
	(19) 대한민국특허청(KR)	(11) 공개번호 10-2014-0072879
	(12) 공개특허공보(A)	(43) 공개일자 2014년06월13일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.)	(71) 출원인	
C07D 213/75 (2006.01) C07D 213/80 (2006.01)	아마케م 엔브이 벨기에, 디에펜비크 비-3590, 아고랄란 아 비스,	
C07D 405/12 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)	라이프 사이언시즈 인큐베이터	
C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)		
A61P 27/02 (2006.01)	(72) 발명자	
(21) 출원번호 10-2014-7008450	알렌, 조 벨기에, 디에펜비크 비-3590, 아고랄란 아 비스,	
(22) 출원일자(국제) 2012년08월31일	라이프 사이언시즈 인큐베이터	
심사청구일자 없음	볼란드, 산드로 벨기에, 디에펜비크 비-3590, 아고랄란 아 비스,	
(85) 번역문제출일자 2014년03월28일	라이프 사이언시즈 인큐베이터	
(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/067017	(뒷면에 계속)	
(87) 국제공개번호 WO 2013/030366	(74) 대리인	
국제공개일자 2013년03월07일	김순웅	
(30) 우선권주장 11179491.3 2011년08월31일 유럽특허청(EPO)(EP)		

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 신규한 약한 ROCK 억제제

(57) 요약

본 발명은 신규한 키나아제 억제제, 더욱 구체적으로 ROCK 억제제, 상기 억제제를 포함하는 조성물, 특히 약학적 조성물, 및 질병의 치료 및 예방에서의 상기 억제제의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 신규한 ROCK 억제제, 상기 억제제를 포함하는 조성물, 특히 약학적 조성물, 및 질병의 치료 및 예방에서의 상기 억제제의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 성 기능 저하, 염증 질환 및 안 (ophthalmic) 질환을 포함하는 치료적 적응증 (therapeutic indication)의 치료 방법 및 이에 적용하기 위한 의약의 제조에서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

부랭, 아르노 피에르 장

벨기에, 디에펜비크 비-3590, 아고랄란 아 비스,
라이프 사이언시즈 인큐베이터

데페르, 올리비에

벨기에, 디에펜비크 비-3590, 아고랄란 아 비스,
라이프 사이언시즈 인큐베이터

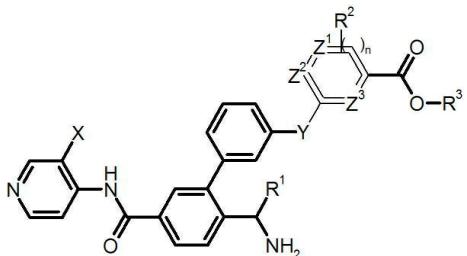
레이센, 디르크

벨기에, 디에펜비크 비-3590, 아고랄란 아 비스,
라이프 사이언시즈 인큐베이터

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이들의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 라세미체(racemic), 염, 수화물 또는 용매화물로서,



I

여기서,

X는 수소 또는 할로겐이고;

Y는 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 이며;

Z^1 , Z^2 , 및 Z^3 은 각각 독립적으로 C, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1 은 수소, C_{1-20} 알킬, 및 C_{3-15} 사이클로알킬을 포함하는 군으로부터 선택되며;

R^2 는 수소, C_{1-20} 알킬, 할로겐 및 C_{1-20} 알콕시를 포함하는 군으로부터 선택되고;

R^3 은 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알카닐, C_{3-15} 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 C_{3-19} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알카닐, C_{3-15} 사이클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 및 C_{3-19} 헤테로사이클릴은 할로, 하드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤테로사이클릴, C_{1-20} 알킬아미노, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알킬, 티올, C_{1-20} 알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C_{1-20} 알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀폰아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; 및

n은 0 또는 1이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-6} 사이클로알킬을 포함하는 군으로부터 선택되며; 특히 수소인 것인, 화학식 I의 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

X는 할로겐; 특히 플루오로이고;

Y는 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 이며;

Z^1 , Z^2 , 및 Z^3 은 각각 독립적으로 C, N, O, 및 S으로 이루어진 군; 특히 C, 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 더욱 특히 Z^1 , Z^2 , 및 Z^3 은 각각 C이고;

R^1 은 수소, C_{1-20} 알킬, 및 C_{3-15} 사이클로알킬을 포함하는 군으로부터 선택되고; 특히 수소이며;

R^2 는 수소, C_{1-20} 알킬, 할로겐 및 C_{1-20} 알콕시를 포함하는 군으로부터 선택되고;

R^3 는 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알카닐, C_{3-15} 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 C_{3-19} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알카닐, C_{3-15} 사이클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 및 C_{3-19} 헤테로사이클릴은 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤테로사이클릴, C_{1-20} 알킬아미노, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알킬, 티올, C_{1-20} 알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C_{1-20} 알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀폰아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며; 및

n 은 0 또는 1이고; 특히 n 은 1인, 화학식 I의 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 는 수소, C_{1-20} 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군; 특히 수소, C_{1-6} 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군; 더욱 특히 수소, 메틸 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화학식 I의 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 는 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알카닐, 및 아릴으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알카닐, 및 아릴은 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤테로사이클릴, C_{1-20} 알킬아미노, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알킬, 티올, C_{1-20} 알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C_{1-20} 알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀폰아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 것인, 화학식 I의 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

하기의 하나 이상의 제한이 적용되는 것인, 화학식 I의 화합물:

- X는 할로겐; 특히 플루오로이고;

- Y는 $-C(=O)-NH-$ 이며;

- Z^1 , Z^2 , 및 Z^3 은 각각 독립적으로 C, 및 N으로부터 선택되고;

- Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 C이며;

- R^1 은 수소이고;

- R^2 는 수소, C_{1-20} 알킬, 및 할로겐을 포함하는 군; 특히 수소, C_{1-6} 알킬, 및 할로겐을 포함하는 군; 더욱 특히 수소, 메틸 및 플루오로를 포함하는 군으로부터 선택되며;

- R^2 은 수소이고;

- R^2 는 플루오로이며;

· R^3 는 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 C_{3-19} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, 및 C_{3-20} 알키닐은 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤테로사이클릴, C_{1-20} 알킬아미노, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알킬, 티올, C_{1-20} 알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C_{1-20} 알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀酹아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며; 특히 R^3 는 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 및 C_{3-19} 헤�테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 C_{1-20} 알킬은 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤�테로사이클릴, C_{1-20} 알킬아미노, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알킬, 티올, C_{1-20} 알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C_{1-20} 알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀酹아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

· R^3 는 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알키닐, 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알키닐, 및 아릴은 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤테로사이클릴, C_{1-20} 알킬아미노, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알킬, 티올, C_{1-20} 알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C_{1-20} 알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀酹아미도로 이루어진 군으로부터 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며; 특히 R^3 는 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알키닐, 및 아릴으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 C_{1-20} 알킬은 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤테로사이클릴, C_{1-20} 알킬아미노, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알킬, 티올, C_{1-20} 알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C_{1-20} 알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀酹아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

· R^3 는 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤테로사이클릴, C_{1-20} 알킬아미노, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알킬, 티올, C_{1-20} 알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C_{1-20} 알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀酹아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

· 상기 R^3 에 대한 하나 이상의 선택적 치환기는 할로, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤테로사이클릴, C_{1-20} 알킬아미노, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, C_{1-20} 알콕시, 및 할로- C_{1-20} 알킬로 이루어진 군; 특히 시아노, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤테로사이클릴, C_{1-20} 알콕시, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군; 더욱 특히 시아노, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 헤�ete로사이클릴, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)아미노, 아릴, 및 헤�ete로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

· 상기 R^3 에 대한 하나 이상의 선택적 치환기는 시아노, C_{3-6} 사이클로알킬, 페닐리디닐, 테트라히드로퓨라닐, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)아미노, 페닐, 및 페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

· n은 1이다.

청구항 7

의약으로 사용하기 위한 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 8

인간 또는 수의용 의약으로 사용하기 위한, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 정의된 화합물을 포함하는 조성

물.

청구항 9

평활근(smooth muscle) 세포 기능과 관련된 질병, 염증, 섬유증(fibrosis), 과다 세포 증식(excessive cell proliferation), 과다 혈관 형성 (excessive angiogenesis), 과민성(hyperreactivity), 방어 기능 저하, 신경 퇴화, 및 재형성(remodeling)과 같이 ROCK 이 관여하는 질병 또는 장애의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제8항에 따른 조성물.

청구항 10

안(eye) 질환; 기도(airway) 질환; 목(throat), 코(nose) 및 귀(ear) 질환 ; 장 질환; 심혈관성 및 혈관성 질환; 염증성 질환; 신경계(neurological) 및 중추신경계 질환(CNS disorder): 증식성 질환; 신장 질환; 성 기능 장애; 골(bone) 질환; 전립선 비대증, 이식 거부, 발작(spasm), 고혈압, 만성폐쇄성질환(COPD), 및 알레르기를 포함하는 군으로부터 선택된, 제9항에 따른 하나 이상의 질병 또는 장애의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제8항에 따른 조성물.

청구항 11

망막증(retinopathy), 시각 신경병증(optic neuropathy), 녹내장(glaucoma) 및 황반변성(macular degeneration)과 같은 퇴행성 망막 질환(degenerative retinal disease), 망막색소변성증(retinitis pigmentosa), 염증성 안(eye) 질환(전부포도막염(anterior uveitis), 범포도막염(panuveitis), 중간포도막염(intermediate uveitis) 및 후부포도막염(posterior uveitis)과 같은), 신경퇴화, 각막 질환(후치쓰 이영양증(Fuch's dystrophy) 및 각막염과 같지만 이에 한정되지 않은), 각막 손상 치유의 기형 및 안구 통증(ocular pain)을 포함하거나 이에 한정되지 않은 제9항 또는 제10항에 따른 안질환의 예방 및/또는 치료, 상기 질환과 관련된 합병증 및/또는 증상을 예방, 치료 및/또는 완화에 사용하기 위한, 제1항 내지 제6항에 따른 화합물, 또는 제8항에 따른 조성물.

청구항 12

인 비트로 (in vitro) 또는 인 비보 (in vivo)에서 하나 이상의 키나아제를 억제하기 위한, 제1항 내지 제6항에 따른 화합물, 또는 제8항에 따른 조성물의 용도.

청구항 13

키나아제 억제제, 특히 ROCK 억제제, 일 예로 ROCKI 및/또는 ROCKII 억제제; 더욱 특히 약한 ROCK 억제제로서의, 제1항 내지 제6항에 따른 화합물, 또는 제8항에 따른 조성물의 용도.

청구항 14

안(eye) 질환; 기도(airway) 질환; 심혈관성 및 혈관성 질환; 염증성 질환; 신경계(neurological) 및 중추신경계질환(CNS disorder): 증식성 질환; 신장 질환; 성 기능 장애; 골(bone) 질환; 전립선 비대증; 이식 거부; 발작(spasm); 고혈압; 만성폐쇄성질환(COPD); 및 알레르기를 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 질병 또는 장애의 예방 및/또는 치료 방법에 있어서, 상기 방법은 제1항 내지 제6항에 따른 화합물, 또는 제8항에 따른 조성물의 치료적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 것인, 방법.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 새로운 키나아제 억제제에 관한 것으로, 보다 구체적으로 ROCK 억제제, 상기 억제제를 포함하는 조성물, 특히 약학적 조성물, 그리고 질환의 치료 및 예방에 있어서 상기 억제제의 사용에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 새로운 ROCK 억제제, 상기 억제제를 포함하는 조성물, 특히 약학적 조성물, 그리고 질환의 치료 및 예방에 있어서 상기 억제제의 사용에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

세린/트레오닌 단백질 키나아제 ROCK는 인간에서 ROCK I과 ROCK II의 두개의 아형(isoform)으로 구성된다. ROCK

I는 염색체 18에서 코딩되는 반면, Rho-키나아제라 불리는 ROCK II는 염색체 12에 위치해있다. ROCK I는 염색체 18에서 코딩된다. 이들 모두 160 kDa에 가까운 분자량을 갖는다. 이들은 키나아제 도메인이 95% 상동성인 반면에, 그들은 전체적으로 65% 상동성을 갖는다. 이들은 서열 유사성에도 불구하고, 조직 분포에서 차이가 있다. ROCK I의 가장 높은 발현 수준은 심장, 폐 및 골격 조직에서 관찰되고, 반면에 ROCK II는 주로 뇌에서 발현된다. 최근 자료는 이러한 두 개의 아형은 부분적으로 기능이 중복되는데, ROCK I이 면역학적 사건에 더 연관되고, ROCK II는 평활근 기능에 관련 있음을 나타낸다. 용어 ROCK는 ROCK I(ROK-β, p160ROCK 또는 Rho-키나아제 β) 및 ROCK II(ROCK-α 또는 Rho-키나아제 α)를 가르킨다.

[0003] ROCK 활성은 Rho(Ras 상동) GTP-결합 단백질의 구성원인 GTPase RhoA에 의해 강화 되는 것으로 보여진다. 활성 GTP-결합된 상태의 RhoA는 자가억제의 (autoinhibitory) 카복실-말단 루프에 위치한 ROCK의 Rho-결합 도메인 (Rho-binding domain, RBD)과 상호작용한다. 결합 하자마자, ROCK 음성 조절 도메인 및 키나아제 도메인 사이의 상호작용은 파괴된다. 과정은 키나아제에게 완전히 활성적인 개방 구조를 얻을 수 있게 한다. 또한, 개방 구조는 키나아제 카복실-말단 도메인에서 PH 도메인에 아라키돈산과 같은 지질 활성제의 결합에 의해 유도된다. 다른 활성화 메커니즘은 아폽토시스 동안 설명되었고, ROCK I 및 II에 대해 각각 카스파제-3 및 -2(또는 효소 B)에 의한 카복실 말단의 절단과 관련 있다.

[0004] ROCK는 평활근 수축, 액틴 세포골격 조직(actin cytoskeleton organization), 혈소판 활성화, 미오신 포스파타제 세포 유착, -이동, -증식 및 생존의 하향조절(downregulation), 대동맥 평활근 세포(aortic smooth muscle cells)의 트롬빈-유도 반응, 심근세포의 비대(hypertrophy of cardiomyocytes), 기관지 평활근 수축, 평활근 수축 및 비-근육 세포의 세포골격 재조직, 용량-조절된 음이온 채널의 활성화, 신경돌기 수축(neurite retraction), 창상 치유(wound healing), 세포변형 및 유전자 발현과 같은 다양한 세포 기능에서 중요한 역할을 한다. 또한, ROCK는 자가면역 및 염증에 관여하는 몇몇 신호 경로에서 작용한다. ROCK는 TNF 및 기타 염증성 사이토카인의 생성을 야기하는 중요한 분자인 NF-κB의 활성화에서 부분적인 역할을 하는 것으로 나타났다. ROCK 억제제는 지질다당류 (LPS)-자극 THP-1 대식세포에서 TNF-알파 및 IL-6 생성에 대해 작용한다고 보고되었다. 따라서, ROCK 억제제는 산화적 스트레스 뿐만 아니라 자가면역 및 염증성 질환 치료에 유용한 치료요법을 제공한다.

[0005] 결론적으로, ROCK는 평활근 세포 기능의 주요 제어점이고, 섬유증 및 많은 질환이 걸린 장기에서 리모델링 뿐만 아니라, 다양한 염증성 세포에서 염증성 과정에 관련된 핵심적인 신호 구성 요소이다. 또한, ROCK는 안과 질환; 기도 질환; 심장혈관 및 혈관 질환; 염증성 질환; 신경성 및 CNS 장애; 증식성 질환; 신장 질환; 성기능 장애; 혈액 질환; 골 질환; 당뇨병; 양성 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia), 이식 거부, 간 질환, 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 경련(spasm), 고혈압, 만성 폐쇄성 방광 질환(chronic obstructive bladder disease), 조산, 감염, 알레르기, 비만, 췌장 질환 및 AIDS를 포함하는 다양한 질환 및 장애와 관련되어 있다.

[0006] 많은 수의 학문 연구와 넉아웃 모델에 의해 예시된 바와 같이, ROCK는 안전한 표적으로 보인다. 이러한 KO 마우스 데이터, 패수딜(Fasudil)을 이용한 시판 후 감시(post-marketing surveillance) 연구에서, 지주막하 출혈 (subarachnoid hemorrhage) 후에 혈관경련(vasospasm)의 치료를 위해 사용된 중등도(moderately potent) ROCK 억제제는 ROCK가 정말 중요한 약물 표적이라는 사실을 나타낸다.

[0007] ROCK 억제제는 ROCK 경로에 관련된 장애의 치료를 위한 치료제로서 유용할 것이다. 따라서, ROCK 활성화와 관련된 다양한 질환 또는 이상의 치료, 특히 다수의 이들 장애를 위해 현재 이용하는 특정한 부적당한 치료에 유용한 ROCK 억제제의 개발이 필요하다. 몇몇 비-제한적인 예는 녹내장(glaucoma)이다.

[0008] 녹내장은 돌이킬수 없는 실명의 두번째로 중요한 원인인 신경변성 질환이다. 이 질환은 안내압(IOP)의 증가 및 돌이킬 수 없는 시야 손실의 결과로 발생하는 점진적인 망막 신경질 세포의 세포사멸에 의해 특정되어진다. 이 질환의 현재 치료는 녹내장의 위험 주된 -그러나 오직인 것은 아닌-위험 요소인 IOP의 감소와 관련되어있다. 현재의 치료는 단지 조절만 되고 질환을 치료하지 않으며, 게다가 자극, 국소 및 전신 부작용으로부터 고통받음으로써 개선된 치료가 필요하다. 또한, ROCK 억제제의 항-염증성 및 신경 발생 구성 요소로, 추가적인 긍정적 효과는 매우 바람직할 것이다. Y-27632와 같은 기준 ROCK 억제제는 세포모양의 변화를 야기시키고 배양된 인간 TM 세포에서 스트레스 섬유, 국소 유착 및 MLC 인산화를 감소시키고; 이들은 *in vitro*에서 인간 섬유주(trabecular meshwork)를 완화시키고, *in vitro*에서 인간 슬렘관(schlemm's canal) 내피세포를 완화시키며, 그리고 동물에 국소적으로 적용할 때 섬유주 유출(trabecular outflow)에서 유의하게 증가되고, 이로써 안압을 강하게 낮춘다.

