



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월14일

(11) 등록번호 10-2780243

(24) 등록일자 2025년03월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01) A61K 31/69 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 31/4418 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7014258

(22) 출원일자(국제) 2016년11월16일

심사청구일자 2021년11월15일

(85) 번역문제출일자 2018년05월18일

(65) 공개번호 10-2018-0080243

(43) 공개일자 2018년07월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/062154

(87) 국제공개번호 WO 2017/087445

국제공개일자 2017년05월26일

(30) 우선권주장

62/256,199 2015년11월17일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2015042077 A1

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 6 항

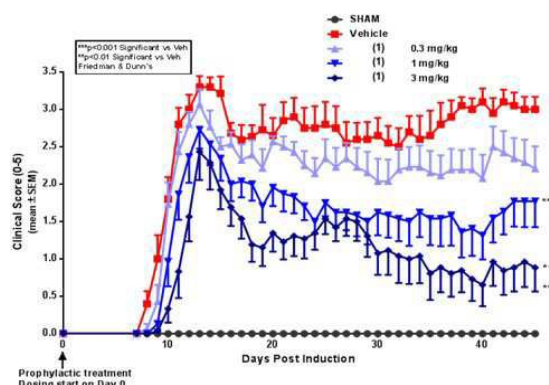
심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 BTK 억제 활성을 갖는 피리미딘 및 피리딘 화합물을 사용하여 다발성 경화증을 치료하는 방법

(57) 요약

본 발명은 BTK의 억제제인 피리미딘 및 피리딘 화합물을 사용하여 MS를 치료하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 31/445 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61K 31/55 (2013.01)

A61K 31/69 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

(56) 선행기술조사문헌

W02014163161 A1

W02014011568 A1

W02009055418 A1

KR1020140007954 A*

W02014210255 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

N-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)메틸]-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4,6-디아민 (1); 또는 1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (2) 에서 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 사용가능한 염, 토우토머 또는 스테레오이소머를 치료학적으로 효과적인 함량으로 포함하는, 다발성 경화증을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화합물은 N-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)메틸]-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4,6-디아민 (1) 인 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 화합물은 1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (2) 인 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 조성물은 다발성 경화증을 치료하기 위한 것인 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 조성물은 다발성 경화증을 예방하기 위한 것인 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다발성 경화증은 재발성 다발성 경화증 (RMS, relapsing multiple sclerosis), 재발성-완화성 다발성 경화증 (RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis), 진행형 다발성 경화증 (PMS, progressive multiple sclerosis), 2차-진행형 다발성 경화증 (SPMS, secondary-progressive multiple sclerosis), 1차-진행형 다발성 경화증 (PPMS, primary-progressive multiple sclerosis), 및 진행형-재발성 다발성 경화증 (PRMS, progressive-relapsing multiple sclerosis)로부터 선택된 것인 약제학적 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2015년 11월 17일에 출원된 U.S. 임시 출원 번호 62/256,199의 이익을 청구하며, 이의 내용은 전체적으로 참조로서 여기에 통합되어 있다.

[0002] 본 발명은 포유류에서 다발성 경화증(MS)의 치료에서 치료법으로 유용한 일련의 피리미딘 및 피리딘 화합물에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명의 실시예는 이에 제한되지 않지만, 부루톤 티로신 키나아제(Bruton's tyrosine kinase)(이하 "BTK"라 함)의 억제제를 포함하는 비가역적 키나아제 억제제를 설명한다. 약제학적 조성물 내로 이들 화합물을 통합시키는 것에 추가로 상기 언급된 화합물의 제조에 대한 방법이 개시되어 있다.

배경 기술

[0003] 단백질 키나아제는 세포 내에서 광범위하게 다양한 신호 전달 과정을 제어하는데 책임이 있는 구조적으로 관련된 효소들의 커다란 패밀리를 구성한다(Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I 및 II, Academic Press, San Diego, CA). 상기 키나아제는 이들이 인산화하는 기질(e.g., 단백질-티로신, 단백질-세린/트레오닌, 지질, etc.)에 의해 여러 패밀리로 분류될 수 있다. 시퀀스 모티프는 이들 키나아제 패밀리에 각각에 일반적으로 대응하는 것으로 확인되었다(e.g., Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, et al., Science, 253:407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, et al.,

Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13:2352-2361 (1994)). 단백질 키나아제는 이들의 조절 메커니즘에 의해 특징될 수 있다. 이들 메커니즘은, 예를 들어, 자가인산화, 키나아제에 의한 인산 전달, 단백질-단백질 상호작용, 단백질-지질 상호작용, 및 단백질-폴리뉴클레오타이드 상호작용을 포함한다. 개별 단백질 키나아제는 하나 이상의 메커니즘에 의해 조절될 수 있다.

[0004] 키나아제는, 이에 한정되지는 않지만, 증식, 분화, 아포프토시스(apoptosis), 운동성, 전사, 번역 및 다른 신호 전달 과정을 포함하는 많은 다른 세포 과정을, 표적 단백질에 인산염기를 첨가하는 것에 의해 조절한다. 이들 인산화 사건은 표적 단백질 생물학적 기능을 조절하거나 또는 조정할 수 있는 분자 온/오프 스위치로서 작용한다. 표적 단백질의 인산화는 다양한 세포의 신호(호르몬, 신경전달자, 성장 및 분화 인자 등), 세포 사이클 사건, 환경적 또는 영양적 스트레스 등에 대한 반응으로 일어난다. 적당한 단백질 키나아제는 신호전달 경로에서 기능하여, 예를 들어 신진 대사 효소, 조절 단백질, 수용체, 세포골격 단백질, 이온 채널 또는 펌프, 또는 전사 인자를 활성화 또는 불활성화(직접적으로 또는 간접적으로)시킨다. 단백질 인산화의 결합적 조절로 인하여 제어되지 않은 신호전달은, 예를 들어, 염증, 암, 알레르기/천식, 면역계의 질병과 상태, 중추신경계의 질병 및 상태, 및 혈관형성을 포함하는, 수 많은 질병에서 원인이 되어 왔다.

[0005] 비-수용체 티로신 키나아제의 Tec 패밀리의 구성원인 BTK는, T 림프구 및 자연살해 세포를 제외한 모든 조혈 세포 타입에서 발현된 신호전달 효소이다. BTK는 하류 세포내 반응에 세포 표면 B-세포 수용체 자극을 연결시키는 B-세포 신호전달 경로에서 잘 조직화된 역할을 한다. BTK는또한 B-세포 발달, 활성화, 신호전달 및 생존의 조절자이다(Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276-281; Schaeffer 및 Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288). 게다가, BTK는, 다른 조혈 세포 신호전달 경로, 예를 들어 대식 세포 중 톨 유사 수용체(TLR) 및 시토카인 수용체-매개 TNF-생성, 비만 세포 중 IgE 수용체(FcεpsilonRI) 신호전달, B-혈통 림프계 세포에서 Fas/APO-1 아포프토틱 신호전달의 억제, 및 콜라겐-자극된 혈소판 응집을 통해 생리학적 효과를 발휘한다. BTK는 Src-패밀리 키나아제, 예를 들어 림프구-특이적 단백질 티로신 키나아제(Lck) 및 Lyn와 매우 높은 유사성을 갖는 ATP-결합 포켓을 갖는다. 다른 키나아제에 BTK를 비교하면, 구체적으로 Tec 및 EGFR(표피성장인자, epidermal growth factor)키나아제 패밀리의 구성원들, 491 키나아제들 중 11에서 보존된 시스테인 잔기, Cys-481을 발견한다.

[0006] BTK는 B 세포의 발달, 분화, 활성화 및 증식뿐만 아니라 이들의 항체 및 시토카인 생성에서 중요한 역할을 한다. 게다가, BTK는 호중구, 비만 세포 및 단핵구에 의한 시토카인의 제조, 호중구 및 비만 세포의 탈과립화뿐만 아니라, 과골세포의 분화/활성화와 같은 다른 면역학적 과정에서 중요한 역할을 한다. 한편으로는 B-세포 활성화, 내성의 파괴 및 자기 항체 제조 및 다른 한편으로는 단핵구, 호중구 및 비만 세포의 악화된 활성화로부터 기인한 염증전 환경은, (이에 한정되지는 않지만) 류마티스 관절염 및 전신홍반 루푸스를 포함하는 자가면역 질병의 원인에서 치명적이다.

[0007] 가역적 키나아제 억제제는 치료적 화합물로 개발되어 왔다. 그러나 이들 가역적 억제제는, 단점이 있는 것으로 결정되어 왔다. 많은 키나아제의 가역적 억제제는 ATP-결합 사이트와 상호작용한다. ATP-결합 사이트의 구조가 키나아제들 중에서 높게 보존된다면, 선택적으로 원하는(즉, 표적) 키나아제를 억제하는 가역적 억제제를 개발하는 것이 어려웠다. 게다가, 많은 가역적 키나아제 억제제가 이들의 표적 폴리펩티드로부터 용이하게 분리한다면, 연장된 시간 동안 억제를 유지하는 것이 어려울 수 있다. 치료법으로서 가역적 키나아제 억제제를 사용할 때, 의도한 생물학적 효과를 얻기 위하여 때때로 독성 근접 용량 및/또는 빈번한 복용이 요구된다.

[0008] 그러므로, 필요한 것은 원하지 않는 오프-표적 효과를 발휘하는, 오프-표적 폴리펩티드에 결합(실질적으로)하지 않고 이들의 표적 폴리펩티드에 공유적으로 결합하는 비가역적 키나아제 억제제이다.

발명의 내용

[0009] 본 발명의 요약

[0010] 본 발명은, 재발성 MS(RMS, relapsing MS), 재발성-완화성 MS (RRMS, relapsing-remitting MS), 진행형 MS (PMS, progressive MS), 2차-진행형 MS (SPMS), 1차-진행형 MS (PPMS), 및 진행형-재발성 MS (PRMS)을 포함하는, 다발성 경화증(MS)의 치료 및/또는 예방을 위하여 여기 제시된 화학식의 화합물에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1: (a) (1)으로 예방적 치료시 SJL-EAE 에서 질병의 시작을 지연하고 질병의 심각성을 축소하였다; (b) 피크에서 최대 임상 스코어; (c) 질병 시작; (d) 누계 임상 스코어(cumulative clinical score).

- 도 2: (1)으로 예방적 치료는 SJL-EAE에서 재발 활성을 축소;(a) 첫 재발까지의 시간(time to first relapse); (b) 재발의 총 수(total number of relapses); (c) 요약.
- 도 3: (a) (1)으로 치료적 치료시 SJL-EAE에서 질병 심각성을 축소;(b) 누계 EAE 스코어.
- 도 4: (1)으로 치료적 치료는 SJL-EAE에서 재발 활성을 축소; (a) 첫 재발까지의 시간; (b) 재발의 총 수; (c) 요약.
- 도 5: 임상 스코어 데이터의 요약 표: 화합물 (1).
- 도 6: (1)으로 예방적 치료 후(24 시간 후 치료) 후 BTK 점유; (a) 첫번째 복용; (b) 마지막 복용.
- 도 7: (a) 첫번째 (1)복용(치료적 연구) 후 BTK 점유; (b) 첫번째 (1)을 복용(치료적 연구) 후 BTK 혈액 농도.
- 도 8: (1)으로 치료적 치료 후(24 시간 후 치료) BTK 점유.
- 도 9: (a) 예방적으로 투여될 때 화합물(2)이 질병 심각성을 크게 줄임; (b) 누계 EAE 스코어.
- 도 10: (a) 화합물 (2)는 EAE 모델에서 질병 및 재발의 발병율을 줄임; (b) 요약.
- 도 11: 화합물(2) PK/PD 실험 디자인.
- 도 12: (a) 복용 2시간 후 화합물(2) BTK 점유; (b) 복용 24시간 후 화합물(2) BTK 점유(둘 다 스트렙타아비딘 포획 MSD 분석으로 측정됨).
- 도 13: 복용 2 hr 및 24 hr 후에서 화합물(2) 프리 플라즈마 농도(건조된 혈반(blood spot) 분석에 의해 측정됨).
- 도 14: (a) 화합물(2)를 가지고 치료적 복용은 SJL-EAE에서 질병 심각성을 축소; (b) 누계 EAE 스코어.
- 도 15: (a) 화합물(2)을 가지고 치료적 복용은 첫 재발까지의 시간을 연장하고 재발을 줄임; (b) 재발의 수; (c) 요약.
- 도 16: 화합물 (2) 실험 디자인.
- 도 17: (a) 화합물(2)의 복용 2 시간 후 BTK 점유; (b) 화합물 (2)의 복용 24 시간 후 BTK 점유(스트렙타아비딘 포획 MSD 분석에 의해 측정).
- 도 18: (a) 화합물(2)의 치료적 복용은 SJL-EAE 에서 질병 심각성을 축소; (b) 누계 스코어.
- 도 19: (a) 화합물(2)의 치료적 복용은 재발의 수를 축소; (b) 요약.
- 도 20: (a) 화합물(2)의 반-치료적 복용은 SJL-EAE의 질병 심각성을 축소; (b) 누계 스코어.
- 도 21: (a) 화합물(2)의 치료적 복용은, 재발의 수를 축소함; (b) 재발의 수; (c) 요약.
- 명세서 및 도면 전반에 걸쳐서, 용어 화합물(1) 및 화합물(A250)은 교환가능하게 사용된다. 명세서 및 도면 전반에 걸쳐서, 용어 화합물(2) 및 화합물(A225)는 상호 교환가능하게 사용된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

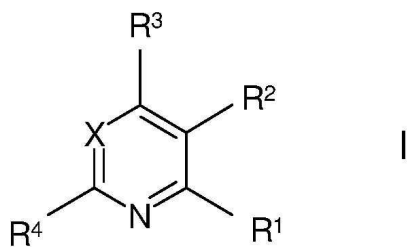
[0012]

본 발명은 일련의 새로운 피리미딘 및 피리딘 키나아제 억제제를 제공한다. 일부 실시예에서 상기 키나아제 억제제는 티로신 키나아제의 비가역적 억제제이다. 바람직한 실시예에서, 상기 비가역적 키나아제 억제제는 BTK를 억제한다. 본 발명에서 설명된 화합물은 작용의 임의 특정 메커니즘에 한정되는 것으로 의도하지는 않지만, 일부 실시예에서 상기 비가역적 키나아제 억제제는 BTK의 Cys 481과 공유 결합을 형성하는 것으로 생리학적 효과를 발휘한다. 중요하게, BTK에서 Cys 481이 다른 키나아제에서 동족체를 발견한다. 본 발명의 실시예는 또한 상기 비가역적 억제제를 합성하는 방법, 질병(신경변성 질병을 포함) 치료에서 상기 비가역적 억제제를 사용하는 방법을 설명하였다. 비가역적 키나아제 억제제와 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 약제학적 제형이 더 설명되며, 이들은 키나아제 억제제이며 상기 언급된 질병의 치료에 유용하다.

[0013]

일 양상에서, 본 발명은 재발성 MS(RMS), 재발성-완화성 MS (RRMS), 진행형 MS(PMS), 2차-진행형 MS(SPMS), 1차-진행형 MS(PPMS), 및 진행형-재발성 MS(PRMS)을 포함하는 다발성 경화증(MS)의 치료 및/또는 예방 방법을 제공하며, 화학식(I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 사용가능한 염, 토우토머 및 스테레오이소머를, 모든 비

의 이들의 혼합물을 포함하여, 대상에 투여하는 단계를 포함한다:



[0014]

[0015]

여기서:

[0016]

X는 CH 또는 N을 나타내며,

[0017]

R¹는 NH₂, CONH₂ 또는 H을 나타내며,

[0018]

R²는 Hal, Ar¹ 또는 Het¹을 나타내며,

[0019]

R³은 NR⁵[C(R⁵)₂]_nHet², NR⁵[C(R⁵)₂]_nCyc, Het², O[C(R⁵)₂]_nAr², NR⁵[C(R⁵)₂]_nAr², O[C(R⁵)₂]_nHet², NR⁵(CH₂)_pNR⁵R⁶, O(CH₂)_pNR⁵R⁶ 또는 NR⁵(CH₂)_pCR⁷R⁸NR⁵R⁶을 나타내며,

[0020]

R⁴는 H, CH₃ 또는 NH₂을 나타내며,

[0021]

R⁵는 H 또는 1, 2, 3 또는 4 C 원자를 갖는 알킬을 나타내며,

[0022]

R⁶는 N(R⁵)₂CH₂CH=CHCONH, Het³CH₂CH=CHCONH, CH₂=CHCONH(CH₂)_n, Het⁴(CH₂)_nCOHet³-디일-CH₂CH=CHCONH, HC≡CCO, CH₃C≡CCO, CH₂=CH-CO, CH₂=C(CH₃)CONH, CH₃CH=CHCONH(CH₂)_n, N≡CCR⁷R⁸CONH(CH₂)_n, Het⁴NH(CH₂)_pCOHet³-디일-CH₂CH=CHCONH, Het⁴(CH₂)_pCONH(CH₂CH₂O)_p(CH₂)_pCOHet³-디일-CH₂CH=CHCONH, CH₂=CHSO₂, ACH=CHCO, CH₃CH=CHCO, Het⁴(CH₂)_pCONH(CH₂)_pHet³-디일-CH₂CH=CHCONH, Ar³CH=CHSO₂, CH₂=CHSO₂NH 또는 N(R⁵)CH₂CH=CHCO을 나타내며,

[0023]

R⁷, R⁸는 함께 2, 3, 4, 또는 5 C 원자를 갖는 알킬렌을 나타내며,

[0024]

Ar¹는 페닐 또는 나프틸을 나타내며, 각각은 비치환 또는 R⁶, Hal, (CH₂)_nNH₂, CONHAr³, (CH₂)_nNHCOA, O(CH₂)_nAr³, OCyc, A, COHet³, OA 및/또는 OHet³(CH₂)에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되며,

[0025]

Ar²는 페닐, 나프틸 또는 피리딜을 나타내며, 각각은 비치환 또는 R⁶, Hal, OAr³, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHCOA 및/또는 Het³에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되며,

[0026]

Ar³는 페닐을 나타내며, 이는 비치환 또는 OH, OA, Hal, CN 및/또는 A에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되며,

[0027]

Het¹는 1 내지 4 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭 포화된, 불포화된 또는 아로마틱 헤테로시클을 나타내며, 이는 비치환 또는 R⁶, O(CH₂)_nAr³ 및/또는 (CH₂)_nAr³에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되며,

[0028]

Het²는 1 내지 4 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭 포화된 헤테로시클이며, 이는 비치환 또는 R⁶, Het³, CycSO₂, OH, Hal, COOH, OA, COA, COHet³, CycCO, SO₂ 및/또는 =O에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있으며,

- [0029] Het³는 1 내지 4 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노시클릭 불포화된, 포화된 또는 아로마틱 헤테로시클을 나타내며, 이는 비치환 또는 Hal, A 및/또는 =O에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있으며,
- [0030] Het⁴는 1 내지 4 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 비- 또는 트리시클릭 불포화된, 포화된 또는 아로마틱 헤테로시클을 나타내며, 이는 비치환 또는 A, NO₂, Hal 및/또는 =O에 의해 모노-, 디-, 트리- 또는 테트라치환될 수 있으며,
- [0031] Cyc는 3, 4, 5 또는 6 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내며, 이는 비치환, 또는 R⁶ 및/또는 OH에 의해 모노치환 또는 디 치환되며, 이는 이중 결합을 포함할 수 있으며,
- [0032] A는 1-10 C 원자를 갖는 비분지 또는 분지된 알킬을 나타내며, 여기서 1-7 H 원자는 F 및/또는 Cl 에 의해 교체될 수 있고, 및/또는 여기서 하나 또는 둘의 비인접 CH₂ 및/또는 CH-기는 O, NH 및/또는 N에 의해 교체될 수 있고,
- [0033] Hal는 F, Cl, Br 또는 I을 나타내고,
- [0034] n는 0, 1, 2, 3 또는 4을 나타내고,
- [0035] p는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타낸다.
- [0036] 일반적으로, 한번 이상 발생하는 모든 잔기는 동일하거나 또는 다르며, 즉 서로 독립적이다. 다른 실시예에서, 명백하게 다르게 지적하지 않는 한, 상기 잔기 및 파라미터는 화학식(I)에 대해 지정된 의미를 갖는다.
- [0037] 특정 실시예에서, Het¹는 피페리딘, 피페라지, 피롤리딘, 모르폴리, 푸릴, 티에닐, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 피리딘, 피리미딘, 트리아졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 티아디아졸, 피리다지, 피라지, 벤즈이미다졸, 벤조트리아졸, 인돌, 벤조-1,3-디옥솔, 인다졸, 아자비시클로[3.2.1]옥틸, 아자비시클로[2.2.2]옥틸, 이미다졸리딘, 아제티딘, 아제파, 벤조-2,1,3-티아디아졸, 테트라히드رو푸, 디옥솔라, 테트라히드로티에, 디히드로-피롤, 테트라히드로이미다졸, 디히드로피라졸, 테트라히드로피라졸, 테트라히드로피리, 디히드로피리 또는 디히드로벤조디옥시닐을 나타내며, 각각은 비치환 또는 R⁶, O(CH₂)_nAr³ 및/또는 (CH₂)_nAr³에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환된다.
- [0038] 특정 실시예에서, Het¹는 피라졸, 피리, 피리미, 디히드로피리 또는 디히드로벤조디옥시닐을 나타내며, 각각은 비치환 또는 R⁶, O(CH₂)_nAr³ 및/또는 (CH₂)_nAr³에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환된다.
- [0039] 특정 실시예에서, Het²는 피페리딘, 피페라지, 피롤리딘, 모르폴리, 아자비시클로[3.2.1]옥틸, 아자비시클로[2.2.2]옥틸, 2,7-디아자스피로[3.5]노, 2,8-디아자스피로[4.5]테, 2,7-디아자스피로[4.4]노, 3-아자비시클로[3.1.0]헥, 2-아자스피로[3.3]헵, 6-아자스피로[3.4]옥, 7-아자스피로[3.5]노, 5-아자스피로[3.5]노, 이미다졸리딘, 아제티딘, 아제파, 테트라히드رو푸, 디옥솔라, 테트라히드로티에, 테트라히드로이미다졸, 테트라히드로피라졸, 테트라히드로피리, 각각은 비치환 또는 R⁶, Het³, CycSO₂, OH, OA, COA, COHet³, CycCO, SO₂ 및/또는 =O에 의해 모노-, 디-, 또는 트리치환된다.
- [0040] 특정 실시예에서, Het³는 피페리딘, 피페라지, 피롤리딘, 모르폴리, 푸릴, 티에닐, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 피리, 피리미, 트리아졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 티아디아졸, 피리다지, 피라지, 이미다졸리딘, 아제티딘, 아제파, 테트라히드رو푸, 디옥솔라, 테트라히드로티에, 디히드로-피롤, 테트라히드로이미다졸, 디히드로피라졸, 테트라히드로피리, 각각은 비치환 또는 Hal, A 및/또는 =O에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있다.
- [0041] 특정 실시예에서, Het³는 피페리딘, 피롤리딘, 모르폴리, 푸릴, 티에닐, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리, 피리미, 디히드로피롤, 디히드로피라졸 또는 디히드로피리를 나타내며, 각각은 비치환 또는

Hal, A 및/또는 =O에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있다.

