



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0082710
(43) 공개일자 2014년07월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7010443
(22) 출원일자(국제) 2012년09월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년04월18일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/068380
(87) 국제공개번호 WO 2013/041539
국제공개일자 2013년03월28일
(30) 우선권주장
61/536,932 2011년09월20일 미국(US)

(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그린짜체스트라체 124
(72) 발명자
라이 잉지에
미국 캘리포니아주 95014 쿠퍼티노 뉴숨 애비뉴 18971
리양 준
미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌 프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인

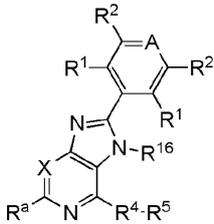
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 **이미다조피리딘 화합물, 조성물 및 사용 방법**

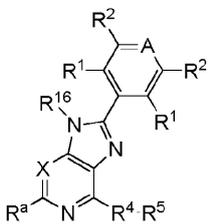
(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 Ia 또는 Ib의 TYK2 억제제, 이의 입체 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체, 보조 물질 또는 비히클을 함유하는 약학 조성물, 및 염증성 질병의 치료에 상기 화합물 또는 조성물을 사용하는 방법을 제공한다:

화학식 Ia



화학식 Ib



상기 식에서,

A, X, R^a, R¹, R², R⁴, R⁵ 및 R¹⁶은 본원에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

매그누슨 스티븐 알

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

로바지 커크 디

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

츠이 비키 사이오-웨이

미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

장 비룡

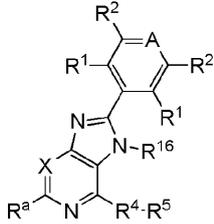
미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크 인코포레이티드

특허청구의 범위

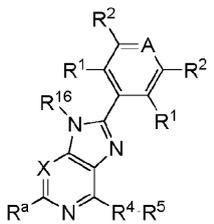
청구항 1

하기 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 염:

화학식 Ia



화학식 Ib



상기 식에서,

A는 CR³ 또는 N이고;

X는 CR¹⁵ 또는 N이고;

하나의 R¹은 -CN이고, 다른 R¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₃-C₆ 사이클로알킬, 페닐, 3 내지 6-원 헤테로사이클릴, -CF₃, -OR⁶, -SR⁶, -OCF₃, -CN, -NO₂, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -S(O)₁₋₂R⁶, -S(O)₁₋₂NR⁶R⁷, -NR⁶S(O)₁₋₂R⁷, -NR⁶SO₂NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)R⁷, -NR⁶C(O)OR⁷, -NR⁶C(O)NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷ 또는 -NR⁶R⁷이고, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 페닐 및 헤테로사이클릴은 독립적으로 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환되고;

R² 및 R³은, 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, 할로젠, -(C₀-C₃ 알킬)CN, -(C₀-C₃ 알킬)OR⁸, -(C₀-C₃ 알킬)SR⁸, -(C₀-C₃ 알킬)NR⁸R⁹, -(C₀-C₃ 알킬)CF₃, -O(C₀-C₃ 알킬)CF₃, -(C₀-C₃ 알킬)NO₂, -(C₀-C₃ 알킬)C(O)R⁸, -(C₀-C₃ 알킬)C(O)OR⁸, -(C₀-C₃ 알킬)C(O)NR⁸R⁹, -(C₀-C₃ 알킬)NR⁸C(O)R⁹, -(C₀-C₃ 알킬)S(O)₁₋₂R⁸, -(C₀-C₃ 알킬)NR⁸S(O)₁₋₂R⁹, -(C₀-C₃ 알킬)S(O)₁₋₂NR⁸R⁹, -(C₀-C₃ 알킬)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₀-C₃ 알킬)(3 내지 6-원 헤테로사이클릴), -(C₀-C₃ 알킬)(5 내지 6-원 헤테로아릴) 또는 -(C₀-C₃ 알킬)페닐이고, 이때 R² 및 R³은 독립적으로 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환되고;

R⁴는 수소, 할로젠, -NR⁶-, -NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)-, -NR⁶C(O)O-, -NR⁶C(O)NR⁷-, -NR⁶S(O)₁₋₂- 또는 -NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷-이고;

R⁵는 부재하거나, 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₃-C₆ 사이클로알킬, 페닐, 3 내지 7-원 헤테로사이클릴 또는 5 내지 10-원 헤테로아릴이고, 이때 R⁵는 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환되고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일 및 사이클로알킬은 독립적으로 선택적으로 할로젠, C_1-C_6 알킬, 옥소, $-CN$, $-OR^{11}$ 또는 $-NR^{11}R^{12}$ 에 의해 치환되거나,

R^6 및 R^7 은 독립적으로, 이들이 부착된 원자와 함께, 선택적으로 할로젠, 옥소, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, 또는 선택적으로 할로젠 또는 옥소에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된, 3 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_6 사이클로알킬, 페닐, 3 내지 6-원 헤테로사이클릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 페닐, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 독립적으로 선택적으로 R^{10} 에 의해 치환되거나,

R^8 및 R^9 는 독립적으로, 이들이 부착된 원자와 함께, 선택적으로 할로젠, 옥소, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, 또는 선택적으로 할로젠 또는 옥소에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된, 3 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^{10} 은 독립적으로 수소, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, 할로젠, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})CN$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})OR^{11}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})SR^{11}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})CF_3$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NO_2$, $-C=NH(OR^{11})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)R^{11}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)OR^{11}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})OC(O)NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{11}C(O)R^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{11}C(O)OR^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{11}S(O)_{1-2}R^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})S(O)_{1-2}NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(3 \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클릴})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(5\text{- 또는 } 6\text{-원 헤테로아릴})$ 또는 $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})$ 페닐이고, 이때 R^{10} 은 독립적으로 선택적으로 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, 옥소, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})OR^{13}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)R^{13}$ 또는 $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})S(O)_{1-2}R^{13}$ 에 의해 치환되고;

R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(3 \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클릴})$ 또는 $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})$ 페닐이고, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 페닐은 독립적으로 선택적으로 할로젠, 옥소, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, C_1-C_3 알킬, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})$ 페닐, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(3 \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클릴})$ 또는 $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(5\text{- 또는 } 6\text{-원 헤테로아릴})$ 에 의해 치환되거나,

R^{11} 및 R^{12} 는, 이들이 부착된 원자와 함께, 선택적으로 할로젠, 옥소, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$ 또는 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, OH 또는 $O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고, 이때 상기 알킬은 선택적으로 할로젠, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ 또는 옥소에 의해 치환되거나,

R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착된 원자와 함께, 선택적으로 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ 또는 C_1-C_3 알킬에 의해 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^{15} 는 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})CN$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})OR^{18}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})SR^{18}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})CF_3$, $-O(C_0-C_3 \text{ 알킬})CF_3$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NO_2$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)R^{18}$,

$-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)OR^{18}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{18}C(O)R^{19}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})S(O)_{1-2}R^{18}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{18}S(O)_{1-2}R^{19}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})S(O)_{1-2}NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(3 \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클릴})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(5\text{- 또는 } 6\text{-원 헤테로아릴})$ 또는 $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{페닐이고}$, 이때 R^{15} 는 선택적으로 R^{10} 에 의해 치환되고;

R^{16} 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})CN$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬})OR^{18}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬})SR^{18}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬})NR^{18}R^{19}$, $-(C_1-C_3 \text{ 알킬})CF_3$, $-O(C_1-C_3 \text{ 알킬})CF_3$, $-(C_2-C_3 \text{ 알킬})NO_2$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)R^{18}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)OR^{18}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{18}C(O)R^{19}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})S(O)_{1-2}R^{18}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{18}S(O)_{1-2}R^{19}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})S(O)_{1-2}NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(3 \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클릴})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(5\text{- 또는 } 6\text{-원 헤테로아릴})$ 또는 $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{페닐이고}$, 이때 R^{16} 은 선택적으로 R^{10} 에 의해 치환되고;

R^{18} 및 R^{19} 는 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 할로젠, 옥소, CN 또는 $-NR^{20}R^{21}$ 에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이거나,

R^{18} 및 R^{19} 는, 이들이 부착된 원자와 함께, 선택적으로 할로젠, 옥소, C_1-C_3 알킬, CN 또는 $-NR^{20}R^{21}$ 에 의해 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^{20} 및 R^{21} 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^a 는 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})CN$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})OR^{22}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})SR^{22}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{22}R^{23}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})CF_3$, $-O(C_0-C_3 \text{ 알킬})CF_3$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NO_2$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)R^{22}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)OR^{22}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)NR^{22}R^{23}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{22}C(O)R^{23}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})S(O)_{1-2}R^{22}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{22}S(O)_{1-2}R^{23}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})S(O)_{1-2}NR^{22}R^{23}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(3 \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클릴})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(5\text{- 또는 } 6\text{-원 헤테로아릴})$ 또는 $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{페닐이고}$, 이때 R^a 는 선택적으로 R^{10} 에 의해 치환되고;

R^{22} 및 R^{23} 은 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 할로젠, 옥소, CN, $-OR^{24}$ 또는 $-NR^{24}R^{25}$ 에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이거나,

R^{22} 및 R^{23} 은, 이들이 부착된 원자와 함께, 선택적으로 할로젠, 옥소, C_1-C_3 알킬, CN, $-OR^{24}$ 또는 $-NR^{24}R^{25}$ 에 의해 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 할로젠 또는 옥소에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

A가 CR^3 이고, X가 CR^{15} 인, 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

A가 CR³이고, X가 N인, 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

하나의 R¹은 -CN이고, 다른 R¹은 독립적으로 F, Cl 또는 -CN인, 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R²가 수소인, 화합물.

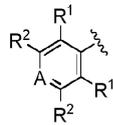
청구항 6

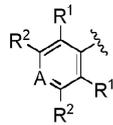
제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

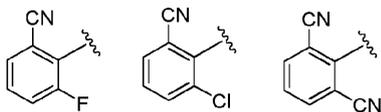
A가 CR³이고, R³이 수소인, 화합물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,



화학식 I에서 구조  을 갖는 부분이 하기로부터 선택되는, 화합물:



상기 식에서,

물결선은 화학식 I에서의 부착 지점을 나타낸다.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁴가 -NH- 또는 -NR⁶C(O)-인, 화합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁵가 선택적으로 할로겐에 의해 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬인, 화합물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁵가 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환된 피리미딘일인, 화합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{10} 이 메틸, $-CH_2OH$, $-NHCH_3$ 또는 $-NH_2$ 인, 화합물.

청구항 12

제 1 항, 제 2 항 및 제 4 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{15} 가 수소인, 화합물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{16} 이 수소 또는 C_1-C_3 알킬인, 화합물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a 가 수소인, 화합물.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

실시예 1 내지 11의 화합물로부터 선택되는, 화합물.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체, 보조 물질 또는 비히클을 포함하는 약학 조성물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 치료 효과량을 환자에게 투여함을 포함하는, 환자에게서 TYK2 키나아제의 억제에 반응성인 질병 또는 상태의 예방, 치료 또는 심각도의 경감 방법.

청구항 18

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 19

염증성 질환의 치료를 위한 제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 20

천식, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 류마티스 관절염, 건선, 알러지성 비염, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 지연형 과민증 반응, 루푸스 또는 다발성 경화증의 치료를 위한 제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 21

천식, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 류마티스 관절염, 건선, 알러지성 비염, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 지연형 과민증 반응, 루푸스 또는 다발성 경화증의 치료용 약제의 제조를 위한 제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

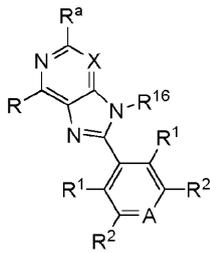
청구항 22

(a) 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 형성하기에 충분한 조건 하에서, 하기 화학식 iia 또는 iib의 화합물을 화학

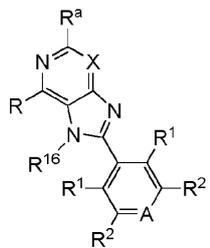
식 H-R⁴-R⁵의 화합물과 반응시키는 단계

를 포함하는 제 1 항에 따른 화합물의 제조 방법:

화학식 iia



화학식 iib



상기 식에서,

R은 이탈기이다.

청구항 23

본원에 전술된 발명.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 환자의 치료 및/또는 예방에 유용한 유기 화합물, 특히 TYK2 키나아제에 의해 매개된 질병의 치료에 유용한 TYK2 키나아제의 억제제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 사이토카인 경로는 염증 및 면역의 많은 양상을 포함하는 넓은 범위의 생물학적 기능을 매개한다. JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2를 포함하는 야누스 키나아제(JAK)는 유형 I 및 유형 II 사이토카인 수용체와 관련 있고 사이토카인 신호 전달을 조절하는 세포질 단백질 키나아제이다. 사이토카인과 인지 수용체의 결합은 수용체 관련 JAK의 활성을 유발하고, 이는 전사의 신호 전달자 및 활성화자(STAT) 단백질의 JAK-매개된 티로신 인산화 및 궁극적으로 특정 유전자 세트의 전사 활성을 유도한다. JAK1, JAK2 및 TYK2는 다양한 패턴의 유전자 발현을 나타내는 반면, JAK3 발현은 백혈구에 국한된다. 사이토카인 수용체는 전형적으로 헤테로이량체로서 기능하여, 결과적으로 한가지 유형보다 많은 JAK 키나아제가 일반적으로 사이토카인 수용체 착체와 결합한다. 상이한 사이토카인 수용체 착체와 결합된 특정 JAK는 많은 경우에 유전적 연구를 통해 결정되고, 다른 실험적 증거로 입증되었다.

[0003] JAK1은 유형 I 인터페론(예컨대, IFN알파), 유형 II 인터페론(예컨대, IFN-감마), IL-2 및 IL-6 사이토카인 수용체 착체와 기능적으로 및 물리적으로 관련되어 있다. JAK1 녹아웃 마우스는 LIF 수용체 신호 전달의 결함 때문에 주산기에 사망한다. JAK1 녹아웃 마우스로부터 유도된 조직의 특성화는 이러한 키나아제의 IFN, IL-10, IL-2/IL-4 및 IL-6 경로에서의 중요한 역할을 입증하였다. IL-6 경로(토실리주맙(Tocilizumab))를 표적으로 하는 인간화된 단일클론 항체는 최근에 중등증-중증 류마티스 관절염의 치료에 대해 유럽 위원회로부터 승인을 받았다.

[0004] 생화학적 및 유전적 연구는, JAK2와 단일쇄(예컨대, EPO), IL-3와 인터페론 감마 사이토카인 수용체 패밀리를 사

이의 연관을 보여주었다. 이와 일치되게, JAK2 녹아웃 마우스는 빈혈로 사망하였다. JAK2(예컨대, JAK2 V617F)에서의 키나아제 활성 돌연변이는 인간에서 골수증식성 장애(MPD)와 관련된다.

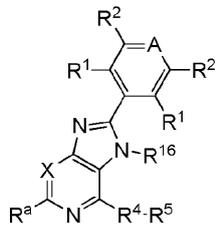
[0005] JAK3는 오로지, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 및 IL-21 사이토카인 수용체 착체에 존재하는, 감마 공통 사이토카인 수용체 쇄와 결합된다. JAK3은 림프성 세포 발달 및 증식에 중요하고, JAK3에서의 돌연변이는 중증 복합 면역결핍증(SCID)을 야기한다. 림프구 조절기능에 기반하여, JAK3 및 JAK3-매개된 경로는 면역 억제 적응증(예컨대, 이식 거부 및 류마티스 관절염)에 대한 표적이 되었다.

[0006] TYK2는 유형 I 인터페론(예컨대, IFN알파), IL-6, IL-10, IL-12 및 IL-23 사이토카인 수용체 착체와 관련있다. 이와 일치하게, TYK2가 결핍된 인간으로부터 유도된 1차 세포는 유형 I 인터페론, IL-6, IL-10, IL-12 및 IL-23 신호 전달에 취약하다. IL-12 및 IL-23 사이토카인(유스테키누맵)의 공유된 p40 서브유닛을 표적으로 하는 완전한 인간 단일클론 항체는 최근에 중등증-중증 플라크 건선 치료에 대해 유럽 위원회로부터 승인을 받았다. 또한, IL-12 및 IL-23 경로를 표적으로 하는 항체는 크론병을 치료하기 위한 임상 실험을 거쳤다.

발명의 내용

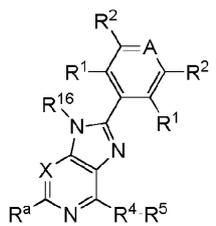
[0007] 한 실시양태는 하기 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[0008] [화학식 Ia]



[0009]

[0010] [화학식 Ib]



[0011]

[0012] 상기 식에서,

[0013] A, X, R^a, R¹, R², R⁴, R⁵ 및 R¹⁶은 본원에 정의된 바와 같다.

[0014] 다른 실시양태는 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 보조 물질 또는 비히클을 함유하는 약학 조성물을 포함한다.

[0015] 다른 실시양태는 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 키나아제를 억제하는 효과량을 세포에 도입하는 것을 포함하는, 세포에서 TYK2 키나아제 활성의 억제하는 방법을 포함한다.

[0016] 다른 실시양태는 환자에게서 TYK2 키나아제 활성의 억제에 반응성인 질병 또는 상태를 치료하거나 심각도를 경감하는 방법을 포함한다. 상기 방법은 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 치료 효과량을 환자에게 투여함을 포함한다.

[0017] 다른 실시양태는 치료에서의 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 포함한다.

[0018] 다른 실시양태는 TYK2 키나아제의 억제에 반응성인 질병의 치료용 약제의 제조에서의 화학식 Ia 또는 Ib의 화합

물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 포함한다.

[0019] 다른 실시양태는 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 포함한다.

[0020] 다른 실시양태는 TYK2 키나아제의 억제에 반응성인 질병 또는 장애의 치료용 키트를 포함한다. 상기 키트는 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 포함하는 제 1 약학 조성물 및 사용 지침서를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 이제 본 발명의 특정 실시양태를 참조하여 상세하게 기술될 것이고, 그 예는 첨부되는 구조식 및 화학식으로 예시된다. 본 발명은 열거된 실시양태와 함께 기재되나, 이는 모든 대안, 변형 및 등가물을 망라하도록 의도되고, 특허청구범위에 정의된 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있다. 당업자는 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 방법 및 물질들을 인식할 것이고, 이는 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다.

[0022] 정의

[0023] 용어 "알킬"은 포화 선형 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이때 알킬 라디칼은 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 한 예에서, 알킬 라디칼은 1 내지 18개의 탄소 원자(C₁-C₁₈)이다. 다른 예에서, 알킬 라디칼은 C₀-C₆, C₀-C₅, C₀-C₃, C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄ 또는 C₁-C₃이다. 알킬 기의 예는 메틸(Me, -CH₃), 에틸(Et, -CH₂CH₃), 1-프로필(n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필(i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸(n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필(i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸(s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필(t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸(n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸(-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸(-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-다이메틸-2-부틸(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-다이메틸-2-부틸(-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-헵틸 및 1-옥틸을 포함한다.

[0024] 용어 "알켄일"은 하나 이상의 불포화 위치, 즉, 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 선형 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이때 알켄일 라디칼은 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고, "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 다르케는, "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 한 예에서, 알켄일 라디칼은 2 내지 18개의 탄소 원자(C₂-C₁₈)이다. 다른 예에서, 알켄일 라디칼은 C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ 또는 C₂-C₃이다. 예는 에틸일 또는 비닐(-CH=CH₂), 프로프-1-엔일(-CH=CHCH₃), 프로프-2-엔일(-CH₂CH=CH₂), 2-메틸프로프-1-엔일, 부트-1-엔일, 부트-2-엔일, 부트-3-엔일, 부타-1,3-다이엔일, 2-메틸부타-1,3-다이엔, 헥스-1-엔일, 헥스-2-엔일, 헥스-3-엔일, 헥스-4-엔일 및 헥사-1,3-다이엔일을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0025] 용어 "알킨일"은 하나 이상의 불포화 위치, 즉, 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이때 알킨일 라디칼은 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 한 예에서, 알킨일 라디칼은 2 내지 18개의 탄소 원자(C₂-C₁₈)이다. 다른 예에서, 알킨일 라디칼은 C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ 또는 C₂-C₃이다. 예는 에틸일(-C≡CH), 프로프-1-인일(-C≡CCH₃), 프로프-2-인일(프로파길, -CH₂C≡CH), 부트-1-인일, 부트-2-인일 및 부트-3-인일을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0026] "알킬렌"은 모 알칸의 동일한 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 포화, 분지쇄 또는 직쇄 탄화수소 기를 지칭한다. 한 예에서, 2가 알킬렌 기는 1 내지 18개의 탄소 원자(C₁-C₁₈)이다. C₀은 결합을 지칭한다. 다른 예에서, 2가 알킬렌 기는 C₀-C₆, C₀-C₅, C₀-C₃, C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄ 또는 C₁-C₃이다. 알킬렌 기의 예는 메틸렌(-CH₂-), 1,1-에틸(-CH(CH₃)-), 1,2-에틸(-CH₂CH₂-), 1,1-프로필(-CH(CH₂CH₃)-), 2,2-프로필(-C(CH₃)₂-), 1,2-프로필(-CH(CH₃)CH₂-), 1,3-프로필(-CH₂CH₂CH₂-), 1,1-다이메틸에트-1,2-일(-C(CH₃)₂CH₂-), 1,4-부틸(-CH₂CH₂CH₂CH₂-) 등을 포함한다.

