, Br, I, $-CN$, NO_2 , $-SR_2$ 및 $-OR_3$ 로부터 선택된 2개의 R_1 로 치환된 화학식 II의 화합물이 제공된다. 추가의 실시양태에서, 페닐이 2개의 $-OH$ 또는 2개의 $-OSO_3H$ 또는 $-OH$ 및 $-OSO_3H$ 로 치환된 화학식 II의 화합물이 제공된다. 다른 추가의 실시양태에서, Y는 C_1 - C_6 알킬렌- CO_2H 이다. 일 실시양태에서, C_1 - C_6 알킬렌은 C_2H_5 이다. 다른 실시양태에서, Y는 C_2 - C_6 알케닐렌- $C(=O)H$ 인 화학식 II의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, C_2 - C_6 알케닐렌이 C_2H_3 이다. 추가의 실시양태에서, Z는 $CH_2-NHC(=O)C_1-C_6$ 알킬인 화학식 II의 화합물이 제공된다. 다른 추가의 실시양태에서, C_1 - C_6 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 또는 tert-부틸로부터 선택된다. 일 실시양태에서, Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원



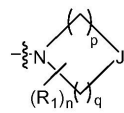
자와 함께 기를 형성하는 화학식 II의 화합물이 제공된다. 추가의 실시양태에서, p는 1이고, q는 0-3이다. 추가의 실시양태에서, q는 3이다. 다른 추가의 실시양태에서, Y와 Z는 이들이 결합된 탄소



원자와 함께 기를 형성하는 화학식 II의 화합물이 제공된다. 일 실시양태에서, Y와 Z는 이들이

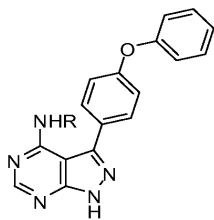


결합된 탄소 원자와 함께 기를 형성한다. 다른 실시양태에서, R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NO_2$, $-SR_2$, $-OR_3$, C_1 - C_6 알킬 및 하나 이상의 아미노산 단편으로부터 선택된 화학식 II의 화합물이 제공된다. 추가의 실시양태에서, R_4 가 H이고, R_5 가 $-OH$ 인 화학식 II의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, R_4 가 $-OH$ 이고, R_5 가 H인 화학식 II의 화합물이 제공된다. 일 실시양태에서, R_4 및 R_5 는 모두 $-OH$ 인 화학식 II의 화합물이 제공된다. 다른 추가의 실시양태에서, R_4 가 H이고, R_5 가 하나 이상의 아미노산 단편인 화학식 II의 화합물이 제공된다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 아미노산 단편이 시스테인 또는 글루타티온 단편인 화학식 II의 화합물이 제공된다. 일 실시양태에서, R_1 은 F, Cl, Br, I, $-CN$, $-NO_2$, $-SR_2$, $-OR_3$ 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택된 화학식 II의 화합물이 제공된다. 일 실시양태에서, R_1 은 $-OH$ 또는 $-OSO_3H$ 인 화학



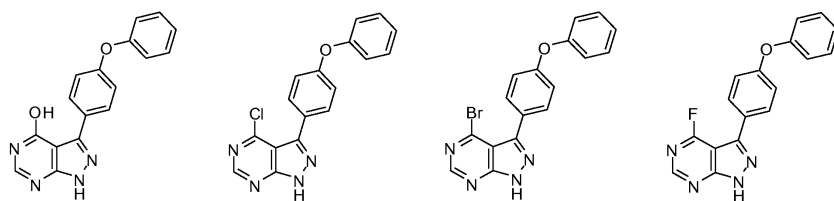
식 II의 화합물이 제공된다. 추가의 실시양태에서, X는 $(R_1)_n$ 인 화학식 II의 화합물이 제공된다. 일 실시양태에서, p는 1이고, q는 2인 화학식 II의 화합물이 제공된다. 다른 실시양태에서, J는 $C(R_2)_2$ 이다. 추가의 실시양태에서, 각각의 R_2 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, p는 2이고, q는 2이고, J는 0이다. 다른 추가의

실시양태에서, X는 모르폴린 또는 피롤리딘이다. 다른 추가의 실시양태에서, X는 하나 이상의 R₁로 치환된다.

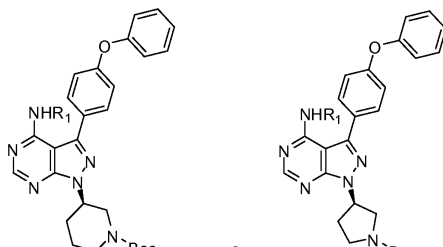


[0269] 다른 실시양태에서, 화학식 을 가지며, R은 아미노 보호기인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 대사산물이 제공된다. 다른 실시양태에서, 아미노 보호기는 Fmoc, Boc, Cbz, Ac, 트리플루오로아세트아미드, Bn, 트리틸, 벤질리텐아민, Ts로부터 선택되거나 또는 1차 아민의 질소 원자에 결합된 H는 존재하지 않으며, R 및 이것이 결합된 질소 원자는 프탈이미드 기를 형성하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 대사산물이 제공된다.

[0270] 일 실시양태에서, R은 Boc 기이다. 다른 실시양태에서, R은 Fmoc 기이다. 추가의 실시양태에서, R은 Cbz 기이다.

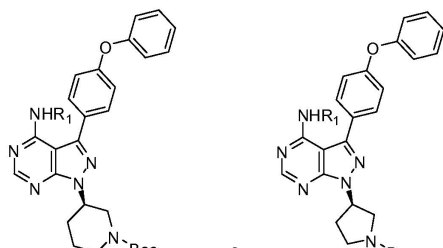


[0271] 추가의 실시양태에서, , , , , 로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 대사산물이 제공된다.



[0272] 일 실시양태에서, 또는 를 가지며, 상기 화학식에서, R₁은 H 또는 아미노 보호기인 화합물이 제공된다. 다른 실시양태에서, 아미노 보호기는 Fmoc, Boc, Cbz, Ac, 트리플루오로아세트아미드, Bn, 트리틸, 벤질리텐아민, Ts로부터 선택되거나 또는 1차 아민의 질소 원자에 결합된 H는 존재하지 않으며, R₁ 및 이것이 결합된 질소 원자는 프탈이미드 기를 형성하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 대사산물이 제공된다.

[0273] 일 실시양태에서, R₁은 H이다. 일 실시양태에서, R₁은 Boc 기이다. 다른 실시양태에서, R₁은 Fmoc 기이다. 추가의 실시양태에서, R₁은 Cbz 기이다.

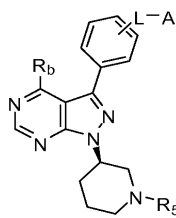


[0274] 다른 실시양태에서, 또는 를 가지며, 여기서 R₂는 H, 아미노 보호기, C₁-C₆ 알킬, C(=O)C₁-C₆ 알킬 또는 C(=O)C₂-C₆ 알켄이고; C₁-C₆ 알킬, C(=O)C₁-C₆ 알킬, C(=O)C₂-C₆ 알켄은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -OSO₃H, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, -NR₂C(=O)R₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되며; R₂는 H 또

는 C₁-C₆ 알킬인 화합물이 제공된다. 다른 실시양태에서, 아미노 보호기는 Fmoc, Boc, Cbz, Ac, 트리플루오로 아세트아미드, Bn, 트리틸, 벤질리덴아민, Ts로부터 선택되거나 또는 1차 아민의 질소 원자에 결합된 H는 존재하지 않으며, R₂ 및 이것이 결합된 질소 원자는 프탈이미드 기를 형성하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 대사산물이 제공된다.

[0275] 일 실시양태에서, R₂는 H이다. 다른 실시양태에서, R₂는 Boc 기이다. 다른 실시양태에서, R₂는 Fmoc 기이다. 추가의 실시양태에서, R₂는 Cbz 기이다.

[0276] 다른 실시양태에서, R₂는 C(=O)CHCH₂이다. 다른 실시양태에서, R₂는 C(=O)CH₂CH₂OH이다. 추가의 실시양태에서, R₂는 CH₂Cl이다. 다른 추가의 실시양태에서, R₂는 CHCl₂이다.



[0277] 일 실시양태에서, 화학식 을 가지며, 여기서 L은 결합, CH₂, O, NR₃, S, CO, C=NR₂ 또는 C=N-OR₂이고; A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R₁로 임의로 치환되며;

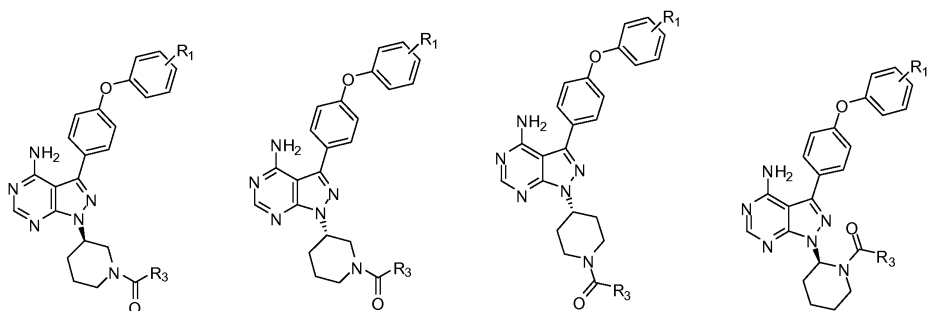
[0278] R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -NR₃S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₃S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₃C(=O)R₂, -N(R₂)₂로부터 선택되며, 여기서 임의로 N(R₂)₂의 2개의 R₂ 기 및 이것이 결합된 질소 원자는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬 고리, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)NR₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂ 및 하나 이상의 아미노산 단편을 형성하며;

[0279] R_b는 NH₂, OH, OSO₃H 또는 NHSO₃H이고;

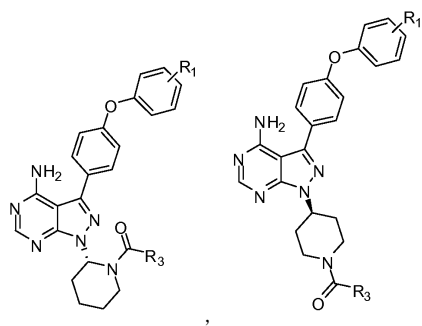
[0280] R₂는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₁-C₆ 디히드록시알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

[0281] R₅가 치환된 (C(O))알킬 또는 치환된 (C(O))알케닐인 화합물이 제공된다.

[0282] 일 실시양태에서, R₅가 치환된 C(O)-C₁-C₆ 알킬이다. 다른 실시양태에서, R₅가 치환된 C(O)-에틸이다. 추가의 실시양태에서, R₅가 치환된 C(O)-프로필이다. 다른 실시양태에서, R₅가 치환된 C(O)-C₂-C₆ 알케닐이다. 추가의 실시양태에서, R₅가 치환된 C(O)-에틸렌이다. 일 실시양태에서, C(O)알킬 또는 C(O)알케닐은 하나 이상의 R₁ 기로 치환된다. 일 실시양태에서, R₅가 2개 이상의 R₁ 기로 치환된다. 추가의 실시양태에서, R₅는 3개 이상의 R₁ 기로 치환된다. 다른 추가의 실시양태에서, R₅는 4개 이상의 R₁ 기로 치환된다.



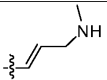
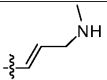
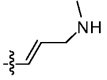
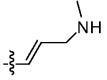
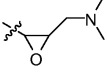
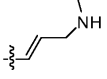
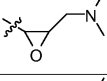
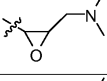
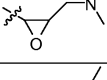
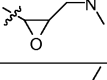
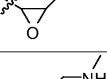
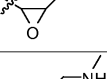
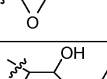
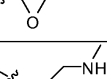
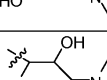
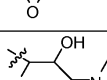
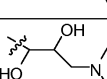
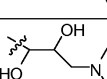
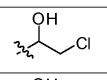
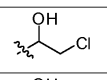
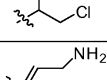
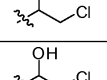




[0283] 추가의 실시양태에서,



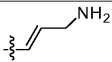
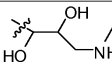
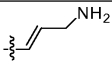
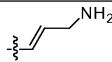
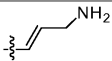
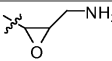
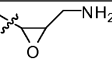
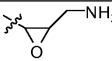
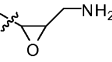
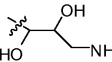
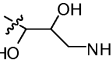
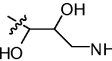
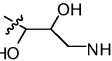
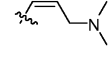
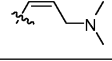
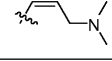
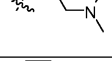

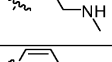

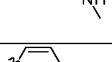

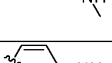

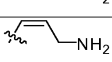
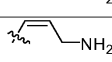
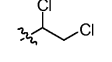
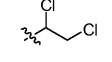


의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 대사산물이 제공되며, 여기서 상이한 치환기(예를 들면 R_1 및 R_3 의 경우)를 갖는 하기 화합물은 하기 표에 제시되어 있다:

화합물 번호	R_3	R_1	화합물 번호	R_3	R_1
1		H	3		4-OH
2		3-OH	4		2-OH
5		4-OH	17		3-OH
6		2-OH	18		3,4- 디히드록시
































[0284]

화합물 번호	R ₃	R ₁	화합물 번호	R ₃	R ₁
7		H	19		4-OH
8		3-OH	20		2-OH
9		3-OH	21		3,4- 디히드록시
10		H	22		4-OH
11		2-OH	23		3,4- 디히드록시
12		H	24		4-OH
13		3-OH	25		2-OH
14		3-OH	26		3,4- 디히드록시
15		H	27		4-OH
16		2-OH	28		3,4- 디히드록시
29		H	44		4-OH
30		3-OH	45		2-OH
31		3-OH	46		3,4- 디히드록시

































[0285]

화합물 번호	R ₃	R ₁	화합물 번호	R ₃	R ₁
32		4-OH	47		H
33		H	48		3,4- 디히드록시
34		2-OH	49		4-OH
35		H	50		3,4- 디히드록시
36		3-OH	51		3,4- 디히드록시
37		H	52		4-OH
38		2-OH	53		3-OH
39		H	54		4-OH
40		2-OH	55		3,4- 디히드록시
41		H	56		4-OH
42		3-OH	57		3,4- 디히드록시
43		2-OH	58		3,4- 디히드록시
59		3-OH	78		4-OH
60		2-OH	79		H
61		3-OH	80		3,4- 디히드록시




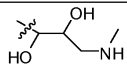
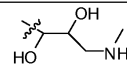
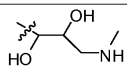
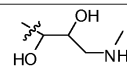
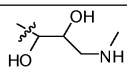
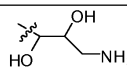










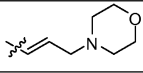
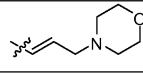
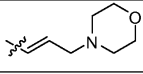
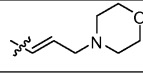




[0286]

화합물 번호	R ₃	R ₁	화합물 번호	R ₃	R ₁
62		H	81		4-OH
63		2-OH	82		3,4- 디히드록시
64		H	83		4-OH
65		3-OH	84		2-OH
66		H	85		4-OH
67		3-OH	86		3,4- 디히드록시
68		2-OH	87		3,4- 디히드록시
69		H	88		4-OH
70		3-OH	89		2-OH
71		H	90		4-OH
72		3-OH	91		3,4- 디히드록시
73		2-OH	92		3-OH
74		H	93		4-OH
75		2-OH	94		3,4- 디히드록시
76	CH ₃	H	95	CH ₃	4-OH
77	CH ₃	3-OH	96	CH ₃	3,4- 디히드록시
97	CH ₃	2-OH	114		3-OH
98		H	115		3,4- 디히드록시

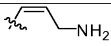
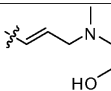
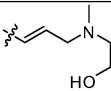
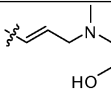
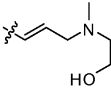
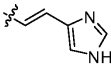
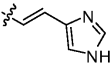
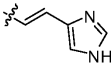
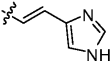
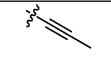
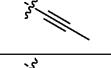
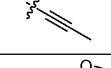
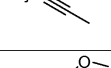
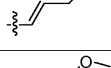
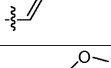
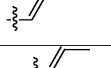
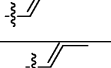
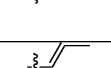
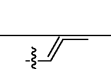
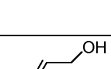
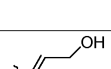
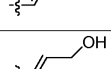
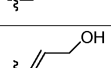
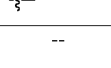

[0287]

화합물 번호	R ₃	R ₁	화합물 번호	R ₃	R ₁
99		3-OH	116		4-OH
100		H	117		4-OH
101		2-OH	118		3,4- 디히드록시
102		H	119		4-OH
103		2-OH	120		3,4- 디히드록시
104		3-OH	121		3,4- 디히드록시
105		2-OH	122		4-OH
106		H	123		3,4- 디히드록시
107		2-OH	124		3-OH
108		H	125		4-OH
109		H	126		4-OH
110		2-OH	127		3,4- 디히드록시
111		3-OH	128		3,4- 디히드록시
112		2-OH	129		4-OH
113		H	130		3,4- 디히드록시
131		H	148		4-OH

[0288]

화합물 번호	R ₃	R ₁	화합물 번호	R ₃	R ₁
132		2-OH	149		3-OH
133	CH ₂ CH ₃	H	150	CH ₂ CH ₃	4-OH
134	CH ₂ CH ₃	2-OH	151	CH ₂ CH ₃	3,4- 디히드록시
135	CH ₂ CH ₃	3-OH	152		3,4- 디히드록시
136		H	153		2-OH
137		4-OH	154		3,4- 디히드록시
138		3-OH	155		3-OH
139		H	156		3,4- 디히드록시
140		4-OH	157		2-OH
141		3-OH	158		2-OH
142		3-OH	159		3,4- 디히드록시
143		4-OH	160		H
144		2-OH	161		3-OH
145		4-OH	162		3,4- 디히드록시
146		H	163		4-OH
147		2-OH	164		3,4- 디히드록시

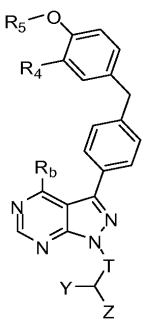
[0289]

화합물 번호	R ₃	R ₁	화합물 번호	R ₃	R ₁
165		3-OH	178		4-OH
166		2-OH	180		3,4- 디히드록시
167		3-OH	181		3,4- 디히드록시
168		2-OH	182		3-OH
169		4-OH	183	CCH	2-OH
170	CCH	3-OH	184	CCH	3,4- 디히드록시
171	CCH	4-OH	185		3,4- 디히드록시
172		2-OH	186		4-OH
173		3-OH	187		3,4- 디히드록시
174		3-OH	188		4-OH
175		2-OH	189		2-OH
176		3-OH	190		3,4- 디히드록시
177		4-OH	191		2-OH
192		3-OH	194		3,4- 디히드록시
193		4-OH		--	--

[0290]

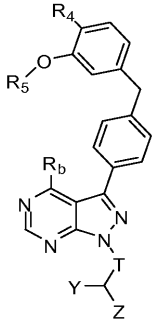
[0291] 또한, 본원에는 하기 화학식 IIIA 또는 화학식 IIIB의 화합물이 개시되어 있다:

[0292] 화학식 IIIA



[0293]

[0294] 화학식 IIIB

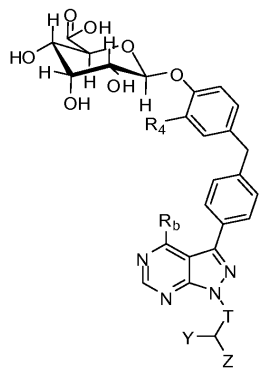


[0295]

[0296] 상기 화학식에서, R_b , T, Y 및 Z는 상기 정의된 바와 같으며, R_4 는 H 또는 OH이고; R_5 는 글리콘이다. 일 실시양태에서, 글리콘은 단당류이다. 다른 실시양태에서, 글리콘은 이당류이다. 추가의 실시양태에서, 글리콘은 올리고당류이다. 또 다른 실시양태에서, 글리콘은 포도당이다. 추가의 실시양태에서, 글리콘은 프룩토스이다. 다른 실시양태에서, 글리콘은 만노스이다. 다른 추가의 실시양태에서, 글리콘은 글루쿠론산이다. 일 실시양태에서, 글리콘은 화학식 IIIA 또는 화학식 IIIB의 화합물의 산소 원자에 α -글리코시드 결합을 통하여 결합된다. 다른 실시양태에서, 글리콘은 화학식 IIIA 또는 화학식 IIIB의 화합물의 산소 원자에 β -글리코시드 결합을 통하여 결합된다. 일 실시양태에서, 글리콘은 피라노스이다. 다른 실시양태에서, 글리콘은 푸라노스이다.

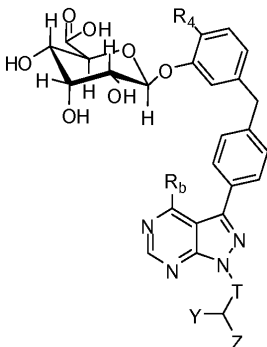
[0297] 일 구체예에서, 하기 화학식 IIIC 또는 화학식 IIID의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 호변이성체 형태가 제공된다:

[0298] 화학식 IIIC



[0299]

[0300] 화학식 IIID



[0301]

[0302] 상기 화학식에서,

[0303] T는 결합, C_1-C_6 알킬렌 또는 C_3-C_6 시클로알킬렌이고;

[0304] Y 및 Z는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_3-C_{10} 시클로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 헤테로알케닐, C_4-C_{10} 헤테로시클로알케닐 및 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬로부터 선택되며, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_3-C_{10}

시클로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₂-C₆ 헤테로알케닐, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐 및 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R₁로 임의로 치환되거나; 또는

[0305] Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하며, 여기서 C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

[0306] 여기서, Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 질소 원자 함유 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐을 형성하며, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐의 질소 원자는 W로 임의로 치환되며, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐의 탄소 원자는 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

[0307] W는 J, C(=O)-J, C(=O)O-J, C(=O)NR₂-J, C(=NR₂)-J, -C(=NR₂)NR₂-J, C(=N-OR₃)-J, C(=S)-J, S(=O)_v-J, S(=O)_vO-J로부터 선택되며;

[0308] X는 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, -C₁-C₆ 알킬, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂, -NR₂C(=O)OR₂, -NR₂S(=O)_vR₂이고;

[0309] J는 하나 이상의 R₁로 임의로 치환된 -C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, -C₂-C₆ 알켄, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0310] v는 1 또는 2이고;

[0311] R_b는 NH₂, OH, OSO₃H 또는 NHSO₃H이고;

[0312] R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂로부터 선택되며, 여기서 임의로 N(R₂)₂의 2개의 R₂ 기 및 이것이 결합된 질소 원자는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬 고리, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)₂R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H 및 하나 이상의 아미노산 단편을 형성하고;

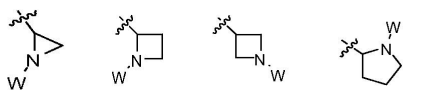
[0313] R₂는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이며;

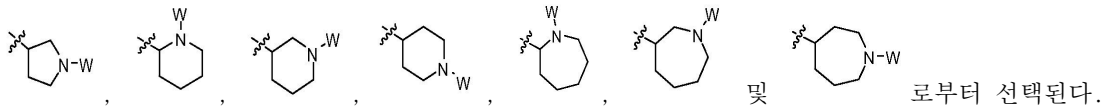
[0314] R₃은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸 또는 SO₃H이고;

[0315] R₄가 H 또는 OH이다.

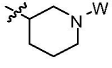
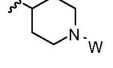
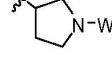
[0316] 일부 실시양태에서, T는 결합이다. 기타의 실시양태에서, T는 C₁-C₆ 알킬렌이다. 추가의 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬렌은 CH₂이다. 다른 실시양태에서, Y는 C₁-C₆ 알킬 또는 C₂-C₆ 알켄이다. 일 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬 또는 C₂-C₆ 알켄은 -C(=O)R₂ 또는 -CO₂R₂로 치환된다. 추가의 실시양태에서, R₂는 H이다. 일 실시양태에서, Z는 C₁-C₆ 알킬이다. 일 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬은 -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₂ 또는 -C(=O)N(R₂)₂로 치환된다. 일 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬은 -NR₂C(=O)R₂로 치환된다. 일 실시양태에서, 각각의 R₂는 H이다. 일 실시양태에서, R₂는 C₁-C₆ 알킬이다. 다른 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 또는 tert-부틸로부터 선택된다. 일 실시양태에서, R₂는 C₁-C₆ 히드록시알킬이다.

[0317] 일 실시양태에서, Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 질소 원자 함유 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬을 형성한

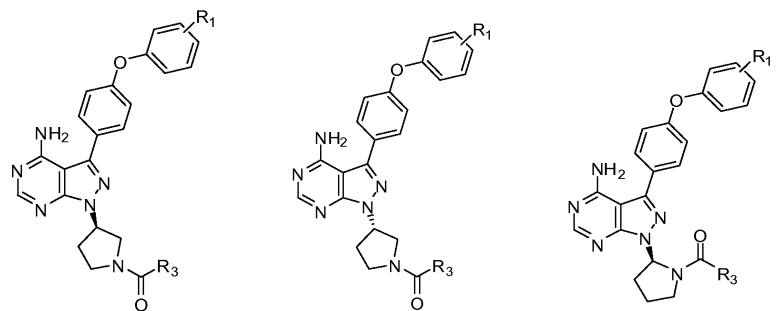
다. 다른 실시양태에서, 질소 원자 함유 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬은 ,



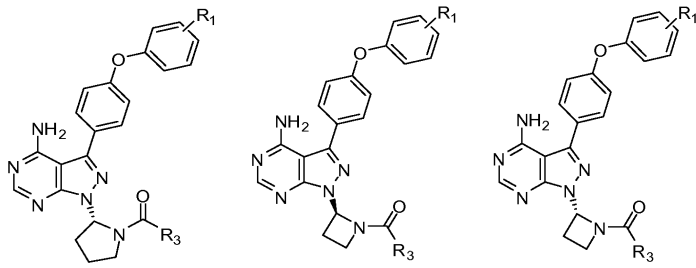
[0318] 또 다른 실시양태에서, 질소 원자 함유 C_2 - C_{10} 헤테로시클로알킬이 화학식 IIIC 또는 화학식 IIID의 화합물이 제공된다.

[0319] 추가의 실시양태에서, ,  또는  는 하나 이상의 X로 치환된다. 다른 추가의 실시양태에서, X는 F, Cl, Br, I, -CN, -OR₃ 및 NO₂로부터 선택된다. 일 실시양태에서, X는 -OH 또는 -OSO₃H이다. 다른 실시양태에서, W는 J, C(=O)-J, C(=O)O-J 및 C(=O)NR₂-J로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, W는 C(=O)-J이다. 추가의 실시양태에서, J는 C₁-C₆ 알킬이다. 다른 추가의 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸이다. 일 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬은 하나의 R₁로 치환된다. 다른 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬은 2개의 R₁로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -OR₃ 및 하나 이상의 아미노산 단편으로부터 선택된다.

[0320] 추가의 실시양태에서, W는 J이다. 다른 추가의 실시양태에서, J는 C₁-C₆ 알킬이다. 일 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸이다. 다른 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬은 하나의 R₁로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, C₁-C₆ 알킬은 2개의 R₁로 치환된다. 추가의 실시양태에서, R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, NO₂ 및 OR₃로부터 선택된다. 다른 추가의 실시양태에서, R₁은 하나 이상의 아미노산 단편이다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 아미노산 단편은 시스테인 또는 글루타틴은 단편이다. 다른 실시양태에서, 하나의 R₁은 아미노 단편이고, 다른 R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -OH 및 -OSO₃H로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 아미노산 단편은 디펩티드 단편이다. 추가의 실시양태에서, 하나 이상의 아미노산 단편은 트리펩티드 단편이다. 다른 추가의 실시양태에서, 디펩티드 단편은 Cys-Gly의 단편이다. 일 실시양태에서, J는 C₂-C₆ 알켄이다. 다른 실시양태에서, C₂-C₆ 알켄은 C₂H₃이다. 일 실시양태에서, C₂-C₆ 알켄은 F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, OH 및 -OSO₃H로부터 선택된 하나 이상의 R₁로 치환된다. 일 실시양태에서, J는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬이다. 다른 실시양태에서, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬은 에폭시드이다. 추가의 실시양태에서, R₁은 -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)₂R₂ 또는 -S(=O)₂R₂로부터 선택된 화학식 I의 화합물이 제공된다. 일 실시양태에서, R₁은 -S(=O)₂R₂이다. 다른 실시양태에서, R₂는 C₁-C₆ 할로알킬이다. 추가의 실시양태에서, C₁-C₆ 할로알킬은 CF₃이다.



