



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년07월03일

(11) 등록번호 10-1411695

(24) 등록일자 2014년06월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7022642
(22) 출원일자(국제) 2007년02월16일
심사청구일자 2012년02월08일
(85) 번역문제출일자 2008년09월16일
(65) 공개번호 10-2008-0095904
(43) 공개일자 2008년10월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/062311
(87) 국제공개번호 WO 2007/120980
국제공개일자 2007년10월25일
(30) 우선권주장
60/774,761 2006년02월17일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02005012294 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
리겔 파마슈티칼스, 인크.
미국 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 베테란스
블러바드 1180 (우:94080)
(72) 발명자
클로우, 제프리 웨인
미국 94063 캘리포니아 레드우드 시티 베이 로드
3520
바미디파티, 소마세카르
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 #큐2 포스터
시티 블루바드 888
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 24 항

심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 자가면역 질환의 치료 또는 예방을 위한 2,4-피리미딘디아민 화합물

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 3-히드록시페닐-2,4-피리미딘디아민 화합물과 관련된 조성물 및 다양한 자가면역 질환의 치료를 위한 방법을 제공한다.

(72) 발명자

성, 래진더

미국 94002 캘리포니아 벨몬트 힐맨 애버뉴 1832

마수다, 에스테반

미국 94025 캘리포니아 멘로 파크 오크허스트 플레
이스 232

자오, 하오란

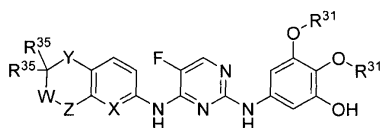
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 포트 로얄 애
버뉴 330

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이것의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물, 또는 N-산화물.

<화학식 I>



여기서, Y는 S, O, SO, SO₂, 및 C(R⁷)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R³⁵는 독립적으로 수소, (C₁-C₄)알킬, 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 C(R³⁵)₂는 C=O이고;

W는 C=O, C=S, C=NH, C(R⁷)₂, 및 NR³⁷로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 C=O 또는 NR³⁷이되, 단 Z 및 W가 모두 NR³⁷은 아니고, Z가 C=O일 때 W는 C(R⁷)₂ 또는 NR³⁷이고;

X는 CH 또는 N이고;

각 R³¹은 독립적으로 (C₁-C₄)알킬이거나 또는 양 R³¹은 함께 임의로 하나 내지 두 개의 (C₁-C₄)알킬기로 치환되거나 또는 하나의 (C₃-C₇) 스피로시클로알킬기로 치환된 (C₁-C₂)알킬레노기를 형성하고;

각 R⁷은 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이고;

R³⁷은 수소이거나, 또는 페닐 또는 피리딜로 임의로 치환된 메틸이고, 여기서 상기 페닐 또는 피리딜은 (C₁-C₄)알콕시로 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 Y가 O 또는 S인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 Y가 O인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 양 R³⁵가 동일한 것인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 양 R³⁵가 메틸인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 W가 C=O 또는 C=S인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 W가 C=O인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 Z가 NR^{37} 인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 Z가 NH인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 X가 N인 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 R^{31} 이 메틸인 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 Z가 NR^{37} 이고, R^{37} 이 메틸, 2-피리딜메틸, 또는 4-메톡시벤질인 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서,

5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-[3-옥소-벤조[1,4]티아진-6-일]-2,4-피리미딘디아민;

N4-[2,2-디메틸-3-옥소-벤조[1,4]티아진-6-일]-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-2,4-피리미딘디아민;

N4-[2,2-디메틸-3-옥소-벤조[1,4]옥사진-6-일]-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-2,4-피리미딘디아민;

N4-[2,2-디메틸-3-옥소-피리드[1,4]옥사진-6-일]-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-2,4-피리미딘디아민;

5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-[3-옥소-벤조[1,4]옥사진-6-일]-2,4-피리미딘디아민;

N4-[2,2-디플루오로-3-옥소-벤조[1,4]옥사진-6-일]-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-2,4-피리미딘디아민;

5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-[3-옥소-4-(2-피리딜메틸)-벤조[1,4]옥사진-6-일]-2,4-피리미딘디아민;

N4-(3,4-디히드로-2H-2,2-디메틸-5-피리도[1,4]옥사진-6-일)-N2-[3,4-디메톡시페닐-5-히드록시페닐]-5-플루오로-2,4-피리미딘디아민;

5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-(1,3-(2H)-4,4-디메틸이소퀴놀린디온-7-일)-2,4-피리미딘디아민;

(R/S)-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-[2-메틸-3-옥소-4-(4-메톡시벤질)-벤조[1,4]옥사진-6-일]-2,4-피리미딘디아민;

(R/S)-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-[2-메틸-3-옥소-4-(4-메톡시벤질)-벤조[1,4]티아진-6-일]-2,4-피리미딘디아민;

5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-(2,2,4-트리메틸-1,1,3-트리옥소-벤조[1,4]티아진-6-일)-2,4-피리미딘디아민; 및

5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-(4-메틸-3-옥소-벤조[1,4]티아진-6-일)-2,4-피리미딘디아민

으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이것의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물, 또는 N-산화물.

청구항 14

삭제

청구항 15

IgE 수용체를 발현하는 세포의 IgE 시그널링 캐스케이드를 억제하는 유효량의 제1항에 따른 화합물, 이것의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물, 또는 N-산화물을 포함하는, 조직 염증과 관련된 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 16

대상체에서 Fc 수용체 신호 전달 캐스케이드를 억제하는 유효량의 제1항에 따른 화합물, 이것의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물, 또는 N-산화물을 포함하는, 조직 염증과 관련된 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 Fc 수용체가 Fc α RI, Fc γ RI, Fc γ RIII 및 Fc ϵ RI로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 18

질환 치료 유효량의 제1항에 따른 화합물, 이것의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물, 또는 N-산화물을 포함하는, 조직 염증과 관련된 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 조직 염증과 관련된 질환이 과민성 장 증후군, 경련성 결장 또는 염증성 장 질환인 제약 조성물.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 질환이 Syk 키나제에 의해 매개되는 것인 제약 조성물.

청구항 22

자가면역 질환 치료 또는 예방 유효량의 제1항에 따른 화합물, 이것의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물, 또는 N-산화물을 포함하는, 대상체에서 자가면역 질환 및/또는 그것과 관련된 하나 이상의 증상을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 자가면역 질환이 종종 단일 기관 또는 단일 세포-유형 자가면역 질병으로 불리는 자가면역 질환, 및 종종 전신 자가면역 질병과 관련된 것으로 불리는 자가면역 질환으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 24

N4-[2,2-디메틸-3-옥소-벤조[1,4]티아진-6-일]-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-2,4-피리미딘디아민인 화합물 또는 이것의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물, 또는 N-산화물.

청구항 25

N4-[2,2-디메틸-3-옥소-벤즈[1,4]옥사진-6-일]-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-2,4-피리미딘디아민인 화합물 또는 이것의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물, 또는 N-산화물.

청구항 26

N4-[2,2-디메틸-3-옥소-피리드[1,4]옥사진-6-일]-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-2,4-피리미딘디아민인 화합물 또는 이것의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물, 또는 N-산화물.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 개략적으로 3-히드록시페닐-2,4-피리미딘디아민 화합물, 화합물을 포함하는 제약 조성물, 화합물을 만드는 중간체 및 합성 방법 및 다양한 질환의 치료 또는 예방에서와 같은 다양한 맥락에서 화합물 및 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] Fc 수용체, 예를 들면 IgE 대한 고친화성 수용체 ($Fc\epsilon RI$) 및/또는 IgG에 대한 고친화성 수용체 ($Fc\gamma RI$)의 가교는 수많은 유해 증상의 원인인 화학 매개체의 방출을 야기하는 비만 세포, 호염기구 세포, 및 다른 면역 세포에서의 시그널링 캐스케이드를 활성화한다. 예를 들어, 상기 가교는 히스타민과 같은 Type I (직접적) 아나필락시성 과민 반응의 미리 형성된 매개체의 탈과립을 통한 과립 내의 저장 장소로부터의 방출을 야기한다. 또한, 류코트리엔, 프로스타글란딘, 및 염증 반응에서 중요한 역할을 하는 혈소판 활성 인자 (PAFs)을 포함하는 다른 매개체의 합성 및 방출을 야기한다. Fc 수용체 가교시 합성 및 방출되는 추가적인 매개체는 시토킨 및 산화 질소를 포함한다.

[0003] $Fc\epsilon RI$ 및/또는 $Fc\gamma RI$ 와 같은 Fc 수용체 가교에 의해 활성화된 시그널링 캐스케이드(들)은 세포 단백질의 배열을 포함한다. 그 중에서도 가장 중요한 세포내 신호 증식자는 티로신 키나제이다. $Fc\epsilon RI$ 및/또는 $Fc\gamma RI$ 수용체의 가교와 관련된 신호 전달 경로뿐만 아니라 다른 신호 전달 캐스케이드에 참여하는 중요한 티로신 키나제는 Syk 키나제이다 (검토를 위해 문헌[Valent *et al.*, 2002, *Int'l. J. Hematol.* 75(4):257-362]를 참조).

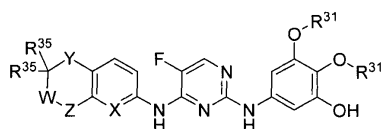
[0004] 최근에, $Fc\epsilon RI$ 및/또는 $Fc\gamma RI$ 시그널링 캐스케이드를 억제하고 무수한 치료 용도를 갖는 다양한 등급의 2,4-피리미딘디아민 화합물이 발견되었다. 예를 들면, 2003년 1월 31일에 출원된 미국 출원 번호 제10/355,543호 (US 2004/0029902A1), 2003년 1월 31일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/US03/03022 (WO 03/063794), 2003년 7월 29일에 출원된 미국 출원 번호 제10/631,029호, 국제 출원 번호 PCT/US03/24087 (WO 2004/014382), 2004년 7월 30일에 출원된 미국 출원 번호 제10/903,263호 (US2005/0234049), 국제 출원 번호 PCT/US2004/24716, 2004년 7월 30일에 출원된 미국 출원 번호 제10/903,870호를 참조한다.

[0005] $Fc\epsilon RI$ 및/또는 $Fc\gamma RI$ 수용체 가교의 결과로 방출된 매개체가 수많은 유해 증상의 발현의 원인이거나 또는 중요한 역할을 하기 때문에, 그들의 방출의 원인인 시그널링 캐스케이드(들)를 억제하는 것이 가능한 화합물의 효용성이 고도로 요구된다. 더욱이, 상기 및 다른 수용체 시그널링 캐스케이드(들)에서 Syk 키나제가 중요한 역할을 행하기 때문에, Syk 키나제를 억제하는 것이 가능한 화합물의 효용성이 또한 고도로 요구된다.

본 발명의 요약

[0007] 본 발명은 하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 이것의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물, N-산화물, 또는 프로드럭에 관한 것이다:

화학식 I



[0008]

[0009] 여기서, Y는 S, O, SO, SO₂, 및 C(R⁷)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0010] 각 R³⁵는 독립적으로 수소, (C₁-C₄)알킬, 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R³⁵ 모두가 이들이 결합한 탄소와 함께 카르보닐기를 형성하고;

[0011] W는 C=O, C=S, C=NH, C(R⁷)₂, 및 NR³⁷로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0012] Z는 C=O 또는 NR³⁷이되, 단 Z 및 W가 모두 NR³⁷은 아니고, Z가 C=O일 때 W는 C(R⁷)₂ 또는 NR³⁷이고;

[0013] X는 CH 또는 N이고;

[0014] 각 R^{31} 은 독립적으로 (C_1-C_4)알킬이거나 또는 양 R^{31} 은 함께 임의로 하나 내지 두 개의 (C_1-C_4)알킬기로 치환되거나 또는 하나의 (C_3-C_7) 스피로시클로알킬기로 치환된 (C_1-C_2)알킬레노기를 형성하고;

[0015] 각 R^7 은 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고; 및

[0016] R^{37} 은 수소이거나, 또는 페닐 또는 피리딜로 임의로 치환된 메틸이고, 여기서 상기 페닐 또는 피리딜은 (C_1-C_4)알콕시로 임의로 치환된다.

[0017] 본 발명은 또한 하기의 상세한 설명으로부터 상당히 명백한 다양한 관련된 특징, 예를 들면 화학식 I 및 II의 화합물에 관련된 방법, 조성물, 및 용도에 관한 것이다.

[0018] 당업계의 당업자는 상기에 요약한 실시를 임의의 적절한 조합으로 함께 사용하여 상기에서 명확히 언급하지 않은 실시를 만들어내고 그러한 실시가 본 발명의 일부로 여겨질 수 있다는 것을 이해할 것이다.

발명의 상세한 설명

[0019] 이 출원 전반에서, 본문은 본 발명의 화합물, 조성물, 및 방법의 다양한 실시태양을 언급한다. 기술된 다양한 실시태양은 다양한 설명을 위한 예를 제공하는 것을 의미하고 다른 것에 대한 설명으로 해석되지 않아야 한다. 본원에 제공된 다양한 실시태양의 기술이 겹치는 범위일 수 있다는 것을 알아야만 한다. 본원에서 논의된 실시태양은 단지 설명을 위한 것이고, 본 발명의 범위를 제한하려는 의미는 아니다.

[0020] 정의

[0021] 본원에서 사용된 바와 같이, 다르게 나타내지 않으면 하기 정의를 적용한다.

[0022] "알킬" 또는 "알칸일" 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부는 서술한 수의 탄소 원자 (즉, C_1-C_4 는 하나 내지 네 개의 탄소 원자를 의미함)를 갖는 1가 포화 지방족 히드رو카르빌기를 말한다. 이 용어는, 예를 들면, 직쇄 및 분지쇄 히드رو카르빌기, 예를 들면 메틸 (CH_3-), 에틸 (CH_3CH_2-), *n*-프로필 ($CH_3CH_2CH_2-$), 이소프로필 ($(CH_3)_2CH-$), *n*-부틸 ($CH_3CH_2CH_2CH_2-$), 이소부틸 ($(CH_3)_2CHCH_2-$), *sec*-부틸 ($(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$), *t*-부틸 ($(CH_3)_3C-$), *n*-펜틸 ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 및 네오펜틸 ($(CH_3)_3CCH_2-$)를 포함한다.

[0023] "벤질" 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부는 $(C_6H_5)CH_2-$ 기를 말한다.

[0024] "카르보닐"은 $>C=O$ 기를 말한다. "티오키르보닐"은 $>C=S$ 기를 말한다.

[0025] "시아노" 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부는 $-CN$ 기를 말한다.

[0026] "할로젠" 또는 "할로" 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부는 달리 서술되어 있지 않는 한 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도를 말한다.

[0027] "할로알킬" 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부는 하나 이상의 수소 원자가 할로젠으로 치환된 알킬기를 말한다. 따라서, "할로알킬"이란 용어는 모노할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬 등에서 퍼할로알킬까지를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, "(C_1-C_2) 할로알킬"이란 용어는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1-플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 1,1,1-트리플루오로에틸, 퍼플루오로에틸 등을 포함한다.

[0028] "니트로" 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부는 $-NO_2$ 를 말한다.

[0029] 상기에서 정의된 기들은 추가적으로 잘 알려진 치환기를 만들어내기 위해 당업계에서 통상적으로 사용되는 접두사 및/또는 접미사를 포함할 수 있다. 그 예로, "알킬옥시" 또는 "알콕시"는 화학식 $-OR$ 의 기를 말하고, 여기서 R 는 알킬이고, 메톡시 및 에톡시 같은 알콕시기를 포함한다. 다른 예로, "할로알콕시" 또는 "할로알킬옥시"는 화학식 $-OR''$ 의 기를 말하고, 여기서 R'' 는 할로알킬이다. 다른 예에서, "4-메톡시벤질"은 벤질의 4-*para* 위치를 메톡시로 치환하는 것을 말하고, "2-피리딜메틸"은 2-피리딜기로 메틸을 치환하는 것을 말한다.

[0030] "알켄일"은 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 모 알켄의 하나의 탄소 원자에서 수소 원자 하나를 제거

하여 얻어지는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 분지쇄, 직쇄 또는 고리형 알킬을 말한다. 이기는 이중 결합(들)에 대해 *시스* 또는 *트랜스* 배위일 수 있다. 전형적인 알켄일기는 에테닐; 프로페닐, 예를 들면 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일, 프로프-2-엔-2-일, 시클로프로프-1-엔-1-일; 시클로프로프-2-엔-1-일; 부테닐, 예를 들면 부트-1-엔-1-일, 부트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-2-일, 부타-1,3-디엔-1-일, 부타-1,3-디엔-2-일, 시클로부트-1-엔-1-일, 시클로부트-1-엔-3-일, 시클로부타-1,3-디엔-1-일 등; 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 본원에서 사용되는 "저급 알켄일은" (C2-C8) 알켄일을 의미한다.

[0031] "알킨일"은 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 모 알킨의 하나의 탄소 원자에서 수소 원자 하나를 제거하여 얻어지는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화 분지쇄, 직쇄 또는 고리형 알킬을 말한다. 전형적인 알킨일기에는 에티닐; 프로피닐, 예를 들면 프로프-1-인-1-일, 프로프-2-인-1-일 등; 부티닐, 예를 들면 부트-1-인-1-일, 부트-1-인-3-일, 부트-3-인-1-일 등; 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본원에서 사용되는 "저급 알킨일기"는 (C2-C8) 알킨일을 의미한다.

[0032] "알킬디일"은 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 모 알칸, 알켄 또는 알킨의 두 상이한 탄소 원자에서 각각 수소 원자 하나씩을 제거하거나, 모 알칸, 알켄 또는 알킨의 하나의 탄소 원자에서 두 개의 수소 원자를 제거하여 얻어지는 서술된 숫자의 탄소 원자(즉, C1-C6은 하나에서 여섯까지의 탄소 원자를 의미)를 갖는, 포화 또는 불포화, 분지쇄, 직쇄 또는 고리형 2가 탄화수소기를 말한다. 두 개의 1가 라디칼 센터 또는 2가 라디칼 센터의 각 원자가는 같거나 다른 원자들과 결합을 형성할 수 있다. 전형적인 알킬디일기는 메탄디일; 에틸디일, 예를 들면 에탄-1,1-디일, 에탄-1,2-디일, 에텐-1,1-디일, 에텐-1,2-디일; 프로필디일, 예를 들면 프로판-1,1-디일, 프로판-1,2-디일, 프로판-2,2-디일, 프로판-1,3-디일, 시클로프로판-1,1-디일, 시클로프로판-1,2-디일, 프로프-1-엔-1,1-디일, 프로프-1-엔-1,2-디일, 프로프-2-엔-1,2-디일, 프로프-1-엔-1,3-디일, 시클로프로프-1-엔-1,2-디일, 시클로프로프-2-엔-1,2-디일, 시클로프로프-2-엔-1,1-디일, 프로프-1-인-1,3-디일 등; 부틸디일, 예를 들면 부탄-1,1-디일, 부탄-1,2-디일, 부탄-1,3-디일, 부탄-1,4-디일, 부탄-2,2-디일, 2-메틸-프로판-1,1-디일, 2-메틸-프로판-1,2-디일, 시클로부탄-1,1-디일; 시클로부탄-1,2-디일, 시클로부탄-1,3-디일, 부트-1-엔-1,1-디일, 부트-1-엔-1,2-디일, 부트-1-엔-1,3-디일, 부트-1-엔-1,4-디일, 2-메틸-프로프-1-엔-1,1-디일, 2-메탄일리텐-프로판-1,1-디일, 부타-1,3-디엔-1,1-디일, 부타-1,3-디엔-1,2-디일, 부타-1,3-디엔-1,3-디일, 부타-1,3-디엔-1,4-디일, 시클로부트-1-엔-1,2-디일, 시클로부트-1-엔-1,3-디일, 시클로부트-2-엔-1,2-디일, 시클로부타-1,3-디엔-1,2-디일, 시클로부타-1,3-디엔-1,3-디일, 부트-1-인-1,3-디일, 부트-1-인-1,4-디일, 부타-1,3-디인-1,4-디일 등; 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 특정 수준의 포화를 의도하는 곳에서는, 알칸일디일, 알켄일디일 및/또는 알킨일디일 명명법이 사용된다. 동일한 탄소 원자에 두 원자가가 있음을 구체적으로 의도하는 곳에서는, "알킬리덴" 명명법이 사용된다. 바람직한 실시태양의 알킬디일기는 (C1-C8) 알킬디일이다. 특정 실시태양은 라디칼 센터가 말단 탄소에 있는 포화 비고리형 알칸일디일기를 포함하는데, 예를 들면, 메탄디일(메타노); 에탄-1,2-디일 (에타노); 프로판-1,3-디일 (프로파노); 부탄-1,4-디일 (부타노); 등(이하에서 정의되는 알킬레노로도 불림)이 있다.

[0033] "알킬레노"는 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 직쇄의 모 알칸, 알켄 또는 알킨의 두 개의 말단 탄소로부터 각각 수소 원자 하나씩을 제거하여 얻어지는 두 개의 말단 1가 라디칼 센터를 갖는 직쇄 포화 또는 불포화 알킬디일기를 말한다. 만약 특정 알킬레노에서 이중 결합이나 삼중 결합이 있는 경우, 그 자리는 대괄호로 표시된다. 전형적인 알킬레노기는 메타노; 에틸레노, 예를 들면 에타노, 에테노, 에티노; 프로필레노, 예를 들면 프로파노, 프로프[1]에노, 프로파[1,2]디에노, 프로프[1]이노 등; 부틸레노, 예를 들면 부타노, 부트[1]에노, 부트[2]에노, 부타[1,3]디에노, 부트[1]이노, 부트[2]이노, 부타[1,3]디이노 등; 등이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 특정 수준의 포화를 의도하는 곳에서는, 알카노, 알케노 및/또는 알키노 명명법이 사용된다. 몇몇 실시태양에서, 알킬레노기는 (C1-C8) 또는 (C1-C3) 알킬레노이다. 특정 실시태양은 직쇄 포화 알카노기(예: 메타노, 에타노, 프로파노, 부타노 등)를 포함한다.

[0034] "헤테로알킬", "헤테로알칸일", "헤테로알켄일", "헤테로알킨일", "헤테로알킬디일" 및 "헤테로알킬레노"는 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 하나 이상의 탄소 원자들이 같거나 다른 이중 원자 또는 이중 원자기로 각각 독립적으로 치환된, 알킬, 알칸일, 알켄일, 알킨일, 알킬디일 및 알킬레노기를 각각 말한다. 탄소 원자들을 치환할 수 있는 전형적인 이중 원자 및/또는 이중 원자기에는 -O-, -S-, -S-O-, -NR'-, -PH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR'-, -S(O)₂NR'-(여기서, R'은 각각 독립적으로 수소이거나 (C1-C8) 알킬이다) 등과 이들의 조합이 포함되지만 이에 제한되지 않는다; .