- [0027] "알켄일렌"은 모 알켄의 동일한 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 불포화, 분지쇄 또는 직쇄 탄화수소 기를 지칭한다. 한 예에서, 알켄일렌 기는 2 내지 18개의 탄소 원자(C₂-C₁₈)이다. 다른 예에서, 알켄일렌 기는 C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ 또는 C₂-C₃이다. 알켄일렌 기의 예는 1,2-에틸렌(-CH=CH-)을 포함한다.
- [0028] "알킨일렌"은 모 알킨의 동일한 또는 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 불포화, 분지쇄 또는 직쇄 탄화수소 기를 지칭한다. 한 예에서, 알킨일렌 라디칼은 2 내지 18개의 탄소 원자(C₂-C₁₈)이다. 다른 예에서, 알킨일렌 라디칼은 C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ 또는 C₂-C₃이다. 알킨일렌 라디칼의 예는 아세틸렌(-C≡C-), 프로파길(-CH₂C≡C-) 및 4-펜틸일(-CH₂CH₂CH₂C≡C-)을 포함한다.
- [0029] "사이클로알킬"은 비방향족, 포화 또는 부분적으로 불포화 탄화수소 고리 기를 지칭하며, 이때 사이클로알킬 기는 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 한 예에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 12개의 탄소 원자(C₃-C₁₂)이다. 다른 예에서, 사이클로알킬은 C₃-C₈, C₃-C₁₀ 또는 C₅-C₁₀이다. 다른 예에서, 모노사이클로서 사이클로알킬 기는 C₃-C₄, C₃-C₆ 또는 C₅-C₆이다. 또다른 예에서, 바이사이클로서 사이클로알킬 기는 C₇-C₁₂이다. 모노사이클릭 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-엔일, 1-사이클로펜트-2-엔일, 1-사이클로펜트-3-엔일, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-엔일, 1-사이클로헥스-2-엔일, 1-사이클로헥스-3-엔일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로헥틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실 및 사이클로도데실을 포함한다. 7 내지 12개의 고리원자를 갖는 바이사이클릭 사이클로알킬의 예시적인 배열은 [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 고리계를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적인 가교된 바이사이클릭 사이클로알킬의 예는 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 및 바이사이클로[3.2.2]노난을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0030] "아릴"은 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 사이클릭 방향족 탄화수소 기를 지칭한다. 한 예에서, 아릴 기는 6 내지 20개의 탄소 원자(C₆-C₂₀)이다. 다른 예에서, 아릴 기는 C₆-C₉이다. 다른 예에서, 아릴 기는 C₆ 아릴 기이다. 아릴은 융합된 비방향족 또는 부분적으로 포화 고리를 갖는 방향족 고리를 포함하는 바이사이클릭 기를 포함한다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프탈렌일, 안트라센일, 인텐일, 인단일, 1,2-다이하이드로나프탈렌일 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 한 예에서, 아릴은 페닐을 포함한다. 치환된 페닐 또는 치환된 아릴은 본원에 명시된 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개, 예컨대 1 내지 2, 1 내지 3 또는 1 내지 4개의 치환기로 치환된 페닐 기 또는 아릴 기를 의미한다. 한 예에서, 아릴 상의 선택적인 치환기는 할로젠(F, Cl, Br, I), 하이드록시, 보호된 하이드록시, 시아노, 니트로, 알킬(예컨대, C₁-C₆ 알킬), 알콕시(예컨대, C₁-C₆ 알콕시), 벤질옥시, 카복시, 보호된 카복시, 카복시메틸, 보호된 카복시메틸, 하이드록시메틸, 보호된 하이드록시메틸, 아미노메틸, 보호된 아미노메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬설포닐아미노, 알킬설포닐아미노알킬, 아릴설포닐아미노, 아릴설포닐아미노알킬, 헤테로사이클릴설포닐아미노, 헤테로사이클릴설포닐아미노알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 특정된 다른 기로부터 선택된다. 이러한 치환기 중의 하나 이상의 메틴(CH) 및/또는 메틸렌(CH₂) 기는 차례로 상기 언급된 것과 유사한 기로 치환될 수 있다. 용어 "치환된 페닐"의 예는 모노- 또는 다이(할로)페닐기, 예컨대 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 4-클로로페닐, 2,6-다이클로로페닐, 2,5-다이클로로페닐, 3,4-다이클로로페닐, 3-클로로페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 3,4-다이브로모페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐 등; 모노- 또는 다이(하이드록시)페닐기, 예컨대 4-하이드록시페닐, 3-하이드록시페닐, 2,4-다이하이드록시페닐, 이들의 보호된-하이드록시 유도체 등; 니트로페닐기, 예컨대 3- 또는 4-니트로페닐; 시아노페닐 기, 예컨대 4-시아노페닐; 모노- 또는 다이(저급 알킬)페닐 기, 예컨대 4-메틸페닐, 2,4-다이메틸페닐, 2-메틸페닐, 4-(아이소프로필)페닐, 4-에틸페닐, 3-(n-프로필)페닐 등; 모노- 또는 다이(알콕시)페닐 기, 예컨대 3,4-다이메톡시페닐, 3-메톡시-4-벤질옥시페닐, 3-에톡시페닐, 4-(아이소프로폭시)페닐, 4-(t-부톡시)페닐, 3-에톡시-4-메톡시페닐 등; 3- 또는 4-트라이플루오로메틸페닐; 모노- 또는 다이카복시페닐 또는 (보호된 카복시)페닐 기, 예컨대 4-카복시페닐, 모노- 또는 다이(하이드록시메틸)페닐 또는 (보호된 하이드록시메틸)페닐, 예컨대 3-(보호된 하이드록시메틸)페닐 또는 3,4-다이(하이드록시메틸)페닐; 모노- 또는 다이(아미노메틸)페닐 또는 (보호된 아미노메틸)페닐, 예컨대 2-(아미노메틸)페닐 또는 2,4-(보호된 아미노메틸)페닐; 또는 모노- 또는 다이(N-(메틸설포닐아미노))페닐, 예컨대 3-(N-메틸설포닐아미노))페닐을 포함한다. 또한, 용어 "치환된 페닐"은 이치환된 페닐 기(상기 치환기는 상이하고, 예컨대 3-메틸-4-하이드록시페닐, 3-클로로-4-하이드록시페닐, 2-메톡시-4-브로모페닐, 4-에틸-2-하이드록시페닐, 3-하이

드록시-4-니트로페닐, 2-하이드록시-4-클로로페닐 등)뿐만 아니라, 삼치환된 페닐 기(상기 치환기는 상이하고, 예컨대 3-메톡시-4-벤질옥시-6-메틸 설펜일아미노, 3-메톡시-4-벤질옥시-6-페닐 설펜일아미노) 및 사치환된 페닐 기(상기 치환기는 상이하고, 예컨대 3-메톡시-4-벤질옥시-5-메틸-6-페닐 설펜일아미노)를 나타낸다. 바람직한 치환된 페닐 기는 2-클로로페닐, 2-아미노페닐, 2-브로모페닐, 3-메톡시페닐, 3-에톡시-페닐, 4-벤질옥시페닐, 4-메톡시페닐, 3-에톡시-4-벤질옥시페닐, 3,4-다이에톡시페닐, 3-메톡시-4-벤질옥시페닐, 3-메톡시-4-(1-클로로메틸)벤질옥시-6-메틸 설펜일 아미노페닐 기를 포함한다. 또한, 융합된 아릴 고리는 치환된 알킬기와 동일한 방식으로 임의의, 예컨대 1, 2 또는 3개의 본원에 특정된 치환기로 치환될 수 있다.

[0031] "할로" 또는 "할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.

[0032] 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클릭 고리"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고, (i) 포화 또는 부분적으로 불포화 사이클릭 기(즉, 고리 내에 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 가짐)("헤테로사이클로알킬"), 또는 (ii) 방향족 사이클릭 기("헤테로아릴")를 지칭하며, 각각의 경우, 하나 이상의 고리 원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 탄소이다. 헤테로사이클릴 기는 선택적으로 하기된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 1 내지 9개의 탄소 고리 원(C₁-C₉)을 갖는 모노사이클 또는 바이사이클을 포함하며, 나머지 고리 원자는 N, O, S 및 P로부터 선택되는 헤테로원자이다. 다른 예에서, 헤테로사이클릴은 C₁-C₅, C₃-C₅ 또는 C₄-C₅를 갖는 모노사이클 또는 바이사이클을 포함하며, 나머지 고리 원자는 N, O, S 및 P로부터 선택되는 헤테로원자이다. 다른 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 N, O, S 및 P로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 7-원 고리 또는 3 내지 6-원 고리를 포함한다. 다른 예에서, 헤테로사이클릴은 N, O, S 및 P로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는, 모노사이클릭 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 포함한다. 다른 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 독립적으로 N, O, S 및 P로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 바이- 또는 폴리사이클릭, 또는 가교된 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 및 9-원 고리계를 포함한다. 바이사이클계의 예는 [3,5], [4,5], [5,5], [3,6], [4,6], [5,6] 또는 [6,6] 계를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 가교된 고리계의 예는 [2.2.1], [2.2.2], [3.2.2] 및 [4.1.0] 배열을 포함하나 이에 제한되지 않고, N, O, S 및 P로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는다. 다른 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 N, O, S 및 P로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 스피로 기를 포함한다. 헤테로사이클릴기는 탄소-연결된 기 또는 헤테로원자-연결된 기일 수 있다. "헤테로사이클릴"은 사이클로알킬 기에 융합된 헤테로사이클릴 기를 포함한다.

[0033] 예시적인 헤테로사이클릴 기는 옥시란일, 아지리딘일, 티란일, 아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 1,2-다이티에탄일, 1,3-다이티에탄일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 모폴린일, 티오모폴린일, 티옥산일, 피페라진일, 호모피페라진일, 호모피페리딘일, 옥세판일, 티에판일, 옥사제핀일, 옥사제판일, 다이아제판일, 1,4-다이아제판일, 다이아제핀일, 티아제핀일, 티아제판일, 다이하이드로티엔일, 다이하이드로피란일, 다이하이드로푸란일, 테트라하이드로푸란일, 테트라하이드로티엔일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티오피란일, 1-피롤린일, 2-피롤린일, 3-피롤린일, 인돌린일, 2H-피란일, 4H-피란일, 다이옥산일, 1,3-다이옥솔란일, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 다이티안일, 다이티올란일, 피라졸리딘일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 6-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄일 및 아자바이사이클로[2.2.2]헥산일을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 고리 원자는 옥소(=O)로 치환된 헤테로사이클릴 기의 예는 피리미디논일 및 1,1-다이옥소-티오모폴린일이다. 본원의 헤테로사이클릴 기는 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 헤테로사이클은 문헌[Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 챕터 1, 3, 4, 6, 7 및 9]; ["The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950에서 현재까지), 특히 13, 14, 16, 19 및 28권]; 및 [J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기재되어 있다.

[0034] 용어 "헤테로아릴"은 방향족 카보사이클릭 라디칼을 지칭하며, 이때 하나 이상의 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 헤테로 원자이며, 나머지 고리 원자는 탄소이다. 헤테로아릴 기는 선택적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 한 예에서, 헤테로아릴 기는 1 내지 9개의 탄소 고리 원자(C₁-C₉)를 함유한다. 다른 예에서, 헤테로아릴 기는 C₁-C₅, C₃-C₅ 또는 C₄-C₅이다. 한 실시양태에서, 예시적인 헤테로아릴 기는 5- 또는 6-원 고리, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 방향족 5-, 6- 및 7-원 고리를 포함한다. 다른 실시양태에서, 예시적인 헤테로

아릴 기는 9개 이하의 탄소 원자의 융합된 고리계를 포함하여, 이때 하나 이상의 방향족 고리는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유한다. "헤테로아릴"은 아릴, 사이클로알킬 또는 다른 헤테로사이클릴 기로 융합된 헤테로아릴 기를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는 피리딘일, 이미다졸릴, 이미다조피리딘일, 피리미딘일, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라진일, 테트라졸릴, 푸릴, 티엔일, 아이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸란일, 시놀린일, 인다졸릴, 인돌리진일, 프탈라진일, 피리다진일, 트리아진일, 아이소인돌릴, 프테리딘일, 푸린일, 옥사다리아졸릴, 트리아아졸릴, 티아다리아졸릴, 푸라잔일, 벤조푸라잔일, 벤조티오펜일, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴나졸린일, 퀴옥살린일, 나프티리딘일 및 푸로피리딘일을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0035] 특정 실시양태에서, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 기는 C-부착된다. 예시적 방법이나 비제한적으로, 헤테로사이클릴에 결합된 탄소는 피리딘의 2, 3, 4, 5 또는 6번 위치(예컨대 2-피리딘, 3-피리딘, 4-피리딘, 5-피리딘, 6-피리딘); 피리다진의 3, 4, 5 또는 6번 위치; 피리미딘의 2, 4, 5 또는 6번 위치; 피라진의 2, 3, 5 또는 6번 위치; 푸란, 테트라하이드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 2, 3, 4 또는 5번 위치; 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 2, 4 또는 5번 위치; 아이속사졸, 피라졸 또는 아이소티아졸의 3, 4 또는 5번 위치; 아지리딘의 2 또는 3번 위치; 아제티딘의 2, 3 또는 4번 위치; 퀴놀린의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8번 위치; 또는 아이소퀴놀린의 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8번 위치에서의 결합 배열을 포함한다.

[0036] 특정 실시양태에서, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 기는 N-부착된다. 예시적 방법이나 비제한적으로, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 기에 결합된 질소는 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 1번 위치; 아이소인돌 또는 아이소인돌린의 2번 위치; 모폴린의 4번 위치; 및 카바졸 또는 β-카볼린의 9번 위치에서의 결합 배열을 포함한다.

[0037] "이탈기"는 화학 반응에서 제 1 반응물로부터 이탈된 제 1 반응물의 일부를 지칭한다. 이탈기의 예는 할로겐 원자, 하이드록실, 알콕시(예컨대, -OR, 이때 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고, 독립적으로 선택적으로 치환됨) 및 설펜일옥시(예컨대, -OS(O)₁₋₂R, 이때 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고, 독립적으로 선택적으로 치환됨) 기를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 설펜일옥시 기의 예는 알킬설펜일옥시 기(예컨대, 메틸 설펜일옥시(메실레이트 기) 및 트라이플루오로메틸설펜일옥시(트라이플레이트 기)) 및 아릴설펜일옥시 기(예컨대, p-톨루엔설펜일옥시(토실레이트 기) 및 p-니트로설펜일옥시(노실레이트 기))를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0038] "치료"는 치료법상의 치료 및 예방 또는 방지 수단 모두를 포함하고, 그 목적은 원치 않는 생리학적 변화 또는 장애, 예컨대 암의 발달 또는 전이를 예방하거나 늦추는(경감하는) 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 유리하거나 목적으로 하는 임상 결과는, 증상의 완화, 질병 정도의 감소, 질병의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질병 진행의 지연 또는 둔화, 질병 상태의 개선 또는 경감, 검출되던 검출되지 않던(부분적이거나 전체적인) 차도, 차도의 유지 및 재발의 억제를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 또한, "치료"는 치료를 받지 않았을 때 예상되는 생존에 비해 생존이 연장됨을 의미할 수 있다. 치료가 필요한 환자는 이미 상기 상태 또는 장애를 가진 환자뿐만 아니라, 상태 또는 장애(예컨대, 유전적 돌연변이를 포함)에 걸리기 쉬운 환자 또는 상태 또는 장애를 예방하고자 하는 환자를 포함한다.

[0039] "치료 효과량"이란 표현은 (i) 본원에 기술된 특정 질병, 상태 또는 장애를 치료 또는 예방하거나, (ii) 특정 질병, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 완화, 완화 또는 제거하거나, 또는 (iii) 특정 질병, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병을 예방하거나 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 암인 경우, 치료 효과량의 약물은 암 세포 수를 감소시키고; 종양 크기를 감소시키며; 말초 기관으로의 암세포 침투를 억제하고(즉, 어느 정도 지연시키거나 정지시킴); 종양 전이를 저해하고(즉, 어느 정도 지연시키거나 정지시키며); 종양 성장을 어느 정도 저해하고; 및/또는 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시킬 수 있다. 약물이 성장을 예방하고/예방하거나 기존 암세포를 사멸시킬 수 있을 정도로, 약물은 세포정지성(cytostatic) 및/또는 세포독성(cytotoxic)일 수 있다. 암 치료에서, 효능은, 예컨대, 질환 진행(TTP)에 대한 시간을 평가하고/평가하거나 반응속도(RR)를 측정하여 측정될 수 있다. 면역 질환의 경우, 치료 효과량은 알레르기성 질환, 자가면역 및/또는 염증성 질환의 증상 또는 급성 염증성 반응(예컨대, 천식)의 증상을 감소시키거나 경감시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 효과량은 B-세포의 활성 또는 수를 상당히 감소시키기에 충분한 본원에 기재된 화합물의 양이다.

[0040] 본원에 사용된 "염증성 장애"는 과량의 또는 조절되지 않은 염증성 반응이 과량의 염증성 증상, 호스트 조직 손

상 또는 조직 기능 손상을 유도하는 임의의 질병, 장애 또는 증후군을 지칭할 수 있다. 또한, "염증성 장애"는 백혈구 및/또는 호중구 주화성 물질의 유입에 의해 매개된 병리학적 상태를 지칭한다.

[0041] 본원에 사용된 "염증"은 손상 제제 및 손상된 조직 모두를 (순차적으로) 파괴하거나, 희석하거나 분해시키는 작용을 하는 상해 또는 조직의 손상에 의해 유발되는 국소적인 보호 반응을 지칭한다. 특히, 염증은 백혈구 및/또는 호중구 주화성 물질의 유입과 관련된다. 염증은 병원체 및 바이러스에 의한 감염, 비감염성 수단, 예컨대 심근경색증 또는 뇌졸중에 따른 트라우마 또는 재관류(reperfusion), 외래 항원에 대한 면역 반응 및 자가 면역 반응으로부터 초래될 수 있다. 따라서, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물로 치료가능한 염증성 장애는 비특이적 방어계뿐 아니라 특이적 방어계의 반응과 관련된 질환을 포함한다.

[0042] "특이적 방어계"는 특정 항원의 존재에 반응하는 면역계의 성분을 지칭한다. 특이적 방어계의 반응으로부터 초래된 염증의 예는 외래 항원에 대한 일반적 반응, 자가 면역 질환 및 T-세포에 의해 매개된 지연된 유형의 과민 반응을 포함한다. 만성적 염증성 질환인 고체 이식된 조직 및 기관, 예컨대 신장 및 골수 이식의 거부 반응 및 이식편대 숙주 질환(GVHD)은 특이적 방어계의 염증성 반응의 추가 예이다.

[0043] 본원에 사용된 용어 "비특이적 방어계"는 면역 기억(예컨대, 과립성 백혈구 및 대식 세포)이 불가능한 백혈구에 의해 매개된 염증성 장애를 지칭한다. 적어도 부분적으로, 비특이적 방어계의 반응으로부터 초래되는 염증의 예는 상태, 예컨대 성인 (급성) 호흡 장애 증후군(ARDS) 또는 다발성 장기 손상 증후군; 재관류 손상; 급성 사구체 신염; 반응성 관절염; 급성 염증성 성분에 의한 피부병; 급성 화농성 뇌막염 또는 다른 중추 신경계 염증성 장애, 예컨대 뇌졸중; 열 손상; 염증성 장 질환; 과립구 수혈 관련 증후군; 및 사이토카인-유발 독성 반응과 관련된 염증을 포함한다.

[0044] 본원에 사용된 "자가 면역 질환"은 조직 손상이 신체 자체의 구성 성분에 대해 체액성 또는 세포-매개된 반응이 일어나는 것과 관련된 임의의 장애 군을 지칭한다.

[0045] 본원에 사용된 "알레르기성 질환"은 알레르기로부터 초래되는 임의의 증상, 조직 손상 또는 조직 기능의 손실을 지칭한다. 본원에 사용된 "관절염 질환"은 다양한 병인론에 기인하는 관절의 염증성 병변을 특징으로 하는 임의의 질병을 지칭한다. 본원에 사용된 "피부염"은 다양한 병인론에 기인하는 피부의 염증을 특징으로 하는 임의의 피부 질병의 큰 과를 지칭한다. 본원에 사용된 "이식 거부 반응"은 이식된 및 주변 조직의 기능 상실, 통증, 부어오름, 백혈구 증가증 및 혈소관 감소증을 특징으로 하는, 이식된 조직, 예컨대 기관 또는 세포(예컨대, 골수)에 대한 임의의 면역 반응을 지칭한다. 본 발명의 치료 방법은 염증성 세포 활성화와 관련된 장애의 치료 방법을 포함한다.

[0046] "염증성 세포 활성화"는 증식성 세포 반응의 자극(사이토카인, 항원 또는 자가 항체를 포함하나 이에 한정되지 않음), 가용성 매개체(사이토카인, 산소 라디칼, 효소, 프로스타노이드 또는 혈관수축성 아민을 포함하나 이에 한정되지 않음)의 생성, 또는 염증성 세포(단핵구, 대식세포, T 림프구, B 림프구, 과립구(즉, 다형핵 백혈구, 예컨대 호중구, 호염기성 세포 및 호산구), 비만 세포, 수상돌기 세포, 랑게르한스(Langerhans) 세포 및 내피 세포 포함)에서 새롭거나 증가된 수의 매개체(주 조직적 합성 항원 또는 세포 부착 분자를 포함하나 이에 한정되지 않음)의 세포 표면 발현에 의한 유도를 지칭한다. 이러한 세포 내의 이러한 표현형의 하나 이상의 조합의 활성이 염증성 장애의 개시, 영속화 또는 악화시키는 데 기여할 수 있다는 것이 당업자에게 인식될 것이다.

[0047] 용어 "NSAID"는 "비스테로이드성 소염 진통제(non-steroidal anti-inflammatory drug)"의 두문자어이고, 진통, 해열(상승된 체온의 감소 및 의식의 손상 없이 통증 완화), 및 많이 복용하는 경우, 항염증 효과(염증 감소)를 보이는 치료제이다. 용어 "비스테로이드성"은 이들 약물을 스테로이드와 구별하기 위해 사용되며, 이러한 약물은 (다양한 다른 효과들 중에서도) 유사한 에이코사노이드-저하 항염증 작용을 갖는다. 진통제로서, NSAID는 비마약성이라는 점에서 특이하다. NSAID는 아스피린, 이부프로펜 및 나프록센을 포함한다. NSAID는 보통 통증 및 염증이 존재하는 급성 또는 만성 상태의 치료를 나타낸다. NSAID는 일반적으로 하기 상태의 증상적 완화를 나타낸다: 류마티스 관절염, 퇴행성 관절염, 염증성 관절증(예컨대, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 라이터 증후군, 급성 통풍), 생리통, 골수 전이 통증, 두통 및 편두통, 수술 후 통증, 염증 및 조직 손상으로 인한 중증 통증, 발열, 장폐색 및 신산통. 대부분의 NSAID는 사이클로옥시게나아제-1(COX-1) 및 사이클로옥시게나아제-2(COX-2) 동질 효소 모두를 억제하는 효소 사이클로옥시게나아제의 비선택성 억제제로서 작용한다. 사이클로옥시게나아제는 아라키돈산(이 자체는 포스포리파아제 A₂에 의한 세포성 인지질 이중층으로부터 유래됨)으로부터 프로스타글란딘 및 트롬복산의 형성을 촉진한다. 프로스타글란딘은 (다른 것들 중에서) 염증 진행의 전달 분자로서 작용한다. COX-2 억제제는 셀레콕시(celecoxib), 에토리콕시(etoricoxib), 루미라콕시(lumiracoxib), 파

레콕시브(parecoxib), 로페콕시브(rofecoxib), 로페콕시브(rofecoxib) 및 발데콕시브(valdecoxib)를 포함한다.

[0048]

용어 "암", "암성"은 환자에게서의 전형적으로 비조절된 세포 성장을 특징으로 하는 생리학적 상태를 지칭하거나 설명한다. "종양"은 하나 이상의 암성 세포를 포함한다. 암의 예는 암종, 림프종, 아세포종, 육종 및 백혈병 또는 악성 림프종을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 이러한 암의 보다 바람직한 예는 편평상피세포암(예컨대, 편평상피세포암), 소세포성 폐암, 비소세포성 폐암("NSCLC")을 포함한 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평암종, 복막암, 간세포암, 위장암을 포함한 위암 또는 위선암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 대장암, 자궁내막 또는 자궁암종, 침샘암종, 신장 또는 신세포암, 전립선암, 외음암, 갑상선암, 간암종, 항문암종, 음경암종 뿐만 아니라 두경부암을 포함한다.