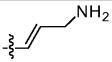
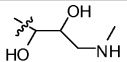
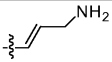
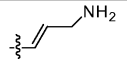
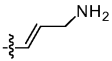
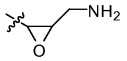
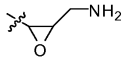
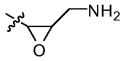
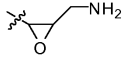
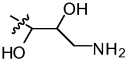
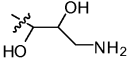
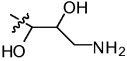
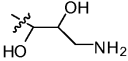
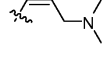
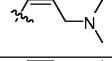
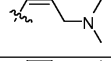
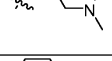
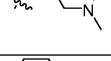
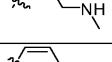
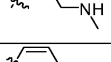

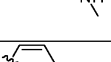
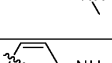
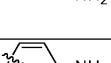
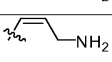
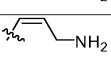
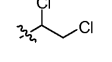
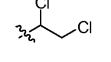


[0321] 추가의 실시양태에서, 화학식




























의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 대사산물이 제공되며, 여기서 상이한 치환기(예를 들면 R_1 및 R_3 의 경우)를 갖는 하기의 화합물은 하기의 표에 제시한다:

화합물 번호	R_3	R_1	화합물 번호	R_3	R_1
196		H	201		4-OH
197		3-OH	202		2-OH
198		4-OH	203		3-OH
199		2-OH	204		3,4- 디히드록시
200		H	205		4-OH
206		3-OH	219		2-OH
207		3-OH	220		3,4- 디히드록시
208		H	221		4-OH
209		2-OH	222		3,4- 디히드록시
210		H	223		4-OH
211		3-OH	224		2-OH
212		3-OH	225		3,4- 디히드록시
213		H	226		4-OH
214		2-OH	227		3,4- 디히드록시
215		H	228		4-OH
216		3-OH	229		2-OH
217		3-OH	230		3,4- 디히드록시

































[0322]

화합물 번호	R ₃	R ₁	화합물 번호	R ₃	R ₁
218		4-OH	231		H
232		H	248		3,4- 디히드록시
233		2-OH	249		4-OH
234		H	250		3,4- 디히드록시
235		3-OH	251		3,4- 디히드록시
236		H	252		4-OH
237		2-OH	253		3-OH
238		H	254		4-OH
239		2-OH	255		3,4- 디히드록시
240		H	256		4-OH
241		3-OH	257		3,4- 디히드록시
242		2-OH	258		3,4- 디히드록시
243		3-OH	259		4-OH
244		2-OH	260		H
245		3-OH	261		3,4- 디히드록시




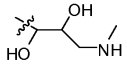
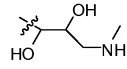
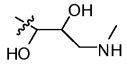
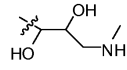
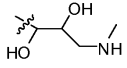
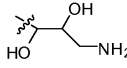










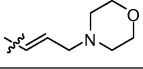
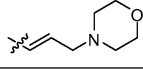
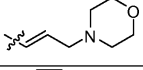
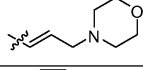




[0323]

화합물 번호	R ₃	R ₁	화합물 번호	R ₃	R ₁
246		H	262		4-OH
247		2-OH	263		3,4- 디히드록시
264		H	283		4-OH
265		3-OH	284		2-OH
266		H	285		4-OH
267		3-OH	286		3,4- 디히드록시
268		2-OH	287		3,4- 디히드록시
269		H	288		4-OH
270		3-OH	289		2-OH
271		H	290		4-OH
272		3-OH	291		3,4- 디히드록시
273		2-OH	292		3-OH
274		H	293		4-OH
275		2-OH	294		3,4- 디히드록시
276	CH ₃	H	295	CH ₃	4-OH
277	CH ₃	3-OH	296	CH ₃	3,4- 디히드록시
278	CH ₃	2-OH	297		3-OH
279		H	298		3,4- 디히드록시

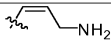
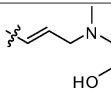
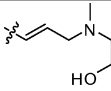
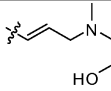
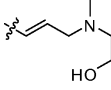
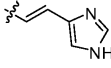
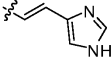
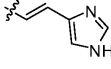
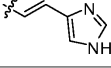
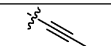

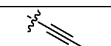
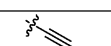
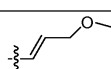
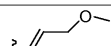
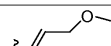
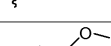
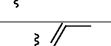
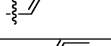
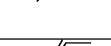
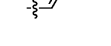
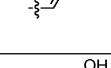
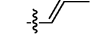
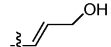
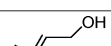
[0324]

화합물 번호	R ₃	R ₁	화합물 번호	R ₃	R ₁
280		3-OH	299		4-OH
281		H	300		4-OH
282		2-OH	301		3,4- 디히드록시
302		H	319		4-OH
303		2-OH	320		3,4- 디히드록시
304		3-OH	321		3,4- 디히드록시
305		2-OH	322		4-OH
306		H	323		3,4- 디히드록시
307		2-OH	324		3-OH
308		H	325		4-OH
309		H	326		4-OH
310		2-OH	327		3,4- 디히드록시
311		3-OH	328		3,4- 디히드록시
312		2-OH	329		4-OH
313		H	330		3,4- 디히드록시
314		H	331		4-OH

[0325]

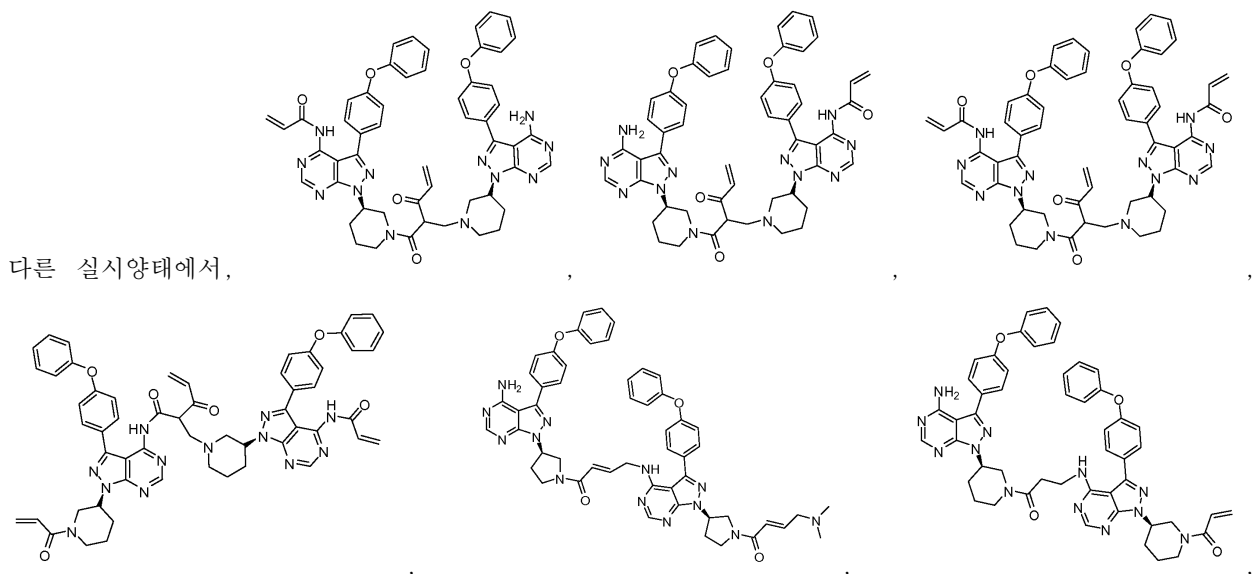
화합물 번호	R ₃	R ₁	화합물 번호	R ₃	R ₁
315		2-OH	332		3-OH
316	CH ₂ CH ₃	H	333	CH ₂ CH ₃	4-OH
317	CH ₂ CH ₃	2-OH	334	CH ₂ CH ₃	3,4- 디히드록시
318	CH ₂ CH ₃	3-OH	335		3,4- 디히드록시
336		H	350		2-OH
337		4-OH	351		3,4- 디히드록시
338		3-OH	352		3-OH
339		H	353		3,4- 디히드록시
340		4-OH	354		2-OH
341		3-OH	355		2-OH
342		3-OH	356		3,4- 디히드록시
343		4-OH	357		H
344		2-OH	358		3-OH
345		4-OH	359		3,4- 디히드록시
346		H	360		4-OH
347		2-OH	361		3,4- 디히드록시

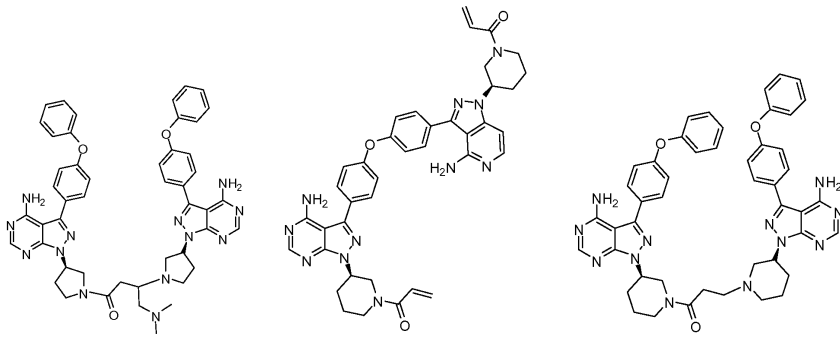
[0326]

화합물 번호	R ₃	R ₁	화합물 번호	R ₃	R ₁
348		3-OH	362		4-OH
349		2-OH	363		3,4- 디히드록시
364		3-OH	377		3,4- 디히드록시
365		2-OH	378		3-OH
366		4-OH	380	CCH	2-OH
367	CCH	3-OH	381	CCH	3,4- 디히드록시
368	CCH	4-OH	382		3,4- 디히드록시
369		2-OH	383		4-OH
370		3-OH	384		3,4- 디히드록시
371		3-OH	385		4-OH
372		2-OH	386		2-OH
373		3-OH	387		3,4- 디히드록시
374		4-OH	388		2-OH
375		3-OH	389		3,4- 디히드록시
376		4-OH		--	--

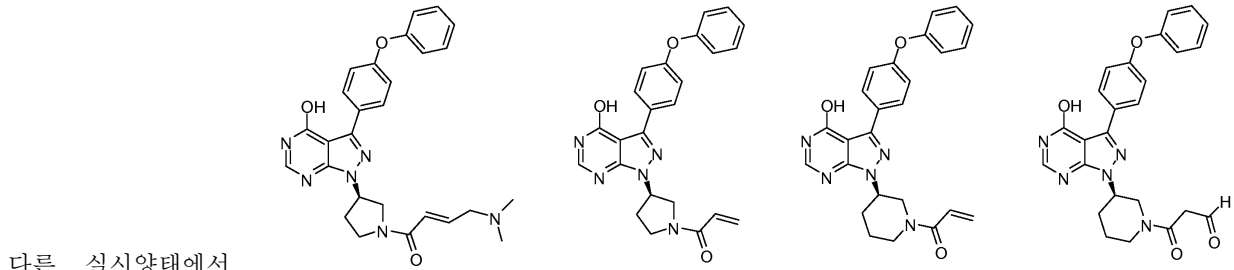
[0327]

[0328]

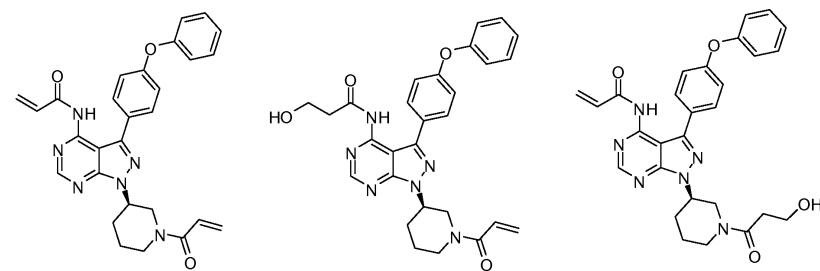




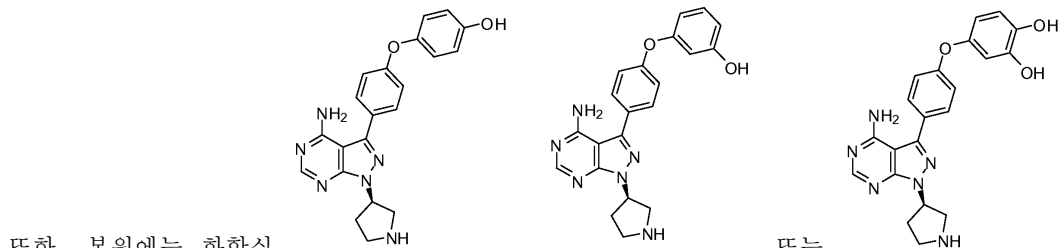
으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 대사산물이 제공된다.



다른 실시양태에서,



로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 대사산물이 제공된다.



또한, 본원에는 화학식 , 또는 을 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 대사산물이 제공된다.

일 구체예에서, 본원에는

1-(3-(4-아미노-3-(4-(3,4-디히드록시펜옥시)페닐)-6-히드록시-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온,

1-(3-(4-아미노-6-히드록시-3-(4-(4-히드록시펜옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]-피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시프로판-1-온,

4-(4-(4-아미노-1-(1-(1-히드록시프로필)피페리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)펜옥시)벤젠-1,2-디올,

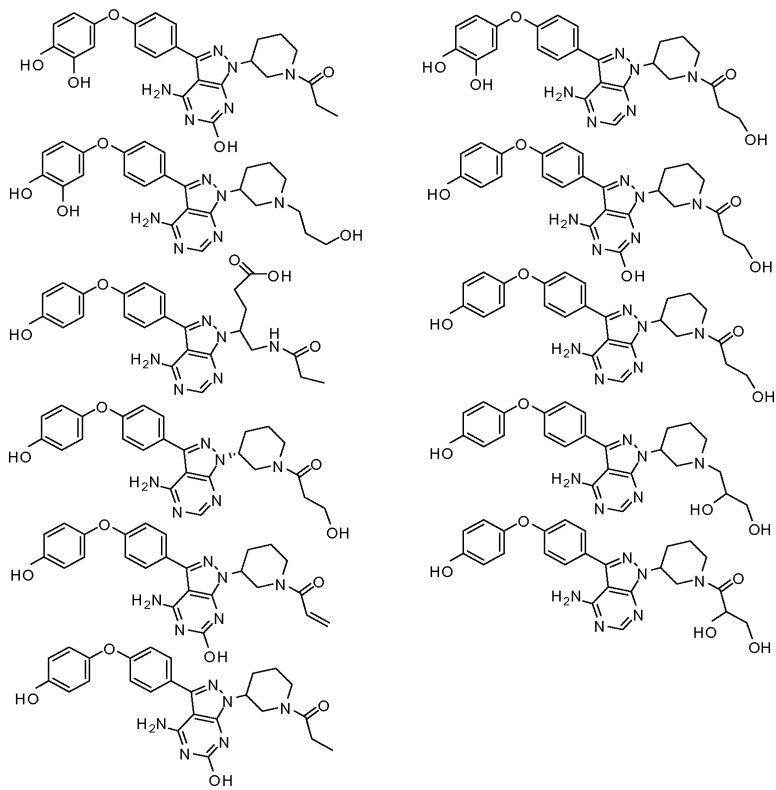
1-(3-(4-아미노-3-(4-(3,4-디히드록시펜옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시프로판-1-온,

4-(4-아미노-3-(4-(4-히드록시펜옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-5-프로피온아미도펜탄산,

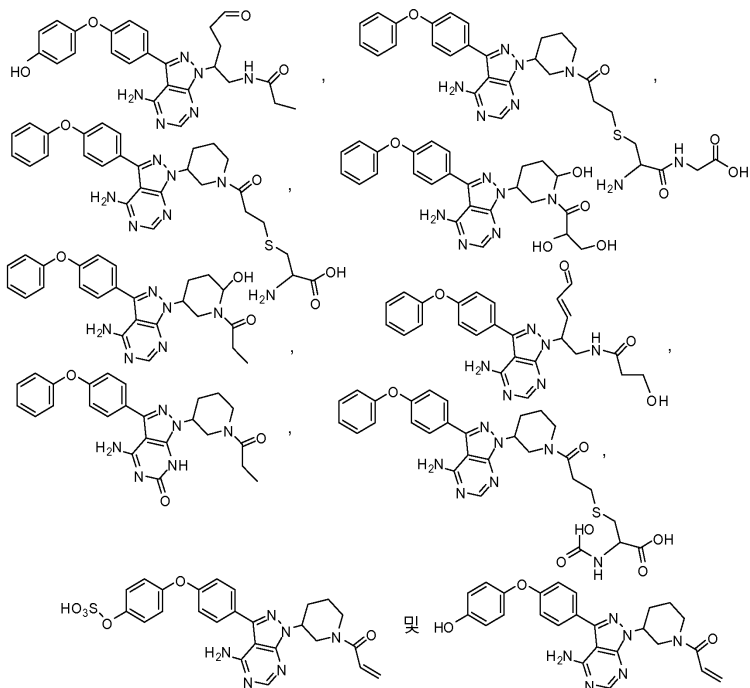
1-(3-(4-아미노-3-(4-(4-히드록시펜옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시프로판-1-온,

- [0338] 1-(3-(4-아미노-6-히드록시-3-(4-(4-히드록시펜옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온,
- [0339] 1-(3-(4-아미노-3-(4-(4-히드록시펜옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-2,3-디히드록시프로판-1-온,
- [0340] 1-(3-(4-아미노-3-(4-(4-히드록시펜옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시프로판-1-온,
- [0341] 1-(3-(4-아미노-3-(4-(4-히드록시펜옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로판-1,3-디올,
- [0342] 1-(3-(4-아미노-6-히드록시-3-(4-(4-히드록시펜옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0343] N-(2-(4-아미노-3-(4-(4-히드록시펜옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-5-옥소펜틸)프로피온아미드,
- [0344] 2-(2-아미노-3-(3-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시프로필티오)프로판아미도)아세트산,
- [0345] 2-아미노-3-(3-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필티오)프로판산,
- [0346] 1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-5-히드록시피페리딘-1-일)프로판-1-온,
- [0347] 1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-5-히드록시피페리딘-1-일)-2,3-디히드록시프로판-1-온,
- [0348] N-(2-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-5-옥소펜트-3-에닐)-3-히드록시프로판아미드,
- [0349] 3-(3-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필티오)-2-(카르복시아미노)프로판산,
- [0350] 4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-6(7H)-온,
- [0351] 4-(4-(1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)펜옥시)페닐 수소 설레이트 및
- [0352] 1-(3-(4-아미노-3-(4-(4-히드록시펜옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- [0353] 으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 호변이성체 형태가 제공된다.

[0354] 일 실시양태에서,



[0355]



[0356]

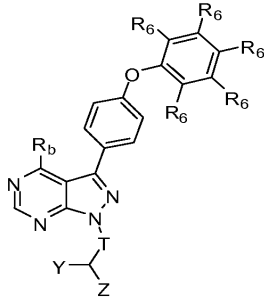
로 허용되는 염, 용매화물 또는 호변이성체 형태이 제공된다.

로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로

[0357]

추가 실시양태에서, 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 대사산물 이 제공된다:

[0358] 화학식 IV



[0359]

[0360] 상기 화학식에서,

[0361] T는 결합, C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₃-C₆ 시클로알킬렌이고;

[0362] Y 및 Z는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₂-C₆ 헤테로알케닐, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐 및 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₂-C₆ 헤테로알케닐, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐 및 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R₁로 임의로 치환되거나; 또는

[0363] Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하며, 여기서 C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

[0364] 여기서, Y와 Z가 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 질소 원자 함유 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐을 형성할 경우, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐의 질소 원자는 W로 임의로 치환되며, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐의 탄소 원자는 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

[0365] W는 J, C(=O)-J, C(=O)O-J, C(=O)NR₂-J, C(=NR₂)-J, -C(=NR₂)NR₂-J, C(=N-OR₃)-J, C(=S)-J, S(=O)_v-J, S(=O)_vO-J로부터 선택되며;

[0366] X는 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, -C₁-C₆ 알킬, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₅, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂, -NR₂C(=O)OR₂, -NR₂S(=O)_vR₂이고;

[0367] J는 하나 이상의 R₁로 임의로 치환된 -C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, -C₂-C₆ 알켄, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0368] v는 1 또는 2이고;

[0369] R₆는 NH₂, OH, OSO₃H 또는 NHSO₃H, 할로젠, -CN, -NO₂, -SR₂, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, N(R₂)₂ 또는 NHR₇이고;

[0370] R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂로부터 선택되며, 여기서 임의로 N(R₂)₂의 2개의 R₂ 기 및 이것이 결합된 질소 원자는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬 고리, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₈, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H 및 하나 이상의 아미노산 단편을 형성하며;

[0371] R₂는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

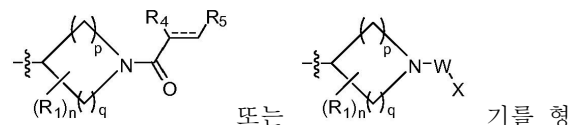
[0372] R₃은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸 또는 SO₃H이고;

[0373] R₆은 H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂로부터 선택되며, 여기서 임의로 N(R₂)₂의 2개의 R₂ 기 및 이것이 결합된 질소 원자는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬 고리, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)₂R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H 및 하나 이상의 아미노산 단편을 형성하며; 여기서 각각의 R₆은 모두 H일 수 없으며;

[0374] R₇은 아미노 보호기이며;

[0375] R₈은 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₆ 알키닐 또는 임의로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬이다.

[0376] 일 실시양태에서, Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께



기를 형

성하며;

[0377] 는 단일 결합, 시스 또는 트랜스 이중 결합 또는 삼중 결합이며, 여기서 R₄는 존재하지 않으며;

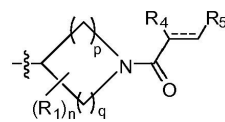
[0378] p는 0~6이고;

[0379] q는 0~6이고; 여기서 p+q는 1 이상이고;

[0380] n은 0~4이고;

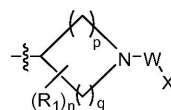
[0381] R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -OSO₃H, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, -NR₂C(=O)R₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)₂R₂, -S(=O)₂R₂ 및 하나 이상의 아미노산 단편으로부터 선택되거나; 또는 임의로 가 단일 결합인 경우 R₄ 및 R₅는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 에폭시드를 형성하며; 가 단일 결합인 경우, R₄ 및 R₅는 둘 다 수소인 것은 아닌 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 대사산물이 제공된다.

[0382] 일 실시양태에서, Y와 Z가 이들이 결합된 탄소 원자와 함께



기를 형성하는 IV의 화합물

이 제공된다.



[0383] 다른 실시양태에서, Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께

를 형성하는 화학식 IV의 화합

물이 제공된다.

[0384] 추가의 실시양태에서, W가 C(=O)-J인 화학식 IV의 화합물이 제공된다. 다른 실시양태에서, W는 S(=O)_v-J이다.

[0385] 추가의 실시양태에서, J는 임의로 치환된 C₂-C₆ 알켄인 화학식 IV의 화합물이 제공된다. 다른 실시양태에서, J는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 추가의 실시양태에서, C₂-C₆ 알켄은 에틸렌이다. 추가의 실시양태에서, 에틸렌은 C₁-C₆ 알킬N(R₂)₂로 치환되며; R₂는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬 또는 C₃-C₆ 시클

로알킬로부터 선택된다.

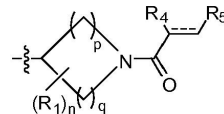

[0386] 또 다른 실시양태에서, R_6 이 OH인 화학식 IV의 화합물이 제공된다. 일 실시양태에서, OH는 2위치에서 치환된다. 다른 실시양태에서, OH는 3위치에서 치환된다. 추가의 실시양태에서, OH는 4위치에서 치환된다. 다른 추가의 실시양태에서, OH는 3 및 4위치에서 치환된다.

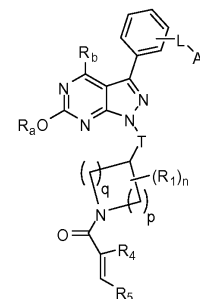
[0387] 또 다른 실시양태에서, R_6 는 NHR_7 이고, R_7 은 아미노 보호기인 화학식 IV의 화합물이 제공된다. 일 실시양태에서, 아미노 보호기는 Fmoc, Boc, Cbz, Ac, 트리플루오로아세트아미드, Bn, 트리틸, 벤질리덴아민, Ts로부터 선택되거나 또는 1차 아민의 질소 원자에 결합된 H는 존재하지 않으며, R 및 이것이 결합되어 있는 질소 원자는 프탈이미드 기를 형성하는 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 대사산물이 제공된다.


[0388] 추가의 실시양태에서, R_6 는 $N(R_2)_2$ 인 화학식 IV의 화합물이 제공된다. 일 실시양태에서, R_2 는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, R_2 는 C_1-C_6 할로알킬이다.

[0389] 또한, 본원에는 Btk의 비가역적 억제제가 제공된다. 추가로, Btk 상에서 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성하는 Btk의 비가역적 억제제가 제공된다. 추가로, 기타의 티로신 키나제의 비가역적 억제제가 제공되며, 여기서 기타의 티로신 키나제는 비가역적 억제제와의 공유 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기(Cys 481번 잔기 포함)를 가져서 Btk와의 동족체를 공유한다(이러한 티로신 키나제는 본원에서 "Btk 티로신 키나제 시스테인 동족체"로서 지칭된다). 또한, 본원에서 비가역적 억제제의 합성 방법, 질환(Btk의 비가역적 억제제가 질환을 갖는 환자에게 치료적 잇점을 제공하는 질환을 포함한)의 치료에서의 비가역적 억제제의 사용 방법이 제공된다. 추가로, Btk의 비가역적 억제제를 포함하는 약학 제제가 제공된다.

[0390] 또한, 티로신 키나제(본원에서 "접근 가능한 시스테인 키나제" 또는 ACK로서 지칭함)의 활성 부위 부근에서 접근 가능한 시스테인 잔기를 갖는 티로신 키나제의 비가역적 억제제가 제공된다. 또한, 비가역적 억제제가 마이클 수용체 부분을 포함하는 전술한 티로신 키나제중 임의의 것의 비가역적 억제제가 제공된다. 추가로, 마이클 수용체 부분이 접근 가능한 SH 부분을 포함하는 기타의 생물학적 분자와의 공유 결합을 형성하는 것에 대하여 소정의 티로신 키나제상에서 적절한 시스테인 잔기와 공유 결합을 선택적으로 형성하는 비가역적 억제제가 제공된다. 또한, 비가역적 억제제의 합성 방법, 질환(Btk의 비가역적 억제제가 질환을 앓는 환자에게 치료적 잇점을 제공하는 질환 포함)의 치료에서의 상기 비가역적 억제제의 사용 방법이 제공된다. 추가로, Btk의 비가역적 억제제를 포함하는 약학 제제가 제공된다.

[0391] 일 구체예에서, Y와 Z가 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 를 형성하고, 가 시스 또는



트랜스 이중 결합인 화학식 I의 화합물이 제공된다. 일 실시양태에서, 화학식 을 갖는 화학식 I의 화합물이 제공된다. 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 브루톤 티로신 키나제의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성한다.

[0392] 다른 실시양태에서, Btk 또는 기타의 티로신 키나제의 활성을 비가역적으로 억제하는 조절 방법이 제공되며, 여기서 기타의 티로신 키나제는 포유동물에게 임의의 화학식 I를 갖는 하나 이상의 화합물의 유효량을 1회 이상 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 본원에 기재된 하나 이상의 비가역적 억제제와의 공유 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기(Cys 481번 잔기 포함)를 지녀서 Btk와 동족성을 공유한다. 다른 실시양태에서, 포유동물에게 화학식 I의 임의의 화합물을 갖는 하나 이상의 화합물의 유효량을 1회 이상을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물에서의 Btk의 활성을 비가역적으로 억제하는 것을 비롯한 조절 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 포유동물에게 임의의 화학식 I를 갖는 하나 이상의 화합물의 유효량을 1회 이상 투여하는

것을 포함하는, Btk-의존성 또는 Btk 매개된 병증 또는 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0393] 추가의 또는 대안의 실시양태에서, 마이클 수용체를 갖는 화학식 I의 화합물은 브루톤 티로신 키나제(Btk)의 비가역적 억제제인 한편, 여전히 추가의 또는 대안의 실시양태에서, 상기 비가역적 억제제는 Btk에 대하여 선택성을 갖는다. 더더욱 추가의 또는 대안의 실시양태에서, 상기 억제제는 효소 분석에서 IC_{50} 이 10 μM 미만이다. 일 실시양태에서, Btk 비가역적 억제제는 IC_{50} 이 1 μM 미만이고, 다른 실시양태에서 0.25 μM 미만이다.