- [0035] "시클로알킬" 및 "헤테로시클로알킬"은 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 각각 고리형 "알킬"과 "헤테로알킬" 기를 말한다. 헤테로알킬기에서는 이중 원자가 나머지 분자에 부착된 위치를 차지할 수 있다. 전형적인 시클로알킬기는 시클로프로필; 시클로부틸, 예를 들면 시클로부타닐 및 시클로부테닐; 시클로펜틸, 예를 들면 시클로펜타닐 및 시클로펜테닐; 시클로헥실, 예를 들면 시클로헥사닐 및 시클로헥세닐; 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 전형적인 헤테로시클로알킬기는 테트라히드로푸라닐(예: 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일 등), 피페리디닐(예: 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일 등), 모르폴리닐(예: 모르폴린-3-일, 모르폴린-4-일 등), 피페라지닐(예: 피페라진-1-일, 피페라진-2-일 등) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0036] "비고리형 이중 원자 브리지"는 주쇄 원자들이 전적으로 이중 원자 및/또는 이중 원자기인 2가 브리지를 말한다. 전형적인 비고리형 이중 원자 브리지에는 -O-, -S-, -S-O-, -NR'-, -PH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR'-, -S(O)₂NR'- (각 R'은 독립적으로 수소이거나 (C1-C8) 알킬이다) 등과 이들의 조합이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- [0037] "모 방향족 고리계"란 공액 p 전자계를 가진 불포화 고리 또는 다환 고리계를 말한다. "모 방향족 고리계"의 정의에 구체적으로 포함되는 것으로는 하나 이상의 고리가 방향족이고 하나 이상의 고리가 포화 또는 불포화인 융합 고리계가 있으며, 그 예로는 플루오렌, 인단, 인덴, 페날렌, 테트라히드로나프탈렌 등이 있다. 전형적인 모 방향족 고리계는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥살렌, 인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타-2,4-디엔, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페틸렌, 페날렌, 페난트렌, 피센, 플레이아덴, 피렌, 피란트렌, 루비센, 테트라히드로나프탈렌, 트리페닐렌, 트리나프탈렌 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0038] "아릴"은 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 모 방향족 고리계의 하나의 탄소 원자에서 수소 원자 하나를 제거하여 얻어지는 서술된 숫자의 탄소 원자들(즉, C6-C15은 6개에서 15개의 탄소 원자를 의미)을 가진 1가 방향족 탄화수소기를 말한다. 전형적인 아릴기는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥살렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페틸렌, 페날렌, 페난트렌, 피센, 플레이아덴, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌, 트리나프탈렌 등이며 이들의 다양한 히드로 이성질체들로부터 유도된 기들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 실시태양에서의 아릴기는 (C6-C15) 아릴이며 (C6-C10)가 더욱 전형적이다. 특정 예시의 아릴은 페닐 및 나프틸을 포함한다.
- [0039] "아릴아릴"은 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 둘 이상의 동일하거나 동일하지 않은 모 방향족 고리계들이 단일 결합에 의해 직접 연결되며, 그러한 직접 고리 접합의 숫자가 관여된 모 방향족 고리계의 숫자보다 하나가 적은, 고리계의 하나의 탄소 원자에서 수소 원자 하나를 제거하여 유도되는 1가 탄화수소기를 말한다. 전형적인 아릴아릴기에는 비페닐, 트리페닐, 페닐나프틸, 비나프틸, 비페닐-나프틸 등이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 아릴아릴기의 탄소 원자의 수가 명시된 경우, 그 숫자는 각 모 방향족 고리를 구성하는 탄소 원자들을 말한다. 예를 들어, (C6-C15) 아릴아릴은 각 방향족 고리가 6개에서 15개의 탄소들을 포함하는 아릴아릴기, 예를 들면 비페닐, 트리페닐, 비나프틸, 페닐나프틸 등이다. 몇몇 실시태양에 있어서, 아릴아릴기의 각 모 방향족 고리계는 독립적으로 (C6-C15) 방향족이며, 더 바람직하게는 (C6-C10) 방향족이다. 특정 예의 아릴아릴기는 모 방향족 고리계들 모두가 동일한 아릴아릴기, 예를 들면 비페닐, 트리페닐, 비나프틸, 트리나프틸 등을 포함한다.
- [0040] "비아릴"은 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 단일 결합에 의해 직접 합쳐지는 두 개의 동일한 모 방향족 계를 가지는 아릴아릴기를 말한다. 전형적인 비아릴기는 비페닐, 비나프틸, 바이안트라실 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시태양에서, 방향족 고리계는 (C6-C15) 방향족 고리이며, 더욱 전형적으로 (C6-C10) 방향족 고리이다. 특정 예의 비아릴기는 비페닐이다.
- [0041] "아릴알킬"은 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 탄소 원자, 전형적으로 말단이나 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자들의 하나가 아릴기로 치환된 비고리형 알킬기를 말한다. 전형적인 아릴알킬기는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토벤질, 2-나프토페닐에탄-1-일 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정한 알킬 잔기를 의도하는 경우, 아릴알칸일, 아릴알켄일 및/또는 아릴알킨일 명명법이 사용된다. 몇몇 실시태양에서는 아릴알킬기는 (C7-C21) 아릴알킬이며, 예를 들면 아릴알킬기의 알칸일, 알켄일 또는 알킨일 잔기는 (C1-C6)이며 아릴 잔기는 (C6-C15)이다. 몇몇 실시태양에서

의 아릴알킬기는 (C7-C13)이며, 예를 들면 아릴알킬기의 알칸일, 알켄일 또는 알킨일 잔기는 (C1-C3)이며, 아릴 잔기는 (C6-C10)이다.

[0042] "모 이중 원자 고리계"는 하나 이상의 탄소 원자들이 각각 독립적으로 같거나 다른 이중 원자 또는 이중 원자기로 치환되는 모 방향족 고리계를 말한다. 탄소 원자를 치환하는 전형적인 이중 원자나 이중 원자기는 N, NH, P, O, S, S(O), S(O)₂, Si, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "모 이중 원자 고리계"의 정의에 구체적으로 포함되는 것에는 하나 이상의 고리가 방향족이며 또한 하나 이상의 고리가 포화 또는 불포화인 융합 고리계가 있으며, 그 예로는 벤조디옥산, 벤조푸란, 크로만, 크로멘, 인돌, 인돌린, 크산텐 등이 있다. "모 이중 방향족 고리계"의 정의에 포함되는 또 다른 것에는, 예를 들어 벤조피론 및 1-메틸-1,2,3,4-테트라졸과 같은 통상적인 치환기를 포함하는 고리들이 있다. "모 이중 방향족 고리계"의 정의에서 명시적으로 제외되는 것에는 고리형 폴리에틸렌 글리콜과 같은 고리형 폴리알킬렌 글리콜에 융합된 벤젠 고리들이 있다. 전형적인 모 이중 방향족 고리계는 아크리딘, 벤즈이미다졸, 벤즈이속사졸, 벤조디옥산, 벤조디옥솔, 벤조푸란, 벤조피론, 벤조티아디아졸, 벤조티아졸, 벤조트리아졸, 벤즈옥사진, 벤즈옥사졸, 벤즈옥사졸린, 카르바졸, b-카르볼린, 크로만, 크로멘, 시놀린, 푸란, 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소크로멘, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 페리미딘, 페난트리딘, 페난트롤린, 페나진, 프탈라진, 프테리딘, 푸린, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리진, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아졸, 크산텐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0043] "헤테로아릴"은 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 모 이중 방향족 고리계의 하나의 원자로부터 수소 하나를 제거하여 유도되는 서술된 숫자의 고리 원자들(예, "5-14원"이란 5 내지 14 개의 고리 원자들을 의미)을 가진 1가 이중 방향족 기를 말한다. 전형적인 헤테로아릴기는 아크리딘, 벤즈이미다졸, 벤즈이속사졸, 벤조디옥산, 벤조디아졸, 벤조푸란, 벤조피론, 벤조티아디아졸, 벤조티아졸, 벤조트리아졸, 벤즈옥사진, 벤즈옥사졸, 벤즈옥사졸린, 카르바졸, β-카르볼린, 크로만, 크로멘, 시놀린, 푸란, 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소크로멘, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 페리미딘, 페난트리딘, 페난트롤린, 페나진, 프탈라진, 프테리딘, 푸린, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리진, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아졸, 크산텐 등 그리고 이들의 다양한 히드로 이성질체로부터 유도된 기들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 바람직한 실시태양에서의 헤테로아릴기는 5-14원의 헤테로아릴이며, 5-10원의 헤테로아릴이 특히 바람직하다.

[0044] "헤테로아릴-헤테로아릴"은 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 둘 이상의 동일하거나 동일하지 않은 모 이중 방향족 고리계들이 단일 결합에 의해 직접 합쳐지며, 그러한 직접 고리 접합의 숫자가 관여된 모 이중 방향족 고리계의 숫자보다 하나가 적은, 고리계의 하나의 원자에서 수소 원자 하나를 제거하여 유도되는 1가 이중 방향족기를 말한다. 전형적인 헤테로아릴-헤테로아릴기는 비피리디, 트리피리디, 피리디푸리닐, 비푸리닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 원자의 숫자가 명시된 경우, 그 숫자는 각 모 이중 방향족 고리계를 구성하는 원자들의 숫자를 말한다. 예를 들어, 5-15원의 헤테로아릴-헤테로아릴은 모 이중 방향족 고리계가 각각 5 개에서 15 개의 원자들로 구성된 헤테로아릴-헤테로아릴기, 예를 들면, 비피리디, 트리피리디 등이다. 몇몇 실시태양에서, 아릴아릴기의 각 모 이중 방향족 고리계는 독립적으로 5-15원의 이중 방향족이며, 더 바람직하게는 5-10원의 이중 방향족이다. 특정 예의 헤테로아릴-헤테로아릴기는 모 이중 방향족 고리계들 모두가 동일한 헤테로아릴-헤테로아릴기를 포함한다.

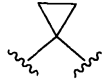
[0045] "비헤테로아릴"은 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 단일 결합에 의해 직접 연결된 두 개의 동일한 모 이중 방향족 고리계를 가지는 헤테로아릴-헤테로아릴기를 말한다. 전형적인 비헤테로아릴기는 비피리디, 비푸리디, 비퀴놀리디 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 몇몇 실시태양에서, 이중 방향족 고리계는 5-15원의 이중 방향족 고리이며, 더욱 바람직하게는 5-10원의 이중 방향족 고리이다.

[0046] "헤테로아릴알킬" 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 일반적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자인 탄소 원자에 결합한 수소 원자 중 하나가 헤테로아릴기로 치환된 비고리형 알킬기를 말한다. 특정 알킬 잔기가 의도된 때, 헤테로아릴알칸일, 헤테로아릴알켄일 및/또는 헤테로아릴알킨일의 명명법이 사용되었다. 몇몇 실시태양에서, 헤테로아릴알킬기는 6-21원 헤테로아릴알킬, 예를 들면, 헤테로아릴알킬의 알칸일, 알켄일 또는 알킨일 잔기는 (C1-C6) 알킬이고, 헤테로아릴 잔기는 5-15원 헤테로아릴이다. 몇몇 특정 예시적인 실시태양에서, 헤테로아릴알킬은 6-13원 헤테로아릴알킬, 예를 들면, 알칸일, 알켄일 또는 알킨일 잔기는 (C1-C3) 알킬이고 헤테로아

릴 잔기는 5-10원 헤테로아릴이다.

[0047] "할로젠" 또는 "할로"는 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 서술되어 있지 않는 한, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오드를 말한다.

[0048] "(C₃-C₇) 스피로시클로알킬"은, 하기의 C₃ 구조로 예시된 바와 같이, 스피로 결합 (고리의 유일한 공통 구성원인 단일 원자에 의해 형성된 결합)의 3 내지 7원 시클로알킬 고리를 갖는 3 내지 7 탄소 원자로부터의 2가 고리형기를 말한다:



[0049]

[0050] "치환된"은, 특정 기 또는 라디칼을 변형하는데 사용될 때, 특정 기 또는 라디칼의 하나 이상의 수소 원자가 각각, 다른 것과는 독립적으로 동일 또는 상이한 치환체(들)로 대체되는 것을 의미한다. 특정 기 또는 라디칼 중 포화 탄소 원자상의 수소를 치환하는데 유용한 치환체기는 $-R^{60}$, 할로, $-O^{\bar{M}^+}$, $=O$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^{\bar{M}^+}$, $=S$, $-NR^{80,80}$, $=NR^{70}$, $=N-OR^{70}$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^{\bar{M}^+}$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^{\bar{M}^+}$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O^{\bar{M}^+})_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^{\bar{M}^+}$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)O^{\bar{M}^+}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80,80}$, $-C(NR^{70})NR^{80,80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)O^{\bar{M}^+}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)O^{\bar{M}^+}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80,80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 및 $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80,80}$ (여기서, R^{60} 은 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 시클로헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각 R^{70} 은 독립적으로 수소 또는 R^{60} 이고; 각 R^{80} 은 독립적으로 R^{70} 이거나 또는 다르게는 두 개의 R^{80} 이 그들이 결합된 질소 원자와 함께, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4의 동일 또는 상이한 추가적인 이중 원자를 임의로 포함할 수 있는 5-, 6- 또는 7-원 시클로헤테로알킬을 형성하고; 각 M^+ 가 양전하, 예를 들어, K^+ , Na^+ , $N(R^{60})_4^+$, 및 Li^+ 로부터 독립적으로 선택된 양전하를 갖는 반대 이온이거나, 또는 두 개의 M^+ 를 조합하여 2가 반대 이온, 예를 들어 Ca^{2+} , Mg^{2+} , 및 Ba^{2+} 로부터 선택된 2가 반대 이온을 형성함)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 특정 예로써, $-NR^{80,80}$ 은 $-NH_2$, $-NH$ -알킬, N-피롤리디닐 및 N-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다.

[0051] 유사하게 특정기 또는 라디칼 중 불포화 탄소 상의 수소를 치환하기에 유용한 치환기는 $-R^{60}$, 할로, $-O^{\bar{M}^+}$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^{\bar{M}^+}$, $-NR^{80,80}$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^{\bar{M}^+}$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^{\bar{M}^+}$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O^{\bar{M}^+})_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^{\bar{M}^+}$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)O^{\bar{M}^+}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80,80}$, $-C(NR^{70})NR^{80,80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)O^{\bar{M}^+}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)O^{\bar{M}^+}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80,80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 및 $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80,80}$ (여기서, R^{60} , R^{70} , R^{80} 및 M^+ 는 앞서 정의된 바와 같음)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0052] R^P 이외에 헤테로알킬 및 시클로헤테로알킬기 중 질소 원자의 수소를 치환하는데 유용한 치환기는 $-R^{60}$, $-O^{\bar{M}^+}$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^{\bar{M}^+}$, $-NR^{80,80}$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^{\bar{M}^+}$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^{\bar{M}^+}$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O^{\bar{M}^+})_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^{\bar{M}^+}$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80,80}$, $-C(NR^{70})NR^{80,80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80,80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 및 $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80,80}$ (여기서, R^{60} , R^{70} , R^{80} 및 M^+ 는 앞서 정의된 바와 같음)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

- [0053] "치환된"으로 구체화한 다른 기 또는 원자를 치환하는데 유용한 상기 목록의 치환기가 당업자에게 명백할 것이다.
- [0054] "보호기"란 어떤 분자에서 반응성 작용기에 부착될 때, 작용기의 반응성을 가리거나, 감소시키거나 또는 방해하는 원자의 기를 말한다. 일반적으로 보호기는 합성 과정에서 원하는 경우 선택적으로 제거할 수 있다. 보호기의 예는 문헌[Greene 및 Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY] 및 문헌[Harrison 등, *Compendium of 합성 Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY]에서 찾아볼 수 있다. 대표적인 아미노 보호기는 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카르보닐("CBZ"), *tert*-부톡시카르보닐("Boc"), 트리메틸실릴("TMS"), 2-트리메틸실릴-에탄술포닐 ("TES"), 트리틸 및 치환 트리틸 기, 알릴옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐("Fmoc"), 니트로-베라트릴옥시카르보닐("NVOC") 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 대표적인 히드록실 보호기에는 히드록실기가 아실화 또는 알킬화된 것으로 벤질 및 트리틸 에테르는 물론 알킬 에테르, 테트라히드로피라닐 에테르, 트리알킬실릴 에테르(예: TMS, TIPPS 기) 및 알릴 에테르가 포함되지만 이로써 제한되지는 않는다.
- [0055] "Fc 수용체"는 면역글로불린의 Fc 부분(특정한 일정 부위를 포함)을 결합하는 세포 표면 분자들로 이루어진 계통의 구성원을 말한다. 각 Fc 수용체는 특정한 유형의 면역글로불린을 결합한다. 예를 들어, Fc α 수용체("Fc α R")는 IgA를, Fc ϵ R은 IgE를, 그리고 Fc γ R은 IgG를 각각 결합한다.
- [0056] Fc α R 계통에는 IgA/IgM의 상피성 고반에 관여하는 중합체 Ig 수용체, 척수성 특이성 수용체 Rc α RI (CD89로도 불림), Fc α / μ R 그리고 적어도 두 개의 대체 IgA 수용체들이 포함된다(이에 관한 최근의 리뷰 논문은 문헌 [Monteiro & van de Winkel, 2003, *Annu. Rev. Immunol.*, advanced e-publication]을 참조). Fc α RI는 호중구, 호산구, 단구/마크로파아지, 수지상 세포 및 쿠퍼 세포 상에서 발현된다. Fc α RI에는 하나의 알파 사슬 그리고 세포질 도메인에서 활성화 모티프(ITAM)를 소유하고 Syk 키나제를 인산화하는 FcR 감마 호모다имер가 포함된다.
- [0057] Fc ϵ R 계통에는 Fc ϵ RI 및 Fc ϵ RII(CD23으로도 불린다)로 표시되는 두 가지 유형이 포함된다. Fc ϵ RI는 비만, 호염기구 및 호산구 세포에서 발견되며 단량체 IgE를 세포 표면에 고정시키는 고친화성 수용체(약 $10^{10} M^{-1}$ 의 친화성으로 IgE를 결합)이다. Fc ϵ RI는 하나의 알파 사슬과 하나의 베타 사슬 및 위에서 설명한 감마 사슬 호모다имер를 가진다. Fc ϵ RII는 단핵 식세포, B 림프구, 호산구 및 혈소판에 발현되는 저친화성 수용체이다. Fc ϵ RII는 하나의 폴리펩티드 사슬로 구성되며 감마 사슬 호모다имер가 포함되지 않는다.
- [0058] Fc γ R 계통에는 Fc γ RI(CD64로도 불림), Fc γ RII(CD32로도 불림) 및 Fc γ RIII(CD16으로도 불림)으로 표시되는 세 가지 유형이 포함된다. Fc γ RI는 비만, 호염기구, 단핵세포, 호중구, 호산구, 수지상 세포 및 식세포에서 발견되며 단량체 IgG를 세포 표면에 고정시키는 고친화성 수용체($10^8 M^{-1}$ 의 친화성으로 IgG1을 결합)이다. Fc γ RI에는 하나의 알파 사슬과 Fc α RI 및 Fc ϵ RI에 의해 공유되는 감마 사슬 이합체가 포함된다.
- [0059] Fc γ RII는 호중구, 단구, 호산구, 혈소판 및 B 림프구 상에서 발현되는 저친화성 수용체이다. Fc γ RII에는 하나의 알파 사슬이 포함되며 위에서 설명한 감마 사슬 호모다имер는 포함되지 않는다.
- [0060] Fc γ RIII는 NK, 호산구, 마크로파아지, 호중구 및 비만 세포 상에서 발현되는 저친화성 수용체($5 \times 10^5 M^{-1}$ 의 친화성으로 IgG1을 결합)이다. 이것은 하나의 알파 사슬과 Fc α RI, Fc ϵ RI 및 Fc γ RI에 의해 공유되는 감마 호모다имер로 구성된다.
- [0061] 당업자는 이러한 다양한 Fc 수용체들과 이들을 발현하는 세포 유형들의 하부 단위와 결합 성질에 대한 특성화가 완전히 이루어지지 않았음을 인식할 것이다. 이상의 설명은 다만 이러한 수용체들에 관해 현재 알려진 내용을 반영하는 것으로써(예: 문헌[Immunobiology: The Immune System in Health & Disease, 5th Edition, Janeway 등, Eds, 2001, ISBN 0-8153-3642-x, 그림 9.30 pp. 371] 참조), 여기에서 설명한 프로드럭들로 조절할 수 있는 수많은 수용체 시그널링 캐스케이드에 대해 이를 제한하려는 의도는 아니다.
- [0062] "Fc 수용체 매개 탈과립" 또는 "Fc 수용체 유도 탈과립"은 Fc 수용체의 가교에 의해 개시되는 Fc 수용체 신호 전달 캐스케이드를 통해 진행되는 탈과립을 말한다.
- [0063] "IgE-유도 탈과립" 또는 "Fc ϵ RI-매개 탈과립"은 Fc ϵ RI에 결합된 IgE의 가교에 의해 개시되는 IgE 수용체 신호 전달 캐스케이드를 통해 진행되는 탈과립을 말한다. 이 가교는 IgE 특이성 알레르겐이나 그 밖의 항-IgE 항체와 같은 다가 결합체에 의해 유도될 수 있다. 비만 세포 및/또는 호염기구 세포에서는 탈과립을 초래하는 Fc ϵ

RI 시그널링 캐스케이드는 상류 및 하류의 두 단계로써 분리될 수 있다. 상류 단계에는 칼슘 이온 기동 이전에 발생하는 모든 과정들이 포함된다. 하류 단계에는 칼슘 이온 기동과 그로부터 하류의 모든 과정들이 포함된다. $Fc\epsilon RI$ 매개 탈과립을 억제하는 화합물은 $Fc\epsilon RI$ 매개 신호 전달 캐스케이드를 따라 어떠한 위치에서든지 작용할 수 있다. 상류 $Fc\epsilon RI$ 매개 탈과립을 선택적으로 억제하는 화합물은 칼슘 이온 기동이 유도되는 지점의 상류의 $Fc\epsilon RI$ 시그널링 캐스케이드의 부분을 억제하도록 작용한다. 세포 기반의 검정에서, 상류 $Fc\epsilon RI$ 매개 탈과립을 선택적으로 억제하는 화합물은 IgE 특이성 알레르겐이나 결합제(항-IgE 항체 등)에 의해 활성화되거나 자극되는 비만 세포나 호염기구와 같은 세포들의 탈과립을 억제하지만, 예를 들어 칼슘 이오노포아 아이오노마이신과 A23187 같은, $Fc\epsilon RI$ 시그널링 경로를 우회하는 탈과립 인자로써 활성화되거나 자극되는 세포들의 탈과립을 상당히 억제하지는 않는다.

[0064] "IgG-유도 탈과립" 또는 " $Fc\gamma RI$ 매개 탈과립"이란 $Fc\gamma RI$ 결합 IgG의 가교에 의해 개시되는 $Fc\gamma RI$ 신호 전달 캐스케이드를 통해 진행되는 탈과립을 말한다. 상기 가교는 IgG 특이성 알레르겐이나 항-IgG 또는, 단편 항체와 같은 다른 다가 결합제에 의해 유도될 수 있다. $Fc\epsilon RI$ 시그널링 캐스케이드와 마찬가지로, $Fc\gamma RI$ 시그널링 캐스케이드는 비만 세포와 호염기구 세포에서 동일한 두 단계인 상류 및 하류로 분리될 수 있는 탈과립을 초래한다. $Fc\epsilon RI$ 매개 탈과립과 유사하게, 상류 $Fc\gamma RI$ 매개 탈과립을 선택적으로 억제하는 화합물들은 칼슘 이온 기동이 유도되는 지점의 상류에서 작용한다. 세포 기반의 검정에서, 상류 $Fc\gamma RI$ 매개 탈과립을 선택적으로 억제하는 화합물은 IgG 특이성 알레르겐이나 결합제(항-IgG 항체 또는 단편)에 의해 활성화되거나 자극되는 비만 세포나 호염기구 세포와 같은 세포들의 탈과립을 억제하지만, 예를 들어 칼슘 이오노포아 아이오노마이신 및 A23187 같은, $FC\gamma RI$ 시그널링 경로를 우회하는 탈과립 인자로 활성화되거나 자극되는 세포들의 탈과립을 상당히 억제하지는 않는다.

[0065] "이오노포아-유도 탈과립" 또는 "이오노포아-매개 탈과립"이란 예를 들어 아이오노마이신이나 A23187과 같은 칼슘 이오노포아에 대한 노출 시 발생하는, 비만 세포나 호염기구 세포 등과 같은 세포의 탈과립을 말한다.

[0066] "Syk 키나제"란 B-세포 및 다른 조혈 세포에서 발견되는, 잘 알려진 72kDa 비수용체(세포질의) 비장 단백질 티로신 키나제를 말한다. Syk 키나제에는 인산화된 면역수용체 티로신 기반의 활성화 모티프("ITAMs"), "링커" 도메인 및 촉매 도메인에 결합하는 종열에 두 개의 공통 Src-상동성 2(SH2) 도메인들이 포함된다(Syk 키나제의 구조와 기능에 대한 리뷰 논문은 문헌[Sada 등, 2001, J. Biochem. (Tokyo) 130:177-186; Turner 등, 2000, Immunology Today 21:148-154]을 참조). Syk 키나제는 B-세포 수용체(BCR) 시그널링의 작용인자로서 상당히 연구되고 있다(Turner 등, 2000, 상기). 또한, Syk 키나제는 Ca^{2+} 기동 및 마이토젠 활성화 단백질 키나제(MAPK) 캐스케이드 및 탈과립과 같은, 면역수용체로부터 유도되는 중요한 경로들을 조절하는 복수의 단백질에 대한 티로신 인산화에 매우 중요하다. 또한, Syk 키나제는 호중구에서 인테그린 시그널링에 대해 중대한 역할도 수행한다(예: 문헌[Mocsai 등 2002, Immunity 16:547-558] 참조).