[0009] 몇몇 다른 종류의 ROCK 억제제가 알려져 있다. 현재 초점은 종양학 및 심혈관 적용이다. 지금까지, ROCK 억제제

의 중요한 치료적 잠재성은 단지 제한된 범위 내에서 연구하여 왔는데, ROCK의 전신 억제가 대부분의 질환의 치료에 부작용으로 간주되는 강한 생물학적 영향을 초래하는, 강력하고 광범위한 생화학적 조절제이기 때문이다. 게다가, 비-심장병상 징후를 위한 평활근 세포 수축의 강직성 경련기의 조절에서 ROCK 억제제의 의학적인 용도는 ROCK의 중추적인 역할에 의하여 방해된다. 전신적으로 이용할 수 있는 ROCK 억제제는 혈압의 현저한 감소를 유도한다. 따라서, 다른 특성을 갖는 ROCK 억제제가 매우 필요하다.

[0010] 평활근 기능 및/또는 염증성 과정 및/또는 리모델링을 조절하여 장애의 표적 특이적 치료의 경우, ROCK 억제제를 표적 장기에 전달하기 위해 그리고 중요한 양의 이들 약물이 다른 장기에 들어가는 것을 방지하기 위해 매우 바람직하다. 따라서, 국소 또는 국부 적용이 바람직하다. 일반적으로, 약물의 국소 투여는 기도, 눈, 성기능 장애 및 피부 장애의 치료에 적용되어 왔다. 또한, 병에 걸린 조직으로 국소 주입/침윤(infiltration)은 국소 적용된 ROCK 억제제의 잠재적 의학적 용도를 더 확장한다. 주어진 특정 기준이 충족되면, 이러한 국소 적용은 표적 조직에 도달하려고 고농도의 약물을 허용한다. 또한, 임플란트 및 스텐트에 ROCK 억제제의 포함은 동맥경화증, 관상동맥 질환 및 심부전과 같은 CV 질환의 국소 치료에 대한 의학적 적용을 더 확장할 수 있다.

[0011] 직접 국소 적용이 의료행위에서 바람직하다는 사실에도 불구하고, 전신 순환에 도달된 약물 수준에 관하여 우려가 있다. 예를 들어, 국소 전달, 예를 들어 흡입에 의한 기도 질환의 치료는 위장관(GI tract)에 들어가는 다량의 양으로 인한 전신 노출 및/또는 폐를 통한 전신 흡수의 위험을 제기한다. 국소 전달에 의한 안과 질환의 치료의 경우, 또한 중요한 양이 각막의 낮은 투과성, 체액의 낮은 용량, 효율적인 배수(drainage) 및 눈꺼풀(eyelids)에서 혈관의 존재로 인한 위장관(GI tract) 및/또는 전신 순환으로 들어간다. 또한 피부 적용의 경우, 국소 주입 및 주입할 수 있는 의료 장비는 전신 순환으로 누출의 심각한 위험이 있다. 따라서, 국소 적용 이외에, 화합물은 중요한 전신 노출을 방지하기 위해 바람직하게는 추가 특성을 가져야 한다.

[0012] 연성 약물(soft drugs)은 이들이 전신 순환에 들어가자마자 불활성화되는 생물학적으로 활성 화합물이다. 이 불활성화는 간에서 이루어질 수 있으나, 바람직한 불활성화는 혈액에서 발생해야 한다. 이들 화합물은 표적 조직/장기에 국소적으로 적용하자마자 이들의 원하는 효과를 국소적으로 발휘한다. 이들이 전신 순환으로 이 조직 밖으로 누출시키면, 이들은 매우 빠르게 불활성화된다. 따라서, 선택의 연성 약물은 바람직한 생물학적 효과를 발휘하기 위해 표적 조직/장기에서 충분히 안정하나, 생물학적으로 불활성 화합물에 대해 혈액에서 빠르게 분해된다. 또한, 선택의 연성 약물은 이들의 생물학적 표적에서 유지하는 것이 매우 바람직하다. 이 특성은 일일 적용의 수를 제한할 것이고, 약물 및 대사 산물의 총 무게(load)를 감소시키는 것이 매우 바람직하고, 또한 환자의 수용상태(patient compliance)를 상당히 증가시킬 것이다.

[0013] 결론적으로, 다양한 질환 상태의 치료에 대한 연성 ROCK 억제제의 디자인 및 개발이 계속적으로 필요하다. 본 명세서에 기재된 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 조성물은 ROCK 활성화와 관련된 다양한 장애 또는 이상의 중증도의 치료 또는 완화에 유용하다. 더욱 상세하게는, 본 발명의 화합물은 평활근 세포 기능, 염증, 섬유증, 과량의 세포 증식, 과량의 혈관신생, 과민성(hyperreactivity), 장벽기능저하(barrier dysfunction), 신경퇴화(neurodegeneration) 및 리모델링에 결합된 질환과 같은 ROCK가 관련된 적어도 하나의 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료에 사용하는 것이 바람직하다. 일 예로, 본 발명의 화합물은 하기와 같은 질환 및 장애의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있다:

[0014] - 안(eye) 질환 또는 장애: 망막증(retinopathy), 시각 신경병증(optic neuropathy), 녹내장(glaucoma) 및 황반변성(macular degeneration)과 같은 퇴행성 망막 질환(degenerative retinal disease), 증식 유리체망막증(proliferative vitreoretinopathy), 증식 당뇨망막증(proliferative diabetic retinopathy), 망막색소변성증(retinitis pigmentosa) 및 염증성 안 질환(전부포도막염(anterior uveitis), 범포도막염(panuveitis), 중간포도막염(intermediate uveitis) 및 후부포도막염(posterior uveitis)과 같은), 녹내장 제거 수술 실패(glaucoma filtration surgery failure), 안구 건조(dry eye), 알러지 결막염(allergic conjunctivitis), 후방 혼탁(posterior capsule opacification), 각막 질환(Fuch's dystrophy 및 각막염을 포함하나 이에 제한되지 않는다), 각막 상처치유의 이상(abnormalities of corneal wound healing) 및 안구 통증(ocular pain)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0015] - 기도(airway) 질환; 폐섬유증(pulmonary fibrosis), 폐기종(emphysema), 만성 기관지염(chronic bronchitis), 천식(asthma), 섬유증(fibrosis), 폐렴(pneumonia), 낭포성 섬유증, 만성폐쇄성폐질환(COPD); 기관지염 및 비염 및 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0016] - 목(throat), 코(nose) 및 귀(ear) 질환: 부비강 이상(sinus problem), 청각 이상(hearing problem), 치통(toothache), 편도염(tonsillitis), 궤양(ulcer) 및 비염(rhinitis)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

- [0017] - 피부 질환: 과각화증(hyperkeratosis), 착각화증(parakeratosis), 과과립증(hypergranulosis), 극세포증(acanthosis), 각화부전증(dyskeratosis), 해면화(spongiosis) 및 궤양화(ulceration)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0018] - 장 질환; 염증성 장 질환(inflammatory bowel diseases, IBD), 대장염(colitis), 위장염(gastroenteritis), 장폐색(ileus), 회장염(ileitis), 충수염 appendicitis 및 크론병(Crohn'S disease)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0019] - 심혈관성 및 혈관성 질환: 폐고혈압(pulmonary hypertension) 및 폐혈관수축(pulmonary vasoconstriction)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0020] - 염증성 질환: 접촉성 피부염(contact dermatitis), 아토피 피부염(atopic dermatitis), 건선(psoriasis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 소아 류마티스 관절염(juvenile rheumatoid arthritis), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 염증성 장 질환, 크론병(Crohn's disease) 및 궤양성 대장염(ulcerative colitis)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0021] - 신경 질환: 신경병증 통증(neuropathic pain)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 그러므로 본 발명의 화합물은 신경퇴화를 예방하는 것 및 다양한 신경 질환에서 신경세포를 유도하는 것에 적합하다.
- [0022] - 종식성 질환: 유방(breast), 결장(colon), 장(창자(intestine)), 피부(skin), 머리(head) 및 목(neck), 신경(nerve), 자궁(uterus), 신장(kidney), 폐, 난소(ovary), 이자(pancreas), 전립선(prostate), 또는 갑상선(thyroid gland)의 암; 캐슬먼 질병(castleman disease); 육종(sarcoma); 말리그노마(malignoma); 및 흑생종(melanoma)같은 것이나 이에 제한되지 않는다.
- [0023] - 신장 질환: 신장 섬유증(renal fibrosis) 또는 신기능장애(renal dysfunction)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0024] - 성 기능 장애: 혈관작용 반응의 결함에 의한 남성과 여성 모두의 성 기능 장애를 포함하는 의미이다. 본 발명의 상기 연성 ROCK 억제제는 또한 다양한 원인에 의하여 발생한 성 기능 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 일 예로, 하나의 측면에서, 상기 연성 ROCK 억제제는 성선기능저하증(hypogonadism)과 관련된 성 기능 장애를 치료하는데 사용될 수 있고, 더욱 특히 여기서 성선기능저하증은 안드로겐 호르몬 수치의 감소와 관련이 있다. 또 다른 측면에서, 상기 연성 ROCK 억제제는 방광질환(bladder disease), 고혈압, 당뇨병, 또는 골반 수술(pelvic surgery)을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 원인과 관련된 성 기능 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 또한, 상기 연성 ROCK 억제제는 고혈압, 우울증 또는 불안증을 치료하는데 사용하는 약물의 사용과 관련된 성 기능 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0025] - 골(bone) 질환: 골다공증(osteoporosis) 및 퇴행성 관절염(osteoarthritis)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0026] - 또한, 본 발명의 화합물은 전립선 비대증, 이식 거부, 발작(spasm), 만성폐쇄성폐질환(COPD), 및 알레르기와 같은 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0027] 본 발명자는 놀랍게도 본 명세서에 기술된 화합물이 ROCK의 억제제, 특히 약한 ROCK 억제제로 작용한다는 것을 발견하였다. 본 발명의 화합물은 예를 들면 콜린에스테라아제 (Cholinesterase) 또는 카르복실에스테라아제(Carboxylesterase) 와 같은 카르복실릭 에스테르 가수분해효소 (EC 3.1.1)에 의하여 또는 인간 혈장 알부민과 같은 수도에스테라아제 (pseudoesterase) 활성을 나타내는 혈장 단백질에 의하여 매우 빠르게 기능적으로 비활성 화합물로 전환된다. 카르복실릭 에스테르 가수분해효소 (EC 3.1.1)는 카르복실릭 에스테르를 알코올 및 카르복시산으로 분해하는 것에 관여하는 큰 군의 효소를 나타낸다. 이에 따라, 이 촉매적 활성을 나타내는 효소는 약한 키나아제 억제제의 설계에 대한 잠재적인 목적이다. EC 3.1.1는 하기의 아군 (sub-classe)을 포함한다:
- [0028] EC 3.1.1.1 카복실에스테라아제; EC 3.1.1.2 아릴에스테라아제; EC 3.1.1.3 트리아실글리세롤 리파아제; EC 3.1.1.4 ; 포스포리파아제 A2; EC 3.1.1.5 리소포스포리파아제; EC 3.1.1.6 아세틸에스테라아제; EC 3.1.1.7

아세틸콜린에스터라아제(acetylcholinesterase); EC 3.1.1.8 콜린에스터라아제; EC 3.1.1.10 트로핀에스터라아제; EC 3.1.1.11 펙틴에스터라아제; EC 3.1.1.13 스테롤에스터라아제; EC 3.1.1.14 클로로필라아제; EC 3.1.1.15 L-아라비노락토나아제; EC 3.1.1.17 글루코노락토나아제; EC 3.1.1.19 우로노락토나아제; EC 3.1.1.20 탄나아제; EC 3.1.1.21 레티닐-팔미테이트 에스터라아제; EC 3.1.1.22 히드록시부티레이트-2량체 가수분해효소; EC 3.1.1.23 아실글리세롤 리파아제; EC 3.1.1.24 3-옥소아디페이트 에놀-락토나아제; EC 3.1.1.25 1,4-락토나아제; EC 3.1.1.26 갈라가토리파아제; EC 3.1.1.27 4-피리독소락토나아제(4-pyridoxolactonase); EC 3.1.1.28 아실카르니틴 가수분해 효소(acylcarnitine hydrolase); EC 3.1.1.29 아미노아실-tRNA가수분해효소(aminoacyl-tRNA hydrolase); EC 3.1.1.30 D-아라비노노락토나아제(D-arabinonolactonase); EC 3.1.1.31 6-포스포글루코노락토나아제(6-phosphogluconolactonase); EC 3.1.1.32 포스포리파아제 A1(phospholipase A1); EC 3.1.1.33 6-아세틸글루코즈 디아세틸라아제(6-acetylglucose deacetylase); EC 3.1.1.34 지질단백질 리파아제(lipoprotein lipase); EC 3.1.1.35 디히드로쿠마린 가수분해효소(dihydrocoumarin hydrolase); EC 3.1.1.36 리모닌-D-링-락토나아제(limonin-D-ring-lactonase); EC 3.1.1.37 스테로이드-락토나아제(steroïd-lactonase); EC 3.1.1.38 트리아세테이트-락토나아제(triacetate-lactonase); EC 3.1.1.39 악티노마이신 락토나아제(actinomycin lactonase); EC 3.1.1.40 오셀리네이트-depside 가수분해 효소(orsellinate-depside hydrolase); EC 3.1.1.41 세팔로스포린-C 디아세틸라아제(cephalosporin-C deacetylase); EC 3.1.1.42 클로로겐산 가수분해효소(chlorogenate hydrolase); EC 3.1.1.43 α-아미노-산 에스테라아제(α-amino-acid esterase); EC 3.1.1.44 4-메틸옥살로아세테이트 에스테라아제(4-methyloxaloacetate esterase); EC 3.1.1.45 카복시메틸렌부테놀리다아제(carboxymethylenebutenolidase); EC 3.1.1.46 디옥실리모네이트 A-링-락토나아제(deoxylimonate A-ring-lactonase); EC 3.1.1.47 1-알킬-2-아세틸글리테로포스포콜린 에스테라아제(1-alkyl-2-acetylglycerophosphocholine esterase); EC 3.1.1.48 푸사리닌-C 오르니틴 에스테라아제(fusarinine-C ornithinesterase); EC 3.1.1.49 시나핀 에스테라아제(sinapine esterase); EC 3.1.1.50 왁스-에스테르 가수분해효소(wax-ester hydrolase); EC 3.1.1.51 포볼-다이에스테르 가수분해효소(phorbol-diester hydrolase); EC 3.1.1.52 포스파티딜이노시톨 아실이탈효소(phosphatidylinositol deacylase); EC 3.1.1.53 살리실산 0-아세틸에스테라아제(sialate 0-acetylesterase); EC 3.1.1.54 아세톡시부티닐비티오펜 디아세틸라아제(acetoxybutynylbithiophene deacetylase); EC 3.1.1.55 아세틸살리실탄레이트 디아세틸라아제(acetylsalicylate deacetylase); EC 3.1.1.56 메틸룸버리퍼일-아세테이트 디아세틸라아제(methylumbelliferyl-acetate deacetylase); EC 3.1.1.57 2-피론-4,6-다이카르복시레이트 락토나아제(2-pyrone-4,6-dicarboxylate lactonase); EC 3.1.1.58 N-아세틸갈락토즈아미노글리칸 디아세틸라아제(N-acetylgalactosaminoglycan deacetylase); EC 3.1.1.59 유충-호르몬 에스테라아제(juvenile-hormone esterase); EC 3.1.1.60 비스(2-에틸헥실)프탈레이트 에스테라아제(bis(2-ethylhexyl)phthalate esterase); EC 3.1.1.61 단백질-글루타메이트 메틸에스테라아제(protein-glutamate methylesterase); EC 3.1.1.63 11-시스-레티닐-팔미테이트 가수분해효소(11-cis-retinyl-palmitate hydrolase); EC 3.1.1.64 전-트랜스-레티닐-팔미테이트 가수분해효소(all-trans-retinyl-palmitate hydrolase); EC 3.1.1.65 L-람노노-1,4-락토나아제(L-rhamnono-1,4-lactonase); EC 3.1.1.66 5-3,4-다이아세톡시부트-1-이닐)-2,2'-비티오펜 디아세틸라아제(5-(3,4-diacetoxybut-1-ynyl)-2,2'-bithiophene deacetylase); EC 3.1.1.67 지방-아실-에틸-에스테르 합성효소(fatty-acyl-ethyl-ester synthase); EC 3.1.1.68 자일로노-1,4-락토나아제(xylono-1,4-lactonase); EC 3.1.1.70 세트라세이트 벤질에스테라아제(cetraxate benzylesterase); EC 3.1.1.71 아세틸알킬글리세롤 아세틸가수분해효소(acetylalkylglycerol acetylhydrolase); EC 3.1.1.72 아세틸자일란 에스테라아제(acetylxyilan esterase); EC 3.1.1.73 펠루로일 에스테라아제(feruloyl esterase); EC 3.1.1.74 큐티나아제(cutinase); EC 3.1.1.75 폴리(3-히드록시부티레이트) 디폴리머라아제(poly(3-hydroxybutyrate) depolymerase); EC 3.1.1.76 폴리(3-히드록시옥타노이트) 디폴리머라아제(poly(3-hydroxyoctanoate) depolymerase); EC 3.1.1.77 아실로자이아실 가수분해효소(acyloxyacyl hydrolase); EC 3.1.1.78 폴리누리딘-알데하이드 에스테라아제(polyneuridine-aldehyde esterase); EC 3.1.1.79 호르몬-감수성 리파아제(hormone-sensitive lipase); EC 3.1.1.80 아세틸아즈말린 에스테라아제(acetylajmaline esterase); EC 3.1.1.81 쿠롬-웬칭 N-아실-호모세린 락토나아제(quorum-quenching N-acyl-homoserine lactonase); EC 3.1.1.82 폐오포르비다아제(pheophorbidase); EC 3.1.1.83 모노테펜 ε-락톤 가수분해효소(monoterpene ε-lactone hydrolase); EC 3.1.1.84 코카인 에스테라아제(cocaine esterase); EC 3.1.1.85 만노실글리세르산 가수분해효소(mannosylglycerate hydrolases).