[0394] 추가의 또는 대안의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 Itk에 비하여 Btk에 대한 선택적 비가역적 억제제이다. 추가의 또는 대안의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 Lck에 비하여 Btk에 대하여 선택적 비가역적 억제제이다. 추가의 또는 대안의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 ABL에 비하여 Btk에 대하여 선택적 비가역적 억제제이다. 추가의 또는 대안의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 CMET에 비하여 Btk에 대하여 선택적 비가역적 억제제이다. 추가의 또는 대안의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 EGFR에 비하여 Btk에 대하여 선택적 비가역적 억제제이다. 추가의 또는 대안의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 Lyn에 비하여 Btk에 대하여 선택적 비가역적 억제제이다.

[0395] 일 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제 화합물은 이의 표적 티로신 키나제의 활성화된 형태(예를 들면 티로신 키나제의 인산화된 형태)를 선택적으로 그리고 비가역적으로 억제한다. 예를 들면 활성화된 Btk는 티로신 551에서 트랜스인산화된다. 그래서, 이러한 실시양태에서, 비가역적 Btk 억제제는 일단 표적 키나제가 신호전달 사건에 의해 활성화되면 세포에서 표적 키나제를 억제한다.

[0396] 일반적으로, 본원에 개시된 방법에 사용되는 비가역적 억제제 화합물은 시험관내 분석법, 예를 들면 비세포 생화학적 분석법 또는 세포 기능적 분석법으로 확인되거나 특징화된다. 이러한 분석법은 비가역적 억제제 화합물에 대한 시험관내 IC_{50} 을 측정하는데 유용하다.

[0397] 예를 들면 일부 실시양태에서, 비세포 키나제 분석법은 후보 억제제 화합물의 농도 범위의 부재 또는 존재하에 키나제를 배양한후 키나제 활성을 측정하는데 사용될 수 있다. 후보 화합물이 실제로 억제제이면, 키나제 활성은 무-억제제 배지로 반복 세척하더라도 회복되지 않는다. 예를 들면 문헌[J. B. Smaill, et al., (1999), J. Med. Chem, 42(10): 1803-1815]을 참조한다. 또한, 키나제 및 후보 억제제 사이의 공유 복합체 형성은 키나제의 억제에 대한 유용한 지표가 되며, 이것은 다수의 방법(예, 질량분석법)에 의해 쉽게 측정될 수 있다. 예를 들면 일부 실시양태에서, 일부 억제제 화합물은 (예, 마이클 반응을 통해) 언급된 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있다.

[0398] 많은 비세포 생화학적 분석법(예, 키나제 분석법) 및 세포 기능적 분석법(예, 칼슘 유동)에 대한 높은 처리량 분석법은 문서에 의해 입증된 방법이다. 또한, 높은 처리량 스크리닝 시스템은 시판되고 있다(예를 들면 미국 매사추세츠주 흡킨턴 소재 자이마크 코포레이션(Zymark Corp.); 미국 오하이오주 멘토 소재 에어 테크니컬 인더스트리즈(Air Technical Industries); 미국 캘리포니아주 풀러턴 소재 벡크만 인스트루먼트즈, 인코포레이티드(Beckman Instruments, Inc.); 미국 매사추세츠주 나틱 소재 프리시즌 시스템즈, 인코포레이티드(Precision Systems, Inc.) 등 참조]. 이들 시스템은 통상적으로 모든 시료 및 시약 피펫팅, 액체 분배, 일정시각 배양 및 분석에 적절한 검출기(들) 중 마이크로플레이트의 최종 판독을 비롯한 모든 절차를 자동화한다. 이로써, 자동화 시스템은 다수의 화합물의 확인 및 특징화를 가능하게 한다.

[0399] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 억제제는 전술한 병증 중 임의의 것(예, 자가면역 질환, 염증성 질환, 알레르기 장애, B 세포 증식성 질환 또는 혈전 색전증 장애)의 치료용 의약을 제조하는데 사용된다.

[0400] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용되는 억제제 화합물은 키나제 활성을 약 10 μM 미만(예, 약 1 μM 미만, 약 0.5 μM 미만, 약 0.4 μM 미만, 약 0.3 μM 미만, 약 0.1 μM 미만, 약 0.08 μM 미만, 약 0.06 μM 미만, 약 0.05 μM 미만, 약 0.04 μM 미만, 약 0.03 μM 미만, 약 0.02 μM 미만, 약 0.01 μM 미만, 약 0.008 μM 미만, 약 0.006 μM 미만, 약 0.005 μM 미만, 약 0.004 μM 미만, 약 0.003 μM 미만, 약 0.002 μM 미만, 약 0.001 μM 미만, 약 0.00099 μM 미만, 약 0.00098 μM 미만, 약 0.00097 μM 미만, 약 0.00096 μM 미만, 약 0.00095 μM 미만, 약 0.00094 μM 미만, 약 0.00093 μM 미만, 약 0.00092 μM 미만 또는 약 0.00090 μM 미만의 시험관내 IC_{50} 으로 억제시킨다.

[0401] 일 실시양태에서, 억제제 화합물은 표적 티로신 키나제의 활성화된 형태(예, 티로신 키나제의 인산화된 형태)를 선택적으로 억제시킨다. 예를 들면 활성화된 Btk는 티로신 551에서 트랜스인산화된다. 그래서, 이들 실시양태에서, Btk 억제제는 일단 표적 키나제가 신호전달 사건에 의해 활성화되면 세포에서 표적 키나제를 억

제한다.

[0402] 추가의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 Btk를 비가역적으로 억제하며, 암, 자가면역 및 기타 염증성 질환을 비롯한(이에 한정되지 않음) 브루튼 티로신 키나제 의존성 또는 브루튼 티로신 키나제 매개된 병증 또는 질환을 앓고 있는 환자를 치료하는데 사용된다.

[0403] 화합물의 제조

[0404] 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 임의의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물은 표준 합성 기술을 사용하거나 또는 이러한 공지된 방법을 본원에 개시된 방법과 함께 사용하여 임의로 합성된다. 또한, 용매, 온도 및 기타 반응 조건은 단지 예시를 위하여 제시한 것일 뿐, 본원에 개시된 방법 및 조성물의 범위를 제한하는 것은 아니다. 추가의 안내로서 하기의 합성 방법도 또한 사용될 수 있다.

[0405] 반응을 임의로 선형적 순서로 사용하여 본원에 개시된 화합물을 제공하거나 또는 본원에 개시되고 및/또는 그 밖에 문서화된 방법에 의해 순차적으로 연결된 단편을 합성하는데 사용된다.

[0406] 친전자체와 친핵체의 반응에 의한 공유 결합의 형성

[0407] 본원에 개시된 화합물은 다양한 친전자체 또는 친핵체를 사용하여 신규한 작용기 또는 치환기를 형성하도록 조절될 수 있다. "공유 결합 및 이의 전구체에 대한 예"로 표제된 하기 표 1에는 이용가능한 친전자체 및 친핵체의 다양한 조합을 생성하거나 또는 가이드로서 사용될 수 있는 전구체 작용기 및 공유 결합의 선택된 예가 제시되어 있다. 전구체 작용기는 친전자성 기 및 친핵성 기로서 제시된다.

표 1

공유 결합 및 이의 전구체에 대한 예

공유 결합 생성물	전전자체	전핵체
카르복사미드	활성화된 에스테르	아민/아닐린
카르복사미드	아실아지드	아민/아닐린
카르복사미드	아실할라이드	아민/아닐린
에스테르	아실할라이드	알콜/페놀
에스테르	아실니트릴	알콜/페놀
카르복사미드	아실니트릴	아민/아닐린
이민	알데히드	아민/아닐린
히드라존	알데히드 또는 케톤	히드라진
옥심	알데히드 또는 케톤	히드록실아민
알킬아민	알킬 할라이드	아민/아닐린
에스테르	알킬 할라이드	카르복시산
티오에테르	알킬 할라이드	티올
에테르	알킬 할라이드	알콜/페놀
티오에테르	알킬 설포네이트	티올
에스테르	알킬 설포네이트	카르복시산
에테르	알킬 설포네이트	알콜/페놀
에스테르	무수물	알콜/페놀
카르복사미드	무수물	아민/아닐린
티오페놀	아릴 할라이드	티올
아릴아민	아릴 할라이드	아민
티오에테르	아진딘	티올
보로네이트 에스테르	보로네이트	글리콜
카르복사미드	카르복시산	아민/아닐린
에스테르	카르복시산	알콜
히드라진	히드라지드	카르복시산
N-아실우레아 또는 무수물	카르보디이미드	카르복시산
에스테르	디아조알칸	카르복시산
티오에테르	에폭시드	티올
티오에테르	할로아세트아미드	티올
암모트리아진	할로트리아진	아민/아닐린
트리아지닐 에테르	할로트리아진	알콜/페놀
아미딘	이미도 에스테르	아민/아닐린
우레아	이소시아네이트	아민/아닐린
우레탄	이소시아네이트	알콜/페놀
티오우레아	이소티오시아네이트	아민/아닐린
티오에테르	말레이미드	티올
포스파이트 에스테르	포스포르아미다이트	알콜
실릴에테르	실릴 할라이드	알콜
알킬아민	설포네이트 에스테르	아민/아닐린
티오에테르	설포네이트 에스테르	티올
에스테르	설포네이트 에스테르	카르복시산
에테르	설포네이트 에스테르	알콜
설포아미드	설포닐 할라이드	아민/아닐린
설포네이트 에스테르	설포닐 할라이드	페놀/알콜
알킬티올	α,β -불포화 에스테르	티올
알킬에테르	α,β -불포화 에스테르	알콜
알킬아민	α,β -불포화 에스테르	아민
알킬티올	비닐설폰	티올
알킬에테르	비닐설폰	알콜
알킬아민	비닐설폰	아민
비닐설피드	프로파길 아미드	티올

[0408]

[0409] 보호기의 사용

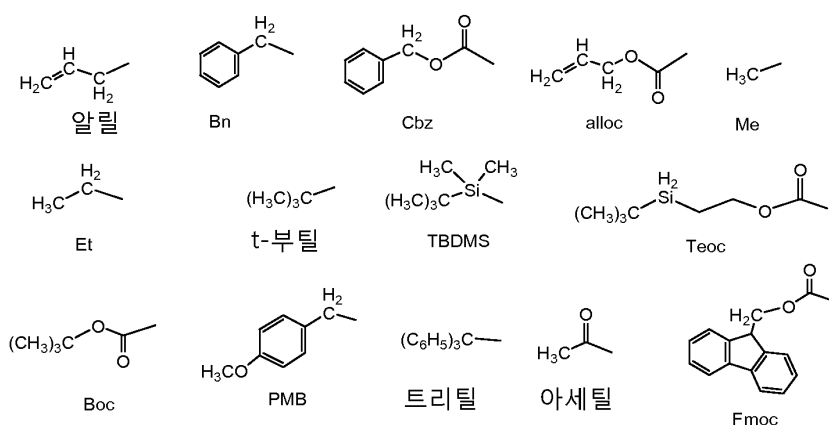
[0410] 개시된 반응에서, 반응성 작용기, 예를 들면 히드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카르복시 기는, 최종 생성물에서 요구되는 경우 반응에서의 원치않는 참여를 피하도록 하기 위해 이들을 보호할 필요가 있을 것이다. 보호기는 반응성 부분의 일부 또는 모두를 차단하여 보호기가 제거될 때까지 이러한 기가 화학 반응에 참여하지 않도록 하기 위해 사용된다. 일 실시양태에서, 각각의 보호기는 상이한 수단에 의해 제거 가능하다. 완전히 다른 반응 조건 하에서 분해되는 보호기는 상이한 제거 요건을 충족시킨다. 보호기는 산, 염기 및 수소화 분해에 의해 제거될 수 있다. 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세탈 및 t-부틸디메틸실릴과 같은 기는 산에 불안정하며, 수소화분해에 의해 제거가능한 Cbz기 및, 염기에 불안정한 Fmoc기로 보호된 아미노기의 존재하에서 카르복시 및 히드록시 반응성 부분을 보호하는데 사용될 수 있다. 카르복시산 및 히드록시 반응성 부분은 산에 불안정한 기, 예를 들면 t-부틸 카르바메이트 또는 산 및 염기에 안정하나 가수분해적으로 제거가능한 카르바

메이트로 차단된 아민의 존재하에 예를 들면 메틸, 에틸 및 아세틸과 같으나 이에 한정되지 않는 염기에 불안정한 기로 차단될 수 있다.

[0411] 카르복시산 및 히드록시 반응성 부분은 또한 가수분해로 제거가능한 보호기, 예를 들면 벤질기로 차단될 수 있는 반면, 산과의 수소 결합이 가능한 아민기는 염기에 불안정한 기, 예를 들면 Fmoc로 차단될 수 있다. 카르복시산 반응성 부분은 본원에 예시된 바와 같이 간단히 에스테르 유도체로 전환시킴으로써 보호될 수 있거나 또는 이들은 산화로 제거가능한 보호기, 예를 들면 2,4-디메톡시벤질로 차단될 수 있고, 공존하는 아미노기는 플루오라이드에 불안정한 실릴카르바메이트로 차단될 수 있다.

[0412] 알릴 차단기는 산 보호기 및 염기 보호기의 존재하에 유용한데, 이는 알릴 차단기가 안정하고 금속 또는 파이산 촉매에 의해 차후 제거 가능하기 때문이다. 예를 들면 알릴 차단된 카르복시산은 산에 불안정한 t-부틸 카르바메이트 또는 염기에 불안정한 아세테이트 아민 보호기의 존재하에 Pd⁰ 촉매 반응으로 탈보호시킬 수 있다. 기타 형태의 보호기는 화합물 또는 중간체가 결합될 수 있는 수지이다. 잔기가 수지에 결합되어 있는 한, 그 작용기는 차단되어 반응할 수 없다. 일단 수지로부터 방출되면, 작용기는 반응에 이용가능하다.

[0413] 통상의 차단/보호 기는 하기로부터 선택될 수 있다:



[0414]

[0415] 기타 보호기 및 보호기의 생성 및 이들의 제거에 적용가능한 기술의 상세한 설명이 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999] 및 [Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994]에 개시되어 있으며, 이들 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0416] 화합물의 합성

[0417] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 티로신 키나제 억제제 화합물의 제조 방법 및 사용 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 하기의 합성 반응식을 사용하여 합성될 수 있다. 화합물은 적절한 대안의 출발 물질을 사용하고, 하기 개시된 것과 유사한 방법을 사용하여 합성될 수 있다.

[0418] Btk와 같은 티로신 키나제(들)의 활성을 억제하는 화합물 및 이의 제조 방법이 본원에 개시된다. 이러한 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 약학적으로 허용되는 용매화물, 약학적으로 활성 대사산물 및 약학적으로 허용되는 전구약물이 또한 본원에 개시된다. 하나 이상의 이러한 화합물 또는 이러한 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 약학적으로 허용되는 용매화물, 약학적으로 활성 대사산물 및 약학적으로 허용 가능한 전구약물을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0419] 본원에 개시된 화합물의 합성에 사용되는 출발 물질은 합성할 수 있거나 알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Co.)(미국 위스콘신주 밀워키 소재), 바켄(Bachem)(미국 캘리포니아주 토렌스 소재) 또는 시그마 케미칼 캄파니(Sigma Chemical Co.)(미국 미주리주 세인트루이스 소재)와 같은(이에 한정되지 않음) 상업적인 공급처로부터 얻을 수 있다. 본원에 개시된 화합물 및 상이한 치환기를 가진 기타 관련 화합물은 예를 들면 문헌[March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992)]; [Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)]; [Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999)]; [Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991)]; [Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5] 및 추가 [Elsevier Science Publishers, 1989]; [Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)]; 및 [Larock's

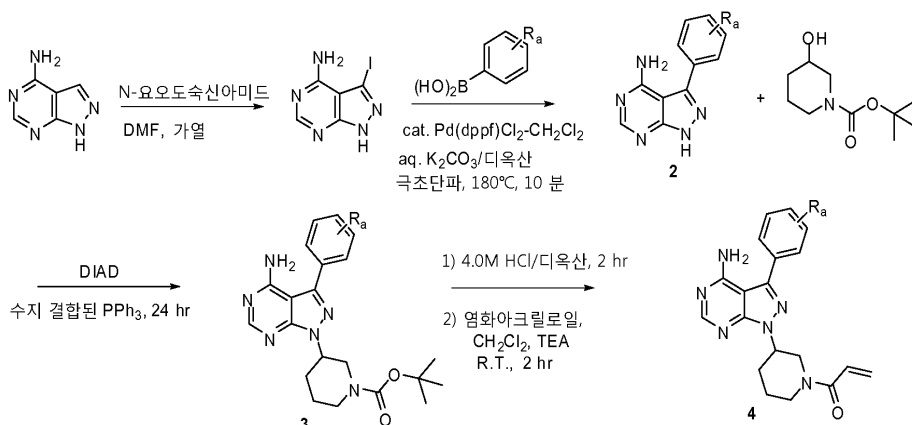
Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)]에 개시된 바와 같은 기술 및 물질을 사용하여 임의로 합성된다. 본원에 개시된 화합물의 합성을 위한 기타의 방법은 국제 특허 출원 공개 WO 01/01982901, 문헌[Arnold et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10 (2000) 2167-2170]; [Burchat et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12 (2002) 1687-1690]에서 찾아볼 수 있다. 안 내로서, 하기 합성 방법을 사용할 수 있다.

[0420] 반응의 생성물은 경우에 따라 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 비롯한(이에 한정되지 않음) 통상의 기술을 사용하여 임의로 분리 및 정제할 수 있다. 이러한 물질은 물리적 상수 및 스펙트럼 데이터를 비롯한(이에 한정되지 않음) 통상의 수단을 사용하여 임의로 특징화될 수 있다.

[0421] 본원에 개시된 화합물은 본원에 개시된 합성 방법을 사용하여 단일 이성체 또는 이성체의 혼합물로서 임의로 제조될 수 있다.

[0422] 본원에 기재된 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 제조에 대한 합성 접근법의 비제한적인 예를 하기 반응식 I에 제시한다.

[0423] 반응식 I



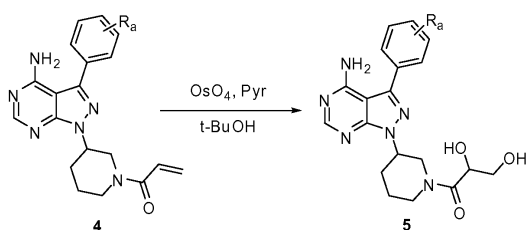
[0424]

[0425] 시판중인 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민의 할로젠화는 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타 피라졸로피리미딘 화합물의 합성으로 투입을 제공한다. 일 실시양태에서, 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 N-요오도숙신아미드로 처리하여 3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 얻었다. 그후, 금속 촉매화된 교차 커플링 반응은 3-요오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민상에서 실시하였다. 일 실시양태에서, 염기성 조건 하에서 적절하게 치환된 페닐 보론산의 팔라듐 매개된 교차 커플링은 중간체 2를 생성한다. 중간체 2는 N-Boc-3-히드록시피페리딘(비제한적인 예임)으로 미즈노부(Mitsunobu) 반응을 통하여 커플링되어 Boc(tert-부틸옥시 카르보닐) 보호된 중간체 3을 생성하였다. 산을 사용한 탈보호후, 염화아크릴로일과 같은(이에 한정되지 않음) 산 염화물(이에 한정되지 않음)을 사용한 커플링으로 합성을 완료하여 화합물 4를 생성하였다.

[0426] 화학식 II의 화합물의 제조에 대한 합성 접근법의 비제한적인 예를 하기 반응식 II에 제시한다.

[0427] 반응식 II

[0428] 3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-2,3-디히드록시프로판-1-온의 합성



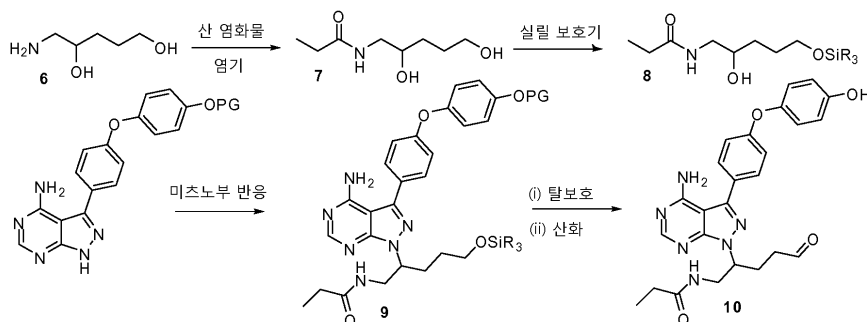
[0429]

[0430] 알켄을 갖는 화합물 4의 구조를 갖는 화합물은 OsO₄의 존재하에서 디히드록실화로 처리하였다. 후처리후, 화

합물 5를 얻었다.

[0431] 화학식 II의 화합물의 제조에 대한 합성 접근법의 비제한적인 예를 하기 반응식 III에 제시하였다.

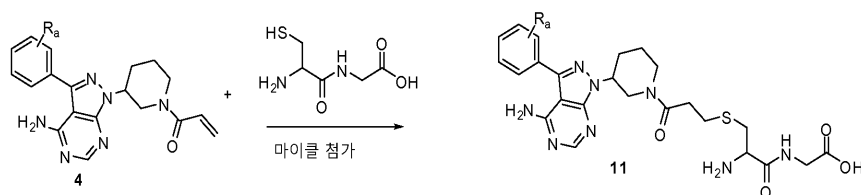
[0432] 반응식 III



[0433]

[0434] 화학식 II의 화합물의 제조에 대한 합성 접근법의 비제한적인 예를 하기 반응식 IV에 제시하였다.

[0435] 반응식 IV



[0436]

[0437] 본원에 개시된 방법에 의하여 생성된 화합물은 예를 들면 여과, 재결정, 크로마토그래피, 증류 및 이의 조합과 같은 통상의 방법에 의하여 정제하였다.

[0438] 다양한 변수에 대하여 상기 기재된 기의 임의의 조합도 고려한다. 본원에 제공된 화합물에서의 치환기 및 치환 유형뿐 아니라, 본원에 명시된 것은 화학적으로 안정하며 그리고 당업자에게 공지된 기법에 의하여 합성될 수 있는 화합물을 제공하기 위하여 당업자중 하나에 의하여 선택될 수 있는 것으로 이해한다.

[0439] 화합물의 추가의 형태

[0440] 본원에 개시된 화합물은 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물 중 임의의 구조를 갖는다. 본원에 개시된 화합물에 대하여 언급하는 경우, 다른 의미로 언급하지 않는 한 이러한 포괄적인 범위내에 있는 특성의 모든 화합물 뿐만 아니라 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물 중 임의의 화합물을 포함하는 것으로 이해하여야 한다.

[0441] 본원에 개시된 화합물은 하나 이상의 입체중심을 포함할 수 있고, 각 중심은 R 또는 S 배위로 존재할 수 있다. 본원에 제시된 화합물은 모든 부분입체이성체, 거울상이성체 및 에피머 형태 뿐만 아니라 이의 적절한 혼합물을 포함한다. 입체이성체는 경우에 따라 예를 들면 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 입체이성체의 분리과 같은 방법에 의하여 얻을 수 있다.

[0442] 부분입체이성체 혼합물은 공지된 방법, 예를 들면 크로마토그래피 및/또는 분별결정화에 의해 물리적 화학적 차이에 기초하여 분리될 수 있다. 일 실시양태에서, 거울상이성체는 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의해 분리될 수 있다. 기타의 실시양태에서, 거울상이성체는 거울상이성체 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물(예, 알콜)과의 반응에 의해 부분입체이성체 혼합물로 전환시키고, 이 부분입체이성체를 분리한 후, 각각의 부분입체이성체를 해당 순수한 거울상이성체로 전환시켜(예, 가수분해) 분리될 수 있다. 부분입체이성체, 거울상이성체 및 이들의 혼합물을 비롯한 이러한 모든 이성체들은 본원에 개시된 조성물의 일부로 간주한다.

[0443] 본원에 개시된 방법 및 제형화는 본원에 개시된 화합물의 N 옥시드, 결정성 형태(다형태로도 공지됨) 또는 약학적으로 허용되는 염 뿐만 아니라 동일한 활성 유형을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물의 사용을

포함한다. 일부 경우에서, 화합물은 호변이성체로서 존재할 수 있다. 모든 호변이성체는 본원에 제공된 화합물 범위내에 포함된다. 또한, 본원에 개시된 화합물은 약학적으로 허용되는 용매, 예를 들면 물, 에탄올 등과 의 용매화 형태 뿐만 아니라 비용매화 형태로 존재할 수 있다. 본원에 제시된 화합물의 용매화 형태도 또한 본원에 개시된 것으로 간주한다.

[0444] 비산화된 형태의 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물은 0℃ 내지 80℃에서 아세토니트릴, 에탄올, 수성 디옥산 등과 같은(이에 한정되지 않음) 적절한 불활성 유기 용매 중에서 황, 이산화황, 트리페닐포스핀, 붕수소화리튬, 붕수소화나트륨, 인 삼염화물, 삼브롬화물 등과 같은(이에 한정되지 않음) 환원제로 처리하여 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 N 옥시드로부터 제조될 수 있다.

[0445] 본원에 개시된 화합물은 동위원소 표지된 화합물을 포함하며, 이들은 본원에 제시된 다양한 화학식 및 구조에 언급된 것들과 동일하나, 주로 자연에서 발견되는 원자량 또는 질량수와는 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 하나 이상의 원자들로 대체된 것이다. 본 발명의 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들면 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 을 들 수 있다. 본원에 개시된 특정의 동위원소 표지된 화합물, 예를 들면 ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 투입되어 있는 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석법에 유용하다. 또한, 중수소, 즉 ^2H 와 같은 동위원소로 대체되면 예를 들면 생체내 반감기 증가 또는 투여 요구량 감소와 같은 대사 안정성 증가로부터 특정의 치료적 잇점을 제공할 수 있다.

[0446] 본원에 개시된 화합물(예를 들면 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물)은 임의로 약학적으로 허용되는 염의 형태로 및/또는 약학적으로 허용되는 염으로서 사용된다. 약학적으로 허용되는 염의 형태로는 (1) 화합물의 유리 염기 형태를 약학적으로 허용되는 무기산, 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메타인산 등; 또는 유기산, 예를 들면 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 트리플루오로아세트산, 주석산, 구연산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-히드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, t-부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 류콘산 등과 반응시켜 형성될 수 있는 산 부가염; (2) 모 화합물에 산성 프로톤이 존재하는 경우 금속 이온, 예를 들면 알칼리 금속 이온(예, 리튬, 나트륨, 칼륨), 알칼리 토금속 이온(예, 마그네슘 또는 칼슘) 또는 암모늄 이온으로 대체되거나; 유기 염기와 배위될 때 형성되는 염이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 허용되는 유기 염기로는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메탄아민, N-메틸글루카민 등이 포함된다. 허용되는 무기 염기로는 수산화암모늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등이 포함된다.

[0447] 약학적으로 허용되는 염의 상응하는 반대이온은 임의로 이온 교환 크로마토그래피, 이온 크로마토그래피, 모세관 전기영동, 유도 결합 플라즈마, 원자 흡광 분광법, 질량 분광법 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 방법을 사용하여 분석 및 확인될 수 있다.

[0448] 염은 여과, 비용매를 사용한 침전후 여과, 용매의 증발 또는 수용액인 경우 동결건조 중 하나 이상을 사용하여 회수된다.

[0449] 약학적으로 허용되는 염으로는 용매 부가형 또는 이의 결정형, 특히 용매화물 또는 다형태가 포함되는 것으로 이해하여야 한다. 용매화물은 화학양론적 또는 비화학양론적 용매량을 함유할 수 있고, 임의로 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용되는 용매를 사용한 결정화 과정 중에 형성될 수 있다. 용매가 물인 경우, 수화물이 형성되고, 용매가 알콜이면 알콜화물이 형성된다. 본원에 개시된 화합물의 용매화물은 본원에 개시된 공정 중에 간편하게 제조되거나 또는 형성될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 용매화 형태 뿐만 아니라 비용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법을 위해 비용매화 형태와 동등하게 간주한다.