[0049]

"화학 치료제"는 주어진 장애, 예컨대 암 또는 염증성 질환을 치료하는데 유용한 제제이다. 화학 치료제의 예는 NSAID; 호르몬, 예컨대 글루코코르티코이드; 코르티코스테로이드, 예컨대 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세테이트, 텍소코르톨 피발레이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 트라이아미놀론 아세트나이드, 트라이아미놀론 알코올, 모메타손, 암시노나이드, 부테소나이드, 데소나이드, 플루오시노나이드, 플루오시놀론 아세트나이드, 할시노나이드, 베타메타손, 베타메타손 나트륨 포스페이트, 텍사메타손, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 플루오코르톨론, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-17-발러레이트, 아클로메타손 다이프로피온에이트, 베타메타손 발러레이트, 베타메타손 다이프로피온에이트, 프레드니카베이트, 클로베타손-17-부티레이트, 클로베타손-17-프로피온에이트, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트 및 플루프레드니텐 아세테이트; 면역 선택성 항염증성 펩타이드(ImSAID), 예컨대 페닐알라닌-글루타민-글라이신(FEG) 및 이의 D-이성질 형태(feG)(이플란 바이오테라퓨틱스(IMULAN BioTherapeutics), LLC); 항류머티즘 약물, 예컨대 아자티오프린, 시클로스포린(사이클로스포린 A), D-페니실아민, 금염, 하이드록시클로로퀸, 레플루노마이드, 메토티렉세이트(MTX), 미노사이클린, 설파살라진, 사이클로포스파마이드, 종양 괴사 인자 알파(TNF α) 차단제, 예컨대 에타너셉트(엔브렐(Enbrel)), 인플릭시맵(레미케이드(Remicade)), 아달리무맵(휴미라(Humira)), 세르톨리주맵 페골(심지아(Cimzia)), 골리무맵(심포니(Simponi)), 인터루킨 1(IL-1) 차단제, 예컨대 아나킨라(키네렛(Kineret)), B 세포에 대한 단일클론 항체, 예컨대 리툭시맵(리툭산(RITUXAN, 등록상표)), T 세포 상호작용 차단제, 예컨대 아바타셉트(오렌시아(Orencia)), 인터루킨 6(IL-6) 차단제, 예컨대 토실리주맵; 호르몬 길항제, 예컨대 타목시펜, 피나스테라이드 또는 LHRH 길항제; 방사성 동위원소(예컨대, At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² 및 Lu의 방사성 동위원소); 여러 종류의 시흥용 제제, 예컨대 티오플라틴, PS-341, 페닐부티레이트, ET-18-OCH₃ 또는 파네실 트랜스퍼라아제 억제제(L-739749, L-744832); 폴리페놀, 예컨대 퀴어세틴, 레스버라트롤, 피세아타놀, 에피갈로카테킨 갈레이트, 테아플라빈, 플라바놀, 프로시아니딘, 베틀린산 및 이들의 유도체; 자가포식 억제제, 예컨대 클로로퀸; 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 사이클로스포스파마이드(시톡산(CYTOXAN, 등록상표)); 알킬 설포에이트, 예컨대 부셀판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메처도파 및 우레도파; 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포라마이드, 트라이에틸렌티오포스포라마이드 및 트라이메틸로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸라멜라민; 아세트제닌(특히, 불라타신 및 불라타신은); 델타-9-테트라하이드로칸나비놀(드로나비놀, 마리놀(MARINOL, 등록상표)); 베타-라파론; 라파콜; 콜키신; 베틀린산; 캄토테신(합성 유사체인 토포테칸(하이캄틴(HYCAMTIN, 등록상표)), CPT-11(이리노테칸, 캄프토사(CAMPTOSAR, 등록상표)), 아세틸캄프토테신, 스코폴렉틴 및 9-아미노캄토테신을 포함함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 바이젤레신 합성 유사체를 포함함); 포도필로톡신; 포도필린산; 테니포사이드; 크립토파이신(특히, 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 둘라스타틴; 듀오카마이신(합성 유사체인 KW-2189 및 CB1-TM1을 포함함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코디타인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로나파진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 아이포스파마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노베티신, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라님누스틴; 항생제, 예컨대 에네다이인 항생제(예컨대, 칼리케아마이신, 특히, 칼리케아마이신 감마1I 및 칼리케아마이신 오메가1I(예컨대, 문헌[Nicolaou et al., *Angew. Chem Int1. Ed. Engl.*, 33: 183-186 (1994)] 참조); CDP323, 경구 알파-4 인테그린 억제제; 다이네마이신 A를 포함하는 다이네마이신; 에스페라마이신 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 크로모포어 및 관련된 크로모단백질 에네다이인 항생제 크로모포어), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 각티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데투루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신(아드리아마이신(ADRIAMYCIN, 등록상표)), 모폴리노-독소루비신, 시아노모폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 독소루비신 HCl 리포솜 주입

(독실(DOXIL, 등록상표)), 리포소말 독소루비신 TLC D-99(미요셋(MYOCET, 등록상표)), 폐글리화된 리포소말 독소루비신(카엘릭스(CAELYX, 등록상표)) 및 데옥시독소루비신을 포함함), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르파이로마이신, 푸로마이신, 퀴엘라마이신, 로도루비신, 스트랩토니그린, 스트랩토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물질, 예컨대 메토틱세이트, 겐시타빈(겐자(GEMZAR, 등록상표)), 테가퍼(우프트랄(UFTORAL, 등록상표)), 카페시타빈(셀로다(XELODA, 등록상표)), 에포틸론 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토틱세이트, 프테로프테린, 트라이메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모피, 사이타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피온에이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스톨락톤; 항아드레날, 예컨대 아미노글루테티마이드, 미토탄, 트라일로스탄; 엽산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레블린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트라세이트; 데포파민; 데메콜신; 다이아지쿠온; 엘포르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니대닌; 마이탄시노이드, 예컨대 마이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미토산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나멧; 피라루비신; 로속산트론; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK(등록상표) 다당류 착체(JHS 내츄럴 프로덕츠(Natural Products), 미국 오리건주 유진 소재); 라족산; 리족산; 시조피란; 스피로저마늄; 테누아존산; 트리아아지쿠온; 2,2',2'-트라이클로로트라이에틸 아민; 트라이코테센(특히, T-2 독신, 베라큐린 A, 로리딘 A 및 안귀딘); 우레탄; 빈데신(엘디신(ELDISINE, 등록상표) 및 필데신(FILDESIN, 등록상표)); 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 각사이토신; 아라비노사이드("아라-C"); 티오테파; 탁소이드, 예컨대 파클리탁셀(탁솔(TAXOL, 등록상표)), 파클리탁셀(아브락산(ABRAXANE, 상표) 및 도세탁셀(탁소테레(TAXOTERE, 등록상표))의 알부민-조작된 나노입자 제제; 클로란부실; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토틱세이트; 백금 제제, 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴(예컨대, 엘록사틴(ELOXATIN, 등록상표)) 및 카보플라틴; 미세소관 형성으로부터 튜블린 중합을 저해하는 빈카스(빈블라스틴(벨반(VELBAN, 등록상표)을 포함), 빈크리스틴(온코빈(ONCOVIN, 등록상표)), 빈데신(엘디신(ELDISINE, 등록상표) 및 필데신(FILDESIN, 등록상표)) 및 비노렐빈(나벨빈(NAVELBINE, 등록상표)); 에토포사이드(VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 류코보린; 노반트론; 에다트라세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 이반드로네이트; 토포아이소머라아제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸로니틴(DMFO); 레티노이드, 예컨대 켈레티나이드, 레티노산(백사로텐(타그레틴(TARGRETIN, 등록상표) 포함); 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트(예컨대, 보네포스(BONEFOS, 등록상표) 또는 오스탁(OSTAC, 등록상표)), 에티드로네이트(디드로칼(DIDROCAL, 등록상표)), NE-58095, 졸레드론산/졸레드론네이트(조메타(ZOMETA, 등록상표)), 알렌드로네이트(포사맥스(FOSAMAX, 등록상표)), 파미드로네이트(아레디아(AREDIA, 등록상표)), 킬루드로네이트(스켈리드(SKELID, 등록상표)) 또는 리세드로네이트(아세토넬(ACTONEL, 등록상표)); 트록사시타빈(1,3-다이옥솔란 뉴클레오사이드 사이토신 유사체); 특히 비정상적인 세포 증식과 관련된 신호 전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 예컨대 PKC-알파, Raf, H-Ras 및 표피 성장 인자 수용체(EGF-R); 백신, 예컨대 테라토프(THERATOPE, 등록상표) 백신 및 유전자 치료 백신, 예컨대 알로벡틴(ALLOVECTIN, 등록상표) 백신, 류벡틴(LEUVECTIN, 등록상표) 백신 및 박시드(VAXID, 등록상표) 백신; 토포아이소머라아제 1 억제제(예컨대, 루르토테칸(LURTOTECAN, 등록상표)); rmRH(예컨대, 아바렐릭스(ABARELIX, 등록상표)); BAY439006(소라페닙; 베이어(Bayer)); SU-11248(수니티닙, 수텐트(SUTENT, 등록상표), 화이자(Pfizer)); 페리포신, COX-2 억제제(예컨대, 셀레록십 또는 에토리록십), 프로테오솜 억제제(예컨대, PS341); 보르테조미(벨케이드(VELCADE, 등록상표)); CCI-779; 티피파닙(R11577); 오라페닙, ABT510; Bcl-2 억제제, 예컨대 오블리머센 나트륨(제나센스(GENASENSE, 등록상표)); 픽산트론; EGFR 억제제(하기 정의 참조); 파네실트렌스피라아제 억제제, 예컨대 로나파닙(SCH 6636, 사라사(SARASAR, 상표)); 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체 뿐만 아니라 이들의 2개 이상의 조합, 예컨대 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니솔론의 조합된 치료법에 대한 약어인 CHOP; 및 5-FU 및 류코보린과 조합된 옥살리플라틴(엘록사틴(ELOXATIN, 상표))의 치료 식이요법에 대한 약어인 FOLFOX를 포함한다.

[0050] 본원에 정의된 추가의 화학 치료제는 암의 성장을 촉진할 수 있는 호르몬의 영향을 조절, 감소, 차단 또는 억제하는 작용을 하는 "항호르몬 제제" 또는 "내분비 치료법"을 포함한다. 이들은 그 자체로, 혼합된 작용제/길항제 프로파일을 갖는 항에스트로겐(타목시펜(놀바덱스(NOLVADEX, 등록상표)을 포함함), 4-하이드록시타목시펜, 토레미펜(파레스톤(FARESTON, 등록상표)), 이독시펜, 드롤록시펜, 랄록시펜(에비스타(EVISTA, 등록상표)), 트라이옥시펜, 케옥시펜 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 예컨대 SERM3; 작용제 특성이 없는 순수한 항에스트로겐, 예컨대 플베스트란트(파슬로덱스(FASLODEX, 등록상표)) 및 EM800(이러한 제제는 에스트로겐 수용체

(ER) 이합체화를 차단, DNA 결합을 억제, ER 전환을 증가시키고/시키거나 ER 수준을 억제할 수 있음); 아로마타아제 억제제(스테로이드성 아로마타아제 억제제, 예컨대 포르메스탄 및 엑세메스탄(아로마신(AROMASIN, 등록상표)) 및 비스테로이드성 아로마타아제 억제제, 예컨대 아나스트라졸(아리미덱스(ARIMIDEX, 등록상표)), 레트로졸(페마라(FEMARA, 등록상표)) 및 아미노글루테티미드 및 다른 아로마타아제 억제제, 예컨대 보로졸(리비저(RIVISOR, 등록상표)), 메게스트롤 아세테이트(메가세(MEGASE, 등록상표)), 파드로졸 및 4(5)-이미다졸을 포함함); 황체 형성 호르몬 방출 호르몬 작용제(류프롤라이드(루프론(LUPRON, 등록상표)) 및 엘리가드(ELIGARD, 등록상표)), 고세렐린, 부세렐린 및 트라이프테렐린을 포함함); 성 스테로이드(프로게스틴, 예컨대 메게스트롤 아세테이트 및 메드록시프로게스테론 아세테이트, 에스트로겐, 예컨대 다이에틸stil베스트롤 및 프레마린, 및 안드로젠/레티노이드, 예컨대 플루옥시메스테론, 모든 트랜스레티온산 및 펜레티나이드를 포함함); 오나프리스톤; 항프로게스테론; 에스트로겐 수용체 저하 조절제(ERD); 항안드로젠, 예컨대 플루타마이드, 닐루타마이드 및 바이칼루타마이드를 포함하나 이들에 한정되지 않는 호르몬일 수 있다.

[0051] 추가적인 화학 치료제는 치료 항체, 예컨대 알렘투주맙(캄패쓰(Campath)), 베바시주맙(아바스틴(AVASTIN, 등록상표), 제넨테크); 세톡시맙(에르비투스(ERBITUX, 등록상표), 임클론(Imclone)); 파니투무맙(벡티빅스(VECTIBIX, 등록상표), 암젠(Amgen)), 리톡시맙(리톡산(등록상표), 제넨테크/바이오젠 아이텍), 퍼투주맙(옵니타그(OMNITARG, 등록상표), 2C4, 제넨테크), 트라스투주맙(허셉틴(HERCEPTIN, 등록상표), 제넨테크), 토시투모맙(벡사(Bexxar), 코리시아(Corixia)) 및 항체 약물 콘주게이트, 겐투주맙 오조가미신(밀로타그(MYLOTARG, 등록상표), 위예쓰(Wyeth))을 포함한다. 본 발명의 화합물과 조합되어 약제로서의 치료적 가능성을 갖는 추가적인 인간화된 단일클론 항체는 아폴리주맙, 아셀리주맙, 아틀리주맙, 바피뉴주맙, 비바투주맙 메르탄신, 칸투주맙 메르탄신, 세델리주맙, 세르톨리주맙 페골, 시드퓨시투주맙, 시드투주맙, 다클리주맙, 에쿨리주맙, 에팔리주맙, 에프라투주맙, 에를리주맙, 펠비주맙, 폰톨리주맙, 쟈투주맙 오조가미신, 이노투주맙 오조가미신, 이필리무맙, 라베투주맙, 린투주맙, 마투주맙, 메폴리주맙, 모타비주맙, 모토비주맙, 나탈리주맙, 니모투주맙, 놀로비주맙, 누마비주맙, 오크렐리주맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 파스콜리주맙, 펙푸시투주맙, 펙투주맙, 펙셀리주맙, 팔리비주맙, 라니비주맙, 레슬리비주맙, 레슬리주맙, 레시비주맙, 로벨리주맙, 루폴리주맙, 시브로투주맙, 시플리주맙, 손투주맙, 타카투주맙 테트라세탄, 타도시주맙, 탈리주맙, 테피바주맙, 토실리주맙, 토랄리주맙, 투코투주맙 셀모류킨, 투수시투주맙, 우마비주맙, 우르톡사주맙, 우스테키누맙, 비실리주맙, 및 인터루킨-12 p40 단백질 을 인식하도록 유전적으로 개질된 재조합 배타적 인간-서열의 전장 IgG₁ λ 항체인 항인터루킨-12(ABT-874/J695, 위예쓰 리서치 및 애봇 래버토리)를 포함한다.

[0052] 또한, 화학 치료제는 "EGFR 억제제"를 포함하며, 이는 EGFR과 결합하거나 또는 다르게는 직접 상호작용하고 이의 신호 전달 활성을 방지 또는 감소시키는 화합물을 지칭하고, 다르게는 "EGFR 길항제"라고도 지칭된다. 이러한 제제의 예는 EGFR에 결합하는 항체 및 소분자를 포함한다. EGFR에 결합하는 항체의 예는 MAb 579(ATCC CRL HB 8506), MAb 455(ATCC CRL HB8507), MAb 225(ATCC CRL 8508), MAb 528(ATCC CRL 8509)(멘델슨(Mendelsohn) 등의 미국특허 제4,943,533호 참조) 및 이들의 변형물, 예컨대 키메라화된 225(C225 또는 세톡시맙; 에르부티스(ERBUTIX, 등록상표)) 및 재변형된 인간 225(H225)(임클론 시스템 인크의 국제출원공개 제WO 96/40210호 참조); IMC-11F8, 완전한 인간, EGFR-표적 항체(임클론); 유형 II 돌연변이 EGFR(미국특허 제5,212,290호)에 결합하는 항체; 미국특허 제5,891,996호에 기재된 바와 같이 EGFR에 결합하는 인간화되고 키메라화된 항체; 및 EGFR에 결합하는 인간 항체, 예컨대 ABX-EGF 또는 파니투무맙(암제닉스/암젠의 국제출원공개 제WO 98/50433호 참조); EMD 55900(문헌[Stragliotto *et al.* *Eur. J. Cancer* 32A:636-640 (1996)]); EGFR 결합(EMD/메르크)을 위해 EGF 및 TGF-알파 모두와 경쟁하는 EGFR에 대해 유도된 인간화된 EGFR 항체인 EMD7200(마투주맙); 인간 EGFR 항체, 휴맥스-EGFR(HuMax-EGFR)(젠맙(GenMab)); E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 및 E7.6.3으로서 공지되고 미국특허 제6,235,883호에 기재된 바와 같은 완전 인간 항체; MDX-447(메다렉스 인크(Medarex Inc)); 및 mAb 806 또는 인간화된 mAb 806(문헌[Johns *et al.*, *J. Biol. Chem.* 279(29):30375-30384 (2004)])을 포함한다. 항-EGFR 항체를 세포독성제와 접합시켜, 면역접합체를 생성할 수 있다(예컨대, 메르크 페이턴트 게엠베하(Merck Patent GmbH)의 유럽특허출원공개 제659,439 A2호 참조). EGFR 길항제는 소분자, 예컨대 미국특허 제 5,616,582호, 제5,457,105호, 제5,475,001호, 제5,654,307호, 제5,679,683호, 제6,084,095호, 제6,265,410호, 제6,455,534호, 제6,521,620호, 제6,596,726호, 제6,713,484호, 제5,770,599호, 제6,140,332호, 제5,866,572호, 제6,399,602호, 제6,344,459호, 제6,602,863호, 제6,391,874호, 제6,344,455호, 제5,760,041호, 제6,002,008호 및 제5,747,498호 뿐만 아니라 하기 PCT 출원공개(국제출원공개 제98/14451호, 제98/50038호, 제99/09016호 및 제99/24037호)에 기재된 화합물을 포함한다. 특정 소분자 EGFR 길항제는 OSI-774(CP-358774, 엘로티닙, 타르세바(TARCEVA, 등록상표) 제넨테크/OSI 파마슈티칼); PD 183805(CI 1033, 2-프로펜아미드, N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모폴린일)프로폭시]-6-퀴나졸린일]-, 다이하이

드로클로라이드, 화이자 인크); ZD1839, 제피티닙(이레사(IRESSA)) 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모폴리노프로폭시)퀴나졸린, 아스트라제네카(AstraZeneca)); ZM 105180((6-아미노-4-(3-메틸페닐-아미노)-퀴나졸린, 제네카); BIBX-1382(N8-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-N2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,8-다이아민, 베링거 인겔하임(Boehringer Ingelheim)); PKI-166((R)-4-[4-[(1-페닐에틸)아미노]-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페놀); (R)-6-(4-하이드록시페닐)-4-[(1-페닐에틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘); CL-387785(N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-퀴나졸린일]-2-부텐아마이드); EKB-569(N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀린일]-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아마이드)(위예쓰); AG1478(화이자); AG1571(SU 5271; 화이자); 이중 EGFR/HER2 티로신 키나아제 억제제, 예컨대 라파티닙(티커브(TYKERB, 등록상표), GSK572016 또는 N-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]페닐]-6[[[2-메틸설펜일)에틸]아미노]메틸]-2-푸란일]-4-퀴나졸린아민)을 포함한다.

[0053] 또한, 화학 치료제는 "티로신 키나아제 억제제"를 포함하며, 예를 들면 앞서 언급된 EGFR-표적 약물; 소분자 HER2 티로신 키나아제 억제제, 예컨대 타케다(Takeda)로부터 입수가 가능한 TAK165; ErbB2 수용체 티로신 키나아제(화이자 및 OSI)의 경구 선택적 억제제인 CP-724,714; 이중-HER 억제제, 예컨대 EGFR에 우선적으로 결합하나 HER2 및 EGFR-과발현 세포 모두를 억제하는 EKB-569(위예쓰로부터 입수가 가능함); 라파티닙(GSK572016); 글락소-스미스클라인(Glaxo-SmithKline)으로부터 입수가 가능함, 경구 HER2 및 EGFR 티로신 키나아제 억제제; PKI-166(노바티스(Novartis)로부터 입수가 가능함); 팬-HER 억제제, 예컨대 카네르티닙(CI-1033; 파마시아(Pharmacia)); Raf-1 억제제, 예컨대 이시스 파마슈티칼(ISIS Pharmaceuticals)로부터 입수가 가능하며 Raf-1 신호 전달을 억제하는 안티센스 제제 이시스-5132; 비-HER 표적 TK 억제제, 예컨대 이마티닙 메실레이트(글리백(GLEEVECJ), 글락소-스미스클라인으로부터 입수가 가능함); 다중-표적 티로신 키나아제 억제제, 예컨대 수니티닙(수텐트(SUTENT, 등록상표), 화이자로부터 입수가 가능함); VEGF 수용체 티로신 키나아제 억제제, 예컨대 바탈라닙(PTK787/ZK222584, 노바티스/쉐링 아게(Sche고리 AG)로부터 입수가 가능함); MAPK 세포외 조절된 키나아제 I 억제제 CI-1040(파마시아로부터 입수가 가능함); 퀴나졸린, 예컨대 PD 153035, 4-(3-클로로아닐리노) 퀴나졸린; 피리도피리미딘; 피리미도피리미딘; 피롤로피리미딘, 예컨대 CGP 59326, CGP 60261 및 CGP 62706; 피라졸로피리미딘, 4-(페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘; 커큐민(다이페롤로일 메탄, 4,5-비스(4-플루오로아닐리노)프탈이미드); 니트로티오펜 잔기를 함유하는 티포스틴; PD-0183805(위너-램버(Warner-Lambert)); 안티센스 분자(예컨대, HER-암호화된 핵산에 결합하는 분자); 퀴녹살린(미국특허 제5,804,396호); 트리포스틴(미국특허 제5,804,396호); ZD6474(아스트라 제네카); PTK-787(노바티스/쉐링 아게); 팬-HER 억제제, 예컨대 CI-1033(화이자); 아피니탁(이시스 3521; 이시스/릴리); 이마티닙 메실레이트(글리백); PKI 166(노바티스); GW2016(글락소-스미스클라인); CI-1033(화이자); EKB-569(위예쓰); 세막시닙(화이자); ZD6474(아스트라제네카); PTK-787(노바티스/쉐링 아게); INC-1C11(임클론), 라파마이신(시롤리무스, 라파문(RAPAMUNE, 등록상표)); 또는 임의의 하기 특허 공개 문헌: 미국특허 제5,804,396호; 국제출원공개 제WO 1999/09016호(아메리칸 시안아미드(American Cyanamid)); 제WO 1998/43960호(아메리칸 시안아미드); 제WO 1997/38983호(위너 램버트(Warner Lambert)); 제WO 1999/06378호(위너 램버트); 제WO 1999/06396호(위너 램버트); 제WO 1996/30347호(화이자 인크); 제WO 1996/33978호(제네카); 제WO 1996/3397호(제네카) 및 제WO 1996/33980호(제네카)에 기재된 것들을 포함한다.

[0054] 또한, 화학 치료제는 친식 치료제를 포함하며, 흡입 코르티코스테로이드, 예컨대 플루티카손, 부테소나이드, 모메타손, 플루니솔라이드 및 베클로메타손; 류코트라이엔 조절제, 예컨대 몬텔루카스트, 자피르루카스트 및 질류톤; 장기-작용 베타 작용제, 예컨대 살메테롤 및 포르모테롤; 상기의 조합, 예컨대 플루티카손 및 살메테롤의 조합 및 부테소나이드 및 포르모테롤의 조합; 테오필린; 단기-작용 베타 작용제, 예컨대 알부테롤, 레발부테롤 및 피르부테롤; 이프라트로핀; 경구 및 정맥 내 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손 및 메틸프레드니솔론; 오말리주맙; 레브리키주맙; 항히스타민; 및 충혈제거제; 크로몰린; 및 이프라트로핀을 포함한다.

[0055] 달리 특정되지 않으면, "선택적으로 치환되는"은 어떤 기가 비치환되거나, 동일하거나 상이할 수 있는 상기 기에 대해 나열된 하나 이상(예컨대, 0, 1, 2, 3 또는 4)의 치환기로 치환될 수 있는 것을 의미한다. 한 실시양태에서, 선택적으로 치환되는 기는 1개의 치환기를 갖는다. 다른 실시양태에서, 선택적으로 치환되는 기는 2개의 치환기를 갖는다. 다른 실시양태에서, 선택적으로 치환되는 기는 3개의 치환기를 갖는다.

[0056] 본원에 사용된 용어 "전구 약물"은 모약물과 비교하여 환자에게 덜 효과적이거나 중양 세포에 덜 세포독성이고, 보다 활성인 모형태로 효소적으로 또는 가수분해적으로 활성화되거나 전환될 수 있는 약학적 활성 물질의 전구체 또는 유도체 형태를 지칭한다. 예컨대, 문헌[Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp.375-382, 615th Meeting Belfast (1986)] 및 [Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," *Directed Drug Delivery*, Borchardt et al., (ed.), pp.247-

267, Humana Press (1985)]를 참조하라. 본 발명의 전구 약물은 포스페이트-함유 전구 약물, 티오포스페이트-함유 전구 약물, 설페이트-함유 전구 약물, 펩타이드-함유 전구 약물, D-아미노산-개질된 전구 약물, 글리코실화된 전구 약물, β -락탐-함유 전구 약물, 선택적으로 치환된 페녹시아세트아마이드-함유 전구 약물 또는 선택적으로 치환된 페닐아세트아마이드-함유 전구 약물, 5-플루오로시토신 및 다른 5-플루오로우리딘 전구 약물을 포함하나 이에 한정되지 않으며, 이는 보다 활성인 무세포독성 약물로 전환될 수 있다. 본 발명에 사용하기 위한 전구 약물 형태로 유도체화될 수 있는 세포독성 약물의 예는 상기된 화학 치료제를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

- [0057] 용어 "패키지 인서트(package insert)"는 치료 제품의 상업적 패키지에 통상적으로 포함되는 지시를 지칭하기 위해 사용되며, 이는 이러한 치료 제품의 사용에 관한 표시 정보, 용법, 투여량, 투여, 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 포함한다.
- [0058] 용어 "입체 이성질체"는 동일한 화학적 구성을 갖지만, 공간에서 원자 또는 기의 배열이 상이한 화합물을 지칭한다. 입체 이성질체는 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체, 형태이성질체 등을 포함한다.
- [0059] "부분입체 이성질체"는 2개 이상의 키랄성 중심을 보유하고 분자가 서로 거울상이 아닌 입체 이성질체를 지칭한다. 부분입체 이성질체는 물성, 예컨대 용점, 비점, 분광 성질 또는 반응성이 다르다. 부분입체 이성질체의 혼합물은 고분해능 분석 절차, 예컨대 전기영동 및 크로마토그래피로 분리할 수 있다.
- [0060] "거울상 이성질체"는 서로 비중첩성 거울상인 화합물의 2종의 입체 이성질체를 지칭한다.
- [0061] 본원에 사용된 입체화학적 정의와 관례는 일반적으로 문헌[S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York]; 및 [Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of 유기 Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]을 따른다. 많은 유기 화합물은 광학적 활성 형태로 존재하며, 즉, 이들은 평면-편광된 빛의 평면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학적 활성 화합물을 기술하는데 있어서, 접두사 D 및 L, 또는 R 및 S는 키랄 중심 주변 분자의 절대 배열을 나타낸다. 접두사 d 및 l, 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광된 빛의 회전 기호를 나타내는데 사용되고, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성(levorotatory)임을 의미한다. 접두어 (+) 또는 d가 있는 화합물은 우선성(dextrorotatory)이다. 주어진 화학 구조에서, 이들 입체 이성질체는 서로 거울상인 것을 제외하고는 동일하다. 또한, 특정 입체 이성질체는 거울상 이성질체로 지칭될 수 있고, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 거울상 이성질체 혼합물이라 불린다. 거울상 이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체라고 지칭되며, 이는 화학 반응 또는 과정에서 입체선택 또는 입체특이성이 전혀 없는 경우에 나타날 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는, 2종의 거울상 이성질체의 등몰(equimolar) 혼합물을 지칭한다.
- [0062] "호변 이성질체" 또는 "호변이성질 형태"란 용어는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호변환될 수 있는, 에너지가 상이한 구조 이성질체를 지칭한다. 예컨대, 광자 호변 이성질체(또한, 양성자성 호변 이성질체로도 공지됨)는 광자의 이동을 통한 상호변환, 예컨대 케토-엔올 및 이민-엔아민 이성질체화를 포함한다. 원자가 호변 이성질체는 결합 전자 중 일부 전자의 재편성에 의한 상호변환을 포함한다.
- [0063] 본원에서 사용된 "약학적으로 허용가능한 염"이라는 표현은 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물의 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 예시적인 염은 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 니트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트르레이트, 타르트레이트, 올리에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말리에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, *p*-톨루엔설포네이트 및 과모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용가능한 염은 다른 분자, 예컨대 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 다른 반대 이온의 포함을 수반할 수 있다. 반대 이온은 모 화합물 상의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 잔기일 수 있다. 또한, 약학적으로 허용가능한 염은 그 구조에 하나 이상의 전하를 띤 원자를 가질 수 있다. 다중 전하를 띤 원자가 약학적으로 허용가능한 염의 일부인 경우는 다중 반대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 전하를 띤 원자 및/또는 하나 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.
- [0064] "약학적으로 허용가능한 산 부가 염"은, 무기산, 예컨대 염산, 브롬화 수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산 등, 및 유기산, 예컨대 유기산(예컨대, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 피루브산,

옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸말산, 타르타르산, 시트르산, 아스파르트산, 아스코르브산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 엠본산, 페닐아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, *p*-톨루엔설폰산, 살리실산 등)의 지방족, 지환족, 방향족, 방향지방족, 헤테로사이클릭, 카복실릭 및 설폰산 부류로 형성된, 생물학적 효과 및 자유 염기의 성질을 유지하고 생물학적으로 또는 달리 목적하지 않은 염을 지칭한다.