[0029] 콜린에스테라아제(CES)는 주로 신경전달물질 아세틸콜린의 분해에서 역할한다고 알려진 효소이다. 아세틸콜린에스테라아제(EC 3.1.1.7)는 또한 콜린에스테라아제 I, 실제의 콜린에스테라아제, RBC콜린에스테라아제, 적혈구(erythrocyte) 콜린에스테라아제, 또는 아세틸콜린 아세틸가수분해효소로 알려져 있다. 이것의 다른 이름과 같

이, 아세틸에스터라아제는 뇌에서 발견될 뿐만 아니라, 혈액의 적혈구 부분에서도 발견된다. 또한 아세틸콜린에 대한 이것의 작용(action)에 대하여 아세틸콜린에스테라아제는 다양한 아세틱 에스테르류를 가수분해하고, 또한 아세틸전이반응(transacetylations)을 촉매한다. 아세틸콜린에스테라아제는 아세틸콜린의 아세틸기로서 대개 짧은 산 사슬을 이용하여 기질(substrate)에 대하여 친화성을 나타낸다. 부티릴콜린에스테라아제(EC 3.1.1.8) 또한 벤조일콜린에스테라아제, 콜린에스테라아제 II, 비-특정 콜린에스테라아제, 가성(pseudocholin) 에스테라아제, 혈장(plasma) 콜린에스테라아제 또는 아실콜린 아실가수분해효소로 잘 알려져 있고, 간에서 주로 발견되나, 부티릴콜린에스테라아제는 혈장에도 존재한다. 이것의 다른 이름에 의하여 알려졌듯이, 이것은 아세틸콜린에스테라아제보다 덜 특정되었고, 큰 산 사슬(부티릴콜린의 부티릴기 또는 벤조일콜린의 벤조일기와 같은)을 이용하여 기질(substrate)의 가수분해를 수행한다. 아세틸콜린에 대한 이것의 작용에 대하여, 부티릴콜린에스테라아제는 프로카인(procaine)과 같은 다양한 에스테르 약물의 대사에 참여하는 걸로 알려져 있다.

[0030]

카복실에스테라아제(CES)는 다유전자군(multigene family)을 대표하고, 간, 장자(intestine) 및 폐에서 높은 수준과 함께 흔히나타나는 발현 프로파일을 보인다. 및 폐. 다수의 카복실에스테라아제는 카복실에스테라아제 1 (CES 1) 또는 카복실에스테라아제 2 (CES2) 패밀리로 분류될 수 있다. 흥미롭게도, 이러한 차이가 나는 CES 패밀리는 조직 분포(tissue distribution) 및 기질 특이성(substrate specificity)에서 차이를 보인다. 인간 CES1은 많은 조직에 넓게 분포되어있지만, 장자(intestine)에서는 낮은 수준으로 발견된다. CES1은 상대적으로 작은 알코올 기와 더 큰 산 기(acid group)를 갖는 에스테르류를 우선적으로 가수분해한다. 전형적인 예로, hCES1 코카인의 메틸 에스테르의 가수분해를 우선적으로 촉매한다. 인간 CES2는 장자(intestine), 간 및 시장에서 대부분 발견된다. CES2는 더 작은 알코올기 및 큰 산 기를 갖는 에스테르류를 우선적으로 가수분해한다. 전형적인 예로, 인간 CES2는 코카인의 벤조일 에스테르의 가수분해를 촉매한다. CES효소에 대하여 또 다른 흥미로운 관찰은 인간 혈장에서 카복실에스테라아제활성의 결손이다. 종합적으로, 카복실에스테라아제 에스테르-포함 약물 및 생체이물(xenobiotic)의 생물전환에 있어서 중요한 역할을 할 수 있다.

[0031]

또한, 파라옥소나아제 1 (Paraoxonase 1, PON1)은 아릴에스테라아제 (EC 3.1.1.2) 또는 A-에스테라아제로 알려져 있다. PON1은 간에서 합성되고 혈액에서 분비되는 Ca^{2+} 의존성 혈청 클래스 A-에스테라아제이며, 이것은 고밀도 지질단백질(high-density lipoproteins, HDLs)과 배타적으로 관련 있다. 또한, 유기포스페이트, 아릴에스터, 락톤 및 시클릭 카보네이트(cyclic carbonate)를 포함하는 기질의 독특한 서브세트를 절단할 수 있다. 따라서, 일반적으로 하기 화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물의 R_2 치환기는 아릴에스터, 락톤 및 시클릭 카보네이트의 군으로부터, 더욱 상세하게는 아릴에스터 및 락톤으로부터 선택된 치환기를 포함하도록 선택될 수 있다.

[0032]

인간 혈청 알부민 (Human serum albumin, HSA)은 혈장의 주요 구성성분이고, 총 혈장 단백질의 약 60 %로 여겨진다. HSA는 아스피린, 시나모일이미다졸, p-니트로페닐 아세테이트, 유기포스페이트 (organophosphate) 살충제, 지방산 에스테르 또는 니코틴산 에스테르와 같은 다양한 화합물의 가수분해를 촉매하는 것으로 발견되었다.

[0033]

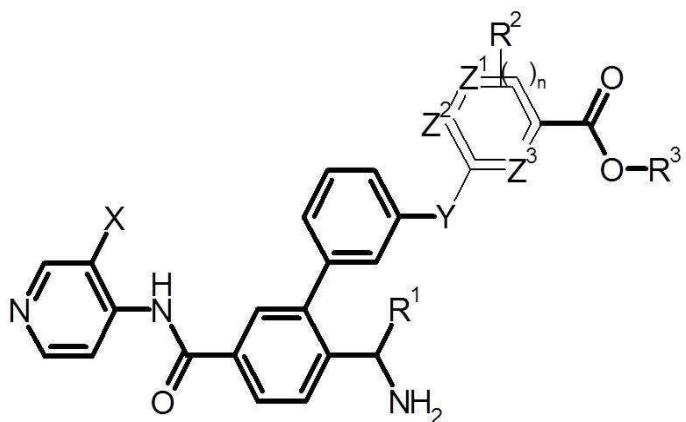
HSA는 그의 일차 반응 위치와 함께 다중 비특이적 촉매 위치를 나타낸다. 그러나 이러한 위치의 촉매적 효율은 낮으며, HSA는 종종 진정한 에스테라아제가 아닌, 수도에스테라아제 (pseudoesterase)로 기술된다. 이의 낮은 촉매적 효율에도 불구하고, HSA는 여전히 약물-유사 화합물의 대사에 중요한 기여를 하며, 이는 혈장의 높은 농도에 기인한다.

[0034]

문맥을 달리 지정하지 않는 한, 별표는 묘사된 1가 또는 2가 라디칼이 그것에 관한 구조에 연결되고 라디칼이 어느 정도 형성된 점을 나타내기 위해 본 명세서에 사용된다.

[0035]

제1 측면에서 볼 때, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이들의 입체이성질체, 호변 이성질체(tautomer), 라세미체, 염, 수화물, 또는 용매화물을 제공한다,



[0036]

I

여기서,

X는 수소 또는 할로겐이고;

Y는 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 이며; Z^1 , Z^2 , 및 Z^3 은 각각 독립적으로 C, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1 은 수소, C_{1-20} 알킬, 및 C_{3-15} 사이클로알킬을 포함하는 군으로부터 선택되며; R^2 는 수소, C_{1-20} 알킬, 할로겐 및 C_{1-20} 알콕시를 포함하는 군으로부터 선택되고;

R^3 은 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알카닐, C_{3-15} 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 C_{3-19} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알카닐, C_{3-15} 사이클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 및 C_{3-19} 헤테로사이클릴은 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤테로사이클릴, C_{1-20} 알킬아미노, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알킬, 티올, C_{1-20} 알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C_{1-20} 알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀폰아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; 및

 n 은 0 또는 1이다.추가적 측면에서 볼 때, 본 발명은 인 비트로 (*in vitro*) 또는 인 비보 (*in vivo*)에서, 하나 이상의 키나아제를 억제하기 위한, 본 발명의 화합물 또는 이와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

추가적 측면에서 볼 때, 본 발명은 하나 이상의 ROCK 키나아제, 일 예로 ROCKII 및/또는 ROCKI 이소폼 (isoform)의 활성을 억제하기 위한, 본 발명의 화합물 또는 이와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

추가적 측면에서 볼 때, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 및/또는 수의용 조성물을 제공한다.

더욱 추가적 측면에서 볼 때, 인간 또는 수의용 의약으로 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

더 추가적인 측면에서 볼 때, 본 발명은 안(eye) 질환; 기도(airway) 질환; 목(throat), 코(nose) 및 귀(ear) 질환; 장 질환; 심혈관성 및 혈관성 질환; 염증성 질환; 신경계(neurological) 및 중추신경계질환(CNS disorder): 증식성 질환; 신장 질환; 성 기능 장애; 골(bone) 질환; 전립선 비대증, 이식 거부, 발작(spasm), 만성폐쇄성질환(COPD), 및 알레르기를 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 질병 및/또는 장애의 예방 및/또는 치료용 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

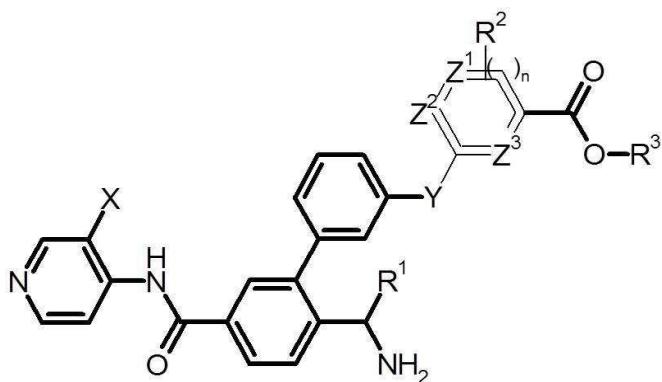
과제의 해결 수단

[0051] 본 발명을 여기에 더 기술한다. 하기의 구절에서, 본 발명의 다른 태양을 더 자세하게 정의한다. 이렇게 정의된 각 태양은 명확하게 반대를 표시하지 않는 한 어느 다른 측면 또는 측면을 결합할 수 있다. 특히, 바람직하고 또는 유리한 것으로 표시되는 어느 특성은 바람직하고 또는 유리한 것으로 표시되는 어느 다른 특성 또는 특성들과 결합될 수 있다.

[0052] 문맥을 달리 지정하지 않는 한, 별표는 묘사된 1가 또는 2가 라디칼이 그것에 관한 구조에 연결되고 라디칼이 어느 정도 형성된 점을 나타내기 위해 본 명세서에 사용된다.

[0053] 본 발명의 화합물에 존재할 수 있는 정의되지 않은 (라세믹) 비대칭 중심은 결합의 정의되지 않은 입체 특징을 시각화하기 위해 물결 모양의 결합(wavy bond) 또는 직선 결합(straight bond)을 도면으로 교환적으로 나타낸다.

[0054] 상기 본 명세서에 이미 언급한 바와 같이, 본 발명의 제1 태양은 화학식 1의 화합물을 제공한다



[0055]

I

[0057] 여기서, X, Y, Z¹, Z², Z³, R¹, R², R³ 및 n은 상기에 정의된 바와 같이, 그들의 입체 이성질체 형태, 용매화물, 및 약제학적으로 허용가능한 추가 염을 포함한다.

[0058] 본 발명의 화합물을 기술할 때, 사용된 용어는 문맥에서 규정하지 않는 한, 하기의 정의에 따라 해석된다:

[0059] 자체 또는 다른 치환기의 부분으로서 용어 "알킬"은 화학식 C_xH_{2x+1}의 완전히 포화된 탄화수소를 지칭하여 여기서 x는 1 이상의 수이다. 일반적으로, 본 발명의 알킬기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬기는 선형 또는 분지형일 수 있으며 본 명세서에서 나타낸 바와 같이 치환될 수 있다. 본 명세서에서 탄소원자에 이어 첨자가 사용될 때, 첨자는 명명된 기 (group)가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, C₁-₄알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자의 알킬을 의미한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 부틸, 및 이의 이성질체(예를 들어, n-부틸, i-부틸 및 t-부틸); 펜틸 및 이의 이성질체, 헥실 및 이의 이성질체, 헵틸 및 이의 이성질체, 옥틸 및 이의 이성질체, 노닐 및 이의 이성질체; 데실 및 이의 이성질체이다. C₁-C₆ 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자의 모든 선형, 분지형, 또는 사이클릭 알킬기를 포함하며, 따라서 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 부틸, 및 이의 이성질체(예를 들어, n-부틸, i-부틸 및 t-부틸); 펜틸 및 이의 이성질체, 헥실 및 이의 이성질체, 사이클로펜틸, 2-, 3-, 또는 4-메틸사이클로펜틸, 사이클로펜틸메틸렌, 및 사이클로헥실을 포함한다.

[0060] 용어 "선택적으로 치환된 알킬"은 결합이 가능한 모든 점에서 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 (예를 들어 1 내지 4 치환기, 예를 들어 1, 2, 3, 또는 4 치환기 또는 1 내지 2 치환기; 바람직하게 하나의 치환기) 알킬기를 지칭한다. 이와 같은 치환기의 비-제한적인 예는 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 알킬아미노, 알콕시, 할로알콕시, 할로알킬, 티올, 알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, 알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 셀폰아미도 등을 포함한다. 특정 실시예에서, 이와 같은 치환기는 할로, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 아릴 (특히 페닐 및 플루오르페닐과 같은 할로페닐), 헤테로아닐 (더욱 특히 피리디닐), 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴, 알콕시, 알킬아미노 및 디알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 특정 실시예에서, 이와 같은 치환기는 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클릴, 디알킬아미노, 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0061] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬아미노"는 하나 이상의 알킬 사슬로 치환된 아미노기를 지칭한다. 이 정의는 사차 암모늄 유도체를 포함한다.

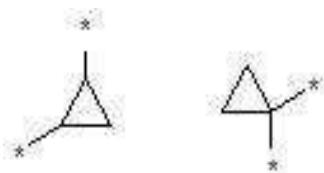
[0062] 본 명세서에서 사용된, 용어 "알케닐"은, 다르게 나타내지 않으면, 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 함유하는 직쇄, 사이클릭, 또는 분지-사슬 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 알케닐 라디칼의 예는 E- 및 Z-프로페닐, 이소프로페닐, E- 및 Z-부테닐, E- 및 Z-이소부테닐, E- 및 Z-펜테닐, E- 및 Z-헥세닐, E,E-, E,Z-, Z,E-, Z,Z-헥사디에닐, 등을 포함한다. 선택적으로 치환된 알케닐은 상기 치환된 알킬에서 정의한 것으로부터 선택된, 하나 이상의 치환기 (예를 들어 1, 2, 3 또는 4)를 선택적으로 포함하는 알케닐을 지칭한다.

[0063] 본 명세서에서 사용된, 용어 "알키닐"은, 다르게 나타내지 않으면, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 함유하는 직쇄 또는 분지-사슬 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알키닐 라이칼의 예는 에티닐, 프로피닐, 이소프로피닐, 부티닐, 이소부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등을 포함한다. 선택적으로 치환된 알키닐은 상기 치환된 알킬에서 정의한 것으로부터 선택된, 하나 이상의 치환기 (예를 들어 1, 2, 3 또는 4)를 선택적으로 포함하는 알케닐을 지칭한다.

[0064] 자체 또는 다른 치환기의 부분으로서 용어 "사이클릴알킬"은, 다시 말해서, 1가 (monovalent)의, 포화, 또는 불포화된 1, 2, 또는 3 사이클릭 구조를 가진 하이드로카발 기인, 사이클릴알킬 기이다. 사이클릴알킬은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 폴리사이클릭 알킬 기를 포함하는, 1 내지 3개의 고리를 함유하는 모든 포화 또는 부분적으로 포화된 (1 또는 2개의 이중결합을 함유한) 탄화수소 기를 포함한다. 사이클릴 알킬기는 고리 내에 3 또는 그 이상의 탄소 원자를 포함할 수 있으며 일반적으로 본 발명에 따르면 3 내지 15개의 원자를 포함한다. 다중-고리 사이클로 알킬의 추가 고리는 하나 이상의 스피로 (spiro) 원자를 통해 융합, 가교 및/또는 연결될 수 있다. 또한 사이클로알킬 기는 이하 본 명세서에서 검토되는 호모사이클릭 고리의 하위집단 (subgroup)으로 볼 수 있다. 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 아다만타닐, 바이사이클로(2.2.1)헵타닐, 사이클로데실을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아다만타닐, 및 바이사이클로(2.2.1)헵타닐이 특히 바람직하다. "선택적으로 치환된 사이클로알킬"은 상기 치환된 알킬에서 정의한 것으로부터 선택된, 하나 이상의 치환기 (예를 들어 1 내지 3의 치환기, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4의 치환기)로 선택적으로 포함하는 사이클로알킬을 지칭한다. 접미사 "엔 (ene)"가 사이클릭 기와 결합된 경우, 또한 이하 본 명세서에서 "사이클로알킬렌 (cycloalkylene)"이 지칭되는 경우, 이는 본 명세서에서 정의된 바와 같이 다른 기와의 결합 점으로 두개의 단일 결합을 가진 사이클릭 기를 의미하는 것을 의도한다. 본 발명의 사이클로알킬렌 기는 바람직하게 이들의 사이클로 알킬 라디칼 카운터파트 (counterpart)와 동일한 수의 탄소 원자를 포함한다.