[0450] 염의 예로서 용매 부가형 또는 이의 결정형, 특히 용매화물 또는 다형태가 포함된다는 것을 이해하여야 한다.

용매화물은 화학양론적 또는 비화학양론적 용매량을 함유할 수 있고, 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용되는 용매로 결정화하는 동안 형성될 수 있다. 용매가 물이면 수화물이 형성되고, 용매가 알콜이면 알콜화물이 형성된다. 다형체는 동일한 원소 조성의 화합물의 상이한 결정 패킹 배열을 포함한다. 다형체는 통상 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도 및 보관 온도 등과 같은 다양한 요인은 단일의 결정 형태가 우세하게 될 수 있다.

[0451] 본원에 개시된 화합물은 임의로 무정형, 분쇄형 및 나노입자형을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 형태일 수 있다. 또한, 본원에 개시된 화합물로는 다형체로도 알려진 결정형이 포함된다. 다형체는 동일한 원소 조성의 화합물의 상이한 결정 패킹 배열을 포함한다. 다형체는 통상 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도 및 보관 온도 등과 같은 다양한 요인은 단일의 결정 형태가 우세하게 될 수 있다.

[0452] 약학적으로 허용되는 염, 다형체 및/또는 용매화물의 선별 및 특징화는 열 분석, x-선 회절, 분광, 증기수착 및 현미경을 비롯한(이에 한정되지 않은) 다양한 기술을 이용하여 달성될 수 있다. 열 분석법은 다형체 전이를 비롯한(이에 한정되지 않은) 열적 화학적 분해 또는 열적 물리적 과정을 설명하는 것이고, 이러한 방법은 다형체들 사이의 관계를 분석하거나, 중량 손실을 측정하거나, 유리 전이 온도를 측정하거나 또는 부형제의 적합성 연구에 사용된다. 이러한 방법으로는 시차 주사 열량계(DSC), 변조 시차 주사 열량계(MDSC), 열중량 분석기(TGA) 및 열중량 및 적외선 분석기(TG/IR)를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. X-선 회절 방법은 단결정 및 분말 회절계 및 싱크로트론 공급원을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 사용되는 다양한 분광학적 기술로는 라만, FTIR, UVIS 및 NMR(액체 및 고체 상태)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 다양한 현미경 기술로는 편광 현미경, 에너지 분산형 X-선 분석기(EDX)가 구비된 주사 전자 현미경(SEM), EDX가 구비된 환경 주사 현미경(기체 또는 수증기 대기하에), IR 현미경 및 라만 현미경이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

[0453] 억제제 화합물의 치료적 용도

[0454] ACK의 억제제를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 장애를 치료하기 위한 방법, 조성물, 용도 및 의약이 본원에 개시된다. 일부 구체예에서, ACK는 Btk 또는 Btk 동족체이다. 추가의 구체예에서, ACK는 Btk 또는 Btk 동족체이다. 다른 추가의 구체예에서, ACK는 억제제와 공유 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기(Cys 481 포함)를 가짐으로써 Btk와 동족성을 공유하는 티로신 키나제이다.

[0455] 본원에 개시된 방법(질환 또는 장애를 치료하기 위한 약학 조성물의 용도 또는 질환 또는 장애 치료용 의약을 형성하기 위한 화합물의 용도를 포함하는)은 치료학적 유효량의 본원에 개시된 하나 이상의 Btk 억제제 화합물을 함유하는 조성물을 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 이론으로 한정되지 않지만, 다양한 조혈 세포 기능, 예를 들면 B 세포 수용체 활성화에서 Btk 신호전달의 다양한 역할은 소분자 Btk 억제제가 예를 들면 자가면역 질환, 이종면역 병증 또는 질환, 염증성 질환, 암(예, B 세포 증식성 질환) 및 혈전 색전성 질환을 비롯한, 많은 조혈계 세포 형태에 의해 영향을 받거나 또는 이에 영향을 주는 다양한 질환의 위험성을 감소시키거나 이를 치료하는데 유용하다는 것을 보여준다.

[0456] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 Btk(또는 Btk 동족체)의 임의의 억제제의 약학 제제를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 자가면역 질환 또는 병증의 치료 방법이 제공된다. 이러한 자가면역 질환 또는 병증로는 류마티스성 관절염, 건선 관절염, 골관절염, 스틸 질환, 연소성 관절염, 루푸스, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 오르드 갑상선염, 그레이브 질환 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 급성 파종 뇌척수염, 에디슨 질환, 안구진탕-근간대성 증후군, 강직성 척수염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자가면역성 간염, 복강 질환, 구드패스츄어 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반병, 시신경염, 공피증, 원발성 담즙성 간경변증, 라이터 증후군, 타카야스 동맥염, 측두 동맥염, 상온 자가면역성 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 범발성 탈모증, 베체트 질환, 만성 피로, 자율신경기능이상, 자궁내막증, 간질성 방광염, 신경근육긴장증, 공피증 및 외음통을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환은 류마티스성 관절염 또는 루프스로부터 선택된다.

[0457] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 Btk의 임의의 억제제의 약학 제제를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 이종면역 질환 또는 병증의 치료 방법이

제공된다. 이러한 이중면역성 병증 또는 질환으로는 이식편대숙주 질환, 이식, 수혈, 과민증, 알레르기(예, 식물 화분, 라텍스, 약물, 음식, 곤충독, 동물 털, 동물 비듬, 먼지 진드기, 코크로치 칼릭스(cockroach calyx)에 대한 알레르기), I형 과민증, 알레르기성 결막염, 알레르기성 비염 및 아토피성 피부염을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0458] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 Btk(또는 Btk 동족체)의 임의의 억제제의 약학 제제를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법이 제공된다. 이러한 암, 예를 들면 B 세포 증식성 질환의 예로는 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B 세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포 림프종/왈덴스트롬 거대글로불린혈증, 비성의 주변영역 림프종, 혈장 세포 골수종, 형질세포종, 림프절외의 주변영역 B 세포 림프종, 림프절 주변영역 B 세포 림프종, 외투층 세포 림프종, 종격(가슴샘) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 버킷 림프종/백혈병 또는 육아종성 림프종증을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0459] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 Btk(또는 Btk 동족체)의 임의의 억제제의 약학 제제를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 비만세포증을 치료하는 방법이 제공된다. 비만세포증의 예로는 과활동성 비만 세포를 특징으로 하는 질환을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0460] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 Btk(또는 Btk 동족체)의 임의의 억제제의 약학 제제를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 골다공증 또는 골 흡수 질환의 치료 방법이 제공된다. 골 흡수 질환의 예로는 뼈의 파제트병, 골다공증 및, 암에 대하여 속발성인 골 변화, 예컨대 유방암으로부터의 전이 및 골수종을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0461] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물의 Btk(또는 Btk 동족체)의 임의의 억제제의 약학 제제를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 염증성 질환의 치료 방법이 제공된다. 염증성 질환의 예로는 천식, 염증성 장 질환, 충수염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 점액낭염, 자궁경부염, 쓸개관염, 쓸개염, 대장염, 결막염, 방광염, 눈물샘염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심장내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 위관절염, 부고환염, 근막염, 섬유염, 위염, 위장염, 간염, 화농성염, 후두염, 유선염, 수막염, 척수염, 심근염, 근육염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 채장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인두염, 흉막주위염, 정맥염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 자궁관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 건염, 편도선염, 포도막염, 질염, 맥관염 또는 외음염을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0462] 추가로, 본원에 개시된 Btk 억제제 화합물은 억제제와 공유 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기(Cys 481번 잔기 포함)를 가져 Btk와 동족성을 공유하는 기타의 티로신 키나제의 작은 서브세트를 억제하는데 사용될 수 있다. 그래서, Btk가 아닌 티로신 키나제의 서브세트는 또한 하기를 비롯한 다수의 건강 병증에서 치료적 표적으로서 유용할 것을 예상된다:

[0463] · 류마티스성 관절염, 건선 관절염, 골관절염, 스틸 질환, 연소성 관절염, 루푸스, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 오르드 갑상선염, 그레이브 질환, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 급성 파종 뇌척수염, 애디슨 질환, 안구진탕-근간대성 증후군, 강직성 척수염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자가면역성 간염, 복강 질환, 구드패스츄어 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반병, 시신경염, 공피증, 원발성 담즙성 간경변증, 라이터 증후군, 타카야스 동맥염, 측두 동맥염, 상온 자가면역성 용혈성 빈혈, 베케너 육아종증, 건선, 범발성 탈모증, 베체트 질환, 만성 피로, 자율신경기능이상, 자궁내막증, 간질성 방광염, 신경근육긴장증, 공피증 및 외음통을 비롯한(이에 한정되지 않음) 자가면역 질환.

[0464] · 이식편대숙주 질환, 이식, 수혈, 과민증, 알레르기(예, 식물 화분, 라텍스, 약물, 음식, 곤충독, 동물 털, 동물 비듬, 먼지 진드기, 코크로치 칼릭스에 대한 알레르기), I형 과민증, 알레르기성 결막염, 알레르기성 비염 및 아토피성 피부염을 비롯한(이에 한정되지 않음) 이중면역 병증 또는 질환.

[0465] · 천식, 염증성 장 질환, 충수염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 점액낭염, 자궁경부염, 쓸개관염, 쓸개염, 대장염, 결막염, 방광염, 눈물샘염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심장내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 위

관절 용기염, 부고환염, 근막염, 섬유염, 위염, 위장염, 간염, 화농땀샘염, 후두염, 유선염, 수막염, 척수염, 심근염, 근육염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인두염, 흉막주위염, 정맥염, 폐렴, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 자궁관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 진염, 편도선염, 포도막염, 질염, 맥관염 또는 외음염을 비롯한(이에 한정되지 않음) 염증성 질환.

[0466] · 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B 세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포 림프종/왈덴스트롬 거대글로불린혈증, 비성의 주변영역 림프종, 혈장 세포 골수종, 형질세포종, 림프절이외 주변영역 B 세포 림프종, 림프절 주변영역 B 세포 림프종, 외투층 세포 림프종, 종격(가슴샘) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 버킷 림프종/백혈병 또는 육아종성 림프종증을 비롯한(이에 한정되지 않음) 암, 예를 들면 B 세포 증식성 질환.

[0467] · 심근경색, 협심증(불안정 협심증 포함), 혈관성형술후 재폐색, 혈관성형술후 재협착증, 심장동맥 바이패스 후 재폐색, 심장동맥 바이패스후 재협착증, 뇌졸중, 일과성 허혈, 말초동맥 폐색 장애, 폐색전 또는 심정맥 혈전증을 비롯한(이에 한정되지 않음) 혈전 색전성 질환.

[0468] · 과활동성 비만 세포를 특징으로 하는 질환을 비롯한(이에 한정되지 않음) 비만세포증.

[0469] · 뼈의 파제트병, 골다공증 및 유방암으로부터의 전이 및 골수종에서 일어나는 것과 같은 암에 의한 이차성 골 변화를 비롯한(이에 한정되지 않음) 골 흡수 질환.

[0470] 상기 언급한 병증 각각에 대한 증상, 진단 시험 및 예후 시험은 예를 들면 문헌[Harrison's Principles of Internal Medicine[®], 16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al., (2006), Cytojournal 3(24)] 및 ["Revised European American Lymphoma" (REAL) classification system]을 들 수 있다(예를 들면 미국의 국립 암 연구소가 관리하는 웹사이트 참조).

[0471] 다수의 동물 모델이 상기한 임의의 질환을 치료하기 위한 Btk 억제제 화합물을 비롯한 억제제의 치료학적 유효량 범위를 설정하는데 유용하다. 예를 들면 자가면역 질환을 치료하기 위한 억제제 화합물의 투여량은 류마티스성 관절염의 마우스 모델에서 평가될 수 있다. 이 모델에서, 관절염은 항콜라겐 항체 및 리포다당류를 투여함으로써 Balb/c 마우스에서 유도된다. 문헌[Nandakumar et al., (2003), Am. J. Pathol 163: 1827-1837]을 참고할 수 있다. 또 하나의 예에서, B 세포 증식성 질환을 치료하기 위한 억제제의 투여량은 예를 들면 사람 B 세포 림프종 세포(예, 라모스 세포)가 예를 들면 문헌[Page et al., (2005), Clin Cancer Res II(13): 4857-4866]에 개시된 바와 같은 면역결핍 마우스(예, "누드" 마우스)에 이식된 사람-대-마우스 이종이식편 모델에서 시험될 수 있다. 혈전색전증 장애 치료용 동물 모델이 또한 공지되어 있다.

[0472] 일 실시양태에서, 상기 질환 중 하나에 대한 화합물의 치료적 효능은 치료 과정 중에 최적화될 수 있다. 예를 들면 치료할 개체를 진단 평가하여 질환 증상 또는 병리학의 경감을 소정 투여량의 Btk 억제제를 투여함으로써 달성된 생체내 Btk 활성의 억제에 연관시킬 수 있다. Btk 억제제의 존재 및 부재하에 Btk의 생체내 활성을 측정하는데 세포 분석법이 사용된다. 예를 들면 활성화된 Btk는 티로신 223(Y223) 및 티로신 551(Y551)에서 인산화되기 때문에, P-Y223 또는 P-Y551-양성 세포의 인-특이적 면역세포화학 염색을 사용하여 세포 집단에서 Btk의 활성화를 검출하거나 정량화할 수 있다(예, 염색 세포 대 비염색 세포의 FACS 분석에 의해). 예를 들면 문헌[Nisitani et al., (1999), Proc. Natl. Acad. Sci, USA 96:2221-2226]을 참고할 수 있다. 따라서, 개체에게 투여되는 Btk 억제제 화합물의 양은 개체의 질환 상태를 치료하기에 최적인 Btk 억제 수준을 유지하도록 필요에 따라 임의로 증가되거나 감소될 수 있다.

[0473] 병용 치료

[0474] 본원에 개시된 Btk 억제제 조성물은 또한 치료할 병증에 대한 이들의 치료적 가치로 선택되는 기타 널리 공지된 치료 시약과 함께 사용될 수 있다. 일반적으로, 본원에 개시된 조성물 및 병용 요법이 사용되는 실시양태에서 기타 제제는 동일한 약학 조성물로 투여될 필요는 없고, 임의로 상이한 물리적 및 화학적 특징 때문에 상이한 경로로 투여되어야 한다. 예를 들면 초기 투여는 확립된 프로토콜에 따라 실시된 후, 관찰된 효과, 투여량, 투여 방식 및 투여 시간에 기초하여 조절한다.

[0475] 특정의 경우에, 본원에 개시된 하나 이상의 Btk 억제제 화합물은 또다른 치료제와 함께 투여하는 것이 적절하다. 단지 예로서 본원에 개시된 Btk 억제제 화합물 중 하나를 투여받은 환자가 경험하는 부작용 중 하나가 오심일 경우, 항오심제를 초기 치료제와 함께 투여하는 것이 적절하다. 또는, 단지 예로서 본원에 개시된 화합물 중 하나의 치료적 효능은 보조제를 투여함으로써 향상될 수 있다(즉, 보조제는 자체로 최소의 치료적 잇점을 가질 수 있지만, 다른 치료제와 병용시 환자에 대한 전반적인 치료적 잇점이 향상된다). 또는, 단지 예로

서 환자가 경험하는 잇점은 본원에 개시된 화합물 중 하나를 또한 치료적 잇점을 갖는 기타 치료제(이는 또한 치료 계획을 포함함)와 함께 투여함으로써 증가될 수 있다. 임의의 경우에, 치료될 질환, 장애 또는 병증과 무관하게, 환자가 경험하는 전반적인 잇점은 일부 실시양태에서 두 치료제가 단순히 부가적이거나, 기타의 실시양태에서 환자는 상승적 잇점을 경험한다.

[0476] 사용되는 화합물의 특성의 선택은 주치의의 진단 및 환자 상태에 대한 이들의 판단 및 적절한 치료 프로토콜에 따라 달라질 것이다. 화합물은 질환, 장애 또는 병증의 성질, 환자의 상태 및 사용되는 화합물의 실제의 선택에 따라 동시에(예, 동시에, 필수적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜내에서) 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 투여 순서 및 치료 프로토콜 동안 각 치료제의 반복 투여 횟수의 결정은 치료될 질환 및 환자 상태의 평가를 기준으로 한다.

[0477] 약물이 치료 병용으로 사용될 경우, 치료적으로 유효한 투여량은 변경될 수 있다. 병용 치료 요법으로 사용하기 위한 약물 및 기타 제제의 치료적으로 유효한 투여량을 실험으로 결정하는 방법은 문헌에 개시되어 있다. 예를 들면 독성 부작용을 최소화하기 위해 메트로논 투여의 사용, 즉 더 빈번하고 더 적은 투여량을 제공하는 것은 문헌에 집중적으로 개시되어 있다. 병용 치료는 환자의 임상적 관리를 도울 수 있도록 다양한 시간에 개시 및 중지하는 주기적 치료를 포함한다.

[0478] 본원에 개시된 병용 치료의 경우, 동시 투여되는 화합물의 용량은 물론 동시 사용되는 약물의 형태, 사용되는 특정 약물, 치료될 질환 또는 병증 등에 따라 달라질 것이다. 또한, 하나 이상의 생물학적 활성제와 함께 동시 투여될 경우, 본원에 제공된 화합물은 생물학적 활성제(들)와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여될 경우, 주치의는 생물학적 활성제(들)와 함께 단백질을 투여하는 적당한 순서를 결정할 것이다.

[0479] 임의의 경우에, 다수의 치료제(이중 하나는 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물임)가 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여될 수 있다. 동시 투여될 경우, 다수의 치료제는 단일의 통합 형태 또는 다중 형태로(단지 예로서 단일 환제 또는 2개의 별도의 환제로서) 제공될 수 있다. 치료제 중 하나가 다중 투여로 제공될 수 있거나 둘 다 다중 투여로 제공될 수 있다. 동시에 투여되지 않을 경우, 다중 투여 사이의 타이밍은 0 주 이상에서 4 주 미만까지 가변적일 수 있다. 또한, 병용 방법, 조성물 및 제형은 단지 두 제제의 사용에 한정되지 않으며; 다수의 치료적 배합물의 사용도 예상된다.

[0480] 경감시키고자 하는 병증(들)을 치료하거나 예방하거나 완화시키는 투여 요법은 다수의 요인에 따라 조절될 수 있는 것으로 이해한다. 이들 요인으로는 개체가 앓고 있는 장애 뿐만아니라 개체의 연령, 체중, 성별, 식이 및 의학적 상태가 포함된다. 따라서, 실제 사용되는 투여 요법은 크게 달라질 수 있고, 따라서 본원에 제시된 투여 요법에서 벗어날 수 있다.

[0481] 본원에 개시된 병용 요법을 구성하는 약학 제제는 합한 제형 또는 실질적으로 동시 투여용으로 의도된 개별 제형일 수 있다. 병용 요법을 구성하는 약학 제제는 또한 2 단계 투여로 불리는 요법에 의해 투여되는 치료적 화합물과 함께 순차적으로 투여될 수 있다. 2 단계 투여 계획은 활성제의 순차적 투여 또는 개별 활성제의 이격된 투여로 불릴 수 있다. 다중 투여 단계 사이의 시간 간격은 각각의 약학 제제의 성질, 예를 들면 약학 제제의 잠재성, 용해도, 생체이용률, 혈장 반감기 및 동력학적 프로파일에 따라 수분 내지 수시간의 범위일 수 있다. 표적 분자 농도의 일주기 변동(circadian variation)이 또한 최적의 투여 간격을 결정할 수 있다.

[0482] 또한, 본원에 개시된 화합물은 또한 환자에게 부가적 또는 상승적 잇점을 제공할 수 있는 방법과 함께 사용될 수 있다. 단지 예로서 환자는 본원에 개시된 방법에서 치료적 및/또는 예방적 잇점을 발견할 것을 예상하고, 여기서 본원에 개시된 화합물의 약학 조성물 및/또는 기타 치료제와의 배합물은, 개체가 특정 질환 또는 병증이 서로 상관관계에 있는 것으로 공지된 돌연변이 유전자의 캐리어인 지를 결정하는 유전시험과 병용된다.

[0483] 본원에 개시된 화합물 및 병용 요법은 질환 또는 병증의 발병전, 발병중 또는 발병후에 투여될 수 있고, 화합물을 함유하는 조성물의 투여 시간은 변할 수 있다. 따라서, 예를 들면 화합물은 예방적 제제로서 사용될 수 있고, 질환 또는 병증의 발병을 예방하기 위해 병증 또는 질환을 생성시키는 경향이 있는 개체에게 연속적으로 투여할 수 있다. 화합물 및 조성물은 증상의 발병중 또는 발병후 가능한 한 빨리 개체에게 투여될 수 있다. 화합물의 투여는 증상의 발병 처음 48 시간내, 증상의 발병 처음 6 시간내, 증상의 발병 처음 3 시간 이내에 개시될 수 있다. 초기 투여는 임의의 실제 경로, 예를 들면 정맥내 주사, 볼루스 주사, 5 분 내지 약 5 시간에 걸친 주입을 통해, 환제, 캡슐제, 경피 패취, 협측 전달 등 또는 이의 조합일 수 있다. 화합물은 질환 또는 병증의 발병이 검출되거나 또는 의심된 후에 가능한 빨리 질환의 치료에 필요한 시간동안, 예를 들면

약 1 개월 내지 약 3 개월동안 투여되어야 한다. 치료 기간은 개체마다 달라질 수 있고, 기간은 공지된 기준을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들면 화합물 또는 화합물을 함유하는 제제는 적어도 2 주, 약 1 개월 내지 약 5 년 또는 약 1 개월 내지 약 3 년 동안 투여될 수 있다.

[0484] 억제제 화합물과 함께 사용하기 위한 예시의 치료제

[0485] 개체가 자가면역 질환, 염증성 질환 또는 알레르기 질환을 앓고 있거나 또는 앓을 위험이 있는 경우, Btk 억제제 화합물은 임의의 조합으로 하기 치료제 중 하나 이상과 사용될 수 있다: 면역억제제(예, 타크로리무스, 시클로스포린, 라파마이신, 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 머캅토프린, 마이코페놀레이트 또는 FTY720), 글루코코르티코이드(예, 프레드니손, 코르티손 아세테이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 테옥시코르티코스테론 아세테이트, 알도스테론), 비스테로이드성 항염증 약물(예, 살리실레이트, 아틸알칸산, 2-아릴프로피온산, N-아릴안트라닐산, 옥시캄, 콕시브 또는 설펜아닐리드), 콕스-2-특이 억제제(예, 발데코시브, 셀레코시브 또는 로페코시브), 레플루노미드, 골드 티오글루코스, 골드 티오말레이트, 오로핀, 설파살라진, 히드록시클로로퀸, 미노사이클린, TNF- α 결합 단백질(예, 인플릭시마브, 에타네르셉트 또는 아달리무마브), 아바타셉트, 아나킨라, 인터페론- β , 인터페론- γ , 인터류킨-2, 알레르기 백신, 항히스타민제, 항류코트리엔제, 베타-길항제, 테오필린, 항콜린제 또는 기타 선택적 키나제 억제제(예, p38 억제제, Syk 억제제, PKC 억제제).

[0486] 개체가 B 세포 증식성 질환(예, 혈장 세포 골수종)을 앓고 있거나 또는 앓을 위험이 있는 경우, 개체가 하나 이상의 기타 항암제와의 임의의 조합으로 Btk 억제제 화합물로 치료할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항암제 중 하나 이상은 전구세포사멸제이다. 항암제의 예로는 하기를 임의의 것을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다: 고시폴, 게나센스, 폴리페놀 E, 클로로푸신, 모든 트랜스-레티산(ATRA), 브르요스타틴, 중앙괴사 인자-관련 아포토시스 유도 리간드(TRAIL), 5-아자-2'-데옥시시티딘, 모든 트랜스 레티산, 독소루비신, 빈크리스틴, 에토포사이드, 잼시타빈, 이마티니브[글리벡(Gleevec)[®]

], 젤다나마이신, 17-N-알릴아미노-17-테메톡시젤다나마이신(17-AAG), 플라보피리돌, LY294002, 보르테조미브, 트라스투주마브, BAY 11-7082, PKC412 또는 PD184352, 미소관 형성을 향상시키고 안정화시켜 작용하는 항암 약물인 "파클리탁셀"로 언급되기도 하는 탁솔(Taxol[™]) 및 탁솔 동족체, 예를 들면 탁소테레(Taxotere[™]). 공통의 구조 특징으로서 염기성 탁산 골격을 가진 화합물은 또한 안정화된 미소관에 기인하여 G2-M 상에 세포를 정지시키는 능력을 가지는 것으로 나타났으며, 본원에 개시된 화합물과 함께 암을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0487] Btk 억제제 화합물과 함께 사용하기 위한 항암제의 추가의 예로서 미토겐-활성화 단백질 키나제 신호 전달 억제제, 예를 들면 U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 워트만닌(wortmannin), LY294002; Sky 억제제; mTOR 억제제; 및 항체(예, 리툭산)가 포함된다.

[0488] Btk 억제제 화합물과 함께 사용될 수 있는 기타 항암제로는 아드리아마이신, 닥티노마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 악시비신; 아클라루비신; 아코다졸 염산염; 아크로닌; 아도젤레신; 알테스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스퍼린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비칼루타미드; 비스안트렌 염산염; 비스나피드디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 설페이트; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부셀판; 캅티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카베티머; 카보플라틴; 카무스틴; 카루비신 염산염; 카젤레신; 세데핌골; 클로람부실; 시롤레마이신; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 시타라빈; 다카바진; 다우로루비신 염산염; 데시타빈; 텍소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 독소루비신; 독소루비신 염산염; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 염산염; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 염산염; 에르볼로졸; 에소루비신 염산염; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포사이드; 에토포사이드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 염산염; 파자라빈; 펜레티니드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 잼시타빈; 잼시타빈 염산염; 히드록시우레아; 이다루비신 염산염; 이포스파미드; 이이모포신; 인터류킨 II(재조합 인터류킨 II 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 염산염; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 리아로졸 염산염; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로소크산트론 염산염; 마소프로

콜; 마이탄신; 메클로로에타민 염산염; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스톨 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 머캅토프린; 메토티렉세이트; 메토티렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도미드; 미토카신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스파; 미토탄; 미토크산트론 염산염; 마이코페놀산; 노코다조이에; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 페가스파르가세; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 설페이트; 피포스파미드; 피포브로만; 피포셀판; 피로크산트론 염산염; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카바진 염산염; 푸로마이신; 푸로마이신 염산염; 피라조푸린; 리보프린; 로글레티미드; 사핀골; 사핀골 염산염; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 나트륨; 스파소마이신; 스피로게르마늄 염산염; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 설로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔로크산트론 염산염; 테모포르핀; 테니포사이드; 테록시론; 테스트라톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토텔린; 투볼로졸 염산염; 우라실 무스타드; 우레데파; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 빈에피딘 설페이트; 빈글리시네이트 설페이트; 빈류로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설페이트; 빈줄리딘 설페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 염산염을 들 수 있다.