[0065] "약학적으로 허용가능한 염기 부가 염"은 무기 염기, 예컨대 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등으로부터 유도된 것을 포함한다. 바람직하게는 염기 부가 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 약학적으로 허용가능한 유기 비독성 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민의 염, 자연적으로 발생한 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 트로메타민, 다이사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌다이아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페리딘, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등을 포함한다. 바람직한 유기 비독성 염기는 아이소프로필아민, 다이에틸아민, 에탄올아민, 트로메타민, 다이사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

[0066] "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물의 회합 또는 착체를 지칭한다. 용매화물을 형성하는 용매의 예는 물, 아이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 착체를 지칭한다.

[0067] 용어 "보호기" 또는 "Pg"는 화합물 상의 다른 작용기는 반응시키면서 특정 작용기를 차단하거나 보호하는 데 일반적으로 사용되는 치환기를 지칭한다. 예컨대, "아미노-보호기"는 화합물 내의 아미노 작용기를 차단하거나 보호하는, 아미노 기에 부착된 치환기이다. 적합한 아미노-보호기는 아세틸, 트라이플루오로아세틸, 프탈이미도, *t*-부톡시카보닐(BOC), 벤질옥시카보닐(CBz) 및 9-플루오렌일메틸렌옥시카보닐(Fmoc)을 포함한다. 유사하게, "하이드록시-보호기"는 하이드록시 작용기를 차단하거나 보호하는, 하이드록시 기의 치환기를 지칭한다. 적합한 하이드록시-보호기는 아세틸, 트라이알킬실릴, 다이알킬페닐실릴, 벤조일, 벤질, 벤질옥시메틸, 메틸, 메톡시메틸, 트리아릴메틸 및 테트라하이드로피란일을 포함한다. "카복시-보호기"는 카복시 작용기를 차단하거나 보호하는, 카복시 기의 치환기를 지칭한다. 일반적인 카복시-보호기는 $-CH_2CH_2SO_2Ph$, 시아노에틸, 2-(트라이메틸실릴)에틸, 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸, 2-(*p*-톨루엔설폰일)에틸, 2-(*p*-니트로페닐설폰일)에틸, 2-(다이페닐포스포노)-에틸, 니트로에틸 등을 포함한다. 보호기 및 이의 용도에 대한 일반적 기재는 문헌[T. W. Greene and P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Ed., John Wiley & Sons, New York, 1999] 및 [P. Kocienski, Protecting Groups, Third Ed., Verlag, 2003]을 참조하라.

[0068] 용어 "환자"는 인간 환자 및 동물 환자를 포함한다. 용어 "동물"은 애완동물(예컨대, 개, 고양이 및 말), 식용 동물, 동물원 동물, 해양 동물, 새 및 다른 유사 동물 종을 포함한다.

[0069] "약학적으로 허용가능한"이라는 표현은 물질 또는 조성물이 제제를 포함하는 다른 성분들, 및/또는 이들로 치료 받는 포유동물과 화학적으로 및/또는 독성학적으로 호환될 수 있어야 한다는 것을 의미한다.

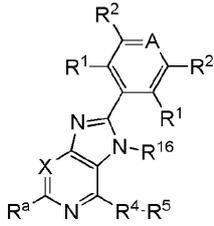
[0070] 용어 "본 발명의 화합물"은, 달리 나타나지 않는 한, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 전구 약물 및 염(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염)을 포함한다. 또한, 달리 언급하지 않는 한, 본원에 도시된 구조는, 하나 이상의 동위원소가 풍부한 원자가 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의미된다. 예컨대, 하나 이상의 수소 원자가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나 하나 이상의 탄소 원자가 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부한 탄소로 대체된, 화학식 Ia 및 Ib의 화합물은 본 발명의 범위 내이다.

[0071] TYK2 억제제 화합물

[0072] 한 실시양태에서, TYK2의 억제에 반응성인 질병, 상태 및/또는 장애의 치료에 유용한 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염 및 약학 조성물이 제공된다.

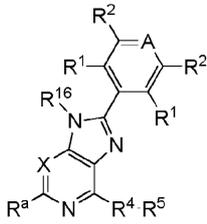
[0073] 다른 실시양태는 하기 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 전구 약물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[0074] 화학식 Ia



[0075]

[0076] 화학식 Ib



[0077]

[0078] 상기 식에서,

[0079] A는 CR³ 또는 N이고;

[0080] X는 CR¹⁵ 또는 N이고;

[0081] 하나의 R¹은 -CN이고, 다른 R¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₃-C₆ 사이클로알킬, 페닐, 3 내지 6-원 헤테로사이클릴, -CF₃, -OR⁶, -SR⁶, -OCF₃, -CN, -NO₂, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -S(O)₁₋₂R⁶, -S(O)₁₋₂NR⁶R⁷, -NR⁶S(O)₁₋₂R⁷, -NR⁶SO₂NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)R⁷, -NR⁶C(O)OR⁷, -NR⁶C(O)NR⁶R⁷, -OC(O)NR⁶R⁷ 또는 -NR⁶R⁷이고, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 페닐 및 헤테로사이클릴은 독립적으로 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환되고;

[0082] R² 및 R³은, 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, 할로젠, -(C₀-C₃ 알킬)CN, -(C₀-C₃ 알킬)OR⁸, -(C₀-C₃ 알킬)SR⁸, -(C₀-C₃ 알킬)NR⁸R⁹, -(C₀-C₃ 알킬)CF₃, -O(C₀-C₃ 알킬)CF₃, -(C₀-C₃ 알킬)NO₂, -(C₀-C₃ 알킬)C(O)R⁸, -(C₀-C₃ 알킬)C(O)OR⁸, -(C₀-C₃ 알킬)C(O)NR⁸R⁹, -(C₀-C₃ 알킬)NR⁸C(O)R⁹, -(C₀-C₃ 알킬)S(O)₁₋₂R⁸, -(C₀-C₃ 알킬)NR⁸S(O)₁₋₂R⁹, -(C₀-C₃ 알킬)S(O)₁₋₂NR⁸R⁹, -(C₀-C₃ 알킬)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₀-C₃ 알킬)(3 내지 6-원 헤테로사이클릴), -(C₀-C₃ 알킬)(5 내지 6-원 헤테로아릴) 또는 -(C₀-C₃ 알킬)페닐이고, 이때 R² 및 R³은 독립적으로 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환되고;

[0083] R⁴는 수소, 할로젠, -NR⁶-, -NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)-, -NR⁶C(O)O-, -NR⁶C(O)NR⁷-, -NR⁶S(O)₁₋₂- 또는 -NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷-이고;

[0084] R⁵는 부재하거나, 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₃-C₆ 사이클로알킬, 페닐, 3 내지 7-원 헤테로사이클릴 또는 5 내지 10-원 헤테로아릴이고, 이때 R⁵는 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환되고;

[0085] R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일 또는 C₃-C₆ 사이클로알킬이고, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일 및 사이클로알킬은 독립적으로 선택적으로 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 옥소, -CN, -OR¹¹ 또는 -NR¹¹R¹²에 의해 치환되거나,

- [0086] R^6 및 R^7 은 독립적으로, 이들이 부착된 원자와 함께, 선택적으로 할로젠, 옥소, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, 또는 선택적으로 할로젠 또는 옥소에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된, 3 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;
- [0087] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, C_3-C_6 사이클로알킬, 페닐, 3 내지 6-원 헤테로사이클릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 페닐, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 독립적으로 선택적으로 R^{10} 에 의해 치환되거나,
- [0088] R^8 및 R^9 는 독립적으로, 이들이 부착된 원자와 함께, 선택적으로 할로젠, 옥소, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, 또는 선택적으로 할로젠 또는 옥소에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된, 3 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;
- [0089] R^{10} 은 독립적으로 수소, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, 할로젠, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})CN$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})OR^{11}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})SR^{11}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})CF_3$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NO_2$, $-C=NH(OR^{11})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)R^{11}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)OR^{11}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})OC(O)NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{11}C(O)R^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{11}C(O)OR^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{11}S(O)_{1-2}R^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})S(O)_{1-2}NR^{11}R^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(3 \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클릴})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(5\text{- 또는 } 6\text{-원 헤테로아릴})$ 또는 $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})$ 페닐이고, 이때 R^{10} 은 독립적으로 선택적으로 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, 옥소, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})OR^{13}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{13}R^{14}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)R^{13}$ 또는 $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})S(O)_{1-2}R^{13}$ 에 의해 치환되고;
- [0090] R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(3 \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클릴})$ 또는 $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})$ 페닐이고, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 페닐은 독립적으로 선택적으로 할로젠, 옥소, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, C_1-C_3 알킬, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})$ 페닐, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(3 \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클릴})$ 또는 $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(5\text{- 또는 } 6\text{-원 헤테로아릴})$ 에 의해 치환되거나,
- [0091] R^{11} 및 R^{12} 는, 이들이 부착된 원자와 함께, 선택적으로 할로젠, 옥소, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$ 또는 C_1-C_6 알킬에 의해 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;
- [0092] R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, OH 또는 $O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고, 이때 상기 알킬은 선택적으로 할로젠, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ 또는 옥소에 의해 치환되거나,
- [0093] R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착된 원자와 함께, 선택적으로 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ 또는 C_1-C_3 알킬에 의해 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;
- [0094] R^{15} 는 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})CN$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})OR^{18}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})SR^{18}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})CF_3$, $-O(C_0-C_3 \text{ 알킬})CF_3$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NO_2$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)R^{18}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)OR^{18}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})C(O)NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{18}C(O)R^{19}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})S(O)_{1-2}R^{18}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})NR^{18}S(O)_{1-2}R^{19}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})S(O)_{1-2}NR^{18}R^{19}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(3 \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클릴})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(5\text{- 또는 } 6\text{-원 헤테로아릴})$ 또는 $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})$ 페닐이고, 이때 R^{15} 는 선택적으로

R¹⁰에 의해 치환되고;

[0095] R¹⁶은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, -(C₀-C₃ 알킬)CN, -(C₁-C₃ 알킬)OR¹⁸, -(C₁-C₃ 알킬)SR¹⁸, -(C₁-C₃ 알킬)NR¹⁸R¹⁹, -(C₁-C₃ 알킬)CF₃, -O(C₁-C₃ 알킬)CF₃, -(C₂-C₃ 알킬)NO₂, -(C₀-C₃ 알킬)C(O)R¹⁸, -(C₀-C₃ 알킬)C(O)OR¹⁸, -(C₀-C₃ 알킬)C(O)NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₃ 알킬)NR¹⁸C(O)R¹⁹, -(C₀-C₃ 알킬)S(O)₁₋₂R¹⁸, -(C₀-C₃ 알킬)NR¹⁸S(O)₁₋₂R¹⁹, -(C₀-C₃ 알킬)S(O)₁₋₂NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₃ 알킬)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₀-C₃ 알킬)(3 내지 6-원 헤테로사이클릴), -(C₀-C₃ 알킬)(5- 또는 6-원 헤테로아릴) 또는 -(C₀-C₃ 알킬)페닐이고, 이때 R¹⁶은 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환되고;

[0096] R¹⁸ 및 R¹⁹는 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 할로겐, 옥소, CN 또는 -NR²⁰R²¹에 의해 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나,

[0097] R¹⁸ 및 R¹⁹는, 이들이 부착된 원자와 함께, 선택적으로 할로겐, 옥소, C₁-C₃ 알킬, CN 또는 -NR²⁰R²¹에 의해 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0098] R²⁰ 및 R²¹은 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0099] R^a는 수소, 할로겐, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, -(C₀-C₃ 알킬)CN, -(C₀-C₃ 알킬)OR²², -(C₀-C₃ 알킬)SR²², -(C₀-C₃ 알킬)NR²²R²³, -(C₀-C₃ 알킬)CF₃, -O(C₀-C₃ 알킬)CF₃, -(C₀-C₃ 알킬)NO₂, -(C₀-C₃ 알킬)C(O)R²², -(C₀-C₃ 알킬)C(O)OR²², -(C₀-C₃ 알킬)C(O)NR²²R²³, -(C₀-C₃ 알킬)NR²²C(O)R²³, -(C₀-C₃ 알킬)S(O)₁₋₂R²², -(C₀-C₃ 알킬)NR²²S(O)₁₋₂R²³, -(C₀-C₃ 알킬)S(O)₁₋₂NR²²R²³, -(C₀-C₃ 알킬)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₀-C₃ 알킬)(3 내지 6-원 헤테로사이클릴), -(C₀-C₃ 알킬)(5- 또는 6-원 헤테로아릴) 또는 -(C₀-C₃ 알킬)페닐이고, 이때 R^a는 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환되고;

[0100] R²² 및 R²³은 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 할로겐, 옥소, CN, -OR²⁴ 또는 -NR²⁴R²⁵에 의해 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나,

[0101] R²² 및 R²³은, 이들이 부착된 원자와 함께, 선택적으로 할로겐, 옥소, C₁-C₃ 알킬, CN, -OR²⁴ 또는 -NR²⁴R²⁵에 의해 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0102] R²⁴ 및 R²⁵는 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 할로겐 또는 옥소에 의해 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0103] 특정 실시양태에서, A는 CR³이다.

[0104] 특정 실시양태에서, A는 CR³이고, X는 CR¹⁵이다.

[0105] 특정 실시양태에서, A는 CR³이고, X는 N이다.

[0106] 특정 실시양태에서, X는 N이고, R¹⁶은 테트라하이드로푸란일, 테트라하이드로피란일 및 3-피페리딘일메틸을 제외하고는 화학식 I에 기재된 바와 같다.

[0107] 특정 실시양태에서, A는 N이다.

[0108] 특정 실시양태에서, A는 N이고, X는 CR¹⁵이다.

[0109] 특정 실시양태에서, A는 N이고, X는 N이다.

[0110] 특정 실시양태에서, 하나의 R¹은 -CN이고, 다른 R¹은 독립적으로 할로젠이다. 한 실시양태에서, 하나의 R¹은 -CN이고, 다른 R¹은 독립적으로 F 또는 Cl이다. 다른 실시양태에서, 하나의 R¹은 -CN이고, 다른 R¹은 Cl이다.

[0111] 특정 실시양태에서, 하나의 R¹은 -CN이고, 다른 R¹은 독립적으로 할로젠이며, R⁴는 -NH-, -NR⁶C(O)-, -NR⁶C(O)O- 또는 -NR⁶C(O)NR⁷-이고, 이때 R⁵는 수소 이외의 것이다.

[0112] 특정 실시양태에서, 하나의 R¹은 -CN이고, 다른 R¹은 수소, 할로젠, C₁-C₃ 알킬, C₃-C₄ 사이클로알킬, -CF₃, -OH, -O(C₁-C₃ 알킬), -SH, -S(C₁-C₃ 알킬), -OCF₃, -CN, -NO₂, -NHSO₂CH₃, -NHC(O)R⁷ 또는 -NR⁶R⁷이고, 이때 상기 알킬 및 사이클로알킬은 선택적으로 할로젠, OR⁸, -NR⁸R⁹ 또는 페닐에 의해 치환된다.

[0113] 특정 실시양태에서, 하나의 R¹은 -CN이고, 다른 R¹은 할로젠, C₁-C₃ 알킬, C₃-C₄ 사이클로알킬, -CF₃, -OH, -O(C₁-C₃ 알킬), -SH, -S(C₁-C₃ 알킬), -OCF₃, -CN, -NO₂, -NHSO₂CH₃, -NHC(O)R⁷ 또는 -NR⁶R⁷이고, 이때 상기 알킬 및 사이클로알킬은 선택적으로 할로젠, OR⁸, -NR⁸R⁹ 또는 페닐에 의해 치환된다.

[0114] 특정 실시양태에서, 하나의 R¹은 -CN이고, 다른 R¹은 독립적으로 수소, F, Cl, -CF₃, -CH₃ 또는 -OCF₃이다. 특정 실시양태에서, 하나의 R¹은 -CN이고, 다른 R¹은 독립적으로 F, Cl 또는 -CN이다.

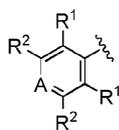
[0115] 특정 실시양태에서, R²는 수소 또는 할로젠이다.

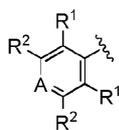
[0116] 특정 실시양태에서, R²는 수소이다.

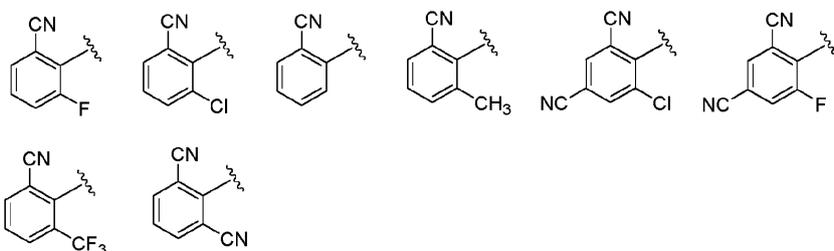
[0117] 특정 실시양태에서, R³은 수소이다.

[0118] 특정 실시양태에서, R³은 수소, 할로젠, -CN 또는 -S(O)₁₋₂(C₁-C₃ 알킬)이다. 한 실시양태에서, R³은 수소, -CN 또는 -S(O)₂CH₃이다.

[0119] 특정 실시양태에서, A는 CR³이고, R²는 수소이고, R³은 수소, 할로젠, -CN 또는 -S(O)₁₋₂(C₁-C₃ 알킬)이다.

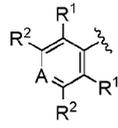


[0120] 특정 실시양태에서, 화학식 I에서 구조  을 갖는 부분이 하기로부터 선택된다:

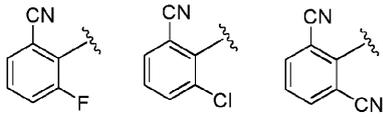


[0121]

[0122] 상기 식에서, 물결선은 화학식 I에서의 부착 지점을 나타낸다.



[0123] 특정 실시양태에서, 화학식 I에서 구조 을 갖는 부분이 하기로부터 선택된다:



[0124] 상기 식에서, 물결선은 화학식 I에서의 부착 지점을 나타낸다.

[0126] 특정 실시양태에서, R⁴는 -NR⁶-이다.

[0127] 특정 실시양태에서, R⁴는 -NR⁶- 또는 -NR⁶C(O)-이다.

[0128] 특정 실시양태에서, R⁴는 -NR⁶-, -NR⁶C(O)-, -NR⁶C(O)O- 또는 -NR⁶C(O)NR⁷-이다.

[0129] 특정 실시양태에서, -R⁴R⁵ 기는 -NHR⁵, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)OR⁵ 또는 -NHC(O)NR⁷R⁵이다.

[0130] 특정 실시양태에서, -R⁴R⁵ 기는 -NHR⁵, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)OR⁵ 또는 -NHC(O)NR⁷R⁵이고, 이때 R⁵는 수소 이외의 것이다.

[0131] 특정 실시양태에서, X는 CR¹⁵이고, -R⁴R⁵ 기는 -NHR⁵, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)OR⁵ 또는 -NHC(O)NR⁷R⁵이다.

[0132] 특정 실시양태에서, -R⁴R⁵ 기는 -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)OR⁵ 또는 -NR⁶C(O)NR⁷R⁵이다.

[0133] 특정 실시양태에서, R⁴는 수소이다.

[0134] 특정 실시양태에서, R⁴는 수소이고, X는 N이고, R¹⁶은 테트라하이드로푸란일, 테트라하이드로피란일 및 3-피페리딘일메틸을 제외하고는 화학식 I에 기재된 바와 같다.

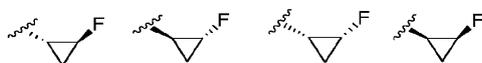
[0135] 특정 실시양태에서, R⁴는 -NH₂이고, R⁵는 없다.

[0136] 특정 실시양태에서, R⁵는 수소이다.

[0137] 특정 실시양태에서, R⁴는 -NR⁶-, -NR⁶R⁷, -NR⁶C(O)NR⁷- 또는 -NR⁶S(O)₁₋₂NR⁷-이고; R⁵는 없고; R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수소, C₁-C₃ 알킬 또는 C₃-C₄ 사이클로알킬이고, 이때 상기 알킬 및 사이클로알킬은 독립적으로 선택적으로 할로젠, 옥소, -OR¹¹ 또는 -NR¹¹R¹²에 의해 치환된다.

[0138] 특정 실시양태에서, R⁵는 선택적으로 할로젠에 의해 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁵는 메틸, 에틸, 아이소프로필 또는 tert-부틸이다.

[0139] 특정 실시양태에서, R⁵는 선택적으로 할로젠에 의해 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁵는 선택적으로 할로젠에 의해 치환된 사이클로프로필이다. 특정 실시양태에서, R⁵는 하기로부터 선택된다:



[0140] 상기 식에서, 물결선은 화학식 Ia 또는 Ib에서의 부착 지점을 나타낸다..

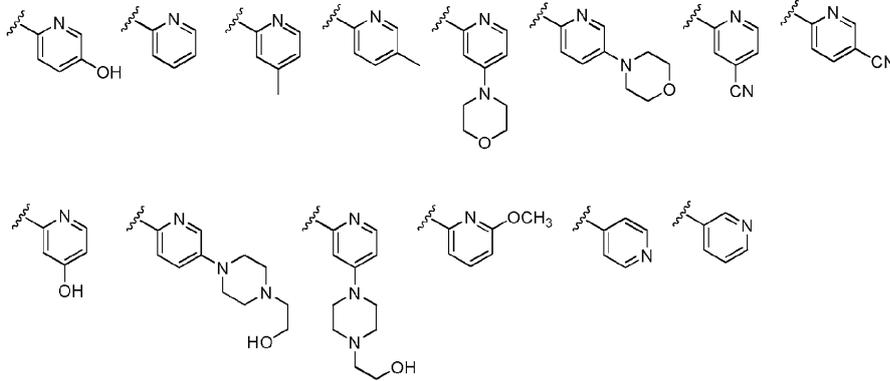
[0142] 특정 실시양태에서, R⁴는 -NR⁶C(O)-이고, R⁵는 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬이다. 특정 실

시양태에서, R⁴는 -NR⁶C(O)-이고, R⁵는 선택적으로 할로겐에 의해 치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬이다.