[0042] 특정 실시예에서, Het⁴는 헥사히드로티에노[3,4-d]이미다졸릴, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸릴 또는 5H-디피롤로[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]디아자보리닌-4-이움-우이딜을 나타내며, 각각은 비치환 또는 A, NO₂, Hal 및/또는 =O에 의해 모노-, 디-, 트리- 또는 테트라치환될 수 있다.

[0043] 특정 실시예에서,

[0044] X는 CH 또는 N을 나타내며,

[0045] R¹는 NH₂, CONH₂ 또는 H를 나타내며,

[0046] R²는 Hal, Ar¹ 또는 Het¹을 나타내며,

[0047] R³는 NR⁵[C(R⁵)₂]_nHet², NR⁵[C(R⁵)₂]_nCyc, Het², O[C(R⁵)₂]_nAr², NR⁵[C(R⁵)₂]_nAr², O[C(R⁵)₂]_nHet², NR⁵(CH₂)_pNR^{5,6}, O(CH₂)_pNR^{5,6} 또는 NR⁵(CH₂)_pCR^{7,8}NR^{5,6}을 나타내며,

[0048] R⁴은 H를 나타내며,

[0049] R⁵는 H 또는 1, 2, 3 또는 4 C 원자를 갖는 알킬을 나타내며,

[0050] R⁶는 N(R⁵)₂CH₂CH=CHCONH, Het³CH₂CH=CHCONH, CH₂=CHCONH(CH₂)_n, Het⁴(CH₂)_nCOHet³-디일-CH₂CH=CHCONH, HC≡CCO, CH₃C≡CCO, CH₂=CH-CO, CH₂=C(CH₃)CONH, CH₃CH=CHCONH(CH₂)_n, N≡CCR^{7,8}CONH(CH₂)_n, Het⁴NH(CH₂)_pCOHet³-디일-CH₂CH=CHCONH, Het⁴(CH₂)_pCONH(CH₂CH₂O)_p(CH₂)_pCOHet³-디일-CH₂CH=CHCONH, CH₂=CHSO₂, ACH=CHCO, CH₃CH=CHCO, Het⁴(CH₂)_pCONH(CH₂)_pHet³-디일-CH₂CH=CHCONH, Ar³CH=CHSO₂, CH₂=CHSO₂NH 또는 N(R⁵)CH₂CH=CHCO를 나타내며,

[0051] R⁷, R⁸는 함께 2, 3, 4, 또는 5 C 원자를 갖는 알킬렌을 나타내며,

[0052] Ar¹는 페닐 또는 나프틸을 나타내며, 각각은 비치환 또는 R⁶, Hal, (CH₂)_nNH₂, CONHAr³, (CH₂)_nNHCOA, O(CH₂)_nAr³, OCyc, A, COHet³, OA 및/또는 OHet³(CH₂)에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되며,

[0053] Ar²는 페닐 또는 나프틸을 나타내며, 각각은 비치환 또는 R⁶, Hal, OAr³, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHCOA 및/또는 Het³에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되며,

[0054] Ar³는 페닐을 나타내며, 이는 비치환 또는 OH, OA, Hal, CN 및/또는 A에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되며,

[0055] Het¹는 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리다지닐, 피라지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 인돌릴, 벤조-1,3-디옥솔릴, 인다졸릴, 아자비시클로[3.2.1]옥틸, 아자비시클로-[2.2.2]옥틸, 이미다졸리디닐, 아제티디닐, 아제파닐, 벤조-2,1,3-티아디아졸릴, 테트라히드로푸릴, 디옥솔라닐, 테트라히드로티에닐, 디히드로-피롤릴, 테트라히드로이미다졸릴, 디히드로피라졸릴, 테트라히드로피라졸릴, 테트라히드로피리디닐, 디히드로피리디닐 또는 디히드로벤조디옥시닐을 나타내며, 각각은 비치환 또는 R⁶, O(CH₂)_nAr³ 및/또는 (CH₂)_nAr³에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되며,

[0056] Het²는 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 아자비시클로[3.2.1]옥틸, 아자비시클로-[2.2.2]옥틸, 2,7-디아자스피로[3.5]노닐, 2,8-디아자스피로[4.5]데실, 2,7-디아자스피로[4.4]노닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥실, 2-아자스피로[3.3]헵틸, 6-아자스피로[3.4]옥틸, 7-아자스피로[3.5]노닐, 5-아자스피로[3.5]노닐, 이미다졸리디닐, 아제티디닐, 아제파닐, 테트라히드로푸릴, 디옥솔라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로이미다졸릴, 테트라히드로피라졸릴, 테트라히드로피리디닐을 나타내며, 각각은 비치환 또는 R⁶,

Het³, CycSO₂, OH, OA, COA, COHet³, CycCO, SO₂ 및/또는 =O에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되며,

[0057] Het³는 피페리딘, 피페라지, 피롤리딘, 모르폴리, 푸릴, 티에닐, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 피리딘, 피리미딘, 트리아졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 티아디아졸, 피리다지, 피라지, 이미다졸리딘, 아제티딘, 아제파, 테트라히드로푸릴, 디옥솔라, 테트라히드로티에닐, 디히드로-피롤, 테트라히드로이미다졸, 디히드로피라졸, 테트라히드로피라졸, 테트라히드로피리딘 또는 디히드로피리딘을 나타내며, 각각은 비치환 또는 Hal, A 및/또는 =O에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되며,

[0058] Het⁴는 헥사히드로티에노[3,4-d]이미다졸, 벤조[c][1,2,5]옥사디아졸 또는 5H-디피롤로[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]디아자보리닌-4-이움-우이딘을 나타내며, 각각은 비치환 또는 A, NO₂, Hal 및/또는 =O에 의해 모노-, 디-, 트리- 또는 테트라치환될 수 있고,

[0059] Cyc는 3, 4, 5 또는 6 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내며, 이는 비치환 또는 R⁶에 의해 모노치환되며, 이중 결합을 포함할 수 있고,

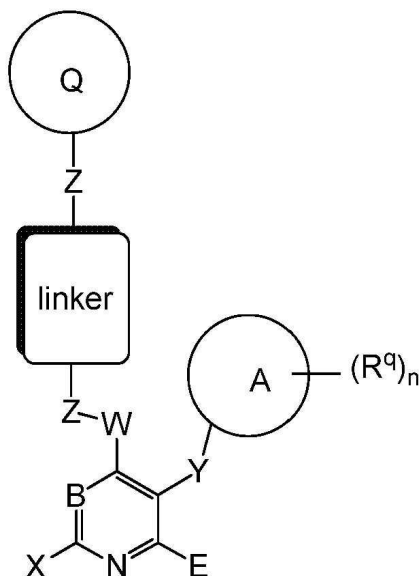
[0060] A는 1-10 C 원자를 갖는 비분지 또는 분지된 알킬을 나타내며, 여기서 1-7 H 원자는 F 및/또는 Cl에 의해 교체될 수 있고, 및/또는 여기서 하나 또는 둘의 비인접 CH₂ 및/또는 CH-기는 O, NH 및/또는 N에 의해 교체될 수 있고,

[0061] Hal는 F, Cl, Br 또는 I을 나타내며,

[0062] n는 0, 1, 2, 3 또는 4을 나타내며,

[0063] p는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타낸다.

[0064] 특정 실시예에서, 본 발명은 재발성 MS (RMS), 재발성-완화성 MS (RRMS), 진행형 MS (PMS), 2차-진행형 MS (SPMS), 1차-진행형 MS (PPMS), 및 진행형-재발성 MS (PRMS)을 포함하는 다발성 경화증(MS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공하며, 화학식(II)의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물, 또는 프로드러그를 대상에 투여하는 단계를 포함한다:



[0065]

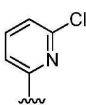
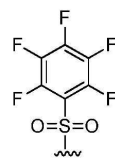
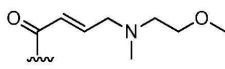
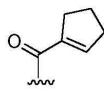
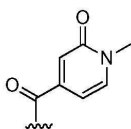
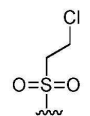
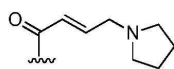
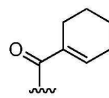
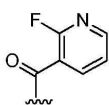
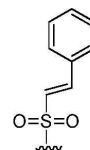
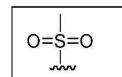
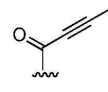
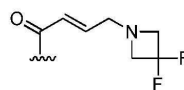
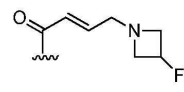
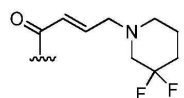
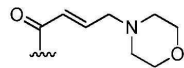
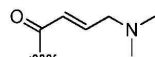
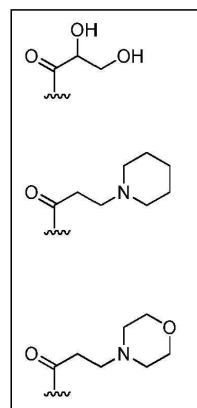
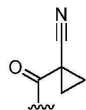
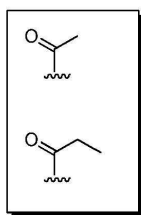
[0066] 화학식 (II),

[0067] 여기서:

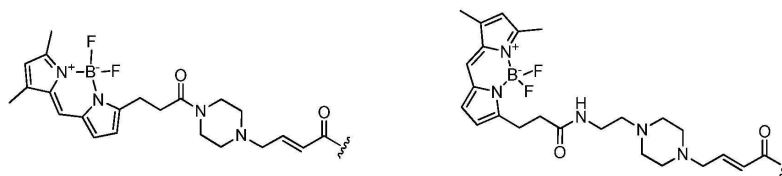
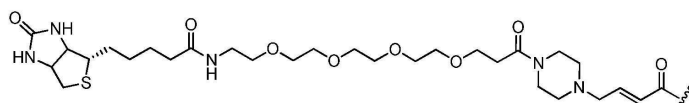
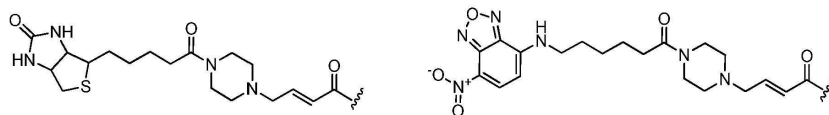
[0068] X는 H 또는 CH₃ 또는 NH₂이고,

[0069] Y는 H, Hal이거나 또는 없고,


- [0070] B는 N 또는 CH이고,
- [0071] E는 NH₂ 또는 H이고,
- [0072] W는 NR, O 또는 시클릭 아민이고,
- [0073] Z는 독립적으로, CH₂, CH₃, CH₂-CH₂, CH-CH₂, H, NH이거나 또는 없고,
- [0074] "링커"는 (CH₂)_n 이고, 여기서: n은 1, 2 또는 3 또는 다음으로부터 선택된 선택적으로 치환된 기: 페닐 링, 아릴 링, 헤테로아릴 링, 분지된 또는 비분지 알킬 기, 질소, 또는 산소로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성원자 모노시클릭 헤테로아릴 링, 질소, 또는 산소로부터 독립적으로 선택된 1-3 헤테로원자를 갖는 4-7 구성원자 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클, 또는 질소, 또는 산소로부터 독립적으로 선택된 1-5 헤테로원자를 갖는 7-10 구성원자 비시클릭 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 링, 또는 헤테로포화된 링에 부착된 1-5 헤테로원자를 갖는 7-10 구성원자 비시클릭 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 링. 링커는 헤테로원자(질소, 또는 산소로부터 독립적으로 선택됨)에 의해 선택적으로 치환된 시클로알칸, -NH 또는 OH로 선택적으로 치환된 시클로알칸, 선택적으로 헤테로원자를 포함하는 접합되거나 브릿지된 링 또는 선택적으로 치환된 스피로시클릭 링일 수 있으며,
- [0075] A는 0, 1, 2, 3 또는 4 N, 및/또는 0 원자 및 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 골격 C 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭 아로마틱 호모- 또는 헤테로시클이고, 이는 비치환되거나 또는, 서로 독립적으로 Hal, OH 또는 OR에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되며,
- [0076] Hal는 F, Cl, Br 또는 I이고,
- [0077] R는 독립적으로 수소, 산소 또는 다음으로부터 선택된 선택적으로 치환된 기: C₁₋₆ 선형 또는 시클릭 알리페틱, 벤질, 페닐, 1, 2 또는 3 O 원자로 선택적으로 치환된 페닐 기, 질소, 산소로부터 독립적으로 선택된 1-2 헤테로원자를 갖는 4-7 구성원자 헤테로시클릭 링, 질소 또는 산소로부터 독립적으로 선택된 1-4 헤테로원자를 갖는 5-6 구성원자 모노시클릭 헤테로아릴 또는 0, 1, 2, 3 또는 4 N, O 원자 및 5, 6, 7, 또는 8 C 골격 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭 아로마틱 호모- 또는 헤테로시클로서, 이는 비치환 또는 서로 독립적으로, Hal, A, OH, NH₂, 니트릴 및/또는 CH(Hal)₃에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되고, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 C 원자를 갖는 비분지 또는 분지된 선형 알킬이며, 여기서 하나 또는 둘의 CH₂ 기가 O 원자 및/또는 -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -CONH-, -NHCO- 또는 -CH=CH- 기에 의해 교체될 수 있고, 여기서 1-3 H 원자는 Hal에 의해 교체될 수 있고,
- [0078] R^q는 --R, --A, 할로젠, --OR, --O(CH₂)_rOR, --R(NH), --NO₂, --C(O)R, --CO₂R, --C(O)N(R)₂, --NRC(O)R, --NRC(O)NR₂, --NRSO₂R, 또는 --N(R)₂ 으로부터 선택되며,
- [0079] r는 1-4이고,
- [0080] n는 0-4이고, 및
- [0081] Q는 목록 1에 나열된 것들과 같은 친전자기이고, 여기서 상기 친전자 기는 탄두를 더 포함할 수 있다.
- [0082] 여기 사용된 용어 "탄두"는 본 발명에서 청구된 화합물의 부분, 기능기 또는 치환기를 의미하며, 여기서 상기 부분, 기능기 또는 치환기는, 예를 들어 주어진 리간드 내의 결합 영역에 존재하는 아미노산(예를 들어, 시스테인, 리신, 또는 임의 다른 아미노산, 자연 또는 수정된 것으로서 공유결합을 형성할 수 있는 것)에 공유적으로 결합하고, 상기 탄두는 상기 리간드와 결합하며, 여기서 상기 탄두와 상기 표적 단백질의 결합 영역 사이의 공유 결합은 상기 단백질의 생리학적 기능이 비가역적으로 억제되는 조건 하에서 발생한다.
- [0083] 본 발명이, 화학식 (II)에서 설정된 것처럼 치환기 Q에 대하여 특정 기로 제한되는 것으로 의도한 것은 아니지만, 특정 실시예에서 치환기 Q는 목록 1에서 설정된 군으로부터 선택된다. 박스 내에 나타나는 목록 1의 모든 화합물은 상기 정의된 "탄두"가 아니다.



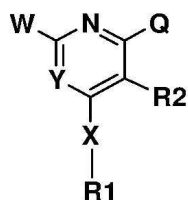
[0084]



[0085]

[0086] 여기서,  는 화학식(II)에서 Z에 대한 Q 결합 포인트를 나타낸다.

[0087] 특정 실시예에서, 본 발명은 재발성 MS(RMS), 재발성-완화성 MS (RRMS), 진행형 MS (PMS), 2차-진행형 MS (SPMS), 1차-진행형 MS (PPMS), 및 진행형-재발성 MS (PRMS)을 포함하는 다발성 경화증(MS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공하고, 화학식(III)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물, 또는 프로드러그를 대상에 투여하는 단계를 포함한다:



[0088]

[0089] 화학식 (III),

[0090] 여기서:

[0091] X는 O 또는 NH이고,

[0092] Y는 N 또는 CH이고,

[0093] W는 H, NH₂ 또는 CONH₂이고,

[0094] Q는 H 또는 NH₂이고,

[0095] R¹는 L¹-R⁴-L²-R⁵이고,

[0096] R²는 M¹-S⁴-M²-S⁵이고,

[0097] L¹는 단일 결합, 메틸렌, 또는 N 또는 NH₂으로 모노- 또는 디치환될 수 있는 시클릭 A이며,

[0098] R⁴는 Ar, A 또는 N, -O- 또는 Hal으로 모노- 또는 디치환될 수 있는 시클릭 A이며,

[0099] R⁵는 Ar, A 또는 N, -O- 또는 Hal에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있는 시클릭 A이거나 또는 없다. 바람직한 실시예에서, R⁵는 2-플루오로피리딘, 1-메틸피리딘-2(1H)-온 및 2-클로로피리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0100] L²는 H, -O-, 치환된 또는 비치환 C₁-C₄알킬, 치환된 또는 비치환 C₁-C₄헤테로알킬, C₁-C₆알콕시알킬, C₁-C₈알킬

아미노알킬, 치환된 또는 비치환 아릴, 치환된 또는 비치환 헤테로아릴, C₁-C₄알킬(아릴), C₁-C₄알킬(헤테로아릴), C₁-C₄알킬(C₃-C₈시클로알킬), 또는 C₁-C₄알킬(C₂-C₈헤테로시클로알킬)이다. 일부 실시예에서, L²는 --CH₂--O--(C₁-C₃알킬), --CH₂--N(C₁-C₃알킬)₂, C₁-C₄알킬(페닐), 또는 C₁-C₄알킬 (5- 또는 6-구성원자 헤테로아릴)이다. 일부 실시예에서 L²는 -A이다. 일부 실시예에서 L²는 없다. 본 발명의 바람직한 실시예에서 L²는 부트-3-엔-2-온, 프로판-2-온, (E)-5-(디메틸아미노)펜트-3-엔-2-온, (E)-펜트-3-엔-2-온, 펜트-3-인-2-온, 1-클로로프로판-2-온, (메틸술포닐)에탄, (E)-5-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)펜트-3-엔-2-온 또는 (Z)-펜트-3-엔-2-온으로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0101] M¹는 단일 결합이고,

[0102] S⁴는 Ar, A 또는 N, -O- 또는 Hal에 의해 모노- 또는 디치환될 수 있는 시클릭 A이다. 본 발명의 바람직한 실시예에서 S⁴는 헤테로아로마틱 5 내지 6 구성원자 링이며,

[0103] M²는 O, NH, CH₂ 이거나 또는 없고,

[0104] S⁵는 H, Ar, A 또는 N, -O-, Hal으로 모노- 또는 디-치환될 수 있는 시클릭 A이다. 본 발명의 특정 실시예에서 S⁵는 부트-3-엔-2-온, 벤젠, (E)-5-(디메틸아미노)펜트-3-엔-2-온, 에틸벤젠, 1-에틸-2-메톡시벤젠, 아닐린 및 (E)-5-모르폴리노펜트-3-엔-2-온으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 일부 실시예에서, S₅는 없고,

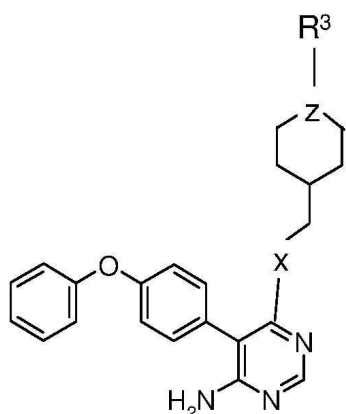
[0105] Ar는 0, 1, 2, 3 또는 4 N, 및/또는 0 원자 및 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 골격 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭 아로마틱 호모- 또는 헤테로시클릭이며, 이는 비치환, 또는 독립적으로, Hal, A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, OCN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCOA, NHCONHA, NHCONH, CHO 및/또는 COA에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고, 여기서 링 N-원자는 O-원자에 의해 치환되어, N-옥시드 기를 형성할 수 있고, 및 여기서 2개 링의 비시클릭 아로마틱 시클은 부분적으로 포화할 수 있으며,

[0106] A는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 C 원자를 갖는 비분지 또는 분지된 선형 또는 시클릭 알킬이며, 여기서 하나 또는 둘의 CH₂ 기는 0 원자 및/또는 -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- 또는 -CH=CH-기에 의해 교체될 수 있으며,

[0107] LA는 1, 2, 3 또는 4 C 원자를 갖는 비분지 또는 분지된, 선형 알킬이며, 여기서 1, 2 또는 3 H 원자는 Hal에 의해 교체될 수 있으며,

[0108] Hal는 F, Cl, Br 또는 I이다.

[0109] 특정 실시예에서, 본 발명은 재발성 MS (RMS), 재발성-완화성 MS (RRMS), 진행형 MS (PMS), 2차-진행형 MS (SPMS), 1차-진행형 MS (PPMS), 및 진행형-재발성 MS (PRMS)을 포함하는 다발성 경화증(MS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공하고, 화학식 (IV)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물, 또는 프로드러그를 대상에 투여하는 단계를 포함한다:



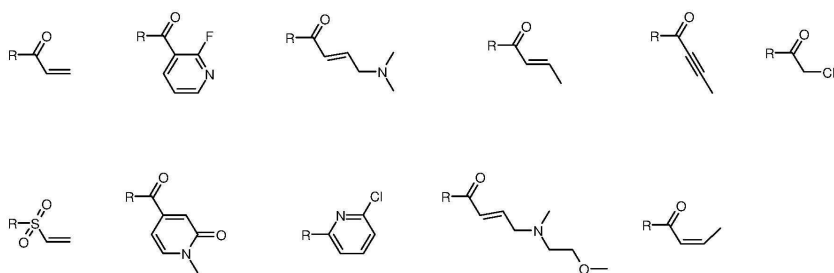
화학식 (IV)

여기서:

Z는 N 또는 CH이고,

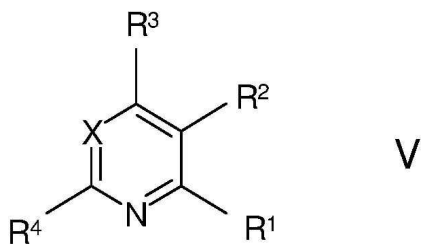
X는 O 또는 NH이고, 및

R³는 다음 구조로 이루어진 군으로부터 선택된다:



여기서, "R"은 화학식 IV에서 Z에 대한 결합 포인트를 나타낸다.