[0065] 정의된 바와 같은 알킬기가 2가 (divalent), 즉, 두 개의 다른 기에 결합하기 위한 두 개의 단일 결합인 경우, 이들은 "알킬렌" 기로 일컬어진다. 알킬렌 기의 비-제한적인 예는 메틸렌, 에틸렌, 메틸메틸렌, 트리메틸렌, 프로필렌, 테트라메틸렌, 에틸에틸렌, 1,2-디메틸에틸렌, 펜타메틸렌 및 헥사메틸렌을 포함한다. 유사하게, 상기 정의된 알케닐 기 및 상기 정의된 알키닐 기 각각이 두 개의 다른 기에 결합하기 위한 단일 결합을 가진 2가 라디칼인 경우, 이들은 각각 "알케닐렌" 및 "알키닐렌"으로 일컬어진다.

[0066] 일반적으로, 본 발명의 알킬렌기는 바람직하게 그들의 알킬 카운터파트와 동일한 수의 탄소 원자를 포함한다. 알킬렌 또는 사이클로알킬렌 바이라디칼 (biradical)이 나타나는 경우, 이것이 부분을 형성하는 분자 구조에의 연결성 (connectivity)는 통상의 탄소 원자 또는 상이한 탄소 원자를 통할 수 있다. 이 적용을 도시하기 위하여 본 발명의 별표 명명법에서, C₃ 알킬렌기는 예를 들어 *-CH₂CH₂CH₂-*, *-CH(-CH₂CH₃)-*, 또는 *-CH₂CH(-CH₃)-*일 수 있다. 유사하게 C₃ 사이클로알킬렌기는



[0067]

[0068] 사이클로알킬렌 기를 나타내는 경우, 이는 바람직하게 C₃-C₆ 사이클로알킬렌 기, 더욱 바람직하게 C₃ 사이클로알킬렌 (즉, 사이클로프로필렌 기)이며, 여기서 이것이 부분을 형성하는 구조에의 연결성은 통상의 탄소 원자를 통한다. 본 발명의 화합물 내의 사이클로알킬렌 및 알킬렌 바이라디칼은 치환 될 수 있으며, 바람직하게 치환되

지 않는다.

[0069]

자체 또는 다른 기의 부분으로서 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클로"는 비-방향족성, 완전히 포화 또는 부분적으로 불포화된 사이클릭 기 (예를 들어, 3 내지 13 구성 (member) 모노사이클릭, 7 내지 17 구성 바이사이클릭, 또는 10 내지 20 구성 트리사이클릭 고리 시스템, 또는 총 3 내지 10 고리 원자를 포함하는)를 지칭하며, 이는 하나 이상의 탄소 원자-함유 고리 중 하나 이사의 헤테로원자를 포함한다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로사이클릭 기의 각 고리는 질소 원자, 산소 원자 및/또는 황 원자로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4의 헤테로 원자를 포함할 수 있으며, 여기서 질소 또는 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있으며, 질소 헤테로원자는 선택적으로 사차화 (quaternized)될 수 있다. 헤테로사이클릭 기는 원자가(valence)가 허용하는 경우, 고리 또는 고리 시스템의 모든 헤테로원자 또는 탄소원자에 결합될 수 있다. 다중-고리 헤테로 사이클의 고리는 하나 이상의 스피로 원자를 통하여 융합, 가교 및/또는 연결될 수 있다. 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴은 상기 치환된 아릴에서 정의한 것으로부터 선택된, 하나 이상의 치환기 (예를 들어 1 내지 4의 치환기, 또는 예를 들어 1, 2, 3 또는 4)를 선택적으로 포함하는 헤테로사이클릴을 지칭한다.

[0070]

예시적인 헤테로사이클릭 기는 피페리디닐, 아제티디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이소옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 이소옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피페리딜, 숙시니미딜, 3H-인돌닐, 이소인돌리닐, 크로메닐, 이소크로마닐, 잔테닐, 2H-피롤릴, 1-피롤리닐, 2-피롤리닐, 피롤리디닐, 4H-퀴놀리지닐, 4aH-카바졸릴, 2-옥소피페라지닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 2-피라졸리닐, 3-피라졸리닐, 피라닐, 디하이드로-2H-피라닐, 4H-피라닐, 3,4-디하이드로-2H-피라닐, 프탈라지닐, 옥세타닐, 티에타닐, 3-디옥솔라닐, 1,3-디옥사닐, 2,5-디옥시미다졸리디닐, 2,2,4-피페라도닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피로로디닐, 2-옥소아제피닐, 인돌리닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로토리에닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 티오몰폴리닐, 설포사이드, 티오모폴리닐 설폰, 1,3-디옥솔라닌, 1,4-옥사티아닐, 1,4-디티아닐, 1,3,5-트리옥사닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H-1,5,2-디티아지닐, 2H-옥소시닐, 1H-피롤리지닐, 테트라하이드로-1,1-디옥소티에닐, N-포르밀피페라지닐, 및 모폴리닐을 포함한다.

[0071]

본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 일반적으로 6 내지 10 원자를 함유하는 단일 고리(즉, 폐닐) 또는 함께 융합된 또는 공유 결합된 다중 방향족 고리(예를 들어, 나프탈렌 또는 안트라센)를 갖는 다중불포화, 방향족 탄화수소 기를 지칭하고; 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 방향족 고리는 이에 융합된 1 내지 3 추가 고리(시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴)를 선택적으로 포함할 수 있다. 또한, 아릴은 본 명세서에 열거된 카보사이클릭 시스템(carbocyclic system)의 부분적으로 수소화된 유도체를 포함하는 것으로 의도된다. 아릴의 비-제한적인 예는 폐닐, 비페닐릴, 비페닐레닐, 5- 또는 6-테트라리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-아줄레닐, 1- 또는 2-나프틸, 1-, 2-, 또는 3-인데닐, 1-, 2-, 또는 9-안트릴, 1- 2-, 3-, 4-, 또는 5-아세나프틸레닐, 3-, 4-, 또는 5-아세나프테닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 또는 10-페난트릴, 1- 또는 2-펜타레닐, 1-, 2-, 3-, 또는 4-플루오레닐, 4- 또는 5-인다닐, 5-, 6-, 7-, 또는 8-테트라하이드로나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 1,4-디히드로나프틸, 디벤조[a,d]시클로헵테닐, 및 1-, 2-, 3-, 4-, 또는 5-피레닐을 포함한다.

[0072]

아릴 고리는 선택적으로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. "선택적으로 치환된 아릴"은 가능한 결합 점에서 하나 이상의 치환기(예를 들어 1 내지 5 치환기, 예를 들어 1, 2, 3, 또는 4)선택적으로 갖는 아릴을 지칭한다. 이러한 치환기의 비-제한적인 예는 할로겐, 히드록실, 옥소, 니트로, 아미노, 히드라진, 아미노카보닐, 아지도, 시아노, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬알킬, 알킬아미노, 알콕시, $-SO_2-NH_2$, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 알콕시카보닐, 알킬아미노카보닐, 헤테로아릴알킬, 알킬설폰아미드, 헤테로사이클릴, 알킬카보닐아미노알킬, 아릴옥시, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 아미노카보닐, 알킬설포시드, $-SO_2R^a$, 알킬티오, 카복실 등으로부터 선택되고, 여기서 R^a 는 알킬 또는 사이클로알킬이다.

[0073]

아릴기 내 탄소 원소가 헤테로원자로 대체되면, 결과로 생긴 고리는 본 명세서에서 헤테로아릴 고리로 지칭된다.

[0074]

자체 또는 다른 기의 일부로서 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로아릴"은 일반적으로 5 내지 8 원자를 함유하는, 함께 융합되거나 또는 공유결합되는 1 내지 3 고리를 함유하는 5 내지 12 탄소-원자 방향족 고리 또는 고리 시스템을 나타내나 이에 한정되지 않으며; 이들 중 하나 이상은 하나 이상의 이들 고리 내 하나 이상의 탄소 원자가 산소, 질소 또는 황 원자로 대체될 수 있는 방향족이고, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고 질소 헤테로원자는 선택적으로 사차화 (quaternized) 될 수 있다. 이러한 고리는 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 고리에 융합될 수 있다. 이러한 헤테로아릴의 비-제한적인 예는 피를

릴, 퓨라닐, 티오페닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 옥사트리아졸릴, 티아트리아졸릴, 퍼리디닐, 퍼리미딜, 퍼라지닐, 퍼리다지닐, 옥사지닐, 디옥시닐, 티아지닐, 트리아지닐, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸릴, 티에노[3,2-b]퓨라닐, 티에노[3,2-b]티오페닐, 티에노[2,3-d][1,3]티아졸릴, 티에노[2,3-d]이미다졸릴, 테트라졸로[1,5-a]퍼리디닐, 인돌릴, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 벤조퓨라닐, 벤조피라닐, 1(4H)-벤조피라닐, 1(2H)-벤조피라닐, 3,4-디히드로-1(2H)-벤조피라닐, 이소벤조퓨라닐, 벤조티오페닐, 이소벤조티오페닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1,3-벤족사졸릴, 1,2-벤즈이소옥사졸릴, 2,1-벤즈이소옥사졸릴, 1,3-벤조티아졸릴, 1,2-벤조이소티아졸릴, 2,1-벤조이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 1,2,3-벤족사디아졸릴, 2,1,3-벤족사디아졸릴, 1,2,3-벤조티아디아졸릴, 2,1,3-벤조티아디아졸릴, 티에노퍼리디닐, 푸리닐, 이미다조[1,2-a]퍼리디닐, 6-옥소-퍼리다진-1(6H)-일, 2-옥소퍼리딘-1(2H)-일, 1,3-벤조디옥솔릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 7-아자인돌릴, 6-아자인돌릴, 5-아자인돌릴, 4-아자인돌릴을 포함한다.

[0075]

본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "퍼롤릴"(아졸릴이라고도 함)은 퍼롤-1-일, 퍼롤-2-일 및 퍼롤-3-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "퓨라닐"("퓨릴"이라고도 함)은 퓨란-2-일 및 퓨란-3-일을 포함한다(퓨릴-2-일 및 퓨릴-3-일이라고도 함). 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "티오페닐"("티에닐"이라고도 함)은 티오펜-2-일 및 티오펜-3-일(티엔-2-일 및 티엔-3-일이라고도 함)을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "퍼라졸릴"(1H-퍼라졸릴 및 1,2-디아졸릴이라고도 함)은 퍼라졸-1-일, 퍼라졸-3-일, 퍼라졸-4-일 및 퍼라졸-5-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "이미다졸릴"은 이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 및 이미다졸-5-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "옥사졸릴"(1,3-옥사졸릴이라고도 함)은 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일 및 옥사졸-5-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "이속사졸릴"(1,2-옥사졸릴이라고도 함)은 이속사졸-3-일, 이속사졸-4-일, 및 이속사졸-5-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "티아졸릴"(1,3-티아졸릴이라고도 함)은 티아졸-2-일, 티아졸-4-일 및 티아졸-5-일을 포함한다(2-티아졸릴, 4-티아졸릴 및 5-티아졸릴이라고도 함). 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "이소티아졸릴"(1,2-티아졸릴이라고도 함)은 이소티아졸-3-일, 이소티아졸-4-일, 및 이소티아졸-5-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "트리아졸릴"은 1H-트리아졸릴 및 4H-1,2,4-트리아졸릴을 포함하고, "1H-트리아졸릴"은 1H-1,2,3-트리아졸-1-일, 1H-1,2,3-트리아졸-4-일, 1H-1,2,3-트리아졸-5-일, 1H-1,2,4-트리아졸-1-일, 1H-1,2,4-트리아졸-3-일 및 1H-1,2,4-트리아졸-5-일을 포함한다. "4H-1,2,4-트리아졸릴"은 4H-1,2,4-트리아졸-4-일 및 4H-1,2,4-트리아졸-3-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "옥사디아졸릴"은 1,2,3-옥사디아졸-4-일, 1,2,3-옥사디아졸-5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 1,2,5-옥사디아졸-3-일 및 1,3,4-옥사디아졸-2-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "티아디아졸릴"은 1,2,3-티아디아졸-4-일, 1,2,3-티아디아졸-5-일, 1,2,4-티아디아졸-3-일, 1,2,4-티아디아졸-5-일, 1,2,5-티아디아졸-3-일(퓨라잔-3-일이라고도 함) 및 1,3,4-티아디아졸-2-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "테트라졸릴"은 1H-테트라졸-1-일, 1H-테트라졸-5-일, 2H-테트라졸-2-일, 및 2H-테트라졸-5-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "옥사트리아졸릴"은 1,2,3,4-옥사트리아졸-5-일, 및 1,2,3,5-옥사트리아졸-4-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "티아트리아졸릴"은 1,2,3,4-티아트리아졸-5-일, 및 1,2,3,5-티아트리아졸-4-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "퍼리디닐"("퍼리딜"이라고도 함)은 퍼리딘-2-일, 퍼리딘-3-일 및 퍼리딘-4-일(2-퍼리딜, 3-퍼리딜 및 4-퍼리딜이라고도 함)을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "퍼리미딜"은 퍼리미드-2-일, 퍼리미드-4-일, 퍼리미드-5-일 및 퍼리미드-6-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "퍼라지닐"은 퍼라진-2-일 및 퍼라진-3-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "퍼리다지닐"은 퍼리다진-3-일 및 퍼리다진-4-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "옥사지닐"("1,4-옥사지닐"이라고도 함)은 1,4-옥사진-4-일 및 1,4-옥사진-5-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "디옥시닐"("1,4-디옥시닐"이라고도 함)은 1,4-디옥신-2-일 및 1,4-디옥신-3-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "티아지닐"("1,4-티아지닐"이라고도 함)은 1,4-티아진-2-일, 1,4-티아진-3-일, 1,4-티아진-4-일, 1,4-티아진-5-일 및 1,4-티아진-6-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "트리아지닐"은 1,3,5-트리아진-2-일, 1,2,4-트리아진-3-일, 1,2,4-트리아진-5-일, 1,2,4-트리아진-6-일, 1,2,3-트리아진-4-일 및 1,2,3-트리아진-5-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "이미다조[2,1-b][1,3]티아졸릴"은 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-2-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-3-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일 및 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-6-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "티에노[3,2-b]퓨라닐"은 티에노[3,2-b]퓨란-2-일, 티에노[3,2-b]퓨란-3-일, 티에노[3,2-b]퓨란-4-일, 및 티에노[3,2-b]퓨란-5-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "티에노[3,2-b]티오페닐"은 티에노[3,2-b]티엔-2-일, 티에노[3,2-b]티엔-3-일, 티에노[3,2-b]티엔-5-일 및 티에노[3,2-b]티엔-