- [0143] 특정 실시양태에서, R⁵는 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R⁵는 페닐이다. 특정 실시양태에서, R⁵는 선택적으로 -O(CH₂)₂피롤리딘일에 의해 치환된 페닐이다.
- [0144] 특정 실시양태에서, R⁵는 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환된 3 내지 7-원 헤테로사이클릴이다.
- [0145] 특정 실시양태에서, R⁵는 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환된 5 내지 10-원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R⁵는 피리딘일, 피리미딘일, 피라졸릴, 티아졸릴, 피라진일, 피리다진일, 옥사졸릴 또는 아이속사졸릴이고, 이때 상기 R⁵는 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환된다.
- [0146] 특정 실시양태에서, R⁵는 선택적으로 C₁-C₆ 알킬, 할로겐, -CN, -O(C₀-C₃ 알킬), -CF₃, -NR¹¹R¹², -C=NH(OR¹¹), -C(O)OR¹¹ 또는 3 내지 6-원 헤테로사이클릴에 의해 치환된, 피리딘일, 피리미딘일, 피라졸릴, 티아졸릴, 피라진일, 피리다진일, 옥사졸릴 또는 아이속사졸릴이고, 이때 상기 알킬은 선택적으로 할로겐 또는 OR¹¹에 의해 치환되고 상기 헤테로사이클릴은 선택적으로 옥소, 할로겐, 또는 선택적으로 할로겐 또는 OR¹¹에 의해 치환된 C₁-C₃ 알킬에 의해 치환된다.
- [0147] 특정 실시양태에서, R⁵는 선택적으로 C₁-C₆ 알킬, 할로겐, -CN, -O(C₀-C₃ 알킬), -CF₃, -NR¹¹R¹², -C=NH(OR¹¹), -C(O)OR¹¹ 또는 3 내지 6-원 헤테로사이클릴에 의해 치환된, 피리딘일, 피리미딘일, 피라졸릴, 티아졸릴, 피라진일, 피리다진일, 옥사졸릴 또는 아이속사졸릴이고, 이때 상기 알킬은 선택적으로 할로겐 또는 OR¹³에 의해 치환되고 상기 헤테로사이클릴은 선택적으로 옥소, 할로겐, 또는 선택적으로 할로겐 또는 OR¹³에 의해 치환된 C₁-C₃ 알킬에 의해 치환된다.
- [0148] 특정 실시양태에서, R⁵는 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환된 피리미딘일이다.
- [0149] 특정 실시양태에서, R⁴는 -NR⁶-이고, R⁵는 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환된 피리미딘일이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 -NR⁶-이고, R⁵는 선택적으로 -NR¹¹R¹², 또는 선택적으로 할로겐 또는 OR¹³에 의해 치환된 C₁-C₆ 알킬에 의해 치환된 피리미딘일이다.
- [0150] 특정 실시양태에서, R⁵는 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 이때 R¹⁰은 독립적으로 선택적으로 할로겐, C₁-C₃ 알킬, 옥소, -CF₃, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³ 또는 -S(O)₁₋₂R¹³에 의해 치환된, C₁-C₆ 알킬, 할로겐, -CN, -OR¹¹, -SR¹¹, -NR¹¹R¹², -CF₃, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)R¹², -S(O)₁₋₂R¹¹, -NR¹¹S(O)₁₋₂R¹², -S(O)₁₋₂NR¹¹R¹², C₃-C₆ 사이클로알킬, 3 내지 6-원 헤테로사이클릴, -C(O)(3 내지 6-원 헤테로사이클릴), 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐이다. 한 실시예에서, R⁵는 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R¹⁰에 의해 치환된, 피리딘일, 피리미딘일, 피리다진일, 피라진일, 트리아진일, 티엔일, 피라졸릴, 피란일, 트리아졸릴, 아이속사졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴 또는 티아다이하졸릴이다.
- [0151] 특정 실시양태에서, R⁵는 선택적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, 할로겐, -(C₀-C₃ 알킬)CN, -(C₀-C₃ 알킬)OR¹¹, -(C₀-C₃ 알킬)SR¹¹, -(C₀-C₃ 알킬)NR¹¹R¹², -(C₀-C₃ 알킬)CF₃, -(C₀-C₃ 알킬)NO₂, -C=NH(OR¹¹), -(C₀-C₃ 알킬)C(O)R¹¹, -(C₀-C₃ 알킬)C(O)OR¹¹, -(C₀-C₃ 알킬)C(O)NR¹¹R¹², -(C₀-C₃ 알킬)NR¹¹C(O)R¹², -(C₀-C₃ 알킬)S(O)₁₋₂R¹¹, -(C₀-C₃ 알킬)NR¹¹S(O)₁₋₂R¹², -(C₀-C₃ 알킬)S(O)₁₋₂NR¹¹R¹², -(C₀-C₃ 알킬)(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(C₀-C₃ 알킬)(3 내지 6-원 헤테로사이클릴), -(C₀-C₃ 알킬)C(O)(3 내지 6-원 헤테로사이클릴), -(C₀-C₃ 알킬)(5- 또는 6-원 헤테로아

틸) 또는 $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{페닐}$ 에 의해 치환된 피리딘일이고, 이때 R^{10} 은 독립적으로 선택적으로 할로겐, C_1-C_3 알킬, 옥소, $-\text{CF}_3$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{OR}^{13}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{C(O)}\text{R}^{13}$ 또는 $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{S(O)}_{1-2}\text{R}^{13}$ 에 의해 치환된다.

[0152] 특정 실시양태에서, R^5 는 하기로부터 선택된다:



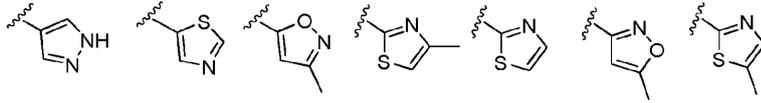
[0153]

[0154] 상기 식에서, 물결선은 화학식 Ia 또는 Ib에서의 부착 지점을 나타낸다.

[0155] 특정 실시양태에서, R^5 는 선택적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_2-C_6 알킨일, 할로겐, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{CN}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{OR}^{11}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{SR}^{11}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{CF}_3$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{NO}_2$, $-\text{C}=\text{NH}(\text{OR}^{11})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{C(O)}\text{R}^{11}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{C(O)}\text{OR}^{11}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{NR}^{11}\text{C(O)}\text{R}^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{S(O)}_{1-2}\text{R}^{11}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{NR}^{11}\text{S(O)}_{1-2}\text{R}^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{S(O)}_{1-2}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(3 \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클틸})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{C(O)}(3 \text{ 내지 } 6\text{-원 헤테로사이클틸})$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})(5\text{- 또는 } 6\text{-원 헤테로아릴})$ 또는 $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{페닐}$ 에 의해 치환된, 피리미딘일, 피리다진일 또는 피라진일이고, 이때 R^{10} 은 독립적으로 선택적으로 할로겐, C_1-C_3 알킬, 옥소, $-\text{CF}_3$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{OR}^{13}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{C(O)}\text{R}^{13}$ 또는 $-(C_0-C_3 \text{ 알킬})\text{S(O)}_{1-2}\text{R}^{13}$ 에 의해 치환된다.

는 페닐이다.

[0161] 특정 실시양태에서, R⁵는 하기로부터 선택된다:

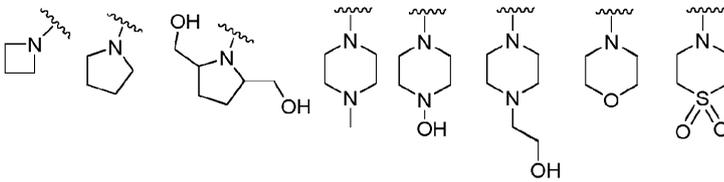


[0162] 상기 식에서, 물결선은 화학식 Ia 또는 Ib에서의 부착 지점을 나타낸다.

[0164] 특정 실시양태에서, R¹⁰은 독립적으로 선택적으로 할로젠, C₁-C₃ 알킬, 옥소, -CF₃, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³ 또는 -S(O)₁₋₂R¹³에 의해 치환된, C₁-C₆ 알킬, 할로젠, -CN, -OR¹¹, -SR¹¹, -NR¹¹R¹², -CF₃, -C=NH(OR¹¹), -C(O)OR¹¹, C₃-C₆ 사이클로알킬, 3 내지 6-원 헤테로사이클릴, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 페닐이다.

[0165] 특정 실시양태에서, R¹⁰은 메틸, -CH₂OH, F, Cl, -NHCH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CN, -C=NH(OCH₃), -OCH₃, -CO₂CH₃, -CF₃, 모폴린일, 피롤리딘일, 아제티딘일, 1,1-다이옥소티오모폴린일, N-메틸피페라진일, N-(2-하이드록시에틸)피페라진일, 4-하이드록시피페리딘일, 2,5-다이하이드록시메틸피롤리딘일, 2,5-다이하이드록시에틸피롤리딘일, -NH(CH₂)₂OH, -NCH₃(CH₂)₂OH 또는 -O(CH₂)₂피롤리딘일이다. 특정 실시양태에서, R¹⁰은 메틸, -CH₂OH, -NHCH₃ 또는 -NH₂이다.

[0166] 특정 실시양태에서, R¹⁰은 하기로부터 선택된다:



[0167] 상기 식에서, 물결선은 화학식 Ia 또는 Ib에서의 부착 지점을 나타낸다.

[0169] 특정 실시양태에서, R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로, 선택적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴, C₃-C₆ 사이클로알킬, 페닐, 3 내지 6-원 헤테로사이클릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴에 의해 치환된, 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이거나, 이들이 부착된 원자와 함께, 선택적으로 할로젠, 옥소, -OR¹³, -NR¹³R¹⁴ 또는 C₁-C₃ 알킬에 의해 치환된 3 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0170] 특정 실시양태에서, R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 수소, 메틸 또는 2-하이드록시에틸이거나, 이들이 부착된 원자와 함께, 선택적으로 할로젠, 옥소, -NR¹³R¹⁴ 또는 C₁-C₃ 알킬에 의해 치환된, 아제티딘일, 피롤리딘일, 모폴린일, 피페라진일 또는 피페리딘일 고리를 형성한다.

[0171] 특정 실시양태에서, R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 수소, 메틸 또는 2-하이드록시에틸이다.

[0172] 특정 실시양태에서, R¹³ 및 R¹⁴는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.

[0173] 특정 실시양태에서, R¹⁵는 선택적으로 할로젠, 옥소, CN 또는 -NR¹⁸R¹⁹에 의해 치환된, 수소, 할로젠, -CN, -OR¹⁸, -NR¹⁸R¹⁹, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알켄일, C₁-C₃ 알킨일 또는 C₃-C₆ 사이클로알킬이다.

[0174] 특정 실시양태에서, R¹⁵는 수소 또는 할로젠이다. 특정 실시양태에서, R¹⁵는 할로젠이다. 특정 실시양태에서, R¹⁵는 F이다.

- [0175] 특정 실시양태에서, R¹⁶은 선택적으로 할로젠, 옥소, -CN, -CF₃, -OR¹⁸, -NR¹⁸R¹⁹ 또는 C₁-C₆ 알킬에 의해 치환된, 수소, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알켄일, C₁-C₃ 알킨일, C₃-C₆ 사이클로알킬, 페닐, 5- 또는 6-원 헤테로아릴 또는 3 내지 6-원 헤테로사이클릴이다.
- [0176] 특정 실시양태에서, R¹⁶은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R¹⁶은 메틸이다.
- [0177] 특정 실시양태에서, R¹⁸ 및 R¹⁹는 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이다.
- [0178] 특정 실시양태에서, R^a는 수소이다.
- [0179] 특정 실시양태에서, R^a는 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환된, 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일 또는 C₂-C₆ 알킨일이다.
- [0180] 특정 실시양태에서, R^a는 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, -CN, -OR²², -SR²², -NR²²R²³, -CF₃ 또는 -OCF₃이다.
- [0181] 특정 실시양태에서, R^a는 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환된, 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일 또는 C₂-C₆ 알킨일, -CN, -OR²², -SR²², -NR²²R²³, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R²², -C(O)OR²², -C(O)NR²²R²³, -NR²²C(O)R²³, -S(O)₁₋₂R²², -NR²²S(O)₁₋₂R²³, -S(O)₁₋₂NR²²R²³, -(C₃-C₆ 사이클로알킬), -(3 내지 6-원 헤테로사이클릴), -(5- 또는 6-원 헤테로아릴) 또는 -페닐이다.
- [0182] 특정 실시양태에서, R²² 및 R²³은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필이고, 이때 상기 메틸, 에틸 또는 프로필은 독립적으로 선택적으로 옥소 또는 할로젠에 의해 치환되거나; R²² 및 R²³은, 이들이 부착된 원자와 함께, 선택적으로 할로젠, 옥소, C₁-C₃ 알킬, CN, -OR²⁴ 또는 -NR²⁴R²⁵에 의해 치환된, 3 내지 6-원 헤테로사이클릴을 형성한다.
- [0183] 특정 실시양태에서, R²² 및 R²³은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필이고, 이때 상기 메틸, 에틸 또는 프로필은 독립적으로 선택적으로 옥소 또는 할로젠에 의해 치환된다.
- [0184] 특정 실시양태에서, R²⁴ 및 R²⁵는 독립적으로 수소, 또는 선택적으로 할로젠 또는 옥소에 의해 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0185] 특정 실시양태에서, A는 CR³이고; X는 CH이고; 하나의 R¹은 -CN이고 다른 R¹은 수소, -CN, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -CH₃, Cl 또는 F이고; R²는 수소이고; R³은 수소 또는 -CN이고; R⁴는 -NHC(O)-이고; R⁵는 선택적으로 C₁-C₃ 알킬 또는 할로젠에 의해 치환된 사이클로프로필이다.
- [0186] 특정 실시양태에서, A는 CR³이고; X는 CH이고; 하나의 R¹은 -CN이고 다른 R¹은 수소, -CN, -OCH₃, -CF₃, -OCF₃, -CH₃, Cl 또는 F이고; R²는 수소이고; R³은 수소 또는 -CN이고; R⁴는 -NH-이고; R⁵는 선택적으로 R¹⁰에 의해 치환된, 피리미딘일, 피리딘일, 피리다진일 또는 피라진일이다.
- [0187] 특정 실시양태에서, 하나의 R¹은 -CN이고 다른 R¹은 -CN 또는 할로젠이고, R⁴는 -NHR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)OR⁵ 또는 -NR⁶C(O)NR⁷R⁵이고, R¹⁶은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, -(C₀-C₃ 알킬)CN, -(C₁-C₃ 알킬)OR¹⁸, -(C₁-C₃ 알킬)SR¹⁸, -(C₁-C₃ 알킬)NR¹⁸R¹⁹, -(C₁-C₃ 알킬)CF₃, -O(C₁-C₃ 알킬)CF₃, -(C₂-C₃ 알킬)NO₂, -(C₀-C₃ 알킬)C(O)R¹⁸, -(C₀-C₃ 알킬)C(O)OR¹⁸, -(C₀-C₃ 알킬)C(O)NR¹⁸R¹⁹, -(C₀-C₃ 알킬)NR¹⁸C(O)R¹⁹, -(C₀-C₃ 알킬)S(O)₁₋₂R¹⁸, -(C₀-C₃ 알킬)NR¹⁸S(O)₁₋₂R¹⁹ 또는 -(C₀-C₃ 알킬)S(O)₁₋₂NR¹⁸R¹⁹이고, R¹⁸ 및 R¹⁹는 수소, 또는 선택적으로 할로

겐 또는 옥소에 의해 치환된 C₁-C₃ 알킬이며, 이때 R¹은 동시에 둘 다 수소가 아니고 R⁵는 수소 이외의 것이다.

- [0188] 다른 실시양태는 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 하기로부터 선택된다:
- [0189] 2-(4-(6-아미노피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-3-플루오로벤조니트릴;
- [0190] 2-(4-(6-아미노피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-3-클로로벤조니트릴;
- [0191] 3-클로로-2-(4-(6-메틸피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조니트릴;
- [0192] 3-플루오로-2-(4-(6-메틸피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조니트릴;
- [0193] 3-클로로-2-(4-(6-(하이드록시메틸)피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조니트릴;
- [0194] 3-클로로-2-(4-(6-(메틸아미노)피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조니트릴;
- [0195] 2-(4-(6-메틸피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)아이소프탈로니트릴;
- [0196] 3-플루오로-2-(4-(6-(메틸아미노)피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조니트릴;
- [0197] 3-플루오로-2-(4-(6-(하이드록시메틸)피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조니트릴;
- [0198] N-(2-(2-클로로-6-시아노페닐)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)사이클로프로판카복사마이드; 및
- [0199] N-(2-(2-시아노-6-플루오로페닐)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)사이클로프로판카복사마이드.
- [0200] 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있으므로, 상이한 입체이성질 형태로 존재할 수 있다. 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체, 아트로프 이성질체뿐만 아니라 이들의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물을 포함하는 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물의 모든 입체이성질 형태가 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명은 모든 기하이성질체 및 위치 이성질체를 포함한다. 예컨대, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스-형태 둘 다뿐만 아니라 이들의 혼합물도 본 발명의 범위에 포함된다. 또한, 단일 위치이성질체 및 위치이성질체의 혼합물, 예컨대 피리미딘일 및 피로졸일 고리의 N-산화 반응으로부터 초래되거나 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물의 E 및 Z 형태(예컨대, 옥심 잔기)의 혼합물 모두 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0201] 본원에 보여지는 구조에서, 임의의 특정 키랄 원자의 입체 화학이 특정되지 않은 경우, 모든 입체 이성질체가 고려되고, 본 발명의 화합물로서 포함된다. 입체 화학이 특정 배열을 나타내는 굵은 쉼기 또는 점선으로 특정된 경우, 그 입체 이성질체는 그렇게 특정되고 정의된다.
- [0202] 본 발명의 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐 아니라, 약학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과 함께 용매화된 형태로 존재하고, 본 발명은 특허청구범위에 정의된 바와 같이, 용매화된 형태 및 용매화되지 않은 형태 모두를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0203] 한 실시양태에서, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물은 상이한 호변이성질 형태로 존재할 수 있고, 이러한 모든 형태는 특허청구범위에 정의된 바와 같이, 본 발명의 범위에 포함된다. 용어 "호변 이성질체" 또는 "호변이성질 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환 가능한 상이한 에너지의 구조 이성질체를 지칭한다. 예컨대, 광자 호변 이성질체(또한, 양성자성 호변 이성질체로서 공지됨)는 양성자의 이동, 예컨대 케토-엔올 및 이민-엔아민 이성질체화를 통한 상호전환을 포함한다. 원자가 호변 이성질체는 일부 결합 전자의 재구성에 의한 상호전환을 포함한다.
- [0204] 또한, 본 발명은 본원에 인용된 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물과 동일하지만, 하나 이상의 원자가 보통 자연에서 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 치환되는, 본 발명의 동위원소로 표지된 화합물을 포함한다. 지정된 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소는 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 여겨진다. 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물에 포함될 수 있는 예시적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대 각각 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I 및 ¹²⁵I를 포함한다. 특정한 동위원소 표지된 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물(예컨대, ³H 및 ¹⁴C로 표지된 것들)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 3중수소(즉, ³H) 및 탄소 14(즉, ¹⁴C) 동위원소는 제조 및 검출을 용이하게 하는데 유용하다. 나아가, 중수소(즉, ²H)와 같은 더 무거운 동위원

소를 갖는 치환은 더 큰 대사 안정성(예컨대, 생체내 반감기 증가 또는 용량 요건 감소)으로 인한 특정한 치료 이점을 제공할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C 및 ¹⁸F는 기질 수용체 점유를 검사하기 위한 양전자 방출 단층 촬영(PET) 연구에 유용하다. 동위원소 표지된 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물은 일반적으로 하기의 반응식 및/또는 실시예에 개시된 것과 유사한 절차를 따르거나, 비동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환하여 제조될 수 있다.

[0205] TYK2 억제제 화합물의 합성

[0206] 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물은 본원에 기재된 합성 경로에 의해 합성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 명세서에 더하여 또는 본 명세서에 비추어, 화학 업계에 널리 공지된 공정을 사용할 수 있다. 출발 물질은 일반적으로 시판원, 예컨대 알드리치 케미컬스(Aldrich Chemicals, 위스콘신 밀워키 소재)에서 입수할 수 있거나 당업자에게 공지된 방법을 이용해 용이하게 제조할 수 있다(예컨대, 문헌[Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.)], 또는 [Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin(부록 포함)(또한, 바일스타인(Beilstein) 온라인 데이터베이스를 통해서도 입수할 수 있음)], 또는 문헌[*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Editors Katrizky and Rees, Pergamon Press, 1984]에 일반적으로 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다.

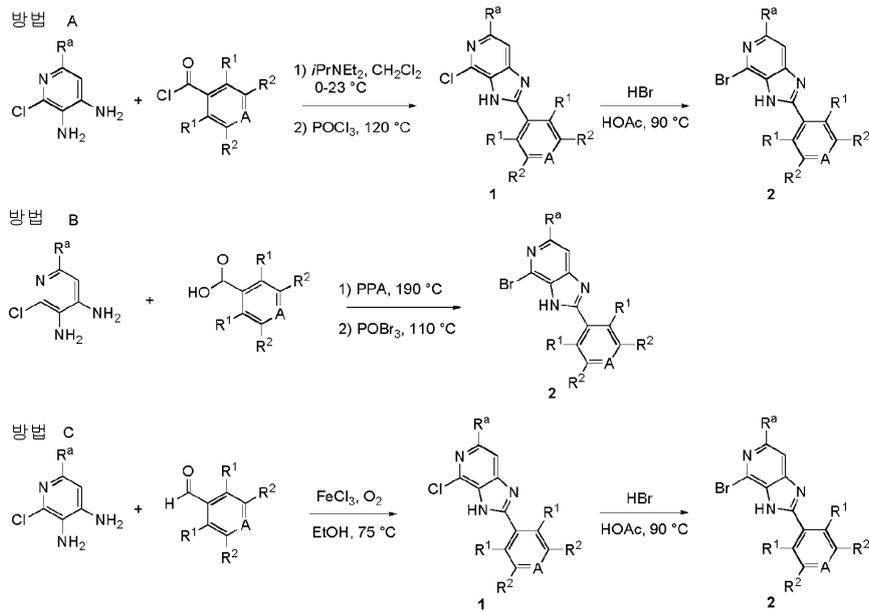
[0207] 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 단독으로 제조하거나 또는 2개 이상, 예컨대 5 내지 1,000개, 또는 10 내지 100개의 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 포함하는 화합물 라이브러리로서 제조할 수 있다. 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물의 라이브러리는 조합적 "분리 및 혼합(split and mix)" 접근법으로 제조하거나, 또는 용액상 또는 고상 화학을 이용하는 다중 병행 합성법 또는 당업자에게 공지된 절차에 의해 제조할 수 있다. 따라서, 본 발명의 추가 양태에 따르면 2개 이상의 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 이의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 화합물 라이브러리가 제공된다.

[0208] 본 발명의 화합물의 제조에 있어서, 중간체의 떨어져 있는 작용기(예컨대, 1차 또는 2차 아민)의 보호가 필요할 수 있다. 이러한 보호의 요구는 떨어져 있는 작용기의 성질 및 제조 방법의 조건에 따라서 변할 것이다. 적합한 아미노-보호기(NH-Pg)는 아세틸, 트라이플루오로아세틸, t-부톡시카본일(BOC), 벤질옥시카본일(CBz) 및 9-플루오렌일메틸렌옥시카본일(Fmoc)을 포함한다. 이러한 보호의 요구는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호기 및 이의 용도의 일반적인 기술에 대해 문헌[T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참고하라.

[0209] 본 발명의 화합물은 본원에 설명된 일반적인 방법을 사용하여, 시판 중인 출발 물질로부터 제조될 수 있다.

[0210] 예시의 목적을 위해, 하기 도시된 반응식 1 내지 7은 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물 뿐만 아니라 핵심 중간체의 합성 경로를 제공한다. 개별적인 반응 단계의 보다 상세한 기술에 대해서는, 하기 실시예 부분을 참고하라. 당업자는 다른 합성 경로를 이용가능할 수 있고, 사용될 수 있음을 인정할 것이다. 특정 출발 물질 및 시약이 반응식에 도시되고 하기 논의되었음에 불구하고, 다른 출발 물질 및 시약이 치환에 이용가능하여 다양한 유도체 및/또는 반응 조건을 제공할 수 있다. 또한, 하기 방법에 의해 제조된 많은 화합물은 당업자에게 널리 공지된 통상적인 화학을 사용하여, 본 개시내용에 비추어 추가로 개질될 수 있다.