특정 실시예에서, 본 발명은 재발성 MS(RMS), 재발성-완화성 MS (RRMS), 진행형 MS (PMS), 2차-진행형 MS (SPMS), 1차-진행형 MS (PPMS), 및 진행형-재발성 MS (PRMS)을 포함하는, 다발성 경화증(MS)의 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공하며, 화학식 (V)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 염의 용매화물, 또는 프로드러그를 대상에 투여하는 단계를 포함한다:



V

여기서:

X는 CH 또는 N을 나타내고,

R¹는 NR⁵[C(R⁵)₂]_nHet²을 나타내고,

R²는 Hal, Ar¹ 또는 Het¹을 나타내고,

R³는 NH₂을 나타내고,

- [0124] R^4 는 H, CH_3 또는 NH_2 을 나타내고,
- [0125] R^5 는 H 또는 1, 2, 3 또는 4 C 원자를 갖는 알킬이고,
- [0126] R^6 는 $N(R^5)_2CH=CHCONH$, $Het^3CH_2CH=CHCONH$, $CH_2=CHCONH(CH_2)_n$, $Het^4(CH_2)_nCOHet^3$ -디일- $CH_2CH=CHCONH$, $HC\equiv CCO$, $CH_3C\equiv CCO$, $CH_2=CH-CO$, $CH_2=C(CH_3)CONH$, $CH_3CH=CHCONH(CH_2)_n$, $N\equiv CCR^7R^8CONH(CH_2)_n$, $Het^4NH(CH_2)_pCOHet^3$ -디일- $CH_2CH=CHCONH$, $Het^4(CH_2)_pCONH(CH_2CH_2O)_p(CH_2)_pCOHet^3$ -디일- $CH_2CH=CHCONH$, $CH_2=CHSO_2$, $ACH=CHCO$, $CH_3CH=CHCO$, $Het^4(CH_2)_pCONH(CH_2)_pHet^3$ -디일- $CH_2CH=CHCONH$, $Ar^3CH=CHSO_2$, $CH_2=CHSO_2NH$ 또는 $N(R^5)CH_2CH=CHCO$ 이고,
- [0127] R^7 , R^8 는 함께 2, 3, 4 또는 5 C 원자를 갖는 알킬렌을 나타내고,
- [0128] Ar^1 는 페닐 또는 나프틸을 나타내고, 각각은 비치환 또는 R^6 , Hal, $(CH_2)_nNH_2$, $CONHAr^3$, $(CH_2)_nNHCOA$, $O(CH_2)_nAr^3$, OCyc, A, COHet³, OA 및/또는 OHet³ (CH_2)으로 모노-, 디- 또는 트리치환되며,
- [0129] Ar^2 는 페닐, 나프틸 또는 피리딜을 나타내고, 각각은 비치환 또는 R^6 , Hal, OAr^3 , $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNHCOA$ 및/또는 Het³으로 모노-, 디- 또는 트리치환되고,
- [0130] Ar^3 은 페닐을 나타내고, 이는 비치환 또는 OH, OA, Hal, CN 및/또는 A에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환되고,
- [0131] Het¹는 1 내지 4 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭 포화된, 불포화된 또는 아로마틱 헤테로시클을 나타내고, 이는 비치환 또는 R^6 , $O(CH_2)_nAr^3$ 및/또는 $(CH_2)_nAr^3$ 에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고,
- [0132] Het²는 1 내지 4 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노- 또는 비시클릭 포화된 헤테로시클을 나타내고, 이는 비치환 또는 R^6 , Het³, CycSO₂, OH, Hal, COOH, OA, COA, COHet³, CycCO, SO₂ 및/또는 =O에 의해 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있으며,
- [0133] Het³는 1 내지 4 N, O 및/또는 S 원자를 갖는 모노시클릭 불포화된, 포화된 또는 아로마틱 헤테로시클을 나타내고, 이는 비치환 또는 Hal, A 및/또는 =O에 의해 모노-, 디-, 또는 트리치환될 수 있고,
- [0134] Het⁴는 1 내지 4N, O 및/또는 S 원자를 갖는 비- 또는 트리시클릭 불포화된, 포화된 또는 아로마틱 헤테로시클을 나타내고, 이는 비치환 또는 A, NO₂, Hal 및/또는 =O에 의해 모노-, 디-, 트리- 또는 테트라치환될 수 있고,
- [0135] Cyc는 3, 4, 5 또는 6 C 원자를 갖는 시클릭 알킬을 나타내고, 이는 비치환, R^6 및/또는 OH에 의해 모노-, 또는 디치환될 수 있고, 이는 이중 결합을 포함할 수 있고,
- [0136] A는 1-10 C 원자를 갖는 비분지 또는 분지된 알킬을 나타내고, 여기서 1-7 H 원자는 F 및/또는 Cl에 의해 교체될 수 있고, 및/또는 여기서 하나 또는 둘의 비인접 CH_2 및/또는 CH-기는 O, NH 및/또는 N에 의해 교체될 수 있고,
- [0137] Hal는 F, Cl, Br 또는 I을 나타내고,
- [0138] n는 0, 1, 2, 3 또는 4을 나타내고,
- [0139] p는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고,
- [0140] 이의 약제학적으로 사용가능한 염, 토우토머 및 스테레오이소머와, 모든 비의 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0141] 특정 실시예에서, 본 발명은, 재발성 MS (RMS), 재발성-완화성 MS (RRMS), 진행형 MS (PMS), 2차-진행형 MS (SPMS), 1차-진행형 MS (PPMS), 및 진행형-재발성 MS (PRMS)을 포함하는 다발성 경화증(MS)의 치료 및/또는 예

방을 위한 방법을 제공하고, 표 1로부터 선택된 화합물을 대상에 투여하는 단계를 포함한다:

표 1

[0142]

No.	화학명
"A1"	(R)-1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A2"	(R)-1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A3"	N-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드
"A4"	(R)-1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A5"	N-((1-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)피롤리딘-3-일)메틸)아크릴아미드
"A6"	1-(4-((5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A7"	N-((1-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)메틸)아크릴아미드
"A8"	4-(4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-카르보닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온
"A9"	1-(4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온
"A10"	5-(4-페녹시페닐)-N4-((1-(비닐술폴)피페리딘-4-일)메틸)피리미딘-4,6-디아민
"A11"	(E)-1-(4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-4-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)부트-2-엔-1-온
"A12"	4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)(2-플루오로피리딘-3-일)메탄온
"A13"	(E)-1-(4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온
"A14"	N4-((1-(시클로프로필술폴)피페리딘-4-일)메틸)-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4,6-디아민
"A15"	(Z)-1-(4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온
"A16"	1-(4-(2-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)에틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A17"	1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A18"	N-(2-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)에틸)아크릴아미드
"A19"	(R)-1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A20"	N-(1-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)시클로헥실)아크릴아미드
"A21"	1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A22"	1-(4-((5-플루오로-3-(4-페녹시페닐)피리딘-2-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A23"	1-(4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)에탄온
"A24"	(E)-7-(3-(4-(4-((3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아미노)-4-옥소부트-2-엔-1-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-5,5-디플루오로-1,3-디메틸-5H-디피롤로[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]디아자보리닌-4-이움-5-우이드
"A25"	1-(4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A26"	(S)-1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A27"	N-(2-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)에틸)아크릴아미드
"A28"	(S)-1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A29"	1-(4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-메틸프로프-2-엔-1-온
"A30"	4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)(시클로헥스-1-엔-1-일)메탄온
"A31"	1-(4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3-메틸부트-2-엔-1-온

"A32"	(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)(시클로펜트-1-엔-1-일)메탄온
"A33"	1-(4-(((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A34"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-(3-플루오로페녹시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A35"	(E)-7-(3-((2-(4-(4-((3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아미노)-4-옥소부트-2-엔-1-일)피페라진-1-일)에틸)아미노)-3-옥소프로필)-5,5-디플루오로-1,3-디메틸-5H-디피롤로[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]디아자보리딘-4-이움-5-우이드
"A36"	1-(4-(((6-아미노-2-메틸-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A37"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A38"	(R)-1-(3-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A39"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-(페닐아미노)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A40"	1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)-1H-피롤-2(5H)-온
"A41"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-벤질페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A42"	(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)(시클로부트-1-엔-1-일)메탄온
"A43"	(Z)-1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온
"A44"	1-(4-(((6-아미노-2-메틸-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A45"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2-클로로에탄온
"A46"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온
"A47"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)(메틸)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A48"	1-(3-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온
"A49"	N-((1S,3S)-3-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로펜틸)아크릴아미드
"A50"	N-(4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)부틸)아크릴아미드
"A51"	N-(cis-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로헥실)아크릴아미드
"A52"	1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A53"	N-(trans-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로헥실)아크릴아미드
"A54"	(E)-5-(4-페녹시페닐)-N4-((1-(스티릴술포닐)피페리딘-4-일)메틸)피리미딘-4,6-디아민
"A55"	N4-((1-(메틸술포닐)피페리딘-4-일)메틸)-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4,6-디아민
"A56"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-2,3-디히드록시프로판-1-온
"A57"	4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-2-온
"A58"	N-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)에텐술포나미드
"A59"	N-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)프로필)아크릴아미드
"A60"	N-(5-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-3-일)아크릴아미드
"A61"	(R)-1-(3-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-인-1-온
"A62"	(R,E)-1-(3-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔-1-온
"A63"	(E)-N-(cis-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로헥실)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드
"A64"	N-(cis-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로헥실)프로피올아미드

"A65"	(S)-1-(2-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온
"A66"	(R)-1-(2-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온
"A67"	N-(3-(((6-아미노-5-(1-(3-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A68"	1-(3-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온
"A69"	N-(3-(((6-아미노-5-(1-(4-시아노벤질)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A70"	N-(3-(((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드
"A71"	(E)-1-(3-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔-1-온
"A72"	N-(3-(((6-아미노-5-(1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A73"	(R,E)-1-(3-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔-1-온
"A74"	(R,E)-1-(3-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔-1-온
"A75"	1-(trans-3-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-4-히드록시피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A76"	1-(4-(((2-아미노-3-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A77"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-플루오로페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A78"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A79"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A80"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-(4-(플루오로페녹시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A81"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A82"	1-(4-(((6-아미노-5-(3,4-di 메톡시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A83"	1-(4-(((6-아미노-5-(3,4,5-tri 메톡시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A84"	1-(4-(((6-아미노-5-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A85"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-메톡시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A86"	4-(4-(4-(((1-아크릴로일)피페리딘-4-일)메틸)아미노)-6-아미노피리미딘-5-일)페녹시)벤조니트릴
"A87"	1-(4-(((6-아미노-5-(2,5-디플루오로-4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A88"	1-(4-(((6-아미노-5-(2,3-디플루오로-4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A89"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-((1-메틸)피페리딘-4-일)옥시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A90"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시-2-(트리플루오로메틸)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A91"	1-(2-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)프로프-2-엔-1-온
"A92"	1-(8-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)-2,8-디아자스피로[4.5]decan-2-일)프로프-2-엔-1-온
"A93"	1-(7-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)프로프-2-엔-1-온
"A94"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-(4-히드록시페녹시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A95"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A96"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-(피리딘-3-일)옥시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

"A97"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-(피리딘-4-일옥시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A98"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-(p-톨릴옥시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A99"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-(시클로헥실옥시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A100"	N4-((1R,5S,6r)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일메틸)-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4,6-디아민 히드로클로라이드
"A101"	(3S,4S)-4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-3-올 히드로클로라이드
"A102"	(E)-1-(6-((6-아미노-5-클로로피리미딘-4-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔-1-온
"A103"	1-(3-(2-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)에틸)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A104"	1-(3-(2-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)에틸)아제티딘-1-일)프로프-2-인-1-온
"A105"	(E)-1-(6-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔-1-온
"A106"	1-(6-((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온
"A107"	1-(6-((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온
"A108"	1-(6-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)부트-2-인-1-온
"A109"	1-((3S,4S)-4-(((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-3-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A110"	1-((3S,4S)-4-(((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-3-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온
"A111"	1-(6-((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)프로프-2-인-1-온
"A112"	1-(6-((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)프로프-2-인-1-온
"A113"	1-(2-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)프로프-2-엔-1-온
"A114"	1-(6-((6-아미노-5-(4-(피리딘-4-일옥시)페닐)피리미딘-4-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온
"A115"	1-(2-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)프로프-2-인-1-온
"A116"	1-(6-((6-아미노-5-(1-(피리딘-4-일메틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온
"A117"	N-(1,3-trans-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로부틸)아크릴아미드
"A118"	N-((1,3-cis-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로부틸)아크릴아미드
"A119"	N4-(2-((2-클로로에틸)술포닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4,6-디아민
"A120"	1-(6-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온
"A121"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-메톡시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A122"	N-(6-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)스피로[3.3]헵탄-2-일)아크릴아미드
"A123"	1-(1-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)프로프-2-엔-1-온
"A124"	1-(6-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온
"A125"	1-(8-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-5-아자스피로[3.5]노난-5-일)프로프-2-엔-1-온
"A126"	(E)-1-((3S,4S)-4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-3-히드록시피페리딘-1-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔-1-온
"A127"	(E)-1-(6-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔-1-온
"A128"	3-((6-아미노-5-클로로-피리미딘-4-일)아미노)-메틸-벤조산 메틸 에스테르

"A129"	Trans-3-(6-아미노-5-클로로-피리미딘-4-일아미노)-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르
"A130"	(1R,3S)-3-(6-아미노-5-클로로-피리미딘-4-일아미노)-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르
"A131"	3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-메틸)-벤조산 메틸 에스테르
"A132"	Trans-3-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르
"A133"	(1R,3S)-3-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르
"A134"	-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-메틸)-벤조산
"A135"	(1S,3S)-3-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-시클로헥산카르복실산
"A136"	(1R,3S)-3-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-시클로헥산카르복실산
"A137"	(4-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-페닐)-N-메톡시-N-메틸-아세트아미드
"A138"	3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-메틸)-N-메톡시-N-메틸-벤즈아미드
"A139"	(1S,3S)-3-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-시클로헥산카르복실산 메톡시-메틸-아미드
"A140"	(1R,3S)-3-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-시클로헥산카르복실산 메톡시-메틸-아미드
"A141"	1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-메틸)-페닐)-부트-2-인-1-온
"A142"	1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-메틸)-페닐)-부트-2-엔-1-온
"A143"	1-((1S,3S)-3-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-시클로헥실)-프로페논
"A144"	1-((1S,3S)-3-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-시클로헥실)-부트-2-엔-1-온
"A145"	1-((1S,3S)-3-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-시클로헥실)-부트-2-인-1-온
"A146"	1-((1S,3R)-3-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-시클로헥실)-부트-2-엔-1-온
"A147"	1-((1S,3R)-3-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)-피리미딘-4-일아미노)-시클로헥실)-부트-2-인-1-온
"A148"	(S)-1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A149"	N-(3-((2-아미노-3-(4-(벤질옥시)페닐)피리딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A150"	1-(3-((2-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A151"	(E)-N-(3-((2-아미노-3-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)옥시)페닐)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드
"A152"	(E)-N-(3-((2-아미노-3-(4-(벤질옥시)페닐)피리딘-4-일)옥시)페닐)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드
"A153"	(E)-1-(4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔-1-온
"A154"	N-cis-4-((6-아미노-5-(4-(벤질옥시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로헥실)아크릴아미드
"A155"	4-(4-(((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)메틸)아미노)-6-아미노피리미딘-5-일)-N-페닐벤즈아미드
"A156"	1-(3-(((6-아미노-5-(4-(벤질옥시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A157"	4-(4-(((1-아크릴로일피페리딘-4-일)메틸)아미노)-6-아미노피리미딘-5-일)-N-페닐벤즈아미드
"A158"	N-(3-((2-아미노-3-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)옥시)-4-플루오로페닐)아크릴아미드
"A159"	4-(4-((cis-4-아크릴아미도시클로헥실)아미노)-6-아미노피리미딘-5-일)-N-페닐벤즈아미드
"A160"	(E)-1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔-1-온
"A161"	N-(3-((6-아미노-5-(6-페녹시피리딘-3-일)피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로페닐)아크릴아미드

"A162"	N-(3-((6-아미노-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A163"	N-(3-((6-아미노-5-(3-솔파모일페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A164"	N-(3-((6-아미노-5-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A165"	N-(3-((6-아미노-5-(6-(2-플루오로페녹시)피리딘-3-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A166"	N-(3-((6-아미노-5-(6-(4-플루오로페녹시)피리딘-3-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A167"	N-(6-((5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-2-일)아크릴아미드
"A168"	1-(4-(((6-아미노-5-(6-페녹시피리딘-3-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A169"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A170"	1-((3S,4S)-4-(((6-아미노-5-(4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-3-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A171"	1-(4-(((6-아미노-2'-페녹시-[5,5'-bi 피리미딘]-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A172"	N-(3-((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A173"	N-((1S,3R)-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로헥실)아크릴아미드
"A174"	N-((1R,3S)-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로헥실)아크릴아미드
"A175"	N-((1R,3R)-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로헥실)아크릴아미드
"A176"	N-((1S,3S)-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로헥실)아크릴아미드
"A177"	N-(4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)bi 시클로[2.1.1]헥산-1-일)아크릴아미드
"A178"	(R)-N4-(1-((피플루오로페닐)술포닐)피롤리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4,6-디아민
"A179"	(R)-N4-(1-((피플루오로페닐)술포닐)피페리딘-3-일)-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4,6-디아민
"A180"	(R)-1-(3-((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A181"	N-(cis-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로펜틸)아크릴아미드
"A182"	N-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)시클로부틸)아크릴아미드
"A183"	N-(3-((6-아미노-5-(1-(3,5-디플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A184"	N-(3-((6-아미노-5-(1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A185"	1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A186"	N-(5-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)아크릴아미드
"A187"	N-(3-((6-아미노-5-(1-(4-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A188"	N-((1R,3S,5R)-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-5-히드록시시클로헥실)아크릴아미드 (racemic)
"A189"	N-(5-((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-3-일)아크릴아미드
"A190"	N-(3-((6-아미노-5-(1-(3-메틸벤질)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A191"	N-(3-((6-아미노-5-(1-(3-클로로벤질)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A192"	(R)-1-(2-(((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온
"A193"	(S)-1-(2-(((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)메틸)모르폴리노)프로프-2-엔-1-온
"A194"	N-(3-((6-아미노-5-(1-(2-시아노벤질)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드

"A195"	N-(3-((6-아미노-5-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A196"	(R)-1-(3-(((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A197"	N-(5-((6-아미노-5-(4-(4-시아노페녹시)페닐)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-3-일)아크릴아미드
"A198"	N-(3-((6-아미노-5-(1-(3-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A199"	4-(4-(4-(((3S,4S)-1-아크릴로일-3-히드록시피페리딘-4-일)메틸)아미노)-6-아미노피리미딘-5-일)페녹시)벤조니트릴
"A200"	(R)-4-(4-(4-((4-아크릴로일morpholin-2-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-5-일)페녹시)벤조니트릴
"A201"	(R)-4-(4-(4-((1-아크릴로일피롤리딘-3-일)메톡시)-6-아미노피리미딘-5-일)페녹시)벤조니트릴
"A202"	4-(4-(4-((2-아크릴로일-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)-6-아미노피리미딘-5-일)페녹시)벤조니트릴
"A203"	N-(3-((6-아미노-5-(1-(3-시아노벤질)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A204"	1-((3S,5S)-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A205"	1-((3R,5R)-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-5-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A206"	메틸 3-((4-(4-(3-아크릴아미도페녹시)-6-아미노피리미딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조ate
"A207"	4-(4-(4-((2-아크릴로일-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)아미노)-6-아미노피리미딘-5-일)페녹시)벤조니트릴
"A208"	4-(4-(4-(((8-아크릴로일-8-아자비스클로[3.2.1]옥탄-3-일)메틸)아미노)-6-아미노피리미딘-5-일)페녹시)벤조니트릴
"A209"	1-(3-(((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-8-아자비스클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로프-2-엔-1-온
"A210"	1-((3R,4R)-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-4-히드록시피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (racemic)
"A211"	N-(3-((6-아미노-5-(1-(3-(메틸술포닐)벤질)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A212"	N-(3-((6-아미노-5-(1-(3-(디메틸아미노)벤질)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A213"	N-(3-((6-아미노-5-(4-(3-시아노페녹시)페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A214"	3-(4-(4-(((1-아크릴로일피페리딘-4-일)메틸)아미노)-6-아미노피리미딘-5-일)페녹시)벤조니트릴
"A215"	1-((3S,4S)-4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-3-히드록시피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온
"A216"	1-아크릴로일-4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-4-카르복실산
"A217"	(E)-4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-(4-(디메틸아미노)부트-2-엔-1-일)피페리딘-4-카르복실산
"A218"	(E)-1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-4-(3-플루오로아제티딘-1-일)부트-2-엔-1-온
"A219"	(E)-1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)부트-2-엔-1-온
"A220"	(E)-1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-4-(피롤리딘-1-일)부트-2-엔-1-온
"A221"	1-(6-((6-아미노-5-(4-(피리딘-3-일)옥시)페닐)피리미딘-4-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온
"A222"	(E)-1-(6-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-(3-플루오로아제티딘-1-일)부트-2-엔-1-온
"A223"	(E)-1-(6-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-4-(3-플루오로아제티딘-1-일)부트-2-엔-1-온
"A224"	(E)-N-(1,3-cis-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로부틸)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드
"A225"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (2)

"A226"	(E)-1-(2-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)-6-아자스포로[3.4]옥탄-6-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔-1-온
"A227"	(E)-1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔-1-온
"A228"	(E)-N-(1,3-trans-3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로부틸)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드
"A229"	N-(1,3-cis-3-((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)시클로부틸)아크릴아미드
"A230"	(E)-N-(1,3-cis-3-((6-아미노-5-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)시클로부틸)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드
"A231"	(E)-1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온
"A232"	1-((3S,4S)-4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-3-히드록시피페리딘-1-일)-3-(디메틸아미노)프로판-1-온
"A233"	1-((3S,4S)-4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-3-히드록시피페리딘-1-일)-3-(피페리딘-1-일)프로판-1-온
"A234"	1-((3S,4S)-4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-3-히드록시피페리딘-1-일)-3-모르폴리노프로판-1-온
"A235"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일)-3-(피페리딘-1-일)프로판-1-온
"A236"	(E)-N-(1,3-cis-3-((6-아미노-5-(4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로부틸)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드
"A237"	N-(1,3-trans-3-((6-아미노-5-(4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로부틸)아크릴아미드
"A238"	N-(1,3-cis-3-((6-아미노-5-(4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로부틸)아크릴아미드
"A239"	1-아크릴로일-4-(((6-아미노-5-(4-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-4-카르복실산
"A240"	N-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)-2-플루오로페닐)아크릴아미드
"A241"	N-(3-(4-아미노-6-((4-페녹시페닐)아미노)피리미딘-5-일)페닐)아크릴아미드
"A242"	N-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A243"	N-(3-(2-아미노-4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)페닐)아크릴아미드
"A244"	N-(3-((2-아미노-3-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A245"	N-(3-(4-아미노-6-(4-페녹시페녹시)피리미딘-5-일)페닐)아크릴아미드
"A246"	N-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로페닐)아크릴아미드
"A247"	(R)-1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A248"	(E)-N-(3-(4-아미노-6-(4-페녹시페녹시)피리미딘-5-일)페닐)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드
"A249"	N-(3-((6-아미노-5-(4-(벤질옥시)페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A250"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (1)
"A251"	N-(5-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)-2,4-디플루오로페닐)아크릴아미드
"A252"	(E)-N-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드
"A253"	1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A254"	N-(3-((6-아미노-5-(4-((2-메톡시벤질)옥시)페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A255"	N-(3-((5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A256"	N-(3-((6-아미노-5-(4-(벤질옥시))-3-메톡시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A257"	N-(3-((6-아미노-5-(4-(벤질옥시))-2,3-디플루오로페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A258"	4-(4-(3-아크릴아미도페녹시)-6-아미노피리미딘-5-일)-N-페닐벤즈아미드
"A259"	N-(3-((6-아미노-5-(6-(벤질옥시)피리딘-3-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A260"	N-(3-((6-아미노-5-(4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드