6-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "티에노[2,3-d][1,3]티아졸릴"은 티에노[2,3-d][1,3]티아졸-2-일, 티에노[2,3-d][1,3]티아졸-5-일 및 티에노[2,3-d][1,3]티아졸-6-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "티에노[2,3-d]이미다졸릴"은 티에노[2,3-d]이미다졸-2-일, 티에노[2,3-d]이미다졸-4-일 및 티에노[2,3-d]이미다졸-5-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "테트라졸로[1,5-a]파리디닐"은 테트라졸로[1,5-a]파리딘-5-일, 테트라졸로[1,5-a]파리딘-6-일, 테트라졸로[1,5-a]파리딘-7-일, 및 테트라졸로[1,5-a]파리딘-8-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "인돌릴"은 인돌-1-일, 인돌-2-일, 인돌-3-일, 인돌-4-일, 인돌-5-일, 인돌-6-일 및 인돌-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "인돌리지닐"은 인돌리진-1-일, 인돌리진-2-일, 인돌리진-3-일, 인돌리진-5-일, 인돌리진-6-일, 인돌리진-7-일, 및 인돌리진-8-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "이소인돌릴"은 이소인돌-1-일, 이소인돌-2-일, 이소인돌-3-일, 이소인돌-4-일, 이소인돌-5-일, 이소인돌-6-일 및 이소인돌-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "벤조퓨라닐"(벤조[b]퓨라닐이라고도 함)은 벤조퓨란-2-일, 벤조퓨란-3-일, 벤조퓨란-4-일, 벤조퓨란-5-일, 벤조퓨란-6-일 및 벤조퓨란-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "이소벤조퓨라닐"(벤조[c]퓨라닐이라고도 함)은 이소벤조퓨란-1-일, 이소벤조퓨란-3-일, 이소벤조퓨란-4-일, 이소벤조퓨란-5-일, 이소벤조퓨란-6-일 및 이소벤조퓨란-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "벤조티오페닐"(벤조[b]티에닐이라고도 함)은 2-벤조[b]티오페닐, 3-벤조[b]티오페닐, 4-벤조[b]티오페닐, 5-벤조[b]티오페닐, 6-벤조[b]티오페닐 및 7-벤조[b]티오페닐을 포함한다(벤조티엔-2-일, 벤조티엔-3-일, 벤조티엔-4-일, 벤조티엔-5-일, 벤조티엔-6-일 및 벤조티엔-7-일이라고도 함). 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "이소벤조티오페닐"(벤조[c]티에닐이라고도 함)은 이소벤조티엔-1-일, 이소벤조티엔-3-일, 이소벤조티엔-4-일, 이소벤조티엔-5-일, 이소벤조티엔-6-일 및 이소벤조티엔-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "인다졸릴"(1H-인다졸릴 또는 2-아자인돌릴이라고도 함)은 1H-인다졸-1-일, 1H-인다졸-3-일, 1H-인다졸-4-일, 1H-인다졸-5-일, 1H-인다졸-6-일, 1H-인다졸-7-일, 2H-인다졸-2-일, 2H-인다졸-3-일, 2H-인다졸-4-일, 2H-인다졸-5-일, 2H-인다졸-6-일, 및 2H-인다졸-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "벤즈이미다졸릴"은 벤즈이미다졸-1-일, 벤즈이미다졸-2-일, 벤즈이미다졸-4-일, 벤즈이미다졸-5-일, 벤즈이미다졸-6-일 및 벤즈이미다졸-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "1,3-벤족사졸릴"은 1,3-벤족사졸-2-일, 1,3-벤족사졸-4-일, 1,3-벤족사졸-5-일, 1,3-벤족사졸-6-일 및 1,3-벤족사졸-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "1,2-벤즈이속사졸릴"은 1,2-벤즈이속사졸-3-일, 1,2-벤즈이속사졸-4-일, 1,2-벤즈이속사졸-5-일, 1,2-벤즈이속사졸-6-일 및 1,2-벤즈이속사졸-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "2,1-벤즈이속사졸릴"은 2,1-벤즈이속사졸-3-일, 2,1-벤즈이속사졸-4-일, 2,1-벤즈이속사졸-5-일, 2,1-벤즈이속사졸-6-일 및 2,1-벤즈이속사졸-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "1,3-벤조티아졸릴"은 1,3-벤조티아졸-2-일, 1,3-벤조티아졸-4-일, 1,3-벤조티아졸-5-일, 1,3-벤조티아졸-6-일 및 1,3-벤조티아졸-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "1,2-벤조이소티아졸릴"은 1,2-벤조이소티아졸-3-일, 1,2-벤조이소티아졸-4-일, 1,2-벤조이소티아졸-5-일, 1,2-벤조이소티아졸-6-일 및 1,2-벤조이소티아졸-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "2,1-벤조이소티아졸릴"은 2,1-벤조이소티아졸-3-일, 2,1-벤조이소티아졸-4-일, 2,1-벤조이소티아졸-5-일, 2,1-벤조이소티아졸-6-일 및 2,1-벤조이소티아졸-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "벤조트리아졸릴"은 벤조트리아졸-1-일, 벤조트리아졸-4-일, 벤조트리아졸-5-일, 벤조트리아졸-6-일 및 벤조트리아졸-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "1,2,3-벤족사디아졸릴"은 1,2,3-벤족사디아졸-4-일, 1,2,3-벤족사디아졸-5-일, 1,2,3-벤족사디아졸-6-일 및 1,2,3-벤족사디아졸-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "2,1,3-벤족사디아졸릴"은 2,1,3-벤족사디아졸-4-일, 2,1,3-벤족사디아졸-5-일, 2,1,3-벤족사디아졸-6-일 및 2,1,3-벤족사디아졸-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "1,2,3-벤조티아디아졸릴"은 1,2,3-벤조티아디아졸-4-일, 1,2,3-벤조티아디아졸-5-일, 1,2,3-벤조티아디아졸-6-일 및 1,2,3-벤조티아디아졸-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "2,1,3-벤조티아디아졸릴"은 2,1,3-벤조티아디아졸-4-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-5-일, 2,1,3-벤조티아디아졸-6-일 및 2,1,3-벤조티아디아졸-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "티에노파리디닐"은 티에노[2,3-b]파리디닐, 티에노[2,3-c]파리디닐, 티에노[3,2-c]파리디닐 및 티에노[2,3-b]파리디닐을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "푸리닐(purinyl)"은 푸리닐-2-일, 푸리닐-6-일, 푸리닐-7-일 및 푸리닐-8-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "이미다조[1,2-a]파리디닐"은 이미다조[1,2-a]파리딘-2-일, 이미다조[1,2-a]파리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]파리딘-4-일, 이미다조[1,2-a]파리딘-5-일, 이미다조[1,2-a]파리딘-6-일 및 이미다조[1,2-a]파리딘-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "1,3-벤조디옥솔릴"은 1,3-벤조디옥솔-4-일, 1,3-벤조디옥솔-5-일, 1,3-벤조디옥솔-6-일, 및 1,3-벤조디옥솔-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "퀴놀리닐"은 퀴놀린-2-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-4-일, 퀴놀린-5-일, 퀴놀린-6-일 및 퀴놀린-7-일 및

퀴놀린-8-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "이소퀴놀리닐"은 이소퀴놀린-1-일, 이소퀴놀린-3-일, 이소퀴놀린-4-일, 이소퀴놀린-5-일, 이소퀴놀린-6-일, 이소퀴놀린-7-일 및 이소퀴놀린-8-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "신놀리닐"은 신놀린-3-일, 신놀린-4-일, 신놀린-5-일, 신놀린-6-일, 신놀린-7-일 및 신놀린-8-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "퀴나졸리닐"은 퀴나졸린-2-일, 퀴나졸린-4-일, 퀴나졸린-5-일, 퀴나졸린-6-일, 퀴나졸린-7-일 및 퀴나졸린-8-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "퀴녹살리닐"은 퀴녹살린-2-일, 퀴녹살린-5-일, 및 퀴녹살린-6-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "7-아자인돌릴"은 1H-피롤로[2,3-b]페리디닐을 나타내고, 7-아자인돌-1-일, 7-아자인돌-2-일, 7-아자인돌-3-일, 7-아자인돌-4-일, 7-아자인돌-5-일, 7-아자인돌-6-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "6-아자인돌릴"은 1H-피롤로[2,3-c]페리디닐을 나타내고, 6-아자인돌-1-일, 6-아자인돌-2-일, 6-아자인돌-3-일, 6-아자인돌-4-일, 6-아자인돌-5-일, 6-아자인돌-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "5-아자인돌릴"은 1H-피롤로[2,3-c]페리디닐을 나타내고, 5-아자인돌-1-일, 5-아자인돌-2-일, 5-아자인돌-3-일, 5-아자인돌-4-일, 5-아자인돌-6-일, 5-아자인돌-7-일을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "4-아자인돌릴"은 1H-피롤로[3,2-b]페리디닐을 나타내고, 4-아자인돌-1-일, 4-아자인돌-2-일, 4-아자인돌-3-일, 4-아자인돌-5-일, 4-아자인돌-6-일, 4-아자인돌-7-일을 포함한다.

[0076]

예를 들어, 헤테로아릴의 비-제한적인 예는 2- 또는 3-퓨릴, 2- 또는 3-티에닐, 1-, 2- 또는 3-피롤릴, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 1-, 3-, 4- 또는 5-페라졸릴, 3-, 4- 또는 5-이속사졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 1,2,3-트리아졸-1-, -4- 또는 -5-일, 1,2,4-트리아졸-1-, -3-, -4- 또는 -5-일, 1H-테트라졸-1-, 또는 -5-일, 2H-테트라졸-2-, 또는 -5-일, 1,2,3-옥사디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-티아디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,5-티아디아졸-3- 또는 -4-일, 1,3,4-티아디아졸릴, 1- 또는 5-테트라졸릴, 2-, 3- 또는 4-페리딜, 3- 또는 4-페리다지닐, 2-, 4-, 5- 또는 6-페리미딜, 2-, 3-, 4-, 5- 6-2H-티오피라닐, 2-, 3- 또는 4-4H-티오피라닐, 4-아자인돌-1-, 2-, 3-, 5-, 또는 7-일, 5-아자인돌-1-, 또는 2-, 3-, 4-, 6-, 또는 7-일, 6-아자인돌-1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 또는 7-일, 7-아자인돌-1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 또는 6-일, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조퓨릴, 1-, 3-, 4- 또는 5-이소벤조퓨릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티에닐, 1-, 3-, 4- 또는 5-이소벤조티에닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 2- 또는 3-페라지닐, 1,4-옥사진-2- 또는 -3-일, 1,4-디옥신-2- 또는 -3-일, 1,4-티아진-2- 또는 -3-일, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아진-2-, -4- 또는 -6-일, 티에노[2,3-b]퓨란-2-, -3-, -4-, 또는 -5-일, 벤즈이미다졸-1-일, -2-일, -4-일, -5-일, -6-일, 또는 -7-일, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조페라졸릴, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이속사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤족사졸릴, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이소티아졸릴, 1,3-벤조티아졸-2-일, -4-일, -5-일, -6-일 또는 -7-일, 1,3-벤조디옥솔-4-일, -5-일, -6-일, 또는 -7-일, 벤조트리아졸-1-일, -4-일, -5-일, -6-일 또는 -7-일, 1-, 2-티안트레닐, 3-, 4- 또는 5-이소벤조퓨라닐, 1-, 2-, 3-, 4- 또는 9-잔테닐, 1-, 2-, 3- 또는 4-페녹사티이닐, 2-, 3-페라지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-인돌리지닐, 2-, 3-, 4- 또는 5-이소인돌릴, 1H-인다졸-1-일, 3-일, -4-일, -5-일, -6-일, 또는 -7-일, 2H-인다졸-2-일, 3-일, -4-일, -5-일, -6-일, 또는 -7-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-2-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-3-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일 또는 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-6-일, 이미다조[1,2-a]페리딘-2-일, 이미다조[1,2-a]페리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]페리딘-4-일, 이미다조[1,2-a]페리딘-5-일, 이미다조[1,2-a]페리딘-6-일 또는 이미다조[1,2-a]페리딘-7-일, 테트라졸로[1,5-a]페리딘-5-일, 테트라졸로[1,5-a]페리딘-6-일, 테트라졸로[1,5-a]페리딘-7-일, 또는 테트라졸로[1,5-a]페리딘-8-일, 2-, 6-, 7- 또는 8-푸리닐, 4-, 5- 또는 6-프탈라지닐, 2-, 3- 또는 4-나프티리디닐, 2-, 5- 또는 6-퀴녹살리닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐, 1-, 2-, 3- 또는 4-퀴나졸리닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-퀴나졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀리닐(이소퀴놀릴), 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-신놀리닐, 2-, 4-, 6- 또는 7-프테리디닐, 1-, 2-, 3-, 4- 또는 9-카바졸릴, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-카보리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 10-페난트리디닐, 1-, 2-, 3- 또는 4-아크리디닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-페리미디닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-(1,7)페난트롤리닐, 1- 또는 2-페나지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 또는 10-페노티아지닐, 3- 또는 4-퓨라자닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 또는 10-페녹사지닐, 또는 이의 추가적으로 치환된 유도체일 수 있다.

[0077]

"선택적으로 치환된 헤테로아릴"은 치환된 아릴의 상기 정의된 것으로부터 선택된 하나 이상의 치환기(예를 들어 1 내지 4 치환기, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4)를 선택적으로 갖는 헤테로아릴을 나타낸다.

[0078]

본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "옥소"는 =0 기(group)를 나타낸다.

- [0079] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "알콕시" 또는 "알킬옥시"는 구조식 $-OR^b$ 을 갖는 라디칼을 나타내고, 여기서 R^b 는 알킬이다. 바람직하게는, 알콕시는 C_1-C_{10} 알콕시, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_1-C_4 알콕시이다. 적합한 알콕시의 비-제한적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로포록시, 이소프로포록시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함한다. 알콕시 기 내 산소 원자가 황으로 치환되는 경우, 결과로 생긴 라디칼은 티오알콕시로 나타낸다. "할로알콕시"는 알킬기 내 하나 이상의 수소 원자가 할로겐으로 치환되는 알콕시 기이다. 적당한 할로알콕시의 비-제한적인 예는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 1,1,2,2-테트라플루오로에톡시, 2-플루오로에톡시, 2-클로로에톡시, 2,2-디플루오로에톡시, 2,2,2-트리클로로에톡시, 트리클로로메톡시, 2-브로모에톡시, 펜타플루오로에틸, 3,3,3-트리클로로프로포록시, 4,4,4-트리클로로부톡시를 포함한다.
- [0080] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴옥시"는 $-O\text{-아릴}$ 기를 나타내고, 여기서 아릴은 상기 정의된 바와 같다.
- [0081] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴카보닐" 또는 "아로일(aroyl)"은 $-C(O)-\text{아릴}$ 기를 지칭하고, 여기서 아릴은 상기 기재된 바와 같다.
- [0082] 자체 또는 다른 치환기의 일부로서 용어 "헤테로사이클릴-알킬" 상기한 알킬기 중 하나에 결합된 상기한 헤테로사이클릴 기 중 하나를 갖는 기, 즉, $-R^d-R^c$ 를 지칭하고, 여기서 R^d 는 알킬렌 또는 알킬기로 치환된 알킬렌이고 R^c 는 헤테로사이클릴 기이다.
- [0083] 자체 또는 다른 치환기의 일부로서 용어 "카복시" 또는 "카복실"은 $-CO_2H$ 기를 나타낸다. 따라서, 카복시알킬은 상기 기재된 바와 같이 $-CO_2H$ 인 하나 이상의 치환기를 갖는 알킬기이다.
- [0084] 자체 또는 다른 치환기의 일부로서 용어 "알콕시카보닐"은 알킬 라디칼에 결합된 카복시 기, 즉 $-C(=O)-OR^e$ 를 나타내고, 여기서 R^e 는 알킬의 상기 정의된 바와 같다.
- [0085] 용어 "알킬카보닐옥시" 자체 또는 다른 치환기의 일부로 $-O-C(=O)R^e$ 를 나타내고, 여기서 R^e 는 알킬의 상기 정의된 바와 같다.
- [0086] 자체 또는 다른 치환기의 일부로서 용어 "알킬카보닐아미노"는 구조식 $-NH(C=O)R$ 또는 $-NR'(C=O)R$ 을 나타내고, 여기서 R 및 R'는 각각 독립적으로 알킬 또는 치환된 알킬이다.
- [0087] 용어 "티오카보닐" 자체 또는 다른 치환기의 일부로 $-C(=S)-$ 기를 나타낸다.
- [0088] 용어 "알콕시" 자체 또는 다른 치환기의 일부로 하나의 임의로 치환된 직쇄 또는 분지형 알킬기, 시클로알킬기, 아르알킬, 또는 시클로알킬알킬 기에 결합된 산소 원자로 이루어진 기를 나타낸다. 적당한 알콕시 기의 비-제한적인 예는 메톡시, 에톡시, n-프로포록시, 이소프로포록시, n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 헥산옥시 등을 포함한다.
- [0089] 용어 "할로" 또는 "할로겐" 기 또는 기의 일부로 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도를 총칭한다.
- [0090] 용어 "할로알킬" 단독 또는 조합은, 하나 이상의 수소가 상기 정의된 바와 같이 할로겐으로 대체되는 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는 알킬 라디칼을 나타낸다. 이러한 할로알킬 라디칼의 비-제한적인 예는 클로로메틸, 1-브로모에틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸 등을 포함한다.
- [0091] 용어 "할로아릴" 단독 또는 조합은, 하나 이상의 수소가 상기 정의된 바와 같이 할로겐으로 대체되는 상기 정의된 바와 같은 의미를 갖는 아릴 라디칼을 나타낸다.
- [0092] 용어 "할로알콕시" 단독 또는 조합은 구조식 $-O\text{-알킬}$ 기를 나타내고, 여기서 알킬기는 1, 2, 또는 3 할로겐 원자로 치환된다. 예를 들어, "할로알콕시"는 $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-O-CF_2-CF_3$, $-O-CH_2-CF_3$, $-O-CH_2-CHF_2$, 및 $-O-CH_2-CH_2F$ 를 포함한다.
- [0093] 본 발명에서 용어 "치환된"이 사용될 때마다, "치환된"을 사용한 표현에서 표시된 원자의 하나 이상의 수소는 표시된 기로부터 선택된 것으로 대체되는 것을 의미하고, 표시된 원자의 정상 원자가(normal valency)를 초과하지 않으며, 치환은 화학적으로 안정한 화합물, 즉 반응 혼합물 및 치료제로의 제형으로부터 유용한 정도의 순도

로 분리하기 위해 충분히 강력한 화합물로 되는 것을 제공한다.

- [0094] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬, 아릴, 또는 시클로알킬, 각각 선택적으로 치환된" 또는 "알킬, 아릴, 또는 시클로알킬, 선택적으로 치환된"과 같은 용어는 선택적으로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 시클로알킬을 나타낸다.
- [0095] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 일부는 다른 광학 형태(예를 들어, 거울상이성질체(enantiomers) 또는 부분입체이성질체(diastereoisomers))를 야기할 수 있는, 키랄 중심으로 작용하는 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있다. 본 발명은 모든 가능한 배열(configurations)에서의 이러한 모든 광학 형태 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0096] 더욱 일반적으로, 상기로부터 본 발명의 화합물이 기하 이성질체 (geometrical isomers), 형태 이성질체 (conformational isomers), E/Z-이성질체, 입체화학 이성질체(stereochemical isomers) (즉, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체) 및 본 발명의 화합물에 존재하는 고리의 다른 위치에 있는 동일한 치환기의 존재에 상응하는 이성질체를 포함하나 이에 한정되지 않는 다른 이성질체 및/또는 호변이성질체의 형태로 존재할 수 있다는 것은 숙련된 자에게 명백할 것이다. 모든 이러한 가능한 이성질체, 호변이성질체 및 이의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0097] 본 발명에서 사용될 때마다 용어 "본 발명의 화합물" 또는 유사한 용어는 화학식 I의 화합물 및 이의 하위집단(subgroup)을 포함하는 것으로 의미한다. 또한, 이 용어는 실시예에 묘사된 바와 같은 화합물, 예를 들어, 이들 유도체, N-옥사이드, 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체 형태, 라세미 혼합물, 호변이성질체 형태, 광학 이성질체, 유사체, 및 사차화된 질소 유사체를 나타낸다. 상기 화합물의 N-옥사이드 형태는 하나 또는 여러 질소 원자가 소위 N-옥사이드로 산화되는 화합물을 포함하는 것을 의미한다.
- [0098] 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an", 및 "the"는 문맥을 명백하게 달리 지정하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 예로서, "화합물(a compound)"은 하나의 화합물 또는 하나 이상의 화합물을 의미한다.
- [0099] 상기 기재된 용어 및 명세서에 사용된 다른 용어는 기술분야의 숙련된 자들에게 잘 이해된다.
- [0100] 추가 실시예에서, 본 발명은 상기 본 명세서에서 기술된 화학식 I의 화합물을 제공하며, 여기서;
- [0101] R¹은 수소, C₁₋₆알킬, 및 C₃₋₆시클로알킬을 포함하는 군으로부터 선택되며 특히 수소이다.
- [0102] 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제공하며, 여기서;
- [0103] X는 수소 또는 할로겐이고; 특히 할로겐이며; 더욱 특히 플루오로이고;
- [0104] Y는 -NH-C(=O)- 또는 -C(=O)-NH-이며;
- [0105] Z¹, Z², 및 Z³는 각각 독립적으로 C, N, O, 및 S로 이루어진 군; 특히 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 더욱 특히 Z¹, Z², 및 Z³는 각각 C이고;
- [0106] R¹은 수소, C₁₋₂₀알킬, 및 C₃₋₁₅사이클로알킬을 포함하는 군으로부터 선택되며; 특히 수소이고;
- [0107] R²는 수소, C₁₋₂₀알킬, 할로겐 및 C₁₋₂₀알콕시를 포함하는 군으로부터 선택되고;
- [0108] R³는 C₁₋₂₀알킬, C₃₋₂₀알케닐, C₃₋₂₀알키닐, C₃₋₁₅사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 C₃₋₁₉헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 C₁₋₂₀알킬, C₃₋₂₀알케닐, C₃₋₂₀알키닐, C₃₋₁₅사이클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 및 C₃₋₁₉헤테로사이클릴은 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, C₁₋₆알킬, C₃₋₁₅사이클로알킬, C₃₋₁₉헤테로사이클릴, C₁₋₂₀알킬아미노, 디(C₁₋₂₀알킬)아미노, C₁₋₂₀알콕시, 할로-C₁₋₂₀알콕시, 할로-C₁₋₂₀알킬, 티올, C₁₋₂₀알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C₁₋₂₀알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀론아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; 및
- [0109] n은 0 또는 1; 특히 n은 1이다.