[0211] [반응식 1]



[0212]

[0213] 반응식 1은 추가 방법에서 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 화합물 1 및 2의 제조 방법을 도시한다. 화합물 2의 제조를 위한 3가지 방법을 보여준다. 제 1 방법(방법 A)에서, 2-클로로피리딘-3,4-디아민을 산 염화물과 커플링시켜 구조이성질 아마이드의 혼합물을 형성할 수 있다. 이 아마이드 혼합물을 POCl₃으로 처리하여 화합물 1을 수득한다. 아세트산 중의 HBr와 가열하는 경우, 염화물을 브롬화물로 후속적으로 대체할 수 있다.

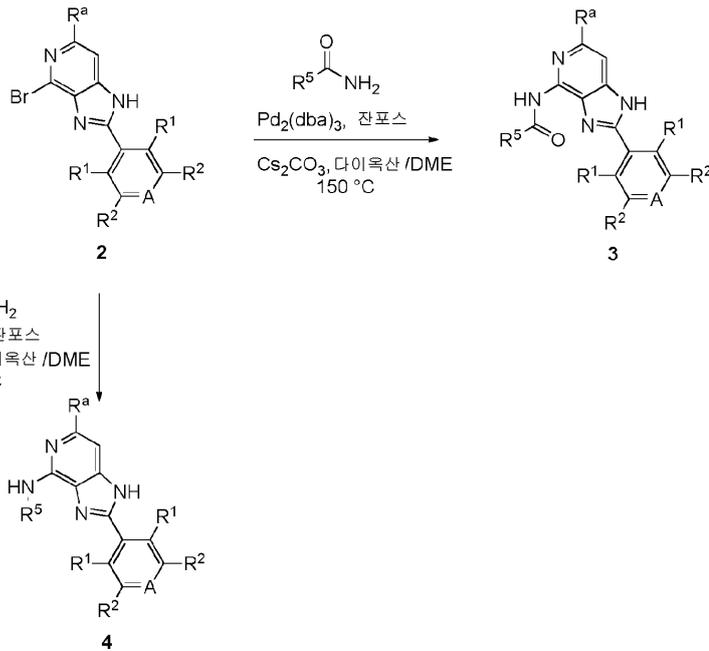
[0214]

제 2 방법(방법 B)에서, 2-클로로피리딘-3,4-디아민을 폴리인산(PPA)의 존재 하에 산을 이용하여 농축시킬 수 있다. 또한, 이 변형물은 염화물을 가수분해하여 하이드록실 중간체를 수득하고, POBr₃으로 처리시 이는 브롬화물 2로 전환될 수 있다.

[0215]

제 3 방법(방법 C)에서, 2-클로로피리딘-3,4-디아민을 알데히드 및 암모늄 아세테이트의 존재 하에 화합물 1로 전환시킬 수 있다. 아세트산 중의 HBr로 가열하는 경우, 염화물을 브롬화물로 대체하여 브롬화물 2를 수득한다.

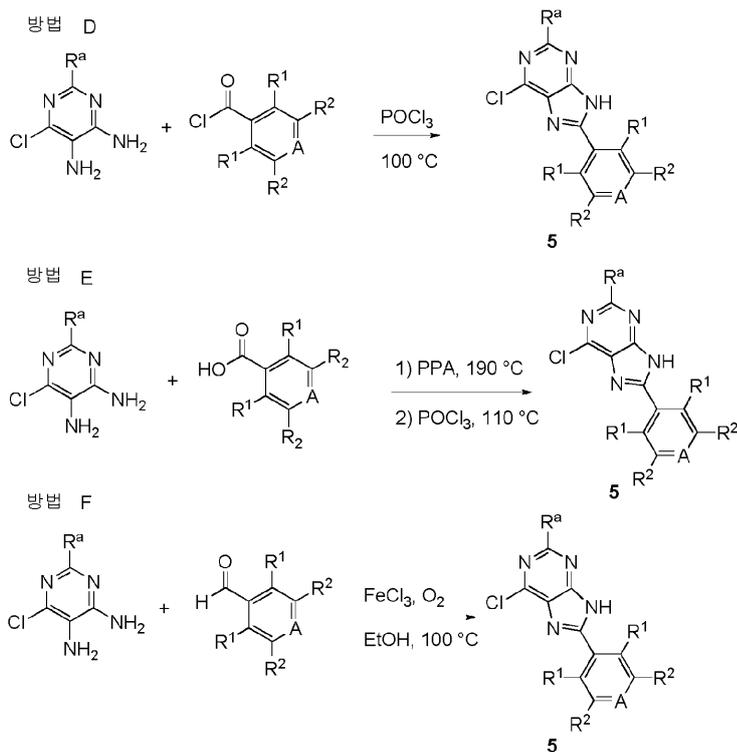
[0216] [반응식 2]



[0217]

[0218] 반응식 2는 브롬화물 2를 팔라듐-촉매된 커플링 반응을 통해 변형시켜 화합물 3 및 4를 획득하는 방법을 도시한다. Pd₂(dba)₃, 잔포스(XantPhos), Cs₂CO₃ 및 1,4-다이옥산/DME의 존재 하에 질소 하에 2시간 여동안 150°C에서 브롬화물 2를 아마이드(R⁵CONH₂) 또는 아민(R⁵NH₂)과 가열하여 목적 생성물을 획득한다. 이 팔라듐-촉매된 커플링 반응은 마이크로파 반응기에서의 밀봉된 튜브에서 수행될 수 있다.

[0219] [반응식 3]

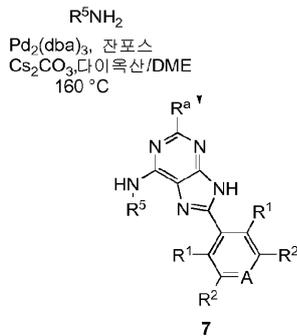
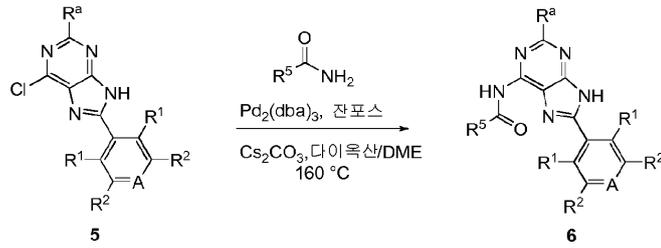


[0220]

[0221] 반응식 3은 추가 방법에서 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 화합물 5의 일반적 제조 방법을 기재한다. 방법 D에서, 6-클로로피리미딘-4,5-다이아민을 POCl₃의 존재 하에 산 클로라이드로 처리하여 중간체 5를 획득한다. 다르게는, 방법 E에서 보여진 바와 같이, PPA에서 가열하는 경우 6-클로로피리미딘-4,5-다이아민가

산을 이용하여 농축된다. 이는 염화물의 가수분해와 함께 수행되어 하이드록실 중간체를 수득할 수 있고, 이를 POCl₃으로 처리한 경우 후속적으로 화합물 5로 전환될 수 있다. 방법 F에서, 에탄올 중의 FeCl₃ 및 산으로 가열하는 경우, 6-클로로피리미딘-4,5-다이아민이 화합물 5로 변형될 수 있다.

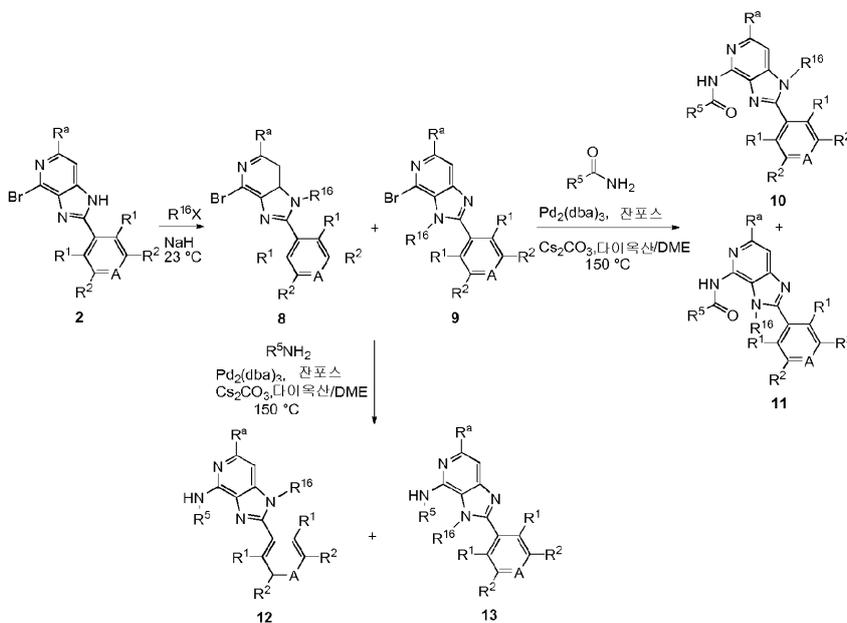
[0222] [반응식 4]



[0223]

[0224] 반응식 4는 팔라듐-촉매된 반응에 의해 화합물 5를 사용하여 화합물 6 및 7을 제조하는 일반적 방법을 기재한다. Pd₂(dba)₃, 잔포스, Cs₂CO₃ 및 1,4-다이옥산/DME의 존재 하에 질소 하에 2시간 여동안 160°C에서 클로라이드 5를 아마이드(R⁵CONH₂) 또는 아민(R⁵NH₂)과 함께 가열하여 목적 생성물을 수득한다. 이 팔라듐-촉매된 커플링 반응이 마이크로파 반응기에서의 밀봉된 튜브에서 수행될 수 있다.

[0225] [반응식 5]

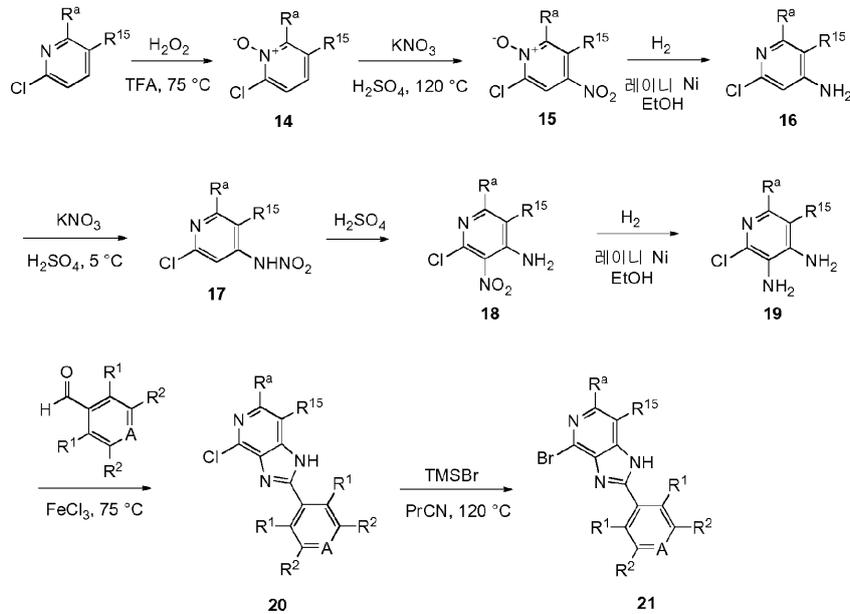


[0226]

[0227] 반응식 5는 본 발명의 추가의 화합물의 제조를 위한 화합물의 일반적 합성 방법을 보여준다. 브롬화물 2는 친 전자체로 알킬화되어 N-치환된 이미다졸 8 및 9의 혼합물을 수득할 수 있고, 이를 분리 없이 다음 단계에서 사용할 수 있다. 하기 팔라듐-촉매된 커플링 반응이 마이크로파 반응기에서의 밀봉된 튜브에서 수행될 수 있다. Pd₂(dba)₃, 잔포스, Cs₂CO₃ 및 1,4-다이옥산/DME의 존재 하에 질소 하에 2시간 여동안 150°C에서 브롬화물 8 및

9의 혼합물을 아마이드(R^5CONH_2) 또는 아민(R^5NH_2)과 함께 가열하여 목적 생성물을 수득한 후, 역상 HPLC 또는 SFC로 분리할 수 있다.

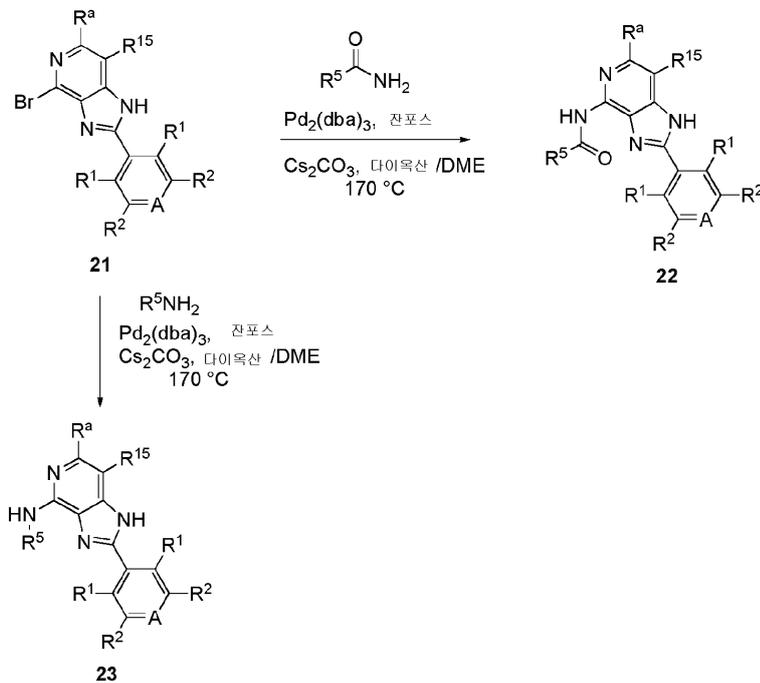
[0228] [반응식 6]



[0229]

[0230] 중간체 21의 일반적 제조를 반응식 6에서 보여준다. 2-Cl 피리딘을 TFA 중의 과산화수소로 산화시켜 N-옥사이드 14를 수득하고, 이를 진한 황산으로 질소화시켜 화합물 15를 수득한다. 화합물 15를 수소화시켜 4-아미노피리딘 16을 수득하고, 이를 추가로 질소화시켜 화합물 17을 수득한다. 중간체 16을 황산으로 후속적 처리하여 화합물 18을 수득하고, 이를 레이니 Ni의 존재 하에 수소로 환원시켜 다이아미노피리딘 19를 수득할 수 있다. 화합물 19를 벤알데히드로 농축시켜 이미다조피리딘 20을 수득하고, 이를 프로필 니트릴 중의 TMSBr로 처리하는 경우 브롬화물 21로 변형시킬 수 있다.

[0231] [반응식 7]

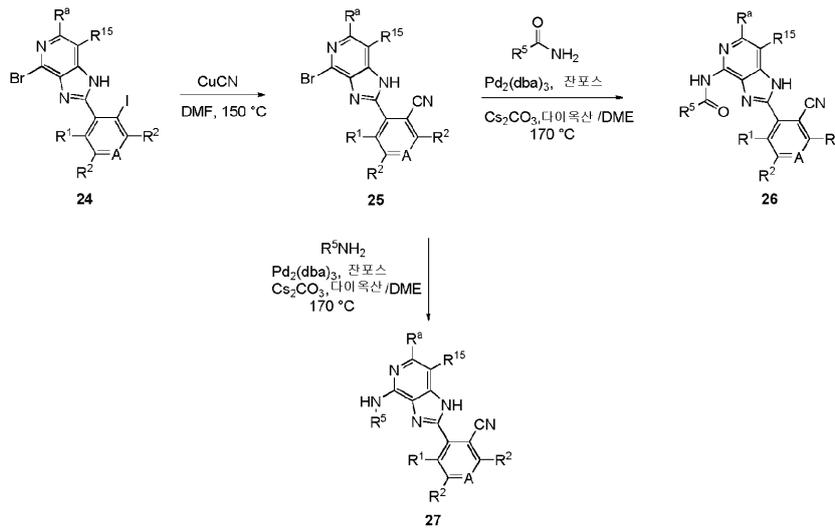


[0232]

[0233] 반응식 7은 팔라듐-촉매된 반응에 의해 브롬화물 21을 사용하여 화합물 22 및 23을 제조하는 일반적 방법을 기재한다. $Pd_2(dba)_3$, 잔포스, Cs_2CO_3 및 1,4-다이옥산/DME의 존재 하에 2시간 여동안 170°C에서 브롬화물 21을

아마이드(R^5CONH_2) 또는 아민(R^5NH_2)과 함께 가열하여 목적 생성물 **22** 또는 **23**을 수득한다. 이 팔라듐-촉매된 커플링 반응이 마이크로파 반응기에서의 밀봉된 튜브에서 수행될 수 있다.

[0234] [반응식 8]



[0235]

[0236] 화합물 **26** 및 **27**과 같은 화합물을 제조하는 일반적 절차가 반응식 8에서 보여진다. 요오드 기를 함유하는 화합물 **24**를 시안화 제1동(cuproud cyanide)과 혼합하고, DMF 중에서 150°C로 가열하여, 중간체 **25**를 수득한다. $Pd_2(dba)_3$, 잔포스, Cs_2CO_3 및 1,4-다이옥산/DME의 존재 하에 2시간 여동안 고온, 예컨대 약 170°C에서 브롬화물 **25**를 아마이드(R^5CONH_2) 또는 아민(R^5NH_2)에 커플링시켜 목적 생성물 **26** 또는 **27**을 수득한다. 이 팔라듐-촉매된 커플링 반응이 마이크로파 반응기에서의 밀봉된 튜브에서 수행될 수 있다.

[0237] 적절한 작용기가 존재하는 경우, 본 제조에 사용된 다양한 화학식의 화합물 또는 임의의 중간체는 축합, 치환, 산화, 환원 또는 절단 반응을 사용하는 하나 이상의 표준 합성 방법으로 추가로 유도체화될 수 있음을 인식할 것이다. 특정 치환 접근법은 통상적인 알킬화, 아릴화, 헤테로아릴화, 아실화, 설폰일화, 할로겐화, 니트로화, 포름일화 및 커플링 절차를 포함한다.

[0238] 각각의 예시적 반응식에서, 반응 생성물을 서로 분리하고/하거나 출발 물질로부터 분리하는 것이 유리할 수 있다. 부분입체 이성질체 혼합물은 당업자에게 널리 공지된 방법, 예컨대 크로마토그래피 및/또는 분별 결정에 의해 물리적 화학적 차이에 기초하여 개별적인 부분입체 이성질체로 분리할 수 있다. 거울상 이성질체는 거울상 이성질체 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물(예컨대, 키랄 보조제, 예컨대 키랄 알코올 또는 모셔(Mosher)의 산 염화물)과 반응시켜 부분입체 이성질체 혼합물로 변환시키고, 부분입체 이성질체를 분리한 뒤, 개별적인 부분입체 이성질체를 대응하는 순수 거울상 이성질체로 변환(예컨대, 가수분해)시켜 분리할 수 있다. 또한, 본 발명의 일부 화합물은 아트로프 이성질체(예컨대, 치환된 바이아릴)일 수 있고, 본 발명의 일부로 간주된다. 또한, 거울상 이성질체는 키랄 HPLC 컬럼을 이용하여 분리될 수 있다.

[0239] 단독 입체 이성질체(예컨대, 실질적으로 입체 이성질체가 없는 거울상 이성질체)는 라세미 혼합물을 광학 활성 분할제를 이용한 부분입체 이성질체의 형성과 같은 방법으로 분할하여 수득될 수 있다(문헌[Eliel, E. and Wilen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]; [Lochmuller, C. H., *J. Chromatogr.*, 113(3):283-302 (1975)] 참조). 본 발명의 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 임의의 적합한 방법으로 분리 및 단리될 수 있는데, 그 예로는 (1) 키랄 화합물을 이용한 이온성 부분입체 이성질체 염의 형성 및 분별결정 또는 다른 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도체화제를 이용한 부분입체 이성질체 화합물의 형성, 부분입체 이성질체의 분리 및 순수 입체 이성질체로의 변환, 및 (3) 키랄 조건 하에 직접 실질적으로 순수 하거나 농축된 입체 이성질체의 분리가 있다(문헌[*Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology*, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993)] 참조).

[0240] 부분입체 이성질체 염은 거울상 이성질체적으로 순수한 키랄 염기, 예컨대 브루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리크닌, α -메틸- β -페닐에틸아민(암페타민) 등을 산성 작용기, 예컨대 카르복시산 및 설폰산을 보유한 비대칭 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다. 부분입체 이성질체 염은 분별결정 또는 이온성 크로마토그래피에 의해 분리 유도될

수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체 분리의 경우, 키랄 카르복시산 또는 설폰산, 예컨대 캄페실폰산, 타르타르산, 만델산 또는 젯산의 첨가는 부분입체 이성질체 염의 형성을 초래할 수 있다.

[0241] 다르게는, 분할할 기질을 키랄 화합물의 한 거울상 이성질체와 반응시켜 부분입체 이성질체 쌍을 형성한다(문헌 [E. and Wilen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994, p.322] 참조). 부분입체 이성질체 화합물은 비대칭 화합물을 거울상 이성질적으로 순수한 키랄 유도체화제, 예컨대 멘틸 유도체와 반응시킨 뒤, 이 부분입체 이성질체를 분리하고 가수분해하여 순수한 또는 농축된 거울상 이성질체를 수득함으로써 형성될 수 있다. 광학 순도를 측정하는 방법은 염기의 존재하에 키랄 에스터, 예컨대 멘틸 에스터, 예컨대 (-) 멘틸 클로로포르메이트를 제조하거나, 또는 라세미 혼합물의 모서 에스터, 즉 α -메톡시- α -(트라이플루오로메틸)페닐 아세테이트를 제조하고(문헌 [Jacob. *J. Org. Chem.* 47:4165 (1982)]), 두 아트로프 이성질체성 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체의 존재에 대해 NMR 스펙트럼을 분석하는 것을 포함한다. 아트로프 이성질체 화합물의 안정한 부분입체 이성질체는 아트로프 이성질체성 나프틸-아이소퀴놀린을 분리하는 방법에 따라 정상 및 역상 크로마토그래피로 분리 및 단리될 수 있다(국제출원공개 제WO 96/15111호). 방법 (3)에 의하면, 두 거울상 이성질체의 라세미 혼합물은 키랄 정지상을 이용한 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다(문헌 [Chiral Liquid Chromatography, W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York, (1989)] 및 [Okamoto, *J. Chromatogr.*, 513:375-378 (1990)] 참조). 농축 또는 정제된 거울상 이성질체는 다른 키랄 분자를 비대칭 탄소 원자와 구별하는데 사용되는 방법, 예컨대 광학 회전 및 원편광 이색성 등으로 구별될 수 있다.

[0242] 약학 조성물 및 투여

[0243] 다른 실시양태는, 본 발명의 화합물 및 치료학적으로 불활성인 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 약학 조성물 또는 약제뿐만 아니라, 본 발명의 화합물을 이용하여 이러한 조성물 및 약제를 제조하는 방법을 제공한다. 한 예에서, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물은 주위 온도에서 적절한 pH에서 및 목적하는 정도의 순도로, 생리적으로 허용가능한 담체, 즉 생약 투여 형태로 사용되는 복용량 및 농도에서 수혜자에게 비독성인 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 제제의 pH는 주로 특별한 용도 및 화합물의 농도에 의존하지만, 한 예에서, 약 3 내지 약 8의 범위이다. 한 예에서, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물은 pH 5에서 아세테이트 완충액에서 배합된다. 다른 실시양태에서, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물은 멸균성이다. 상기 화합물은, 예컨대 고체 또는 무정형 조성물로서, 동결건조된 제제 또는 수용액으로서 저장될 수 있다.

[0244] 조성물은 우수한 의학적 관례와 일치하는 방식으로 조제, 용량화 및 투여된다. 이러한 상황에서 고찰해야 하는 요인으로는 치료되는 특정 장애, 치료받는 특정 환자, 각 환자의 임상 증상, 장애의 원인, 약물의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄, 및 의료업자에게 공지된 기타 요인을 포함한다. 투여되는 화합물의 "효과량"은 이러한 고찰 내용을 따라야하며, 이는 TYK2 키나아제 활성을 억제하는데 필요한 최소량이다. 예컨대, 이러한 양은 정상 세포 또는 모든 환자에게 독성인 용량 미만일 수 있다.