[0489]

기타 실시양태에서, Btk 억제제 화합물과 함께 사용될 수 있는 기타 항암제로는 20-에피-1,25 디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실폴렌; 아테사이페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미놀레불린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴리드; 혈관형성 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐렉스; 항배화 골형성 단백질-1; 항안드로겐 전립선 암종; 항에스트로겐; 항네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 아포토시스 유전자 조절제; 아포토시스 조절제; 아푸린산; 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 테아미나제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포르린; 베타락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베틀린산; bFGF 억제제; 비칼루타미드; 비스안트렌; 비스아지리디닐스페르민; 비스나피드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부티탄; 부티오닌 설포시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캠프토테신 유도체; 카나리폭스 IL-2; 카팩시타빈; 카르복사미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유도된 억제제; 카젤레신; 카제인 키나제 억제제(ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐렉스; 클로르린스; 클로로퀴놀살린 설포아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 동족체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤프레타스타틴 A4; 콤프레타스타틴 동족체; 코나게닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 쿠라신 A; 시클로펜트안트라퀴논; 시클로플라탐; 사이페마이신; 사이타라빈 옥스포세이트; 세포 용해 인자; 사이토스타틴; 다클락시마브; 데시타빈; 데히드로디텐닌 B; 데스로렐린; 텍사메타손; 텍스포스파미드; 텍스라족산; 텍스베라파밀; 디아지쿠온; 디텐닌 B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디히드로-5-아자시딘; 9-디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도코사놀; 도라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비롤; 듀오카마이신 SA; 에브셀렌; 에코무스틴; 에텔포신; 에드레콜로마브; 에플로르니텐; 엘레멘; 에테테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 동족체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포사이드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 펠그라스탐; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우로루니신 염산염; 포르페니맥스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄텍사피린; 질산갈륨; 갈로시타빈; 가니렐렉스; 젤라티나제 억제제; 겐시타빈; 글루타티온 억제제; 헵실판; 헤레굴린; 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 히페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역억제 펩티드; 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 억제제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터류킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플락트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카할라리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오티드; 라이나마이신; 레노그라스탐; 렌티난 설페이트; 램툴스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤리드+에스트로겐+프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 동족체; 친유성 디사카라이드 펩티드; 친유성 백금 화합물; 리소클린아미드 7; 로바플리탄; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니드아민; 로소크산트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 리소필린; 세포 용해 펩티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 매트리카인 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; 메노가릴; 머바론; 메테렐린; 메티오나제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스탐; 미스매치 (mismatched) 이중가닥 RNA; 미토구아존; 미톨라톨; 미토마이신 동족체; 미토나피드; 미토크신 섬유아세포 성

장 인자-사포린; 미토크산트론; 모파로텐; 몰그라모스탐; 모노클로날 항체, 사람 용모막 고나도트로핀; 모노포스포릴 지질 A+미코박테를 세포벽 sk; 모피다물; 다수의 약물 내성 유전자 억제제; 다수의 종양 억제제 1-계 치료법; 머스타드 항암제; 마이카퍼옥시드 B; 미코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스탐; 날록손+펜타죽신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스탐; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 중성 엔도펩티다제; 닐루타미드; 니사마이신; 산화질소 조절제; 니트로사이드 산화방지제; 니트룰린; O6-벤질구아닌; 옥트레오티드; 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 시토킨 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 팔라우아민; 팔미토일리죽신; 팔미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파르가제; 펠데신; 펜토산 폴리설페이트 나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페릴릴 알콜; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스페이트 억제제; 피시바닐; 필로카핀염산염; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화제 억제제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착물; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필비스아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아솜 억제제; 단백질 A-계 면역 조절제; 단백질 키나제 C 억제제; 단백질 키나제 C 억제제, 마이크로알갈; 단백질 티로신 포스포타제 억제제; 푸린 뉴클레오시드 포스포릴라제 억제제; 푸르푸린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸레리에 공액제; raf 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론; ras 파네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 탈메틸화 레텔립틴; 레늄 Re186 에티드로네이트; 리죽신; 리보자임; RII 레틴아미드; 로글레티미드; 로히투킨; 로무르티드; 로퀴나멕스; 루비기논 B1; 루복실; 사핀골; 사인토펜; SarCNU; 사르코피롤 A; 사르그라모스탐; Sdi 1 유사물; 세무스틴; 노화 유도 억제제 1; 셉스 올리고뉴클레오티드; 신호 변환 억제제; 신호 변환 조절제; 단쇄 항원-결합 단백질; 시조피란; 소부죽산; 나트륨 보로캡테이트; 나트륨 페닐락테이트; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스피레노펜틴; 스폰지스타틴 1; 스쿠알라민; 줄기 세포 억제제; 줄기 세포 분열 억제제; 스티피아미드; 스트로멜리신 억제제; 실피노신; 초활성 혈관작용 소장 췌티드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오디드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 텔로머라제 억제제; 테모포르핀; 테모졸로미드; 테니포시드; 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 유사제; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 작용제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오프루르핀; 티라파자민; 티타노센 비클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 전능성 줄기 세포 인자; 번역 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트립토텐린; 트로피세트론; 투로스테라이드; 티로신 키나제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 우베니멕스; 우로제니탈 공동 유도 성장 억제 인자; 우로키나제 수용체 길항제; 바프레오티드; 바리올린 B; 벡터 시스템; 적혈구 유전자 치료법; 벨라레졸; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈살틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 및 지노스타틴스티말라머를 들 수 있다.

[0490] Btk 억제제 화합물과 함께 사용될 수 있는 기타의 항암제로는 알킬화제, 항대사산물, 천연 생성물 또는 호르몬, 예를 들면 니트로젠 머스타드(예, 메클로로에타민, 시클로포스파미드, 클로람부실 등), 알킬 설포네이트(예, 부설판), 니트로소우레아(예, 카르무스틴, 로무시틴 등) 또는 트리아젠(예, 데카바진 등)을 들 수 있다. 항대사산물의 예로는 엽산 유사제(예, 메토평렉세이트) 또는 피리미딘 유사제(예, 사이타라빈), 푸린 유사제(예, 머캅토프린, 티오구아닌, 펜토스타틴)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0491] Btk 억제제 화합물과의 조합에 유용한 천연 생성물의 예로는 빈카 알칼로이드(예, 빈블라스틴, 빈크리스틴), 에피도도필로톡신(예, 에토포사이드), 항생제(예, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신), 효소(예, L-아스파라기나제) 또는 생물학적 반응 조절제(예, 인터페론알파)를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0492] Btk 억제제 화합물과 함께 사용될 수 있는 알킬화제의 예로는 질소 머스타드(예, 메클로로에타민, 시클로포스파미드, 클로람부실, 메이팔란 등), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예, 헥사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 설포네이트(예, 부설판), 니트로소우레아(예, 카르무스틴, 로무시틴, 세무스틴, 스트렙토죽신 등) 또는 트리아젠(데카바진등)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 항대사산물의 예로는 엽산 유사제(예, 메토평렉세이트) 또는 피리미딘 유사제(예, 플루오로우라실, 플록소우리딘, 사이타라빈), 푸린 유사제(예, 머캅토프린, 티오구아닌, 펜토스타틴)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0493] Btk 억제제 화합물과의 조합에 유용한 호르몬 및 길항제의 예로는 아드레노코르티코스테로이드(예, 프레드니손), 프로게스틴(예, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트), 에스트로겐(예, 디에틸stil베스트롤, 에티닐 에스트라디올), 항에스트로겐(예, 타목시펜), 안드로겐(예, 테스토스테론 프로피오네이트, 플루옥시메스테론), 항안드로겐(예, 플루타미드), 고나도트로핀 방출 호르몬 유사제(예, 류프롤리드)를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 암을 치료하거나 예방하기 위한 본

발명의 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 기타 제제로는 백금 배위 착물(예, 시스플라틴, 카보플라틴), 안트라센디온(예, 미토크산트론), 치환된 우레아(예, 히드록시우레아), 메틸 히드라진 유도체(예, 프로카바진), 부신피질 억제제(예, 미토탄, 아미노글루테티미드)를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0494] 안정화된 미소관에 기인하여 G2-M 상에 세포를 정지시켜 작용하고, Btk 억제제 화합물과의 조합에 사용될 수 있는 항암제의 예로는 시판 약물 및 개발중인 약물을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0495] 개체가 혈전색전증 장애(예, 뇌졸중)를 앓고 있거나 앓을 위험이 있는 경우, 개체가 하나 이상의 다른 항혈전색전증제와의 임의의 배합물로 Btk 억제제 화합물로 치료될 수 있다. 항혈전색전증제의 예로는 하기중 임의의 것을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다: 혈전용해제(예, 알테플라제, 아니스트렙플라제, 스트렙토키나제, 우로키나제 또는 조직 플라스미노겐 활성화제), 헤파린, 틴자파린, 워파린, 다비가트란(예, 다비가트란 에텍실레이트), 인자 Xa 억제제(예, 폰다파리누스, 드라파리누스, 리바룩사반, DX-9065a, 오타믹사반, LY517717 또는 YM150), 인자 VIIa 억제제, 티클로피딘, 클로피도그렐, CS-747(프라수그렐, LY640315), 크시멜라가트란 또는 BIBR 1048.

[0496] 약학 조성물/제제

[0497] 약학 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 처리 공정을 촉진시키는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화할 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원에 개시된 약학 조성물에 대한 개요는 예를 들면 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; [Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975]; [Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 [Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]을 참조한다.

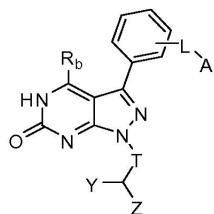
[0498] 본원에 사용된 약학 조성물은 기타 화학 성분, 예를 들면 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 및/또는 부형제와 예를 들면 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물과 같은 본원에 개시된 화합물의 혼합물을 의미한다. 약학 조성물은 유기체로의 화합물의 투여를 촉진한다. 본원에 제공된 치료 방법 또는 사용 방법을 실행하여 본원에 개시된 화합물의 치료학적 유효량은 치료하고자 하는 질환, 장애 또는 병증을 가진 포유동물에게 약학 조성물로 투여된다. 포유동물은 사람이 바람직하다. 화합물은 단독으로 또는 혼합물 중의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 함께 사용될 수 있다.

[0499] 본원에 개시된 약학 제제는 경구, 비경구(예, 정맥내, 피하, 근육내), 비내, 협측, 국소, 직장 또는 경피 투여 경로를 비롯한(이에 한정되지 않음) 다수의 투여 경로로 환자에게 투여될 수 있다. 본원에 개시된 약학 제제는 수성 액체 분산액, 자가 유화성 분산액, 고체 용액, 리포솜 분산액, 에어로졸, 고체 제형, 분말, 속방성 제제, 조절 방출성 제제, 신속 용융 제제, 정제, 캡슐, 환제, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 맥동성 방출 제제, 복수미립자 제제 및 혼합 속방성 및 조절 방출성 제제를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0500] 본원에 개시된 화합물을 포함하는 약학 조성물은 통상적인 방식, 예를 들면 단지 예로서 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 미분, 유화, 캡슐화, 포획 또는 압축 공정에 의해 임의로 제조될 수 있다.

[0501] 약학 조성물은 활성 성분으로서 하나 이상의 본원에 기재된 화합물, 예를 들면 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물을 유리 산 또는 유리 염기 형태 또는 약학적으로 허용되는 염 형태로 포함한다. 또한, 본원에 개시된 방법 및 약학 조성물은 N 옥시드, 결정성 형태(또한 다형태로도 공지됨)뿐 아니라 동일한 형태의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물의 사용을 포함한다. 일부 경우에서, 화합물은 호변이성체로서 존재할 수 있다. 모든 호변이성체는 본원에 제공된 화합물의 범주에 포함된다. 예를 들면 일 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 호변이성체 형태는 하기 화학식 IA를 갖는다:

[0502] 화학식 IA



[0503]

[0504] 상기 화학식에서,

[0505] L은 결합, CH₂, O, NR₂, S, CO, C=NR₂ 또는 C=N-OR₂이고;

[0506] T는 결합, C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₃-C₆ 시클로알킬렌이고;

[0507] A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R₁로 임의로 치환되며;

[0508] Y 및 Z는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₂-C₆ 헤테로알케닐, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐 및 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₂-C₆ 헤테로알케닐, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐 및 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R₁로 임의로 치환되거나; 또는

[0509] Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하며, 여기서 C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

[0510] 여기서, Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 질소 원자 함유 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐을 형성할 경우, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐의 질소 원자는 W로 임의로 치환되며, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬 또는 C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐의 탄소 원자는 하나 이상의 X로 임의로 치환되며;

[0511] W는 J, C(=O)-J, C(=O)O-J, C(=O)NR₂-J, C(=NR₂)-J, -C(=NR₂)NR₂-J, C(=N-OR₃)-J, C(=S)-J, S(=O)_v-J, S(=O)_vO-J로부터 선택되며;

[0512] X는 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, -C₁-C₆ 알킬, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂, -NR₂C(=O)OR₂, -NR₂S(=O)_vR₂이고;

[0513] J는 하나 이상의 R₁로 임의로 치환된 -C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, -C₂-C₆ 알켄, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0514] v는 1 또는 2이고;

[0515] R_b는 NH₂, OH, OSO₃H 또는 NHSO₃H이고;

[0516] R₁은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -OC₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₂-C₆ 헤테로시클로알킬, 페닐, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂로부터 선택되며, 여기서 임의로 N(R₂)₂의 2개의 R₂ 기 및 이것이 결합된 질소 원자는 C₂-C₆ 헤테로시클로알킬 고리, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H 및 하나 이상의 아미노산 단편을 형성하며;

[0517] R₂는 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이고;

- [0518] R₃은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸 또는 SO₃H이다.
- [0519] 일 실시양태에서, R₅는 NH₂인 화학식 IA의 화합물이 제공된다. 다른 실시양태에서, L은 O이고, A는 아릴 기인 화학식 IA의 화합물이 제공된다. 추가의 실시양태에서, T는 결합 또는 CH₂인 화학식 IA의 화합물이 제공된다. 다른 실시양태에서, Y와 Z는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하며, 여기서 C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₁₀ 헤테로시클로알킬, C₄-C₁₀ 헤테로시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 X로 임의로 치환된다.
- [0520] 추가로, 본원에 개시된 화합물은 비용매화된 형태뿐 아니라, 약학적으로 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과의 용매화물 형태로 존재할 수 있다. 본원에 제시된 화합물의 용매화된 형태도 또한 본원에 개시되는 것으로 간주한다.
- [0521] "담체" 또는 "담체 물질"은 약제에 부형제를 포함하며, 예를 들면 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV 중 어느 화합물과 같은 본원에 개시된 화합물과의 적합성 및 목적하는 제형의 방출 프로파일 특성에 기초하여 선택된다. 예시적인 담체 물질로는 예를 들면 결합제, 현탁제, 봉해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 윤활제, 습윤제, 희석제 등이 포함된다. 예를 들면 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; [Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975]; [Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980]; 및 [Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]을 참조한다.
- [0522] "측정 가능한 혈청 농도" 또는 "측정 가능한 혈장 농도"는 통상적으로 투여후 혈류에 흡수된 혈액 혈청 ml, dl 또는 l 당 치료제의 mg, μ g 또는 ng로 측정된 혈액 혈청 또는 혈액 혈장 농도를 기재한다. 본원에 사용된 바와 같이, 측정 가능한 혈장 농도는 통상적으로 ng/ml 또는 μ g/ml로 측정된다.
- [0523] "약동학"은 작용 부위에서의 약물의 농도와 비교하여 관찰된 생물학적 반응을 결정하는 인자를 말한다. "약물 동태학"은 작용 부위에서 적절한 약물 농도의 달성 및 유지를 결정하는 인자를 말한다.
- [0524] 본원에 사용된 "정상 상태"는 하나의 투여 간격에서 투여되는 약물의 양이 제거되는 약물의 양과 동일할 때, 정적 또는 일정 혈장 약물 농도를 생성하는 것이다.
- [0525] 제형
- [0526] 또한, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC 또는 화학식 IIID의 화합물을 포함하는 본원에 개시된 약학 조성물은 치료될 환자가 경구 섭취하기 위한 수성 경구 분산액, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액 등, 고체 경구 제형, 에어로졸, 조절 방출 제제, 신속 용융 제제, 비등성 제제, 냉동건조된 제제, 정제, 산제, 환제, 당의정, 캡슐, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 맥동성 방출 제제, 다수미립자 제제 및 혼합 속방형 및 조절방출 제제를 비롯한(이에 한정되지 않음) 적절한 제형으로 제형화될 수 있다.
- [0527] 본원에 개시된 약학 고체 제형은 본원에 개시된 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 첨가제, 예를 들면 상용성 담체, 결합제, 충전제, 현탁제, 향미제, 감미제, 봉해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 보습제, 가소제, 안정화제, 침투향상제, 습윤제, 소포제, 산화방지제, 방부제 또는 이들의 하나 이상의 배합물을 임의로 포함한다. 다른 구체예에서, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)]에 개시된 방법과 같은 표준 피복 공정을 사용하여 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC 또는 화학식 IIID의 임의의 화합물의 제제 주위에 필름 코팅을 제공한다. 일 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC 또는 화학식 IIID의 화합물의 일부 또는 모든 입자가 미세캡슐화된다. 다른 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC 또는 화학식 IIID의 화합물의 입자는 미세캡슐화되지 않고 그리고 피복되지 않는다.
- [0528] 경구용 약학 제제는 하나 이상의 고체 부형제를 본원에 기재된 하나 이상의 화합물과 혼합하고, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 경우에 따라 적절한 보조제를 첨가한 후, 과립 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 얻을 수 있다. 적절한 부형제의 예로는 충전제, 예를 들면 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을

비롯한 당; 셀룰로스 제제, 예를 들면 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 껌 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스; 또는 기타, 예를 들면 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘을 포함한다. 경우에 따라, 붕해제, 예를 들면 가교결합된 크로스카멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들면 알긴산나트륨을 첨가할 수 있다.

[0529] 당의정 코어에는 적절한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축된 당 용액을 사용할 수 있고, 이는 임의로 껌 아라비아, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 래커 용액 및 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료를 확인하기 위해 또는 활성 화합물 투여량의 각종 배합물을 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가할 수 있다.

[0530] 경구 투여용 약학 제제는 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴으로 제조된 연질 밀폐된 캡슐 및 가소제, 예를 들면 글리세롤 또는 소르비톨을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 충전제, 예를 들면 락토스, 결합제, 예를 들면 전분 및/또는 윤활제, 예를 들면 탈크 또는 스테아르산마그네슘 및 임의로, 안정화제와의 혼합물로서 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적절한 액체, 예를 들면 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해시키거나 현탁시킬 수 있다. 또한, 안정화제를 첨가할 수 있다. 모든 경구 투여용 제형은 이러한 투여에 적절한 용량으로 존재해야 한다.

[0531] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 고체 제형은 정제(현탁 정제, 신속 용융 정제, 씹(bite)-붕해성 정제, 신속 붕해성 정제, 비등성 정제 또는 캐플릿 포함), 환제, 산제(멸균 포장 산제, 분산성 산제 또는 비등성 산제 포함), 캡슐(연질 또는 경질 캡슐, 예를 들면 동물 유래 젤라틴 또는 식물 유래 HPMC 또는 "살포 캡슐" 포함), 고체 분산액, 고체 용액, 생침식성 제형, 조절 방출 제형, 맥동성 방출 제형, 복수미립자 제형, 펠릿, 과립 또는 에어로졸 형태로 존재할 수 있다. 기타 실시양태에서, 약학 제제는 분말 형태이다. 기타 실시양태에서, 약학 제제는 신속 용융 정제를 비롯한(이에 한정되지 않음) 정제 형태로 존재한다. 추가로, 본원에 개시된 약학 제제는 단일 캡슐로서 또는 다수의 캡슐 제형으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약학 제제는 2개, 3개 또는 4개의 캡슐 또는 정제로 투여된다.

[0532] 일부 실시양태에서, 고체 제형, 예를 들면 정제, 비등성 정제 및 캡슐은 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물의 입자와 하나 이상의 약학적 부형제를 혼합하여 벌크 블렌드 조성물을 형성함으로써 제조된다. 이들 벌크 블렌드 조성물을 균질한 것으로 지칭할 때, 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 입자가 조성물 전반에 균일하게 분산되어 조성물이 동일하게 효과적인 단위 제형, 예를 들면 정제, 환제 및 캡슐로 용이하게 세분될 수 있다는 것을 의미한다. 개별적 단위 용량은 또한 필름 코팅을 포함할 수 있고, 이는 경구 소화시 또는 회식제와 접촉시 붕해된다. 이들 제형은 통상적인 약리학 적 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0533] 통상적인 약리학적 기술은 예를 들면 하기 방법 중의 하나 또는 조합을 포함한다: (1) 무수 혼합, (2) 직접 압축, (3) 제분, (4) 건식 또는 비수성 과립화, (5) 습식 과립화 또는 (6) 용해. 문헌[Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986)]. 기타 방법으로는 분무 건조, 팬 피복, 용융 과립화, 과립화, 유동상 분무 건조 또는 피복(예: 우르스터 피복(wurster coating), 정접 피복, 탑 분무, 정제화, 압출 등을 들 수 있다.

[0534] 본원에 기재된 약학 고체 제형은 본원에 제공된 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 첨가제, 예를 들면 상용성 담체, 결합제, 충전제, 현탁제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 회식제, 가용화제, 보습제, 가소제, 안정화제, 침투 향상제, 습윤제, 소포제, 산화방지제, 방부제 또는 이의 하나 이상의 배합물을 포함할 수 있다. 기타 구체예에서, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)]에 기재된 방법과 같은 표준 피복 절차를 사용하여 필름 코팅을 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC 또는 화학식 IIID의 화합물의 제형 주위에 제공한다. 일 실시양태에서, 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 입자의 일부 또는 모두가 피복된다. 다른 실시양태에서, 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 입자의 일부 또는 모두가 미세캡슐화된다. 또 다른 실시양태에서, 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물의 입자는 미세캡슐화되지 않고 피복되지 않는다.

[0535] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적절한 담체는 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 글리세로포스페이트, 락트산칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 규산마그네슘, 나트륨 카제이네이트, 대두 레시틴, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼슘, 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 예비젤라틴화 전분, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스, 미세결정성 셀룰로스, 락토스, 만니톨 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0536] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적절한 충전제는 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미세결정성 셀룰로즈, 셀룰로즈 분말, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트란, 전분, 예비젤라틴화 전분, 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 수크로스, 크실리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0537] 고체 제형 매트릭스로부터 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물을 가능한 한 효율적으로 방출시키기 위해서, 특히 투여 제형을 결합제로 압축시킬 경우, 붕해제가 흔히 제형에 사용된다. 붕해제는 수분이 제형에 흡수될 때 팽윤시키거나 모세관 작용에 의해 제형 매트릭스를 파괴하는 것을 돕는다. 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적절한 붕해제는 천연 전분, 예를 들면 옥수수 전분 또는 감자 전분, 예비젤라틴화 전분, 예를 들면 내셔널(National) 1551 또는 아미젤(Amijel)[®]

또는 글리콜산나트륨 전분, 예를 들면 프로모겔(Promogel)[®]

또는 엑스플로탭(Explotab)[®]

, 셀룰로스, 예를 들면 우드 제품, 메틸결정성 셀룰로스, 예를 들면 아비셀(Avicel)[®]

, 아비셀[®]

PH101, 아비셀[®]

PH102, 아비셀[®]

PH105, 엘세마(Elcema)[®]

P100, 엠코셀(Emcocel)[®]

, 비바셀(Vivacel)[®]

, 밍 티아(Ming Tia)[®]

및 솔카-플록(Solka-Floc)[®]

메틸셀룰로스, 크로스카멜로스 또는 가교결합된 셀룰로스, 예를 들면 가교결합된 나트륨 카르복시메틸셀룰로스(Ac-Di-Sol)[®]

, 가교결합된 카르복시메틸셀룰로스 또는 가교결합된 크로스카멜로스, 가교결합된 전분, 예를 들면 글리콜산나트륨 전분, 가교결합된 중합체, 예를 들면 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 예를 들면 알긴산 또는 알긴산의 염, 예를 들면 알긴산나트륨, 점토, 예를 들면 비검(Veegum)[®]

HV(규산마그네슘알루미늄), 껌, 예를 들면 한천, 구아, 로커스트 빈, 카라야, 펙틴 또는 트라가칸트, 글리콜산나트륨 전분, 벤토나이트, 천연 스폰지, 계면활성제, 수지, 예를 들면 양이온 교환 수지, 시트러스 펄프, 황산나트륨 라우릴, 전분과 배합된 황산나트륨 라우릴 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0538] 결합제는 고체 경구 제형 제형에 응집성을 부여하고, 분말 충전제 캡슐 제형의 경우, 이는 연질 또는 경질 셀 캡슐에 충전될 수 있는 플러그 형성을 돕고, 정제 제형의 경우, 이는 정제가 압축후 본래대로 잔류하도록 하고, 압축 또는 충전 단계 이전에 블렌드 균일성을 보장하는데 도움을 준다. 본원에 기재된 고체 제형에 결합제로서 사용하기에 적절한 물질은 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스[예: 메토셀(Methocel)[®]

], 히드록시프로필메틸셀룰로스[예: 히드로멜로스 USP 파마코트(Pharmacoat)-603], 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트[아코에이트(Aquate) HS-LF 및 HS], 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스[예: 클루셀(Klucel)][®]

], 에틸셀룰로스[예: 에토셀(Ethocel)][®]

] 및 미세결정성 셀룰로스[예: 아비셀][®]

], 미세결정성 텍스트로스, 아밀로스, 규산마그네슘알루미늄, 폴리사카라이드 산, 벤토나이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체, 크로스포비돈, 포비돈, 전분, 예비젤라틴화 전분, 트라가칸트, 텍스트린, 당, 예를 들면 수크로스[예: 디팩(Dipac)][®]

], 글루코스, 텍스트로스, 당밀, 만니톨, 소르비톨, 크실리톨[예: 크실리탭(Xylitab)][®]

], 락토스, 천연 또는 합성 껌, 예를 들면 아카시아, 트라가칸트, 가티 껌, 이사폴 피의 점액, 전분, 폴리비닐피롤리돈[예: 폴비돈(Povidone)][®]

CL, 콜리돈(Kollidon)[®]

CL, 폴리플라스돈(Polyplasdone)[®]

XL-10 및 포비돈(Povidone)[®]

K-12], 낙엽송 아라비노 갈락탄, 비검[®]

, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 알긴산나트륨 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0539] 일반적으로, 20 내지 70%의 결합제 수준이 분말 충전된 젤라틴 캡슐 제형에 사용된다. 정제 제형 중의 결합제 사용 수준은 직접 압축, 습식 과립화, 롤러 압착 또는 기타 부형제, 예를 들면 자체가 완전한 결합제로서 작용할 수 있는 충전제의 사용에 따라 변한다. 당해 분야의 숙련된 제형업자는 제형을 위한 결합제 수준을 측정할 수 있고, 정제 제형 중의 70% 이하의 결합제 사용 수준이 통상적이다.

[0540] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적절한 윤활제 또는 활택제는 스테아르산, 수산화칼슘, 탈크, 옥수수 전분, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예를 들면 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 왁스, 스테아로웨트(Stearowet)[®]

, 붕산, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예를 들면 카르보왁스(Carbowax[™]), PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, 프로필렌 글리콜, 올레산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 벤조에이트, 마그네슘 또는 나트륨 나트륨라우릴 설페이트 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0541] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적절한 희석제는 당(락토스, 수크로스 및 텍스트로스 포함), 폴리사카라이드(텍스트레이트 및 말토텍스트린 포함), 폴리올(만니톨, 크실리톨 및 소르비톨 포함), 시클로텍스트린 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0542] 용어 "비수용해성 희석제"는 통상적으로 약제 제형화에 사용되는 혼합물, 예를 들면 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 변형된 전분 및 미세결정성 셀룰로스 및 마이크로셀룰로스(예: 밀도가 약 0.45 g/cm³인 마이크로셀룰로스, 예를 들면 아비셀, 분말화 셀룰로스) 및 탈크를 나타낸다.

[0543] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적절한 습윤제는, 예를 들면 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 4차 암모늄 화합물[예: 폴리쿼트(Polyquat) 10][®]

], 올레산나트륨, 황산나트륨 라우릴, 스테아르산마그네슘, 나트륨 도쿠세이트, 트리아세틴, 비타민 E TPGS 등을 포함한다.

[0544] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적절한 계면활성제는, 예를 들면 황산나트륨 라우릴, 소르비탄 모노올

레이이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이이트, 폴리소르베이트, 폴락소머, 담즙 염, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 옥시드와 프로필렌 옥시드의 공중합체, 예를 들면 플루로닉(Pluronic)[®]

(바스프) 등을 들 수 있다.

[0545] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적절한 현탁제는 폴리비닐피롤리돈, 예를 들면 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들면 분자량이 약 300 내지 약 6,000 또는 약 3,350 내지 약 4,000 또는 약 7,000 내지 약 5,400일 수 있는 폴리에틸렌 글리콜, 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시-프로필메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 히드록시에틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 껌, 예를 들면 껌 트라가칸트 및 껌 아카시아, 껌 구아, 껌 크산탄을 포함하는 크산탄, 당, 설탕, 예를 들면 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이이트, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이이트, 포비돈 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0546] 본원에 기재된 고체 제형에 사용하기에 적절한 산화방지제는, 예를 들면 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산나트륨 및 토코페롤을 들 수 있다.