- [0110] 보다 추가적 실시예에서, 본 발명은 종전 본 명세서에서 기술한 화학식 I의 화합물을 제공하며, 여기서;
- [0111] R²는 수소, C₁₋₂₀알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군; 특히 수소, C₁₋₆알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군; 더욱 특히 수소, 메틸 및 플루오로로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0112] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 종전 본 명세서에서 기술한 화학식 I의 화합물을 제공하며, 여기서;
- [0113] R³는 C₁₋₂₀알킬, C₃₋₂₀알케닐, C₃₋₂₀알키닐, C₃₋₁₅사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 C₃₋₁₉헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 C₁₋₂₀알킬, C₃₋₂₀알케닐, 및 C₃₋₂₀알키닐은 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, C₁₋₆알킬, C₃₋₁₅사이클로알킬, C₃₋₁₉헤테로사이클릴, C₁₋₂₀알킬아미노, 디(C₁₋₂₀알킬)아미노, C₁₋₂₀알콕시, 할로-C₁₋₂₀알콕시, 할로-C₁₋₂₀알킬, 티올, C₁₋₂₀알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C₁₋₂₀알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀폰아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며;
- [0114] 특히 R³는 C₁₋₂₀알킬, C₃₋₂₀알케닐, C₃₋₂₀알키닐, C₃₋₁₅사이클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 및 C₃₋₁₉헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 C₁₋₂₀알킬은 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₁₅사이클로알킬, C₃₋₁₉헤테로사이클릴, C₁₋₂₀알킬아미노, 디(C₁₋₂₀알킬)아미노, C₁₋₂₀알콕시, 할로-C₁₋₂₀알콕시, 할로-C₁₋₂₀알킬, 티올, C₁₋₂₀알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C₁₋₂₀알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀폰아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0115] 추가적 실시예에서, 본 발명은 종전 본 명세서에서 기술한 화학식 I의 화합물을 제공하며, 여기서;
- [0116] R³는 C₁₋₂₀알킬, C₃₋₂₀알케닐, C₃₋₂₀알키닐, 및 아릴으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 C₁₋₂₀알킬, C₃₋₂₀알케닐, C₃₋₂₀알키닐, 및 아릴은 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, C₁₋₆알킬, C₃₋₁₅사이클로알킬, C₃₋₁₉헤�ete로사이클릴, C₁₋₂₀알킬아미노, 디(C₁₋₂₀알킬)아미노, C₁₋₂₀알콕시, 할로-C₁₋₂₀알콕시, 할로-C₁₋₂₀알킬, 티올, C₁₋₂₀알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C₁₋₂₀알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀폰아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며;
- [0117] 특히 R³는 C₁₋₂₀알킬, C₃₋₂₀알케닐, C₃₋₂₀알키닐, 및 아릴으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 C₁₋₂₀알킬은 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₁₅사이클로알킬, C₃₋₁₉헤�ete로사이클릴, C₁₋₂₀알킬아미노, 디(C₁₋₂₀알킬)아미노, C₁₋₂₀알콕시, 할로-C₁₋₂₀알콕시, 할로-C₁₋₂₀알킬, 티올, C₁₋₂₀알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C₁₋₂₀알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀폰아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0118] 특정 실시예에서, 본 발명은 본 발명은 종전 본 명세서에서 기술한 화학식 I의 화합물을 제공하며, 여기서;
- [0119] 상기 R3에 대한 하나 이상의 선택적 치환기는 할로, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, C₃₋₁₅사이클로알킬, C₃₋₁₉헤�ete로사이클릴, C₁₋₂₀알킬아미노, 디(C₁₋₂₀알킬)아미노, C₁₋₂₀알콕시, 및 할로-C₁₋₂₀알킬로 이루어진 군; 특히 시아노, C₃₋₁₅사이클로알킬, C₃₋₁₉헤�ete로사이클릴, C₁₋₂₀알콕시, 디(C₁₋₂₀알킬)아미노, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군; 더욱 특히 시아노, C₃₋₆사이클로알킬, C₃₋₆헤�ete로사이클릴, C₁₋₆알콕시, 디(C₁₋₆알킬)아미노, 아릴, 및 헤�ete로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0120] 또한 본 발명의 목적을 화학식 I의 화합물을 제공하는 것으로, 여기서 하기의 하나 이상의 제한이 적용된다:
- [0121] · X는 할로겐; 특히 플루오로이고;
- [0122] · Y는 -C(=O)-NH-이며;
- [0123] · Z¹, Z², 및 Z³는 각각 독립적으로 C, 및 N으로부터 선택되고;

[0124] · Z^1 , Z^2 및 Z^3 는 C이며;

[0125] · R^1 은 수소이고;

[0126] · R^2 는 수소, C_{1-20} 알킬, 및 할로겐을 포함하는 군; 특히 수소, C_{1-6} 알킬, 및 할로겐을 포함하는 군; 더욱 특히 수소, 메틸 및 플루오로를 포함하는 군으로부터 선택되며;

[0127] · R^2 은 수소이고;

[0128] · R^2 는 플루오르이며;

[0129] · R^3 는 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 C_{3-19} 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, 및 C_{3-20} 알키닐은 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤테로사이클릴, C_{1-20} 알킬아미노, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알킬, 티올, C_{1-20} 알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C_{1-20} 알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀론아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며; 특히 R^3 는 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알키닐, C_{3-15} 사이클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 및 C_{3-19} 헤�테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 C_{1-20} 알킬은 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤�테로사이클릴, C_{1-20} 알킬아미노, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알킬, 티올, C_{1-20} 알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C_{1-20} 알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀론아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0130] · R^3 는 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알키닐, 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알키닐, 및 아릴은 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤테로사이클릴, C_{1-20} 알킬아미노, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알킬, 티올, C_{1-20} 알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C_{1-20} 알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀론아미도로 이루어진 군으로부터 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며; 특히 R^3 는 C_{1-20} 알킬, C_{3-20} 알케닐, C_{3-20} 알키닐, 및 아릴으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 C_{1-20} 알킬은 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤테로사이클릴, C_{1-20} 알킬아미노, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알킬, 티올, C_{1-20} 알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C_{1-20} 알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀론아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0131] · R^3 는 할로, 히드록시, 옥소, 카르보닐, 아미노, 아미도, 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤테로사이클릴, C_{1-20} 알킬아미노, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알콕시, 할로- C_{1-20} 알킬, 티올, C_{1-20} 알킬티오, 카르복시산, 아실아미노, C_{1-20} 알킬 에스테르, 카바메이트, 티오아미도, 우레아, 및 셀론아미도로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0132] · 상기 R^3 에 대한 하나 이상의 선택적 치환기는 할로, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 아릴, 헤�테로아릴, C_{1-6} 알킬, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤테로사이클릴, C_{1-20} 알킬아미노, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, C_{1-20} 알콕시, 및 할로- C_{1-20} 알킬로 이루어진 군; 특히 시아노, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{3-19} 헤테로사이클릴, C_{1-20} 알콕시, 디(C_{1-20} 알킬)아미노, 아릴, 및 헤�테로아릴로 이루어진 군; 더욱 특히 시아노, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 헤테로사이클릴, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)아미노, 아릴, 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0133] · 상기 R³에 대한 하나 이상의 선택적 치환기는 시아노, C₃₋₆사이클로알킬, 피롤리디닐, 테트라히드로퓨라닐, C₁₋₆알콕시, 디(C₁₋₆알킬)아미노, 폐닐, 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0134] · n은 1이다.
- [0135] 본 발명의 화합물은 본 명세서의 이하 실시예에 제공된 반응식에 따라 제조될 수 있으나, 기술분야에서 숙련된 자는 이것이 단지 발명을 위한 예시적인 것이고 본 발명의 화합물은 유기화학 분야에서 숙련된 자에 의해 통상적으로 사용되는 여러 가지 표준 합성 과정 중 어떤 것에 의해 제조될 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0136] 바람직한 실시예에서, 본 발명의 화합물은 인 비트로 (in vitro) 또는 인 비보 (in vivo)에서 키나아제 억제제, 더욱 특히 ROCK I 및 ROCKII로부터 선택된, 하나 이상의 ROCK 키나아제의 억제를 위한 키나제 억제제, 특히 약한 ROCK 억제제로 유용하다. 따라서 본 발명은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화합물, 또는 의약으로 사용하기 위한 상기 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0137] 또한, 본 발명은 인간 또는 수의용 의약으로서, 특히 평활근(smooth muscle) 세포 기능과 관련된 질병, 염증, 섬유증(fibrosis), 과다 세포 증식(excessive cell proliferation), 과다 혈관 형성 (excessive angiogenesis), 과민성(hyperreactivity), 방어 기능 저하, 신경퇴화, 및 재형성(remodeling)과 같이 ROCK 이 관여하는 질병 또는 장애의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0138] 추가적 실시예에서, 본 발명은 안(eye) 질환; 기도(airway) 질환; 목(throat), 코(nose) 및 귀(ear) 질환; 장 질환; 심혈관성 및 혈관성 질환; 염증성 질환; 신경계(neurological) 및 중추신경계 질환(CNS disorder); 증식 성 질환; 신장 질환; 성 기능 장애; 골(bone) 질환; 전립선 비대증, 이식 거부, 발작(spasm), 고혈압, 만성폐쇄 성질환(COPD), 및 알레르기를 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 질병 또는 장애의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0139] 바람직한 실시예에서, 망막증(retinopathy), 시각 신경병증(optic neuropathy), 녹내장(glaucoma) 및 황반변성 (macular degeneration)과 같은 퇴행성 망막 질환(degenerative retinal disease), 망막색소변성증(retinitis pigmentosa), 염증성 안(eye) 질환(전부포도막염(anterior uveitis), 범포도막염(panuveitis), 중간포도막염 (intermediate uveitis) 및 후부포도막염(posterior uveitis)과 같은), 신경퇴화, 각막 질환(후치쓰 이영양증(Fuch's dystrophy) 및 각막염과 같지만 이에 한정되지 않은), 각막 손상 치유의 기형 및 안구 통증 (ocular pain)을 포함하나 이에 한정되지 않은 안질환의 예방 및/또는 치료, 상기 질환과 관련된 합병증 및/또는 증상을 예방, 치료 및/또는 완화에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0140] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 폐 섬유증, 폐기종, 만성 기관지염, 천식, 섬유증, 폐렴, 셉시스(cytosis) 섬유증, 만성 폐색성 폐 질환 (COPD); 기관지염 및 비염 및 호흡 곤란 증후군을 포함하지만 한정되지 않는; 기도 질환의 예방 및/또는 치료, 상기 질환과 관련된 합병증 및/또는 증상을 예방, 치료 및/또는 완화에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0141] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 폐고혈압 (pulmonary hypertension) 및 폐혈관 수축 (pulmonary vasoconstriction)을 포함하지만 이에 한정되지 않는: 심혈관계 및 혈관계 질환의 예방 및/또는 치료, 상기 질환과 관련된 합병증 및/또는 증상을 예방, 치료 및/또는 완화를 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0142] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 부비강 문제, 청력 문제, 치통, 편도선염, 궤양 및 비염을 포함하지만 이에 한정되지 않는: 목(throat), 코(nose) 및 귀(ear) 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0143] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 과다각화증(hyperkeratosis), 이상각화증(parakeratosis), 과과립증(hypergranulosis), 가시세포증(acanthosis), 및 궤양을 포함하지만 이에 한정되지 않는: 피부질환의 예방 및/또는 치료를 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.
- [0144] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD), 궤양성 대장염(ulcerative

colitis), 위장관염(gastroenteritis), 장폐색증(ileus), 회장염(ileitis), 충수돌기염(appendicitis) 및 크론씨병을 포함하지만 이에 한정되지 않는: 장관 질환(intestinal disease)의 예방 및/또는 치료를 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

[0145] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 건선, 류마티스 관절염, 소아 류마티스 관절염(juvenile rheumatoid arthritis), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 염증성 장질환, 크론씨병 및 케양성 대장염을 포함하나 이에 한정되지 않는: 염증성 질환의 예방 및/또는 치료, 상기 질환과 관련된 합병증 및/또는 증상 및/또는 염증반응을 예방, 치료 및/또는 완화를 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

[0146] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 신경병성 통증을 포함하나 이에 한정되지 않는: 신경계 및 중추신경계 질환(CNS disorder)의 예방, 치료 및/또는 관리를 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다. 따라서 본 화합물은 다양한 신경성 장애, 및 또는 이와 관련된 합병증 및/또는 증상의 예방, 치료 및/또는 완화에서 신경퇴화의 예방 및 신경생성의 자극에 적합하다.

[0147] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 유방암, 결장암, 장암, 피부암, 두경부암, 신경암, 자궁암, 신장암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 또는 갑상선암; 캐슬만씨 병(Castleman disease); 육종(sarcoma); 악성종(malignoma); 및 흑색종(melanoma)을 포함하나 이에 한정되지 않는: 종식성 질환의 예방 및/또는 치료, 및/또는 이와 관련된 합병증 및/또는 증상 및/또는 염증성 반응의 예방, 치료 및/또는 완화를 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

[0148] 다른 실시예에서, 본 발명은 신장 섬유증 또는 신기능장애(renal dysfunction)를 포함하나 이에 한정되지 않는: 신장 질환의 예방 및/또는 치료 및/또는 이와 관련된 합병증 및/또는 증상 및/또는 염증성 반응의 예방, 치료 및/또는 완화를 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

[0149] 다른 실시예에서, 본 발명은 생식샘저하증(hypogonadism), 방광 질환, 고혈압, 당뇨병, 또는 골반경 수술(pelvic surgery)을 포함하나 이에 한정되지 않는 성기능 장애의 예방 및/또는 치료, 및/또는 고혈압, 우울증 또는 불안(anxiety)을 치료하기 위해 사용된 약물과 같은 특정 약물을 사용하는 치료와 관련된 성기능 장애를 치료하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

[0150] 다른 실시예에서, 본 발명은 골다공증 및 골관절염을 포함하나 이에 한정되지 않는 골 질환의 예방 및/또는 치료, 및/또는 이와 관련된 합병증 및/또는 증상 및/또는 염증성 반응의 예방, 치료 및/또는 완화를 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

[0151] 다른 실시예에서, 본 발명은 양성 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia), 이식 거부, 경련(spasm), 만성 폐쇄성 질환(chronic obstructive bladder disease), 및 알레르기와 같은 질환 및 장애의 예방 및/또는 치료에서, 및/또는 이와 관련된 합병증 및/또는 증상의 예방, 치료 및/또는 완화를 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

[0152] 바람직한 실시예에서, 본 발명은 안 질환의 예방 및/또는 치료에서 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

[0153] 또한, 본 발명은 안(eye) 질환; 기도(airway) 질환; 심혈관성 및 혈관성 질환; 염증성 질환; 신경계(neurological) 및 중추신경계질환(CNS disorder): 종식성 질환; 신장 질환; 성 기능 장애; 골(bone) 질환; 전립선 비대증; 이식 거부; 발작(spasm); 고혈압; 만성폐쇄성질환(COPD); 및 알레르기를 포함하는 군으로부터 하나 이상 선택된 질환 또는 장애의 예방/또는 치료방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 정의된 화합물 또는 조성물의 치료적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0154] 바람직한 실시예에서, 본 발명은 망막증(retinopathy), 시각 신경병증(optic neuropathy), 녹내장(glaucoma) 및 황반변성(macular degeneration)과 같은 퇴행성 망막 질환(degenerative retinal disease), 망막색소변성증(retinitis pigmentosa), 염증성 안(eye) 질환(전부포도막염(anterior uveitis), 범포도막염(panuveitis), 중간포도막염(intermediate uveitis) 및 후부포도막염(posterior uveitis)과 같은), 각막 질환(후치쓰 이영양증(Fuch's dystrophy) 및 각막염과 같지만 이에 한정되지 않은)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 안 질환의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 정의된 화합물 또는 조성물의 치료적으로 유효한 양을 이를

필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다.