[0245] 적용하기 위한 약학 조성물(또는 제형)은 약물 투여에 사용되는 방법에 따라 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 분배용 물품은 적절한 형태의 약학 제제가 담겨 있는 용기를 포함한다. 적합한 용기는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 병(플라스틱 및 유리), 사체, 앰플, 플라스틱 백, 금속 실린더 등과 같은 소재를 포함한다. 또한, 용기는 패키지의 내용물에 부주의한 접근을 방지하기 위해 손댐 방지 어셈블리를 포함할 수 있다. 또한, 용기는 용기 상에 용기의 내용물을 기재한 라벨이 부착된다. 또한, 라벨은 적절한 경고를 포함한다.

[0246] 지속 방출형 제제가 제조될 수 있다. 지속 방출 제제의 적합한 예는 매트릭스가 성형 물품의 형태, 예컨대 필름 또는 마이크로캡슐인, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함한다. 지속 방출형 매트릭스의 예는 폴리에스터, 하이드로겔(예컨대, 폴리(2-하이드록시 에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알코올)), 폴리락타이드, L-글루탐산과 감마-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 젯산-글리콜산 공중합체, 예컨대 루프론 데폿(LUPRON DEPOT, 상표)(젯산-글리콜산 공중합체와 류프롤라이드 아세테이트로 구성된 주사성 미소구) 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산을 포함한다.

[0247] 한 예에서, 복용량당 비경구적으로 투여되는 본 발명의 화합물의 약학적 유효량은, 1일당 약 0.01 내지 100 mg/kg-환자체중, 다르게는 약 0.1 내지 20 mg/kg의 범위일 것이며, 사용되는 화합물의 전형적인 초기 범위는 0.3 내지 15mg/kg/일이다. 다른 실시양태에서, 경구 단위 제형, 예컨대 정제 및 캡슐에는, 예컨대 약 5 내지 약 100mg의 본 발명의 화합물이 함유된다.

- [0248] 본 발명의 화합물은 경구, 국소(구강 및 설하 포함), 직장, 질, 경피, 비경구, 피하, 복강 내, 폐 내, 진피 내, 경막 내, 경막 외 및 비강 내를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있고, 국소 치료가 필요한 경우, 병변 내 투여에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육 내, 정맥 내, 동맥 내, 복강 내 또는 피하 투여를 포함한다.
- [0249] 본 발명의 화합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예컨대 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 분사, 좌약, 겔, 에멀전, 패치 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학 제제에서 통상적인 성분, 예컨대 희석제, 담체, pH 조절제, 감미제, 증량제 및 추가 활성화제를 함유할 수 있다.
- [0250] 전형적인 조성물은 본 발명의 화합물과 담체 또는 부형제를 혼합함으로써 제조된다. 적합한 담체 및 부형제는 당업자에 널리 공지되어 있고, 문헌[Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosages Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004], [Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000] 및 [Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005]에 상술되어 있다. 또한, 제제는 하나 이상의 완충액, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 향산화제, 불투명화제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 향미제, 착향제, 희석제 및 다른 공지된 첨가제를 포함하여 약물(즉, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물)의 품격있는 외양을 제공하거나 또는 약학 생성물(즉, 약제)의 제조를 보조할 수 있다.
- [0251] 적합한 경구 복용 형태의 예는, 약 25mg, 50mg, 100mg, 250mg 또는 500mg의 본 발명의 화합물, 약 90 내지 30mg 무수 락토오스, 약 5 내지 40mg 나트륨 크로스카멜로오스, 약 5 내지 30mg 폴리비닐피롤리돈(PVP) K30 및 약 1 내지 10mg 마그네슘 스테아레이트를 함유하는 정제이다. 먼저, 분말 성분들을 함께 혼합한 후 PVP 용액과 함께 혼합한다. 생성 조성물을 건조시키고, 과립화시키고, 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고, 통상적인 장치를 사용하여 정제 형태로 압축할 수 있다. 에어로졸 제제의 예는 적합한 완충 용액, 예컨대 포스페이트 완충 용액 중에 본 발명의 화합물, 예컨대 5 내지 400mg을 용해시키고, 필요한 경우 긴장제(tonicifier), 예컨대 나트륨 클로라이드와 같은 염을 첨가함으로써 제조될 수 있다. 용액을, 예컨대 0.2 μm 필터를 사용해 여과하여 불순물 및 오염물을 제거할 수 있다.
- [0252] 또한, 한 실시양태에서, 약학 조성물은 항증식제, 항염제, 면역조절제, 신경영양인자, 심혈관계 질환 치료제, 간 질환 치료제, 항바이러스제, 혈액 질환 치료제, 당뇨병 치료제 및 면역결핍 장애 치료제로부터 선택되는 추가 치료제를 포함한다.
- [0253] 따라서, 한 실시양태는 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 추가 실시양태에서, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 약학적으로 허용가능한 염과 함께 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 포함한다.
- [0254] 다른 실시양태는 면역성 또는 염증성 질환의 치료에 사용하기 위한, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 다른 실시양태는 건선 또는 염증성 장 질환의 치료에 사용하기 위한, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 포함한다.
- [0255] 치료의 지시 및 방법
- [0256] 본 발명의 화합물은 TYK2 키나아제 활성을 억제한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 특정 환자 조직 및 세포의 염증을 감소시키는데 유용하다. 본 발명의 화합물은 TYK2 키나아제가 과발현된 세포에서 TYK2 키나아제 활성을 억제하는데 유용하다. 다르게는, 본 발명의 화합물은 세포에서 TYK2 키나아제 활성을 억제하는데 유용하고, 유형 I 인터페론, IL-6, IL-10, IL-12 및 IL-23 신호 전달 경로는 파괴적이거나 비정상적, 예컨대 TYK2 키나아제에 결합함으로써 이 활성을 억제한다. 다르게는, 상기 화합물은 면역성 또는 염증성 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- [0257] 다른 실시양태는 환자에서의 TYK2 키나아제 활성 억제에 반응성인 질병 또는 상태를 치료하거나 심각도를 경감하는 방법을 포함한다. 상기 방법은 본 발명의 치료 효과량의 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0258] 한 실시양태에서, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 TYK2 키나아제 활성의 억제에 반응성인 질병 또는 상태를 치료

하거나 심각도를 경감하는 치료 효과량으로 환자에게 투여하고, 다른 야누스 키나아제 활성 각각을 억제하는 중에 선택적으로 TYK2 키나아제 활성을 억제하는 상기 화합물은 15배 이상, 다르게는 10배, 다르게는 5배 이상이다.

- [0259] 다른 실시양태는 치료용으로 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 염을 포함한다.
- [0260] 다른 실시양태는 면역성 또는 염증성 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 염을 포함한다.
- [0261] 다른 실시양태는 건선 또는 염증성 장 질환을 치료하기 위한, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 염을 포함한다.
- [0262] 다른 실시양태는 면역성 또는 염증성 질환을 치료하기 위한, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 염의 용도를 포함한다.
- [0263] 다른 실시양태는 건선 또는 염증성 장 질환을 치료하기 위한, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 염의 용도를 포함한다.
- [0264] 다른 실시양태는 면역성 또는 염증성 질환 치료용 약제의 제조를 위한, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 염의 용도를 포함한다.
- [0265] 다른 실시양태는 건선 또는 염증성 장 질환 치료용 약제의 제조를 위한, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체 또는 염의 용도를 포함한다.
- [0266] 한 실시양태에서, 질병 또는 상태는 암, 뇌졸중, 당뇨병, 간비대, 심혈관계 질환, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 낭포성 섬유증, 바이러스 질환, 자가 면역 질환, 면역성 질환, 죽상동맥 경화증, 재협착, 건선, 알레르기 장애, 염증성 질환, 신경 장애, 호르몬-관련 질환, 장기 이식과 관련된 상태, 면역결핍 장애, 파괴형 골 장애, 증식성 장애, 감염성 질환, 세포 사멸과 관련된 상태, 트롬빈-유도된 혈소판 응집, 간 질환, T 세포 활성화에 관한 병리학적 면역 상태, CNS 장애 또는 골수증식성 질환이다.
- [0267] 한 실시양태에서, 질병 또는 상태는 암이다.
- [0268] 한 실시양태에서, 질병 또는 상태는 면역성 장애이다.
- [0269] 한 실시양태에서, 질병은 골수증식성 장애이다.
- [0270] 한 실시양태에서, 골수증식성 장애는 진성 다혈구증, 본태성 혈소판 증가증, 골수 섬유증 또는 만성 골수성 백혈병(CML)이다.
- [0271] 한 실시양태에서, 질병은 천식이다.
- [0272] 한 실시양태에서, 암은 유방암, 난소암, 자궁경부암, 전립선암, 고환암, 음경암, 비뇨생식관 암, 정상피종, 식도암, 후두암, 위암, 위장암, 피부암, 각질가시세포종, 난포 암종, 흑색종, 폐암, 소세포 폐암종, 비-소세포 폐암종(NSCLC), 폐선암, 폐의 편평암종, 결장암, 췌장암, 갑상선암, 유두암, 방광암, 간암, 담도암, 신장암, 골종양, 골수 장애, 림프구 장애, 모발세포 암, 구강 및 인두(경구)암, 구순암, 설암, 구강암, 타액선 종양, 인두암, 소장암, 결장암, 직장암, 항문암, 신장암, 전립선암, 외음암, 갑상선암, 대장암, 자궁내막암, 자궁암, 뇌암, 중추신경계 암, 복막암, 간세포암, 두부암, 경부암, 호지킨(Hodgkin)병 또는 백혈병이다.
- [0273] 한 실시양태에서, 심혈관계 질환은 재협착, 심장 비대, 죽상동맥 경화증, 심근경색증 또는 울혈성 심부전이다.
- [0274] 한 실시양태에서, 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴병, 뇌경색, 및 외상성 손상, 글루타메이트 신경독성 또는 저산소증으로 유발되는 신경퇴행성 질환이다.
- [0275] 한 실시양태에서, 질병은 천식, 염증성 장 질환, 크론병, 맹장염, 미세 장염, 케양성 대장염, 류마티스 관절염, 건선, 알러지성 비염, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 지연형 과민증 반응, 루푸스 또는 다발성 경화증이다.
- [0276] 한 실시양태에서, 자가면역 질환은 루푸스 또는 다발성 경화증이다.
- [0277] 본 발명의 화합물에 의한 약물-유도된 면역 억제의 평가는 생체 내 기능 시험, 예컨대 유도된 관절염 및 질병 점수를 평가하기 위한 치료적 또는 예방적 처치의 설치류 모델, T 세포-의존적 항체 반응(TDAR) 및 지연형 과민 반응(DTH)을 사용하여 수행될 수 있다. 감염 또는 종양 저항에 대한 호스트 방어에 귀 모델을 포함하는 다른

생체 내 시스템은 관찰된 면역 억제 특성의 특성 또는 메커니즘을 명료하게 할 것으로 여겨질 수 있다(문헌[Burleson GR, Dean JH, and Munson AE. *Methods in Immunotoxicology*, Vol. 1. Wiley-Liss, New York, 1995] 참조). 생체 내 시험 시스템은 면역 능력을 평가하기 위한 정립된 시험관 내 또는 생체 밖 기능 분석으로 보완될 수 있다. 이들 분석은 미토겐 또는 특정 항원에 반응하는 B 또는 T 세포 증식, B 또는 T 세포 또는 불멸 B 또는 T 세포주에서 하나 이상의 야누스 키나아제 경로를 통한 신호 전달의 측정, B 또는 T 세포 신호 전달, 자연 살해(NK) 세포 활성화, 비만 세포 활성화, 비만 세포 탈과립, 대식 세포 식세포 작용 또는 살해 활성화에 반응하는 세포 표면 마커의 측정, 및 호중구 산화물 배출 및/또는 주화성을 포함할 수 있다. 이들 각 시험에, 특정 주요 세포(예컨대, 림프구, NK, 단핵구/대식 세포, 호중구)에 의한 사이토카인 생성의 측정이 포함될 수 있다. 시험관 내 및 생체 밖 분석은 림프 조직 및/또는 말초 혈액을 사용하여 임상 전 및 임상 시험 모두에 적용될 수 있다(문헌[House RV. "Theory and practice of cytokine assessment in immunotoxicology" (1999) *Methods* 19:17-27] 및 [Hubbard AK. "Effects of xenobiotics on macrophage function: evaluation in vitro" (1999) *Methods*; 19:8-16; Lebec H, et al (2001) *Toxicology* 158:25-29] 참조).

[0278] 콜라겐-유도된 관절염(CIA)은 모사 인간 관절염에 대한 래트 및 마우스 모델의 자가 면역 메커니즘을 사용하여 6주간 상세하게 기재되었다(실시예 68). 콜라겐-유도된 관절염(CIA)은 인간 류마티스 관절염(RA)의 가장 통상적으로 사용되는 동물 모델 중 하나이다. CIA를 갖는 동물에서 발달하는 관절 염증은 RA를 갖는 환자에게서 관찰되는 염증과 매우 비슷하다. 종양 괴사 인자(TNF)의 차단은 CIA의 효과적인 치료법이므로, RA 환자의 치료에 가장 효율적인 치료법이다. CIA는 T-세포 및 항체(B-세포) 모두에 의해 매개된다. 대식 세포는 질병 발달 중에 조직 손상을 매개하는데 중요한 역할을 한다고 여겨진다. CIA는 완전 프로인트 항원 보강제(CFA)에 유화된 콜라겐으로 동물에 면역력을 갖게함으로써 유도된다. 상기 질병은 DBA/1 마우스 염좌에서 유도되는 것이 가장 일반적이나 루이스(Lewis) 래트에서도 유도될 수 있다.

[0279] B-세포가 자가 면역 및/또는 염증성 질환의 발병에 중요한 역할을 한다는 좋은 증거가 존재한다. B-세포를 고갈시키는 단백질계 치료제, 예컨대 리톡시맵(리톡산)이 자가항체-유도된 염증성 질환, 예컨대 류마티스 관절염에 효과적이다(문헌[Rastetter et al. (2004) *Annu Rev Med* 55:477] 참조). CD69는 T 세포, 흥선 세포, B 세포, NK 세포, 호중구 및 호산구를 포함하는 백혈구에서의 조기 활성화 마커이다. CD69 인간 전혈 분석은 표면 IgM와 염소 F(ab')₂ 항인간 IgM를 가교 결합함으로써 활성화된 인간 전혈에서의 B 림프구에 의한 CD69의 생성을 억제하는 화합물의 능력을 측정한다.

[0280] T-세포 의존 항체 반응(TDAR)은 화합물의 잠재적 면역 독성 효과를 연구할 필요가 있는 경우의 면역 기능 시험을 위한 예측 분석이다. 항원으로서 양 적혈구(SRBC)를 사용하는 IgM-플라크 형성 세포(PFC) 분석은 현재 널리 받아들여지고 표준 시험으로 유효하다. TDAR은 미국 국립 독성 프로그램(NTP) 데이터베이스 상에 기초한 마우스에서의 성인 노출 면역 독성 검출에 대한 예측가능성이 높은 분석으로 입증되었다(문헌[M.I. Luster et al (1992) *Fundam. Appl. Toxicol.* 18:200-210] 참조). 이 분석의 효용은 면역 반응의 몇몇 중요한 성분을 포함하는 종합적인 측정이라는 사실 때문이다. TDAR은 하기 세포 구획의 기능에 의존한다: (1) 항원-표시 세포, 예컨대 대식 세포 또는 수상돌기 세포; (2) 반응 생성 뿐만 아니라 아이소타입(isotype) 스위칭에도 중요한 역할을 하는 T-헬퍼 세포; 및 (3) 궁극적인 주요 세포이고 항체 생성을 담당하는 B-세포. 임의의 하나의 구획에서의 화학적으로 유도된 변화는 전체 TDAR에서의 상당한 변화를 유발할 수 있다(문헌[M.P. Holsapple In: G.R. Burleson, J.H. Dean and A.E. Munson, Editors, *Modern Methods in Immunotoxicology*, Volume 1, Wiley-Liss Publishers, New York, NY (1995), pp.71-108] 참조). 보통 이러한 분석은 가용성 항체의 측정을 위한 ELISA(문헌[R.J. Smialowicz et al (2001) *Toxicol. Sci.* 61:164-175] 참조) 또는 플라크(또는 항체) 형성 세포 분석(문헌[L. Guo et al (2002) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 181:219-227] 참조)을 수행함으로써 항원 특이적 항체를 분비하는 플라즈마 세포를 검출한다. 선택된 항원은 전세포(예컨대, 양 적혈구) 또는 가용성 단백질 항원이다(문헌[T. Miller et al (1998) *Toxicol. Sci.* 42:129-135] 참조).

[0281] 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물은 치료해야 하는 질병 또는 상태에 적절한 임의의 경로로 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 비경구(피하, 근육 내, 정맥 내, 동맥 내, 피부 내, 경막 내 및 경막 외를 포함), 경피, 직장, 비측, 국부(흡착 및 설하를 포함), 질, 복강 내, 폐 내 및 비 내 투여를 포함한다. 국소 면역 억제 치료에서, 화합물은 관류 또는 이식 전에 억제제와 이식편을 접촉시키는 것을 포함하는, 병변 내 투여에 의해 투여될 수 있다. 상기 경로는, 예컨대 수혜자의 상태에 따라 달라질 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물이 경구 투여되는 경우에는, 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 환제, 캡슐, 정제 등으로 조제될 수 있다. 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물이 비경구 투여되는 경우에는, 약학적으로 허용가능한 비경구 비히클과 함께, 하기의 단위 투여량 주사 형태로 조제될 수 있다.

- [0282] 인간 환자를 치료하기 위한 투여량은 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물 약 5 내지 약 1000mg의 범위일 수 있다. 전형적인 투여량은 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물 약 5 내지 약 300mg일 수 있다. 투여량은 특정 화합물의 흡수, 분포, 대사 및 배출을 비롯한 약동학 및 약력학적 성질에 따라 1일 1회(QD), 1일 2회(BID) 또는 더 자주 투여할 수 있다. 또한, 독성 인자는 투여량 및 투여 섭생에 영향을 미칠 수 있다. 또한, 경구 투여될 때, 환제, 캡슐 또는 정제는 특정 기간 동안 매일 또는 더 드물게 투여될 수도 있다. 섭생은 다양한 치료 사이클로 반복될 수 있다.
- [0283] 병용 요법
- [0284] 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 본 명세서에 기재된 질병 또는 장애, 예컨대 면역성 장애(예컨대, 건선 또는 염증) 또는 과증식성 장애(예컨대, 암)를 치료하는데 이용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물은 약학적 복합 제제 또는 병용 요법과 같은 투여 섭생으로, 항염증 성질 또는 항-과증식 성질을 갖거나 염증, 면역 반응 장애 또는 과증식 장애(예컨대, 암)를 치료하는데 유용한 제 2 치료 화합물과 함께 배합된다. 제 2 치료제는 NSAID 또는 다른 항염제일 수 있다. 제 2 치료제는 화학 치료제일 수 있다. 약학적 복합 제제 또는 투여 섭생의 제 2 치료제는 서로 악영향을 미치지 않도록 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물에 보충 활성을 가질 수 있다. 이러한 화합물은 의도한 목적에 효과적인 양으로 함께 적절하게 존재한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 대사물질, 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구 약물을 화학치료제, 예컨대 NSAID와 조합하여 포함한다.
- [0285] 따라서, 다른 실시양태는 환자에게서 TYK2 키나아제의 억제에 반응성인 질병 또는 상태를 치료하거나 심각도를 경감하며, 상기 환자에게 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물 치료 효과량, 및 제 2 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법을 포함한다.
- [0286] 병용 요법은 동시 또는 연속 섭생으로 투여될 수 있다. 연속 투여되는 경우, 복합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 병용 투여는 별도의 제제 또는 단일 약학 조성물의 공동투여, 및 임의의 순서로의 연속 투여를 포함하고, 이때 두 활성제(또는 모든 활성제)가 각각의 생물학적 활성을 동시에 발휘하는 시간 기간을 둔다.
- [0287] 상기 임의의 공동투여된 제제의 적합한 투여량은 현재 사용되는 양이고, 새로 동정된 제제 및 다른 화학 치료제 또는 치료의 복합 작용(상승작용)으로 인해 저하될 수 있다.
- [0288] 병용 요법은 "상승작용"을 제공하고 "상승 효과"(즉, 화합물을 별도로 사용하여 얻는 효과의 합보다 활성 성분을 함께 사용하는 경우 달성되는 효과가 보다 큼)를 입증할 수 있다. 상승 효과는 활성 성분이 (1) 공동조제되고 병용의 단위 투약 제제로 동시에 투여 또는 전달되는 경우; (2) 별도의 제제로서 교대로 또는 병행해서 전달되는 경우; 또는 (3) 일부 다른 섭생에 의해 달성될 수 있다. 교대 요법으로 전달되는 경우, 상승 효과는 화합물이, 예컨대 별도의 주사기로 다른 주입에 의해, 연속해서 투여 또는 전달되는 경우 달성될 수 있다. 일반적으로, 교대 요법 동안, 각 활성 성분의 유효 투여량은 연속, 즉, 교대로 투여되는 반면, 병용 요법에서는 2종 이상의 활성 성분의 유효 투여량이 함께 투여된다.
- [0289] 요법의 특정 실시양태에서, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 대사물질 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구 약물은 본 명세서에 기재된 다른 치료제, 호르몬제 또는 항체 제제와 조합될 수 있을 뿐만 아니라, 수술 요법 및 방사선 요법과 조합될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 병용 요법은 하나 이상의 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 대사물질 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구 약물의 투여, 및 하나 이상의 다른 암 치료 방법 또는 면역성 장애 치료 방법의 이용을 포함한다. 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물(들) 및 다른 약학적 활성 면역 제제 또는 화학치료제(들)의 양 및 투여의 상대적 타이밍은 바람직한 병용 치료 효과를 달성하도록 선택될 것이다.
- [0290] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 임의의 항-IBD제와 공동투여되며, 이는 항염제, 예컨대 설과살라진, 메살라민 또는 코르티코스테로이드, 예컨대 부데소나이드, 프레드니손, 코르티손 또는 하이드로코르티손, 면역 억제제, 예컨대, 아자티오프린, 머캅토피린, 인플릭시맵, 아달리무맵, 세르톨리주맵, 페골, 메토티렉세이트, 사이클로스포린 또는 나탈리주맵, 항생제, 예컨대 메트로니다졸 또는 시프로플록사신, 지사제, 예컨대 프실립 분말, 로페라미드 또는 메틸셀룰로오스, 완하제, 진통제, 예컨대 NSAID 또는 아세트아미노펜, 철 보충제, 비타민 B 보충제, 비타민 D 보충제 및 상기의 임의의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 다른 예에서, 본 발명의 화합물은 다른 항-IBD 요법, 예컨대 수술과 함께(예컨대, 수술 전, 수술 동안 또는 수술 후에) 투여된다.

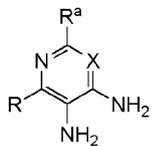
[0291] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 임의의 항건선제와 공동투여되며, 이는 국소 코르티코스테로이드, 비타민 D 유사체, 예컨대 칼시포트라이엔 또는 칼시트라이올, 안트라린, 국소 레티노이드, 예컨대 타자로텐, 칼시뉴린 억제제, 예컨대, 타크로리무스 또는 피메크롤리무스, 살리실산, 석탄 타르, NSAID, 보습 크림 및 연고, 경구 또는 주사가능한 레티노이드, 예컨대 안시트레틴, 메토티렉세이트, 사이클로스포린, 하이드록시우레아, 면역조절제, 예컨대 알레파셉트, 에타네르셉트, 인플릭시맵 또는 우스테키누맵, 티오구아닌, 및 상기의 임의의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 다른 예에서, 본 발명의 화합물은 다른 항건선 요법, 예컨대 광 요법, 태양광 요법, UVB 요법, 협-밴드 UVB 요법, 케커먼(Goeckerman) 요법, 광화학요법, 예컨대 소랄렌 플러스 자외선 A(psoralen plus ultraviolet A, PUVA), 엑시머 및 펄스 색소 레이저 요법, 또는 항건선제 및 항건선 요법의 임의의 조합과 함께(예컨대, 다른 항건선 요법 전, 요법 동안 또는 요법 후에) 투여된다.

[0292] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 임의의 항천식제와 공동투여되며, 이는 베타2-아드레날린 작용제, 흡입 및 경구 코르티코스테로이드, 류코트라이엔 수용체 길항제 및 오말리주맵을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 NSAID, 플루티카손과 살메테롤의 조합, 부데소나이드와 포르모테롤의 조합, 오말리주맵, 레브리키주맵, 및 플루티카손, 부데소나이드, 모메타손, 플루니솔라이드 및 베클로메타손으로부터 선택되는 코르티코스테로이드로부터 선택되는 항천식제와 공동투여된다.