[0547] 본원에 기재된 고체 제형에 사용되는 첨가제에는 상당한 중복이 존재함을 이해해야 한다. 따라서, 상기 제시된 첨가제는 본원에 기재된 고체 제형에 포함될 수 있는 첨가제의 유형의 예로서만 간주하여야 하며, 이로써 한정하는 간주하여서는 안된다. 이러한 첨가제의 양은 목적하는 특정 성질에 따라 당해 분야의 숙련가에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0548] 기타 실시양태에서, 약학 제제의 하나 이상의 층이 가소화된다. 예로서, 가소제는 일반적으로 고비점 고체 또는 액체이다. 적절한 가소제는 피복 조성물의 약 0.01 내지 약 50 중량%(w/w)로 첨가할 수 있다. 가소제는 디에틸 프탈레이트, 시트레이트 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 아세틸화 글리세라이드, 트리아세틴, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트, 디부틸 세바케이트, 스테아르산, 스테아롤, 스테아레이트 및 피마자유를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0549] 압축 정제는 상기 기재된 제형의 벌크 블렌드를 압축시킴으로써 제조되는 고체 제형이다. 각종 실시양태에서, 입에서 용해되도록 고안된 압축 정제는 하나 이상의 향미제를 포함한다. 기타 실시양태에서, 압축 정제는 최종 압축 정제를 둘러싸는 필름을 포함한다. 일부 실시양태에서, 필름 코팅은 제형으로부터 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물의 지연 방출을 제공할 수 있다. 기타 실시양태에서, 필름 코팅은 환자 순응성을 돕는다[예: 오파드리(Opadry)[®]

코팅 또는 당코팅]. 오파드리[®]

를 포함하는 필름 코팅은 통상적으로 정제 중량의 약 1 내지 약 3% 범위이다. 기타 실시양태에서, 압축 정제는 하나 이상의 부형제를 포함한다.

[0550] 캡슐은 예를 들면 상기 기재된 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 제형의 벌크 블렌드를 캡슐 내부에 넣어 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제형(비수성 현탁액 및 용액)을 연결 젤라틴 캡슐에 넣는다. 기타 실시양태에서, 제형은 표준 젤라틴 캡슐 또는 비젤라틴 캡슐, 예를 들면 HPMC를 포함하는 캡슐에 넣는다. 기타 실시양태에서, 제형은 살포 캡슐에 넣고, 여기서 캡슐은 전부를 삼킬 수 있거나, 먹기 직전에 캡슐을 열어 내용물을 음식물에 살포할 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료적 투여량은 다수(예: 2개, 3개 또는 4개)의 캡슐로 분배할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제형의 전체 투여량은 캡슐 형태로 전달된다.

[0551] 각종 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물의 입자 및 하나 이상의 부형제를 건식 배합되고, 피상, 예를 들면 경구 투여 후 약 30 분 미만, 약 35 분 미만, 약 40 분 미만, 약 45 분 미만, 약 50 분 미만, 약 55 분 미만 또는 약 60 분 미만 이내에 실질적으로 분해되어 제형을 위액에 방출시키는 약학 조성물을 제공하기에 충분한 경도를 갖는 정제로 압축된다.

[0552] 다른 구체예에서, 제형은 미세캡슐화 제제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 기타 상용성인 물질은 미세캡슐화 물질로 존재한다. 예시의 물질의 예로는 pH 변형제, 침식 촉진제, 소포제, 산화방지제, 향미제 및 담체 물질, 예를 들면 결합제, 현탁제, 붕해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 윤활제,

습윤제 및 희석제를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0553]

본원에 기재된 미세캡슐화에 유용한 물질은 기타 비상용성 부형제로부터 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물을 충분히 분리한 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물과 상용성인 물질을 포함한다. 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물과 상용성인 물질은 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물의 생체내 방출을 지연시키는 것들이다.

[0554]

본원에 기재된 화합물을 포함하는 제형의 방출을 지연시키는데 유용한 예시적 미세캡슐화 물질은 히드록시프로필 셀룰로스 에테르(HPC), 예를 들면 클루셀(Klucel)[®]

또는 니소(Nisso) HPC, 저 치환된 히드록시프로필 셀룰로스 에테르(L-HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 에테르(HPMC), 예를 들면 셉피필름(Seppifilm)-LC, 파마코트[®]

, 메톨로스(Metolose) SR, 메토셀(Methocel)[®]

-E, 오파드리 YS, 프리마플로(PrimaFlo), 베네셀(Benece)l MP824 및 베네셀 MP843, 메틸셀룰로스 중합체, 예를 들면 메토셀[®]

-A, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트 아콰트(Aqoat)(HF-LS, HF-LG, HF-MS) 및 메톨로스[®]

, 에틸셀룰로스(EC) 및 이의 혼합물, 예를 들면 E461, 에토셀[®]

, 아쿠알론(Aqualon)[®]

-EC, 수렐리스(Surelease)[®]

, 폴리비닐 알콜(PVA), 예를 들면 오파드리 AMB, 히드록시에틸셀룰로스, 예를 들면 나트로솔(Natrosol)[®]

, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스(CMC)의 염, 예를 들면 아쿠알론[®]

-CMC, 폴리비닐 알콜 및 폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 예를 들면 콜리코트(Kollicoat) IR[®]

, 모노글리세라이드[마이베롤(Myverol)], 트리글리세라이드(KLX), 폴리에틸렌 글리콜, 변형된 식품 전분, 아크릴 중합체 및 아크릴 중합체와 셀룰로스 에테르의 혼합물, 예를 들면 유드라지트(Eudragit)[®]

EP0, 유드라지트[®]

L30D-55, 유드라지트[®]

FS 30D, 유드라지트[®]

L100-55, 유드라지트[®]

L100, 유드라지트[®]

S100, 유드라지트[®]

RD100, 유드라지트[®]

E100, 유드라지트[®]

L12.5, 유드라지트[®]

S12.5, 유드라지트[®]

NE30D 및 유드라지트®

NE 40D, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 세피필름, 예를 들면 HPMC 및 스테아르산의 혼합물, 시클로텍스트린 및 이들 물질의 혼합물을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0555] 기타 실시양태에서, 가소제, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들면 PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산 및 트리아세틴이 미세캡슐화 물질에 투입된다. 기타 실시양태에서, 약학 조성물의 방출을 지연시키는데 유용한 미세캡슐화 물질은 USP 또는 국가 처방집(NF)에 기재되어 있다. 기타 실시양태에서, 미세캡슐화 물질은 클루셀이다. 기타 실시양태에서, 미세캡슐화 물질은 메토셀이다.

[0556] 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 미세캡슐화 화합물은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법으로 제형화될 수 있다. 이러한 공지된 방법의 예로는 분무 건조 공정, 스피닝 디스크-용매 공정, 핫 멜트(hot melt) 공정, 분무 냉각법, 유동상, 정전기 침착, 원심분리 압출, 회전 현탁 분리, 액체-기체 또는 고체-기체 계면에서의 중합, 가압 압출 또는 분무 용매 압출 배스를 들 수 있다. 이들 이외에, 다수의 화학적 기술, 예를 들면 복합 코아세르베이션(complex coacervation), 용매 증발, 중합체-중합체 비상용성, 액체 매질 중의 계면 중합, 동일반응계 중합, 인-액체 건조 및 액체 매질 중의 탈용매화가 또한 사용될 수 있다. 또한, 기타 방법, 예를 들면 롤러 압착, 압출/구형화, 코아세르베이션 또는 나노입자 피복도 또한 사용될 수 있다.

[0557] 일 실시양태에서, 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물의 입자는 상기 제형 중의 하나로 제형화되기 이전에 미세캡슐화된다. 다른 실시양태에서, 일부 또는 대부분의 입자를 추가로 제형화하기 이전에, 예를 들면 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)]에 기재된 방법과 같은 표준 피복 절차로 피복시킨다.

[0558] 기타 실시양태에서, 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물의 고체 제형은 하나 이상의 층으로 가소화된다(피복된다). 예시적으로, 가소화제는 일반적으로 고비점 고체 또는 액체이다. 적절한 가소제로는 피복 조성물의 약 0.01 내지 약 50 중량%(w/w)로 첨가될 수 있다. 가소제는 디에틸 프탈레이트, 시트레이트 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 아세틸화 글리세라이드, 트리아세틴, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트, 디부틸 세바케이트, 스테아르산, 스테아롤, 스테아레이트 및 피마자유를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0559] 기타 실시양태에서, 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물을 갖는 제제를 포함하는 산제는 하나 이상의 약학적 부형제 및 향미제를 포함하도록 제제화될 수 있다. 이러한 산제는, 예를 들면 제제 및 임의의 약학적 부형제를 혼합하여 벌크 블렌드 조성물을 형성함으로써 제조될 수 있다. 추가의 실시양태는 또한 현탁제 및/또는 습윤제를 포함한다. 이 벌크 블렌드는 단일 용량 포장 또는 다수 용량 포장 단위로 균일하게 분배된다.

[0560] 기타 실시양태에서, 비등성 산제가 또한 본 명세서에 따라 제조된다. 비등성 염은 경구 투여용 물에 의약을 분산시키는데 사용되어 왔다. 비등성 염은 일반적으로 중탄산나트륨, 구연산 및/또는 주석산으로 이루어진 무수 혼합물 중에 의약 제제를 함유하는 과립 또는 거친 산제이다. 본원에 기재된 조성물의 염이 물에 첨가될 경우, 산과 염기가 반응하여 이산화탄소 기체를 유리시킴으로써 "비등성"을 유도한다. 비등성 염의 예로는 하기 성분을 포함한다: 중탄산나트륨 또는 중탄산나트륨과 탄산나트륨, 구연산 및/또는 주석산의 혼합물. 성분이 약학적 사용에 적합하고, 약 6.0 이상의 pH가 생성되는 한, 이산화탄소를 유리시키는 산-염기 배합물을 중탄산나트륨과 구연산 및 주석산의 배합물 대신 사용할 수 있다.

[0561] 기타 실시양태에서, 화학식 A의 화합물을 포함하는 본원에 기재된 제제는 고체 분산액이다. 이러한 고체 분산액을 제조 방법은 당해 분야에 공지되었고, 예를 들면 미국 특허 제4,343,789호, 제5,340,591호, 제5,456,923호, 제5,700,485호, 제5,723,269호 및 미국 출원 공보 제2004/0013734호를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않으며, 이들 문헌 각각의 개시내용은 구체적으로 참고로 본원에 포함된다. 기타 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 고체 용액이다. 고체 용액은 활성제 및 기타 부형제와 함께 물질을 도입하여 혼합물의 가열에 의해 약물을 용해시킨 다음, 생성되는 조성물을 냉각시켜 추가로 제형화되거나 또는 캡슐에 직접 첨가되거나 또는 정제로 압축될 수 있는 고체 블렌드를 제공한다. 이러한 고체 용액의 제조 방법은 당해 분야에 공지되었고, 예를 들면 미국 특허 제4,151,273호, 제5,281,420호 및 제6,083,518호를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않으며, 이들 문헌의 개시 내용은 본원에 구체적으로 참고로 포함된다.

- [0562] 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물을 포함하는 본원에 기재된 제제를 포함하는 약학적 고체 경구 제형은 추가로 제형화되어 화학식 A의 화합물을 조절 방출시킬 수 있다. 조절 방출은 연장된 시간 동안 목적하는 프로파일에 따라서 도입되는 제형으로부터 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물을 방출시키는 것을 의미한다. 조절 방출 프로파일로는 서방출, 연장 방출, 맥동성 방출 및 지연 방출 프로파일을 들 수 있다. 즉시 방출 조성물과 대조적으로, 조절 방출 조성물은 소정의 프로파일에 따라 연장된 시간 동안 개체에게 제제를 전달하게 한다. 이러한 방출 속도는 연장된 시간 동안 치료적 유효 수준의 제제를 제공하여 통상의 신속 방출 제형에 비해 부작용을 최소화하면서 약리학적 반응 기간을 더 길게 할 수 있다. 이러한 보다 긴 반응 기간은 상응하는 짧은 작용성 즉시 방출 제제로 달성되지 않는 다수의 고유 잇점을 제공한다.
- [0563] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 고체 제형은 장용피 지연 방출 경구 제형로서, 즉 장용피를 사용하여 위장관의 소장에서의 방출에 영향을 미치는 본원에 기재된 약학 조성물의 경구 제형으로서 제형화될 수 있다. 장용피 제형은 자체로 피복되거나 피복되지 않은 활성 성분 및/또는 기타 조성물 성분의 과립, 산제, 펠릿, 비드 또는 입자를 함유하는 압축되거나 또는 성형되거나 또는 압출된 (피복되거나 피복되지 않은) 정제/몰드일 수 있다. 장용피 경구 제형은 또한 자체로 피복되거나 피복되지 않은 고체 담체 또는 조성물의 펠릿, 비드 또는 과립을 함유하는 (피복되거나 피복되지 않은) 캡슐일 수 있다.
- [0564] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "지연 방출"은 지연 방출 변경이 없을 경우 달성되었던 것보다 먼 장관에서 방출이 일부 일반적으로 예기된 위치에서 달성되도록 전달됨을 의미한다. 일부 실시양태에서, 지연 방출 방법은 피복이다. 임의의 코팅은, 전체 코팅이 약 5 미만의 pH에서는 위장 유체에서 용해되지 않지만, 약 5 이상의 pH에서는 용해되도록 하기에 충분한 두께로 도포해야 한다. pH 의존성 용해도 프로파일을 나타내는 임의의 음이온성 중합체를 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 장용피로서 사용하여 하부 위장관으로의 전달을 달성할 수 있을 것으로 기대된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 중합체는 음이온성 카르복실 중합체이다. 기타 실시양태에서, 중합체 및 이의 상용성 혼합물 및 이들 성질 중의 일부는 하기를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다:
- [0565] 끈층의 수지상 분비물로부터 얻은 정제된 제품인 정제 락(purified lac)으로도 지칭되는 셀락. 이 코팅은 pH >7의 매질에 용해된다.
- [0566] 아크릴 중합체. 아크릴 중합체의 성능(주로 생물학적 유체에서의 이들의 용해도)은 치환 정도 및 형태에 따라 변할 수 있다. 적절한 아크릴 중합체의 예로는 메타크릴산 공중합체 및 암모늄 메타크릴레이트 공중합체를 들 수 있다. 유드라지트 계열 E, L, S, RL, RS 및 NE[롭 파마(Rohm Pharma)]는 유기 용매, 수성 분산액 또는 무수 분말에 가용화될 때 사용가능하다. 유드라지트 계열 RL, NE 및 RS는 위장관에는 불용성이지만, 침투성이고 주로 결장 표적화에 사용된다. 유드라지트 계열 E는 위에 용해된다. 유드라지트 계열 L, L-30D 및 S는 위에 불용성이고 장에 용해된다.
- [0567] 셀룰로스 유도체. 적절한 셀룰로스 유도체의 예는 에틸 셀룰로스; 셀룰로스의 부분 아세테이트 에스테르와 프탈산 무수물의 반응 혼합물이다. 성능은 치환 정도 및 형태에 따라 변할 수 있다. 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP)는 pH >6에서 용해된다. 아쿠아테릭(Aquateric; FMC)은 수성계 시스템이고, 입자가 <1 μ m인 분무 건조된 CAP 유도라텍스이다. 아쿠아테릭 중의 기타 성분은 플루로닉, 트윈(Tween) 및 아세틸화 모노글리세라이드를 포함한다. 기타 적절한 셀룰로스 유도체는 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트[이스트만(Eastman)]; 메틸셀룰로스(파마코트, 메토셀); 히드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트(HPMCP); 히드록시프로필메틸 셀룰로스 숙시네이트(HPMCS) 및 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(예: AQOAT[신 에츠(Shin Etsu)])를 포함한다. 성능은 치환 정도 및 형태에 따라 변경될 수 있다. 예를 들면 HPMCP, 예를 들면 HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F 등급이 적절하다. 성능은 치환 정도 및 형태에 따라 변경될 수 있다. 예를 들면 적절한 등급의 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트는 pH 5에서 용해되는 AS-LG(LF), pH 5.5에서 용해되는 AS-MG(MF) 및 더 높은 pH에서 용해되는 AS-HG(HF)를 포함한다. 이들 중합체는 과립으로서 또는 수성 분산액용 미세 분말로서 제공된다.
- [0568] 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP). PVAP는 pH >5에서 용해되고, 이는 수증기 및 위액에 훨씬 덜 투과성이다.
- [0569] 일부 실시양태에서, 코팅은 일반적으로 가소제 및 당해 분야에 공지된 기타 피복 부형제, 예를 들면 착색제, 탈크 및/또는 스테아르산마그네슘을 함유할 수 있다. 적절한 가소제는 트리에틸 시트레이트(시트로플렉스 2),

트리아세틴(글리세릴 트리아세테이트), 아세틸 트리에틸 시트레이트(시트로폴렉 A2), 카르보왁스 400(폴리에틸렌 글리콜 400), 디에틸 프탈레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸화 모노글리세라이드, 글리세롤, 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 및 디부틸 프탈레이트를 포함한다. 특히, 음이온성 카르복실 아크릴 중합체는 일반적으로 가소제, 특히 디부틸 프탈레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트 및 트리아세틴을 10 내지 25 중량% 함유한다. 통상의 피복 기술, 예를 들면 분무 또는 팬 피복을 사용하여 코팅을 도포한다. 피복 두께는 경구 제형이 장관 내의 목적하는 국소 전달 위치에 도달할 때까지 순수하게 유지됨을 보장하기에 충분해야 한다.

[0570] 착색제, 탈점착 부여제, 계면활성제, 소포제, 윤활제(예: 카나우바 왁스 또는 PEG)를 가소제 이외에 코팅에 첨가하여 피복 물질을 가용화시키거나 분산시키고 코팅 성능 및 피복된 제품을 개선시킬 수 있다.

[0571] 기타 실시양태에서, 화학식 A의 화합물을 포함하는 본원에 기재된 제제는 맥동성 제형을 사용하여 전달된다. 맥동성 제형은 조절된 지체 시간 후의 소정의 시간에서 또는 특정 부위에서 하나 이상의 즉시 방출 펄스를 제공할 수 있다. 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물을 포함하는 본원에 기재된 제형을 포함하는 맥동성 투여형태는 당해 분야에 공지된 각종 맥동성 제제를 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들면 이러한 제형은 미국 특허 제5,011,692호, 제5,017,381호, 제5,229,135호 및 제5,840,329호에 기술된 것을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않으며, 이들 문헌의 개시 내용은 본원에 구체적으로 참고로 포함된다. 본 제제를 사용하기에 적절한 기타 맥동성 방출 투여 제제는, 예를 들면 미국 특허 제4,871,549호, 제5,260,068호, 제5,260,069호, 제5,508,040호, 제5,567,441호 및 제5,837,284호에 기재된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 이들 문헌의 개시 내용은 본원에 구체적으로 참고로 포함된다. 일 실시양태에서, 조절 방출 제형은 각각이 본원에 기재된 제형을 함유하는 2개의 군 이상의 입자(즉, 다수미립자)를 포함하는 맥동성 방출 고체 경구 제형이다. 제1군의 입자는 포유동물에 의해 소화시 실질적으로 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물의 즉시 투여를 제공한다. 제1군의 입자는 피복되지 않을 수 있거나 코팅 및/또는 밀봉제를 포함할 수 있다. 제2군의 입자는 피복된 입자를 포함하고, 이는 하나 이상의 결합제와의 혼합물 중에 상기 제제 중의 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물의 총 투여량의 약 2 내지 약 75%, 바람직하게는 약 2.5 내지 약 70%, 더욱 바람직하게는 약 40 내지 약 70%를 포함한다. 코팅은 약학적으로 허용되는 성분을 제2 투여량을 방출하기 전에 소화 후 약 2 내지 약 7 시간의 지체를 제공하기에 충분한 양으로 포함한다. 적절한 코팅은 하나 이상의 차별적으로 분해가능한 코팅, 예를 들면 단지 예로서 pH 민감성 코팅(장용피), 예를 들면 단독으로 또는 셀룰로스 유도체, 예를 들면 에틸셀룰로스와 배합된 아크릴 수지(예: 유드라지트®

EP0, 유드라지트®

L30D-55, 유드라지트®

FS 30D, 유드라지트®

L100-55, 유드라지트®

L100, 유드라지트®

S100, 유드라지트®

RD100, 유드라지트®

E100, 유드라지트®

L12.5, 유드라지트®

S12.5, 유드라지트®

NE30D 및 유드라지트®

NE 40D)®

또는, 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물을 포함하는 제제를 차별적으로 방출시키기 위한 가변적 두께를 갖는 비장용피를 포함한다.

[0572] 다수의 기타 조절 방출 시스템 형태가 당해 분야의 숙련가들에게 공지되었고, 본원에 기재된 제형을 사용하기에 적절하다. 이러한 전달 시스템의 예로는 중합체계 시스템, 예를 들면 폴리락트산 및 폴리글리콜산, 다가무수물 및 폴리카프로락톤; 스테롤, 예를 들면 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르 및 지방산을 포함하는 지질 또는 중성 지방, 예를 들면 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드인 다공성 매트릭스 비중합체계 시스템; 히드로겔 방출 시스템; 실라스틱 시스템; 펩티드계 시스템; 통상의 결합제를 사용하는 왁스 코팅, 생침식성 제형, 압축 정제 등을 들 수 있다. 문헌[Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990)]; [Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002)]; 미국 특허 제4,327,725호, 제4,624,848호, 제4,968,509호, 제5,461,140호, 제5,456,923호, 제5,516,527호, 제5,622,721호, 제5,686,105호, 제5,700,410호, 제5,977,175호, 제6,465,014호 및 제6,932,983호를 참조하며, 상기 문헌은 본원에 구체적으로 참고로 포함된다.

[0573] 일부 실시양태에서, 개체에게 경구 투여하기 위한 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물의 입자 및 하나 이상의 분산제 또는 현탁제를 포함하는, 약학 제제가 제공된다. 제제는 현탁용 과립 및/또는 분말일 수 있고, 물과 혼합시 실질적으로 균일한 현탁액을 얻었다.

[0574] 경구 투여용 액체 제형 제형은 약학적으로 허용되는 수성 경구 분산액, 에멀전, 용액, 엘릭시르, 겔 및 시럽을 비롯한(이에 한정되지 않음) 균으로부터 선택되는 수성 현탁액일 수 있다. 문헌[Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002)]. 화학식 A의 화합물의 입자 이외에, 액체 제형은 첨가제, 예를 들면 (a) 봉해제; (b) 분산제; (c) 습윤제; (d) 하나 이상의 방부제, (e) 점도 향상제, (f) 하나 이상의 감미제 및 (g) 하나 이상의 향미제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 수성 분산액은 결정성 억제제를 추가로 포함할 수 있다.

[0575] 본원에 기재된 수성 현탁액 및 분산액은 문헌[The USP Pharmacists' Pharmacopeia (2005 edition, chapter 905)]에서 정의된 바와 같이 4 시간 이상 동안 균질한 상태를 유지할 수 있다. 균질성은 전체 조성물의 균질성의 측정에 관하여 샘플링 방법에 의해 측정되어야 한다. 일 실시양태에서, 수성 현탁액은 1분 미만 동안 지속하는 물리적 교반에 의해 균질한 현탁액으로 재현탁될 수 있다. 다른 실시양태에서, 수성 현탁액은 45 초 미만 동안 지속하는 물리적 교반에 의해 균질한 현탁액으로 재현탁될 수 있다. 다른 실시양태에서, 수성 현탁액은 30 초 미만 동안 지속하는 물리적 교반에 의해 균질한 현탁액으로 재현탁시킬 수 있다. 다른 실시양태에서, 균질한 수성 분산액을 유지시키기 위해 어떠한 교반도 필요하지 않다.

[0576] 수성 현탁액 및 분산액에 사용하기 위한 봉해제의 예로는 전분, 예를 들면 천연 전분, 예를 들면 옥수수 전분 또는 감자 전분, 예비젤라틴화 전분, 예를 들면 내서넬 1551 또는 아미젤®

또는 글리콜산나트륨 전분, 예를 들면 프로모겔®

또는 엑스플로탭®

; 셀룰로스, 예를 들면 우드 생성물, 메틸결정성 셀룰로스, 예를 들면 아비셀®

, 아비셀®

PH101, 아비셀®

PH102, 아비셀®

PH1105, 엘세마®

P100, 엠코셀®

, 비바셀®

, 멩 티아®

및 솔카-폴록®

, 메틸셀룰로스, 크로스카멜로스 또는 가교결합된 셀룰로스, 예를 들면 가교결합된 나트륨 카르복시메틸셀룰로스(Ac-Di-Sol)®

, 가교결합된 카르복시메틸셀룰로스 또는 가교결합된 크로스카멜로스; 가교결합된 전분, 예를 들면 글리콜산 나트륨 전분; 가교결합된 중합체, 예를 들면 크로스포비돈; 가교결합된 폴리비닐피롤리돈; 알기네이트, 예를 들면 알긴산 또는 알긴산의 염, 예를 들면 알긴산나트륨; 점토, 예를 들면 비검®

HV (규산마그네슘알루미늄); 껌, 예를 들면 한천, 구아 껌, 로커스트 빈, 카라야, 펙틴 또는 트라가칸트; 글리콜산나트륨 전분; 벤토나이트; 천연 스폰지; 계면활성제; 수지, 예를 들면 양이온 교환 수지; 시트러스 펄프; 황산나트륨 라우릴; 전분과 배합된 황산나트륨 라우릴 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0577] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 수성 현탁액 및 분산액에 적절한 분산제는 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들면 친수성 중합체, 전해질, 트윈®

60 또는 80, PEG, 폴리비닐피롤리돈(PVP; 통상적으로 플라스돈®

으로 공지됨) 및 탄수화물계 분산제, 예를 들면 히드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시프로필 셀룰로스 에테르(예: HPC, HPC-SL 및 HPC-L), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 에테르(예: HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M 및 HPMC K100M), 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸-셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 비결정성 셀룰로스, 규산마그네슘알루미늄, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알콜(PVA), 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체[플라스톤®

(Plasdone)], 예를 들면 S-630), 에틸렌 옥시드와 포름알데히드와의 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체(틸록사폴로 공지됨), 폴록사머[예: 플루로닉스(Pluronic) F68®

, F88®

및 F108®

; 이는 에틸렌 옥시드와 프로필렌 옥시드의 블록 공중합체임); 폴록사민[예: 테트로닉(Tetronic)®

908, 폴록사민(Poloxamine)®

908로 공지되며, 이는 프로필렌 옥시드와 에틸렌 옥시드의 에틸렌디아민으로의 순차 부가로부터 유도되는 4 작용성 블록 공중합체임)(미국 뉴저지주 파시파니 소재의 바스프 코퍼레이션)]을 들 수 있다. 기타 실시양태에서, 분산제는 친수성 중합체; 전해질; 트윈®

60 또는 80; PEG; 폴리비닐피롤리돈(PVP); 히드록시프로필셀룰로스 및 히드록시프로필 셀룰로스 에테르(예: HPC, HPC-SL 및 HPC-L); 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 에테르[예: HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M 및 파마코트®

USP 2910(신 에즈)]; 카르복시메틸셀룰로스 나트륨; 메틸셀룰로스; 히드록시에틸셀룰로스; 히드록시프로필메틸-셀룰로스 프탈레이트; 히드록시프로필메틸-셀룰로스 아세테이트 스테아레이트; 비결정성 셀룰로스; 규산마그네슘알루미늄; 트리에탄올아민; 폴리비닐 알콜(PVA); 에틸렌 옥시드와 포름알데히드를 갖는 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체; 폴록사머(예: 플루로닉 F68®

, F88®

및 F108®

; 이는 에틸렌 옥시드와 프로필렌 옥시드의 블록 공중합체임); 폴록사민(예: 테트로닉®

908, 폴록사민[®]

908로서 공지됨) 중의 하나를 포함하지 않는 군으로부터 선택된다.

[0578]

본원에 기재된 수성 현탁액 및 분산액에 적절한 습윤제는 당해 분야에 공지되어 있고, 세틸 알콜, 글리세롤 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄지방산 에스테르[예: 시판되는 트윈[®]

, 예를 들면 트윈[®]

20 및 트윈[®]

80(아이씨아이 스페셜티 케미칼스(ICI Specialty Chemicals))] 및 폴리에틸렌 글리콜[예: 카르보왁스[®]

3350 및 1450[®]

및 카르보폴(Carbopol) 934[®]

(유니온 카바이드(Union Carbide))], 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레에이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 폴리옥시 에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레에이트, 올레산나트륨, 황산나트륨 라우릴, 나트륨 도쿠세이트, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 나트륨 타우로콜레이트, 시메티콘, 포스포타디콜린 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0579]

본원에 기재된 수성 현탁액 또는 분산액에 적절한 방부제로는 예를 들면 칼륨 소르베이트, 파라벤(예: 메틸과라벤 및 프로필과라벤), 벤조산 및 이의 염, 파라히드록시벤조산의 기타 에스테르, 예를 들면 부틸과라벤, 알콜, 예를 들면 에틸 알콜 또는 벤질 알콜, 페놀계 화합물, 예를 들면 페놀 또는 4급 화합물, 예를 들면 염화벤잘코늄을 들 수 있다. 본원에 사용된 방부제는 미생물 성장을 억제하기에 충분한 농도에서 제형에 혼입된다.