- [0155] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 폐 섬유증, 폐기종, 만성 기관지염, 천식, 섬유증, 폐렴, 낭포성 섬유증, 만성 폐색성 폐질환 (COPD); 기관지염, 비염 및 호흡 곤란 증후군을 포함하지만 한정되지 않는; 기도 질환의 예방 및/또는 치료방법을 제공하며; 상기 방법은 상기 정의된 화합물 또는 조성물의 치료적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0156] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 폐고혈압 (pulmonary hypertension) 및 폐혈관 수축 (pulmonary vasoconstriction)을 포함하지만 이에 한정되지 않는: 심혈관계 및 혈관계 질환의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며; 상기 방법은 상기 정의된 화합물 또는 조성물의 치료적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0157] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 전선, 류마티스 관절염, 소아 류마티스 관절 염(juvenile rheumatoid arthritis), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 염증성 장질환, 크론씨병 및 궤양성 대장염을 포함하나 이에 한정되지 않는: 염증성 질환의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며; 상기 방법은 상기 정의된 화합물 또는 조성물의 치료적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0158] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 신경병성 통증을 포함하나 이에 한정되지 않는: 신경계 및 중추신경계 질환 (CNS disorder)의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다. 따라서 본 화합물은 다양한 신경성 장애, 및 또는 이와 관련된 합병증 및/또는 증상의 예방, 치료 및/또는 완화에서 신경퇴화의 예방 및 신경생성의 자극에 적합하며; 상기 방법은 상기 정의된 화합물 또는 조성물의 치료적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0159] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 유방암, 결장암, 장암, 피부암, 두경부암, 신경암, 자궁암, 신장암, 폐암, 간암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 또는 갑상선암; 캐슬만씨 병(Castleman disease); 백혈병; 육종 (sarcoma); 림프종; 악성종(malignoma); 및 흑색종(melanoma)과 같지만 이에 한정되지 않는 종식성 질환의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며; 상기 방법은 상기 정의된 화합물 또는 조성물의 치료적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0160] 다른 실시예에서, 본 발명은 신장 섬유증 또는 신기능장애(renal dysfunction)를 포함하나 이에 한정되지 않는: 신장 질환의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며; 상기 방법은 상기 정의된 화합물 또는 조성물의 치료적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0161] 다른 실시예에서, 본 발명은 생식샘저하증(hypogonadism), 방광 질환, 고혈압, 당뇨병, 또는 골반경 수술 (pelvic surgery)을 포함하나 이에 한정되지 않는 성기능 장애의 예방 및/또는 치료, 및/또는 고혈압, 우울증 또는 불안(anxiety)을 치료하기 위해 사용된 약물과 같은 특정 약물을 사용하는 치료와 관련된 성기능 장애를 치료 방법을 제공하며; 상기 방법은 상기 정의된 화합물 또는 조성물의 치료적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0162] 다른 실시예에서, 본 발명은 골다공증 및 골관절염을 포함하나 이에 한정되지 않는 골 질환의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며; 상기 방법은 상기 정의된 화합물 또는 조성물의 치료적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0163] 다른 실시예에서, 본 발명은 양성 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia), 이식 거부, 경련(spasm), 만성 폐쇄성 질환(chronic obstructive bladder disease), 및 알레르기와 같은 질환 및 장애의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며; 상기 방법은 상기 정의된 화합물 또는 조성물의 치료적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0164] 바람직한 실시예에서, 본 발명은 녹내장, 천식, 성 기능 장애 또는 COPD의 예방 및/또는 치료 방법을 제공하며; 상기 방법은 상기 정의된 화합물 또는 조성물의 치료적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0165] 본 발명에서, 하기 기재된 ROCK의 억제 어세이에서 $10 \mu\text{M}$ 미만, 바람직하게는 $1 \mu\text{M}$ 미만, 더욱 바람직하게는 $0.1 \mu\text{M}$ 의 IC_{50} 값을 갖는 ROCK를 억제하는 화학식 I의 화합물 또는 이의 하위집단(subgroup)이 특히 선호된다.

- [0166] 상기 억제는 *in vitro* 및/또는 *in vivo*에서 영향을 받을 수 있으며, *in vivo*에서 영향을 받는 경우, 상기 정의된 바와 같이 선택적인 방법에서 영향을 받는 것이 바람직하다.
- [0167] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "ROCK-매개 병(condition)" 또는 "질환(disease)"은 역할이 알려져 있는 어느 질환 또는 기타 해로운 병을 의미한다. 또한, 용어 "ROCK-매개 병(condition)" 또는 "질환(disease)"은 ROCK 억제제와 함께 치료에 의해 완화되는 질환들 또는 병들을 의미한다. 따라서, 본 발명의 다른 실시예에는 ROCK의 역할이 알려진 하나 이상의 질환의 중증도의 치료 또는 경감에 관한 것이다.
- [0168] 약학적 용도의 경우, 본 발명의 화합물은 유리 산 또는 염기로서, 및/또는 약학적으로 허용가능한 산-부가 및/또는 염기-부가 염의 형태(예를 들어, 비-독성 유기 또는 무기 산 또는 염기와 함께 얻어진), 수화물, 용매화물 및/또는 복합체의 형태, 및/또는 에스터와 같은 전구약물 또는 전구체의 형태로 사용될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이 그리고 별도의 언급이 없으면, 용어 "용매화물(solvate)"은 본 발명의 화합물이 적합한 무기 용매(예를 들어, 수화물) 또는 유기 용매와 함께 형성될 수 있는 어느 조합을 포함한다.
- [0169] 본 발명에 따른 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 즉, 수용성, 지용성, 또는 분산제의 형태는 예를 들어 무기 또는 유기산으로부터 형성되는, 종래의 비-독성 염을 포함한다. 이러한 산 부가염의 예는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캠포레이트, 캠포설포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 퓨마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌-설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트(persulfate), 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 및 운데카노에이트를 포함한다.
- [0170] 일반적으로, 약학적 용도의 경우, 본 발명의 화합물은 적어도 하나의 본 발명의 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제 및/또는 보조제, 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 활성 화합물을 더 포함하는 약학적 제제 또는 약학적 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0171] 이러한 제형의 비-제한적인 예로, 경구 투여, 비경구 투여(정맥내, 근육내 또는 피하 주사 또는 정맥 주사에 의한 것과 같은), 국소 투여(눈 포함), 흡입, 피부 패치, 이식, 죽약 등에 의한 투여에 적합한 형태일 수 있다. 투여 방법에 따라 고체, 반-고체 또는 액체일 수 있는 이러한 적당한 투여 형태와 방법 및 이의 제제에 사용을 위한 담체, 희석제 및 부형제는 숙련된 자에게 명백할 것이다.
- [0172] 이러한 제제의 다소 바람직하나 비-제한적인 예는 정제, 환약, 분말, 로렌지, 작은 봉지(sachets), 카시에(cachets), 엘릭시르제, 혼탁액, 에멀젼, 용액, 시럽, 에어로졸, 연고, 크림, 로션, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 죽약, 안약, 멸균 주사액 및 멸균 포장 분말(일반적으로 사용 전에 재구성된)을 포함하고, 약의 1회분 투여 및/또는 지속적인 투여를 위해 이러한 제형 자체에 적합한, 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 칼슘 포스페이트, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미세결정 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 셀룰로오스, (멸균) 물, 메틸셀룰로오스, 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 식용유, 식물성유 및 광유(mineral oil) 또는 이의 적당한 혼합물과 같은 적당한 담체, 부형제, 및 희석제와 함께 제형화될 수 있다. 제형은 임의로 기타 약학적으로 활성 물질(본 발명의 화합물과 함께 상승 효과를 야기하거나 또는 야기하지 않을 수 있는) 및 윤활제, 습윤제, 에멀젼화제, 혼탁제, 분산제, 봉해제, 중량제, 충전제, 보존제, 감미제, 풍미제, 흐름 조절제(flow regulators), 방출제 등과 같은 약학적 제형에 통상적으로 사용되는 기타 물질을 함유할 수 있다. 또한, 조성물은 예를 들어 천연 젤 또는 합성 고분자를 기준으로 리포좀 또는 친수성 고분자 마트릭스를 이용하여 그 안에 함유된 활성 화합물의 빠른, 지속적인 또는 지연 방출을 제공하기 위해 제형화될 수 있다. 본 발명에 따른 약학적 조성물의 화합물의 용해도 및/또는 안정성을 향상시키기 위해, α -, β - 또는 γ -시클로덱스트린 또는 이의 유도체를 사용하는 것이 유리할 수 있다.
- [0173] 또한, 알콜과 같은 공-용매는 화합물의 용해도 및/또는 안정성을 향상시킬 수 있다. 수용성 조성물의 제제에서, 본 발명의 화합물의 염의 첨가는 이의 증가된 수 용해도로 인해 더 적당할 수 있다.
- [0174] 통증 치료의 경우, 본 발명의 화합물은 국소적으로 사용될 수 있다. 국소 투여의 경우, 화합물은 스프레이, 연고 또는 경피 패치의 형태 또는 국소, 경피 및/또는 피내(intrasdermal) 투여에 다른 적당한 형태로 유리하게 사용될 수 있다.

- [0175] 눈의(ophthalmic) 적용의 경우, 용액, 젤, 정제 등은 주요 비히클로서 생리식염수, 젤 또는 부형제를 사용하여 종종 제조된다. 눈의 제형은 바람직하게는 적당한 완충계과 함께 안정된 pH에서 제조되어야 한다.
- [0176] 특히 더, 조성물은 본 발명의 화합물의 고체 분산체 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 수용성 고분자로 이루어진 입자의 치료적 유효량을 포함하는 약학적 제형으로 제형화될 수 있다.
- [0177] 용어 "고체 분산체(a solid dispersion)"는 적어도 2개의 성분을 포함하는 고체 상태(액체 또는 기체 상태의 반대로서)의 시스템을 정의하고, 여기서 하나의 성분은 다른 성분 또는 성분들을 전부 어느 정도 고르게 분산시킨다. 상기 성분의 분산체는 열역학에서 정의된 바와 같이 시스템이 전부 화학적 및 물리적으로 균일하거나 또는 균질하고 또는 하나의 상으로 이루어진 경우, 이러한 고체 분산체는 "고체 용액(a solid solution)"으로 나타낸다. 고체 용액은 그 안에 있는 성분이 이들이 투여되는 유기체에 대개 즉시 생체이용가능하기 때문에 바람직한 물리적 시스템이다.
- [0178] 또한, 1000 nm 미만의 효과적인 평균 입자 크기를 유지하기에 충분한 양으로 이의 표면 위에 흡착된 표면 조정제(surface modifier)를 가지는 나노입자 형태의 화합물을 제형화하는 것이 편리할 수 있다. 적당한 표면 조정제는 바람직하게는 알려진 유기 및 무기 약학적 부형제로부터 선택될 수 있다. 이러한 부형제는 다양한 고분자, 저분자량 올리고머, 천연 제품 및 계면활성제를 포함한다. 바람직한 표면 조정제는 비이온성 및 음이온성 계면활성제를 포함한다.
- [0179] 본 발명에 따른 화합물을 제형화하는 또 다른 관심있는 방법은, 화합물을 친수성 고분자에 혼합하고 이 혼합물을 많은 작은 비드 전체에 코팅 필름으로 적용함으로써 경구 투여를 위한 약학적 제형의 제조에 적당하고 편리하게 제조될 수 있는 우수한 생체이용률을 가진 조성물을 생성하는 약학적 조성물을 포함한다. 비드에서 코어로 사용하기에 적당한 물질은 많으며, 상기 물질은 약학적으로 허용가능하고 적당한 치수 및 단단함(firmness)을 갖는 것을 제공한다. 이러한 물질의 예는 고분자, 무기 물질, 유기 물질, 및 당류 및 이의 유도체이다.
- [0180] 제제는 일반적으로 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물과 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 혼합하는 단계를 포함하고, 및 원하는 경우, 필요한 경우 무균 조건 하에 다른 약학적 활성 화합물과 조합하여 알려진 방법 자체로 제조될 수 있다. 본 발명의 약학적 제제는 바람직하게는 단위 제형이고, 적당하게 포장, 예를 들어 박스, 블리스터, 바이알, 병, 작은 봉지, 앰풀 또는 어느 다른 적당한 단회-용량 또는 다회-용량 그릇(holder) 또는 용기(container) (적당히 라벨을 붙일 수 있는)일 수 있고; 임의로 하나 이상의 전단(leaflets)을 함유하는 제품 정보 및/또는 사용 설명서와 함께일 수 있다. 화합물은 주로 사용된 특정 제제 및 치료 또는 예방되어야 할 병에 따라 경구, 직장, 눈, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 또는 비강내 경로를 포함하는 다양한 경로에 의해 투여될 수 있으며, 통상 경구 및 정맥내 투여가 바람직하다. 본 발명의 적어도 하나의 화합물은 일반적으로, 적당한 투여시 투여되는 개개인의 바람직한 치료 또는 예방 효과를 이루기에 충분한 화학식 I의 화합물 또는 이의 어느 하위집단의 양을 의미하는 "유효량"으로 투여될 것이다. 통상적으로, 예방 또는 치료되어야 할 병 및 투여 경로에 따라, 이러한 유효량은 0.001 내지 1000mg/kg 환자의 몸무게/day, 더 자주 0.1 내지 500mg, 예를 들어 1 내지 250mg, 예를 들어 약 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 또는 250mg/kg 환자의 몸무게/day이며, 단회 일일 용량으로, 1회 이상 나누어서 일일 용량으로, 또는 본질적으로 지속적으로 투여될 수 있다. 투여량, 투여 경로 및 추가 치료 요법은 연령, 성별, 환자의 일반 조건 및 치료되어야 할 질환/증상의 특질 및 중증도와 같은 요인에 따라 임상 의사에 의해 결정될 수 있다. 참고문헌은 US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 및 US-A-6,372,733, 및 상기 언급된 추가 선행기술과 Remington's Pharmaceutical Sciences 최신판과 같은 표준 핸드북으로 다시 구성된다.
- [0181] 본 발명의 방법에 따른 상기 약학적 조성물은 치료 과정 동안 다른 시기에 별도로 또는 동시에 나누어 또는 단일 조합 형태로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 동시 또는 교대 치료의 모든 이러한 처방 계획을 포함하는 것으로 이해될 것이고, 따라서 용어 "투여하는(administering)"은 설명될 것이다.
- [0182] 경구 투여 형태의 경우, 본 발명의 조성물은 부형제, 안정화제, 또는 불활성 희석제와 같은 적당한 첨가제와 혼합될 수 있고, 종래의 방법에 의하여 정제, 코팅된 정제, 경질 캡슐, 수성 알콜 또는 오일 용액과 같은 적당한 투여 형태로 가져올 수 있다. 적당한 불활성 담체의 예는 아라비아검, 마그네시아, 마그네슘 카보네이트, 포타슘 포스페이트, 락토오스, 글루코오스, 또는 전분, 특히 옥수수 전분이다. 이 경우, 제제는 건조 및 습식 과립으로 모두 수행될 수 있다. 적당한 오일 부형제 또는 용매는 해바라기 유 또는 간유와 같은 식물성 또는 동물성 유이다. 적당한 수성 또는 알콜 용액의 용매는 물, 에탄올, 당 용액, 또는 이의 혼합물이다. 또한, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜은 다른 투여 형태의 추가 보조제로서 유용하다. 즉시 방출 정제로서, 이들 조성물은 미세결정 셀룰로오스, 디칼슘 포스페이트, 전분, 마그네슘 스테아레이트 및 락토오스 및/또는 기술분야에

서 알려진 기타 부형제, 결합제, 중량제, 봉해제, 희석제 및 윤활제를 함유할 수 있다.

[0183] 비강 에어로졸 또는 흡입으로 투여되는 경우, 이들 조성물은 약학적 제형의 기술분야에서 잘 알려진 기술에 따라 제조될 수 있으며, 기술분야에서 알려진 벤질 알콜 또는 기타 적당한 방부제, 생체이용률을 향상시키는 흡수 촉진제, 플루오로탄소, 및/또는 기타 용해제 또는 분산제를 사용하여 식염수로 제조될 수 있다. 에어로졸 또는 스프레이 형태의 투여를 위한 적당한 약학적 제형은, 예를 들어 본 발명의 화합물의 용액, 혼탁액 또는 에멀젼, 또는 에탄올 또는 물 또는 이러한 용매의 혼합물과 같은 약학적으로 허용가능한 용매에서 이의 생리적으로 견딜 수 있는 염이다. 필요한 경우, 제형 또한 계면활성제, 에멀젼화, 안정화제 및 추진제와 같은 기타 약학적 보조제를 추가로 함유할 수 있다.

[0184] 피하 투여의 경우, 본 발명에 따른 화합물은, 원하는 경우 용해제, 에멀젼화 또는 추가 보조제와 같은 종래의 물질과 함께 용액, 혼탁액, 또는 에멀젼으로 가져온다. 또한, 본 발명의 화합물은 동결건조될 수 있고, 얻어진 동결건조물 (lyophilizates)은 주사 또는 주입 제제의 생산에 사용된다. 적당한 용매는 물, 생리식염수 또는 알콜, 예를 들어 에탄올, 프로판올, 글리세롤이고, 또한 글루코오스 또는 만니톨 용액과 같은 당 용액, 또는 대안적으로 언급된 다양한 용매의 혼합물이다. 주사 용액 또는 혼탁액은 만니톨, 1,3-부탄디올, 물, 링거 용액 또는 등장성 소듐 클로라이드 용액과 같은 적당한 비-독성, 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매, 또는 무균성, 저자극성(bland), 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 불휘발유(fixed oil), 및 올레산을 포함하는 지방산과 같은 적당한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 이용한, 알려진 기술에 따라 제형화될 수 있다.

[0185] 좌약 형태로 직장 투여되는 경우, 이들 제형은 본 발명에 따른 화합물을 코코아 버터, 합성 글리세라이드 에스터 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적당한 비-자극성 부형제와 혼합하여 제조될 수 있으며, 상온에서 고체이나 약물을 방출하기 위해 직장 강(rectal cavity)에서 액화 및/또는 녹는다.

[0186] 바람직한 실시예에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 국소적으로, 예를 들어 국부적 또는 흡수 및 비-흡착 적용 모두에 사용된다.