[0293] 제조 방법 및 제조 물질

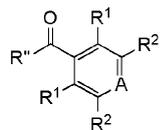
[0294] 다른 실시양태는 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물의 제조 방법을 포함한다. 한 예에서, 상기 방법은 (a) 하기 화학식 1의 화합물을 하기 화학식 2의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 i(ia 및 ib)의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다:

[0295] [화학식 1]



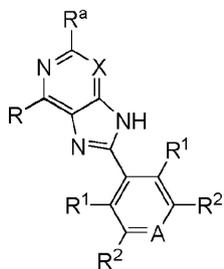
[0296]

[0297] [화학식 2]



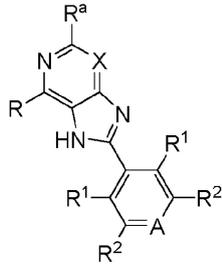
[0298]

[0299] [화학식 ia]



[0300]

[0301] [화학식 ib]

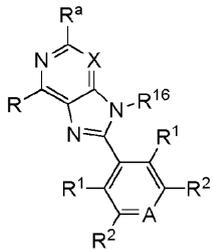


[0302]

[0303] 상기 식에서, R 및 R²는 할로겐 또는 다른 이탈기이고, X, R¹, R² 및 A는 화학식 Ia 또는 Ib에 정의된 바와 같다.

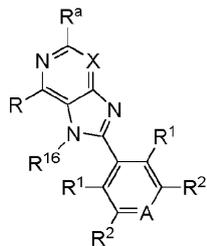
[0304] 다른 예에서, 상기 방법은 추가적으로 (b) 선택적으로 화학식 i의 화합물을 화학식 Lv-R¹⁶(이때, Lv는 이탈기, 예컨대 할로겐임)의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 iia 및 iib의 화합물을 형성하는 단계를 포함한다:

[0305] [화학식 iia]



[0306]

[0307] [화학식 iib]



[0308]

[0309] 상기 식에서, R¹⁶은 화학식 Ia 또는 Ib에 정의된 바와 같다.

[0310] 다른 예에서, 상기 방법은 추가적으로 (c) 선택적으로 화학식 iia 및 iib의 화합물을 화학식 H-R⁴-R⁵의 화합물과 반응시켜 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 형성하는 단계를 포함한다.

[0311] 다른 예에서, 상기 방법은 추가적으로 (d) 선택적으로 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물 추가로 작용화시키는 단계를 포함한다. 한 예에서, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물이 산, 예컨대 염산과 반응하여 염, 예컨대, 하이드로클로라이드 염을 형성한다.

[0312] 다른 실시양태는 화학식 i의 화합물 또는 이의 염을 포함한다.

[0313] 다른 실시양태는 화학식 iia 및 iib의 화합물 또는 이의 염을 포함한다.

[0314] 다른 실시양태는 TYK2 키나아제의 억제에 반응성인 질병 또는 장애를 치료하기 위한 키트를 포함한다. 상기 키트는,

[0315] (a) 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 포함하는 제 1 약학 조성물; 및

[0316] (b) 사용 지침서

[0317] 를 포함한다.

- [0318] 다른 실시양태에서, 상기 키트는 (c) 화학 치료제를 포함하는 제 2 약학 조성물을 추가로 포함한다.
- [0319] 한 실시양태에서, 상기 설명서는 상기 제 1 및 제 2 약학 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 동시 투여, 순차 투여 또는 별개 투여함을 포함한다.
- [0320] 한 실시양태에서, 제 1 및 제 2 조성물은 별개의 용기 내에 함유된다.
- [0321] 한 실시양태에서, 제 1 및 제 2 조성물은 동일한 용기 내에 함유된다.
- [0322] 사용하기 위한 용기는, 예컨대 병, 바이알, 주사기, 블리스터 팩 등을 포함한다. 용기는 다양한 소재, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다. 용기는 상태의 치료에 효과적인 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물 또는 이의 제제를 포함하고, 멸균 접근 입구를 보유할 수 있다(예컨대, 용기는 피하 주사 바늘로 찌를 수 있는 스토퍼를 갖는 바이알 또는 정맥 내 용액 백일 수 있음). 용기는 하나 이상의 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 포함하는 조성물을 포함한다. 라벨 또는 패키지 인서트는 상기 조성물이 선택된 상태, 예컨대 암을 치료하기 위해 사용됨을 표시한다. 한 실시양태에서, 라벨 또는 패키지 인서트는 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 포함하는 조성물이 장애를 치료하는 데 사용될 수 있음을 표시한다. 또한, 라벨 또는 패키지 인서트는 치료될 환자가 과다활성 또는 불규칙한 키나아제 활성을 특징으로 하는 장애를 갖는 자임을 표시할 수 있다. 또한, 라벨 또는 패키지 인서트는 조성물이 다른 장애를 치료하는데 사용될 수 있음을 표시할 수 있다.
- [0323] 제조 물품은 (a) 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 함유하는 제 1 용기; 및 (b) 제 2 약학 제제를 함유하는 제 2 용기를 포함할 수 있으며, 이때 제 2 약학 제제는 화학 치료제를 포함한다. 본 발명의 본 실시양태에서의 제조 물품은 제 1 및 제 2 화합물이 뇌졸중, 혈전 또는 혈전증의 위험이 있는 환자를 치료하는데 사용될 수 있음을 표시하는 패키지 인서트를 추가로 포함할 수 있다. 다르게는, 또는 추가적으로, 제조 물품은 약학적으로 허용 가능한 완충액, 예컨대 세포발육정지성 주사용수(BWFI), 인산염-완충 식염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 함유하는 제 2 용기(또는 제 3 용기)를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 상업적 및 사용자 견지에서 바람직한 다른 재료, 예컨대 다른 완충액, 희석제, 필터, 주사 바늘 및 주사기를 포함할 수 있다.
- [0324] 본 발명을 예시하기 위해, 하기 실시예를 포함한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 제한하지 않고, 단지 본 발명의 실행 방법을 제안하는 것으로 이해되어야 할 것이다. 당업자는, 기재된 화학 반응이 화학식 Ia 또는 Ib의 다른 화합물을 제조하는데 용이하게 적용될 수 있고, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물의 다른 제조 방법이 본 발명의 범위 내에 있다는 것을 인식할 것이다. 예컨대, 본 발명에 따른 비예시적 화합물의 합성은 당업자에게 명백한 개질, 예컨대 간섭기를 적절하게 보호함으로써, 기재된 것 이외에 당 분야에 공지된 다른 적합한 시약의 사용 및/또는 반응 조건의 통상적 개질로서 성공적으로 수행될 수 있다. 다르게는, 본원에 개시되거나 당업계에 공지된 다른 반응이 본 발명의 다른 화합물을 제조하는데 응용될 수 있음이 인식될 것이다.
- [0325] **생물학적 실시예**
- [0326] 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물은 단백질 키나아제, 티로신 키나아제, 부가적인 세린/트레오닌 키나아제, 및/또는 시험관 내 및 생체 내의 이중 특이성 키나아제의 활성을 조절하는 능력에 대해 분석될 수 있다. 시험관 내 분석은 키나아제 활성의 억제를 측정하는 생화학적 및 세포-기반 분석을 포함한다. 다른 시험관 내 분석은 키나아제에 결합하는 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물의 능력을 정량화하고, 결합 전에 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 방사성 표지하고 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물/키나아제 착체를 단리시키고, 결합된 방사성 표지의 양을 측정함으로써, 또는 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 공지된 방사성 표지된 리간드와 함께 배양하는 경쟁 실험을 실행함으로써 측정될 수 있다. 이들 및 다른 유용한 시험관 내 분석들은 당업자에게 널리 공지되어 있다.
- [0327] 한 실시양태에서, 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물은 티로신 키나아제 활성, 예컨대 TYK2 키나아제 활성, 부가적인 세린/트레오닌 키나아제 및/또는 이중 특이성 키나아제를 제어하거나 조절하거나 또는 억제하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 이들은 신규 생물학적 시험의 개발, 분석 및 신규 약리 약품의 검색에 사용하기 위한 약리학적 표준으로서 유용하다.
- [0328] **실시예 A**
- [0329] JAK1, JAK2 및 TYK2 억제 분석 프로토콜
- [0330] 칼리퍼 랩칩(Caliper Labchip) 기술(칼리퍼 라이프 사이언스(Caliper Life Science), 메사추세츠주 홉킨톤 소재)을 사용하여 5-카복시플루오레신으로 N-말단 상에 형광 표지된 JAK3(Val-Ala-Leu-Val-Asp-Gly-Tyr-Phe-Arg-Leu-Thr-Thr)으로부터 유도된 펩타이드의 인산화를 모니터링함으로써, 단리된 JAK1, JAK2 또는 TYK2 키나아제

도메인의 활성을 측정하였다. 실시예 1 내지 11의 억제 상수(K_i)를 측정하기 위해, 화합물들을 DMSO 중에 계대 희석시키고, 2%의 최종 DMSO 농도로, 1.5nM JAK1, 0.2nM 정제된 JAK2 효소 또는 1nM 정제된 TYK2 효소, 100mM Hepes pH 7.2, 0.015% Brij-35, 1.5uM 펩타이드 기질, 25uM ATP, 10mM $MgCl_2$, 4mM DTT를 함유하는 50uL 키나아제 반응물에 첨가하였다. 반응물을 22°C에서 30분 동안 384-웰 폴리프로필렌 마이크로티터 플레이트에서 배양한 후, 25uL의 EDTA 함유 용액(100mM Hepes pH 7.2, 0.015% Brij-35, 150mM EDTA)을 첨가함으로써 반응을 정지시켜, 50mM의 최종 EDTA 농도를 수득하였다. 키나아제 반응을 종결시킨 후, 인산화된 생성물의 비율을 제조자의 지시사항에 따라 칼리퍼 랩칩 3000을 사용하여 총 펩타이드 기질의 분율로서 측정하였다. 이어서, K_i 값을 모리슨(Morrison) 밀집 결합 모델을 사용하여 측정하였다(문헌[Morrison, J.F., *Biochim. Biophys. Acta.* 185:269-296(1969)] 및 [William, J.W. and Morrison, J.F., *Meth. Enzymol.*, 63:437-467(1979)] 참조).

[0331] **실시예 B**

[0332] JAK3 억제 분석 프로토콜

[0333] 칼리퍼 랩칩 기술(칼리퍼 라이프 사이언스, 메사추세츠주 홉킨톤 소재)을 사용하여 5-카복시플루오레신으로 N-말단 상에 형광 표지된 JAK3(Leu-Pro-Leu-Asp-Lys-Asp-Tyr-Tyr-Val-Val-Arg)로부터 유도된 펩타이드의 인산화를 모니터링함으로써, 단리된 JAK3 키나아제 도메인의 활성을 측정하였다. 실시예 1 내지 11의 억제 상수(K_i)를 측정하기 위해, 화합물들을 DMSO 중에 계대 희석시키고, 2%의 최종 DMSO 농도로, 5nM 정제된 JAK3 효소, 100mM Hepes pH 7.2, 0.015% Brij-35, 1.5uM 펩타이드 기질, 5uM ATP, 10mM $MgCl_2$, 4mM DTT를 함유하는 50uL 키나아제 반응물에 첨가하였다. 반응물을 22°C에서 30분 동안 384-웰 폴리프로필렌 마이크로티터 플레이트에서 배양한 후, 25uL의 EDTA 함유 용액(100mM Hepes pH 7.2, 0.015% Brij-35, 150mM EDTA)을 첨가함으로써 반응을 정지시켜, 50mM의 최종 EDTA 농도를 수득하였다. 키나아제 반응을 종결시킨 후, 인산화된 생성물의 비율을 제조자의 지시사항에 따라 칼리퍼 랩칩 3000을 사용하여 총 펩타이드 기질의 분율로서 측정하였다. 이어서, K_i 값을 모리슨 밀집 결합 모델을 사용하여 측정하였다(문헌[Morrison, J.F., *Biochim. Biophys. Acta.* 185:269-296 (1969)] 및 [William, J.W. and Morrison, J.F., *Meth. Enzymol.*, 63:437-467 (1979)] 참조).

[0334] **실시예 C**

[0335] 세포-기반 약리학 분석

[0336] 야누스 키나아제-의존적 신호 전달을 측정하기 위해 설계된 세포-기반 분석에서 화합물 1 내지 11의 활성을 측정하였다. 화합물을 DMSO 중에 계대 희석시키고, 웰 당 10^5 개 세포의 최종 세포 밀도 및 0.57%의 최종 DMSO 농도로, 37°C에서 1시간 동안 RPMI 배지의 96-웰 마이크로티터 플레이트에서 JAK2V617F 돌연변이 단백질을 발현하는 세트-2 세포(저먼 컬렉션 오브 마이크로오가니즘 앤드 셀 컬처스(DSMZ), 독일 브라운슈바이크 소재)와 함께 배양하였다. 이어서, 제조자의 프로토콜에 따라 메소 스케일 디스커버리(Meso Scale Discovery, MSD)(메릴랜드 게이더스버그 소재) 기술을 사용하여 배양된 세포의 용해물에서 STAT5 인산화 상의 화합물-매개된 효과를 측정하고, EC_{50} 값을 측정하였다. 다르게는, 계대 희석된 화합물을 웰 당 10^5 개 세포의 최종 세포 밀도 및 0.57%의 최종 DMSO 농도로, RPMI 배지 중의 96-웰 마이크로티터 플레이트에서의 NK92 세포(아메리칸 타입 컬처 컬렉션(ATCC), 버지니아주 마나사스 소재)에 첨가하였다. 이어서, 인간 재조합 IL-12(연구개발 시스템, 미네소타주 미네아폴리스 소재)를 NK92 세포 및 화합물을 함유하는 마이크로티터 플레이트에 10ng/ml의 최종 농도로 첨가하고, 37°C에서 1시간 동안 배양하였다. 이어서, 제조자의 프로토콜에 따라 메소 스케일 디스커버리(MSD) 기술(메릴랜드주 게이더스버그 소재)을 사용하여 배양된 세포의 용해물에서 STAT4 인산화에 대한 화합물-매개된 효과를 측정하고, EC_{50} 값을 측정하였다.

[0337] 실시예 1 내지 11의 화합물을 상기 분석법으로 시험하고, 약 500nM 미만의 TYK2 억제에 대한 K_i 값을 가짐을 확인하였다(실시예 A). 예컨대, 실시예 1, 7 및 11을 상기 분석법으로 시험하고, 0.4, 2.7 및 6.0nM의 TYK2 억제에 대한 K_i 값을 가짐을 확인하였다(실시예 A).

[0338] 실시예 1 내지 11의 특정 화합물을 상기 분석법으로 시험하고, 하기 표 1에 나타난 바와 같은 TYK2 억제에 대한 K_i 값을 가짐을 확인하였다(실시예 A).

표 1

실시예	TYK2 K _i (nM)
2	0.4
3	0.8
4	1.0
5	0.8
6	0.6
8	0.7
9	2.0
10	1.3

[0339]

[0340] **제조예**

[0341] 약어

[0342] CD₃OD 중수소화된 메탄올

[0343] DCM 다이클로로메탄

[0344] DIPEA 다이아이소프로필에틸아민

[0345] DMSO 다이메틸설폭사이드

[0346] DMF 다이메틸포름아마이드

[0347] EtOAc 에틸 아세테이트

[0348] EtOH 에탄올

[0349] HCl 염산

[0350] HM-N 이솔루트(등록상표) HM-N은 구조도의 개질된 형태임

[0351] IMS 인더스트리얼 메틸레이티드 스피리트

[0352] MeOH 메탄올

[0353] POCl₃ 인 옥시클로라이드

[0354] NaH 나트륨 하이드라이드

[0355] Na₂SO₄ 나트륨 설페이트

[0356] NaHCO₃ 나트륨 바이카보네이트

[0357] NaOH 수산화 나트륨

[0358] Pd(PPh₃)₄ 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)

[0359] NEt₃ 트라이에틸아민

[0360] Pd₂dba₃ 트리스-(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(0)

[0361] Si-SPE 예비-패킹된 이솔루트(등록상표) 실리카 플래쉬 크로마토그래피 카트리지

[0362] Si-ISCO 예비-패킹된 ISCO(등록상표) 실리카 플래쉬 크로마토그래피 카트리지

[0363] THF 테트라하이드로푸란

[0364] 일반적 실험 조건

[0365] 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 일반적 방법을 사용하여 상업적으로 입수가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 특히, 2,6-다이클로로벤조산, 2,6-다이클로로벤조일 클로라이드, 2-클로로-6-플루오로벤조산, 2,6-비스

(트라이플루오로메틸)벤조산, 2,6-다이메틸벤조산, 2-클로로-4-(메틸설포닐)벤조산, 2-클로로벤조산, 2-(트라이플루오로메틸)벤조산, 2-(트라이플루오로메톡시)벤조산, 2,6-다이플루오로벤조산은 알드리치(미주리주 세인트루이스 소재)로부터 구매하였다. 2-클로로피리딘-3,4-다이아민은 신티닉스(Synthonix)(노스캐롤라이나주 웨스트 포레스트 소재)로부터 구매하였다. 6-클로로피리미딘-4,5-다이아민은 프린스턴 바이오펠리콜라 리서치(Princeton Biomolecular Research)(뉴저지주 몬마우스 정선 소재)로부터 구매하였다. 시약 및 용매를 포함한 모든 상업적 화학 약품을 입수한 대로 사용하였다.

[0366] 220nm 및 254nm에서 모니터링하는 UV 검출기 및 ESI+ 이온화 모드에서 110 내지 800amu로 스캐닝하는 질량 분석기를 가지고, 하기 방법 중 하나를 사용하여 관련된 체류 시간(RT) 및 관련된 질량 이온을 측정하기 위한 고압 액체 크로마토그래피 - 질량 분석기(LCMS) 실험을 수행하였다.

[0367] LC/MS 방법 A: 컬럼: 엑스브릿지(XBridge) C18, 4.6 X 50mm, 3.5mm; 이동상: A 물(0.01% 암모니아), B CH₃CN; 구배: 8분 동안 5 내지 95%의 B; 유속: 1.2mL/분; 오븐 온도: 40°C.

[0368] LC/MS 방법 B: 컬럼: 애질런트(Agilent) SD-C18, 2.1 X 30mm, 1.8um; 이동상: A 0.5% TFA를 포함한 물, B 8.5분 동안 0.5% TFA를 포함한 CH₃CN; 유속: 0.4mL/분; 오븐 온도: 40°C.

[0369] ¹H NMR 스펙트럼을 삼중 공진 5mm 탐침이 장착된 베리안 유니티 이노바(Varian Unity Inova)(400MHz) 분광계를 사용하여 주위 온도에서 기록하였다. 화학적 이동을 테트라메틸실란에 대해 ppm 단위로 표시하였다. 하기 약어를 사용하였다: br = 광범위 신호, s = 단일선, d = 이중선, dd = 더블 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, m = 다중선.

[0370] 마이크로 실험은 단일-모드 공진기 및 동적 필드 튜닝(dynamic field tuning)을 사용하는 바이오타지 이니시에이터(Biotage Initiator) 60(상표)을 사용하여 수행하였다. 40 내지 250°C의 온도를 달성할 수 있고, 30bar 이하의 압력에 도달할 수 있다.

[0371] **실시예 1**



[0372] **2-(4-(6-아미노피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-3-플루오로벤조니트릴**

[0374] 단계 1: THF(50mL) 중의 1-플루오로-3-요오도벤젠(5.00g, 22.5mmol)의 용액에 리튬 다이아이소프로필아마이드(17.0mL, 33.7mmol)를 -78°C에서 적가하였다. -78°C에서 2시간 동안 교반한 후, N, N-다이메틸포름아마이드(4.90g, 67.5mmol)를 첨가하고, 결과 혼합물을 -78°C에서 추가 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 암모늄 클로라이드(20mL) 및 물(30mL)의 수용액으로 처리하고, 다이에틸 에터(3 x 30mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 2N 염산(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 감압 하에서 용매를 제거하고, 잔여물을 석유/에틸 아세테이트(100:1 내지 50:1)로 용출시킨 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적 생성물(3.7g, 66% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz): δ 10.01 (s, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 2H).

[0375] 단계 2: 에탄올(20mL) 중의 2-플루오로-6-요오도벤즈알데히드(1.5g, 6.0mmol) 및 2-브로모피리딘-3,4-다이아민(1.1g, 6.0mmol)의 용액에 철 클로라이드(778mg, 4.80mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 산소 대기 하 60°C에서 밤새 교반하였다. 다음 날, 용매를 증류기(rotavap)를 통해 증발시키고, 수득된 잔여물을 석유/에틸 아세테이트(3:1)로 용출시킨 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적 생성물(1.6g, 64% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 418 [M+H]⁺.

[0376] 단계 3: N, N-다이메틸포름아마이드(20mL) 중의 4-브로모-2-(2-플루오로-6-요오도페닐)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘(800mg, 1.92mmol)에 구리 (I) 시아나이드(207mg, 2.30mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 150°C에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 셀라이트(Celite)를 통해 여과하고, 여과액을 농축시켰다.

잔여물을 다이클로로메탄/메탄올/암모니아(50:5:1)로 용출시킨 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 목적 생성물(150mg, 25% 수율)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI) m/z: 317 [M+H]⁺.

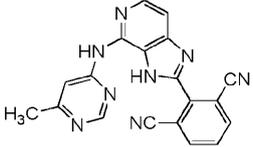
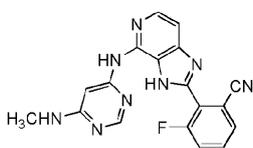
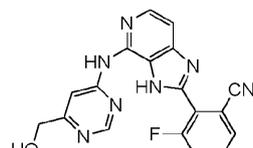
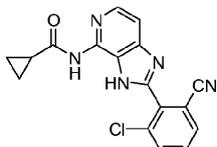
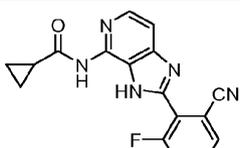
[0377] 단계 4: 10 mL 마이크로파 튜브에 2-(4-브로모-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-3-플루오로벤조니트릴(50mg, 0.16mmol), 피리미딘-4,6-다이아민(17mg, 0.16mmol), Pd₂(dba)₃(15mg, 0.016mmol), 잔포스(18mg, 0.032mmol), Cs₂CO₃(57mg, 0.18mmol) 및 다이옥산(2.0mL)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 10분동안 탈기시켰다. 수득된 혼합물을 마이크로파 반응기에서 120℃에서 1시간 동안 조사시킨 후, 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔여물을 분취형-HPLC(글리슨(Gilson) GX 281, 심-팩(Shim-pack) PRC-ODS 250mm x 20mm x 2, 구배: CH₃CN / 10mm/L NH₄HCO₃, 17분)에 의해 정제하여, 목적 생성물(50mg, 45% 수율)을 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz): δ 13.41 (s, 1H), 8.12 - 7.79 (m, 6H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.76 (s, 2H). LCMS (ESI) Method C: RT = 3.48분, m/z: 347.7 [M+H]⁺.

[0378] 또한, 표 2에 보여지는 추가 화합물을 상기 절차에 따라 제조할 수 있다.

표 2

[0379]

실시예	구조	명칭	합성 방법	LCMS (ESI) m/z	LCMS 방법	RT (분)
2		2-(4-(6-아미노피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-3-클로로벤조니트릴	C	363.1	C	3.51
3		3-클로로-2-(4-(6-메틸피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조니트릴	C	362.1	A	2.62
4		3-플루오로-2-(4-(6-메틸피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조니트릴	C	346.1	C	4.20
5		3-클로로-2-(4-(6-(하이드록시메틸)피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조니트릴	C	378.1	C	3.40
6		3-클로로-2-(4-(6-(메틸아미노)피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조니트릴	C	377.2	C	3.94

7		2-(4-(6-메틸피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)아이소프탈로니트릴	C	353.2	C	3.55
8		3-플루오로-2-(4-(6-(메틸아미노)피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조니트릴	C	361.3	C	3.84
9		3-플루오로-2-(4-(6-(하이드록시메틸)피리미딘-4-일아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤조니트릴	C	362.2	C	3.35
10		N-(2-(2-클로로-6-시아노페닐)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)사이클로프로판카복사미드	C	338.1	A	2.87
11		N-(2-(2-시아노-6-플루오로페닐)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)사이클로프로판카복사미드	C	322.3	C	4.09

[0380] 본 발명이 어느 정도 구체적으로 기재되고 예시되었지만, 본원 기재 내용은 오직 예시적 방식으로 이루어졌으며, 특허청구범위에 정의된 본 발명의 진의 및 범위를 벗어남이 없이, 당업자들은 부분들의 조합 및 배열에 있어 많은 변경을 수행할 수 있음이 이해될 것이다.