[0067] 여기서 사용된 바와 같이, Syk 키나제에는 Syk 계통에 속하는 것으로 인식되는 모든 종의 동물들 즉, 인간, 원숭이, 소, 돼지, 설치류 등의 키나제가 포함된다. 구체적으로, 자연 발생하거나 인위적인 이소형, 스플라이스 변이, 대립형질 변이, 돌연변이가 포함된다. 이러한 Syk 키나제의 아미노산 서열은 잘 알려져 있으며 GENBANK를 통해 얻을 수 있다. 인간 Syk 키나제의 상이한 이소형을 암호화하는 mRNA의 구체적인 예들은 GENBANK 수탁 번호 gi|21361552|ref|NM_003177.2|, gi|496899|emb|Z29630.1|HSSYKPTK[496899] 및 gi|15030258|gb|BC011399.1|BC011399[15030258]에서 찾을 수 있으며, 이들은 본원에서 참고문헌으로 도입되었다.

[0068] 당업자는 다른 계통에 속하는 티로신 키나제가 3차원 구조에 있어서 Syk의 활성화자리나 결합 포켓과 유사한 그것들을 가질 수 있다는 점을 인정할 것이다. 이러한 구조적 유사성의 결과로써, 여기서 "Syk 의태"라고 부르는 이러한 키나제들은 Syk에 의해 인산화되는 기질의 인산화를 촉매할 것으로 기대한다. 그러므로, 이러한 Syk 의태, 이러한 Syk 의태가 역할을 수행하는 신호 전달 캐스케이드와 이러한 Syk 의태에 의해 영향을 받은 생물적 반응 그리고 Syk 의태에 의존하는 시그널링 캐스케이드는, 여기서 설명하는 다수개의 프로드럭으로 조절할 수 있으며, 특히 억제할 수 있음을 알 것이다.

[0069] "Syk-의존 시그널링 캐스케이드"는 Syk 키나제가 역할을 수행하는 신호 전달 캐스케이드를 말한다. 이러한 Syk 의존 시그널링 캐스케이드의 예로는 $Fc\alpha RI$, $Fc\epsilon RI$, $Fc\gamma RI$, $Fc\gamma RI III$, BCR, 및 인테그린 시그널링 캐스케이드를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0070] "자가면역 질환"이란 그 출처가 내인성 및/또는 외인성인 하나 이상의 면역원성 물질에 대한 피험자 자신의 체액 및/또는 세포 매개 면역 반응 결과로써 대개 발생하는 비아나필락시성 과민 반응(Type II, Type III 및/또는

Type IV 과민 반응들)과 흔히 연관이 있는 질환을 말한다. 이러한 자가면역 질환들은 아나필락시성(Type I 혹은 IgE 매개성) 과민 반응들과 연관 있는 질환과는 구별된다.

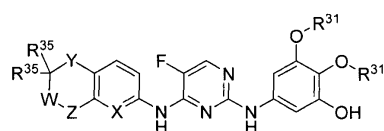
[0071] "프로드럭"이란 활성 2,4-피리미딘디아민 약물 또는 그의 활성 대사물의 방출을 위해 체내와 같이 사용되는 조건 하에서 변환이 요구되는 활성 2,4-피리미딘디아민 화합물(약물)의 유도체를 말한다. 프로드럭은 항상 그렇지 않지만 흔히 활성 약물로 전환될 때까지는 약리학적으로 비활성이다. 프로드럭은 일반적으로 활성을 위해 부분적으로 필요한 것으로 믿어지는 2,4-피리미딘디아민 약물 중 하나 이상의 작용기를 프로그램(다음에 정의)으로 차폐하여 전구성분을 형성함으로써 얻어지는데, 그 전구성분은 특정한 사용 조건 하에서 절단과 같은 변환을 거침으로써 반응기를 방출하고, 따라서 활성 2,4-피리미딘디아민 약물이다. 전구성분의 절단은 가수분해 반응에서와 같이 자발적으로 진행되거나, 효소, 빛, 산이나 염기와 같은 다른 작용 인자에 의해서 혹은 온도의 변화와 같은 물리적이나 환경적 매개변수의 변경이나 그에 대한 노출에 의해서 촉매되거나 유도될 수 있다. 이러한 작용 인자는 프로드럭이 투여되는 세포에 존재하는 효소 또는 위 내의 산성 조건과 같은 사용하는 조건에 대해 내인성이거나, 또는 외인성으로 공급될 수 있다.

[0072] 활성 2,4-피리미딘디아민 화합물에서 작용기를 차폐하여 프로드럭을 생성하는 데 적합한 다양한 프로그램은 물론 그에 따른 전구성분들은 당업계에서 잘 알려져 있다. 예를 들어, 히드록실 작용기는 술폰산염, 에스테르 또는 탄산염 전구성분으로서 차폐될 수 있으며, 이는 *생체 내에서* 가수분해되어 히드록실기를 제공할 수 있다. 아미노 작용기는 아미드, 카르바미드, 이민, 요소, 포스페닐, 포스포릴 또는 설페닐 전구성분으로 차폐될 수 있으며, 이는 *생체 내에서* 가수분해되어 아미노기를 제공할 수 있다. 카르복실기는 에스테르(실릴 에스테르와 티오에스테르 포함), 아미드 또는 하이드라지드 전구성분으로 차폐될 수 있으며, 이는 *생체 내에서* 가수분해되어 카르복실기를 제공할 수 있다. 본 발명의 질소 보호기 및 질소 프로드럭은 저급 알킬기들은 물론 아미드, 카르바미드 등이 포함될 수 있다. 그 밖에 적절한 프로그램과 그에 해당하는 전구성분의 구체적인 예들은 당업자에게 분명할 것이다.

[0073] "프로그램"은 활성 2,4-피리미딘디아민 약물 내에서 전구성분 형성을 위해 반응기를 차폐하기 위해 사용될 때, 약물을 프로드럭으로 전환시키는 유형의 보호기를 말한다. 프로그램은 일반적으로 특정한 사용 조건 하에서 절단될 수 있는 결합들을 통해 약물의 작용기에 부착된다. 따라서, 프로그램이란 특정한 사용 조건 하에서 절단되어 작용기를 방출하는 전구성분 부분이다. 한 구체적인 예로서, 화학식 -NH-C(O)CH₃의 아미드 전구성분은 프로그램 -C(O)CH₃로 구성된다.

[0074] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 이것의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물, N-산화물, 또는 프로드럭에 관한 것이다:

[0075] <화학식 I>



[0076] 여기서, Y는 S, O, SO, SO₂, 및 C(R⁷)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0078] 각 R³⁵는 독립적으로 수소, (C₁-C₄)알킬, 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R³⁵ 모두가 이들이 결합한 탄소와 함께 카르보닐기를 형성하고;

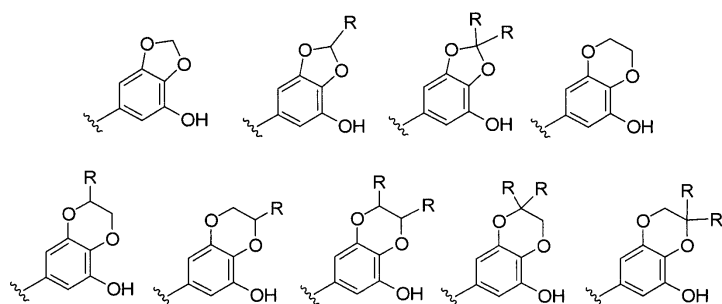
[0079] W는 C=O, C=S, C=NH, C(R⁷)₂, 및 NR³⁷로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0080] Z는 C=O 또는 NR³⁷이되, 단 Z 및 W가 모두 NR³⁷은 아니고, Z가 C=O일 때 W는 C(R⁷)₂이고;

[0081] X는 CH 또는 N이고;

[0082] 각 R³¹은 독립적으로 (C₁-C₄)알킬이거나 또는 양 R³¹은 함께 임의로 하나 내지 두 개의 (C₁-C₄)알킬기로 치환되거나 또는 하나의 (C₃-C₇) 스피로시클로알킬기로 치환된 (C₁-C₂)알킬레노기를 형성하고;

- [0083] 각 R^7 은 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬이고; 및
- [0084] R^{37} 은 수소이거나, 또는 페닐 또는 피리딜로 임의로 치환된 메틸이고, 여기서 상기 페닐 또는 피리딜은 (C_1-C_4) 알콕시로 임의로 치환된다.
- [0085] 하나의 실시태양에서, Y는 O 또는 S이다. 몇몇 양상에서, Y는 O이다.
- [0086] 다른 실시태양에서, Y는 S 또는 술폭시드 SO 또는 술폰 SO_2 같은 S의 산화된 형태이다.
- [0087] 또 다른 실시태양에서, Y는 $C(R^7)_2$ 이다. 몇몇 양상에서, Y는 $C(Me)_2$ 이다.
- [0088] 하나의 실시태양에서, 양 R^{35} 는 동일하다. 몇몇 양상에서, 양 R^{35} 는 메틸이다. 또 다른 양상에서, 양 R^{35} 는 수소 또는 모두 플루오로이다. 다른 양상에서, R^{35} 모두는 이들이 결합한 탄소와 함께 카르보닐기를 형성한다.
- [0089] 하나의 실시태양에서, W는 C=O 또는 C=S이다. 몇몇 양상에서, W는 C=O이다.
- [0090] 다른 실시태양에서, W는 $C(R^7)_2$ 이다. 몇몇 양상에서, W는 CH_2 이다.
- [0091] 또 다른 실시태양에서, W는 NR^{37} 이다. 몇몇 양상에서, W는 NH이다.
- [0092] 하나의 실시태양에서, Z는 NR^{37} 이다. 몇몇 양상에서, R^{37} 은 수소이어서 Z는 NH이다. 다른 양상에서, R^{37} 은 메틸, 2-피리딜메틸, 또는 4-메톡시벤질이다.
- [0093] 다른 실시태양에서, Z는 C=O이다.
- [0094] 하나의 실시태양에서, X는 N이다.
- [0095] 하나의 실시태양에서, 각 R^{31} 은 독립적으로 (C_1-C_2) 알킬이다. 몇몇 양상에서, R^{31} 은 모두 메틸이다.
- [0096] 다른 실시태양에서, 양 R^{31} 은 함께 임의로 하나 내지 두 개의 (C_1-C_4) 알킬기로 치환되거나 또는 하나의 (C_3-C_7) 스피로시클로알킬기로 치환된 (C_1-C_2) 알킬레노기를 형성한다. 몇몇 실시태양에서, R^{31} 모두는 결합하여 아세탈 또는 케탈 탄소를 형성한다. 양 R^{31} 이 함께 (C_1-C_2) 알킬레노기를 형성할 때, 비시클릭 융합된 고리계는 $-OR^{31}$ 기를 가진 페닐기로 형성된다. 몇몇 실시태양에서, 비시클릭 융합된 고리계는, 각 R이 (C_1-C_4) 알킬이거나, 또는 두 개의 R이 결합하여 (C_3-C_7) 스피로시클로알킬을 형성하는 하기 구조를 포함한다:



- [0097]
- [0098] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 이것의 입체이성질체, 염, 수화물, 용매화물, N-산화물, 또는 프로드럭에 관한 것이다.
- [0099] 5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-[3-옥소-벤조[1,4]티아진-6-일]-2,4-피리미딘디아민;
- [0100] N4-[2,2-디메틸-3-옥소-벤조[1,4]티아진-6-일]-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-2,4-피리미딘디아민;
- [0101] N4-[2,2-디메틸-3-옥소-벤즈[1,4]옥사진-6-일]-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-2,4-피리미딘디

아민;

[0102] N4-[2,2-디메틸-3-옥소-피리드[1,4]옥사진-6-일]-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-2,4-피리미딘디아민;

[0103] 5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-[3-옥소-벤즈[1,4]옥사진-6-일]-2,4-피리미딘디아민;

[0104] N4-[2,2-디플루오로-3-옥소-벤즈[1,4]옥사진-6-일]-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-2,4-피리미딘디아민;

[0105] 5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-[3-옥소-4-(2-피리딜메틸)-벤즈[1,4]옥사진-6-일]-2,4-피리미딘디아민;

[0106] N4-(3,4-디히드로-2H-2,2-디메틸-5-피리도[1,4]옥사진-6-일)-N2-[3,4-디메톡시페닐-5-히드록시페닐]-5-플루오로-2,4-피리미딘디아민;

[0107] 5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-(1,3-(2H)-4,4-디메틸이소퀴놀린디온-7-일)-2,4-피리미딘디아민;

[0108] (R/S)-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-[2-메틸-3-옥소-4-(4-메톡시벤질)-벤즈[1,4]옥사진-6-일]-2,4-피리미딘디아민;

[0109] (R/S)-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-[2-메틸-3-옥소-4-(4-메톡시벤질)-벤조[1,4]티아진-6-일]-2,4-피리미딘디아민;

[0110] 5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-(2,2,4-트리메틸-1,1,3-트리옥소-벤조[1,4]티아진-6-일)-2,4-피리미딘디아민; 및

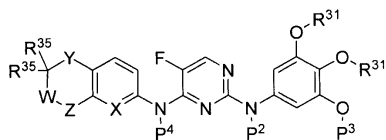
[0111] 5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-(4-메틸-3-옥소-벤조[1,4]티아진-6-일)-2,4-피리미딘디아민.

[0112] 당업자는 본원에 기술된 3-히드록시페닐-2,4-피리미딘디아민 화합물이 프로드럭을 형성하기 위해 프로그램으로 차폐할 수 있는 작용기를 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 상기 프로드럭은, 반드시 그럴 필요는 없지만, 보통은 활성 약물 형태로 전환될 때까지 약리학적으로 비활성이다. 예를 들어, 에스테르기는 보통 위의 산성 조건에 노출될 때 산-촉매화된 가수분해를 겪어 모 카르복실산을 생성하거나, 또는 장 또는 혈액의 염기성 조건에 노출될 때 염기-촉매화된 가수분해를 겪는다. 따라서, 경구로 환자에게 투여될 때, 에스테르 형태가 약리학적으로 활성임과 무관하게, 에스테르 잔기를 포함하는 3-히드록시페닐-2,4-피리미딘디아민은 그들의 상응하는 카르복실산의 프로드럭으로 여겨질 수 있다.

[0113] 본 발명의 프로드럭에 있어서, 임의의 사용 가능한 작용 잔기를 프로그램으로 차폐하여 프로드럭을 생성할 수 있다. 그러한 작용기를 차폐하여 바람직한 사용 조건하에서 쪼갤 수 있는 전구성분을 생성하는 데 적절한 무수한 프로그램이 당업계에 알려져 있다. 이러한 모든 프로그램은, 단독으로 또는 조합물로, 본 발명의 프로드럭에 포함될 수 있다.

[0114] 하나의 실시태양에 있어서, 본 발명의 프로드럭은 하기 화학식 II를 가진 화학식 I의 화합물이다.

화학식 II



[0115] 여기서:

[0117] W는 C=O, C=S, C=NH, C(R⁷)₂ 및 NP¹로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0118] Z가 C=O일 때 W가 C(R⁷)₂ 또는 NP¹이고, W 및 Z 모두가 NR³⁷ 또는 NP¹ 중 하나가 아니라는 조건에서, Z는 C=O, NR³⁷, 및 NP¹로 이루어진 군으로부터 선택되고;

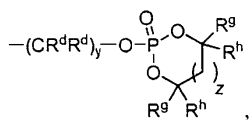
- [0119] Y , R^{35} , X , 및 R^{31} 은 화학식 I에서 이미 정의된 바와 같고;
- [0120] 하나 이상의 P^1 , P^2 , P^3 , 및 P^4 가 프로그램이라는 조건에서, P^1 , P^2 , P^3 , 및 P^4 는 독립적으로 수소 또는 프로그램 R^p 이다.
- [0121] 화학식 II의 화합물의 몇몇 실시태양에 있어서, P^3 는 프로그램 R^p 인데, 여기서 P^3 및 거기에 결합된 산소는 에스테르, 티오에스테르, 카르보네이트, 또는 카르바산염 전구성분을 형성한다. 몇몇 양상에서, $-OP^3$ 전구성분은 에스테르이다.
- [0122] 화학식 II의 화합물의 몇몇 실시태양에 있어서, 2-아미노, 4-아미노, 또는 $Z=N$ 기는 프로그램 R^p 에 결합된다. 몇몇 양상에서, Z 는 $N-R^p$ 이다.
- [0123] 상술한 실시태양 중 몇몇에서, 프로그램 R^p 는 인-함유 프로그램이다.
- [0124] 상술한 실시태양 중 몇몇에서, 프로그램 R^p 는 사용된 조건하에서 대사되어 불안정한 α -히드록시메틸, α -아미노메틸 또는 α -티오메틸 중간체를 생성한 다음 생체 내에서 추가로 대사되어 활성 3-히드록시페닐-2,4-피리미딘디아민 약물을 생성하는 기 또는 잔기를 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 프로그램은 사용된 조건 하에서 대사하여 활성 3-히드록시페닐-2,4-피리미딘디아민 약물을 생성하는 α -히드록시알킬, α -아미노알킬 또는 α -티오알킬 잔기, 예를 들어 α -히드록시메틸, α -아미노메틸, α -티오메틸 잔기를 포함한다. 예를 들어, 몇몇 실시태양에 있어서, 프로그램 R^p 는 화학식 $-CR^dR^d-AR^3$ 을 갖는데, 여기서 각 R^d 는 다른 것과는 독립적으로 수소, 시아노, 임의로 치환된 (C1-C20) 알킬, (C1-C20) 퍼플루오로알킬, 임의로 치환된 (C7-C30) 아릴알킬 및 임의로 치환된 6-30원 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 여기서 각 임의의 치환체는 다른 것과는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로알킬로부터 선택되거나, 또는, 다르게는, 두 R^d 는 그들이 결합된 탄소 원자와 함께 3 내지 8 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬을 형성하고; A 는 O, S 및 NR^{50} 로부터 선택되고, 여기서 R^{50} 은 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 및 시클로헤테로알킬로부터 선택되거나, 또는 다르게는 R^3 및 그들이 부착된 질소와 함께 합쳐져서 3 내지 7원 고리를 형성하고; R^3 는 생체 내에서 대사되어 화학식 $-CR^dR^d-AH$ (여기서, R^d 및 A 는 앞서 정의한 바와 같음)의 기를 생성할 수 있는 기를 나타낸다.
- [0125] 바람직한 사용 조건 하에서, 예를 들면 위 내에서 발견되는 산성 조건 하에서 및/또는 생체 내에서 발견된 효소에 의해 대사하여 화학식 $-CR^dR^d-AH$ 의 기 (여기서 A 및 R^d 는 앞서 정의한 바와 같음)를 생성할 수 있다면, R^3 의 실체는 중요하지 않다. 따라서, 당업자는 R^3 가 임의의 공지된 또는 이후에 발견된 히드록실, 아민 또는 티올 보호기를 실질적으로 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 적절한 보호기의 비제한적인 예는, 예를 들어 문헌 [Protective Groups in Organic 합성, Greene & Wuts, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991]에서 찾을 수 있다. (특히 10-142 페이지 (알코올), 277-308 페이지 (티올) 및 309-405 페이지 (아민), 이 기재는 본원에서 참고문헌으로 도입됨)
- [0126] 특정 실시태양에서, R^3 는 A 와 함께, 에테르, 티오에테르, 실릴 에테르, 실릴 티오에테르, 에스테르, 티오에스테르, 아마이드, 카르보네이트, 티오카르보네이트, 카르바산염, 티오카르바산염, 또는 우레아 연결, $-OCH_2SO_3R$, (여기서 R 은 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 금속염 (예를 들면, 나트륨, 리튬, 칼륨)); $-GCH_2^+N(R^{51})_3M^-$ (여기서 G 는 없거나, $-OPO_3^-$, OSO_3^- 또는 $-CO_2^-$, R^{51} 은 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로헤테로알킬 또는 시클로헤테로알킬알킬이고, M^- 은 반대이온, 보통 할로젠화물 이온 등 (아세테이트, 술페이트, 포스페이트 등) 임)을 포함한다. 특정예의 실시태양은 R^3 가 R^f , $-C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)NR^fR^f$ 및 $-SiR^fR^fR^f$ 로부터 선택된 (여기서 각 R^f 는 다른 것과는 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 저급 헤테로알킬, 임의로 치환된 저급 시클로알킬, 임의로 치환된 저급 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 (C6-C10) 아릴, 임의로 치환된 5-10원 헤테로아릴, 임의로 치환된 (C7-C18) 아릴알킬 및 임의로 치환된 6-18원 헤테로아릴알킬로부터 선택됨) 프로그램 R^p 를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시태양에서, 각 R^f 는 동일하다.

- [0127] 프로그램(들) R^p 의 실체는 특정 투여 방식에 대해 최적화되도록 기초적인 활성 3-히드록시페닐-2,4-피리미딘디아민 화합물의 수용성 및 다른 특징을 맞춤조정하도록 선택될 수 있다. 또한 이것은, 간과 같은 특정 장기 내에 있는 효소를 통해 또는 예를 들어, 소화관, 혈액 및/또는 혈청 내에서와 같은 신체 내의 특정 기관 및/또는 조직에서 제거되도록 선택될 수 있다.
- [0128] 몇몇 실시태양에 있어서, 인-함유 프로그램인 프로그램 R^p 은 에스테라제, 리파아제 및/또는 포스파타제와 같은 효소에 의해 *시험관내*에서 쪼개질 수 있는 포스페이트 잔기를 포함한다. 상기 효소는 신체에 두루 퍼져, 예를 들면 위 및 소화관, 혈액 및/또는 혈청, 및 실질적으로 모든 조직 및 장기에 존재한다. 상기 포스페이트-함유 프로그램 R^p 은 일반적으로 기초적인 활성 3-히드록시페닐-2,4-피리미딘디아민 화합물의 수용성을 증가시켜, 상기 포스페이트-함유 프로드럭을 수용성인 것이 바람직한, 예를 들어, 경구, 협측, 정맥내, 근육내 및 안구 투여의 방식과 같은 투여 방식에 이상적으로 적합하게 만든다.
- [0129] 몇몇 실시태양에 있어서, 프로드럭 내의 각 포스페이트-함유 프로그램 R^p 는 화학식 $-(CR^d)_y-O-P(O)(OH)(OH)$ 을 갖거나, 또는 그것의 염이다 (여기서, R^d 는 앞서 정의한 바와 같고 y 는 1 내지 3, 일반적으로 1 또는 2의 정수). 하나의 특정 실시태양에서, 각 R^d 는 다른 것과는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 저급 알킬, 치환 또는 비치환 페닐, 치환 또는 비치환 메틸 및 치환 또는 비치환 벤질로부터 선택된다. 다른 특정 실시태양에 있어서, 각 R^d 는 다른 것과는 독립적으로 수소 및 비치환 저급 알킬로부터 선택된다. 특정 예의 포스페이트-함유 프로그램 R^p 는 $-CH_2-O-P(O)(OH)(OH)$ 및 $-CH_2CH_2-O-P(O)(OH)(OH)$ 및/또는 상응하는 염을 포함한다.
- [0130] 임의의 작동 이론에 구속하려는 의도는 없지만, 예시적인 포스페이트-함유 프로그램 R^p 중 y 가 1일 때, 포스페이트-함유 프로드럭은 포스파타제, 리파아제 및/또는 에스테라제와 같은 효소에 의해 *생체 내*에서 상응하는 히드록시메틸아민으로 전환되고, 이것은 이어서 포름알데히드를 제거함으로써 *생체 내*에서 추가로 대사하여 활성 2,4-피리미딘디아민 약물 화합물을 생성하는 것으로 믿어진다. 포스페이트 및 포름알데히드 대사 부산물은 해롭지 않다.
- [0131] 예시적인 포스페이트-함유 프로드럭 중 y 가 2일 때, 에놀 포스페이트를 제거함으로써 프로드럭이 생체 내에서 활성 3-히드록시페닐-2,4-피리미딘디아민 약물 화합물로 대사되고, 이것은 아세트알데히드 및 포스페이트로 추가로 대사되는 것으로 믿어진다. 포스페이트 및 아세트알데히드 대사 부산물은 해롭지 않다.
- [0132] 당업자는 특정 유형의 전구체가 *생체 내*에서 포스페이트기로 전환될 수 있음을 알 수 있을 것이다. 상기 전구체는, 예로 들지만 이에 제한되지는 않는, 포스페이트 에스테르, 포스파이트 및 포스파이트 에스테르를 포함한다. 예를 들어, 포스파이트는 *생체 내*에서 포스페이트로 산화될 수 있다. 포스페이트 에스테르는 *생체 내*에서 포스페이트로 가수분해될 수 있다. 포스파이트 에스테르는 *생체 내*에서 이어서 *생체 내*에서 포스페이트로 가수분해될 수 있는 포스페이트 에스테르로 산화될 수 있다. 이러한 포스페이트 전구체 군의 생체 내에서 포스페이트로 전환하는 능력의 결과로, 프로드럭은 또한 상기 포스페이트 전구체를 포함하는 프로그램을 포함할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 포스페이트 전구체 기는 우선 포스페이트 프로드럭으로 전환되지 않고 활성 2,4-피리미딘디아민 약물로 직접 대사될 수 있다. 다른 실시태양에 있어서, 상기 포스페이트 전구체를 포함하는 프로그램을 포함하는 프로드럭은, 상기 논의된 바와 같이 히드록시메틸아민을 거쳐 활성 3-히드록시페닐-2,4-피리미딘디아민 약물로 대사하는 상응하는 포스페이트 프로드럭으로 우선 대사된다.
- [0133] 몇몇 실시태양에 있어서, 상기 포스페이트 전구체 군은 포스페이트 에스테르이다. 상기 포스페이트 에스테르는 비고리형 또는 고리형일 수 있고, 포스페이트 트리에스테르 또는 포스페이트 디에스테르일 수 있다. 상기 에스테르는 일반적으로 상응하는 포스페이트 프로드럭 및 상응하는 활성 3-히드록시페닐-2,4-피리미딘디아민 화합물보다 수용성이 덜하고, 따라서 일반적으로, 예로 들지만 이에 제한되지는 않는 흡입을 통한 투여를 포함하는, 낮은 수용성이 바람직한, 활성 3-히드록시페닐-2,4-피리미딘디아민 화합물의 프로드럭을 운송하는 방식에 있어 적합하다. 프로드럭의 용해성은 포스페이트 에스테르 중 에스테르화기의 수 및 실체(들)의 적합한 선택으로 특정 투여의 방식을 위해 구체적으로 맞춰질 수 있다.
- [0134] 포스페이트 에스테르기가 상응하는 포스페이트기로 대사하는 메커니즘은 에스테르화 잔기의 적합한 선택에 의해 조절될 수 있다. 예를 들어, 특정 에스테르가 산 (또는 염기)에 불안정하여, 위 및 소화관에서 발견되는 산성 조건 하에서 상응하는 포스페이트를 생성하는 것으로 잘 알려져 있다. 소화관에서 포스페이트 에스테르 프로드

력을 상응하는 포스페이트 프로드럭으로 대사하는 것이 바람직한 경우 (예를 들어, 프로드럭이 경구로 투여), 산에 불안정한 포스페이트 에스테르 프로그램이 선택될 수 있다. 포스페이트 에스테르의 다른 유형은 산 및 염기에 안정하여, 신체의 특정 조직 및 장기에서 발견된 효소를 통해 상응하는 포스페이트로 전환된다 (예를 들면, 본원에서 참고문헌으로 도입되는 문헌[에리슨 (Erion) 등 2004, J. Am. Chem. Soc. 126:5154-5163]에 기술된 다양한 고리형 포스페이트 에스테르). 신체 내에서 원하는 표적 조직 또는 자리 내에서 포스페이트 에스테르 프로드럭을 상응하는 포스페이트 프로드럭으로 전환하는 것이 바람직한 경우, 바람직한 대사 특징을 갖는 포스페이트 에스테르가 선택될 수 있다.