[0580]

본원에 기재된 수성 현탁액 또는 분산액에 적절한 점도 향상제는 메틸 셀룰로스, 크산탄 껌, 카르복시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 플라스돈[®]

S-630, 카보머, 폴리비닐 알콜, 알기네이트, 아카시아, 키토산 및 이의 배합물을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 점도 향상제의 농도는 선택된 제제 및 목적하는 점도에 좌우된다.

[0581]

본원에 기재된 수성 현탁액 또는 분산액용으로 적절한 감미제의 예로는 아카시아 시럽, 아세설팜 K, 알리탐, 아니스, 사과, 아스파탐, 바나나, 바바리안 크림, 베리, 블랙 커런트, 버터스카치, 칼슘 시트레이트, 캄포어, 카라멜, 체리, 체리 크림, 초콜렛, 시나몬, 버블 껌, 시트러스, 시트러스 편지, 시트러스 크림, 솜사탕, 코코아, 콜라, 쿨 체리, 쿨 시트러스, 사이클라메이트, 실라메이트, 텍스트로스, 유칼립투스, 유게놀, 프럭토스, 프루즈 편지, 생강, 글리시레티네이트, 감초(감초) 시럽, 그레이프, 그레이프프루츠, 꿀, 이소말트, 레몬, 라임, 레몬 크림, 모노암모늄 글리시리지네이트[마그나스위트(MagnaSweet)[®]

], 말톨, 만니톨, 메이플, 마시멜로, 멘톨, 민트 크림, 혼합 베리, 네오헤스페리딘 DC, 네오타, 오렌지, 배, 복숭아, 페퍼민트, 페퍼민트 크림, 프로스위트(Prosweet)[®]

분말, 라즈베리, 사르사뿌리, 림주, 사카린, 사프롤, 소르비톨, 스페아민트, 스페아민트 크림, 스트로베리, 스트로베리 크림, 스티비아, 수크랄로스, 수크로스, 나트륨 사카린, 사카린, 아스파탐, 아세설팜 칼륨, 만니톨, 탈린, 수크랄로스, 소르비톨, 스위스 크림, 타가토스, 탠저린, 타우마틴, 튜티 후루티, 바닐라, 월넛, 수박, 와일드체리, 윈터그린, 크실리톨 또는 이들 향미 성분의 임의의 배합물, 예를 들면 아니스-멘톨, 체리-아니스, 시나몬-오렌지, 체리-시나몬, 초콜렛-민트, 꿀-레몬, 레몬-라임, 레몬-민트, 멘톨-유칼립투스, 오렌지-크림, 바닐라-민트 및 이의 혼합물을 들 수 있다. 일 실시양태에서, 수성 액체 분산액은 감미제 또는 향미제를 수성 분산액의 약 0.001 내지 약 1.0 부피% 범위의 농도로 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 수성 액체 분산액은 감미제 또는 향미제를 수성 분산액의 약 0.005 내지 약 0.5 부피% 범위의 농도로 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 수성 액체 분산액은 감미제 또는 향미제를 수성 분산액의 약 0.01 내지 약 1.0 부피% 범위의 농도로 포함할 수 있다.

[0582]

상기 제시된 첨가제 이외에, 액체 제제는 당해 분야에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제를 들 수 있다. 예시적 유화제는 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보

네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아미드, 황산나트륨 라우릴, 나트륨 도쿠세이트, 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 타우로콜산, 포스포티딜콜린, 오일, 예를 들면 면실유, 땅콩유, 옥수수 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유, 글리세롤, 테트라히드로프루피릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르 또는 이들 물질의 혼합물 등이다.

[0583] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 제제는 자체 유화성 약물 전달 시스템(SEDDS)일 수 있다. 에멀전은 일반적으로 액적 형태의 서로 비혼화성인 하나의 상의 분산액이다. 일반적으로, 에멀전은 격렬한 기계적 분산에 의해 생성된다. 에멀전 또는 미세에멀전과 대조적으로, SEDDS는 임의의 외부 기계적 분산 또는 교반 없이 과량의 물에 첨가될 경우 자발적으로 에멀전을 형성한다. SEDDS의 잇점은 온화한 혼합만이 용액 전반에 걸쳐 액적을 분포시키는데 필요하다는 것이다. 추가로, 물 또는 수성 상을 투여 직전에 첨가할 수 있고, 이는 불안정하거나 소수성인 활성 성분의 안정성을 보장한다. 따라서, SEDDS는 소수성 활성 성분의 경구 및 비경구 전달에 효과적인 전달 시스템을 제공한다. SEDDS는 소수성 활성 성분의 생체이용율을 향상시킬 수 있다. 자체 유화성 제형의 제조 방법은 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들면 미국 특허 제5,858,401호, 제6,667,048호 및 제6,960,563호를 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, 이들 문헌은 각각 그 개시내용이 본원에 구체적으로 참고로 포함된다.

[0584] 본원에 기재된 수성 분산액 또는 현탁액에 사용되는 상기 제시된 첨가제에는 중복이 존재하는데, 이는 소정의 첨가제가 당해 분야에서 상이한 개입에 의해 흔히 상이하게 분류되거나 몇몇 상이한 기능에 대해 통상적으로 사용되기 때문인 것으로 이해한다. 따라서, 상기 제시된 첨가제는 단지 본원에 기재된 제형에 포함될 수 있는 첨가제의 유형으로서 간주되어야 하고 이로써 한정되지 않아야 한다. 이러한 첨가제의 양은 목적하는 특정 성질에 따라서 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0585] 비내 제형

[0586] 비내 제형은 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들면 미국 특허 제4,476,116호, 제5,116,817호 및 제6,391,452호에 기재되어 있으며, 이들 문헌은 각각 그 개시내용이 본원에 구체적으로 참고로 포함된다. 당해 분야에 공지된 기술 및 기타 기술에 따라 제조되는, 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물을 포함하는 제형은 벤질 알콜 또는 기타 적절한 방부제, 플루오로카본 및/또는 당해 분야에 공지된 기타 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액으로서 제조된다. 문헌[Ansel, H. C. et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Sixth Ed. (1995)]. 바람직하게는, 이들 조성물 및 제형은 적절한 무독성의 약학적으로 허용되는 성분으로 제조된다. 이들 성분은 비내 제형의 제제에서 숙련가들에게 공지되어 있고, 이들 중 일부는 당해 분야의 표준 참조 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005]에서 찾을 수 있다. 적절한 담체의 선택은 목적하는 비내 제형, 예를 들면 용액, 현탁액, 연고 또는 겔의 정확한 성질에 크게 좌우된다. 비강 제형은 일반적으로 활성 성분 이외에 다량의 물을 함유한다. 기타 성분, 예를 들면 pH 조정제, 유화제 또는 분산제, 방부제, 계면활성제, 겔화제 또는 완충제 및 기타 안정화제 및 가용화제의 최소량이 또한 존재할 수 있다. 비강 제형은 비강 분비물과 등장성이어야 한다.

[0587] 흡입 투여의 경우, 본원에 기재된 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물은 에어로졸, 연무 또는 분말 형태일 수 있다. 본원에 기재된 약학 조성물은 적절한 추진제, 예를 들면 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 기체를 사용하여 가압 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 분무 제시 형태로 편리하게 전달된다. 가압된 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하기 위하여 밸브를 제공하여 측정될 수 있다. 예를 들면 단지 예로서 본원에 기재된 화합물의 분말 혼합물 및 적절한 분말 베이스, 예를 들면 락토스 또는 전분을 함유하는, 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지를 제형화할 수 있다.

[0588] 협측 제형

[0589] 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물을 포함하는 협측 제형은 당해 분야에 공지된 각종 제형을 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들면 이러한 제형은 미국 특허 제4,229,447호, 제4,596,795호, 제4,755,386호 및 제5,739,136호에 기재된 것을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않으며, 이들 문헌의 개시 내용은 본원에 구체적으로 참고로 포함된다. 또한, 본원에 기재된 협측 제형은 협측 점막에 제형을 부착시키는 작용을 하기도 하는 생침식성(가수분해가능한) 중합체성 담체를 더 포함할 수 있다. 협측 제형은 소정의 시간 동안 점진적으로 침식되도록 제조되고, 임의의 화학

식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물은 본질적으로 전반적으로 전달된다. 당해 분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, 협측 약물 전달은 경구 약물 투여시 경험하는 단점, 예를 들면 느린 흡수, 위장관에 존재하는 유체에 의한 활성제의 분해 및/또는 간에서의 제1의 통과 불활성화를 방지한다. 생침식성(가수분해가능한) 중합체성 담체와 관련하여, 목적하는 약물방출 프로파일이 손상되지 않는 한, 실질적으로 임의의 상기 담체를 사용할 수 있고, 담체는 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 및 협측 투여 단위에 존재할 수 있는 기타 성분과 상용성을 갖는 것으로 이해한다. 일반적으로, 중합체성 담체는 협측 점막의 습식 표면에 부착되는 친수성(수-용해성 및 수-팽윤성) 중합체를 포함한다. 본원에 유용한 중합체성 담체의 예로는 아크릴산 중합체 및 공중합체, 예를 들면 "카보머"(비.에프. 굿리치로부터 입수할 수 있는 카르보폴®)

이 이러한 중합체의 일례)로서 공지된 것을 들 수 있다. 본원에 기재된 협측 제형에 도입될 수도 있는 기타 성분은 봉해제, 희석제, 결합제, 윤활제, 향미제, 착색제, 방부제 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 협측 또는 설하 투여용 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제, 로젠지 또는 겔 형태를 취할 수 있다.

[0590] 경피 제형

[0591] 본원에 기재된 경피 제형은 당해 분야에 기술된 각종 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들면 이러한 장치는, 미국 특허 제3,598,122호, 제3,598,123호, 제3,710,795호, 제3,731,683호, 제3,742,951호, 제3,814,097호, 제3,921,636호, 제3,972,995호, 제3,993,072호, 제3,993,073호, 제3,996,934호, 제4,031,894호, 제4,060,084호, 제4,069,307호, 제4,077,407호, 제4,201,211호, 제4,230,105호, 제4,292,299호, 제4,292,303호, 제5,336,168호, 제5,665,378호, 제5,837,280호, 제5,869,090호, 제6,923,983호, 제6,929,801호 및 제6,946,144호를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않으며, 이들 문헌의 개시 내용은 본원에 구체적으로 참고로 포함된다.

[0592] 본원에 기재된 경피 제형은 당해 분야에 통상적인 특성의 약학적으로 허용되는 부형제를 투입할 수 있다. 일 실시양태에서, 본원에 기재된 경피 제형은 3개 이상의 성분을 포함한다: (1) 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물의 제형; (2) 침투 향상제; 및 (3) 수성 아주번트. 또한, 경피 제형은 추가의 성분, 예를 들면 겔화제, 크림 및 연고 기재 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 경피 제형은 추가로 흡수를 향상시키고 피부로부터 경피 제형의 제거를 방지하는 직조 또는 부직 백킹 물질을 포함할 수 있다. 기타 실시양태에서, 본원에 기재된 경피 제형은 포화되거나 과포화된 상태를 유지시켜 피부로의 확산을 촉진시킬 수 있다.

[0593] 본원에 기재된 화합물의 경피 투여용으로 적절한 제형은 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 사용할 수 있고, 친지성 에멀전 또는 중합체 또는 접착제에 용해 및/또는 분산된 완충 수용액일 수 있다. 이러한 패치는 약학 제제의 연속, 맥동성 또는 주문형 전달용으로 제조될 수 있다. 추가의 본원에 기재된 화합물의 경피 전달은 이온영동 패치 등에 의해 달성될 수 있다. 추가로, 경피 패치는 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물을 조절 전달할 수 있다. 흡수율은 속도 조절 막을 사용하거나 또는 중합체 매트릭스 또는 겔내에 화합물을 포획시킴으로써 늦출 수 있다. 반대로, 흡수 향상제는 흡수를 증가시키는데 사용될 수 있다. 흡수 향상제 또는 담체는 피부를 통한 통과를 돕는 흡수가능한 약학적으로 허용되는 용매를 포함할 수 있다. 예를 들면 경피 장치는 백킹 부재, 임의로 담체와 함께 화합물을 함유하는 저장소, 임의로 화합물을 숙주의 피부에 조절된 소정의 속도에서 연장된 시간 동안 전달하기 위한 속도 조절 차단체 및 장치를 피부에 고정시키기 위한 수단을 포함하는 봉대 형태이다.

[0594] 주사 제제

[0595] 근육내, 피하 또는 정맥내 주사용으로 적절한, 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물을 포함하는 제제는 생리적으로 허용되는 멸균 수용액 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전 및 멸균 주사 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균성 분말을 포함할 수 있다. 적절한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비이클은 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌글리콜, 폴리에틸렌-글리콜, 글리세롤, 크레모포어 등), 이의 적절한 혼합물, 식물성 오일(예: 올리브유) 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예를 들면 에틸 올레에이트를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들면 코팅, 예를 들면 레시틴을 사용함으로써, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기를 유지시킴으로써, 계면활성제를 사용함으로써 유지될 수 있다. 피하 주사용으로 적절한 제형은 또한 첨가제, 예를 들면 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 성장 억제제는 각종 항균제 및 항진균제, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올,

페놀, 소르브산 등에 의해 보장될 수 있다. 등장성 제제, 예를 들면 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 주사가 가능한 약학적 형태의 연장된 흡수는 흡수 지연 제제, 예를 들면 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 사용함으로써 야기될 있다.

[0596] 정맥내 주사의 경우, 본원에 기재된 화합물은 수용액, 예를 들면 생리학적으로 상용성인 완충제, 예를 들면 헵크 용액, 링거액 또는 생리적 염수 완충제로 제형화될 수 있다. 경점막 투여의 경우, 침투되는 차단체에 적절한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당해 분야에 일반적으로 공지되어 있다. 기타 비경구 주사의 경우, 적절한 제형은 수용액 또는 비수성 용액을, 바람직하게는 생리학적으로 상용성인 완충제 또는 부형제와 함께 포함할 수 있다. 이러한 부형제는 일반적으로 당해 분야에 공지되어 있다.

[0597] 비경구 주사액은 식피 주사 또는 연속 주입을 포함할 수 있다. 주사용 제형은 단위 제형로, 예를 들면 앰플 또는 다수 투여 용기로 첨가된 방부제와 함께 제시될 수 있다. 본원에 기재된 약학 조성물은 유성 또는 수성 비이클 중의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전으로서 비경구 주사용으로 적절한 형태로 존재할 수 있고, 제형화제, 예를 들면 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 비경구 투여에 적절한 약학 제제는 활성 화합물 수용액을 수 용해성 형태로 포함한다. 추가로, 활성 화합물의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적절한 친유성 용매 또는 비이클은 지방 오일, 예를 들면 참깨유 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들면 에틸 올레에이트 또는 트리글리세라이드 또는 리포솜을 들 수 있다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들면 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 적절한 안정화제 또는 화합물의 용해도를 증가시켜 매우 농축된 용액의 제조를 가능하게 하는 제제를 함유할 수 있다. 또는, 활성 성분은 사용 전에 적절한 비이클, 예를 들면 멸균성 무-발열원 물로 구성하기 위한 분말 형태로 존재할 수 있다.

[0598] 기타 제형

[0599] 특정 실시양태에서, 약학적 화합물용 전달 시스템, 예를 들면 리포솜 및 에멀전을 사용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 예를 들면 카르복시메틸셀룰로스, 카보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카르보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 알긴산나트륨 및 텍스트란으로부터 선택된 점액접착성 중합체를 또한 포함할 수 있다.

[0600] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 국소 투여할 수 있고, 각종 국소 투여가능한 조성물, 예를 들면 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 약물첨가 스틱, 밤(balm), 크림 또는 연고로 제형화될 수 있다. 이러한 약학적 화합물은 가용화제, 안정화제, 강장성 향상제, 완충제 및 방부제를 함유할 수 있다.

[0601] 본원에 기재된 화합물은 또한 통상의 좌제 베이스, 예를 들면 코코아 버터 또는 기타 글리세라이드 뿐만 아니라 합성 중합체, 예를 들면 폴리비닐피롤리돈, PEG 등을 함유하는 직장 조성물, 예를 들면 관장제, 직장 겔, 직장 폼, 직장 에어로졸, 좌제, 젤리 좌제 또는 체류 관장제로 제형화될 수 있다. 조성물의 좌제 형태에서, 저 융점 왁스, 예를 들면 임의로 코코아 버터와 배합된 지방산 글리세라이드의 혼합물이 먼저 용융된다.

[0602] 투여 방법 및 치료 섭생의 예

[0603] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 Btk 또는 이의 동족을 억제하거나, Btk 또는 이의 동족을 억제하거나 Btk 활성을 억제함으로써 적어도 부분적으로 이로울 수 있는 질환 또는 병증을 치료하기 위한 약물 제조에 사용될 수 있다. 또한, 이러한 치료를 필요로 하는 개체에게서 본원에 기재된 질환 또는 병증을 치료하는 방법은 본원에 기재된 임의의 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 약학적으로 허용되는 N 옥시드, 약학적으로 활성인 대사산물, 약학적으로 허용되는 전구약물 또는 약학적으로 허용되는 용매화물을 함유하는 약학 조성물을 상기 개체에게 치료학적 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0604] 본원에 기재된 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방적/치료적 치료용으로 투여될 수 있다. 치료적 적용에서, 조성물은 이미 질환 또는 병증을 앓고 있는 환자에게 질환 또는 병증의 증상을 치료하거나 적어도 부분적으로 억제시키기에 충분한 양으로 투여된다. 이러한 사용에 효과적인 양은 질환 또는 병증의 중증도 및 과정, 이전 치료, 환자의 건강 상태, 체중, 약물에 대한 반응 및 주치의의 판단에 따라 좌우된다.

[0605] 예방적 적용에서, 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 병증에 민감하거나 또는 이들의 위험에 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방적 유효량 또는 투여량"으로 정의된다. 이러한 사용에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 좌우된다. 환자에게 사용시, 이러한 사용에 유효한 양은 질환, 장애 또는 병증의 중증도 및 과정, 이전 치료법, 환자의 건강 상태, 약물에 대한 반응 및 주치의

의 판단에 좌우된다.

- [0606] 일부 실시양태에서, 키나제 억제제는 환자에게 규칙적으로, 예를 들면 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일 또는 3일에 1회로 투여된다. 기타의 실시양태에서, 키나제 억제제는 환자에게 간헐적으로, 예를 들면 1일 2회에 이어서 1일 1회에 이어서 1일 3회; 또는 매주 처음 1일; 또는 1주당 1, 2 및 3일차에 투여된다. 일부 실시양태에서, 간헐적 투여가 규칙 투여와 같이 효율적이다. 추가의 또는 대안의 실시양태에서, 키나제 억제제는 환자가 특정한 징후를 나타낼 때만, 예를 들면 통증의 시작 또는 열의 시작 또는 염증의 시작 또는 피부 장애의 시작때에만 투여한다.
- [0607] 환자의 상태가 호전되지 않을 경우, 의사의 판단하에, 즉 환자의 질환 또는 병증의 증상을 경감시키거나, 대안으로 조절하고 제한하기 위해서 환자의 생명 지속 기간 전반을 포함한 연장된 시간 동안 화합물을 만성적으로 투여할 수 있다.
- [0608] 환자의 상태가 호전될 경우, 의사의 판단하에, 화합물을 연속적으로 투여할 수 있거나 또는 투여되는 약물의 양을 일시적으로 감소시키거나 또는 특정 시간 동안 일시적으로 중지시킬 수 있다(즉, "휴약기"). 휴약기 기간은 단지 예로서 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일 또는 365일을 비롯한 2일 내지 1년 사이에서 변경될 수 있다. 휴약기 동안 투여량 감소는 단지 예로서 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%를 비롯한 약 10 내지 약 100%일 수 있다.
- [0609] 일단 환자의 상태가 호전되면, 필요할 경우, 지속 투여량이 투여된다. 그후, 용량 또는 투여 빈도 또는 둘 다는 증상의 함수로서 호전된 질환, 장애 또는 병증이 유지되는 수준으로 감소시킬 수 있다. 그러나, 환자는 임의의 증상 재발시 장기간 기준으로 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.
- [0610] 이러한 양에 상응하는 소정의 제제의 양은 예를 들면 특정 화합물, 질환 또는 병증 및 이의 중증도, 치료를 필요로 하는 개체 또는 숙주의 정제(예: 체중)와 같은 요인에 좌우되지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들면 투여될 특정 제제, 투여 경로, 치료될 상태 및 치료할 개체 또는 숙주를 비롯한 경우를 둘러싼 특정 상황에 따라서 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 성인 사람 치료에 사용되는 투여량은 통상적으로 약 0.02 내지 약 5,000 mg/1일, 바람직하게는 약 1 내지 약 1,500 mg/1일 범위내이다. 목적하는 투여량은 편리하게는 단일 투여량으로 또는 분할 투여량으로 동시에(또는 단기간에 걸쳐) 또는 적당한 간격으로, 예를 들면 1일 2회, 3회, 4회 이상 하위 투여량으로 제공될 수 있다.
- [0611] 본원에 기재된 약학 조성물은 정확한 용량의 단일 투여에 적절한 단위 제형일 수 있다. 단위 제형에서, 제형은 적절한 양의 하나 이상의 화합물을 함유하는 단위 투여량으로 분할된다. 단위 용량은 제형의 개별적 양을 함유하는 포장 형태일 수 있다. 비제한적 예는 포장 정제 또는 캡슐 및 바이알 또는 앰플 내의 분말이다. 수성 현탁액 조성물은 단일 투여 비-재밀폐성 용기로 포장할 수 있다. 또는, 다수 투여량 재밀폐성 용기가 사용될 수 있고, 이 경우 조성물에 방부제를 포함시키는 것이 통상적이다. 단지 예로서 비경구 주사용 제형은 첨가된 방부제와 함께 앰플을 비롯한(이에 한정되지 않음) 단위 제형 또는 다수 투여량 용기로 제공될 수 있다.
- [0612] 상기 범위는 개별적 치료 섭생과 관련하여 변수의 수가 다량이고 이들 권장된 값으로부터 상당한 이탈이 통상적이므로, 단지 예시일 뿐이다. 이러한 용량은 이에 제한되지 않지만, 사용되는 화합물의 활성, 치료될 질환 또는 병증, 투여 방식, 개개 개체의 요건, 치료될 질환 또는 병증의 중증도 및 개업의의 판단을 포함하는 다수의 변수에 따라 변경될 수 있다.
- [0613] 이러한 치료적 섭생의 독성 및 치료적 효능은 LD₅₀(모집단의 50%에 치사인 투여량) 및 ED₅₀(집단의 50%에 치료적으로 유효인 투여량)의 측정을 비롯한(이에 한정되지 않음) 세포 배양물 또는 실험 동물 중의 표준 약학적 절차에 의해 측정될 수 있다. 독성 및 치료적 효과 사이의 투여량 비는 치료적 지수이고, 이는 LD₅₀ 및 ED₅₀ 사이의 비로서 표현될 수 있다. 높은 치료적 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 얻은 데이터를 사람에게 사용하기 위한 용량 범위를 체형화하는데 사용할 수 있다. 이러한 화합물의 용량은 바람직하게는 최소의 독성을 갖는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도 범위내에 포함된다. 용량은 사용된 제형 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위내에서 변경될 수 있다.
- [0614] 선택성을 증가시키기 위한 투여 전략
- [0615] Btk, Btk 동족체 및 Btk 키나제 시스테인 동족체를 비롯한 하나 이상의 ACK에 대하여 선택적인 키나제 억제제

가 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 억제제는 또한 기타의 키나제(그의 일부가 일부 실시양태에서 또한 ACK임)에 대해 가역적으로 결합된다. 선택성 프로파일을 향상시키는 수단으로서 이러한 억제제는 약물동태학적 프로파일이 비-ACK보다 ACK에 대한 억제제의 향상된 선택성이 유리하도록 제형화된다(제형화는 억제제의 화학적 변경, 약학 조성물 및 이의 조합에서 부형제의 사용을 포함한다). 단지 예로서, ACK는 짧은 혈장 반감기를 갖도록 제형화된다. 기타의 구체예에서, ACK는 연장된 혈장 반감기를 갖도록 제형화된다.

[0616] 일 실시양태에서, Btk, Btk 동족체 및 Btk 키나제 시스테인 동족체로부터 선택된 단백질 티로신 키나제에 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합되는 키나제 억제제가 제공되며, 키나제 억제제는 복수의 단백질 티로신 키나제에 가역적 그리고 비선택적으로 결합되며, 추가로 키나제 억제제의 혈장 반감기는 약 4 시간 미만이다. 이와 같은 실시양태에서, 키나제 억제제는 Btk, Jak3, Blk, Bmx, Tec 및 Itk중 하나 이상에 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합된다. 추가의 실시양태에서, 키나제 억제제는 Btk에 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합된다. 추가의 실시양태에서, 키나제 억제제는 Jak3에 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합된다. 추가의 실시양태에서, 키나제 억제제는 Tec에 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합된다. 추가의 실시양태에서, 키나제 억제제는 Btk 및 Tec에 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합된다. 추가의 실시양태에서, 키나제 억제제는 Blk에 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합된다. 추가의 실시양태에서, 키나제 억제제는 복수의 src-패밀리 단백질 키나제 억제제에 가역적으로 그리고 비선택적으로 결합된다. 추가의 실시양태에서, 키나제 억제제의 혈장 반감기는 약 3 시간 미만이다. 추가의 실시양태에서, 키나제 억제제의 혈장 반감기는 약 2 시간 미만이다.

[0617] 일 실시양태에서, Btk, Btk 동족체 및 Btk 키나제 시스테인 동족체로부터 선택된 단백질 티로신 키나제에 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합된 키나제 억제제를 제공하며, 키나제 억제제는 복수의 단백질 티로신 키나제에 가역적으로 그리고 비선택적으로 결합되며, 추가로 키나제 억제제의 혈장 반감기는 약 12 시간보다 길다. 이와 같은 실시양태에서, 키나제 억제제는 Btk, Jak3, Blk, Bmx, Tec 및 Itk 중 하나 이상에 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합된다. 추가의 실시양태에서, 키나제 억제제는 Btk에 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합된다. 추가의 실시양태에서, 키나제 억제제는 Jak3에 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합된다. 추가의 실시양태에서, 키나제 억제제는 Tec에 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합된다. 추가의 실시양태에서, 키나제 억제제는 Btk 및 Tec에 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합된다. 추가의 실시양태에서, 키나제 억제제는 Blk에 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합된다. 추가의 실시양태에서, 키나제 억제제는 복수의 src-패밀리 단백질 키나제 억제제에 가역적으로 그리고 비선택적으로 결합된다. 추가의 실시양태에서, 키나제 억제제 키나제 억제제의 혈장 반감기는 약 16 시간보다 길다.

[0618] 이러한 투여 방법의 다른 구체예에서, 전술한 ACK 억제제 중 임의의 것 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 제제가 제공된다. 일부 구체예에서, 이러한 약학 제제는 경구 투여, 비경구 투여, 협측 투여, 비강 투여, 국소 투여 또는 직장 투여로부터 선택된 투여 경로를 위해 제형화된다. 특정 구체예에서, 약학 제제는 경구 투여를 위해 제형화된다.

[0619] 이러한 투여 방법의 다른 구체예에서, Btk 및 Tec와 선택적으로 그리고 비가역적으로 결합하는 전술한 ACK 억제제 중 임의의 것을 개체에게 투여하는 단계를 포함하여 류마티스성 관절염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0620] 투여 전략의 추가의 구체예에서, 임의의 전술한 ACK 억제제의 약학 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, B 세포 증식성 질환 또는 비만 세포 증식성 질환의 치료 방법이 제공된다.

[0621] 추가의 구체예에서, 이러한 투여 전략은 상기 언급한 ACK 억제제 중 임의의 약학 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 류마티스성 관절염 또는 병증을 치료하는 방법이다. 추가의 구체예에서, 이러한 투여 전략은 상기 언급한 ACK 억제제 중 임의의 것의 약학 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 과활동성 B 세포를 특징으로 하는 질환을 치료하는 방법이다. 추가의 구체예에서, 이러한 투여 전략은 상기 언급한 ACK 억제제 중 임의의 것의 약학 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 과활동성 비만 세포를 특징으로 하는 질환을 치료하는 방법이다. 추가의 구체예에서, 이러한 투여 전략은 상기 언급한 ACK 억제제 중 임의의 약학 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 과활동성 B 세포 및 과활동성 비만 세포 둘 다를 특징으로 하는 질환을 치료하는 방법이다. 이러한 투여 전략을 사용하는 전술한 치료 방법 중 임의의 것에서, 약학 조성물은 1일 1회 또는 1일 1회보다 덜 빈번하게 투여된다.