[0187] 조성물은 본 명세서에서 동물의 질환의 예방 및/또는 치료를 포함할 뿐만 아니라, - 소, 돼지, 양, 닭, 어류 등과 같은 경제적으로 중요한 동물을 위해 - 동물의 성장 및/또는 무게, 및/또는 동물로부터 얻어진 고기 또는 기타 생성물의 양 및/또는 질을 향상시키기 위해 수의학 분야에서 가치 있다. 따라서, 추가 측면에서, 본 발명은 적어도 하나의 본 발명의 화합물 및 적어도 하나의 적당한 담체(즉, 수의학적 사용에 적합한 담체)를 함유하는 수의학적 사용을 위한 조성물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 이러한 조성물의 제제에서 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0188] 본 발명은 지금 하기 합성 및 생물학적 실시예에 의해 예시될 것이고, 어떤 방법으로 발명의 범위에 한정되지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0189] 실현예.

[0190] A. 화합물의 물리화학적 특성

[0191] A.1. 화합물 순도

[0192] 특별히 언급하지 않는 한, 화합물의 순도는 액체크로마토그라피/질량 분석법(LC/MS)에 의하여 확인 되었다.

[0193] A.2. 배열의 속성(Attribution of the configuration)

[0194] 키랄 중심의 절대 배열을 확인하기 위하여 Cahn-Ingold-Prelog 시스템을 사용하였고, 비대칭 탄소 위에 있는 4 개의 기는 일련의 순위 결정 규칙(sequence rule)에 의하여 랭크되었다(Reference is made to Cahn; Ingold; Prelog Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1966, 5, 385-415).

[0195] A.3. 입체화학(Stereochemistry)

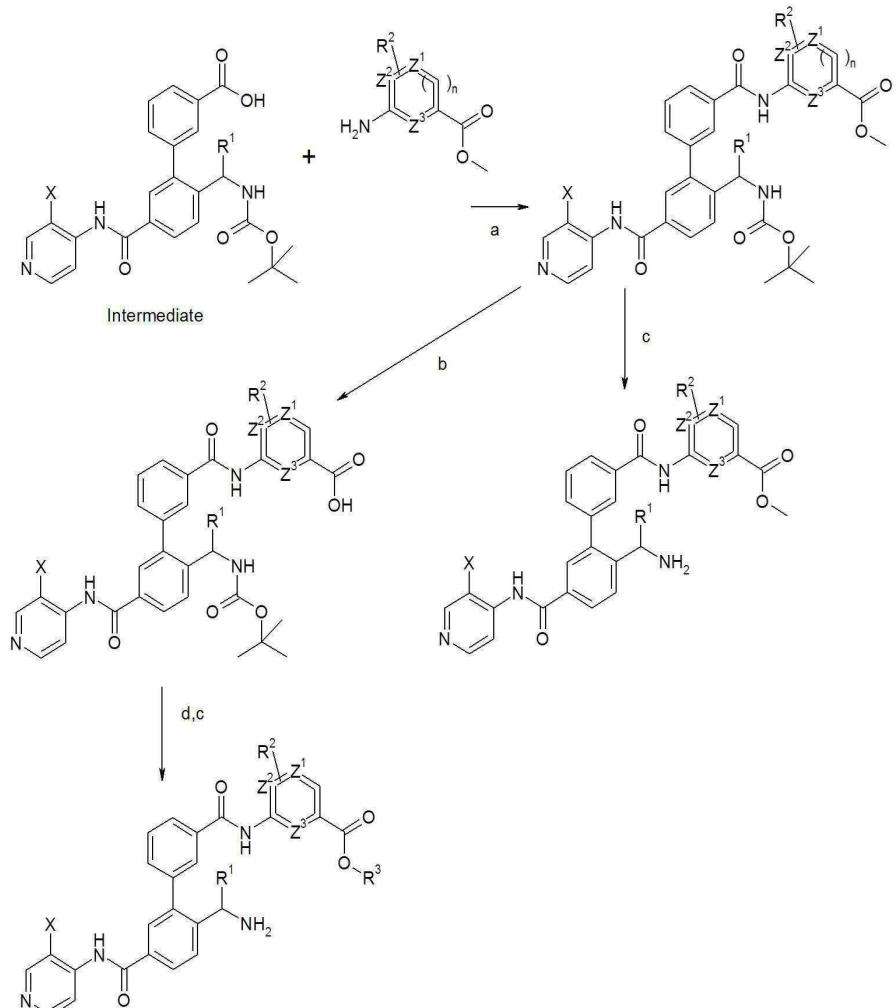
[0196] 특정 광학이성질체(enantiomer)(또는 부분입체이성질체(diastereoisomer))는 다른 방법에 의하여 얻을 수 있다

는 것은 본원발명이 속하는 기술분야에서 잘 알려져 있는데, 예를 들어, 키랄 분해법(chiral resolution)(예를 들어, 광학활성 산 또는 염기로 형성된 염은 화합물 1 또는 이의 임의의 서브 그룹의 광학활성 이성질체의 분리를 용이하게 하는 부분입체이성질체 염을 형성하는데 이용될 수 있다), 비대칭 합성방법 또는 정제 키랄 크로마토그래피(preparative chiral chromatography)가 있으며, 이에 제한되지 않는다. 편리할 때마다, 입체이성질체는 알려진 배열과 함께 시판 출발물질로부터 얻어질 수 있다(이러한 화합물은 예를 들어 아미노산을 포함).

[0197] *B. 화합물 합성 (Compound synthesis)*

[0198] *B. 1. 본 발명의 화합물*

[0199] 본 발명의 화합물은 하기의 일반적인 절차에 따라 제조될 수 있다:



[0200]

[0201] 반응 a: DMF와 같은 유기용매 내의 카복실산(carboxylic acid) (1eq) 용액에 필요한 적절한 커플링제(TBTU (1.5 eq)/ HOEt (0.3 eq)와 같은) 및 DIEA (3에서 10 eq)를 실온에서 첨가하였다. 5분 후, 상용하는 아닐린(aniline)(1.5 eq)을 첨가하고 반응이 완결될 때까지 혼합물을 실온에서 교반하였다. 그런 다음 용매를 진공하에서 제거하고 잔여물을 EtOAc로 희석하였다. 유기상을 포화된 NaHCO₃, 브라인(brine)으로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조 및 여과하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(flash chromatography)로 정제하고 DCM/EtOAc (100/0에서 50/50) 등으로 용리하여 백색 분말의 예상 생성물을 얻었다.

[0202]

반응 b: 아세토니트릴(acetonitrile)/물 2/1 내의 상용하는 메틸 에스테르 혼탁액에 1.6M의 LiOH 수용액을 적가하였다. 반응이 완결될 때까지 혼합물을 실온에서 교반하였다. 0.5M의 HCl 수용액을 pH = 4가 될 때까지 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출(x3)하였다. 혼합된 유기상을 브라인으로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조 및 여과하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고 백색 분말의 예상 화합물을 얻었다. 화합물은 보통 추가 정제없이 다음 단계에 사

용되었다.

[0203] 반응 c: DCM(또는 디옥산, 또는 디에틸-에테르) 내의 Boc-보호된 아민(Boc-protected amine) 용액 또는 혼탁액을 통해 HCl 기체를 실온에서 5에서 10분동안 불어넣었다. 혼합물을 반응이 완결될 때까지 실온에서 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 에테르로 세척하고(x3) 진공 하에서 건조시켜 백색 분말의 예상 화합물의 HCl 염을 얻었다.

[0204] 반응 d: DMF와 같은 유기용매 내의 카복실산(1eq) 용액에 필요한 적절한 커플링제(TBTU (1.5 eq)/ HOBt (0.3 eq)와 같은) 및 DIEA (3에서 10 eq)를 실온에서 첨가하였다. 5분 후, 알코올(R^3-OH ; 6 eq)을 첨가하고 반응이 완결될 때까지 혼합물을 실온에서 교반하였다. 그 후 용매를 진공 하에서 제거하고 잔여물을 EtOAc로 회석하였다. 유기상을 포화된 NaHCO₃, 브라인(brine)으로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조 및 여과하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(flash chromatography)로 정제하고 DCM/EtOAc (100/0에서 50/50) 등으로 용리하여 백색 분말의 예상 생성물을 얻었다.

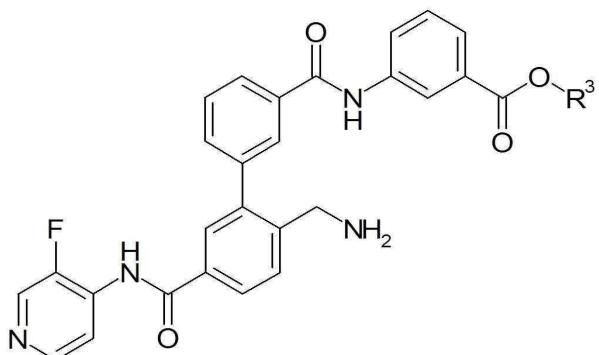
[0205] 유사하게, 아미노 헤테로-헤테로사이클릭 출발물질이 사용될 수 있다(실시예 50-52).

[0206] Y = -NHC(O)-인 경우, 본 발명의 화합물은 상응하는 아닐린 중간체 및 적절한 카복실산으로부터 유사한 방법으로 얻을 수 있다.,.

[0207] 필요한 중간체의 제조는 예를 들어 PCT 출원 WO 2011/107608 A1으로 당업자에게 알려져 있다,

[0208] 하기에 시작되는 표들에서, 본 발명의 바람직한 화합물은 표의 형태로 명시되어 있다. 이 표에 임의로 할당된 화합물 수와 구조 정보가 명시되어 있다.

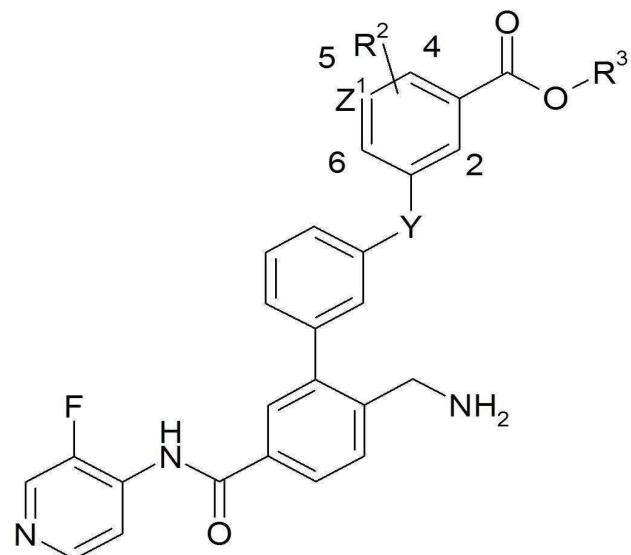
표 1



[0209]

#	\mathbf{R}^3
1	-Me
2	-nPr
3	
4	
5	
6	
7	-iPr
8	-nBu
9	-secBu
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	-(CH ₂) ₂ -OMe
17	-(CH ₂) ₂ -O-C ₄ H ₉
18	-CH ₂ -CN
19	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂
20	-(CH ₂) ₂ -NEt ₂
21	
22	-Ph
23	-Bn
24	

[0210]

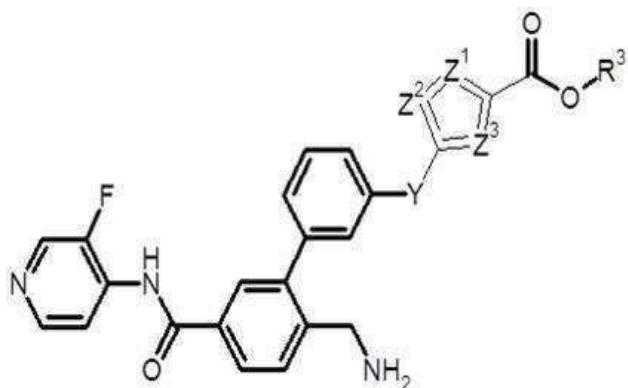
표 2

[0211]

#	Y	Z ¹	R ²				R ³
			2	4	5	6	
25	-C(O)NH-	C			-F		-Me
26	-C(O)NH-	C	-F				-Me
27	-C(O)NH-	C			-F		-nPr
28	-C(O)NH-	C				-F	-Me
29	-C(O)NH-	C				-F	-nPr
30	-C(O)NH-	C				-F	
31	-C(O)NH-	C				-F	
32	-C(O)NH-	N	-H				-Me
33	-C(O)NH-	C		-Me			-Me
34	-C(O)NH-	C		-Me			-nPr
35	-NHC(O)-	C	-H				-Me
36	-NHC(O)-	C	-H				-nPr
37	-NHC(O)-	C				-F	-Me
38	-NHC(O)-	C				-F	
39	-NHC(O)-	C				-F	
40	-NHC(O)-	C				-F	
41	-NHC(O)-	C				-F	
42	-NHC(O)-	C				-F	-iPr
43	-NHC(O)-	C				-F	
44	-NHC(O)-	C				-F	
45	-NHC(O)-	C				-F	-Ph
46	-NHC(O)-	C				-F	
47	-NHC(O)-	C				-F	-CH ₂ -CN
48	-NHC(O)-	C	-H				
49	-NHC(O)-	C	-H				-(CH ₂) ₂ -OMe

[0212]

표 3



[0213]

#	Y	Z ¹	Z ²	Z ³	R ³
50	-C(O)NH-	CH	N	S	-Me
51	-C(O)NH-	N	N	O	-Et
52	-C(O)NH-	CH	CH	O	-Me

[0214]

C. 생체 외(*In vitro*) 및 생체 내(*in vivo*) 어제이C.1. ROCK 억제 활성 스크리닝C.1.1. 키나아제 억제 (*ROCKI or ROCKII*)

ROCK에 대한 정확한 활성은 다음과 같은 시약을 이용하여 생화학적인 어제이로 측정되었다: 염기 반응 완충액 (Base Reaction buffer); 20 mM Hepes (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO. 각 키나아제 반응에 개별적으로 필수 보조인자가 첨가되었다. 반응 절차는 먼저 새롭게 준비된 반응 완충액에 웨타이드 기질의 준비를 포함했다. 다음 기질 용액에 필수 보조 인자를 첨가하였다. 다음 ROCK (최종 농도 1nM)가 기질 용액에 전달되었다. 부드럽게 혼합 후, 실험 화합물의 DMSO 용액이 효소에 첨가되었다. Substrate mix 33P-ATP (specific activity 0.01 μCi / μl final)는 반응 개시를 위해 반응 혼합물에 전달되었다. 키나아제 반응은 상온에서 120분 간 배양되었다. 다음 반응은 P81 이온 교환 페이퍼(ion exchange paper, Whatman # 3698-915)에서 발견되었다. 필터는 0.1% 인산(Phosphoric acid)에서 광범위하게 세척되었다. 다음 radiometric count를 수행하고, 그 뒤 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0219] 이러한 조건에서 평가될 때, 본 발명의 화합물은 IC₅₀ < 100nM로 ROCK2를 억제한다.

C.1.2. 미오신 경쇄 인산화 어제이 (Myosin Light Chain Phosphorylation assay)

랫트의 평활근 세포주인 A7r5이 이용되었다. ROCK의 내인성 발현 (endogenous expression)은 T18/S19에서 조절 (regulator) 미오신 경쇄의 구조성 인산화(constitutive phosphorylation)를 야기하였다. A7r5 세포는 멀티웰 세포 배양 플레이트에 10%FCS를 포함하는 DMEM 배지에서 플레이팅되었다. 밤새 혈청 기아(serum starvation) 후, 세포는 혈청-프리 배지에서 화합물과 함께 배양되었다.

[0222] MLC-T18/S19 인산화의 정량화는 96웰 플레이트에서 인산-MLC-T18/S19 특이적 항체 및 2차 검출 항체를 이용한 ELISA를 통해 평가되었다. 원 자료(Raw data)는 100%로 설정한 높은 대조군(control)을 기준으로 백분율 기질 인산화로 변환되었다. EC₅₀ 값은 변수 사면(variable hill slope)과 함께 비선형 회귀 곡선 맞춤을 이용한 GraphPad Prism 5.01 소프트웨어를 이용하여 결정되었다. 같은 조건하에서 평가할 때, 본 발명의 화합물은 10 μM 이하의 EC₅₀ 값을 나타냈다. 바람직한 화합물은 1 μM 이하의 EC₅₀ 값을 나타냈다.

C.2. 약물학적 특성 (Pharmacological Characterization)

C.2.1. 인간 (및/또는 동물) 혈청에서 안정성 어제이(Stability assay)

화합물을 $1 \mu\text{M}$ 의 농도로 인간 혈청 또는 동물 (랫트, 마우스, 개, 원숭이, 미니피그 또는 토끼) 혈청에서 배양하였다. 시료를 고정된 시점에서 수득하고, 화합물의 잔여물은 단백질 침전 후 LC-MS/MS로 측정하였다. 반감기는 분 단위로 표시하였다. 본 발명의 화합물(Examples 1-10, 12-24, 26-31, 40, 41, 43-48)은 인간 혈청에서 60분 미만의 반감기를 나타낸다. 인간 또는 랫트(또는 다른 종)으로부터 수득된 혈청은 동일한 프로토콜을 유지하면서 전체 혈액으로 대체될 수 있다.

C.2.2. 토끼 수성체액(aqueous humor)에서 안정성 어제이

화합물을 $1 \mu\text{M}$ 의 농도로 토끼 수성체액(AH)에서 배양하였다. 시료를 고정된 시점에서 수득하고, 화합물의 잔여물은 단백질 침전 후 LC-MS/MS로 측정하였다. 본 발명의 화합물의 반감기 값을 표 4에 나타내었다.

표 4

# Cpd	$t^{1/2}$ Rabbit AH (min)	# Cpd	$t^{1/2}$ Rabbit AH (min)
1	> 60	32	> 60
2	> 60	33	> 60
6	> 60	34	> 60
7	> 60	35	> 60
8	> 60	37	> 60
9	> 60	38	> 60
16	> 60	39	> 60
18	> 60	40	> 60
23	> 60	41	> 60
24	> 60	42	> 60
27	> 60	43	> 60
28	> 60	44	> 60
29	> 60	48	> 60
31	> 60	49	> 60