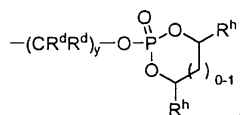
[0135] 몇몇 실시태양에서, 프로드럭 내의 각 포스페이트 에스테르-함유 프로그램 R^p 는 화학식 $-(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OH)(OR^e)$ 또는 $-(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OR^e)(OR^e)$ 의 비고리형 포스페이트 에스테르, 또는 이들의 염이다 (여기서 각 R^e 는 다른 것과는 독립적으로, 치환 또는 비치환 저급 알킬, 치환 또는 비치환 (C6-C14) 아릴 (예를 들면, 페닐, 나프틸, 4-저급알콕시페닐, 4-메톡시페닐), 치환 또는 비치환 (C7-C20) 아릴알킬 (예를 들면, 벤질, 1-페닐에탄-1-일, 2-페닐에탄-1-일), $-(CR^dR^d)_y-OR^f$, $-(CR^dR^d)_y-O-C(O)R^f$, $-(CR^dR^d)_y-O-C(O)OR^f$, $-(CR^dR^d)_y-S-C(O)R^f$, $-(CR^dR^d)_y-S-C(O)OR^f$, $-(CR^dR^d)_y-NH-C(O)R^f$, $-(CR^dR^d)_y-NH-C(O)OR^f$ 및 $-Si(R^d)_3$ (여기서 R^d , R^f 및 y 는 앞서 정의한 바와 같음)로부터 선택됨). 특정 실시태양에서, 각 R^d 는 수소 및 비치환 저급 알킬로부터 선택되고/되거나, 각 R^e 는 비치환 저급 알칸일 또는 벤질이다. 특정 예의 포스페이트 에스테르 프로그램은 $-CH_2-O-P(O)(OH)(OR^e)$, $-CH_2CH_2-O-P(O)(OH)(OR^e)$, $-CH_2-O-P(O)(OR^e)(OR^e)$ 및 $-CH_2CH_2-O-P(O)(OR^e)(OR^e)$ (여기서 R^e 는 저급 알칸일, i -프로필 및 t -부틸로부터 선택됨)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0136] 다른 실시태양에서, 각 포스페이트 에스테르-함유 프로그램 R^p 는 하기 화학식의 고리형 포스페이트 에스테르이다:



[0137]

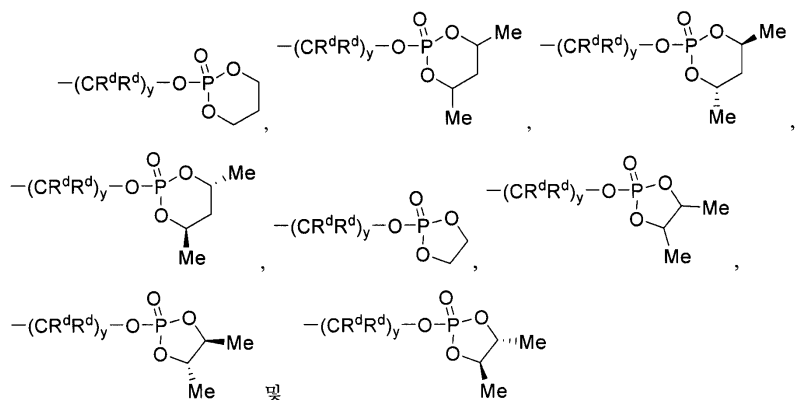
[0138] 여기서 각 R^e 는 다른 것과는 독립적으로 수소 및 저급 알킬로부터 선택되고; 각 R^h 는 다른 것과는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 저급 알킬, 치환 또는 비치환 저급 시클로헥테로알킬, 치환 또는 비치환 (C6-C14) 아릴, 치환 또는 비치환 (C7-C20) 아릴알킬 및 치환 또는 비치환 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되고; z 는 0 내지 2 범위의 정수이고; R^d 및 y 는 앞서 정의된 바와 같다. 특정 실시태양에 있어서, 각 포스페이트 에스테르-함유 프로그램 R^p 는 하기 화학식의 고리형 포스페이트 에스테르이다:



[0139]

[0140] 여기서, R^d , R^h 및 y 는 앞서 정의된 바와 같다.

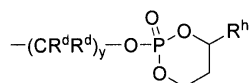
[0141] 상기 고리형 포스페이트 에스테르 프로그램을 포함하는 고리형 포스페이트 에스테르 프로드럭이 생체 내에서 활성 약물 화합물로 대사하는 메커니즘은, 부분적으로, R^h 치환체의 실체에 의존한다. 예를 들어, 각 R^h 가 다른 것과는 독립적으로 수소 및 저급 알킬로부터 선택된 고리형 포스페이트 에스테르 프로그램은 생체 내에서 에스테라제에 의해 쪼개진다. 따라서, 몇몇 실시태양에서, 고리형 포스페이트 에스테르 프로그램이 에스테라제에 의해 생체 내에서 쪼개질 수 있도록 선택된다. 상기 고리형 포스페이트 에스테르 프로그램의 특정 예는 하기로부터 선택된 프로그램을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:



[0142]

[0143]

다르게는, R^h 치환체가 치환 또는 비치환 아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴기인 프로그램을 갖는 고리형 포스페이트 에스테르 프로드럭이 일반적으로 에스테라제에 의해 쪼개지지 않지만, 대신에 간에 존재하는 시토크롬 P₄₅₀ 효소와 같은 효소에 의해 활성 프로드럭으로 대사된다. 예를 들어, 간 중에서 주로 발현되는 시토크롬 P₄₅₀ 효소 (CYP)에 의해 촉매화된, 산화성 절단 반응을 겪는 일련의 고리형 포스페이트 에스테르 뉴클레오타이드 프로드럭은 에리온(Erion) 등의 문헌[2004, J. Am. Chem. Soc. 126:5154-5163]에 기술되었다. 몇몇 실시태양에서, 고리형 포스페이트 에스테르 프로그램은 그들이 간 중에서 발현되는 CYP 효소에 의해 쪼개질 수 있도록 선택된다. 상기 고리형 포스페이트 에스테르-함유 프로그램 R^p 의 특정 예의 실시태양은 하기 화학식을 갖는 프로그램을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다:



[0144]

[0145]

여기서, R^h 는 페닐, 3-클로로페닐, 4-피리딜 및 4-메톡시페닐로부터 선택된다.

[0146]

당업자라면 포스파이트 및 포스파이트 에스테르는 생체 내 산화를 겪어 상응하는 포스페이트 및 포스페이트 에스테르 유사체를 생성할 수 있다고 이해할 것이다. 상기 반응은, 예를 들어 옥시다제 효소, 옥소리덕타제 효소 및 다른 산화성 효소에 의해 생체 내에서 수행될 수 있다. 따라서, 인-함유 프로그램 R^p 는 또한 상기에 기술한 임의의 포스페이트 및 포스페이트 에스테르 프로그램의 포스파이트 및 포스파이트 에스테르 유사체를 포함할 수 있다. 몇몇 실시태양에서 인-함유 프로그램 R^p 는 화학식 $-(CR^dR^d)_y-O-P(OH)(OH)$, $-(CR^dR^d)_y-O-P(OH)(OR^e)$ 및 $-(CR^dR^d)_y-O-P(OR^e)(R^e)$ 또는 이들의 염 (여기서, R^d , R^e 및 y 는 앞서 정의된 바와 같음)의 기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 특정 예의 실시태양은 각 R^d 가 다른 것과는 독립적으로 수소 및 비치환 저급 알킬로부터 선택되고/되거나 각 R^e 가 다른 것과는 독립적으로 비치환 저급 알칸일 및 벤질로부터 선택된 기를 포함한다. 특정 예의 비고리형 포스파이트 및 포스파이트-에스테르 프로그램은 $-CH_2-O-P(OH)(OH)$, $-CH_2CH_2-O-P(OH)(OH)$, $-CH_2-O-P(OH)(OR^e)$, 및 $-CH_2CH_2-O-P(OR^e)(OR^e)$ (여기서, 각 R^e 는 저급 알칸일, *i*-프로필 및 *t*-부틸로부터 선택됨)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 특정 예의 고리형 포스파이트 에스테르 프로드럭은 상술한 고리형 포스페이트 에스테르 프로그램의 포스파이트 유사체를 포함한다. 개념상, 포스파이트 및/또는 포스파이트 에스테르 프로그램을 포함하는 프로드럭 화합물은 상응하는 포스페이트의 프로드럭 및 포스페이트 에스테르 프로드럭으로 생각될 수 있다.

[0147]

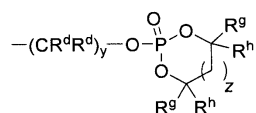
상술한 바와 같이, 특정 포스페이트-함유 프로드럭은 생체 내에서 상응하는 히드록시메틸아민을 통해 대사하는 것으로 믿어진다. 비록 이러한 히드록시메틸아민이 생체 내에서 상응하는 활성 3-히드록시페닐-2,4-피리미딘아민 화합물로 대사하지만, 그들은 pH 7에서 안정하고 히드록시알킬-함유 프로드럭으로써 제조 및 투여될 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 상기 프로드럭의 각 히드록시알킬-함유 프로그램 R^p 는 화학식 $-CR^dR^d-OH$ (여기서, R^d 는 앞서 정의된 바와 같음)을 갖는다. 특정 예의 히드록시알킬-함유 프로그램 R^p 는 $-CH_2OH$ 이다.

[0148] 하나의 실시태양에서, R^p 는 화학식 $-(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OH)_2$ 또는 이의 염 (여기서, y 는 1 내지 3을 범위로 하는 정수이고; 각 R^d 는 다른 것과는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 (C6-C14) 아릴 및 임의로 치환된 (C7-C20) 아릴알킬로부터 선택되고; 여기서, 임의의 치환체는 다른 것과는 독립적으로 히드록실, 저급 알콕시, (C6-C14) 아릴옥시, 저급 알콕시알킬, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 에톡시메틸, 에톡시에틸 및 할로젠으로부터 선택되거나 또는 다르게는 동일한 탄소에 결합된 두 개의 R^d 는 그들이 결합한 탄소 원자와 함께 3 내지 8 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬기를 형성한다)을 갖는다.

[0149] 하나의 실시태양에서, R^p 는 $-CH_2-O-P(O)(OH)_2$ 및 $-CH_2CH_2-O-P(O)(OH)_2$ 및 이들의 염으로부터 선택된다.

[0150] 하나의 실시태양에서, R^p 는 포스페이트 에스테르기를 포함한다.

[0151] 하나의 실시태양에서, R^p 는 $-(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OR^e)(OH)$, $-(CR^dR^d)_y-O-P(O)(OR^e)(OR^e)$



[0152]

[0153] 및 이들의 염으로부터 선택된다 (여기서 각 R^e 는 다른 것과는 독립적으로 치환 또는 비치환 저급 알킬, 치환 또는 비치환 (C6-C14) 아릴 (예를 들면, 페닐, 나프틸, 4-저급알콕시페닐, 4-메톡시페닐), 치환 또는 비치환 (C7-C20) 아릴알킬 (예를 들면, 벤질, 1-페닐에탄-1-일, 2-페닐에탄-1-일), $-(CR^dR^d)_y-OR^f$, $-(CR^dR^d)_y-O-C(O)R^f$, $-(CR^dR^d)_y-O-C(O)OR^f$, $-(CR^dR^d)_y-S-C(O)R^f$, $-(CR^dR^d)_y-S-C(O)OR^f$, $-(CR^dR^d)_y-NH-C(O)R^f$, $-(CR^dR^d)_y-NH-C(O)OR^f$ 및 $-Si(R^d)_3$ (여기서 각 R^f 는 다른 것과는 독립적으로 수소, 비치환 또는 치환 저급 알킬, 치환 또는 비치환 (C6-C14) 아릴 및 치환 또는 비치환 (C7-C20) 아릴알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고; 각 R^g 는 다른 것과는 독립적으로 수소 및 저급 알킬로부터 선택되고; 각 R^h 는 다른 것과는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 저급 알킬, 치환 또는 비치환 저급 시클로헥테로알킬, 치환 또는 비치환 (C6-C14) 아릴, 치환 또는 비치환 (C7-C20) 아릴알킬 및 치환 또는 비치환 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되고; z 는 0 내지 2를 범위로 하는 정수이고; R^d 및 y 는 앞서 정의된 바와 같다).

[0154] 하나의 실시태양에서, R^p 는 $-CH_2-O-P(O)(OH)_2$, $-CH_2CH_2-O-P(O)(OH)_2$, $-CH_2OH$ 및 이들의 염으로부터 선택된다. 몇몇 상기 양상에서, Z 는 $N-R^p$ 이다.

[0155] 다른 실시태양에서, 본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물 및 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0156] 당업자는 본원에서 구체적으로 기술된 및/또는 도시한 다양한 화합물 종뿐만 아니라, 본 발명의 화합물 및 프로드럭의 상당수는 호변 이성질, 형태 이성질, 기하 이성질 및/또는 광학 이성질 현상을 나타낼 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 프로드럭은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 포함할 수 있고, 그 결과로 입체이성질체, 예를 들면 이중 결합 이성질체 (즉, 기하 이성질체), 거울상 이성질체 및 부분 입체이성질체 및 라세믹 혼합물과 같은 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 다른 실시예로써, 본 발명의 화합물 및 프로드럭은 에놀 형태, 케토 형태 및 이들의 혼합물을 포함하는 수개의 호변 이성질 형태로 존재할 수 있다. 명세서 및 청구항 내의 다양한 화합물 이름, 화학식 및 화합물 그림은 가능한 호변 이성질, 형태 이성질, 광학 이성질 또는 기하 이성질 형태 중 하나만을 나타낼 수 있기 때문에, 본 발명은 본원에 기술된 하나 이상의 용도를 갖는 화합물 또는 프로드럭의 임의의 호변 이성질, 형태 이성질, 광학 이성질 및/또는 기하 이성질 형태뿐만 아니라 다양한 상이한 이성질 형태의 혼합물을 포함하는 것으로 이해해야 할 것이다. 2,4-피리미딘디아민 코어 구조 주변의 회전을 제한한 경우에, 회전장애 이성질체가 또한 가능하고, 또한 본 발명의 화합물에 특히 포함된다.

[0157] 더욱이, 당업자는 대체성 치환체의 목록이 원자가 조건 또는 다른 이유 때문에 특정기를 치환할 수 없는 구성원들을 포함할 때, 이 목록이 문맥상 특정기를 치환하기에 적절한 목록의 구성원들을 포함하는 것을 의도하고 있

다고 이해할 것이다. 예를 들어, 당업자는 R^b를 대체하는 것으로 열거된 모든 것들이 알킬기를 대체하는 것으로 사용될 수 있는 한편, =O와 같은 특정 치환체는 페닐기를 치환할 수 없는 것으로 이해할 것이다. 이것은 치환체-기 쌍의 가능한 조합만을 의도하는 것으로 이해된다.

[0158] 본 발명의 화합물 및/또는 프로드럭은 화학 구조 또는 화학 명칭에 의해 확인될 수 있다. 화학 구조 및 화학 명칭이 상충될 때, 화학 구조가 특정 화합물의 실체를 결정한다.

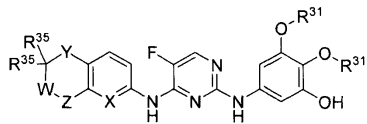
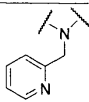
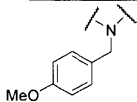
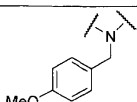
[0159] 다양한 치환체의 본질에 따라, 본 발명의 2,4-피리미딘디아민 화합물 및 프로드럭은 염의 형태일 수 있다. 상기 염은 제약 용도에 적합한 염 ("제약상 허용가능한 염"), 수의용도에 적합한 염 등을 포함한다. 상기 염은 당업계에서 잘 알려진 바와 같이, 산 또는 염기로부터 유도될 수 있다.

[0160] 하나의 실시태양에서, 상기 염은 제약상 허용가능한 염이다. 일반적으로, 제약상 허용가능한 염은 원하는 모 화합물의 약리학적 활성 중 실질적으로 하나 이상을 유지하고 인간에게 투여하기 적합한 염이다. 제약상 허용가능한 염은 무기산 또는 유기산으로 형성된 산 부가 염을 포함한다. 제약상 허용가능한 산 첨가 염을 형성하기에 적합한 무기산은, 예로 들지만 이에 제한되지는 않는 할로젠화수소산 (예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등), 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 제약상 허용가능한 산 부가 염을 형성하기에 적합한 유기산은, 예로 들지만 이에 제한되지는 않는 아세트산, 삼불화아세트산, 프로피온산, 핵산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 팔미트산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 알킬술폰산 (예를 들면, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄-디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산 등), 아릴술폰산 (예를 들면, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 시클로알킬술폰산 (예를 들면, 캄포어술폰산), 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산 등을 포함한다.

[0161] 제약상 허용가능한 염은 또한 모 화합물 중에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온 (예를 들면, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 또는 알루미늄 이온), 암모늄 이온에 의해 대체되거나 또는 유기 염기 (예를 들면, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민, 모르폴린, 피페리딘, 디메틸아민, 디에틸아민 등)와 배위 결합할 때 형성된 염을 포함한다.

[0162] 본 발명의 2,4-피리미딘디아민 화합물뿐만 아니라 이것의 염이 당업계에 잘 알려진 바와 같이 수화물, 용매화물 및 N-산화물의 형태로 있을 수 있다. 하나의 실시에서, 본 발명은 표 I로부터 선택된 화합물, 또는 이것의 입체이성질체, 호변 이성질체, 프로드럭, 용매화물 또는 제약상 허용가능한 염을 제공한다.

표 I

						
화합물#	Y	R ³⁵	W	Z	X	R ³¹
R909384	S	H,H	C=O	NH	CH	Me,Me
R909385	S	Me,Me	C=O	NH	CH	Me,Me
R909390	O	Me,Me	C=O	NH	CH	Me,Me
R909391	O	Me,Me	C=O	NH	N	Me,Me
R909402	O	H,H	C=O	NH	CH	Me,Me
R909403	O		C=O	NH	CH	Me,Me
R909404	O	F,F	C=O	NH	CH	Me,Me
R909406	O	H,H	C=O		CH	Me,Me
R909407	O	H,H	C=O	N-CH ₂ C≡N	CH	Me,Me
R909408	S	H,H	C=O	N-CH ₂ C≡N	CH	Me,Me
R935879	O	H,H	CH ₂	NH	N	Me,Me
R909414	C(CH ₃) ₂	=O	NH	C=O	CH	Me,Me
R909415	O	Me,H	C=O		CH	Me,Me
R909416	S	Me,H	C=O		CH	Me,Me
R909417	SO ₂	Me,Me	C=O	N-Me	CH	Me,Me
R909418	S	H,H	C=O	N-Me	CH	Me,Me

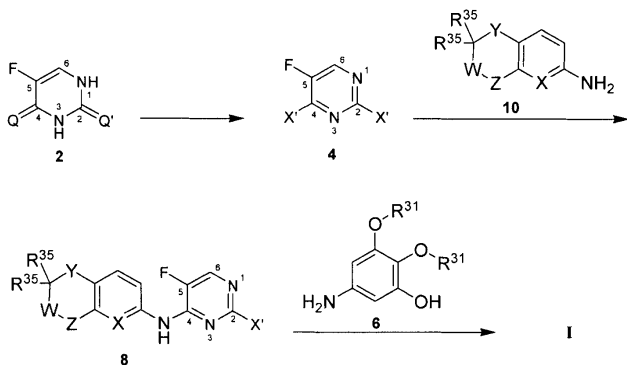
합성 방법

본 발명의 화합물 및 프로드럭은 시판되는 출발 물질 및/또는 전통적인 합성 방법에 의해 제조된 출발 물질을 사용하는 다양한 상이한 합성 경로를 통해 합성될 수 있다. 본 발명의 2,4-피리미딘디아민 화합물 및 프로드럭을 합성하는데 통상적으로 적용할 수 있는 적절한 예시적인 방법은 2003년 1월 31일에 출원된, 미국특허 제 5,958,935호, 미국특허출원제10/355,543호 (미국 공개 US20040029902-A1), 2003년 8월 1일에 공개된 WO 03/063794, 2003년 7월 29일에 출원된 미국특허출원제10/631,029호, 및 2004년 2월 19일에 공개된 WO 2004/014382, 및 2004년 7월 30일에 출원된 미국특허출원제10/903,870호에서 확인되고, 이 기재는 본원에서 참고문헌으로 도입되었다. 화학식 (I) 및 (II)의 화합물 모두는 이러한 방법의 통상적 적용을 통해 제조될 수 있다.

본 발명의 3-히드록시-2,4-피리미딘디아민 화합물을 합성에 사용할 수 있는 다양한 예시적인 합성 경로는 하기의 반응식 I - II에 기술되었다. 이러한 방법들은 화학식 III 및 IV에 따른 프로드럭을 합성하는데 통상적으로 적용할 수 있다.