[0622] 키트/제조 물품

[0623] 본원에 개시된 치료적 적용에 사용하기 위해, 키트 및 제조 물품도 또한 본원에 개시된다. 이러한 키트는 담

체, 포장 또는 구획되어 하나 이상의 용기, 예를 들면 바이알, 튜브 등을 수용하는 용기를 포함할 수 있고, 각각의 용기(들)는 본원에 개시된 방법에 사용되는 개별 요소 중 하나를 포함한다. 적절한 용기의 예로는 병, 바이알, 주사기 및 시험관을 들 수 있다. 용기는 다수의 소재, 예를 들면 유리 또는 플라스틱으로부터 성형될 수 있다.

[0624] 본원에 제공된 제조 물품은 포장 재료를 함유한다. 약학적 제품을 포장하는데 사용하기 위한 포장 재료는 미국 특허 제5,323,907호, 제5,052,558호 및 제5,033,252호를 들 수 있다. 약학적 포장 재료의 예로는 블리스터 (blister) 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 보틀 및 선택된 제형 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적절한 임의의 포장 재료를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 제공된 화합물 및 조성물의 제형의 광범위한 배열은 Btk의 억제작용에 의해 이로울 수 있거나 Btk가 증상 또는 원인에 대한 매개자 또는 기여자가 되는 임의의 질환, 장애 또는 병증에 대한 다양한 치료로서 예상된다.

[0625] 예를 들면 용기(들)는 본원에 개시된 하나 이상의 화합물을 임의로 조성물로 또는 본원에 개시된 다른 제제와 함께 포함할 수 있다. 용기(들)는 임의로 멸균성 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들면 용기는 정맥내 용액 백 또는 피하 주사 침상에 의해 관통가능한 마개를 가진 바이알일 수 있다). 이러한 키트는 임의로 본원에 개시된 방법으로 이것의 사용에 관한 확인 설명서 또는 라벨 또는 지침서를 화합물과 함께 임의로 포함한다.

[0626] 키트는 각각이 본원에 개시된 화합물의 사용에 대한 상업적인 관점 및 사용자 관점에서 바람직한 하나 이상의 다양한 재료(예, 임의로 농축된 형태의 시약 및/또는 장치)를 가진 하나 이상의 부가적인 용기가 포함될 수 있다. 이러한 재료의 예로는 완충제, 희석제, 여과제, 침상, 주사기, 캐리어, 포장, 용기, 바이알 및/또는 내용물을 열거하는 튜브 표지 및/또는 사용지침서 및 사용지침서를 포함하는 포장 삽입물을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 한 세트의 지침서가 또한 통상적으로 포함된다.

[0627] 라벨은 용기 위에 존재하거나 용기에 결합된다. 라벨은 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 부호가 용기 자체에 부착되거나, 성형되거나 또는 에칭될 때 용기 위에 존재할 수 있고, 라벨은 예를 들면 패키지 삽입물로서 용기도 수용하는 그릇 또는 캐리어내에 존재할 때 용기와 결합될 수 있다. 라벨은 내용물이 특정의 치료적 용도로 사용되어야 함을 나타내기 위해 사용될 수 있다. 라벨은 또한 본원에 개시된 방법에서와 같이 내용물의 사용에 대한 지침을 나타낼 수 있다.

[0628] 특정 구체예에서, 약학 조성물은 본원에 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 제형을 수용할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치로 제시될 수 있다. 블리스터 팩과 같은 팩은 예를 들면 금속 또는 플라스틱 호일 (foil)을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투약 설명서가 첨부될 수 있다. 팩 또는 디스펜서에는 또한 약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 행정 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 연관된 통지서가 첨부될 수 있으며, 이 통지서는 사람 또는 가축 투여를 위한 약물의 제형에 대한 기관의 승인을 반영한다. 이러한 통지서는 예를 들면 처방약에 대한 미국 식품의약청의 승인 라벨이거나 또는 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 또한, 상용성 약학적 담체 중에 제형화되는 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물을 제조하고, 적절한 용기에 넣고, 표시된 병증의 치료를 위하여 라벨을 부착할 수 있다.

[0629] 실시예

[0630] 하기의 구체적인 및 비제한적인 실시예는 단지 예시로서 간주하며, 어떠한 방식으로든 본 개시내용을 한정하지 않는다.

[0631] 화합물의 합성

[0632] 실시예 1

[0633] 4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(2a)의 제조

[0634] 4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(중간체 2)은 국제 특허 공보 번호 WO 01/019829에 개시된 바와 같이 생성하였다. 간단히, 4-펜옥시벤조산(48 g)을 염화티오닐(100 ml)에 첨가하고, 약하게 환류하에 1 시간 동안 가열하였다. 염화티오닐을 증류로 제거하고, 잔류 오일을 톨루엔에 용해시키고, 휘발성 물질을 80°C/20 mbar에서 제거하였다. 생성된 산 염화물을 톨루엔(200 ml) 및 테트라히드로푸란(35 ml)에 용해시켰다. 말로노니트릴(14.8 g)을 용액에 첨가하고, 톨루엔(150 ml) 중의 디이소프로필에틸에틸아민(57.9 g)을 첨가하면서 -10°C에서 교반하고, 온도를 0°C 미만으로 유지하였다. 0°C에서 1 시간 후, 혼합물을 20°C에서 밤새 교반하였다. 아민 염산염을 여과로 제거하고, 여과액을 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에서 취하고, 1.25 M 황산에 이어서 염수로 세정하고, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 반고형 잔류물을 얻고, 이를 약간의 에틸 아세테이트로 처리하여 4.1 g의 1,1-디시아노-2-히드록시-2-(4-펜옥시페

닐)에텐을 백색 고형물로서 얻었다(m.p. 160-162℃). 여과액을 증발시켜 56.58(96%)의 1,1-디시아노-2-히드록시-2-(4-펜옥시페닐)에텐을 회색-갈색 고체로서 얻고, 이는 추가의 사용에 대하여 충분히 순수하였다.

[0635] 아세트니트릴(780 ml) 및 메탄올(85 ml) 중의 1,1-디시아노-2-히드록시-2-(4-펜옥시페닐)에텐(56.5 g)을 질소하에서 0℃에서 디이소프로필에틸아민(52.5 ml)에 이어서 THF 중의 2M 트리메틸실릴디아조메탄(150 ml)을 첨가하면서 교반하였다. 반응을 2 일 동안 20℃에서 교반한 후, 2 g의 실리카를 첨가하였다(크로마토그래피를 위하여). 적갈색 용액을 진공하에서 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물에 이어서 염수로 충분히 세정하고, 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르(3×250 ml)로 추출하고, 불용성 오일로부터 기울려 따랐다. 에테르 추출물을 증발시켜 22.5 g의 1,1-디시아노-2-메톡시-2-(4-펜옥시페닐)에텐을 얻은 오렌지색 고체로서 얻었다. 불용성 오일을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 15.0 g의 붉은 오렌지색 오일을 얻었다.

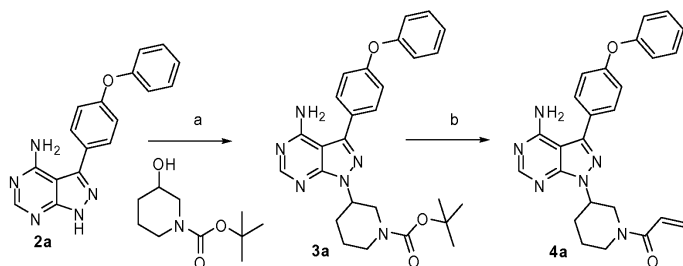
[0636] 1,1-디시아노-2-메톡시-2-(4-펜옥시페닐)에텐(22.5 g) 및 1,1-디시아노-2-메톡시-2-(4-펜옥시페닐)에텐 오일(15 g)을 에탄올(25 ml) 중의 히드라진 수화물(18 ml)의 용액으로 처리하고, 증기조상에서 1 시간 동안 가열하였다. 에탄올(15 ml)을 첨가한 후, 물(10 ml)을 첨가하였다. 침전된 고체를 수집하고, 에탄올:물(4:1)로 세정한 후, 공기 중에서 건조시켜 3-아미노-4-시아노-5-(4-펜옥시페닐)피라졸을 얻은 오렌지색 고체로서 얻었다.

[0637] 3-아미노-4-시아노-5-(4-펜옥시페닐)피라졸(29.5 g)을 폼아미드(300 ml) 중에 현탁시키고, 질소하에서 180℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 30℃로 냉각시키고, 물(300 ml)을 첨가하였다. 고체를 수집하고, 물로 잘 세정한 후, 메탄올로 세정하고, 공기 중에서 건조시켜 4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 얻었다.

[0638] 실시예 1a

[0639] 1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(4)의 합성

[0640] 반응식 V



화합물 4a의 합성;

a) 중합체 결합된 트리페닐포스핀(TPP), 디이소프로필디아조디카르복실레이트(DIAD), 테트라히드로푸란(THF);

b) HCl/디옥산; 그후 염화아크릴로일, 트리에틸아민(TEA).

[0641]

[0642] 본원에 기재된 화합물은 반응식 III에서 제시된 단계에 의하여 합성하였다. 반응식 III에서 제시된 반응 조건의 상세한 예는 1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화합물 4a)의 합성에 대하여 기재되어 있다.

[0643] 101 mg의 4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 및 330 mg의 중합체 결합된 트리페닐포스핀(TPP)(폴리머랩)을 함께 5 ml의 테트라히드로푸란(THF)과 함께 혼합하였다. tert-부틸 3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트(200 mg; 2.0 당량)를 혼합물에 첨가한 후, 디이소프로필디아조디카르복실레이트(0.099 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 수지를 제거하고, 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피(펜탄/에틸 아세테이트=1/1)로 정제하여 중간체 3a(55 mg)를 얻었다.

[0644] 중간체 3a(48.3 mg)를 디옥산 중의 4N HCl 1 ml로 1 시간 동안 처리한 후, 무수 상태로 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 트리에틸아민(0.042 ml)을 첨가한 후, 염화아실(0.010 ml)을 첨가하였다. 2 시간 후, 반응을 중지시켰다. 반응 혼합물을 5 중량% 수성 구연산에 이어서 염수로 세정하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(CH₂Cl₂/MeOH=25/1 사용)에 의하여 22 mg의 화합물 4a를 백색

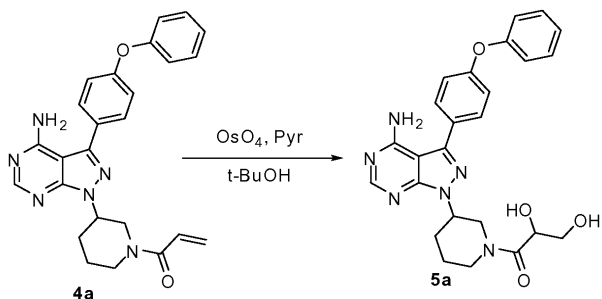
고체로서 얻었다.

[0645] MS (M+1): 441.2; ¹H-NMR (400 MHz): 8.26, s, 1H; 7.65, m, 2H; 7.42, m, 2H; 7.1-7.2, m, 5H; 6.7-6.9, m, 1H; 6.1, m, 1H; 5.5-5.7, m, 1H; 4.7, m, 1H; 4.54, m, 0.5H; 4.2, m, 1H; 4.1, m, 0.5H; 3.7, m, 0.5H; 3.2, m, 1H; 3.0, m, 0.5H; 2.3, m, 1H; 2.1, m, 1H; 1.9, m, 1H; 1.6, m, 1H.

[0646] 실시예 1b

[0647] 3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-2,3-디히드록시프로판-1-온(5a)의 합성

[0648] 반응식 VI



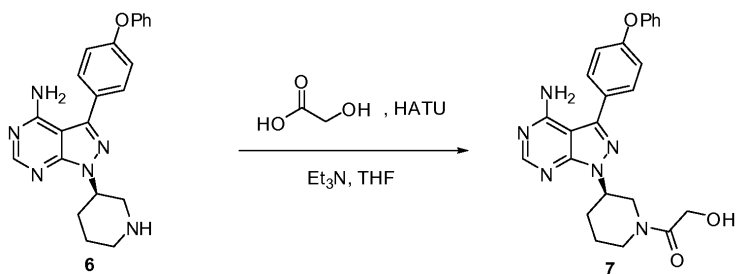
[0649]

[0650] 1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(4a, 220 mg), OsO₄(t-BuOH 중의 2.5 중량%, 6.9 ml) 및 피리딘(0.04 ml)의 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHSO₃ 포화 수용액(6 ml)으로 후처리하고, 또다른 1 시간 동안 교반하였다. 수성 혼합물을 EtOAc(30 ml, 15 ml 및 5 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에서 증발시켰다. 미정제물을 소량의 디클로로메탄에 용해시키고, 플래쉬 크로마토그래피(실리카, CH₂Cl₂ 중의 5% MeOH로부터 CH₂Cl₂중의 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(105 mg)로서 얻었다.

[0651] 실시예 2

[0652] (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-2-히드록시에탄논(7)의 합성

[0653] 반응식 VII



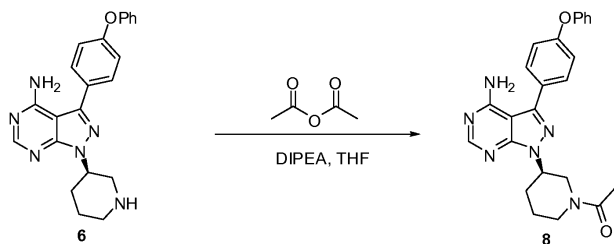
[0654]

[0655] 얼음조 내에서 교반중인 THF(500 ml) 중의 (R)-3-(4-펜옥시페닐)-1-(피페리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(6)(38.62 g), 글리콜산(9.13 g) 및 트리에틸아민(27.90 ml)의 혼합물에 HATU(45.63 g)를 한번에 첨가하였다. 반응이 실온으로 가온되도록 하고, 밤새(16 시간) 교반하였다. 용매를 회전증발로 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄(500 ml)으로 희석하고, NaOH 수용액(10%, 300 ml)으로 세정하였다. 고체를 여과로 제거하고, 2층계가 분리되었다. 유기층을 염수로 세정하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 아세트니트릴(300 ml)로 약간 가열하면서 분쇄하고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새(16 시간) 정지한 후 여과하였다. 수집한 고체를 소량의 아세트니트릴로 세정하고, 고진공하에서 건조시켜 약간 분홍색이 도는 백색 분말(34.8 g)로서 얻었다.

[0656] 실시예 3

[0657] (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)에탄논(8)의 합성

[0658] 반응식 VIII



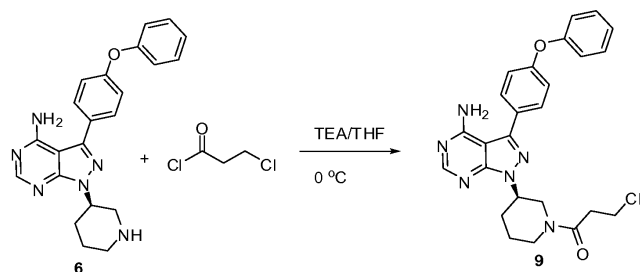
[0659]

[0660] THF(1 ml) 중의 (R)-3-(4-펜옥시페닐)-1-(피페리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(6)(0.05 g)의 용액에 아세트산 무수물(12.8 μ l) 및 DIPEA(23.1 μ l)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 샘플은 LC/MS 분석을 위하여 생성하였다. 10 μ l의 반응 혼합물을 H₂O:ACN=6:4로 희석하여 0.1 mg/ml 제제를 생성하였다. LC/MS에 의하여 생성물(m/z가 429임)이 표제 화합물이라는 것을 확인하였다.

[0661] 실시예 4

[0662] (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-클로로프로판-1-온(9)의 합성

[0663] 반응식 IX



[0664]

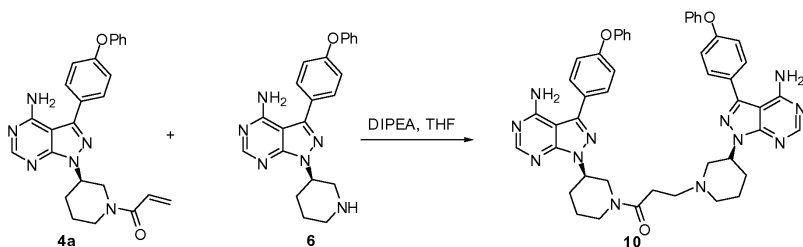
[0665] 0°C로 냉각된 THF(15 ml) 중의 (R)-3-(4-펜옥시페닐)-1-(피페리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(6)(0.40 g, 1.04 mmol) 및 TEA(0.29 ml, 2.08 mmol)의 용액에 염화3-클로로프로판노일(0.132 g, 2.08 mmol)을 첨가하였다. 1 시간 동안 0°C에서 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 ml)로 희석하고, 물(50 ml)로 세정하였다. 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 농축시켜 0.49 g의 백색 고체를 수집하였다. 백색 고체를 플래쉬 크로마토그래피(5% MeOH/EtOAc)로 처리하여 0.31 g(62%)의 (R)-1-(3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-클로로프로판-1-온(9)을 백색 고체로서 얻었다.

[0666] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.64 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.40 (m, 2H), 7.20-7.00 (m, 7H), 4.60 (m, 1H), 4.12-3.10 (m, 6H), 2.94-1.60 (m, 6H).

[0667] 실시예 5

[0668] 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)-3-((S)-3-(4-아미노-3-(4-펜옥시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온(10)의 합성

[0669] 반응식 X



[0670]

- [0671] 목적하는 표제 화합물(10)은 염기성 조건 하에서 합성하였다. 예를 들면 화합물 4a(52 mg) 및 화합물 6(46 mg)을 무수 THF(0.6 ml)에 용해시켰다. DIPEA(20 μ l)를 반응 혼합물에 첨가하고, 30℃~35℃로 가열하였다. 반응을 연속적으로 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 분취용 TLC(아세톤:MeOH 1:1)로 목적하는 표제 화합물 10을 얻었다.
- [0672] 억제제 화합물의 치료적 용도
- [0673] 실시예 6
- [0674] Btk 시험관내 억제 활성
- [0675] 본원에 개시된 화합물의 Btk IC₅₀은 하기에 기재된 바와 같은 무세포 키나제 분석 및 BCR-유발된 칼슘 흐름의 세포 작용성 분석으로 측정하였다.
- [0676] Btk 키나제 활성은 시간차 형광 공명 에너지 전달(TR-FRET) 방법을 사용하여 측정하였다. 측정은 50 μ l의 반응 부피로 96-웰 분석 평판을 사용하여 실시하였다. 키나제 효소, 억제제, ATP(키나제의 경우 K_m에서) 및 1 μ M 펩티드 기질(비오틴-AVLESEEELYSSARQ-NH₂)을 20 mM 트리스, 50 mM NaCl, MgCl₂(키나제에 따라 5-25 mM), MnCl₂(0-10 mM), 1 mM DTT, 0.1 mM EDTA, 0.01% 소 혈청 알부민, 0.005% 트윈-20 및 10% DMSO로 이루어진 반응 완충액 중에서 pH 7.4에서 1 시간 동안 배양하였다. 반응은 25 μ l의 1×랜스(Lance) 완충액[퍼킨-엘머(Perkin-Elmer)] 중의 1.2 당량의 EDTA(2가 양이온에 대하여)를 첨가하여 종결시켰다. 1×랜스 완충액 중의 스트렙타비딘-APC(퍼킨-엘머) 및 Eu-표지된 p-Tyr100 항체(퍼킨-엘머)를 25 μ l 부피로 첨가하여 각각 100 nM 및 2.5 nM의 최종 농도를 얻고, 혼합물이 1 시간 동안 배양되도록 하였다. TR-FRET 신호는 다중모드 평판 판독기상에서 330 nm의 여기 파장(λ_{ex}) 및 615 및 665 nm의 검출 파장(λ_{em})으로 측정하였다. 활성은 665 nm에서의 형광 대 615 nm에서의 형광의 비에 의하여 측정하였다. 각각의 화합물의 경우, 효소 활성은 화합물의 다양한 농도에서 측정하였다. 음성 대조군 반응은 억제제의 부재하에서 6회 반복으로 실시하고, 2가지의 비-효소 대조군을 사용하여 기준선 형광 레벨을 측정하였다. 억제 상수, K_i(app)는 프로그램 BatchK_i를 사용하여 얻었다. 문헌[Kuzmic et al., (2000), Anal. Biochem. 286:45-50]. IC₅₀은 하기 수학식에 의하여 얻었다:
- [0677]
$$IC_{50} = \{K_i(app)/(1 + [ATP]/K_m^{ATP})\} + [E]_{total}/2$$
- [0678] 모든 키나제의 경우, [ATP]=K_m^{ATP}, [Btk]_{total}=0.5 nM 및 [Lck]_{total}=6 nM이다.
- [0679] 칼슘 흐름 형광계 분석은 제조업자의 지시에 따라 플렉스스테이션(FlexStation) II384 형광법 영상화 평판 판독기[몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices)]로 실시하였다. 간단히, 10% FBS[인비트로젠(Invitrogen)]이 보충된 RPMI 배지 중의 활발히 성장하는 라모스 세포(ATCC)를 세정하고, 96-웰 평판에서 웰당 약 5×10⁵개의 세포로 낮은 혈청 배지에서 다시 파종하였다. 분석하고자 하는 화합물을 DMSO에 용해시킨 후, 낮은 혈청 배지에서 0 내지 10 μ M 범위내의 최종 농도로 (0.3의 희석율로) 희석하였다. 그후, 희석한 화합물을 각각의 웰에 첨가하고(최종 DMSO 농도는 0.01%임), 37℃에서 5% CO₂ 배양기내에서 1 시간 동안 배양하였다. 그후, 100 μ l의 칼슘 민감성 염료(칼슘 3 분석 키트로부터, 몰레큘라 디바이시스)를 각각의 웰에 첨가하고, 추가의 1 시간 동안 배양하였다. 화합물 처리된 세포를 염소 항-사람 IgM 항체[80 μ g/ml; 잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch)]로 자극하고, 플렉스스테이션 II384에서 λ_{ex} =485 nm 및 λ_{em} =538 nm를 사용하여 200 초 동안 판독하였다. 상대적 형광 단위(RFU) 및 IC₅₀을 기록하고, 내장형 소프트맥스(SoftMax) 프로그램(몰레큘라 디바이시스)를 사용하여 분석하였다.
- [0680] 실시예 7
- [0681] Btk의 억제
- [0682] 본원에 개시된 화합물의 성질은 다수의 세포 생화학적 및 작용성 종말점을 분석하여 추가로 특성화하였다. 특히, 본 출원인은 Btk 대 밀접하게 관련된 단백질 키나제 Lck, Lyn 및 Syk의 억제에 대하여 이들 화합물의 민감도를 평가하고자 한다. 항-IgM-자극된 라모스 세포(사람 B 세포주)는 PLC- γ 1의 Btk-의존성 인산화; Btk 상의 티로신 551의 Lyn 및 Syk-의존성 인산화; 및 BCR-활성화된 칼슘 흐름을 분석하였다. Btk가 아닌 Lck 및 Itk가 T 세포 수용체에 매개된 Ca²⁺ 흐름에 요구되는 사람 T 세포주인 JURKAT 세포에 대한 본원에 개

시된 화합물의 효능을 측정하였다.

실시예 8

류마티스성 관절염을 치료하기 위한 본원에 기재된 화합물의 용도

본원에 기재된 화합물의 생체내 효능은 류마티스성 관절염의 마우스 모델에서 평가하였다. 관절염은 Balb/c 마우스에서 항-콜라겐 항체 및 지질다당류(LPS)의 투여에 의하여 유발되었다. 문헌[Nandakumar et al., (2003), Am. J. Pathol. 163:1827-1837]. Balb/c 마우스 암컷을 0일차에 II형 콜라겐에 대한 케미콘 (Chemicon) mAb 각테일 100 mg/kg을 정맥내로 그리고 1일차에 LPS 1.25 mg/kg을 복강내 처치하였다. 테스트 화합물을 메틸셀룰로오스계 수성 현탁액 제제 중에서 1, 3, 10 및 30 mg/kg으로 매일 1회 2일차로부터 12일차까지 경구 투여하였다. 혈액 샘플을 12일차에 테스트 화합물 투여의 0.5 및 2 시간 후 투여로 수집하였다. 테스트 화합물의 혈청 농도는 LC/MS/MS로 정량화하였다. 투여 24 시간 후, 테스트 화합물의 레벨은 정량화 레벨 미만이었다.

실시예 9

비만 세포 탈과립의 억제

사람 CD34+ 세포는 1 ng/ml IL-3, 50 ng/ml IL-6, 100 ng/ml SCF의 존재하에서 배양액 중에 9주까지 비만 세포로 분화되었다. 세포를 IgE + IL-4와 함께 4 일 동안 배양한 후, 항-IgE와의 교차에 의하여 탈과립이 유발된다. 탈과립은 헥소사미니다제 분석을 사용하여 정량화하였다. 화합물의 MC 탈과립에서의 IC₅₀을 측정하였다. 목적하는 IC₅₀ 값을 갖는 화합물은 천식과 같은 염증성 질환의 치료에 사용된다.

실시예 10

약학 조성물

하기 기재된 조성물은 예시를 위하여 본원에 기재된 화합물과 함께 제시되었으며, 본원에 기재된 임의의 화합물은 이러한 약학 조성물에 임의로 사용된다.

실시예 10a

비경구 조성물

주사에 의한 투여에 적절한 비경구 약학 조성물을 생성하기 위하여, 100 mg의 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타 피라졸로피리미딘 화합물의 수용성 염을 DMSO에 용해시킨 후, 10 ml의 0.9% 멸균 염수와 혼합하였다. 혼합물을 주사에 의한 투여에 적절한 투약 단위 제형으로 투입하였다.

실시예 10b

경구 조성물

경구 전달을 위한 약학 조성물을 생성하기 위하여, 100 mg의 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물을 750 mg의 전분과 혼합하였다. 혼합물을 경구 투약 단위, 예컨대 경구 투여에 적절한 경질 젤라틴 캡슐에 투입하였다.

실시예 10c

설하(경질 로젠지) 조성물

협착 전달을 위한 약학 조성물, 예를 들면 경질 로젠지를 생성하기 위하여, 100 mg의 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물을 420 mg의 분말 당, 1.6 ml의 라이트 옥수수 시럽, 2.4 ml 증류수 및 0.42 ml 민트 추출물과 혼합하였다. 혼합물을 가볍게 블렌딩하고, 몰드에 부어 협착 투여에 적절한 로젠지를 형성하였다.

실시예 10d

흡입 조성물

- [0703] 흡입 전달을 위한 약학 조성물을 생성하기 위하여, 20 mg의 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물을 50 mg의 무수 구연산 및 100 ml의 0.9% 염화나트륨 용액과 혼합하였다. 혼합물을 흡입 전달 단위, 예컨대 흡입 투여에 적절한 분무기에 투입하였다.
- [0704] 실시예 10e
- [0705] 직장 겔 조성물
- [0706] 직장 전달을 위한 약학 조성물을 생성하기 위하여, 100 mg의 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물을 2.5 g의 메틸셀룰로스(1,500 mPa), 100 mg의 메틸파라벤, 5 g의 글리세린 및 100 ml의 정제수와 혼합하였다. 그후, 생성된 겔 혼합물을 직장 전달 단위, 예컨대 직장 투여에 적절한 주사기에 투입하였다.
- [0707] 실시예 10f
- [0708] 국소 겔 조성물
- [0709] 약학적 국소 겔 조성물을 생성하기 위하여, 100 mg의 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물을 1.75 g의 히드록시프로필 셀룰로스, 10 ml의 프로필렌 글리콜, 10 ml의 이소프로필 미리스테이트 및 100 ml의 정제된 알콜 USP와 혼합하였다. 생성된 겔 혼합물을 용기, 예컨대 국소 투여에 적절한 튜브에 투입하였다.
- [0710] 실시예 10g
- [0711] 안과용 액제 조성물
- [0712] 약학적 안과용 액제 조성물을 생성하기 위하여, 100 mg의 본원에 기재된 화학식 I, 화학식 IA, 화학식 II, 화학식 IIIA, 화학식 IIIB, 화학식 IIIC, 화학식 IIID 또는 화학식 IV의 화합물 또는 기타의 피라졸로피리미딘 화합물을 100 ml의 정제수 중의 0.9 g의 NaCl과 혼합하고, 0.2 미크론 필터를 사용하여 여과하였다. 그후, 생성된 등장성 용액을 안과용 전달 단위, 예컨대 안과용 투여에 적절한 점안액 용기에 투입한다.