"A261"	N-(3-((6-아미노-2'-(벤질옥시))-[5,5'-bi 피리미딘]-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A262"	1-(3-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A263"	1-(4-(4-아미노-6-(4-페녹시페녹시)피리미딘-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로프-2-엔-1-온
"A264"	N-(3-((6-아미노-5-(4-((4-메톡시벤질)옥시)페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A265"	(E)-N-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)-4-모르폴리노부트-2-엔아미드
"A266"	N-((1s,4s)-4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로헥실)아크릴아미드
"A267"	N-(3-(4-((4-페녹시페닐)아미노)피리딘-3-일)페닐)아크릴아미드
"A268"	N-(3-((6-아미노-5-(6-페녹시피리딘-3-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A269"	1-(3-((6-아미노-5-(4-(벤질옥시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A270"	N-(3-((3-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A271"	N-(3-((2-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A272"	3-(3-아크릴아미도페닐)-4-(4-페녹시페녹시)피롤린아미드
"A273"	1-(3-(4-아미노-6-((4-페녹시페닐)아미노)피리미딘-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로프-2-엔-1-온
"A274"	(E)-N-(3-(4-아미노-6-(4-페녹시페녹시)피리미딘-5-일)페닐)-4-모르폴리노부트-2-엔아미드
"A275"	(S)-1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A276"	N-((1r,4r)-4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)시클로헥실)아크릴아미드
"A277"	N-(3-((6-아미노-5-(4-플루오로-3-메톡시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A278"	N-(3-((6-아미노-5-(4-(2-히드록시프로판-2-일)페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A279"	1-(3-(4-아미노-6-(4-페녹시페녹시)피리미딘-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)프로프-2-엔-1-온
"A280"	N-(4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A281"	N-(4-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)페닐)아크릴아미드
"A282"	(E)-4-(디메틸아미노)-N-(3-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)페닐)부트-2-엔아미드
"A283"	N-(3-(4-((4-페녹시페닐)아미노)피리미딘-5-일)페닐)아크릴아미드
"A284"	1-(3-((5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A285"	N-(3-((6-아미노-5-(4-(피롤리딘-1-카르보닐)페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A286"	1-(3-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A287"	N-(4-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)벤질)아크릴아미드
"A288"	1-(4'-(4-페녹시페녹시)-5,6-디히드로-[3,3'-bi 피리딘]-1(2H)-일)프로프-2-엔-1-온
"A289"	N-(3-((6-아미노-5-(4-이소프로폭시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A290"	(E)-N-(4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드
"A291"	N-(3-((6-아미노-5-(5-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A292"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-(벤질옥시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A293"	(E)-4-모르폴리노-N-(3-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)페닐)부트-2-엔아미드
"A294"	N-(3-((6-아미노-5-(4-(벤질옥시)-2,6-디플루오로페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A295"	(E)-N-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)-4-(4-(5-((4S)-2-옥소헥사히드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜타노일)피페라진-1-일)부트-2-엔아미드
"A296"	N-(3-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)페닐)부트-2-엔아미드
"A297"	N-(4-((3-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A298"	N-(1-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)아크릴아미드
"A299"	1-(4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A300"	3-(3-아미노페닐)-4-(4-페녹시페녹시)피리딘-2-아민

"A301"	(E)-N-(3-(4-아미노-6-(4-페녹시페녹시)피리미딘-5-일)페닐)-4-(3,3-디플루오로피페리딘-1-일)부트-2-엔아미드
"A302"	N-(3-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)벤질)아크릴아미드
"A303"	6-(4-아미노페녹시)-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-아민
"A304"	N-(3-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)벤질)부트-2-인아미드
"A305"	6-(3-아미노페녹시)-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-아민
"A306"	N-(3-(2-아미노-4-(4-페녹시페녹시)피리미딘-5-일)페닐)아크릴아미드
"A307"	(E)-N-(3-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)페닐)부트-2-엔아미드
"A308"	N-(4-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)프로피온아미드
"A309"	N-((1-(6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)피페리딘-3-일)메틸)아크릴아미드
"A310"	N-(3-(2-아미노-4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)페닐)프로피온아미드
"A311"	(R)-N-(3-(4-아미노-6-((1-페닐에틸)아미노)피리미딘-5-일)페닐)아크릴아미드
"A312"	3-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)아닐린
"A313"	4-(3-아미노페녹시)-3-(4-페녹시페닐)피리딘-2-아민
"A314"	4-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)아닐린
"A315"	(4-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)페닐)메탄아민
"A316"	(3-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)페닐)메탄아민
"A317"	5-(3-아미노페닐)-6-(4-페녹시페녹시)피리미딘-4-아민
"A318"	N-(3-((3-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)옥시)페닐)프로피온아미드
"A319"	N-(3-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)페닐)프로피온아미드
"A320"	N-(4-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)페닐)프로피온아미드
"A321"	N-(4-((3-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)옥시)페닐)프로피온아미드
"A322"	N-(3-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)페닐)메타크릴아미드
"A323"	N-(3-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)벤질)프로피온아미드
"A324"	N-(4-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)벤질)프로피온아미드
"A325"	N-(3-(4-아미노-6-(4-페녹시페녹시)피리미딘-5-일)페닐)프로피온아미드
"A326"	N-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)프로피온아미드
"A327"	(E)-N-(3-(4-(4-페녹시페녹시)피리딘-3-일)벤질)부트-2-엔아미드
"A328"	3-(4-페녹시페닐)-4-(3-프로피온아미도페녹시)피롤린아미드
"A329"	N-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)-1-시아노시클로프로판카르복사미드
"A330"	N-(3-(4-아미노-6-(4-페녹시페녹시)피리미딘-5-일)페닐)-1-시아노시클로프로판카르복사미드
"A331"	(E)-3-(7-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)나프탈렌-2-일)-N,N-디메틸아크릴아미드
"A332"	1-(4-(1-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)에틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A333"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로판-1-온
"A334"	1-(4-(((5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A335"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A336"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온
"A337"	N4-((1-(6-클로로피리딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸)-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4,6-디아민
"A338"	1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
"A339"	N-(3-((6-아미노-5-(4-(벤질옥시)-2,5-디플루오로페닐)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
"A340"	N-(3-((2-아미노-3-(4-페녹시페닐)피리딘-4-일)옥시)페닐)부트-2-인아미드
"A341"	(R)-1-(3-((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)부트-2-인-1-온
"A342"	N-{3-[6-아미노-5-(4-페녹시-페닐)-피리미딘-4-일옥시]-페닐}-2-클로로아세트아미드
"A343"	N-(3-{6-아미노-5-[4-(2-플루오로-벤질옥시)-페닐]-피리미딘-4-일옥시}-페닐)-아크릴아미드
"A344"	N-(3-{6-아미노-5-[4-(4-플루오로-벤질옥시)-페닐]-피리미딘-4-일옥시}-페닐)-아크릴아미드

"A345"	N-(3-{6-아미노-5-[4-(3-플루오로-벤질옥시)-페닐]-피리미딘-4-일옥시}-페닐)-2-클로로-아세트아미드
"A346"	N-{3-[6-아미노-5-(4-벤질옥시-페닐)-피리미딘-4-일옥시]-페닐}-프로피온아미드
"A347"	N-{3-[6-아미노-5-(4-벤질옥시-페닐)-피리미딘-4-일옥시]-페닐}-2-클로로-아세트아미드
"A348"	N-{3-[6-아미노-5-(4-벤질옥시-3-플루오로-페닐)-피리미딘-4-일옥시]-페닐}-아크릴아미드
"A349"	N-{3-[6-아미노-5-(4-벤질옥시-2-플루오로-페닐)-피리미딘-4-일옥시]-페닐}-아크릴아미드
"A350"	N-{3-(6-아미노-5-(4-벤질옥시-2-플루오로-페닐)-피리미딘-4-일옥시)-페닐}-2-클로로-아세트아미드
"A351"	N-{3-[6-아미노-5-(4-벤질옥시-3-플루오로-페닐)-피리미딘-4-일옥시]-페닐}-2-클로로-아세트아미드
"A352"	N-{4-[4-(3-아크릴로일아미노-페녹시)-6-아미노-피리미딘-5-일]-페닐}-벤즈아미드

- [0143] 특정 실시예에서, 본 발명은 다음으로부터 선택된 화합물을 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 재발성 MS (RMS), 재발성-완화성 MS (RRMS), 진행형 MS (PMS), 2차-진행형 MS (SPMS), 1차-진행형 MS (PPMS), 및 진행형-재발성 MS (PRMS)을 포함하는, 다발성 경화증(MS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공한다:
- [0144] N-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)메틸]-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4,6-디아민 (1); 및 1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(2).
- [0145] 특정 실시예에서, 본 발명은 상기 서술된 방법을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 N-[(1-아크릴로일피페리딘-4-일)메틸]-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4,6-디아민 (1)이다.
- [0146] 특정 실시예에서, 본 발명은 상술된 방법을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 1-(4-(((6-아미노-5-(4-페녹시페닐)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (2)이다.
- [0147] 특정 실시예에서, 본 발명은, 대상에 화합물(1)을 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 경화증(MS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공한다.
- [0148] 특정 실시예에서, 본 발명은 대상에 화합물(2)를 제공하는 단계를 포함하는 다발성 경화증(MS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공한다.
- [0149] 특정 실시예에서, 본 발명은 대상에 화합물(1)을 투여하는 단계를 포함하는, 재발성 MS(RMS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공한다.
- [0150] 특정 실시예에서, 본 발명은 화합물(2)를 대상에 투여하는 단계를 포함하는 재발성 MS(RMS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공한다.
- [0151] 특정 실시예에서, 본 발명은 대상에 화합물(1)을 투여하는 단계를 포함하는, 재발성-완화성 MS(RRMS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공한다.
- [0152] 특정 실시예에서, 본 발명은 대상에 화합물(2)를 투여하는 단계를 포함하는, 재발성-완화성 MS(RRMS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공한다.
- [0153] 특정 실시예에서, 본 발명은 대상에 화합물(1)을 투여하는 단계를 포함하는, 진행형 MS(PMS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공한다.
- [0154] 특정 실시예에서, 본 발명은 화합물(2)를 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 진행형 MS(PMS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공한다.
- [0155] 특정 실시예에서, 본 발명은 화합물(1)을 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 2차-진행형 MS(SPMS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공한다.
- [0156] 특정 실시예에서, 본 발명은 화합물(2)를 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 2차-진행형 MS(SPMS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공한다.
- [0157] 특정 실시예에서, 본 발명은 화합물(1)을 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 1차-진행형 MS(PPMS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공한다.

- [0158] 특정 실시예에서, 본 발명은 화합물(2)를 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 1차-진행형 MS(PPMS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공한다.
- [0159] 특정 실시예에서, 본 발명은 화합물(1)를 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 진행형-재발성 MS(PRMS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공한다.
- [0160] 특정 실시예에서, 본 발명은 화합물(2)를 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 진행형-재발성MS(PRMS)의 치료 및/또는 예방의 방법을 제공한다.
- [0161] 일반적으로, 한 번 이상의 모든 잔기는 동일하거나 다를 수 있으며, 즉 서로 독립적일 수 있다. 상기 및 하기에, 상기 잔기 및 파라미터는 명백하게 다르게 지적하지 않는 한 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV) 및 화학식 (V)에 대해 지적된 의미를 갖는다. 따라서, 본 발명은, 특히 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV) 및 화학식 (V)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 적어도 하나의 상기 잔기는 이하 지적된 바람직한 의미들 중 하나를 갖는다.
- [0162] 용어 "치환된"은 바람직하게는 상기 언급된 치환에 관한 것으로, 여기서 다르게 지적되지 않는 한 수 많은 다른 정도의 치환이 가능하다.
- [0163] 이들 화합물의 모든 생리학적으로 허용가능한 염, 유도체, 용매화물, 염의 용매화물, 및 스테레오아이소머는, 모든 비의 이들 혼합물을 포함하여, 또한 본 발명에 따른 것이다.
- [0164] 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있다. 이들은 따라서 다양한 엔안티오머릭 형태로 발생할 수 있고, 라세믹 또는 광학적으로 활성 형태일 수 있다. 그러므로, 본 발명은 또한 광학적 활성 형태(스테레오아이소머), 엔안티오머, 라세미체, 디아스테레오머 및 수화물 및 이들 화합물의 용매화물에 관한 것이다.
- [0165] 본 발명에 따른 화합물의 라세미체 또는 스테레오아이소머의 약제학적 활성은 다를 수 있기 때문에, 엔안티오머를 사용하는 것이 바람직하다. 이들 경우에, 목적 생성물 또는 중간체조차 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 화학적 또는 물리적 측정법 또는 합성법에서 그대로 사용된 방법으로 엔안티오머릭 화합물로 분리될 수 있다.
- [0166] 라세믹 아민의 경우에, 디아스테레오머는 광학적으로 활성 분리제(resolving agent)로 반응시켜 혼합물로부터 형성된다. 적당한 분리제의 예는 광학적으로 활성산, 예를 들어 R 및 S 형태의 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤질타르타르산, 만델산, 말산, 젖산, 적당하게 N-보호된 아미노산(예를 들어 N-벤질프롤린 또는 N-벤질술폰닐프롤린), 또는 다양한 광학적으로 활성 캄프로술포산이다. 광학적으로 활성 분리제(예를 들어 디니트로벤질페닐글리신, 셀룰로오스 트리아세이트 또는 탄수화물의 다른 유도체 또는 실리카겔 상에 고정된 키랄적으로 유도된 메타크릴레이트 폴리머)의 보조로 크로마토그래피적 엔안티오머가 유리하다. 이 목적에 적당한 용리제는 수성 또는 알코올성 용매 혼합물, 예를 들어, 헥산/이소프로판올/ 아세트-니트릴을, 예를 들어 82:15:3의 비의 용매 혼합물이다. 에스테르 기 (예를 들어 아세틸 에스테르)를 포함하는 라세미체의 분해를 위한 우아한 방법은, 효소, 특히 에스테라아제의 사용이다.
- [0167] 화학식(I), 화학식(II), 화학식(III), 화학식(IV) 및 화학식(V)의 화합물은 또한 이들의 동위원소-표지된 형태를 포함하는 것으로 이해된다. 화학식(I), 화학식(II), 화학식(III), 화학식(IV) 및 화학식(V)의 화합물의 동위원소-표지된 형태는, 화합물의 하나 이상의 원자가 통상 자연적으로 발생한 원자의 원자량 또는 질량 수가 다른 원자량 또는 질량 수를 갖는 원자 또는 원자들에 의해 교체된 사실을 제외하고는 이 화합물과 동일하다. 용이하게 상업적으로 이용가능하고 잘 알려진 방법으로 화학식 I의 화합물로 통합될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들어 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 를 각각 포함한다. 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 하나 이상 포함하는 화학식 I의 화합물, 이의 프로드러그 또는 약제학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 실시예인 것으로 또한 고려된다. 화학식 I의 동위원소-표지된 화합물은 수 많은 방법에 사용될 수 있다. 예를 들어 방사선 동위원소, 예를 들어 ^3H 또는 ^{14}C 가 통합된 화학식 I의 동위원소-표지된 화합물이 약제 및/또는 기질 조직 분포 분석(substrate tissue distribution assay)에 적당하다. 이들 방사선 동위원소, 즉 삼중수소(^3H) 및 탄소-14 (^{14}C)는, 이들의 제조 용이성 및 우수한 검출성으로 인하여 특히 바람직하다. 보다 무거운 동위원소, 예를 들어 중수소 (^2H)의 화학식 I의 화합물 내로의 통합은 이 동위원소-표지된 화합물의 보다 높은 신진대사 안정성으로 인

하여 치료적으로 유리할 수 있다. 보다 높은 신진대사 안정성은 인비보 반감기의 증가 또는 보다 낮은 복용량으로 직접적으로 번역되며, 이는 일부 환경하에서 본 발명의 바람직한 실시예를 대표할 것이다. 화학식 I의 동위원소-표지된 화합물은, 비-동위원소-표지된 반응체를 용이하게 이용가능한 동위원소-표지된 반응체로 교체하여, 합성 반응식 및 관련된 설명, 본 명세서에서의 실시예 부분 및 제조 부분에서 개시된 절차에 적용될 수 있다.

[0168] 다른 실시예에서 중수소 (^2H)는 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV) 및 화학식 (V)의 화합물로 통합될 수 있다는 것을 고려한다. 중수소화된 화합물은 상기 1차 동력학적 동위원소 효과 수단으로 상기 중수소화된 화합물의 산화적 신진대사를 수정할 수 있다. 1차 동력학적 동위원소 효과는 동위원소 핵의 교환과, 이어서 이 동위원소 교환 후 공유 결합 형성에 필요한 기저 상태 에너지의 변화에 의해 야기된 결과인 화학 반응의 속도 변화이다. 보다 무거운 동위원소의 교환은 결과적으로 통상 화학 결합을 위한 기저 상태 에너지를 낮추게 되고 따라서 속도-제한 결합 절단의 속도의 감소를 야기한다. 만약 결합 절단이 다중-생성물 반응의 좌표를 따라 안장점(saddle-point) 영역 내 또는 근방에서 속도 감소를 일으킨다면, 생성물 분포 비가 실질적으로 변경될 수 있다. 설명을 위하여: 만약 중수소가 교환가능하지 않은 위치의 탄소 원자에 결합된다면, 속도 차이는 $k_H/k_D = 2-7$ 가 전형적이다. 만약 이 속도 차이가 산화에 민감한 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV) 및 화학식 (V)의 임의 화합물에서 관찰된다면, 인비보에서 이 화합물의 프로파일은 급격하게 변경될 수 있고, 그 결과 약동학적 성질을 개선할 수 있다.

[0169] 치료제를 발견하고 개발할 때, 당해 기술 분야의 통상의 기술자는 인비트로 성질을 바람직하게 유지하면서 약동학적 파라미터를 최적화하려고 시도한다. 좋지 못한 약동학적 프로파일을 갖는 많은 화합물들은 산화적 신진대사에 민감하다고 가정하는 것이 합리적이다. 당해 기술 분야에서 알려진 인비트로 간 마이크로솜 분석은 이 타입의 산화적 신진대사의 과정에 귀중한 정보를 제공할 수 있으며, 이는 이어서 상기 산화적 신진대사에 대한 저항을 통해 안정성이 개선된 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV) 및 화학식 (V)의 중수소화된 화합물을 합리적으로 디자인할 수 있게 한다. 이에 따라서 화학식 I의 화합물의 약동학적 프로파일이 크게 개선될 수 있고, 인비보 반감기($t/2$), 최대 치료적 효과에서의 농도(C_{\max}), 복용 반응 곡선 아래 면적(AUC) 및 F의 증가 측면에서; 축소된 클리어런스, 용량 및 물질 단가의 측면에서 정량적으로 표현될 수 있다.

[0170] 본 발명은 임의의 중수소화된 모티프로 한정되는 것으로 의도한 것은 아니며 다음은 예시이다. 산화적 신진대사를 위한 다중 잠재적 공격 사이트, 예를 들어 벤질 수소 원자 및 질소 원자에 결합된 수소 원자를 갖는 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV) 및 화학식 (V)의 화합물은, 일련의 유사체로서 제조되며, 여기서 다양한 조합의 수소 원자는 중수소 원자에 의해 교체되어, 일부, 대부분 또는 모든 이들 수소원자는 중수소 원자에 의해 교체되었다. 반감기 결정으로 산화적 신진대사에 대한 저항을 개선할 정도로 우호적이고 정확한 결정을 가능하게 한다. 이 방법으로, 모 화합물의 반감기가 이 타입의 중수소-수소 교환의 결과로서 100%까지 연장될 수 있다고 결정될 수 있다.

[0171] 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV) 및 화학식 (V)의 화합물에서 중수소-수소 교환이 사용되어 출발 물질의 대사물질 스펙트럼을 우호적으로 수정하여 원하지 않는 독성 대사물질을 줄이거나 제거할 수 있다. 예를 들어, 만약 독성 대사물질이 산화적 탄소-수소(C-H) 결합 분열이 일어난다면, 비록 특정 산화가 속도 결정 단계가 아니라고 하여도, 중수소화된 유사체가 원하지 않는 대사물질의 생성을 크게 줄이거나 또는 제거할 것이라고 가정하는 것이 합리적일 수 있다. 중수소-수소 교환과 관련하여 당해 기술의 상태에 대한 정보가 추가로 발견될 수도 있다: 예를 들어, Hanzlik et al., J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 1994, 및 Jarman et al. Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993.

[0172] 본 발명의 화합물은 프로드러그 화합물의 형태일 수 있다. "프로드러그 화합물"은, 살아있는 신체내에서 생리학적 조건 하에서, 예를 들어 산화, 환원, 가수분해 또는 이와 유사한 것에 의해 본 발명에 따른 생물학적으로 활성 화합물로 전환되는 유도체를 의미하며, 이들 각각은 효소학적으로 또는 효소 관련없이 수행된다. 프로드러그의 예는, 다음과 같은 화합물들이다: 본 발명의 화합물의 아미노기가 아실화, 알킬화되거나 또는 인산화된 화합물, 예를 들어 에코사노일아미노, 알라닐아미노, 피발로일옥시메틸아미노, 또는 히드록실기가 아실화되거나, 알킬화되거나, 인산화되거나 또는 보레이트로 전환된 화합물, 예를 들어 아세틸옥시, 팔미토일옥시, 피발로일옥시, 숙시닐옥시, 푸마릴옥시, 알라닐옥시, 또는 카르복실기가 에스테르화되거나 또는 아마이드화되거나, 또는 여기서 술피드링기가 담체 분자와 이황화 결합을 형성한 화합물, 펩티드이며, 이들은 표적 및/또는 세포의 시토솔(cytosol)에 선택적으로 약물을 송달한다. 이들 화합물은 잘 알려진 방법에 따라 본 발명의 화합물로부터 제조될 수 있다. 프로드러그의 다른 실시예는, 본 발명의 화합물에서 카르복실레이트가 예를 들어 알킬-, 아릴-, 콜

린-, 아미노, 아실옥시메틸에스테르, 리놀레노일-에스테르로 전환되는 화합물이다.