하나의 예시적인 실시태양에 있어서, 화합물은 반응식 I에 도시된 바와 같이 치환 또는 비치환 우라실 또는 티오우라실로부터 합성될 수 있다:

반응식 I



[0168]

[0169]

반응식 I에 있어서, R^{35} , R^{31} , Y, W, Z, 및 X는 앞서 화학식 I에서 정의된 바와 같고, X'는 할로젠 (예를 들면, F, Cl, Br 또는 I)이고, Q 및 Q'는 각각 다른 것과는 독립적으로 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된다. 반응식 I에 따르면, 우라실 또는 티오우라실 2는 표준 조건 하에서 표준 할로젠화제 POX_3 (또는 다른 표준 할로젠 화제)를 사용하여 2- 및 4-위치에 이할로젠화하여 2,4-비스할로 피리미딘 4를 생성하였다. 일반적으로, 피리미딘 4에서 C4 위치의 할로젠화물이 C2 위치에서의 할로젠화물에 비해 친핵체에 대해 더욱 반응성이 크다. 이 반응성 차이는 우선 2,4-비스할로피리미딘 4를 1 당량의 아민 10과 반응시켜 4N-치환된-2-할로-4-피리미딘아민 8을 생성한 후, 아민 6으로 화학식 I에 따른 2,4-피리미딘디아민을 생성함으로써, 구조 화학식 I에 따른 2,4-피리미딘디아민을 합성하는데 이용할 수 있다.

[0170]

일반적으로, C4 할로젠화물이 반응식에 도시된 바와 같이 친핵체에 대해 더욱 반응성이 크다. 그러나, 당업자에 의해 인식될 것이지만, 당업계에 알려진 바와 같이 반응의 위치 선택성은 용매 및 다른 합성 조건 (예를 들면, 온도)을 조정하여 조절할 수 있다.

[0171]

반응식 I에 기술된 반응은 반응 혼합물이 마이크로웨이브를 통해 가열될 때 더욱 빨리 진행될 수 있다. 이 방식으로 가열할 때, 하기 조건들이 사용될 수 있다: 에탄올에서 5-60분 동안 밀봉된 튜브 (20 바(bar) 압력에서) 내의 스미스 반응기(Smith Reactor (Personal Chemistry))에서 175°C - 185°C로 가열한다.

[0172]

우라실 또는 티오우라실 2 출발 물질은 상업적 제조자로부터 구입하거나 또는 유기 화학의 표준 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 반응식 I에서 출발 물질로써 사용될 수 있는 시판되는 우라실 및 티오우라실은, 예로 들지만 이에 제한되지는 않는 우라실 (알드리치(Aldrich) #13,078-8; CAS 등록 66-22-8); 2-티오-우라실 (알드리치 #11,558-4; CAS 등록 141-90-2); 2,4-디티오우라실 (알드리치 #15,846-1; CAS 등록 2001-93-6); 5-아세토우라실 (Chem. Sources Int'l 2000; CAS 등록 6214-65-9); 5-아지도우라실; 5-아미노우라실 (알드리치 #85,528-6; CAS 등록 932-52-5); 5-브로모우라실 (알드리치 #85,247-3; CAS 등록 51-20-7); 5-(트랜스-2-브로모비닐)-우라실 (알드리치 #45,744-2; CAS 등록 69304-49-0); 5-(트랜스-2-클로로비닐)-우라실 (CAS 등록 81751-48-2); 5-(트랜스-2-카르복시비닐)-우라실; 우라실-5-카르복실산 (2,4-디히드록시피리미딘-5-카르복실산 수화물; 알드리치 #27,770-3; CAS 등록 23945-44-0); 5-클로로우라실 (알드리치 #22,458-8; CAS 등록 1820-81-1); 5-시아노우라실 (Chem. Sources Int'l 2000; CAS 등록 4425-56-3); 5-에틸우라실 (알드리치 #23,044-8; CAS 등록 4212-49-1); 5-에테닐우라실 (CAS 등록 37107-81-6); 5-플루오로우라실 (알드리치 #85,847-1; CAS 등록 51-21-8); 5-요오도우라실 (알드리치 #85,785-8; CAS 등록 696-07-1); 5-메틸우라실 (티민; 알드리치 #13,199-7; CAS 등록 65-71-4); 5-니트로우라실 (알드리치 #85,276-7; CAS 등록 611-08-5); 우라실-5-술폰산 (Chem. Sources Int'l 2000; CAS 등록 5435-16-5); 5-(트리플루오로메틸)-우라실 (알드리치 #22,327-1; CAS 등록 54-20-6); 5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-우라실 (CAS 등록 155143-31-6); 5-(펜타플루오로에틸)-우라실 (CAS 등록 60007-38-3); 6-아미노우라실 (알드리치 #A5060-6; CAS 등록 873-83-6) 우라실-6-카르복실산 (오로트산; 알드리치 #0-840-2; CAS 등록 50887-69-9); 6-메틸우라실 (알드리치 #D11,520-7; CAS 등록 626-48-2); 우라실-5-아미노-6-카르복실산 (5-아미노오로트산; 알드리치 #19,121-3; CAS 등록 #7164-43-4); 6-아미노-5-니트로소우라실 (6-아미노-2,4-디히드록시-5-니트로소피리미딘; 알드리치 #27,689-8; CAS 등록 5442-24-0); 우라실-5-플루오로-6-카르복실산 (5-플루오로오로트산; 알드리치 #42,513-3; CAS 등록 00000-00-0); 및 우라실-5-니트로-6-카르복실산 (5-니트로오로트산; 알드리치 #18,528-0; CAS 등록 600779-49-9)을 포함한다. 추가적인 5-, 6- 및 5,6-치환 우라실 및/또는 티오우라실은 제네럴 인터미디에이츠 오브 캐나다 (General Intermediates of Canada), Inc., 에드몬톤 알버타 씨에이(Edmonton, Alberta, CA) (www.generalintermediates.com) 및/또는 인터칩, 프랑

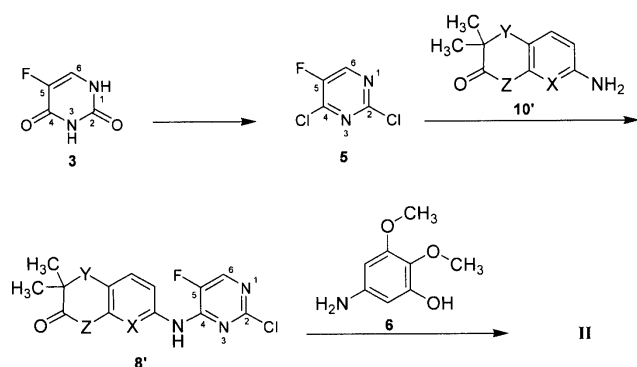
스 (Interchim, France) (www.interchim.com)로부터 구할 수 있거나, 또는 표준 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 적절한 합성 방법을 가르치는 수많은 교과서 참고문헌이 하기(*infra*) 제공되었다.

[0173] 아민 **6** 및 **10**은 상업적인 제조자로부터 구입할 수 있거나 또는 다르게는 표준 기술을 이용하여 합성할 수 있다. 예를 들어, 적절한 아민은 표준 화학을 사용하여 니트로 전구체로부터 합성될 수 있다. 특정 예시적인 반응은 실시예 부분에서 제공된다. 또한, 문헌[Vogel, 1989, *Practical Organic Chemistry*, Addison Wesley Longman, Ltd. and John Wiley & Sons, Inc] 참조.

[0174] 당업자는 몇몇 예에서 아민 **6** (예를 들어, 3-히드록시 잔기) 및 **10** 및/또는 우라실 또는 티오우라실 **2** 상의 다른 치환체는 합성 동안 보호를 필요로 하는 작용기를 포함할 수 있다는 것을 알 수 있다. 사용된 임의의 보호기(들)의 정확한 실체는 보호되는 작용기의 실체에 의존할 것이고, 당업자에게 명백할 것이다. 적합한 보호기의 선택뿐만 아니라 그들의 부착 및 제거의 합성 전략을 위한 지침은, 예를 들어, 문헌[Greene & Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3d Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1999)] 및 거기에 인용된 참고문헌에서 확인할 수 있다 (이하에서는 "Greene & Wuts").

[0175] 5-플루오로우라실 (알드리치 #32,937-1)를 출발 물질로서 사용하는 반응식 I의 구체적인 실시태양이 하기의 반응식 II에 도시되었다:

반응식 II



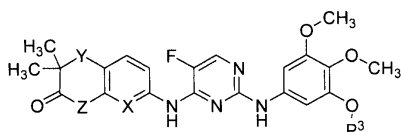
[0176]

[0177] 반응식 II에서, Y, Z, 및 X는 앞서 화학식 I에서 정의된 바와 같다. 반응식 II에 따르면, 5-플루오로우라실 **3**은 POCl₃로 할로겐화하여 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘 **5**를 생성하고, 그 후에 1 당량의 아민 **10'** (2-클로로-N4-치환된-5-플루오로-4-피리미딘아민 **8'**를 생성)과 반응한 다음에 1 이상 당량의 아민 **6**으로 화학식 II의 화합물을 얻었다.

[0178] 화학식 II에 따른 프로드럭은 상술한 방법의 통상적인 변형에 의해 제조될 수 있다. 다르게는, 상기 프로드럭은 화학식 I의 적절하게 보호된 2,4-피리미딘디아민을 적절한 프로그램과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 화학식 III 및 IV의 프로드럭을 생성하기 위한 상기 반응의 수행 및 생성물의 탈보호를 위한 조건이 잘 알려져 있고, 예를 들어, 각각의 전체가 본원에 참고문헌으로 도입된 미국특허출원공개 제2006-0211657호, PCT 공개 WO 2006/078846 및 2005년 12월 6일에 출원된 미국 출원 제11/295,752호에 보이는 것들을 포함한다.

[0179] 다른 실시태양에서, 화학식 V의 프로드럭은

화학식 V



[0180]

[0181] (여기서, Y, Z, 및 X는 앞서 화학식 I에서 정의된 바와 같고, P³ 및 이것이 결합한 산소 원자는 에스테르 전구성분을 형성함) 화학식 V의 3-히드록시 페닐 화합물 (여기서, P³는 수소)을 적합한 산 할로겐화물 또는 무수물 및 임의로 아민과 같은 염기의 존재하에 반응시킴으로써 제조하였다. 다른 실시태양에서, 화합물은 산 촉매 또는 커플링 시약의 존재하에 적합한 산과 반응하였다. 몇몇 실시태양에서, 산 촉매는 황산 또는 HCl이다. 다른

실시태양에서, 커플링 시약은 카르보디이미드, 예를 들면 디시클로헥실카르보디이미드이거나 또는 1,1'-카르보닐디이미다졸이다.

[0182]

일반적으로 피리미딘 및 반응식 (I)-(II)에서 설명한 출발 물질의 합성에 유용한 방법을 알려주는 수많은 참조 문헌들은 당업계에 알려져 있다. 구체적인 지침이 필요한 독자는 다음을 참조하면 된다: 문헌[Brown, D. J., "The Pyrimidines", *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16* (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), New York ("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16, Supplement I* (Weissberger, A. 및 Taylor, E. C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (A Division of John Wiley & Sons), New York (Brown II); Brown, D. J., "The Pyrimidines", *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16, Supplement II* (Weissberger, A. 및 Taylor, E. C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), New York (Brown III); Brown, D. J., "The Pyrimidines" in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 52* (Weissberger, A. 및 Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 1-1509 (Brown IV); Kenner, G. W. 및 Todd, A., in *Heterocyclic Compounds, Volume 6*, (Elderfield, R. C., Ed.), 1957, John Wiley, New York, Chapter 7 (피리미딘); Paquette, L. A., *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, 1968, W. A. Benjamin, Inc., New York, pp. 1 - 401 (우라실 합성 pp. 313, 315; 피리미딘 합성 pp. 313-316; 아미노 피리미딘 합성 pp. 315); Joule, J. A., Mills, K. and Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 3rd Edition, 1995, Chapman and Hall, London, UK, pp. 1 - 516; Vorbrüggen, H. and Ruh-Pohlenz, C., *Handbook of Nucleoside 합성*, John Wiley & Sons, New York, 2001, pp. 1-631 (아실화에 의한 피리미딘의 보호 pp. 90-91; 피리미딘의 실릴화 pp. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. and Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 4th Edition, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, UK, pp. 1 - 589; 및 *Comprehensive Organic 합성*, Volumes 1-9 (Trost, B. M. and Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, UK].

[0183]

Fc 수용체 신호 캐스케이드의 억제

[0184]

본 발명의 활성 2,4-피리미딘디아민 화합물들은 특히 세포의 탈과립 등을 유도하는 Fc 수용체 시그널링 캐스케이드를 억제한다. 한 구체적인 예로서, 이 화합물들은 호중구, 호산구, 비만 세포 및/또는 호염기구 세포와 같은 면역 세포들의 탈과립을 유도하는 FcεRI 및/또는 FcγRI 신호 캐스케이드를 억제한다. 비만 세포와 호염기구 세포는 예를 들어 알레르기성 비염과 천식 등을 포함하는 알레르겐 유도 질병의 중심적인 역할을 수행한다. 특히 꽃가루나 기생충일 수 있는 알레르겐에 노출될 때, IL-4 (또는 IL-13) 및 기타 메신저에 의해 활성화되는 B-세포에 의해서 알레르겐에 대응하는 IgE 항체가 합성되어 IgE 등급에 해당되는 항체 합성으로 변경된다. 이러한 알레르겐에 대한 IgE는 고친화성 FcεRI에 결합한다. 항원과 결합시, FcεRI와 결합된 IgE는 가교가 이루어지고 IgE 수용체 신호 전달 경로가 활성화되며, 이는 세포의 탈과립과 그에 따른 각종 화학 매개물질들 즉, 히스타민, 프로테아제(예: 트립타아제, 키나제), 지질 매개물질들, 예를 들면 류코트리엔(예: LTC4), 혈소판 활성화 인자(PAF), 프로스타글란딘(예: PGD2), TNF-α, IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, VEGF, TGF-β를 포함하는 일련의 사이토카인들의 방출 및/또는 합성을 유도한다. 비만 세포 및/또는 호염기구 세포로부터의 이러한 전달물질의 방출 및/또는 합성은, 알레르겐에 의해 유도되는 초기 및 후기 단계의 반응을 설명하며 또한 지속되는 염증 상태를 유도하는 하류 사건과 직접 연계된다.

[0185]

탈과립을 거치는 사전 형성된 전달 물질의 방출 및/또는 다른 화학 매개 물질들의 합성을 유도하는, FcεRI 신호 전달 경로에서의 분자적 사건은 잘 알려져 있다. FcεRI는 IgE와 결합하는 하나의 알파 서브유닛, 하나의 베타 서브유닛 및 두 개의 감마 서브유닛(감마 호모다имер)로 구성되는 이중 원자의 수용체이다. 다가 결합제(예를 들어, IgE 대응 알레르겐 또는 항-IgE 항체 또는 단편을 포함)에 의한 FcεRI-결합 IgE의 가교는 Src-관련 키나제 Lyn의 급속한 회합 및 활성화를 유도한다. Lyn은 면역수용체인 티로신 기반의 활성화 모티프(ITAM S)를 세포내 베타 및 감마 서브유닛 상에서 인산화하며, 이는 추가의 Lyn을 베타 서브유닛에 그리고 Syk 키나제를 감마 호모다имер에 보충시키는 것을 초래한다. 이러한 수용체와 연관된 키나제는 세포내 및 세포간 인산화에 의해 활성화가 이루어지며, Btk 키나제, LAT 및 포스포리파아제 C-감마 PLC-감마와 같은 그 경로의 다른 구성요소들을 인산화시킨다. 활성 PLC-감마는 단백질 키나제 C 활성화 및 Ca²⁺ 동원을 유도하는 경로들을 개시하며, 이 둘은 모두 탈과립에 요구된다. 또한, FcεRI 가교는 마이트젠 활성 단백질(MAP) 키나제의 삼대 등급 즉, ERK1/2, JNK1/2 및 p38도 활성화시킨다. 이러한 경로들의 활성화는 TNF-α 및 IL-6와 같은 염증성 매개물질의 전구체는 물론 지질 매개물질인 류코트리엔 CA (LTC4)의 전사 조절에 있어서 중요하다.

[0186] 도시되어 있지는 않지만, $Fc\gamma RI$ 시그널링 캐스케이드는 $Fc\epsilon RI$ 시그널링 캐스케이드와 일부의 공통 요소들을 공유하는 것으로 생각된다. 중요한 것은 $Fc\epsilon RI$ 와 마찬가지로, $Fc\gamma RI$ 가 인산화되는 감마 호모다имер를 포함하며 Syk를 보충한다는 점이며, 또한 $Fc\epsilon RI$ 와 마찬가지로 $Fc\gamma RI$ 의 시그널링 캐스케이드의 활성화는 탈과립 등을 유도한다. 감마 호모다имер를 공유하며, 활성 2,4-피리미딘디아민 화합물들에 의해 조절될 수 있는 다른 Fc 수용체로는 $Fc\alpha RI$ 와 $Fc\gamma RI II$ 가 있지만 이로써 제한되지는 않는다.

[0187] 본 발명의 2,4-피리미딘디아민 화합물들의 Fc 수용체 시그널링 캐스케이드에 대한 억제 능력은 생체 내 검정을 통하여 간단히 결정하거나 확인할 수 있다. $FC\epsilon RI$ 매개 탈과립의 억제를 확인하는 적절한 검정 방법은 실시예 부분에서 제공된다. 한 전형적인 검정에서는, $FC\epsilon RI$ 매개 탈과립을 거칠 수 있는 비만 세포나 호염기구 세포와 같은 세포들을 IL-4, 줄기 세포 인자(SCF), IL-6 및 IgE의 존재 하에서 먼저 성장시켜 $FC\epsilon RI$ 의 발현을 증가시킨 다음, 본 발명의 2,4-피리미딘디아민 시험 화합물에 노출시킨 후, 항 IgE 항체(혹은 IgE-상용 알레르겐)으로써 촉진시킨다. 배양 후, $FC\epsilon RI$ 시그널링 캐스케이드의 활성화 결과로서 방출 및/또는 합성되는 화학 매개 물질이나 다른 작동물질의 양은 표준 기법을 사용하여 정량화한 다음, 대조용 세포(즉, 촉진되지만 시험 화합물에 노출되지 않은 세포)로부터 방출되는 매개물질이나 작동물질의 양과 비교할 수 있다. 대조용 세포에 비교하여 측정되는 매개물질이나 작동물질의 양의 50% 감소를 가져오는 시험 화합물의 농도가 시험 화합물의 IC_{50} 이다. 검정에서 사용되는 비만 세포나 호염기구의 기원은 부분적으로 화합물들에 대해 원하는 용도에 따라 달라지며, 이는 당업자에게는 분명할 것이다. 예를 들어, 이 화합물을 사용하여 인간의 특정 질병을 치료 또는 예방한다면, 비만 세포나 호염기구의 편리한 기원은 그 특정 질병에 대해 수용되거나 알려진 임상적 모델을 구성하는 인간이나 동물이다. 그러므로, 특정 용도에 따라서, 비만 세포나 호염기구는 광범위한 동물 출처로부터 유도될 수 있으며, 예를 들어 생쥐와 쥐 등의 하급 포유 동물에서부터 개, 양, 임상 실험에 흔히 사용되는 다른 동물들 그리고 원숭이, 침팬지, 고릴라와 같은 고급 동물을 비롯하여 인간까지 광범위하다. 이러한 생체 내 검정을 실행하는 데 적절한 세포들의 구체적인 실례로는 설치류나 인간의 호염기구 세포, 쥐의 호염기구 백혈병 세포 계통, 일차 쥐 비만 세포(골수 유도 쥐 비만 세포 "BMMC" 등), 태줄 혈액에서 분리된 일차 인간 비만 세포("CHMC"), 폐와 같은 다른 조직이 포함되지만 이로써 제한되지는 않는다. 이러한 유형의 세포를 분리하고 배양하는 방법들은 잘 알려져 있으며, 실시예 부분에 나와 있다(참조, 예: Demo 등, 1999, Cytometry 36(4):340-348 2000년 11월 8일 출원된 일련 번호 10/053,355가 있으며 그 공개 내용은 여기에 참조문헌으로 포함되어 있다). 물론 $Fc\gamma RI$ 시그널링 캐스케이드의 활성화에 의해 탈과립하는 다른 유형의 세포들도 사용될 수 있으며 그 예로는 호산구 세포가 있다.

[0188] 당업자라면 알 수 있듯이, 정량화되는 전달물질이나 작동물질이 반드시 중요한 것은 아니다. 유일한 요구조건은 Fc 수용체 시그널링 캐스케이드의 개시나 활성화의 결과로서 방출 및/또는 합성되는 전달물질이나 작동물질이 있어야 하는 것이다. 예를 들어, 도 1을 참조하면, 비만 세포 및/또는 호염기구에서 $FC\gamma RI$ 시그널링 캐스케이드의 활성화는 무수한 하류 사건들을 유도한다. 예를 들어, $FC\gamma RI$ 신호 캐스케이드의 활성화는 탈과립에 의해 사전 생성된 다양한 화학 전달물질 및 작동물질들의 즉각적인 방출(예: 수용체 활성화 이후 1 - 3분 이내)을 유도한다. 그러므로 한 실시예에서는, 정량화되는 전달물질이나 작동물질이 과립에 대해 특이적일 수 있다(즉, 과립에 존재하지만 세포의 세포질에는 일반적으로 존재하지않음). 과립에 특이적인 매개물질이나 작동물질로서 정량화하여 본 발명의 2,4-피리미딘디아민 화합물의 활성을 결정 및/또는 확인할 수 있는 예에는, 헥소스아미니다제와 트립타제와 같은 과립 특이성 효소들 그리고 히스타민과 세로토닌과 같은 과립 특이성 성분들이 있지만 이로써 제한되지는 않는다. 이러한 요인들의 정량화 검정들은 잘 알려져 있으며, 대부분 구입할 수 있다. 예를 들어, 트립타제 및/또는 헥소스아미니다제의 방출은, 분리 시 형광을 발하는 분리 가능한 기질과 세포를 함께 배양한 다음 기준 기법을 사용하여 생성되는 형광의 양을 측정하여 정량화할 수 있다. 이러한 분리 가능한 형광 발생 기질은 구입할 수 있다. 예를 들어, 형광 발생 기질은 Z-Gly-Pro-Arg-AMC (Z=벤질옥시카보닐; AMC=7-아미노-4-메틸쿠마린; BIOMOL Research Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PA 19462, Catalog No. P-142) 및 Z-Ala-Lys-Arg-AMC (효소 Systems Products, ICN Biomedicals, Inc. 자회사, Livermore, CA 94550, Catalog No. AMC-246)을 사용하여 방출되는 헥소스아미니다제의 양을 정량화할 수 있다. 형광 발생 기질인 4-메틸움벨리페릴-N-아세틸--D-글루코스아미니다제(Sigma, St. Louis, MO, Catalog #69585)을 사용하여 방출되는 헥소스아미니다제의 양을 정량화할 수 있다. 히스타민 방출의 정량화는 이뮤노테크(Immunotech) 히스타민 ELISA 검정 #IM2015 (Beckman-Coulter, Inc.)과 같은 구입 가능한 효소 결합 항체 면역 흡착 검정(ELISA)을 사용하여 가능하다. 트립타제, 헥소스아미니다제 및 히스타민의 방출을 정량화하는 구체적인 방법은 실시예 부분에 나와 있다. 이러한 검정들은 모두 본 발명의 2,4-피리미딘디아민 화합물들의 활성화의 결정이나 확인에 사용할 수 있다.

- [0189] 탈과립은 $FC\epsilon RI$ 시그널링 캐스케이드에 의해 개시되는 몇 가지 반응 중의 하나일 뿐이다. 또한, 이 시그널링 경로의 활성화는 IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α , IL-13 및 MIP1- α 와 같은 사이토카인과 케모카인의 새로운(*de novo*) 합성 및 방출 그리고 류코트리엔(예: LTC₄), 혈소판 활성화 인자(PAF) 및 프로스타글란딘과 같은 지질 매개물질의 방출을 유도한다. 따라서, 본 발명의 2,4-피리미딘디아민 화합물들은 활성화된 세포에 의해 방출 및/또는 합성되는 이러한 매개 물질(들)의 양을 정량화함으로써 그 활성을 측정할 수도 있다.
- [0190] 상기한 과립 특이성 성분과는 달리, 이러한 "후기" 매개물질들은 $FC\gamma RI$ 시그널링 캐스케이드의 활성화 이후 즉시 방출되지 않는다. 따라서, 이러한 후기 매개물질을 활성화할 때, 활성화된 세포 배양액이 정량화 대상의 매개물질의 합성(필요하면) 및 방출이 이루어지도록 충분한 시간 동안 배양되도록 주의해야 한다. 일반적으로 PAF와 류코트리엔 C₄ 등의 지질 매개물질은 $FC\epsilon RI$ 활성화 이후 3 - 30분 이내에 방출된다. 사이토카인과 그 밖의 후기 매개물질들은 $FC\epsilon RI$ 활성화 이후 약 4 - 8시간 이내에 방출된다. 특정 매개물질에 적합한 배양 시간은 당업자에게는 자명할 것이다. 구체적인 지침과 검정에 관한 설명은 실시예 부분에 나와 있다.
- [0191] 특정한 후기 매개물질의 방출되는 양은 여러 일반 기법을 사용하여 정량화할 수 있다. 한 실시예에서는, ELISA 검정을 사용하여 그 양(들)을 정량화할 수 있다. TNF α , IL-4, IL-5, IL-6 및/또는 IL-13의 방출되는 양의 정량화에 적절한 ELISA 검정 키트는 예를 들어, Biosource International, Inc., Camarillo, CA 93012로부터 구입할 수 있다 (참조, 예: 카탈로그 번호 KHC3011, KHC0042, KHC0052, KHC0061 및 KHC0132). 세포에서 방출되는 류코트리엔 C₄ (LTC₄)의 양의 정량화에 적절한 ELISA 검정 키트는 다음에서 구입할 수 있다: Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI 48108 (참조, 예: 카탈로그 번호 520211).
- [0192] 일반적으로 본 발명의 활성 2,4-피리미딘디아민 화합물들은, 상기한 *시험관* 검정과 같은 *시험관내* 검정 또는 실시예 부분에서 측정된 바와 같이 $FC\epsilon RI$ 매개 탈과립 및/또는 매개물질의 방출 또는 합성에 대하여 약 20 μM 이하의 IC₅₀을 나타낼 것이다. 물론 당업자는 예를 들어, 10 μM , 1 μM , 100 nM, 10 nM, 1 nM 정도 또는 그 이하의 더 낮은 IC₅₀을 발현하는 화합물들이 특히 유용함을 인정할 것이다.
- [0193] 당업자는 상기 다양한 매개물질이 서로 다른 부작용을 유발하거나 같은 부작용에 대해서도 서로 다른 효능을 발현할 수 있음도 인정할 것이다. 예를 들어, 지질 매개물질 LTC₄는 강력한 혈관수축약이며, 혈관수축을 유발하는 데 있어서 히스타민에 비해 약 1000배 이상 그 효능이 강하다. 또 다른 예로서, 사이토카인은 아토피성이나 Type I 과민성 반응의 매개 이외에도, 조직의 개조와 세포 증식도 초래할 수 있다. 그러므로, 위에서 설명한 화학 매개물질 가운데 하나라도 그 방출 및/또는 합성을 억제하는 화합물들은 유용하지만, 당업자는 위에서 설명한 매개물질들 가운데 여러 개 또는 모두에 대한 합성 및/또는 방출을 억제하는 화합물이 특히 유용함을 인정할 것이며, Type I 과민성 반응은 물론 이와 연관된 만성 증상의 치료나 예방에 유용하다.
- [0194] 본 발명의 화합물 가운데 두 가지 유형 이상의 매개물질(예: 과립 특이성 또는 후기)의 방출을 억제할 수 있는 것은, 위에서 설명한 다양한 *시험관내* 검정(또는 다른 동등한 *시험관내* 검정)을 사용하여 각 등급의 대표적 매개물질에 대한 IC₅₀을 결정함으로써 파악할 수 있다. 두 가지 유형 이상의 매개물질의 방출을 억제할 수 있는 본 발명의 화합물은 대개 시험 대상의 각 매개물질에 대해 약 20 M 미만의 IC₅₀을 나타낼 것이다. 예를 들어, 히스타민 방출에 대해 1 μM 의 IC₅₀(IC₅₀^{히스타민})을 나타내며, 류코트리엔 LTC₄ 합성 및/또는 방출에 대해 1 nM의 IC₅₀(IC₅₀^{LTC₄})을 나타내는 화합물은 즉시형(과립 특이성) 및 후기형 매개물질의 방출을 모두 억제한다. 또 다른 구체적인 예로서, 10 μM 의 IC₅₀^{트립타제}, 1 μM 의 IC₅₀^{LTC₄} 및 1 μM 의 IC₅₀^{IL-4}를 나타내는 화합물은 즉시형(과립 특이성), 지질 및 사이토카인 매개물질의 방출을 억제한다. 이 예에서는 각 등급에서 하나의 대표적 매개물질의 IC₅₀을 활용하지만, 당업자라면 하나 이상의 등급을 구성하는 복수 또는 모든 매개물질들의 IC₅₀를 얻을 수 있음을 인정할 것이다. 특정 화합물과 용도에 대해 IC₅₀ 데이터를 규명해야 할 대상의 매개물질들의 양(들) 및 정제(들)은 당업자에게는 분명할 것이다.
- [0195] $FC\alpha RI$, $FC\gamma RI$ 및/또는 $FC\gamma RIII$ 시그널링과 같은 다른 Fc 수용체에 의해 개시되는 신호 전달 캐스케이드의 억제에 대한 확인은 유사한 검정과 일상적인 변형을 활용하여 가능하다. 예를 들어, $FC\gamma RI$ 신호 전달을 억제하는 화합물의 능력은 위에서 설명한 검정과 유사한 것으로 확인할 수 있으며, 단 $FC\gamma RI$ 시그널링 캐스케이드의 활성화는 예를 들어 IgE 및 IgE 특이성 알레르겐이나 항체 대신 IgG 및 IgG 특이성 알레르겐이나 항체로써 세포를 배양함으로써 이루어지는 것은 제외된다. 감마 호모다이머를 구성하는 Fc 수용체와 같은 다른 Fc 수용체의

억제를 수량화하는 데 적합한 세포 유형과 활성화 물질 및 작동물질은 당업자에게는 분명할 것이다.

[0196] 특히 유용한 등급의 화합물에는 거의 동등한 IC_{50} 를 가진 즉시형 과립 특이성 매개물질과 후기형 매개물질들을 억제하는 2,4-피리미딘디아민 화합물들이 포함된다. 여기서 거의 동등하다는 것은 각 매개물질 유형에 대한 IC_{50} 가 서로 약 10배 이내에 있음을 의미한다. 또 다른 특히 유용한 등급의 화합물에는 거의 동등한 IC_{50} 를 가진 즉시형 과립 특이성 매개물질, 지질 매개물질 및 사이토카인 매개물질의 방출을 억제하는 화합물들이다. 한 구체적인 실시예에서, 이러한 화합물들은 거의 동등한 IC_{50} 를 가진 다음 매개물질들의 방출을 억제한다: 히스타민, 트립타제, 핵소스아미니다제, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF α 및 LTC4. 이러한 화합물들은 여러 가지가 있겠지만 아토피성이나 즉시형 Type I 과민성 반응과 연관 있는 초기 및 후기 반응을 개선하거나 회피하는데 특히 유용하다.

[0197] 이상적으로는, 원하는 모든 유형의 매개물질들을 억제하는 능력이 하나의 화합물 내에 존재하는 것이다. 그러나, 같은 결과를 성취하는 화합물들의 혼합물도 알아낼 수 있다. 예를 들어, 과립 특이성의 매개물질의 방출을 억제하는 첫째 화합물은 사이토카인 매개물질들의 방출 및/또는 합성을 억제하는 둘째 화합물과 병용할 수 있다.

[0198] 위에서 설명한 $Fc\epsilon RI$ 또는 $Fc\gamma RI$ 탈과립 경로 외에도, 비만 및/또는 호염기구 세포의 탈과립은 다른 작동물질에 의해서도 유발할 수 있다. 예를 들어, 세포에 있어서 초기의 $Fc\epsilon RI$ 또는 $Fc\gamma RI$ 신호 전달 장치를 우회하는 칼슘 이오노포아인 아이오노마이신은 탈과립을 시동시키는 칼슘 유출을 유발한다. 도 2를 참조하면, 활성화된 PLC γ 는 칼슘 이온 동원과 그에 따른 탈과립 등을 유도하는 경로를 개시한다. 도시된 바와 같이, 이러한 Ca^{2+} 동원은 $Fc\epsilon RI$ 신호 전달 경로에 있어서 나중에 시동된다. 위에서 언급한 바와 같이, 그리고 도 3에 도시된 바와 같이, 아이오노마이신은 탈과립을 유도하는 Ca^{2+} 동원과 Ca^{2+} 유출을 직접 유발시킨다. 이러한 방식으로 탈과립을 유발하는 다른 이오노포아로는 A23187 등이 있다. 아이오노마이신과 같이, $Fc\epsilon RI$ 및/또는 $Fc\gamma RI$ 시그널링 캐스케이드를 우회하며 과립화를 유발하는 이오노포아의 능력은, 위에서 설명한 바와 같이 초기의 $Fc\epsilon RI$ 또는 $Fc\gamma RI$ 시그널링 캐스케이드의 차폐 또는 억제에 의해 탈과립 억제 활동을 구체적으로 수행하는 본 발명의 활성 화합물을 파악하는데 있어서 계산용 선별 기능으로 사용할 수 있다. 이러한 초기의 $Fc\epsilon RI$ 또는 $Fc\gamma RI$ 매개 탈과립을 구체적으로 억제하는 화합물들은 히스타민, 트립타제 및 다른 과립 내용물의 탈과립과 그에 따른 신속한 방출을 억제할 뿐만 아니라, TNF α , IL-4, IL-13 및 LTC4와 같은 지질 매개물질의 방출을 초래하는 사전 염증 활성화 경로로 억제한다. 그러므로 이러한 초기의 $Fc\epsilon RI$ 및/또는 $Fc\gamma RI$ 매개 탈과립을 구체적으로 억제하는 화합물들은 급성의 아토피성 혹은 Type I 과민성 반응 뿐만 아니라 복수의 염증성 매개물질이 관련된 후기 반응들도 차단 또는 억제시킨다.

[0199] 초기의 $Fc\epsilon RI$ 및/또는 $Fc\gamma RI$ 매개 탈과립을 구체적으로 억제하는 본 발명의 화합물들은 $Fc\epsilon RI$ 및/또는 $Fc\gamma RI$ 매개 탈과립을 억제하지만(예를 들어, IgE나 IgG 결합제로서 자극시킨 세포를 사용한 시험관내 검정에서의 측정 시, 과립 특이성의 매개물질이나 성분의 방출에 대해 약 20 μM 미만의 IC_{50} 를 갖는 화합물), 이오노포아가 유발하는 탈과립을 상당히 억제하지 않는 화합물이다. 한 실시태양에서는, 시험관내 검정에서 측정 시 이오노포아 유발의 탈과립에 대한 IC_{50} 가 20 μM 을 초과하는 경우 해당 화합물은 이오노포아 유발 탈과립을 상당히 억제하는 것으로 간주하지 않는다. 물론 이보다 더 높은 이오노포아 유발 탈과립의 IC_{50} 를 나타내거나, 이오노포아 유발 탈과립을 전혀 억제하지 않는 활성 화합물이 특히 유용하다. 다른 실시예에서는, 시험관내 검정에서 측정 시 $Fc\epsilon RI$ 및/또는 $Fc\gamma RI$ 매개 탈과립과 이오노포아 유발 탈과립의 IC_{50} 에 대한 차이가 10배를 초과하는 경우, 해당하는 화합물은 이오노포아 유발 탈과립을 상당히 억제하지 않는 것으로 간주한다. 이오노포아 유발 탈과립의 IC_{50} 를 결정하는 데 적절한 검정에는 위에서 설명한 탈과립 검정들이 모두 포함되지만, 세포의 촉진이나 활성화에 있어서 항 IgE 항체나 IgE 특이성 알레르겐 대신 아이오노마이신이나 A23187 (A.G. Scientific, San Diego, CA)과 같은 탈과립 유발의 칼슘 이오노포아를 사용하는 변형이 필요하다. 본 발명의 특정 2,4-피리미딘디아민 화합물의 이오노포아 유발 탈과립을 억제하는 능력에 대한 구체적인 검정은 실시예 부분에 나와 있다.

[0200] 당업자라면 알 수 있는 바와 같이, $Fc\epsilon RI$ 매개 탈과립에 대해 높은 수준의 선택성을 나타내는 화합물들이 특히 유용한 데, 이러한 화합물은 $Fc\epsilon RI$ 캐스케이드를 선택적으로 목표로 정하며 다른 탈과립 메커니즘을 방해하지 않기 때문이다. 마찬가지로, $Fc\gamma RI$ 매개 탈과립에 대해 높은 수준의 선택성을 나타내는 화합물들이 특히 유용한 데, 이러한 화합물은 $Fc\gamma RI$ 캐스케이드를 선택적으로 목표로 정하며 다른 탈과립 메커니즘을 방해하지 않기

때문이다. 높은 수준의 선택성을 나타내는 화합물을 일반적으로, 아이오노마이신 유발 탈과립과 같은 이오노포아 유발 탈과립에 비해 $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ - 또는 $\text{Fc}\gamma\text{RI}$ 유발 탈과립에 대한 선택성이 10배 이상 크다.

[0201] 따라서, 본 발명의 2,4-피리미딘디아민 화합물들의 활성은 Syk 키나제 활성화에 대한 생화학 또는 세포 검정에서도 확인할 수 있다. 비만 및/또는 호염기구 세포에서 $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ 시그널링 캐스케이드의 경우, Syk 키나제는 LAT 및 PLC-감마 1을 인산화시키며 이는 다시 탈과립 등을 유도한다. 이러한 활성들은 모두 본 발명의 2,4-피리미딘디아민 화합물들의 활성을 확인하는 데 사용할 수 있다. 한 실시태양에서는, Syk 키나제 기질(예: 시그널링 캐스케이드에서 Syk에 의해 인산화되는 것으로 알려진 합성 펩티드나 단백질)의 존재 하에서 분리된 Syk 키나제나 그 활성 단편을 2,4-피리미딘디아민 화합물로서 접촉시킨 다음, Syk 키나제가 기질을 인산화시키는지 평가함으로써 활성을 확인했다. 또는, 이러한 검정은 Syk 키나제를 발현하는 세포를 사용하여 실행할 수 있다. 이 세포는 Syk 키나제를 내생으로 발현할 수 있거나, 재조합 Syk 키나제를 발현하도록 조작할 수 있다. 선택적으로 이 세포는 Syk 키나제 기질을 발현할 수도 있다. 이러한 확인 검정의 수행에 적절한 세포와 적절한 세포의 조작 방법은 당업자에게는 자명할 것이다. 2,4-피리미딘디아민 화합물들의 활성의 확인에 적합한 생화학 및 세포 검정들의 구체적인 예는 실시예 부분에 나와 있다.

[0202] 일반적으로, Syk 키나제 억제제인 화합물은 시험관내 또는 세포 검정에서, 합성 또는 내인성 기질을 인산화하는 Syk 키나제의 능력과 같은 Syk 키나제의 활성화에 대해 $20\ \mu\text{M}$ 이하 범위의 IC_{50} 를 나타낼 것이다. 당업자라면 $10\ \mu\text{M}$, $1\ \mu\text{M}$, $100\ \text{nM}$, $10\ \text{nM}$, $1\ \text{nM}$ 또는 더 낮은 IC_{50} 를 나타내는 화합물들이 특히 유용함을 인정할 것이다.

[0203] 용도 및 조성물

[0204] 이미 설명한 바와 같이, 본 발명의 활성 화합물들은 Fc 수용체 시그널링 캐스케이드, 특히 탈과립이나 다른 프로세스를 통하여 세포로부터 화학 전달물질의 방출 및/또는 합성 등을 유도하는 $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ 및/또는 $\text{Fc}\gamma\text{RI}$ 시그널링 캐스케이드와 같은 감마 호모다имер를 포함하는 Fc 수용체를 억제한다. 역시 이미 설명한 바와 같이, 이 활성 화합물들은 Syk 키나제의 강력한 억제제이기도 하다. 이러한 활성의 결과로써, 본 발명의 활성 화합물들은 시험관내, 생체내 및 시험관의 다양한 환경에서 Syk 키나제, Syk 키나제가 역할을 하는 시그널링 캐스케이드, Fc 수용체 시그널링 캐스케이드 및 이러한 시그널링 캐스케이드의 영향을 받는 생물적 반응을 조절하거나 억제하는 데 사용할 수 있다. 예를 들어, 한 실시태양에서는, 이 화합물들을 시험관내 또는 생체내에서 Syk 키나제를 발현하는 거의 모든 세포 유형에 있어서 Syk 키나제의 억제에 사용할 수 있다. 이들은 Syk 키나제가 역할을 하는 신호 전달 캐스케이드의 조절에도 사용될 수 있다. 이러한 Syk-의존 신호 전달 캐스케이드에는 $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$, $\text{Fc}\gamma\text{RI}$, $\text{Fc}\gamma\text{RIII}$, BCR 및 인테그린 신호 전달 캐스케이드가 포함되지만 이로써 제한되지는 않는다. 이 화합물들은 그러한 Syk-의존 신호 전달 캐스케이드에 의해 영향을 받는 세포나 생물적 반응을 시험관내 또는 생체내에서 조절 특히 억제하는 데에도 사용할 수 있다. 이러한 세포나 생물적 반응에는 호흡성 방출, 세포 유착, 세포 탈과립, 세포 확산, 세포 이동, 세포 응집, 세포 식작용, 사이토카인 합성과 방출, 세포 성숙 및 Ca^{2+} 유출이 포함되지만 이로써 제한되지는 않는다. 중요한 것은 전체적으로 혹은 부분적으로 Syk 키나제 활성화에 의해 매개되는 질병의 치료나 예방을 목적으로 하는 치료의 접근 방법으로써, 이러한 화합물들을 생체 내에서 Syk 키나제의 억제에 사용할 수 있다는 것이다. 이러한 화합물로 치료 또는 예방할 수 있는 Syk 키나제가 매개하는 질병의 예 몇 가지를 다음에서 보다 상세하게 설명한다.

[0205] 또 다른 실시태양에서는, 그러한 Fc 수용체 시그널링 캐스케이드의 화학 전달물질의 방출이나 합성 또는 탈과립에 의해 특징 지워지거나, 기입하거나 혹은 연관이 있는 질병들의 치료나 예방을 목적으로 하는 치료 접근 방법으로서, Fc 수용체 시그널링 캐스케이드 및/또는 $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ - 및/또는 $\text{Fc}\gamma\text{RI}$ -매개 탈과립을 조절하거나 억제하는 데 이 화합물들을 사용할 수 있다. 이러한 치료는 의과적 의미에서 동물 또는 인간에 대해 시행할 수 있다. 이러한 매개물질의 방출, 합성 또는 탈과립에 의해 특징 지워지거나 기인하거나 혹은 연관이 있고 그러므로 이러한 활성 화합물들로서 치료하거나 예방이 가능한 질병에는 아토피성 혹은 아나필락시스 과민 반응이나 알레르기 반응, 알레르기(예: 알레르기성 결막염, 알레르기성 비염, 아토피성 천식, 아토피성 피부염, 음식물 알레르기), 낮은 정도의 흉터(예: 공피증, 증가된 섬유증, 해측증, 수술후 흉터, 폐 섬유증, 맥관 경련, 편두통, 재관류 상해, 후 심근경색), 조직 파괴와 연관이 있는 질병(예: COPD, 심장기관지염, 후심근경색), 조직 염증과 연관이 있는 질병(예: 자극성 장 증후군, 경성 결장, 염증성 장 질환), 염증 및 상흔이 포함되지만 이로써 제한되지는 않는다.

[0206] 위에서 설명한 수많은 질병 뿐만 아니라, 세포 및 동물의 실험 데이터는 여기서 설명하는 2,4-피리미딘디아민 화합물들이 자가면역 질환 그리고 이러한 질환들과 연관있는 각종 증상의 치료나 예방에도 유용할 수 있는 자가

면역 질환의 유형에는 대개, 그 출처가 내인성 및/또는 외인성인 면역항원 혹은 항원에 대한 체액 및/또는 세포 매개의 반응의 결과로서 발생하는 조직 상태에 따른 장애들이 포함된다. 이러한 질병들을 흔히 비아나필락시성 (즉, Type II, Type III 및/또는 Type IV) 과민 반응 관련 질병이라 부른다.

[0207] 위에서 고찰된 바와 같이, Type I 과민 반응은 대개 특정 외인성 항원과의 접촉 후 비만 및/또는 호염구 세포에서 나오는 히스타민과 같은 약학적 활성 물질의 방출에 기인한다. 위에서 언급한 바와 같이, 이러한 Type I 반응은 알레르기성 천식, 알레르기성 비염 등 다수의 질병에 관여한다.

[0208] Type II 과민 반응(세포 독성, 세포용해의 모체에 의존하는 혹은 세포 자극성 과민 반응으로도 불림)은 면역글로불린이 세포나 조직의 항원 구성요소 혹은 세포나 조직과 긴밀히 결합된 항원이나 합텐과 반응할 때 초래된다. Type II 과민 반응과 흔히 연관 있는 질병에는 자가면역 용혈성 빈혈, 태아 적아구증, 굿패스처병이 포함되지만 이로써 제한되지는 않는다.

[0209] Type III 과민 반응(독성 콤플렉스, 용해성 콤플렉스 또는 면역 콤플렉스 과민 반응으로도 불림)은 순환하는 용해성 항원-면역글로불린 착체가 혈관이나 조직에 침착함으로써 면역 착체 침착 부위에서 동반되는 급성 염증성 반응에 의해 초래된다. Type III 반응 질병의 비제한적 예에는 아르더스 반응, 류마티스성 관절염, 혈청병, 전신성 홍반성 낭창, 일부 사구체 신염, 다발성 경화증 및 수포성 유천포창 등이 포함된다.

[0210] Type IV 과민 반응(흔히 세포성, 세포 매개성, 지연성 혹은 투베르클린형 과민 반응으로 불림)은 특정 항원과의 접촉에 따른 감작 T-림프구에 의해 기인한다. Type IV 반응과 관련있는 질병의 비제한적 예로는 접촉 피부염과 동종이식 거부반응이 있다.

[0211] 상기한 비아나필락시성 과민 반응과 연관있는 자가면역 질환들은 본 발명의 2,4-피리미딘디아민 화합물들로써 치료하거나 예방할 수 있다. 특히, 그 방법들은 흔히 단일 기관이나 단일 세포유형 자가면역 장애로서 규정되는 자가면역 질환들의 치료나 예방에 사용할 수 있으며, 그 예는 다음과 같지만 이로써 제한되지는 않는다: 하시모도 갑상선염, 자가면역성 용혈성 빈혈, 악성빈혈의 자가면역성 위축성위염, 자가면역성 뇌척수염, 자가면역성 고환염, 굿패스처병, 자가면역성 혈소판감소증, 교감성 안염, 중증근 무력증, 그레이브스병, 일차 담즙성 간경변, 만성 공격적 간염, 췌양성 대장염 및 악성 신사구체병증. 또한 흔히 전신성 자가면역 장애로서 규정되는 다음과 같은 자가면역 질환도 포함되지만 이로써 제한되지는 않는다: 전신성 홍반성 낭창, 류마티스성 관절염, 쇼그렌 증후군, 라이터 증후군, 다발성근염-피부근염, 전신성 경화증, 결절성 동맥주위염, 다발성 경화증 및 수포성 유천포창.

[0212] 당업자들은 위에 열거한 자가면역 질환들은 중증의 증상들과 연관이 있으며, 이에 대한 개선이 자가면역 질환 자체를 개선할 수 없더라도 상당한 치료 혜택을 제공함을 인정할 것이다. 이러한 증상과 그 기반이 되는 질환들의 다수가 단구 세포의 Fc γ R 시그널링 캐스케이드 활성화에 따른 결과로서 초래된다. 여기서 설명하는 2,4-피리미딘디아민 화합물들은 단구 및 기타 세포의 그러한 Fc γ R 시그널링에 대한 효능있는 억제제이므로, 그 방법들은 위에 열거한 자가면역 질환들과 연관있는 수많은 증상들의 치료 및/또는 예방에 사용할 수 있다.