[0173] 본 발명의 화합물의 대사물질은 또한 본 발명의 범위 내이다.

[0174] 토우토머화, 예를 들어 본 발명 또는 이들의 프로드러그의 화합물의 케토-엔올 토우토머화가 일어나는 경우에, 개별 형태, 예를 들어 케토 또는 엔올 형태는 별도로 청구되고 임의 비의 혼합물로서 청구된다. 동일한 것이 스테레오아이소머, 예를 들어 엔안티오머, 시스/트랜스 아이소머, 형태이성질체 및 이와 유사한 것에 적용한다. 원한다면, 아이소머는 당해 기술 분야에서 잘 알려진 방법, 예를 들어 액체 크로마토그래피로 분리될 수 있다. 동일한 것은, 키랄 고정상을 사용하여 엔안티오머에 적용한다. 추가적으로, 엔안티오머는 이들을 디아스테레오머로 전환시켜, 즉 엔안티오머적으로 순수한 보조적 화합물과 결합, 이어서 얻어진 디아스테레오머의 분리 및 보조적 잔기를 분리시키는 것으로 분리될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물의 임의 엔안티오머는 광학적으로 순수한 출발 물질을 사용하여 입체선택적 합성으로 얻어질 수 있다.

[0175] 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 형태일 수 있다. 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 무기 염기 또는 산 및 유기염기 또는 산을 포함하여, 약제학적으로 허용가능한 무독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 의미한다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 산성 또는 염기성 기를 포함하는 경우에, 본 발명은 또한 이들의 대응하는 약제학적으로 또는 독물학적으로 허용가능한 염, 특히 이들의 약제학적으로 이용가능한 염을 포함한다. 그러므로, 산성기를 포함하는 본 발명의 화합물은 염 형태로 존재할 수 있고, 본 발명에 따라 사용될 수 있으며, 예를 들어 알칼리 금속염, 알칼리토금속염 또는 암모늄 염으로서 사용될 수 있다. 그러한 염의 보다 정확한 예는 소듐염, 포타슘염, 칼슘염, 마그네슘염 또는 암모니아 또는 유기 아민과의 염, 예를 들어 에틸아민, 에탄올아민, 트리에탄올아민 또는 아미노산을 포함한다. 하나 이상의 염기성기, 즉 양자화될 수 있는 기를 포함하는 본 발명의 화합물은 염 형태로 존재할 수 있고, 무기 또는 유기산과의 이들의 부가염의 형태로 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 적당한 산의 예는 염화수소, 브롬화수소, 인산, 황산, 질산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 나프탈렌디술폰산, 옥살산, 아세트산, 타르타르산, 젖산, 살리실산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 피발산, 디에틸아세트산, 말론산, 숙신산, 피멜린산, 푸마르산, 말레산, 술과민산, 페닐프로피온산, 글루콘산, 아스코르브산, 이소니코틴산, 시트르산, 아디프산, 및 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려진 다른 산을 포함한다. 본 발명의 화합물이 동시에 산성 및 염기성 기를 분자 내에 포함한다면, 본 발명은 또한, 언급된 염 형태외에 내부 염 또는 베타인(양쪽성 이온)을 포함한다. 상기 각 염은 당해 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려진 관례적인 방법으로 얻어질 수 있으며, 예를 들어 용매 또는 분산액 중의 유기 또는 무기 산 또는 염기와 이들을 접촉시키거나, 또는 다른 염과 음이온 교환 또는 양이온 교환으로 얻어질 수 있다. 본 발명은 또한 낮은 생리학적 적합성으로 인하여 제약에서 직접적으로 사용하기에 적합하지 않지만, 예를 들어 약제학적으로 허용가능한 염의 화학 반응 또는 제조를 위한 중간체로서 사용될 수 있는 본 발명의 모든 염을 포함한다.

[0176] 게다가, 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물, 또는 이들의 프로드러그 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0177] "약제학적 조성물"은 하나 이상의 활성 성분 및 담체를 제조하는 하나 이상의 불활성 성분뿐만 아니라 임의 2개 이상의 성분들의 조합, 복합체화 또는 응집, 또는 하나 이상의 성분들의 분해, 또는 하나 이상의 성분들의 다른 타입의 반응 또는 상호작용의 직접적 또는 간접적 결과인 임의 생성물을 의미한다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합하여 제조된 임의 조성물을 포함한다.

[0178] 본 발명의 약제학적 조성물은 추가적으로 하나 이상의 다른 화합물을 활성 성분으로서 포함하며, 예를 들어 본 발명의 하나 이상의 추가적 화합물, 또는 프로드러그 화합물 또는 다른 BTK 억제제를 포함할 수 있다. 임의 주어진 경우에서 가장 적당한 루트는 치료될 상태의 성질 및 심각성 및 활성 성분의 성질에 따라 달리질 것이지만, 약제학적 조성물은 경구, 직장, 국소, 비경구(피하, 근육내, 및 정맥 포함), 눈 (안과), 폐 (코 또는 구강 흡입), 또는 코 투여에 적당한 조성물을 포함한다. 이들은 편리하게 단위 복용 형태로 존재할 수 있고 조제 기술 분야에서 잘 알려진 임의 방법으로 제조될 수 있다.

[0179] 일 실시예에서, 상기 화합물 및 약제학적 조성물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체는, 재발성 MS (RMS), 재발성-완화성 MS (RRMS), 진행형 MS (PMS), 2차-진행형 MS (SPMS), 1차-진행형 MS (PPMS), 및 진행형-재발성 MS (PRMS)을 포함하여 다발성 경화증(MS)의 치료를 위한 것이다. 본 발명은 또한 재발성 MS (RMS), 재발성-완화성 MS (RRMS), 진행형 MS (PMS), 2차-진행형 MS (SPMS), 1차-진행형 MS (PPMS), 및 진행형-재발성 MS (PRMS)을 포함하여 다발성 경화증(MS)의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.

- [0180] 실제 사용에서, 본 발명의 화합물은 종래 약제학적 조제 기술에 따라 약제학적 담체와 밀접한 혼합물로 상기 활성 성분으로서 조합될 수 있다. 담체는 투여, 예를 들어 경구 또는 비경구(정맥을 포함)를 위하여 원하는 제제의 형태에 따라서 광범위하게 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 복용 형태를 위한 조성물의 제조에서, 임의 통상의 약제학적 매질은 예를 들어, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향료, 방부제, 착색제 및 이와 유사한 것이 사용될 수 있다. 경구 액체 제제의 경우에, 임의의 통상 약제학적 매질은 예를 들어 현탁액, 엘릭시르 및 용액; 또는 담체, 예를 들어 전분, 당, 미세결정질 셀룰로오스, 희석액, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 및 이와 유사한 것이 사용될 수 있다. 경구 고체 제제의 경우에, 상기 조성물은 예를 들어 분말, 경질 및 연질 캡슐 및 정제의 형태를 취할 수 있으며 고체 경구 제제가 액체 제제보다 바람직하다.
- [0181] 이들의 용이한 투여성 때문에, 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경구 복용 단위 형태를 대표하며, 여기서 고체 약제학적 담체는 명백하게 사용된다. 원한다면, 정제는 표준 수성 및 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 그러한 조성물 및 제제는 적어도 0.1%의 활성 화합물을 포함하여야만 한다. 이들 조성물 중 활성 화합물의 퍼센트는, 물론, 변화될 수 있고, 편리하게 단위 중량의 약 2% 내지 약 60% 사이일 수 있다. 그러한 치료적으로 유용한 조성물 중 활성 성분의 함량은 효과적인 복용량이 얻어지도록 하는 것이다. 상기 활성 화합물은 코 내로, 예를 들어 액체 드롭 또는 스프레이로 또한 투여될 수 있다.
- [0182] 정제, 필, 캡슐 및 이와 유사한 것은 또한 트라가칸트 검, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 부형제, 예를 들어 디칼슘 인산염; 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산; 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트; 및 감미제, 예를 들어 수크로오스, 락토오스 또는 사카린을 포함할 수 있다.
- [0183] 복용 단위 형태가 캡슐일 때, 이것은 상기 타입의 물질에 추가로, 액체 담체, 예를 들어 지방유를 포함할 수 있다.
- [0184] 다양한 다른 물질은 코팅으로서 존재할 수 있거나, 복용 단위의 물리적 형태를 변형하는 것으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제는 셀락, 당 또는 둘 다로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 활성 성분외에, 감미제로서 수크로오스, 방부제로서 메틸 및 프로필 파라벤, 염료 및 향료, 예를 들어 체리 또는 오렌지 향을 포함할 수 있다.
- [0185] 본 발명의 화합물은 비경구적으로 투여될 수 있다. 이들 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 계면활성제, 예를 들어 히드록시-프로필셀룰로오스와 적당하게 혼합된 물 중에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 오일 중 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물 내에서 제조될 수 있다. 저장 및 사용의 일반 조건하에서, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하는 방부제를 포함한다.
- [0186] 주사가능한 용도에 적당한 약제학적 형태는 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조용 멸균 수성 용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 상기 형태는 멸균되어야만 하고, 용이한 주사가능성이 존재하는 정도로 유동적이어야만 한다. 제조 및 저장의 조건 하에서 안정해야만 하고 미생물, 예를 들어 박테리아 및 곰팡이의 오염 작용에 대하여 보존되어야만 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(e.g., 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 적당한 이들의 혼합물 및 식물성 오일을 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- [0187] 임의 투여 경로는 포유류, 특히 인간에게 효과적인 용량의 본 발명의 화합물을 제공하기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 경구, 직장, 국소적, 비경구, 눈, 폐, 코, 및 이와 유사한 것이 사용될 수 있다. 복용 형태는 정제, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 캡슐, 크림, 연고, 에어로졸 및 이와 유사한 것을 포함한다. 바람직하게는 본 발명의 화합물은 경구로 투여된다.
- [0188] 사용된 활성 성분의 효과적인 복용량은 사용된 특정 화합물, 투여의 모드, 처리될 상태 및 처리될 상태의 심각성에 따라 달라질 수 있다. 그러한 복용량은 당해 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 확인될 수 있다.
- [0189] 본 발명은 또한 다음의 별도 팩들로 이루어진 세트(키트)에 관한 것이다:
- [0190] a) 효과적인 함량의 본 발명에 따른 화합물 또는 생리학적으로 허용가능한 염, 이들의 용매화물 또는 프로드러그, 및
- [0191] b) 효과적인 함량의 추가 약제 활성 성분.
- [0192] 상기 세트는 적당한 용기, 예를 들어 박스, 개별 병, 팩 또는 앰플을 포함한다. 상기 세트는, 예를 들어, 별도 앰플을 포함하며, 각각은 효과적인 함량의 본 발명에 따른 화합물 및/또는 약제학적으로 사용가능한 유도체, 이들의 용매화물 및 스테레오이소머를 포함하며, 모든 비의 이들의 혼합물을 포함하고, 효과적인 함량의 추가

활성 약제를 용해되거나 또는 동결 건조된 형태로 포함한다.

실험 섹션

SJL 마우스 내 PLP139-151 유도된 EAE에서 (1)(MS의 재발성 완화성 마우스 모델)에서의 (1)의 효능

화합물 (1)을 암컷 SJL 마우스의 PLP139-151 유도된 EAE에 예방적으로 투여하였다. 치료는 유도 0일에 시작하였다: 비이클, 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg, 및 3 mg/kg, 및 FTY-720(3 mg/kg). 우리는 또한 연구의 첫번째 복용 및 최종 복용에서 PK/PD(수용체 점유)을 결정하였다. 결과는 도 1 및 2에 제공한다.

동물: 75마리 암컷 SJL 마우스(Jax사, 도착시 10주), 도착시 적어도 18g.

치료 집단:

표 2

집단	치료	용량	요법	루트	N
A	SHAM	n/a	n/a	n/a	5
B	비이클	n/a	예방적, QD	PO	15
C	1	0.3 mpk	예방적, QD	PO	15
D	1	1 mpk	예방적, QD	PO	15
E	1	3 mpk	예방적, QD	PO	15
F	FTY-720	3 mpk	예방적, QD	PO	10

용액 제제:

CFA 제제: 필요한 총 부피: 10 mL; 2 mg/mL의 M.T.을 IFA에 첨가하여 CFA 중 2mg/mL M.T.총 농도를 얻었다.(100mg M.T.를 50mL의 IFA에 첨가)

PLP139-151 제제: 100 ug PLP₁₃₉₋₁₅₁: 농도: 1 mg/mL; 25 mL PBS 중 PLP 25mg.

호모게나이저 방법을 사용하여 1:1 비로 에멀전화된 PLP/CFA.

PTX 제제: 스톱 용액: 1 mL의 PBS는 50ug을 갖는 바이알에 첨가(냉장고에서 저장); 60ng/마우스(0.2ml/마우스)=0.3ug/ml(희석된 스톱 1:167, 35ml PBS 중 210ul).

SJL 마우스 중 PLP 139-151 유도된 EAE에서 (1)의 효능(MS의 재발성 완화성 마우스 중 BTKi-치료적 복용)

화합물 (1)을 예방적(유도시 치료 시작) 및 치료적(차도시 치료 시작) 복용 요법으로 암컷 SJL 마우스에서 PLP 139-151 유도된 EAE에 투여하였다. 연구는 용량-반응이었다: 예방적 복용 요법에 대해 0.3, 1 및 3 mg/kg 및 치료적 복용에 대해 1, 3 및 10 mg/kg. 게다가 우리는 1st 및 마지막 복용 후 PK/PD를 결정하여 효능 vs 수용체 점유를 모델링하였다. 도 3-5 참조.

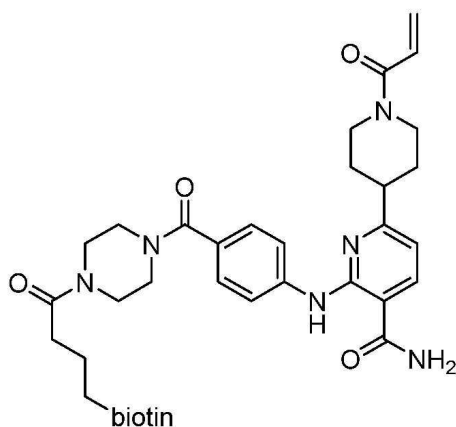
동물: 145 마리 암 SJL 마우스(Jax) (도착시 10주차), 도착시 적어도 18g.

치료 집단:

표 3

기	치료	용량	요법	루트	N
A	SHAM	n/a	n/a	n/a	5
B	비이클	n/a	예방적, QD	PO	15
C	(1)	0.3 mpk	예방적, QD	PO	15
D	(1)	1 mpk	예방적, QD	PO	15
E	(1)	3 mpk	예방적, QD	PO	15
F	FTY-720	1 mpk	예방적, QD	PO	10
G	비이클	n/a	치료적, QD	PO	15
H	(1)	1 mpk	치료적, QD	PO	15
I	(1)	3 mpk	치료적, QD	PO	15
J	(1)	10 mpk	치료적, QD	PO	15
K	FTY-720	1 mpk	치료적, QD	PO	10

- [0209] SJL 마우스 내 EAE 유도:
- [0210] PLP₁₃₉₋₁₅₁ 를 PBS 내에 용해시키고 2mg/mL 결핵균(M.T.)으로 보충된 등가 부피의 CFA로 에멀전화시킨다(CFA는 이미 1mg/ml MT를 가지므로, 다른 1mg/ml을 첨가하여 최종 농도 2mg/ml를 만든다). 마우스를 복부 측면에 0.2ml의 펩티드를 s.c.로 주사하였다(각 측면에 0.1ml). 동일한 날 및 48 시간 후, 마우스는 200 μ l (60ng)의 염류용액 중 보르데텔라 페르투스 독소를 i.p. 주사하였다.
- [0211] 용액 제제:
- [0212] CFA 제제: 필요한 총 부피: 10 mL; 2 mg/mL 의 M.T.를 IFA에 첨가하여, 총 농도로 **CFA 중** 2 mg/mL M.T. (100 mg M.T.을 50 mL의 IFA에 첨가)를 얻었다.
- [0213] PLP₁₃₉₋₁₅₁ 제제: 100 ug PLP₁₃₉₋₁₅₁: 농도: 1 mg/mL; 25mL PBS 중 25 mg의 PLP; 호모게나이저 방법을 사용하여 PLP/CFA를 1:1 비로 에멀전화하였다.
- [0214] PTX 제제: 스톡 용액: 1 mL의 PBS를 50 ug를 갖는 바이알(냉장고에서 저장)에 첨가; 60 ng/마우스(0.2 mL/마우스) = 0.3 ug/ml (희석된 스톡 1:167, 35mL PBS 중 210 μ l).
- [0215] **마우스 혈액 중 BTK 점유(화합물 1 및 2)**
- [0216] BTK 억제제로 복용시킨 후 얻어진 BTK 점유의 함량을 계산하기 위하여, 비이클 처리된 마우스로부터 샘플을 수집하였다. 상기 비이클 집단 샘플은 0% 점유를 갖는 것으로 가정되고 BTK 억제제 처리된 마우스에 대한 점유%는 이 0%값에 대하여 계산되었다. 혈액이 수집되었고 항-응혈제 코팅된 튜브로 분배되었다. EDTA 또는 헤파린은 허용가능한 항응혈제이었다. 수집된 혈액을 가온까지 실온(20~24°C)에서 유지하였다. 혈액(80 μ l)을 피펫을 사용하여 1.5ml 에펜도르프 스냅 캡 튜브에 이송하였다. 800 μ l의 실온 적혈구 세포 용해 완충액을 첨가하고, 튜브를 캡 씌우고, 3번 뒤집어서 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 배양하였다. 세포들을 5분동안 600 x g으로 실온에서 원심분리하여 펠렛화하였고 이후 세포 펠렛으로 방해하지 않고 흡입되었다. 세포들을 피펫으로 400 μ l의 PBC 용해 완충액 내에서 재현탁시켜 세척하고, 이후 600 x g(실온)에서 5분 동안 원심분리하고 액체를 조심스럽게 흡입하였다. 배양 매질의 스톡은 RPMI1640과 BTK 점유 탐침 화합물을 조합하여 제조되었다. 매질은 임의 첨가된 FBS 또는 Pen/Strep.가 없었다. 상기 탐침 화합물은 미리 DMSO내에 용해시켜 10mM이 되게하고 -80°C에서 분취량으로 저장하였다. 1 μ l의 10 mM 탐침 화합물/10 ml의 RPMI1640을 첨가하여, 최종 1 μ M 탐침을 포함하는 배양 매질 스톡을 제조하였다. 펠렛화된 세포를 탐침을 포함하는 1ml의 배양 매질로 재현탁시켰다. 세포들을 튜브 입이 열린 CO₂ 조절된 조직 배양 배양기 내에 37°C에서 1hr 동안 탐침과 함께 배양하였다. 용해 완충액을 1시간 배양 동안 제조하였다 (10 μ l의 HALT 프로테아제 및 포스파타아제 억제제 각테일/ml의 MPER 용해 완충액을 첨가. 사용 전에 적어도 10분 동안 얼음 위에서 혼합된 완충액을 차갑게 한다). 1 hr 배양 후, 세포를 실온에서 5분 동안 600 x g에서 원심분리하여 펠렛화하였다. 상기 매질을 흡입하고 세포를 120 μ l의 차가운 MPER 용해 완충액 내에서 재현탁화하였다. 용해 완충액의 첨가 후 얼음 위에서 배양하고 연속해서 -80°C에서 샘플을 저장하고, MSD 점유 분석에 사용한다.



- [0217] 탐침:
- [0218] 탐침-처리된 세포 용해물을 용해시키고, MSD 플랫폼에서 수행된 바이오틴화된-BTK를 스트렙타아비딘 포획 분석

을 사용하여 정량화하였다. 스트렙타아비딘으로 코팅된 MSD 마이크로티터 플레이트를 200 μ l/웰의 카제인 함유 차단 완충액(Pierce 사)으로 배양하여 차단하였다. 본 분석에서 이 배양 및 모든 다른 배양은, 마이크로티터 플레이트 웨이커에서 200rpm으로 부드럽게 흔들면서 실온에서 수행되었고, 상기 플레이트를 플라스틱 접착 밀봉 필름을 사용하여 덮었다. 차단 후, 이 플레이트를 1 x 200 μ l/웰 (PBS/0.05% tween 20)으로 세척하였다. 100 μ l/웰(표준물(standard))을 첨가한다. 세포 용해물을 첨가하기 전에 별도 희석액 플레이트에서 (10 μ l + 200 μ l)의 차단 완충액으로 희석하였다. 50 μ l의 희석된 세포 용해물을 50 μ l의 차단 완충액/웰에 첨가하여 최종 부피 100 μ l/웰이 되게 하였다. 실온에서 1.5~2hr 동안 배양하였다. 표준물을 두 번 분석하고 알려지지 않은 샘플도 분석하였다. 플레이트를 (3 x 200 μ l/웰 (PBS/0.05% tween 20))으로 세척하고, 토끼 항-Btk 항체를 첨가 (100 μ l/웰)하여 차단 완충액 중 1 μ g/ml(1:1,000)로 희석하였다. 용액을 실온에서 흔들면서 1.5-2 hr 동안 배양하였다. 플레이트를 세척 (3 x 200 μ l/웰 (PBS/0.05% tween 20))하고, 염소 항-토끼 SULFO-태그된 항체(100 μ l/웰)을 첨가하여 차단 완충액 중 1 μ g/ml(1:500)로 희석하였다. 용액을 흔들면서 실온에서 1.5-2hr 동안 배양하였다. 플레이트를 세척(3 x 200 μ l/웰) (PBS/0.05% tween 20)하고, 이후 희석(4X MSD Read Buffer)하여 물로 2x농도로 되게 하고 이후 150 μ l/웰을 첨가하였다. 플레이트를 MSD Sector Imager 600을 사용하여 즉각 판독하였다. 데이터는 MSD Discovery Workbench 소프트웨어 프로그램을 사용하여 가공되었다.

[0219] 인비트로에서 바이오틴화된 탐침으로 사전 처리된 재조합 Btk를 사용한 표준 곡선을 사용하여 정량화하였다. 스톡 표준물을 생성하기 위하여, 재조합 Btk를 인비트로에서 37℃에서 1hr 동안 PBS 중 2ng/ μ l로 처리하였고, 이는 1 μ M의 탐침을 갖는 1mg/ml BSA를 포함하며, 이후 -80℃에서 분취량으로 냉동시켰다.