[0213] 구체적인 예로서, 류마티스성 관절염(RA)은 대개 신체 전체의 대상 관절에 대한 부기, 통증, 운동의 상실 및 압통을 초래한다. RA의 특징은 림프구가 밀집되어 있는 활막의 만성 염증이다. 보통 세포 한 층 두개의 활막은 강한 세포성을 띄게 되며, 수지상 세포, T-, B- 및 NK 세포, 마크로파지, 혈장 세포의 집괴 등 림프계 조직과 유사한 형태가 된다. 이러한 과정 그리고 항원-면역글로불린 착체의 형성을 포함하는 면역병리학적 기전의 다혈증은 결국 완전한 관절의 파괴를 가져오며 또한 기형, 기능의 영구적 상실 및/또는 관절이나 그 부위의 뼈 미란을 초래한다. 본 발명의 방법들은 RA의 모든 증상의 하나, 몇 가지 또는 전체를 치료하거나 개선하는 데 사용할 수 있다. 그러므로 RA의 관점에서, 이 방법들은 그 치료가 RA의 기본적 치료 및/또는 순환하는 류마티스인자("RF")의 양 감소 여부와 관계없이, RA와 흔히 연관되는 증상의 감소나 개선이 이루어질 때 치료 혜택(아래에서 보다 일반적으로 고찰)을 제공하는 것으로 간주된다.

[0214] 또 다른 구체적 예로서, 전신성 홍반성 낭창("SLE")은 대개 발열, 관절 통증(관절통), 관절염 및 장막염(홍막염 또는 심막염)과 같은 증상들과 연관이 있다. SLE의 관점에서, 이 방법들은 그 치료가 SLE의 기본적 치료를 초래하는 것과 관계없이, SLE와 흔히 연관되는 증상의 감소나 개선이 이루어질 때 치료 혜택을 제공하는 것으로 간주된다.

[0215] 또 다른 구체적 예로서, 다발성 경화증("MS")은 시각적 명료도의 혼란; 복시의 촉진; 걷기와 손의 사용에 영향을 끼치는 운동 기능의 혼란; 배변 및 배뇨의 실금; 경련성 및 감각 결핍(촉각, 통증 및 온도 민감성)에 의해 지체부자유를 초래한다. MS의 관점에서, 이 방법들은 MS의 기본적 치료를 초래하는 것과 관계없이, MS와 흔히

연관되는 지체부자유 효과의 진행 개선이나 감소가 이루어질 때 치료 혜택을 제공하는 것으로 간주된다.

- [0216] 본 활성 화합물들을 이러한 질병의 치료나 예방에 사용할 때, 한 가지를 단독으로, 하나 이상의 활성 화합물들의 혼합물을, 또는 이러한 질병 및/또는 이러한 질병과 연관있는 증상의 치료에 유용한 다른 작동물질과의 혼합물로서 혹은 병용하여 투여할 수 있다. 또한, 활성 화합물들은, 스테로이드, 막 안정제, 5LO 억제제, 류코트리엔 합성 및 수용체 억제제, IgE 동위체 스위칭이나 IgE 합성, IgG 동위체 스위칭 또는 IgG 합성의 억제제, -작 동물질, 트립타제 억제제, 아스피린, COX 억제제, 메토크세이트, 항-TNF 약물, 레툽신, PD4 억제제, p38 억제제, PDE4 억제제, 항히스타민 등과 같은 다른 질병이나 질환의 치료에 유용한 작동물질과의 혼합물로서 또는 병용하여 투여할 수도 있다. 이 활성 화합물들은 프로드럭의 형태 그대로 또는 활성 화합물이나 프로드럭을 포함하는 제약 조성물로서 투여할 수 있다.
- [0217] 본 발명의 활성 화합물들(또는 그의 프로드럭들)을 포함하는 제약 조성물은, 기존의 혼합, 용해, 과립화, 현탁 분리, 유화, 캡슐화, 포획화 또는 동결 건조 공정의 수단에 의해 생산할 수 있다. 이러한 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용 가능한 제제로 가공하는 것을 돕는, 하나 이상의 생리적으로 허용되는 운반체나 희석제, 부형제 또는 보조제를 사용한 기존의 방식으로 배합할 수 있다.
- [0218] 이 활성 화합물이나 프로드럭은 제약 조성물 그 자체로서 또는 이미 설명한 바와 같이 수화물, 용매화물, N-산화물 또는 약학적으로 수용되는 염으로써 배합할 수 있다. 대개 이러한 염은 상응하는 유리 산과 염기 보다는 수용액에서 더 잘 용해되지만, 상응하는 유리 산과 염기 보다 용해도가 낮은 염도 형성될 수 있다.
- [0219] 본 발명의 제약 조성물은 거의 모든 형태의 투여에 적합한 형태를 취할 수 있으며, 예를 들어 국소, 눈, 구강, 볼, 전신, 코, 주입, 경피, 항문, 질 등이 포함되며, 또한 흡입이나 취입에 의한 투여에 적합한 형태를 취할 수 있다.
- [0220] 국소 투여에서는 활성 화합물(들)이나 프로드럭(들)이 당업계에 잘 알려진 용액, 젤, 연고, 크림, 현탁액 등으로 배합할 수 있다.
- [0221] 전신 투여 배합에는 피하, 정맥내, 근육내, 초내, 복강내 주사 등의 주사에 의한 투여를 위한 것과 경피, 점막, 구강 또는 폐 투여를 위한 것이 포함된다.
- [0222] 유용한 주사용 제제에는 수용성이나 지용성 부형제에 포함된 활성 화합물(들)의 멸균 현탁액, 용액, 또는 유화액이 포함된다. 이러한 조성물에는 현탁제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 배합 작동물질도 포함될 수 있다. 주사를 위한 배합은 단위 투여량 형태 즉, 앰플이나 다중 투여 용기로서 제공될 수 있으며, 첨가된 보존제를 포함할 수 있다.
- [0223] 또는, 주사용 배합은 분말 형태로서 제공될 수 있으며, 사용하기 전에 적절한 부형제 즉, 멸균된 발열물질이 없는 물, 완충액, 포도당 용액 등에 용해한다. 이 목적을 위해, 활성 화합물(들)은 동결건조와 같은 업계에 알려진 기법으로 건조시킬 수 있으며, 사용 전에 용해시킨다.
- [0224] 점막 투여에서는 침투 대상의 장벽에 적합한 침투제를 배합에 사용한다. 이러한 침투제는 당업계에 알려져 있다.
- [0225] 구강 투여에서는 제약 조성물이 예를 들어 함당정제, 정제, 캡슐 등의 형태를 취할 수 있으며, 이는 결합제(예: 사전젤라틴화된 녹말, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 메틸셀룰로스); 충전제(예: 락토스, 미세결정성 셀룰로스, 인산수소칼슘); 윤활제(예: 스테아린산 마그네슘, 활석, 실리카); 붕괴제(예: 감자 녹말, 녹말 글로콜산 나트륨); 적심제(예: 황산 라우릴 나트륨)와 같은 제약적으로 허용되는 부형제로써 기존의 수단들에 의해 제조된다. 정제는 예를 들어, 당, 필름, 장용 제피와 같은 업계에 잘 알려진 방법으로 도포할 수 있다.
- [0226] 구강 투여를 위한 액체 제제는 예를 들어, 일리서, 용액, 시럽, 현탁액 등의 형태를 취할 수 있거나, 또는 건조 제품으로 제조하여 사용 전에 물이나 다른 적절한 부형제에 용해할 수 있다. 이러한 액체 제제는 현탁제(예: 소비톨 시럽, 셀룰로스 유도체, 수소화된 식이 섬유); 유화제(예: 레시친, 아카시아); 비수용성 부형제(예: 아몬드유, 오일성 에스테르, 에탄올, 크레모포아TM 또는 분획된 야채유); 보존제(예: p-히드록시 벤조산 메틸이나 프로필, 소르브산)와 같은 제약적으로 허용되는 첨가제를 사용하여 기존 수단에 의해 제조할 수 있다. 이러한 제제는 필요에 따라 완충염, 보존제, 향미, 색소 및 감미료로 포함할 수 있다.
- [0227] 구강 투여를 위한 제제는 잘 알려진 바와 같이, 활성 화합물의 조절 방출이 되도록 적절히 배합할 수 있다.
- [0228] 볼(협측) 투여에서는 그 성분이 기존의 방식으로 배합한 정제나 함당정제(lozenge)의 형태를 취할 수 있다.

- [0229] 항문과 질을 통한 투여에서는 활성 화합물(들)을 코코아버터나 다른 글리세리드와 같은 기존의 좌약을 함유하는 연고, 용액(정제 관장용), 또는 좌약으로 배합할 수 있다.
- [0230] 코를 통한 투여나 흡입 또는 취입의 투여에서는, 적절한 추진제 즉, 이염화이불화메탄, 삼염화불화메탄, 이염화사불화메탄, 불화탄소, 이산화탄소, 또는 다른 적절한 가스를 사용하여 압축된 팩이나 분무기로부터 나오는 에어로솔 분무의 형태로서, 활성 화합물(들)이나 프로드럭(들)이 편리하게 전달될 수 있다. 압축 에어로솔의 경우, 투여 단위는 측정된 양을 배달하는 밸브를 사용함으로써 결정할 수 있다. 흡입기나 취입기에서 사용하는 캡슐과 카트리지(예: 젤라틴으로 구성된 캡슐이나 카트리지)는, 화합물과 락토스나 녹말 등의 적절한 분말 기재로 이루어진 분말 믹스를 포함시켜 배합할 수 있다.
- [0231] 구입할 수 있는 코 스프레이 장치를 사용하는 코 투여에 적절한 수용성 현탁 배합의 구체적인 예는 다음의 성분을 포함한다: 활성 화합물이나 프로드럭(0.5-20 mg/ml); 염화 벤잘코늄(0.1-0.2 mg/mL); 폴리소르브산염 80 (TWEEN® 80; 0.5-5 mg/ml); 카복시메틸셀룰로스 나트륨 또는 미세 결정성 셀룰로스(1-15 mg/ml); 페닐에탄올(1-4 mg/ml); 및 포도당(20-50 mg/ml). 최종 현탁액의 pH는 pH5부터 pH7까지의 범위에서 조정할 수 있으며, 일반적인 pH는 약 pH 5.5이다.
- [0232] 흡입에 의한 화합물의 투여 그리고 특히 본 발명의 화합물 투여에 적절한 수용성 현탁액의 또 다른 구체적인 예는, 1-20 mg/mL 화합물이나 프로드럭, 0.1-1% (v/v) 폴리소르브산염 80 (TWEEN® 80), 50 mM 구연산염 및/또는 0.9% 염화나트륨을 포함한다.
- [0233] 눈의 투여에서는 활성 화합물(들)이나 프로드럭(들)을 눈에 투여하는 데 적합한 용액, 유화액, 현탁액 등으로 배합할 수 있다. 눈에 화합물을 투여하는 데 적합한 다양한 부형제는 당업계에 알려져 있다. 구체적이며 제한되지 않는 예는 다음에 설명되어 있다: 미국특허번호 6,261,547; 미국특허번호 6,197,934; 미국특허번호 6,056,950; 미국특허번호 5,800,807; 미국특허번호 5,776,445; 미국특허번호 5,698,219; 미국특허번호 5,521,222; 미국특허번호 5,403,841; 미국특허번호 5,077,033; 미국특허번호 4,882,150; 및 미국특허번호 4,738,851.
- [0234] 지속적인 전달을 위하여, 활성 화합물(들)이나 프로드럭(들)은 이식이나 근육내 주사에 의한 투여용 저장부 제제로서 배합할 수 있다. 활성 성분을 적절한 고분자나 소수성 물질(예: 허용되는 오일에 함유된 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께 배합하거나 또는 잘 용해되지 않는 염과 같이 잘 용해되지 않는 유도체로서 배합할 수 있다. 또는, 경피 흡수를 위해 활성 화합물(들)을 서서히 방출하는 집착 디스크나 패치로써 제조되는 경피 전달 체계를 사용할 수 있다. 이를 위하여 침투 강화제를 사용함으로써 활성 화합물(들)의 경피 침투를 원활하게 할 수 있다. 적절한 경피 패치는 다음 특허의 실시예에서 설명되어 있다: 미국특허번호 5,407,713.; 미국특허번호 5,352,456; 미국특허번호 5,332,213; 미국특허번호 5,336,168; 미국특허번호 5,290,561; 미국특허번호 5,254,346; 미국특허번호 5,164,189; 미국특허번호 5,163,899; 미국특허번호 5,088,977; 미국특허번호 5,087,240; 미국특허번호 5,008,110; 및 미국특허번호 4,921,475.
- [0235] 또는, 다른 제약 전달 체계를 사용할 수 있다. 리포솜과 에멀전은 활성 화합물(들)이나 프로드럭(들)의 전달을 위해 사용할 수 있는 잘 알려진 전달 기구의 예이다. 디메틸설폭사이드(DMSO)와 같은 특정 유기 용매들도 사용할 수 있지만, 대개는 보다 큰 독성이 따른다.
- [0236] 원하는 경우, 제약 조성물은 활성 화합물(들)을 함유하는 단위 투여량 형태를 하나 이상 포함하는 팩이나 분배 장치를 통해 제공할 수 있다. 예를 들어, 팩은 블리스터 포장과 같이 금속이나 플라스틱 포일로써 구성할 수 있다. 팩이나 분배 장치에서는 투여에 대한 지시사항을 함께 제공할 수 있다.
- [0237] **유효 투여량**
- [0238] 본 발명의 활성 화합물(들) 또는 프로드럭(들)이나 이의 조성물은 일반적으로 의도하는 결과의 달성에 효과적인 양으로써 사용되는 데, 예를 들어 치료 중인 특정 질병의 치료나 예방에 효과적인 양이 사용된다. 그러한 화합물(들)은 치료를 위해 투여하여 치료의 혜택을 달성하거나 또는 예방을 위해 투여하여 예방 혜택을 달성할 수 있다. 치료 혜택이란 치료 대상의 근원적인 질병의 퇴치나 개선 및/또는 존재하는 질병과 연관있는 하나 이상의 증상의 퇴치나 개선에 의해, 그 환자가 여전히 근원적인 질병에 걸려 있더라도 환자가 기분이나 상태의 호전을 보고하는 것을 의미한다. 예를 들어, 알레르기로 고생하는 어떤 환자에게 화합물을 투여하는 것은 존재하는 알레르기성 반응이 퇴치되거나 개선되는 경우는 물론 그 환자가 알레르겐 노출 이후 알레르기와 연관있는 증상들의 정도나 기간의 감소를 보고할 경우에도 치료의 혜택을 제공하는 것이다. 또 다른 예로서, 천식에서의 치료 혜택에는 천식 발작의 시작 후 호흡의 개선 또는 천식 에피소드의 빈도나 정도의 감소가 포함된다. 또한,

치료 혜택에는 호전이 실현되는 것과는 관계없이 질병의 진행의 정지나 완화도 포함된다.

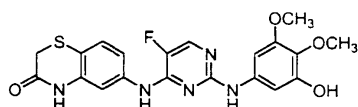
- [0239] 예방적 투여에서는 위에서 설명한 질병들의 하나가 발병되는 위험을 감수하고 화합물을 환자에게 투여할 수 있다. 예를 들어, 어떤 환자가 특정 약물에 대한 알레르기가 있는지 모르는 경우, 그 약물에 대한 알레르기성 반응을 피하거나 개선할 목적으로 약물을 투여하기 전에 그 화합물을 투여할 수 있다.
- [0240] 또는, 근원적인 질병이 있는 것으로 진단된 환자에 있어서 그 증상의 개시를 피하기 위해 예방적 투여를 적용할 수 있다. 예를 들어, 알레르기로 고생하는 환자가 알레르겐에 노출되기 전에 화합물을 투여할 수 있다. 또한, 위에서 설명한 질환들의 하나에 대한 작용인자로 알려진 것에 반복적으로 노출된 건강한 자에게 화합물들을 예방적으로 투여함으로써 그 질병의 개시를 예방할 수도 있다. 예를 들어, 어떤 라텍스와 같은 알레르기를 유발하는 것으로 알려진 알레르겐에 반복적으로 노출된 건강한 개인이 알레르기를 발병하지 않도록 하기 위해 화합물을 투여할 수 있다. 또는, 천식으로 고생하는 환자가 천식 발작을 유발하는 활동을 하기 전에, 천식 에피소드의 정도를 경감시키거나 또는 완전히 피할 목적으로 화합물을 그 환자에게 투여할 수 있다.
- [0241] 투여하는 화합물의 양은 다양한 요인에 의해 달라지며, 그러한 요인의 예로는 치료 대상의 특정 적응증, 원하는 혜택이 예방이거나 치료이거나 관계없이 투여의 방식, 치료 대상의 적응증의 정도 및 환자의 연령과 체중, 특정 활성 화합물의 생체내이용도 등이 있다. 유효 투여량의 결정은 당업자가 용이하게 할 수 있다.
- [0242] 유효 투여량은 초기에는 시험관내 검정으로부터 추정할 수 있다. 예를 들어, 동물에서 사용하는 초기 투여량은 활성 화합물의 순환 혈액이나 혈청 농도가 해당 화합물이 IC₅₀ 이상이 되도록 배합할 수 있으며, 그 농도는 실시예 부분에서 설명하는 시험관내 CHMC 또는 BMMC 및 다른 시험관 내 검정에서와 같이 시험관내 검정에서 측정된다.
- [0243] 특정 화합물의 생체내이용도를 고려하여 그러한 순환 혈액이나 혈청 농도를 달성하는 데 필요한 투여량을 계산하는 것은, 당업자가 용이하게 할 수 있다. 참고로 다음을 독자에게 권한다: 문헌[Fingl & Woodbury, General Principles(일반 원리), In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 제1장, pp. 1-46, 최신판, Pagamonon Press], 그리고 여기에 인용된 참조 문헌들.
- [0244] 초기 투여량은 동물 모델과 같은 생체내 데이터로부터 추정할 수도 있다. 위에서 설명한 다양한 질병들을 치료나 예방하는 화합물들의 효능을 시험하는 데 유용한 동물 모델은 당업계에 잘 알려져 있다. 과민성 반응이나 알레르기성 반응의 적절한 동물 모델은 문헌[Foster, 1995, Allergy 50(21Suppl):6-9, 고찰 34-38; 및 Tumas 등, 2001, J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033]에 설명되어 있다. 알레르기성 비염에 대한 적절한 동물 모델은 문헌[Szelenyi 등, 2000, Arzneimittelforschung 50(11):1037-42; Kawaguchi 등, 1994, Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244; 및 Sugimoto 등, 2000, Immunopharmacology 48(1):1-7]에 설명되어 있다. 알레르기성 결막염에 대한 적절한 동물 모델은 문헌[Carreras 등, 1993, Br. J. Ophthalmol. 77(8):509-514; Saiga 등, 1992, Ophthalmic Res. 24(1):45-50; 및 Kunert 등, 2001, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42(11):2483-2489]에 설명되어 있다. 전신 비만세포증에 대한 적절한 동물 모델은 문헌[O Keefe 등, 1987, J. Vet. Intern. Med. 1(2):75-80 및 Bean-Knudsen 등, 1989, Vet. Pathol. 26(1):90-92]에 설명되어 있다. 과잉 IgE 증후군에 대한 적절한 동물 모델은 문헌[Claman 등, 1990, Clin. Immunol. Immunopathol. 56(1):46-53]에 설명되어 있다. B-세포 림프 증양에 대한 적절한 동물 모델은 문헌[Hough 등, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:13853-13858 및 Hakim 등, 1996, J. Immunol. 157(12):5503-5511]에 설명되어 있다. 아토피성 피부염, 아토피성 습진 및 아토피성 천식과 같은 아토피성 질병에 대한 적절한 동물 모델은 문헌[Chan 등, 2001, J. Invest. Dermatol. 117(4):977-983 그리고 Suto 등, 1999, Int. Arch. Allergy Immunol. 120(Suppl 1):70-75]에 설명되어 있다. 당업자라면 이러한 정보를 일상적으로 적응시켜 인체 투여에 적절한 투여량을 결정할 수 있다. 추가의 적절한 동물 모델은 실시예 부분에 설명되어 있다.
- [0245] 투여량은 대개 약 0.0001 또는 0.001 또는 0.01 mg/kg/day로부터 약 100 mg/kg/day까지의 범위에 있지만, 다른 요인들 중 그 화합물의 활성, 생체내이용도, 투여 방식 및 위에서 설명한 요인들에 따라 더 높을 수도, 혹은 낮을 수도 있다. 치료나 예방 효과의 유지에 충분한 화합물(들)의 혈청 농도를 제공하기 위해, 투여량과 기간을 개별적으로 조정할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 1주일에 한 번, 1주일에 서너 번 (예: 하루 건너), 하루에 한 번 또는 하루에 여러 번 투여할 수 있으며, 이는 특히 투여의 방식, 치료 중인 특정 적응증, 처방의 판단 등 다양한 요인에 의존한다. 국부 국소적 투여와 같이 국부 투여나 선택적 섭취의 경우에는, 활성 화합물(들)의 유효 국부 농도는 혈청 농도와 관련이 없을 수 있다. 당업자라면 많이 시험하지 않더라도 유효 국부 투여량을 최적화할 수 있을 것이다.

[0246] 화합물(들)이 상당한 독성의 초래 없이 치료나 예방 혜택을 제공하는 것이 바람직하다. 화합물(들)의 독성은 표준 약학 절차를 사용하여 결정할 수 있다. 독성과 치료(또는 예방) 효과 사이의 투여량 비율이 치료 지수이다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물(들)이 바람직하다.

[0247] 본 발명의 상술한 측면 및 다른 측면은 하기 대표적인 실시예와 관련시켜 더 잘 이해할 수 있다.

실시예

[0248] 실시예 1. 5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-[3-옥소-벤조[1,4]티아진-6-일]-2,4-피리미딘디아민

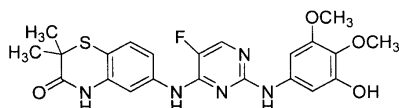


[0249]

[0250] 700 μ L EtOH 중 40 mg의 2-클로로-5-플루오로-N4-[3-옥소-벤조[1,4]티아진-6-일]-4-피리미딘아민 및 48 mg의 3-히드록시-4,5-디메톡시아닐린 히드로클로라이드 염을 마이크로웨이브 내에서 180°C에서 1시간 동안 가열하였다. 형성된 침전물을 흡입 여과에 의해 수집하고, 건조시키고, 탈이온수에서 현탁하고, pH를 묽은 중탄산나트륨 용액으로 pH 5로 조정하고, 염수를 첨가하고, 현탁액을 간단하게 초음파를 켜준 후 흡입 여과로 고체를 수집하고, 건조시켜 25 mg 43 % 수율의 목적 생성물 5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-[3-옥소-벤조[1,4]티아진-6-일]-2,4-피리미딘디아민을 얻었다. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.06 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, J = 1.5 Hz), 7.19 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.43 (s, 2H); 순도 92 %; MS (m/e): 444 (MH^+).

[0251] 실시예 2-13은 실시예 1에서의 절차에 따라 제조하였다.

[0252] 실시예 2. N4-[2,2-디메틸-3-옥소-벤조[1,4]티아진-6-일]-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-2,4-피리미딘디아민

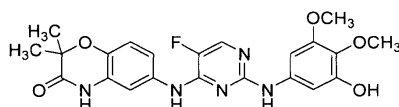


[0253]

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.07 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H, J = 9 Hz, J = 2.1 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 9 Hz), 6.92 (s, 1H), 6.78 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.35 (s, 6H); 순도 94 %; MS (m/e): 472 (MH^+).

[0254]

[0255] 실시예 3. N4-[2,2-디메틸-3-옥소-벤조[1,4]옥사진-6-일]-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-2,4-피리미딘디아민

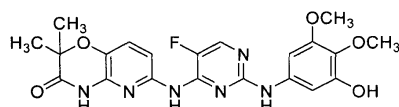


[0256]

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.03 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 9 Hz, J = 2.1 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.81 (m, 2H), 6.77 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 3.59 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.38 (s, 6H); 순도 95 %; MS (m/e): 455 (MH^+).