[0220] 표준 곡선을 제조하기 위하여 재조합 Btk 표준물의 스톡 분취물을 5 μ l + 245 μ l의 차단 완충액으로 희석하였다. 희석된 표준물을 일련의 1:2 희석액(70 μ l+40 μ l의 차단 완충액)으로 차단 완충액 중에서 더 희석하였다. 상기 표준물을 샘플과 같이 96 희석 플레이트로 제조하였다. Btk-바이오틴에 대한 표준 곡선 값은 40 내지 0.02ng/ml의 범위이다. 곡선 핏팅은 MSD Discovery Workbench 소프트웨어 프로그램에 맞춰진 4개 파라미터로 수행되었다.

[0221] 상술된 분석은 Btk에 결합하는 탐침을 측정하고, 여기서 억제제는 활성 사이트에 공유적으로 부착되지 않으므로 점유되지 않은 Btk를 검출한다. 그러므로, 비이클 처리된 마우스로부터 수집된 샘플은 총 점유되지 않은 Btk를 갖는 세포를 포함하고, 이들 샘플 내에서 검출된 Btk-바이오틴의 함량을 0% 점유로 설정되었다. 탐침 처리 전에 10min 동안 1 μ M(1)으로 엑소비보에서 배양된 백혈구 세포 샘플의 세포들을 100% 점유로 설정하였다. 모든 샘플의 퍼센트 점유는 비이클 집단 값에 대하여 계산되었고, 이는 0% 점유로 설정되었다. 도 6-8, 12, 13, 및 17를 참조한다.

[0222] SJL 마우스 중 PLP139-151 유도된 EAE에서 (2)의 효능(MS의 재발성 완화성 마우스 모델에서 BTKi)

[0223] 화합물 2는, RA 모델에서 효능적인 것으로 논문에서 보여졌던 PO 3mg/kg으로 암컷 SJL 마우스에서 PLP139-151 유도된 EAE에 예방적으로(유도의 출발일) 투여되었다. 치료는 배양 0일에 시작: 비이클, 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg, 및 3 mg/kg PO QD. 최종 점은 임상 스코어 및 체중, 연구 말기(투여 후 2h 및 24h)에서 수용체 점유 및 CD69 발현. 도 9-11.

[0224] 동물: 90마리 암컷 SJL 마우스(Jax사) (도착시 10 주차), 도착시 적어도 18g.

[0225] 치료 집단:

[0226] 90마리 마우스를 PLP/CFA/PTX로 유도한다. EAE 유도와 동일한 날(배양 전)에 예방적 치료를 시작한다.

표 4

[0227]

집단	치료	용량	요법	루트	N
A	SHAM	n/a	n/a	n/a	3
B	비이클	n/a	예방적, QD	PO	15
C	RN486	30 mpk	예방적, QD	PO	15
D	2	0.3 mpk	예방적, QD	PO	15
E	2	1 mpk	예방적, QD	PO	15
F	2	3 mpk	예방적, QD	PO	15
G	FTY-720	1 mpk	예방적, QD	PO	7
H	Anti-CD20	250 ug/마우스	예방적 (0일에 한번)	IV	5

- [0228] SJL 마우스 중 EAE의 유도
- [0229] PLP₁₃₉₋₁₅₁를 PBS에 용해시키고 2mg/ml 결핵균(M.T.)로 보충된 등가 부피의 CFA로 에멀전화하였다(CFA는 이미 1mg/ml MT를 가지므로, 다른 1mg/ml을 첨가하여 최종 2mg/ml의 농도로 되게 함). 마우스를 복부 측면에서 0.2ml(각 측면 0.1ml)의 펩티드 에멀전으로 s.c. 주사하였다. 동일한 날 및 48hr 후에, 마우스를 염류 용액 내 보르데텔라 페르투스 독소 200 μ l(60ng)로 i.p.로 주사하였다.
- [0230] 용액 제제:
- [0231] CFA 제제: 필요한 총 부피: 10 mL; 2 mg/ml의 M.T.를 IFA에 첨가하여 CFA 중 총 농도 2mg/ml MT가 되게 한다 (100mg M.T.를 50ml의 IFA에 첨가).
- [0232] PLP₁₃₉₋₁₅₁ 제제: 100 μ g PLP₁₃₉₋₁₅₁: 농도: 1 mg/mL; 15mL PBS 중 15 mg의 PLP. 1:1 비의 PLP/CFA를 호모게나이저 방법을 사용하여 에멀전화하였다.
- [0233] PTX 제제: 스탁 용액: 1 mL의 PBS를 50 μ g을 갖는 바이알(냉장고에 저장)에 첨가. 60 ng/마우스 (0.2 mL/ 마우스) = 0.3 μ g/ml (희석된 스탁 1:100, 25 mL PBS 중 150 μ l).
- [0234] SJL 마우스에서 PLP₁₃₉₋₁₅₁ 유도된 EAE에서 BTKi로 치료적 치료의 효능
- [0235] 화합물 2을 암컷 SJL 마우스에서 PLP₁₃₉₋₁₅₁ 유도된 EAE에 치료적으로 투여하였다. 유도 9일에 복용 시작: 비이클, 1.0 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg PO QD.
- [0236] 종결점은 연구의 말기(투여 후 2h 및 24h)에서의 임상 스코어, 수용체 점유 및 CD69 발현을 포함하였다. 도 14-16. A B-세포 고갈성 항체를 참조로서 사용하였다(항-CD20).
- [0237] 동물: 100마리 암컷 SJL 마우스(Jax) (도착시 10주차), 도착시 적어도 18g.
- [0238] 치료 집단:
- [0239] 100 마리 마우스는 PLP/CFA/PTX으로 유도되었다. 질병 마우스의 첫번째 사인들을 이들의 임상 스코어에 따라서 다른 치료 집단으로 무작위로 나누었다.

표 5

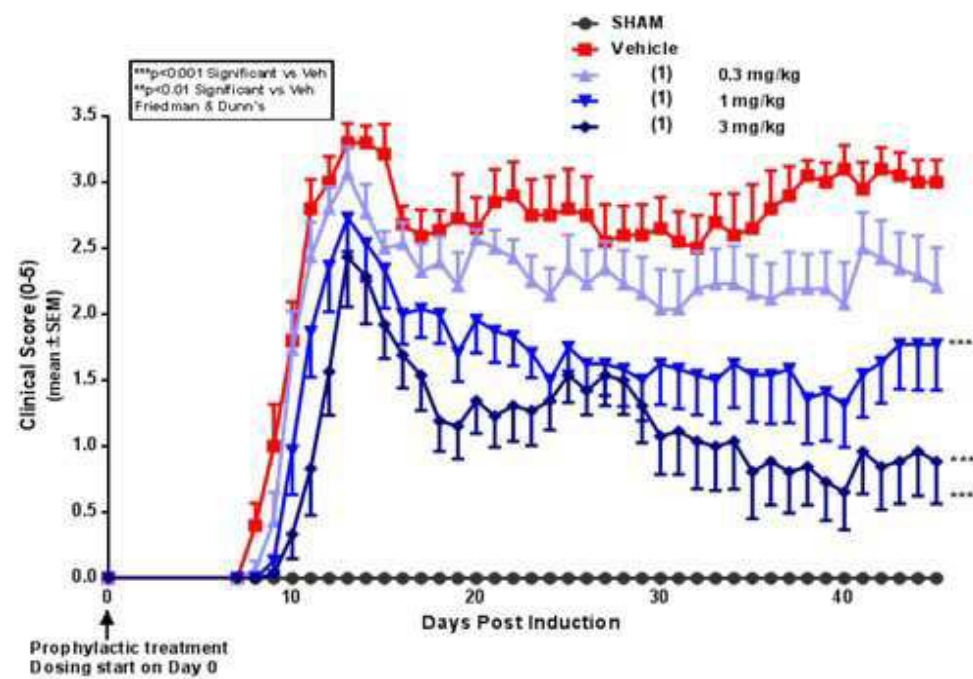
집단	치료	용량	요법	루트	N
A	SHAM	n/a	n/a	n/a	5
B	비이클	n/a	치료적, QD	PO	15
C	RN486	30 mpk	치료적, QD	PO	15
D	2	1 mpk	치료적, QD	PO	15
E	2	3 mpk	치료적, QD	PO	15
F	2	10 mpk	치료적, QD	PO	15
G	아이소타입	250 ug/마우스	치료적	IV	10
H	항-CD20	250 ug/마우스	치료적	IV	10

- [0241] SJL 마우스에서 EAE 유도
- [0242] PLP₁₃₉₋₁₅₁를 PBS에 용해시키고, 2 mg/mL 결핵균 (M.T.)으로 보충된 등가 부피의 CFA로 에멀전화하였다(CFA는 이미 1 mg/ml MT를 가지므로, 다른 1 mg/ml를 첨가하여 최종 농도 2 mg/ml가 되게 하였다). 마우스는 복부 측면에 0.2ml(각 측면에 0.1ml)의 펩티드를 s.c.로 주사하였다. 동일한 날 및 48hr 후에, 마우스에 200 μ l (60 ng)의 염류 용액 중 보르데텔라 페르투스 독소를 i.p.로 주사하였다.
- [0243] 용액 제제:
- [0244] CFA 제제: 필요한 총 부피: 10 mL; 2 mg/mL의 M.T.를 IFA에 첨가하여, 총 농도가 CFA 중 2 mg/mL M.T.가 되게 함(100 mg M.T.를 50 mL의 IFA에 첨가).
- [0245] PLP₁₃₉₋₁₅₁ 제제: 100 μ g PLP₁₃₉₋₁₅₁: 농도: 1 mg/mL; 20mL PBS 중 20 mg의 PLP; PLP/CFA를 호모게나이저 방법을 사용하여 1:1 비로 에멀전화하였다.

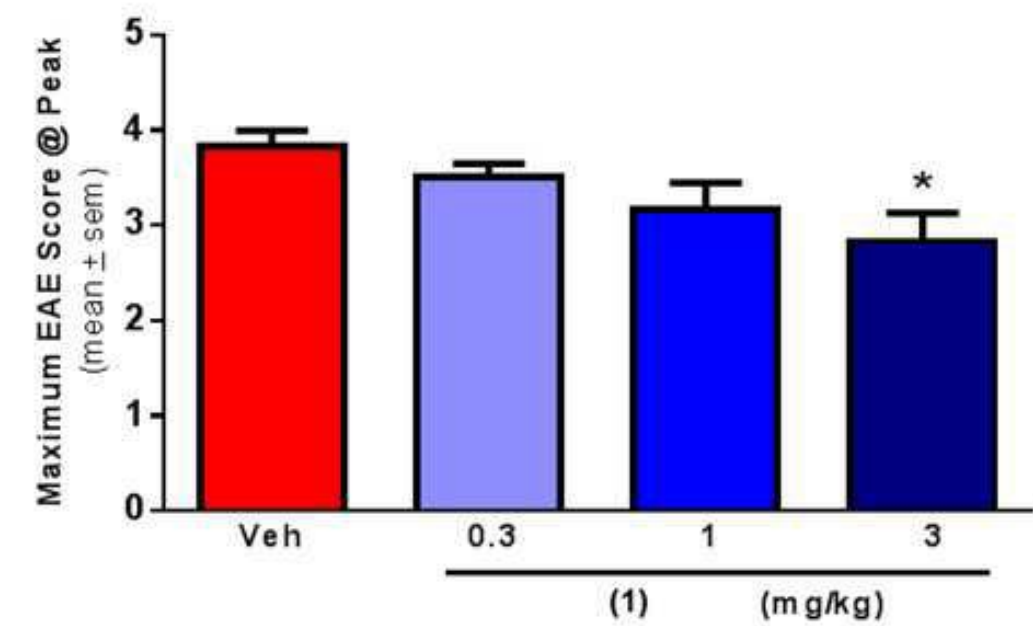
- [0246] PTX 제제: 스톡 용액: 1 mL의 PBS를 50 μ g을 갖는 바이알에 첨가 (냉장고에서 저장) 60 ng/마우스 (0.2 mL/마우스) = 0.3 μ g/ml (희석된 스톡 1:100, 25 mL PBS 중 150 μ l).
- [0247] **SJL 마우스의 PLP 유도된 EAE**
- [0248] EAE (실험적 자가면역 뇌척수염(experimental autoimmune encephalomyelitis))는 다발성 경화증(MS)의 동물 모델이다. 이 모델은 염증 및 탈수초(demyelination)를 포함하는 MS내 보여진 특정 양상의 병적 측면을 반영한다. 화합물 2를 암컷 SJL 마우스에서 PLP₁₃₉₋₁₅₁ 유도된 EAE에 치료적으로 투여되었다. 배양 후 17일에 복용 시작: 비이클, 1.0 mg/kg 및 10 mg/kg PO QD. 종결 점은 임상 스코어를 포함하였다. 도 18-19. 화합물 2는 암컷 SJL 마우스에서 PLP₁₃₉₋₁₅₁ 유도된 EAE에 치료적으로 투여하였다. 배양 후 7일(EAE 시작 전)에 복용 시작: 비이클, 1.0 mg/kg 및 10 mg/kg PO QD. 종결 점은 임상 스코어를 포함하였다. 도 20-21.
- [0249] **동물:** 마우스는 암컷 마우스(Jackson Laboratories)이었다. SJL 마우스는 8-10주에 주문하였고 9-11 주 사이에 사용하였다. 동물들을 실험 기간 동안 관습적 재배실(conven room of husbandry)에서 유지하였다.
- [0250] **절차**
- [0251] 1) PLP₁₃₉₋₁₅₁ 제제: PLP₁₃₉₋₁₅₁ 펩티드 용액을 PBS 중에서 1-2mg/ml 농도로 제조하였다.
- [0252] 2) IFA + MT 제제: 결핵균(M. tuberculosis) H37RA로 보충된 OFA를 다음과 같이 제조하였다: IFA (10 mL/앰플)을 50 ml Falcon 튜브 (100 mg 앰플의 건조한 TM H37RA 각각에 대해 50mL) 내로 부었다. 100 mg의 TM H37RA 을 50 mL의 CFA에 첨가하고 짧게(~1분) 균질화하였다.
- [0253] 3) 에멀전 제제: 등가 함량의 IFA/TM 및 PLP₁₃₉₋₁₅₁ 을 사용하여 에멀전을 제조하였다. IFA/TM을 멸균 비이커에 첨가하였다. 내용물은, 저속으로 균질화하면서 이송 피펫으로 PLP₁₃₉₋₁₅₁ 용액을 적가하여 에멀전화하였다. 에멀전을 가열하는 것을 방지하기 위하여(펩티드 가열은 변성을 야기할 수도 있음) 몇 분마다 냉각한 후, PLP₁₃₉₋₁₅₁ 용액을 첨가하고, 에멀전이 부드럽게 일관성을 가질 때까지 절차를 반복하였다. 에멀전을 몇 초 동안(15~30 초) 고속으로 균질화되어 균질한 에멀전을 확보하였다. 에멀전의 안정성은, 저장소 또는 100ml 비이커 내에서 50ml PBS의 표면 위로 작은 방울을 압출하는 것으로 시험되었다. 에멀전의 작은 방울은 분산하지 않고 함께 모여졌다. 사용 전까지 에멀전을 얼음 위에서 유지하였다.
- [0254] 4) PLP₁₃₉₋₁₅₁ 주사: 1 mL 루어록 시린지(luerlok syringe)를 에멀전으로 채웠다. 15 게이지 동물 수유 바늘을 첨가하고, 수유 바늘을 에멀전 내로 담가서 바늘을 충전시켰다. 바늘이 충전될 때, 공기를 시린지로부터 배출하였다. 27 게이지 바늘을 사용하여 각 마우스의 복부 측면(2개 사이트에서 0.1 ml, 림프절에 밀접함)에 0.2 ml의 PLP₁₃₉₋₁₅₁ 에멀전을 주사.
- [0255] 5) PTX 제제: 1 mL의 멸균 PBS를 50 μ g PTX (1 바이알)에 첨가하고 부드럽게 혼합한다. 스톡을 4℃에서 유지하고 스톡의 새로운 용액을 48시간에서 주사용으로 제조되었다. 사용 전에, PTX를 PBS로 희석하여 원하는 농도(0.25-1 μ g/mL 또는 50-100 ng/마우스)를 얻었다.
- [0256] 6) PTX 주사: SJL 마우스에 25 게이지 바늘을 사용하여 200 μ l i.p. 주사하였다. 한번 주사는 MOG₃₅₋₅₅ 주사와 동일한 날에 행하고 48 시간 후 반복하였다.
- [0257] 7) 체중 및 임상 스코어: SJL 마우스의 체중을 재고 임상 스코어는 적어도 일주일에 3번 스코어 시스템에 따라 평가되었다. 질병 피크에서(약 10-15일), 이들을 매일 점수를 매겼다. 연구 기간은 10주 이하였다.