[0257]

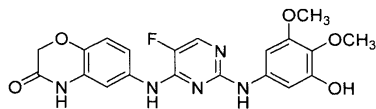
[0258] 실시예 4. N4-[2,2-디메틸-3-옥소-피리드[1,4]옥사진-6-일]-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-2,4-피리미딘디아민



[0259]

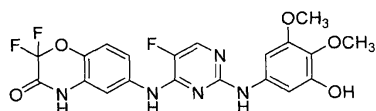
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.09 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 3.63 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.41 (s, 6H); 순도 96 %; MS (m/e): 457 (MH⁺).

실시예 5. 5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-[3-옥소-벤즈[1,4]옥사진-6-일]-2,4-피리미딘디아민



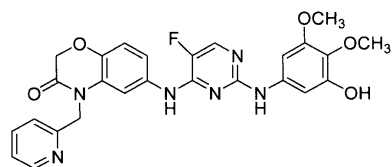
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 7.34 (dd, 1H, J = 9 Hz, J = 2.1 Hz), 7.25 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.84 (m, 2H), 6.78 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 4.52 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.56 (s, 3H); 순도 97 %; MS (m/e): 428 (MH⁺).

실시예 6. N4-[2,2-디플루오로-3-옥소-벤즈[1,4]옥사진-6-일]-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-2,4-피리미딘디아민



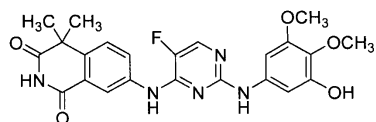
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.15 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.68 (dd, 1H, J = 9.3 Hz, J = 2.1 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.25 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.63 (s, 3H); 순도 95 %; MS (m/e): 464 (MH⁺).

실시예 7. 5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-[3-옥소-4-(2-피리딜메틸)-벤즈[1,4]옥사진-6-일]-2,4-피리미딘디아민



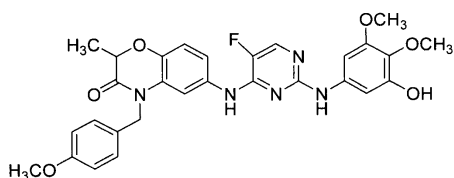
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.47 (δ, 1H, J = 3.9 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.70 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.68 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.59 (s, 3H); 순도 95 %; MS (m/e): 519 (MH⁺).

실시예 8. 5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-(1,3-(2H)-4,4-디메틸이소퀴놀린디온-7-일)-2,4-피리미딘디아민



¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.36 (m, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.745 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 3.58 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 1.51 (s, 6H); 순도 93 %; MS (m/e): 468 (MH⁺).

실시예 9. (R/S)-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-[2-메틸-3-옥소-4-(4-메톡시벤질)-벤즈[1,4]옥사진-6-일]-2,4-피리미딘디아민



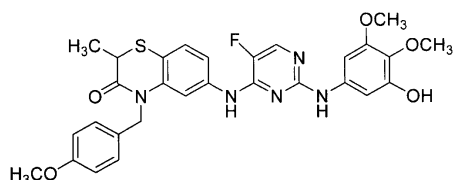
[0274]

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.02 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.44 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.76 (m, 3H), 4.86 (s, 2H), 4.79 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 1.47 (d, 3H, J = 7.2 Hz); 순도 92 %; MS (m/e): 562 (MH⁺).

[0275]

[0276]

실시예 10. (R/S)-5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-[2-메틸-3-옥소-4-(4-메톡시벤질)-벤조[1,4]티아진-6-일]-2,4-피리미딘디아민



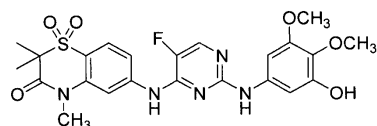
[0277]

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.06 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 7.59 (m, 2H), 7.26 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 6.99 (m, 2H), 6.76 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 3.75 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 3.63 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.36 (d, 3H, J = 7.2 Hz); 순도 90 %; MS (m/e): 578 (MH⁺).

[0278]

[0279]

실시예 11. 5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-(2,2,4-트리메틸-1,1,3-트iox소-벤조[1,4]티아진-6-일)-2,4-피리미딘디아민



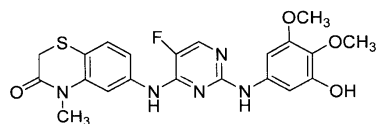
[0280]

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.22 (d, 1H, 3.3 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.92 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, J = 2.1 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 3.59 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.41 (s, 6H); 순도 98 %; MS (m/e): 518 (MH⁺).

[0281]

[0282]

실시예 12. 5-플루오로-N2-(3-히드록시-4,5-디메톡시페닐)-N4-(4-메틸-3-옥소-벤조[1,4]티아진-6-일)-2,4-피리미딘디아민



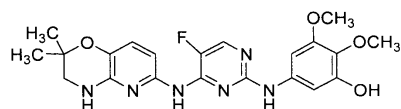
[0283]

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.09 (d, 1H, 3.6 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.67 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, J = 2.1 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 3.58 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.18 (s, 3H); 순도 95 %; MS (m/e): 458 (MH⁺).

[0284]

[0285]

실시예 13. N4-(3,4-디히드로-2H-2,2-디메틸-5-피리도[1,4]옥사진-6-일)-N2-[3,4-디메톡시페닐]-5-플루오로-2,4-피리미딘디아민



[0286]

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.92 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.56 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.12 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 1.24 (s, 6H).
LCMS: 보존시간: 9.36 분 ; 순도 : 97%; MS (m/e): 443 (MH⁺).

[0287]

[0288]

FcεRI 수용체-매개 탈과립의 억제

[0289]

본 발명의 2,4-피리미딘디아민 화합물의 IgE 유도에 의한 탈과립을 억제하는 능력은 배양된 인간 비만 세포 (CHMC) 및/또는 쥐 골수 유래 세포(BMMC)를 사용한 다양한 세포 검정을 통해 밝혀졌다. 탈과립의 억제는 과립에 따른 특정 인자들인 트립타제, 히스타민 및 헥소스아미니다제의 방출을 정량화함으로써 저세포 및 고세포 밀도에서 측정했다. 지질 매개물질의 방출 및/또는 합성의 억제는 류코트리엔 LTC₄의 방출을 측정하여 평가했으며, 사이토카인의 방출 및/또는 합성의 억제는 TNF-α, IL-6 및 IL-13을 정량화하여 추적하였다. 트립타제 및 헥소스아미니다제는 각각의 예제에서 설명한 바와 같이 형광 발생 기질을 사용하여 정량화하였다. 히스타민, TNF α, IL-6, IL-13 및 LTC₄는 다음의 상용 ELISA 키트를 사용하여 정량화했다: 히스타민 (Immunotech #2015, Beckman Coulter), TNF (Biosource #KHC3011), IL-6 (Biosource #KMC0061), IL-13 (Biosource #KHC0132), LTC₄ (Cayman Chemical #520211). 각종 검정의 프로토콜은 다음과 같다.

[0290]

인간 비만 세포 및 호염구 세포의 배양

[0291]

인간 비만 세포 및 호염구 세포를 아래 명시한 CD34-음성 전구세포에서 배양하였다. (2001년 11월 8일에 출원된, 현재 출원 중인 미국특허출원번호 10/053,355에 설명한 방법들을 참조, 이 공개 내용은 참조문헌으로 본원에 도입되어 있음)

[0292]

STEMPRO-34 완전 배지의 제조

[0293]

STEMPRO-34 완전 배지(이하 "CM")를 제조하기 위해 250mL의 STEMPRO-34™ serum free medium("SFM"; GibcoBRL, 카탈로그 번호 10640)을 필터 플라스크에 첨가하였다. 여기에 13mL의 STEMPRO-34 영양보충제("NS"; GibcoBRL, 카탈로그 번호 10641)를 추가하였다 (아래 상세한 지시사항에 따라 제조하시오). NS 용기를 약10mL의 SFM으로 세정하고 이것을 필터 플라스크에 넣었다. 5 mL L-글루타민(200 mM; Mediatech, 카탈로그 번호 MT 25-005-CI) 및 5mL 100X 페니실린/스트렙토마이신("pen-strep"; HyClone, 카탈로그 번호 SV30010) 첨가한 후, SFM으로 용량을 500 mL로 만든 다음 이 용액을 여과하였다.

[0294]

CM 제조의 가장 큰 가변 요소는 SFM을 첨가하기 전에 NS를 녹여 혼합하는 방법에 있다. NS가 완전히 용액 상태가 될 때까지 37°C 수욕에서 녹이면서 천천히 저어야 하며 소용돌이를 발생시키거나 흔들지 않도록 한다. 천천히 저을 때 지질이 아직 용액 상태가 아닌 것이 있는지 유의해야 한다. 지질이 존재하고 NS의 형태가 균일하지 않은 경우, 수욕으로 돌아와서 천천히 저어주는 과정을 NS 형태가 균일해질 때까지 반복한다. 이 성분은 즉시 용액 상태로 될 때도 있지만 몇 번 저어 주어야 될 때도 있고 전혀 효과가 없는 경우도 있다. 몇 시간이 경과한 후에도 NS가 용액 상태가 아닌 경우, 버린 다음 새로 준비하여 녹여야 한다. 녹인 후의 NS 형태가 균일하지 않으면 사용하지 않도록 한다.

[0295]

CD34+ 세포의 팽창

[0296]

비교적 적은 수($1-5 \times 10^6$ 세포)의 CD34-양성 (CD34+) 세포의 초기 수는 배양 매개물질과 아래 명시한 방법을 이용하여 비교적 큰 수의 CD34-음성 전구 세포(약 $2-4 \times 10^9$ 세포)로 팽창하였다. CD34+ 세포(단일 공여자)는 올셀즈(Allcells) (Berkeley, CA)에서 얻었다. 올셀즈에서 일반적으로 제공하는 CD34+ 세포의 품질과 수 차이가 다소 차이가 있기 때문에, 새로 받은 세포를 사용하기 전에 15 mL의 코니칼 튜브에 넣고 CM로 10mL로 만든다.

[0297]

0번째 날에, 생존 가능한(phase-bright) 세포의 수를 측정하고 세포를 1200 rpm으로 회전시켜 작은 입자로 만든다. 세포를 200 ng/mL의 재조합 인간 줄기세포인자 ("SCF"; Peprotech, 카탈로그 번호 300-07) 및 20ng/mL의 human flt-3 ligand (Peprotech, 카탈로그 번호 300-19) ("CM/SCF/flt-3 배지")를 함유하는 CM을 이용하여 275,000 세포/mL의 밀도로 재현탁하였다. 4번째 혹은 5번째 날에는 세포수를 측정하여 배양물질의 밀도를 확인하였고, 새 CM/SCF/flt-3 배지로 배양물질의 밀도가 275,000 세포/mL로 희석하였다. 7번째 날에는 배양물질을 멸균 튜브에 넣어 세포수를 측정하였다. 세포를 1200 rpm으로 회전시키고 새 CM/SCF/flt-3 배지로 밀도가 275,000 세포/mL로 재현탁시켰다.

- [0298] 이 주기를 팽창 시기에 0번째 날부터 시작하여 총 3-5회 반복하였다.
- [0299] 배양물질이 커서 여러 플라스크에 보관되어 있고 재현탁시켜야 하는 경우, 세포수를 측정하기 전에 모든 플라스크의 내용물을 한 용기에 넣어야 한다. 이 방법은 세포수를 정확하게 측정할 수 있도록 하고 총 세포 군집에 대한 처리 균일성을 제공한다. 전체 세포 군집의 오염을 막기 위해 플라스크의 내용물을 합하기 전에 현미경을 이용하여 각 플라스크의 오염 여부를 확인한다.
- [0300] 17-24번째 날에는 배양이 감소 (즉, 대략 전체 세포수의 5-10%가 죽는다)할 수 있으며 이전처럼 급격하게 팽창하지 않는다. 이 시기에는 세포를 하루에 한번 관찰하고, 최소 24시간 내에 배양이 완전히 중단될 수 있다. 일단 배양 감소가 시작되면 세포수를 측정하고 850 rpm에서 15분간 회전한 후 CM/SCF/flt-3 배지에서 재현탁시켜 350,000 세포/mL의 밀도로 만들어 하나 또는 2개의 층을 유도할 수 있다. 배양이 중단되지 않도록 세포를 매일 한번씩 관찰하였다.
- [0301] 전구 세포 배양의 세포가 15% 이상 죽은 것이 확실하고 배양기에 세포 조각이 일부 남아 있는 경우, CD34-음성 전구 세포를 분화시켜야 한다.
- [0302] **CD34-음성 전구 세포를 점막 비만 세포로 분화**
- [0303] CD34-음성 전구 세포를 분화된 점막 비만 세포로 전환하는 두 번째 단계를 실행하였다. 점막 배양 인간 비만 세포("CHMC")를 탯줄 혈액에서 적출한 CD34+ 세포에서 얻었으며 위에 명시한 것과 같이 CD34-음성 전구 세포의 증식한 군집을 형성하기 위해 처리하였다. CD34-음성 전구 세포를 생성하기 위해 배양 재현탁 주기를 상기 설명한 바와 동일하게 하였고, 단 425,000 세포/mL의 밀도로 배양하고 15%의 추가 배지를 4번째 또는 5번째 날 세포수를 측정하지 않은 상태에서 첨가하였다. 또한, 배지의 사이토카인 조성물을 조정하여 SCF (200 ng/mL) 및 제조함 인간 IL-6 (200ng/mL; Peprotech, 카탈로그 번호 200-06 멸균 10 mM 아세트산에 100 ug/mL으로 재구성)이 포함되었다("CM/SCF/IL-6 배지").
- [0304] I 및 II 단계가 걸리는 기간은 대략 5주이다. 세포 배양 중 죽은 세포 및 입자는 1-3주 동안 명백하고, 2-5주 동안 아주 적은 비율의 배양 세포가 더 이상 현탁되지 않고, 대신 배양기 표면에 부착되어 있다.
- [0305] 배양 세포를 각 주기의 7번째 날에 현탁시켜야 하는 I 단계에서는 모든 플라스크의 내용물을 전체 세포 군집의 균일성을 위하여 세포수를 측정하기 위해 용기 하나에 합해 놓았다. 전체 세포 군집의 오염을 막기 위해 플라스크의 내용물을 합하기 전에 현미경을 이용하여 각 플라스크의 오염 여부를 확인한다.
- [0306] 플라스크 내용물을 합하면 총 용량의 75% 정도가 공동 용기에 옮겨지고 10mL 정도가 플라스크에 남는다. 부착되어 있는 세포를 떼어내기 위해, 내용물이 남아 있는 플라스크를 날카롭게 측면으로 두드렸다. 세포를 완전히 떼어내기 위해 처음 두들긴 지점에서 반복하여 90도로 두드렸다.
- [0307] 남은 용량을 계수기 (counting vessel)에 넣기 전에 플라스크를 2분간 45도로 기울였다. 플라스크 당 35-50mL로 파종 (425,000세포/mL의 밀도)하기 전에 세포를 950rpm에서 15분간 회전시켰다.
- [0308] **CD34-음성 전구 세포의 결합 조직 유형 비만 세포로의 분화**
- [0309] CD34-음성 전구 세포의 증식한 군집을 상기 방법에 따라 준비하고 트립타제/치마제 양성(결합 조직) 표현형을 형성하기 위해 처리하였다. 점막 비만 세포에 대해 상기 명시된 방법대로 실시하되 배양 배지에서 IL-6 를 IL-4로 치환하였다. 얻은 세포는 일반적인 결합 조직 비만 세포이다.
- [0310] **CD34-음성 전구 세포를 호염구 세포로 분화**
- [0311] CD34-음성 전구 세포의 증식한 군집을 상기 섹션 7.2.1.3에 명시되어 있는 방법대로 준비하였고 이는 호염구 세포의 증식된 군집을 형성하는데 사용되었다. CD34-음성 세포를 점막 비만 세포와 동일하게 처리하되 배양 배지에서 IL-6을 IL-3(20-50 ng/mL)으로 치환하였다.
- [0312] **CHMC 저세포 밀도 IgE 활성화: 트립타제 및 LTC4 분석**
- [0313] 96-웰 U형 바닥의 플레이트(Costar 3799)를 복제하려면 희석된 화합물을 65 ul 첨가하거나 2% MeOH 및 1% DMSO 를 함유하는 MT [137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1.8 mM CaCl₂, 1.0 mM MgCl₂, 5.6 mM 포도당, 20 mM 헤퍼스(pH 7.4), 0.1% 소혈청 알부민, (Sigma A4503)]에서 제조한 샘플을 조절한다. CHMC 세포를 작은 입자로 만들고 (980rpm, 10분), 예열한 MT에서 재현탁시킨다. 각 96-웰 플레이트에 65ul의 세포를 첨가한다. 각 특정 CHMC 공여자에 대한 탈과립 작용에 따라 1000-1500 세포/웰을 채운다. 4번 혼합한 후 37°C에서 1시간 배양한다. 배

양 1시간 동안 6X항-IgE 용액[토끼 항-인간 IgE (1mg/ml, Bethyl Laboratories A80-109A) MT 완충용액에서 1:167로 희석]을 제조한다. 6X 항-IgE 용액 25ul 해당 플레이트에 추가하여 세포를 자극시킨다. MT 25ul을 비 자극 대조용 웰(well)에 추가한다. 항-IgE를 추가한 후 2번 혼합한다. 37℃에서 30분간 배양한다. 배양 30분 동안 트립타제 분석 완충용액[0.1 M Hepes (pH 7.5), 10 % w/v 글리세롤, 10uM 헤파린(Sigma H-4898) 0.01% NaN₃]에서 20 mM 트립타제 기질 저장 용액[(Z-Ala-Lys-Arg-AMC 2TFA; 엔자임 시스템즈 프로덕츠(Enzyme Systems Products), #AMC-246)]을 1:2000으로 희석한다. 플레이트를 1000rpm에서 10분간 회전시켜 작은 세포 입자로 만든다. 상층액의 25ul을 96-웰 검정 바닥 플레이트에 옮긴 후 새로 희석한 트립타제 기질 용액 100ul을 각 웰에 넣는다. 플레이트를 실온에서 30분간 배양한다. 분광학 플레이트 측정기로 355nm/460nm 플레이트의 광학 밀도를 측정한다.

[0314] 제공업체의 지시에 따라 적합하게 희석된 상층액 샘플(각 공여자 세포 군집에 대해 실험을 통해 결정하여 샘플 측정이 표준 곡선 범위 안에 포함됨) 상에서 류코트리엔 C₄ (LTC₄)을 또한 ELISA 키트를 이용하여 정량화하였다.

[0315] **CHMC 고세포 밀도 IgE 활성화: 탈과립(트립타제, 히스타민), 류코트리엔(LTC₄) 및 사이토카인(TNF알파, IL-13) 분석**

[0316] 배양된 인간 비만 세포(CHMC)를 CM 배지에서 IL-4 (20 ng/ml), SCF (200ng/ml), IL-6(200ng/ml) 및 인간 IgE(CP 1035K from Cortx Biochem, 100-500ng/ml 생성에 따라)로 5일간 감각시켰다. 감각시킨 후, 세포수를 측정, 펠렛화(1000rpm, 5-10분)하고, MT 완충용액에서 1-2 x10⁶ 세포/ml로 재현탁시켰다. 세포 현탁액 100ul과 화합물 희석액 100ul를 각 웰에 첨가하였다. 최종 용액 농도는 0.5% DMSO이다. 37℃(5% CO₂)에서 1시간 동안 배양한다. 화합물 처리 1시간 후, 6X 항-IgE로 세포를 자극한다. 세포를 잘 혼합하고 플레이트를 37℃(5% CO₂)에서 1시간 동안 배양한다. 1시간 배양 후, 세포를 펠렛화(10분, 1000RPM)하고, 상층액에서 웰 당 200ul을 수집하되 펠렛을 손상시키지 않도록 주의한다. 상층액 플레이트를 얼음에 올려 놓는다. 7시간 절차(다음 참조) 동안 1:500으로 희석된 상층액에서 트립타제 분석을 실행한다. 세포 펠렛을 0.5% DMSO를 포함하는 CM 배지 240ul 및 화합물의 해당 농도에서 현탁시킨다. CHMC 세포를 37℃ (5% CO₂)에서 7시간 동안 배양한다. 배양 후, 세포를 펠렛화(1000 RPM, 10분)하고 웰 당 225ul을 수집하여 ELISAS를 수행하기 전까지 -80℃에서 보관한다. ELISAS를 제공업체의 지시에 따라 적합하게 희석된 샘플(각 공여자 세포 군집에 대해 실험을 통해 결정하여 샘플 측정이 표준 곡선 범위 안에 포함됨)에서 수행한다.

[0317] **상류 IgE 수용체 캐스케이드의 억제**

[0318] 아이오노마이신에 의해 유도되는 비만 세포 탈과립의 검정은 CHMC 저밀도 IgE 활성화 검정에서 설명한 것과 같이 실행했지만, 1시간의 배양 동안 6X 아이오노마이신 용액 [5mM 아이오노마이신(Sigma I-0634) 메탄올(원액) 용액을 MT 완충액으로 1:416.7의 비율로 희석(최종 농도 2 μM)]을 제조했으며 25 μl의 6X 아이오노마이신 용액을 적절한 플레이트에 첨가하여 세포를 자극했다는 것은 달랐다.

[0319] **생화학 검정에서 Syk 키나제의 억제**

[0320] Syk 키나제 측매에 의한 펩티드 기질의 인산화 억제 능력을 시험하기 위해 화합물을 분리된 Syk 키나제로 생화학 형광편광 검정을 실행했다. 이 실험에서는, 화합물을 1% DMSO 및 키나제 완충액 (20 mM HEPES, pH 7.4, 5 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0.1 mg/mL 아세틸화 소감마 글로불린)으로 희석했다. 1% DMSO (최종 농도는 0.2% DMSO)의 화합물을 실온에서 ATP/기질 용액과 섞었다. Syk 키나제(Upstate, Lake Placid NY)를 20 uL의 최종 반응액 부피에 첨가했으며, 반응액은 실온에서 30분 동안 배양되었다. 최종 효소 반응 조건은 다음과 같았다: 20 mM HEPES, pH 7.4, 5 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0.1 mg/mL 아세틸화 소감마 글로불린, 0.125 ng Syk, 4 uM ATP, 2.5 uM 펩티드 기질(비오틴-EQDEDEPEGDYEEVLE-CONH₂, SynPep Corporation). 제조사(PanVera Corporation)의 지시에 따라 EDTA(최종 10 mM)/항-포스포티로신항체(최종 1X)/형광 포스포펩티드 트래이서(최종 0.5X)를 FP 희석 완충액에 첨가하여 최종 부피가 40 uL이 되도록 반응을 중단했다. 플레이트를 어두운 곳과 실온에서 30분 동안 배양했다. 플레이트는 폴라리온(Polarion) 형광 편광 플레이트 판독기(Tecan) 위에서 판독했다. 티로신 키나제 검정 키트, 그린(Green) (PanVera Corporation)가 제공한 포스포펩티드 경쟁자와의 경쟁에 의한 만들어진 보정 곡선을 사용하여, 얻어진 데이터를 포스포펩티드 양으로 변환했다.

[0321] LD 검정에서 검사될 때, 하기의 표 1 (여기서, A는 1 μM 미만의 활성을 나타내고 B는 5 μM 미만의 활성을 나

타냄)에서 보이는 바와 같이, 실시예 1-13의 3-히드록시페닐-2,4-피리미딘디아민 화합물이 모두 검정에서 5 μ M 미만의 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 더욱이, 검사된 2-히드록시페닐 화합물은 그들의 3,4,5-트리메톡시페닐 대응물에 비해 약 10% 및 500% 사이의 향상된 효과를 보인다.

표 1

화합물 실시에 번호	LD트립타제, CHMC, IgE, 8pt
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	B
8	A
9	B
10	B
11	A
12	A
13	A

비록 상기의 발명의 이해를 용이하게 하기 위해 상세하게 설명했지만, 첨부된 청구항의 범위 내에서 어느 정도의 변화나 변형을 실행할 수 있는 것이 명백할 것이다. 따라서, 기술된 실시태양은 설명을 위한 것이고 제한을 위한 것이 아니라고 생각되어야 하고, 본 발명은 본원에서 제공한 상세 사항에 제한되지 않고, 첨부된 청구항의 범위 및 등가물의 범위 내에서 변형될 수 있다.

출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 문헌 및 특히 참고문헌은 모든 목적을 위해 본원에 참고문헌으로 도입되었다.