도면

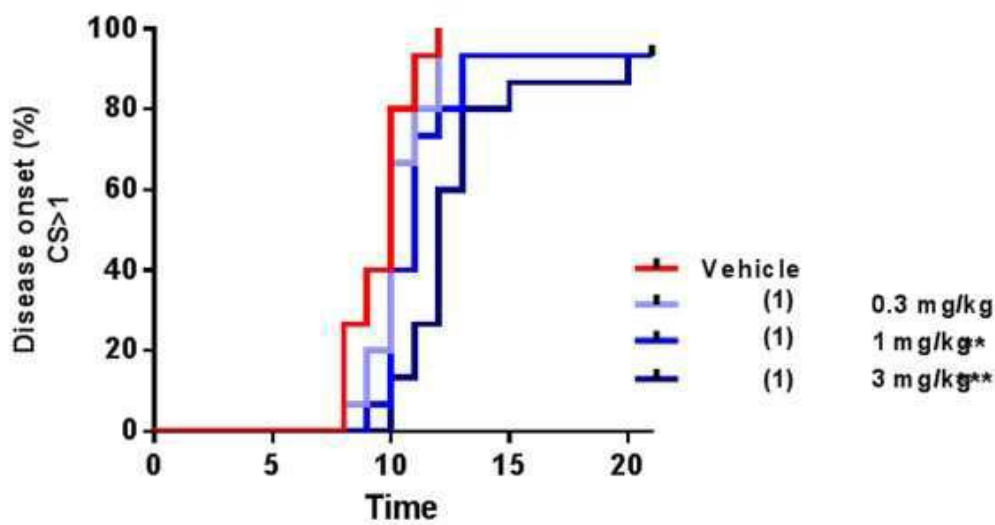
도면1a



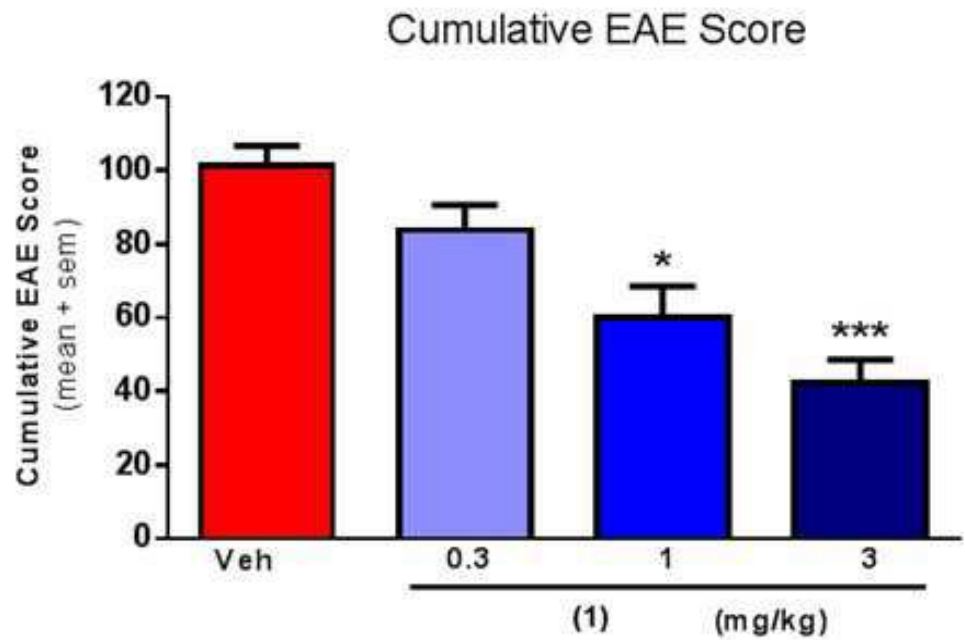
도면1b



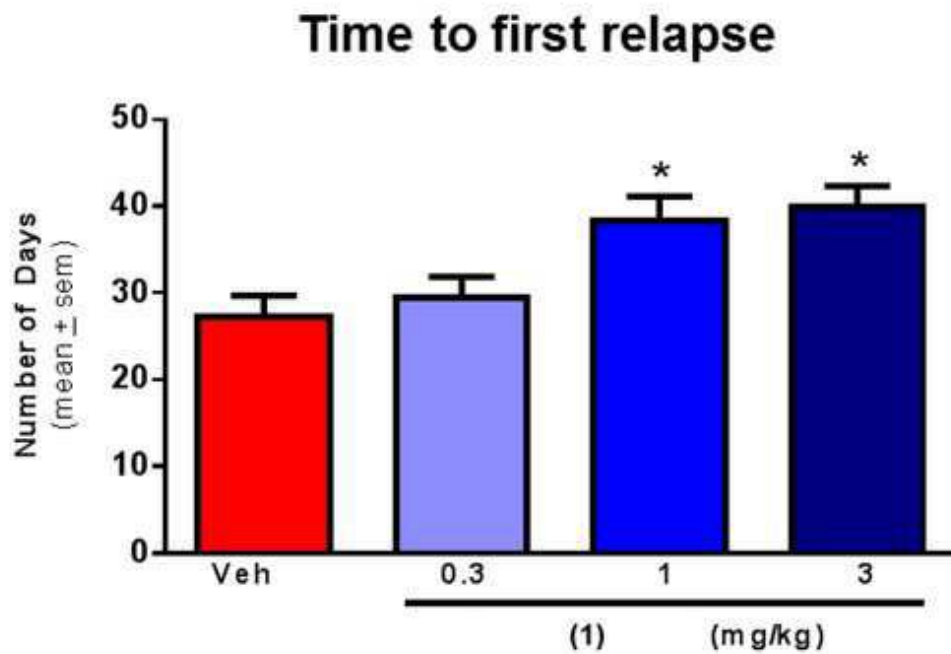
도면1c



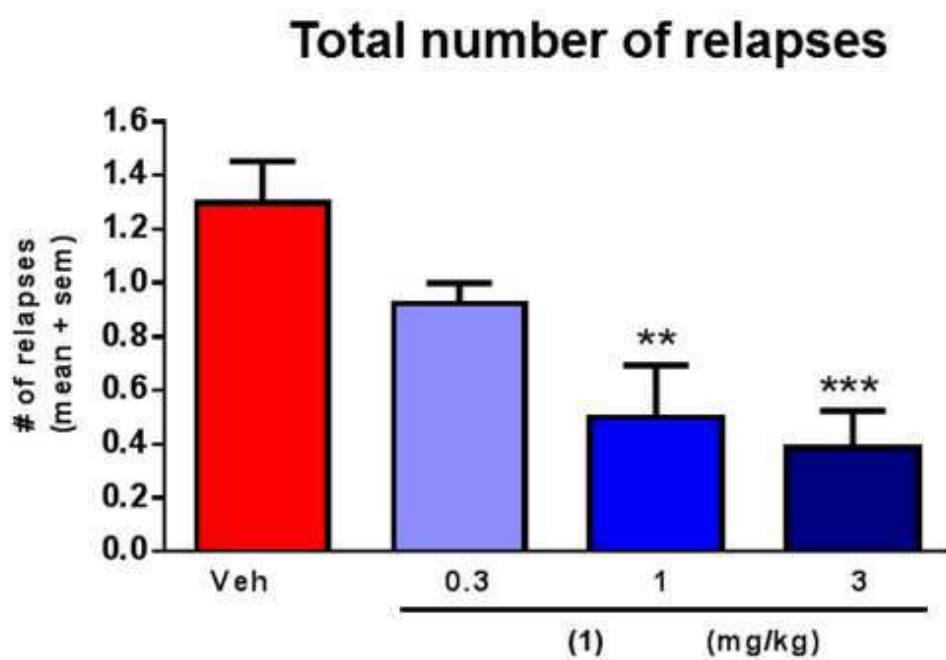
도면1d



도면2a



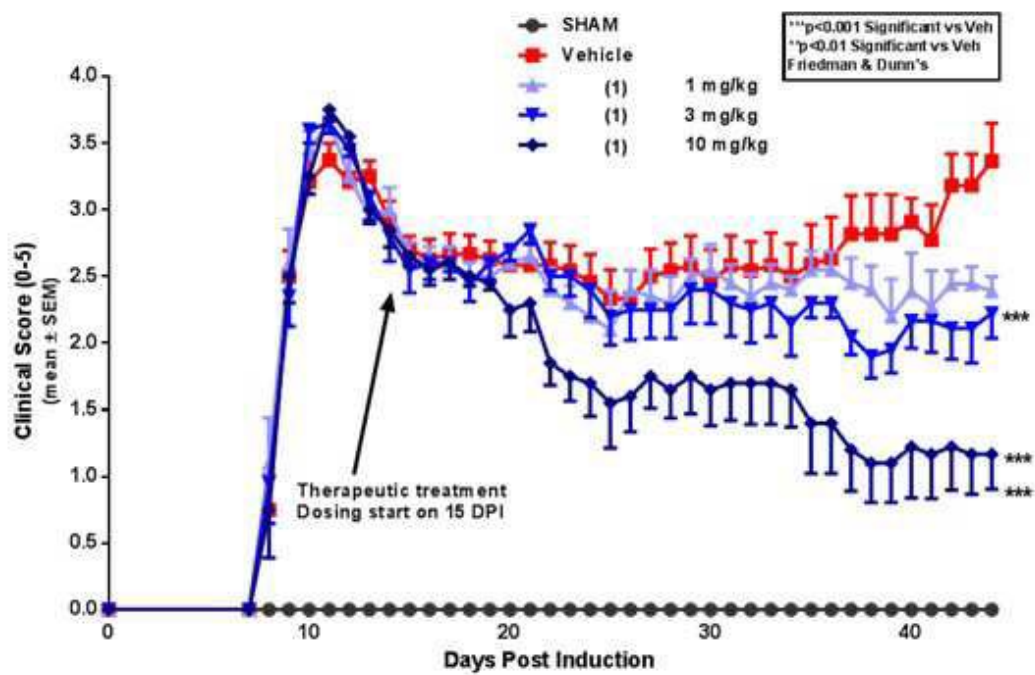
도면2b



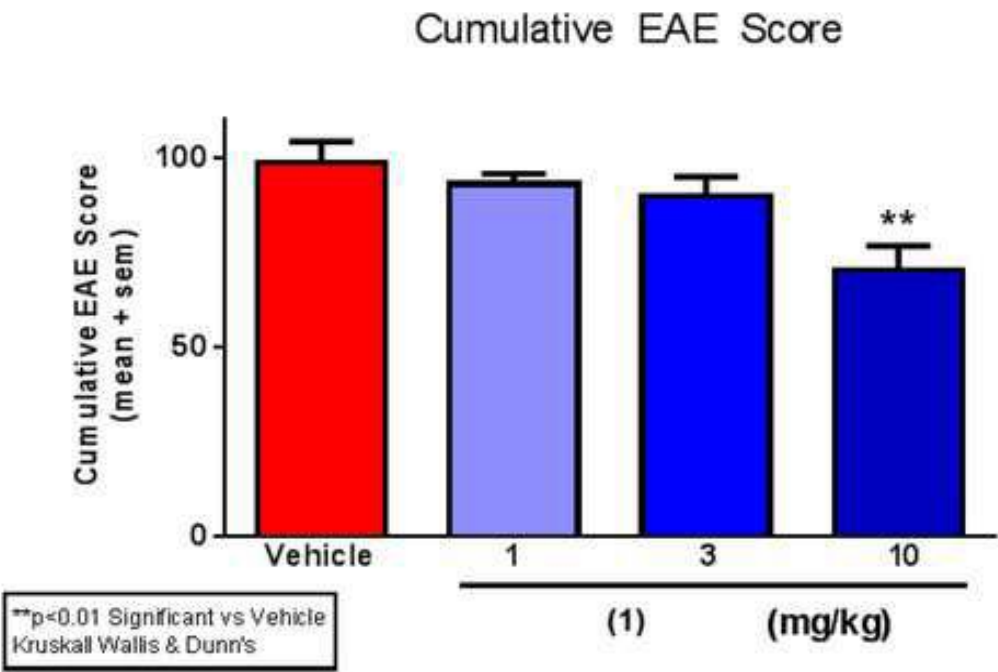
도면2c

	Incidence (%)	Relapse (%)
Vehicle	100	100
(1) 0.3 mg/kg	100	92
(1) 1 mg/kg	93	42
(1) 3 mg/kg	93	38

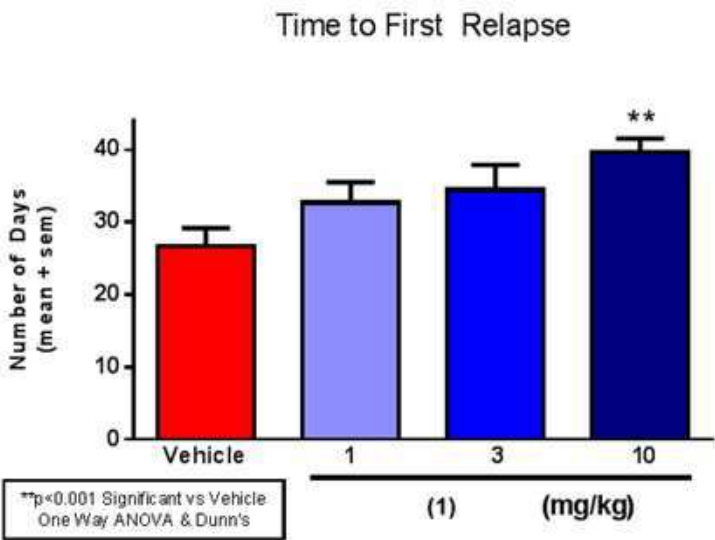
도면3a



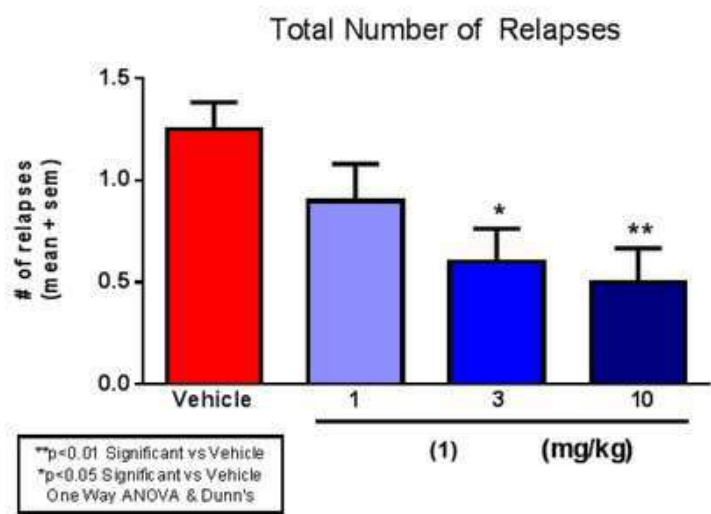
도면3b



도면4a



도면4b



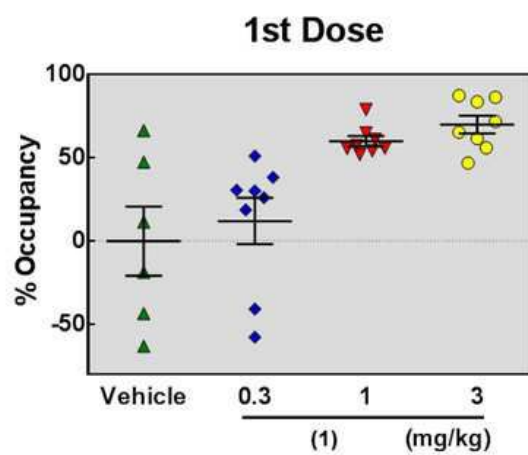
도면4c

	Relapse (%)
Vehicle	100
(1) 1 mg/kg	80
(1) 3 mg/kg	60
(1) 10 mg/kg	50

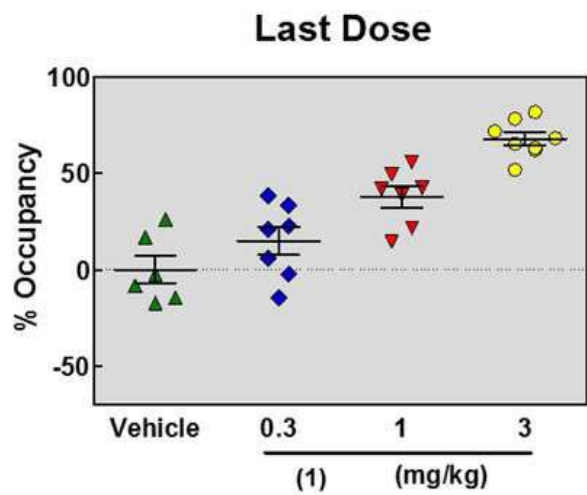
도면5

treatment regimen	Dose (mg/kg)	Incidence (%)	Relapse (%)	Time to relapse (mean; days)	# of relapses (mean)	Cumulative EA score (mean)
Prophylactic	Veh	100	100	27	1.3	101
	0.3	100	92	30	0.9	84
	1	93	42	38 *	0.5 **	60 *
	3	93	38	39 *	0.4 ***	42 ***
Therapeutic	Veh	n/a	100	27	1.25	97
	1	n/a	80	33	0.9	93
	3	n/a	60	34	0.6 *	90
	10	n/a	50	40 **	0.5 **	70 **

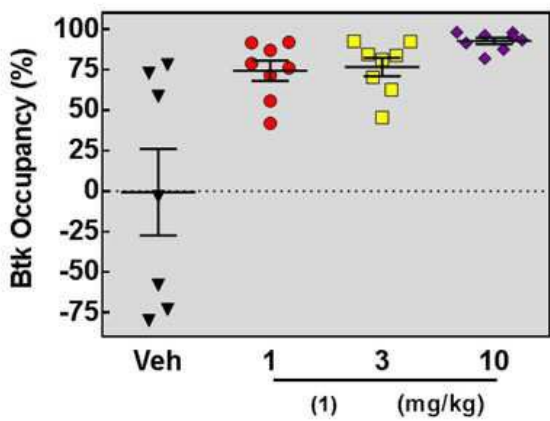
도면6a



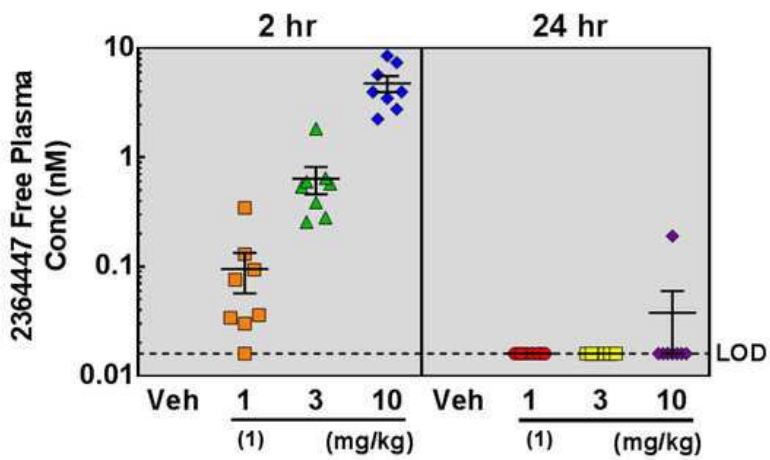
도면6b



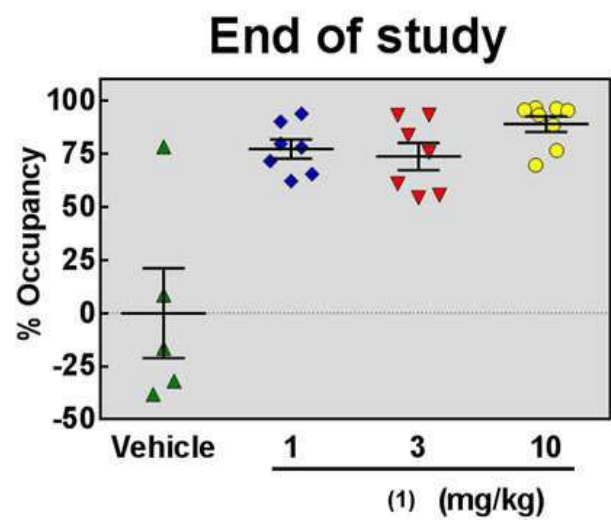
도면7a



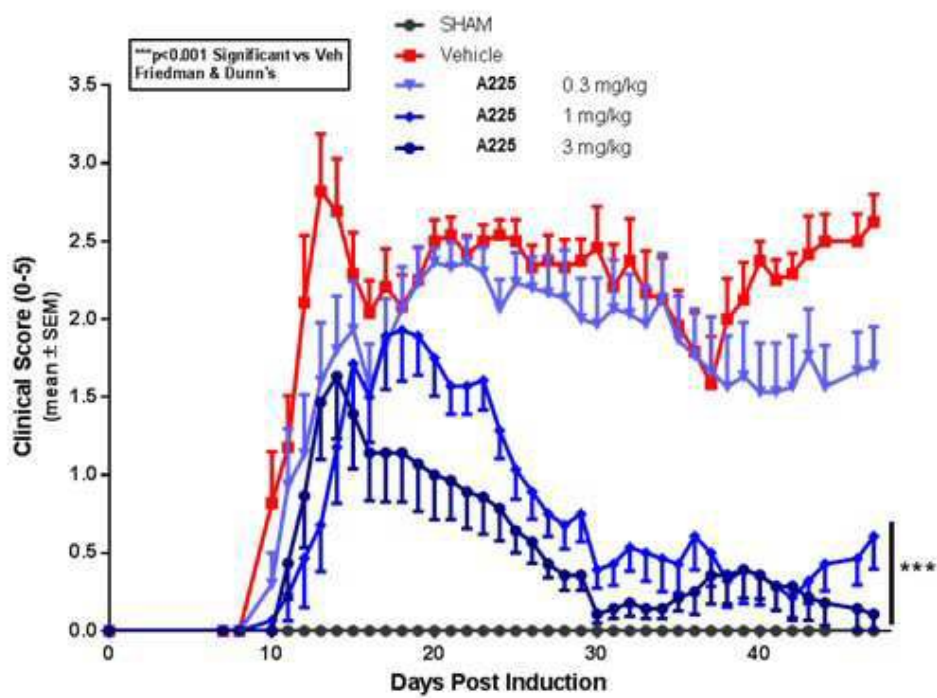
도면7b



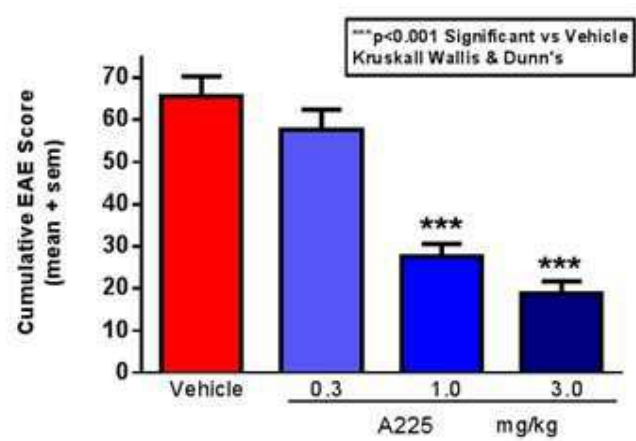
도면8



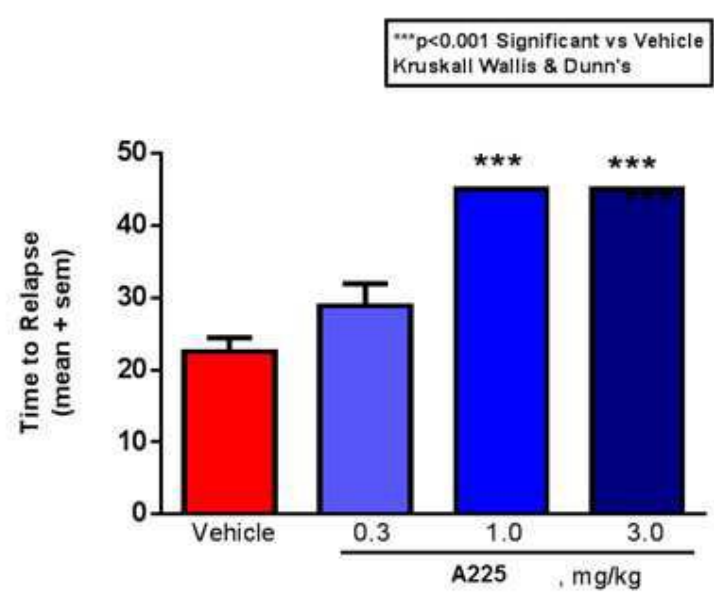
도면9a



도면9b



도면10a

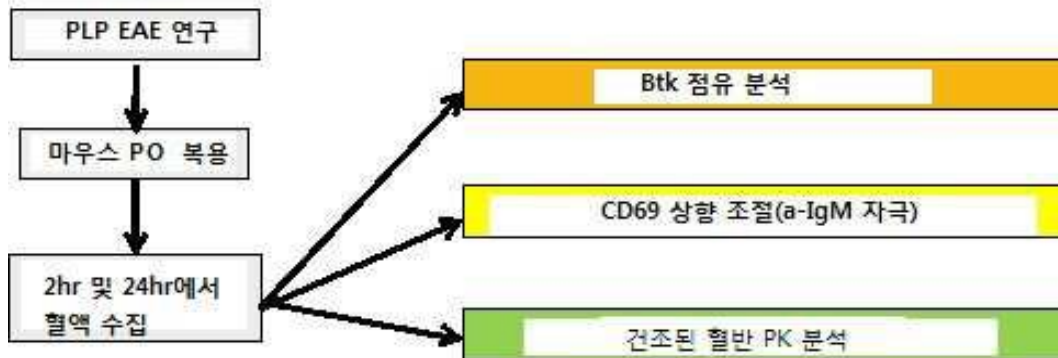


도면10b

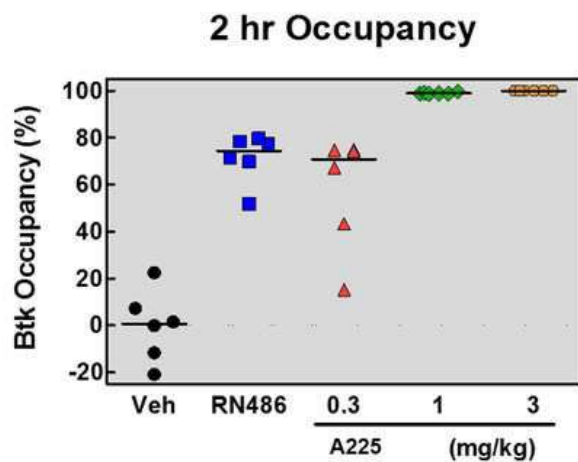
	EAE INCIDENCE (%)	RELAPSE (%)
Vehicle	100	100
(A225) 0.3 mg/kg	93	73
(A225) 1 mg/kg	87	0
(A225) 3 mg/kg	53	0

도면11

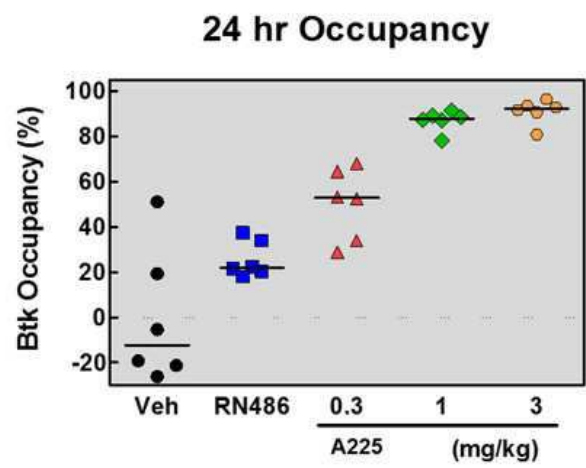
1. EAE의 PLP 모델의 마우스에 Btk 억제제 복용
2. PLP 시작 후 42일에 마우스에 화합물을 경구 복용
3. 복용(NDD) 후 2hr 및 24hr 혈액 수집
4. RBCs를 용해시키고 바이오틴화된 탐침으로 WBC 치료 수행(ATB), 건조된 혈반 PK 분석을 위해 15uL의 혈액 사용. CD69 상향조절을 분석(Yin Wu).
5. 세포들을 용해시키고 스트렙타아비딘 포획 MSD Btk 점유 분석을 수행(ATB)
6. 건조된 혈반 분석 및 낮은 검출 한계 포맷을 사용하여 플라즈마 화합물을 측정(Hui Tian, Yi-Ying Chen)



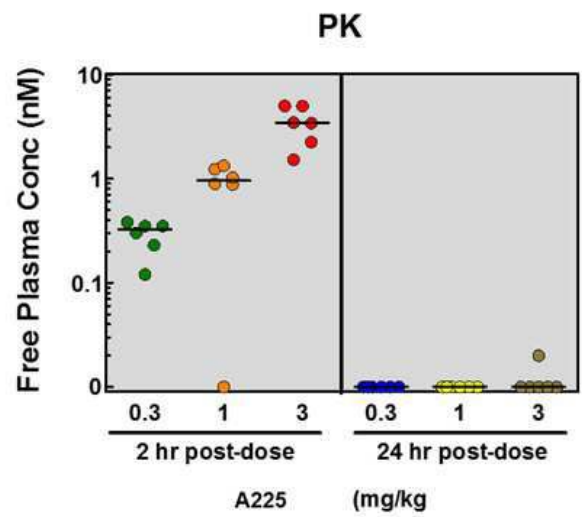
도면12a



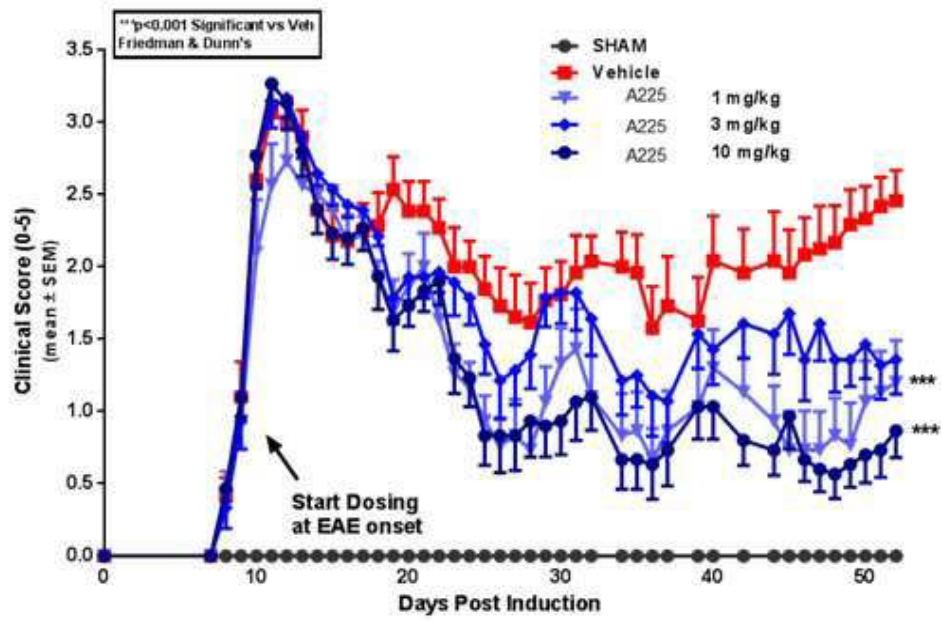
도면12b



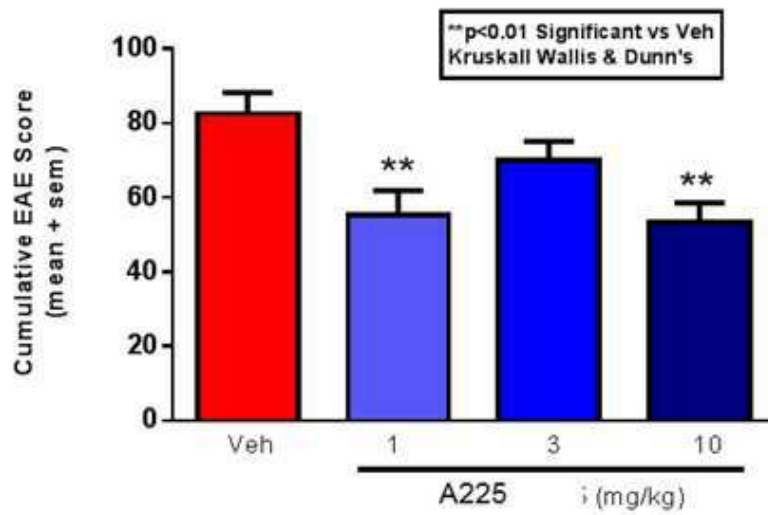
도면13



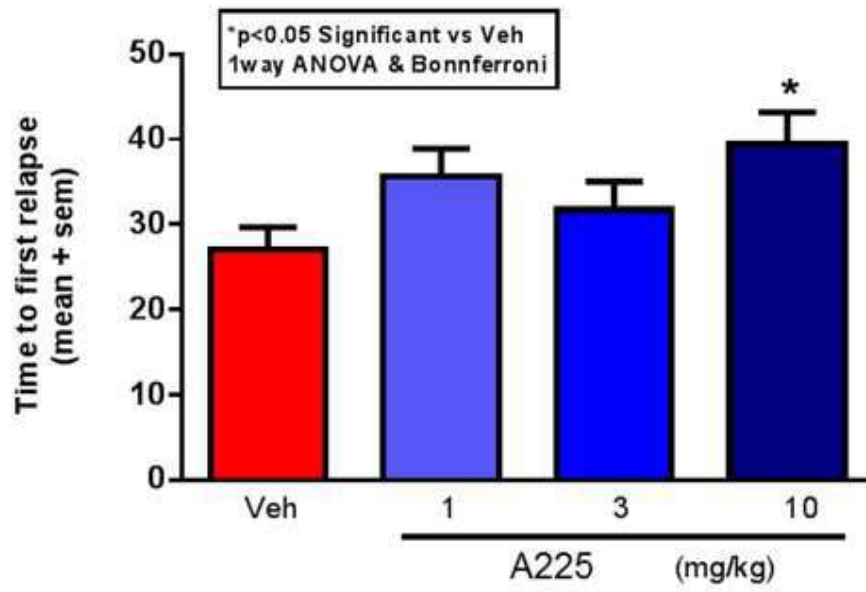
도면14a



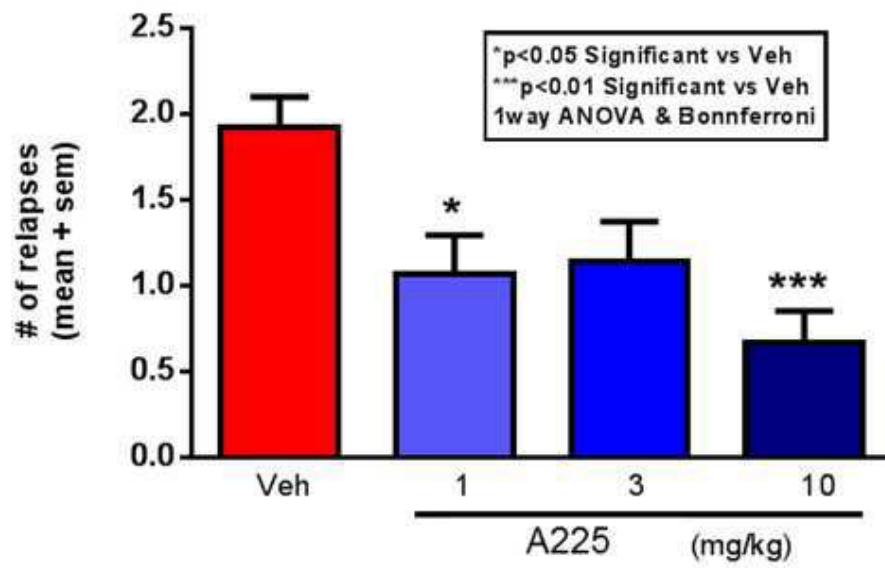
도면14b



도면15a



도면15b

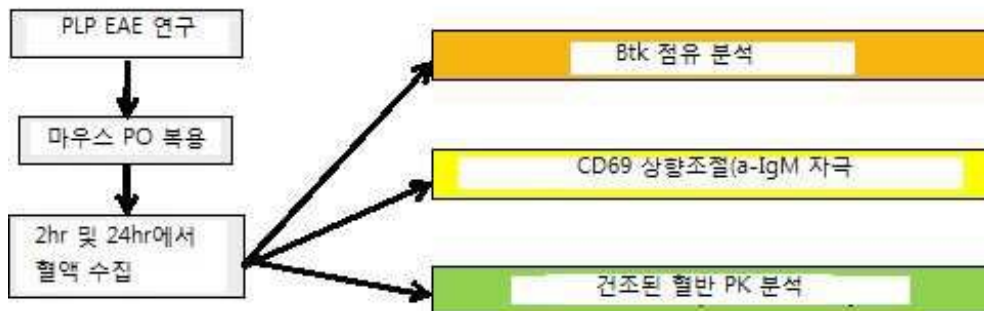


도면15c

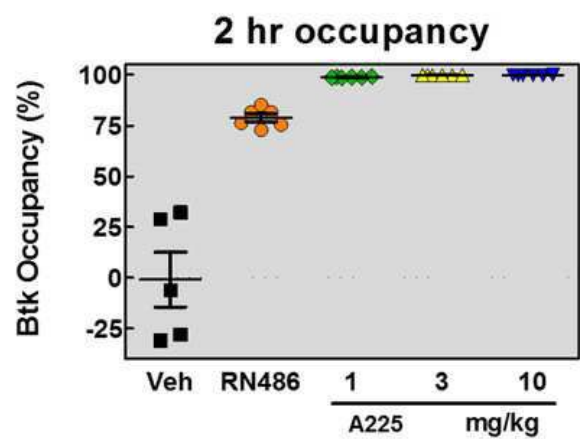
	RELAPSE BY END OF STUDY (%)
Vehicle	100
(A225) 1 mg/kg	73
(A225) 3 mg/kg	80
(A225) 10 mg/kg	60

도면16

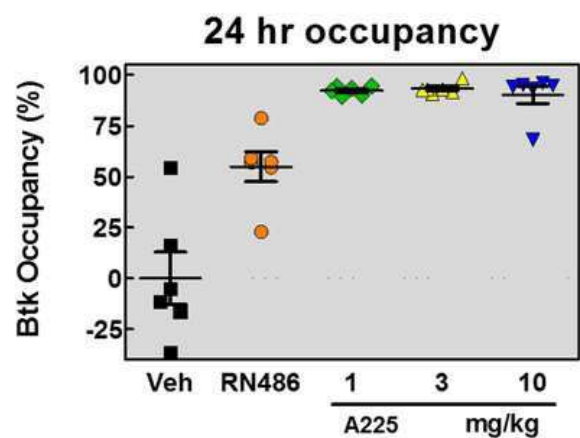
1. PLP 치료 후 10일에, EAE의 PLP 모델의 SJL 마우스에 Btk 억제제를 복용시키기 시작
2. PLP 치료 후 43일에, 마우스에 화합물을 경구 투여(RN486 30mg/kg, A225 복용 반응)
3. 복용 후 2hr 및 24hr 혈액 수집(NDD TC)
4. RBCs를 용해시키고 바이오틴화된 탐침으로 WBC 치료를 수행(ATB). 건조된 혈반
PK 분석을 위해 15uL의 혈액을 사용(ATB). CD69 상황조절 분석(ES)
5. 세포를 용해시키고 스트렙타아비딘 포획 MSD Btk 점유 분석을 수행(ATB)
6. 건조된 혈반 분석 및 낮은 검출한계 포맷을 사용하여 플라즈마 화합물 농도 측정(HT, YC)



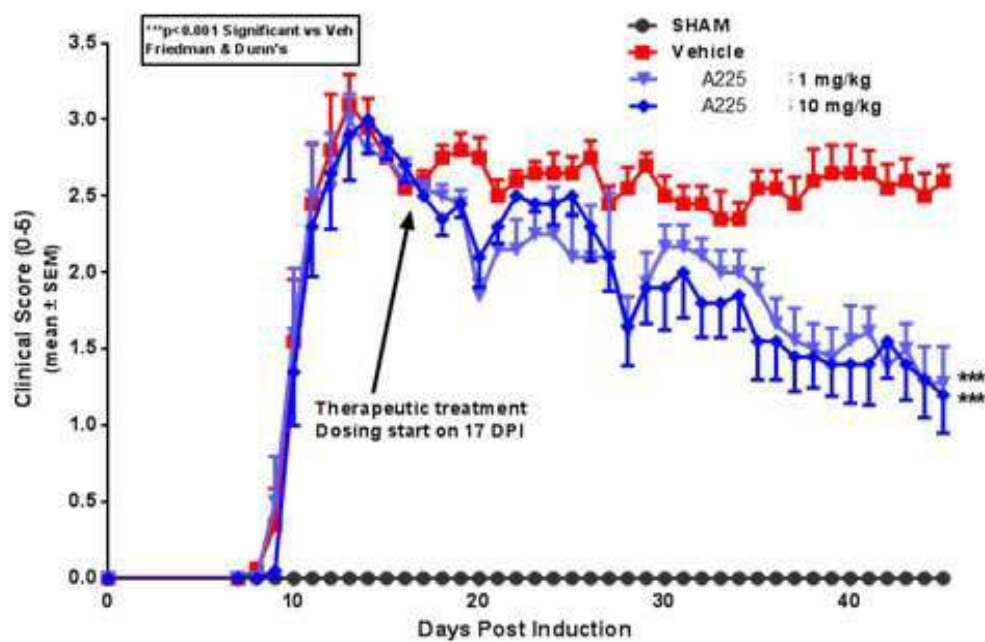
도면17a



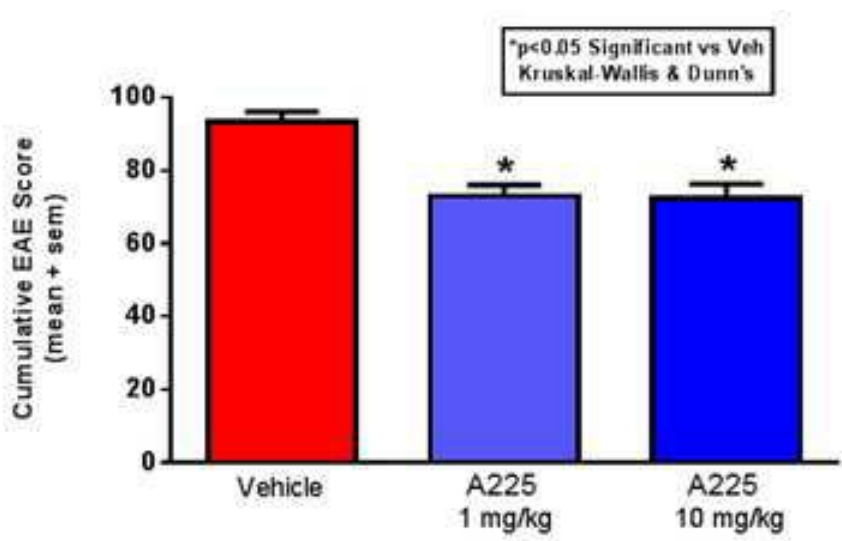
도면17b



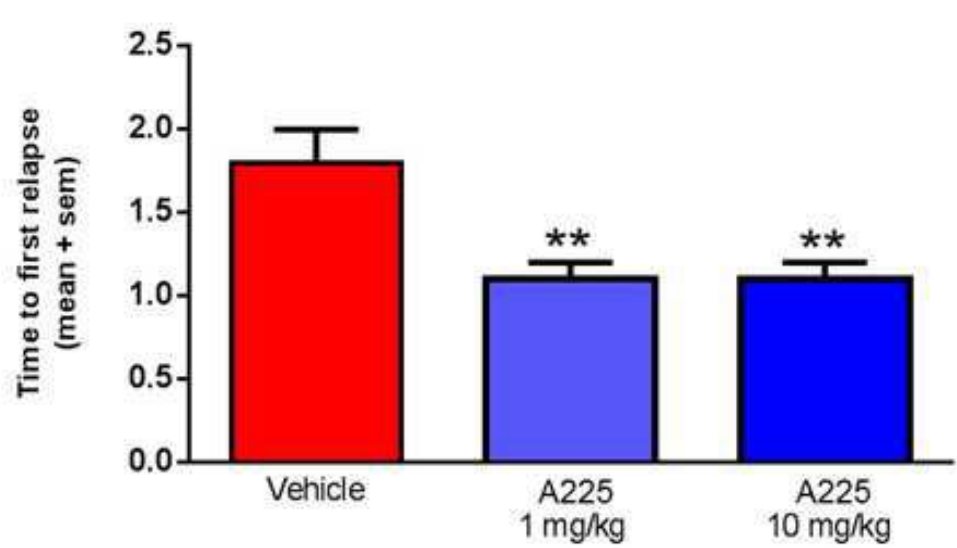
도면18a



도면18b



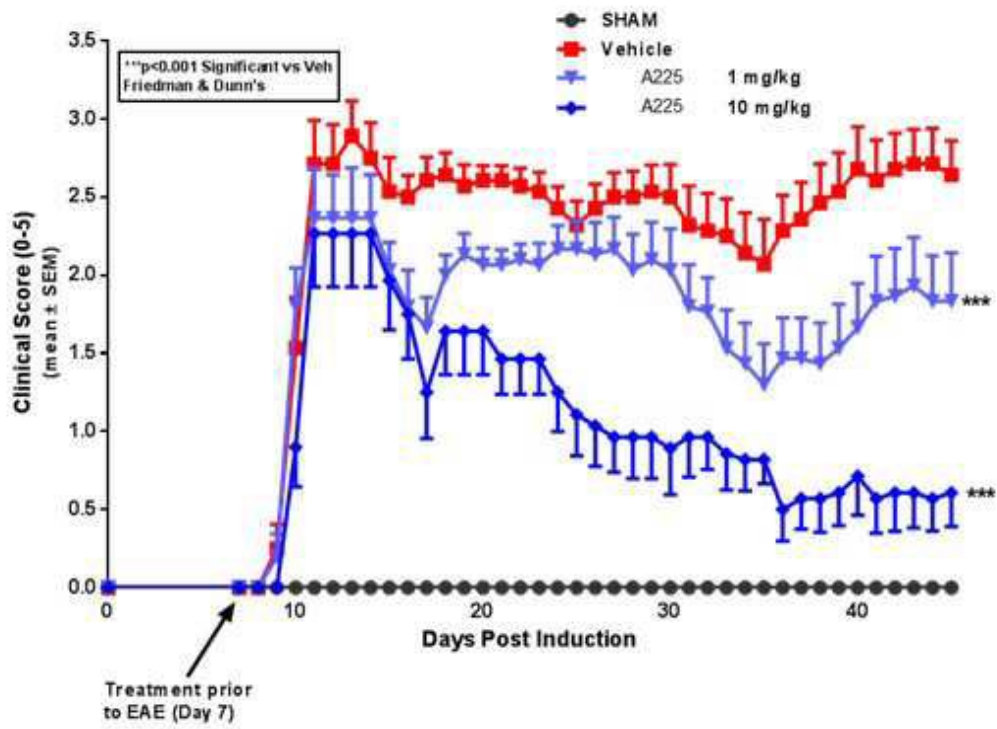
도면19a



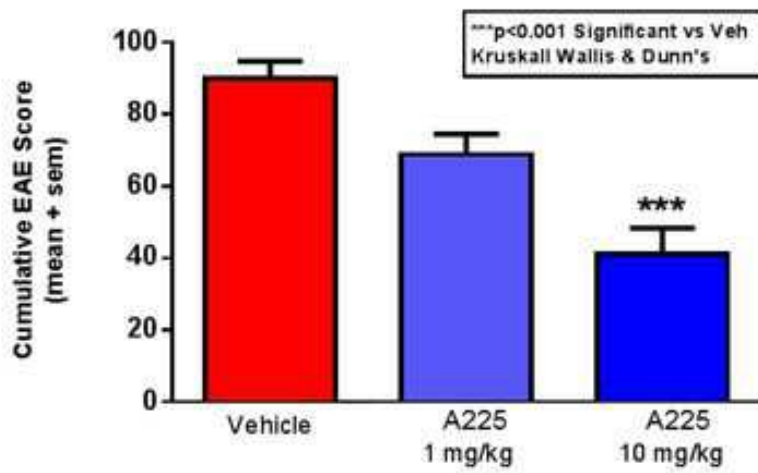
도면19b

	1 st RELAPSE (%)	2 nd RELAPSE (%)
Vehicle	100	70
(A225) 1 mg/kg	100	10
(A225) 10 mg/kg	80	10

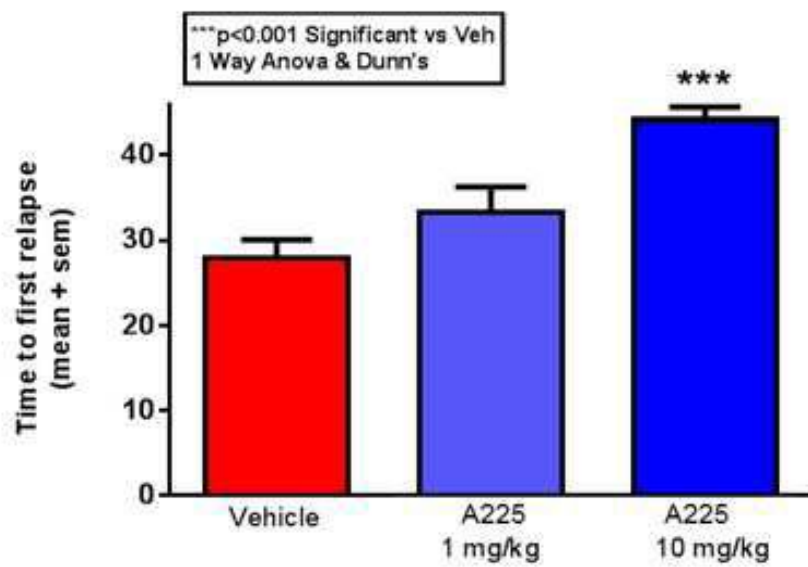
도면20a



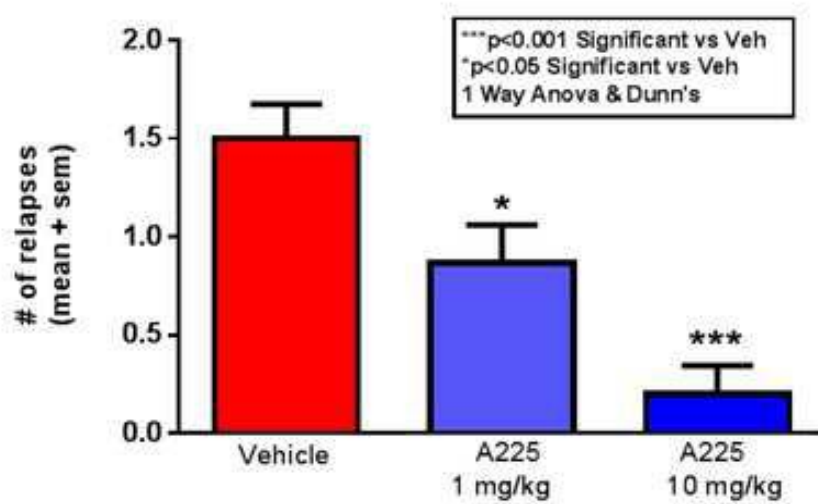
도면20b



도면21a



도면21b



도면21c

	1 st RELAPSE (%)	2 nd RELAPSE (%)
Vehicle	100	43
(A225) 1 mg/kg	67	20
(A225) 10 mg/kg	13	7