(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년10월10일
(11) 등록번호 10-1906146
(24) 등록일자 2018년10월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 239/38* (2006.01)
C07D 239/47 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7006838
(22) 출원일자(국제) 2010년08월17일
심사청구일자 2015년08월17일
(85) 번역문제출일자 2012년03월15일
(65) 공개번호 10-2012-0117954
(43) 공개일자 2012년10월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/045817
(87) 국제공개번호 WO 2011/022440
국제공개일자 2011년02월24일
(30) 우선권주장
61/272,101 2009년08월17일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2009023846 A1*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
메모리얼 슬로안-케터링 캔서 센터
미국, 뉴욕 10065, 뉴욕, 요크 애비뉴 1275
(72) 발명자
치오시스 가브리엘라
미국 뉴욕주 10022 뉴욕 #34지 303 이. 60에스티.
탤던 토니
미국 뉴욕주 10044 뉴욕 메인 스트리트 425 아파트먼트 12에프
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

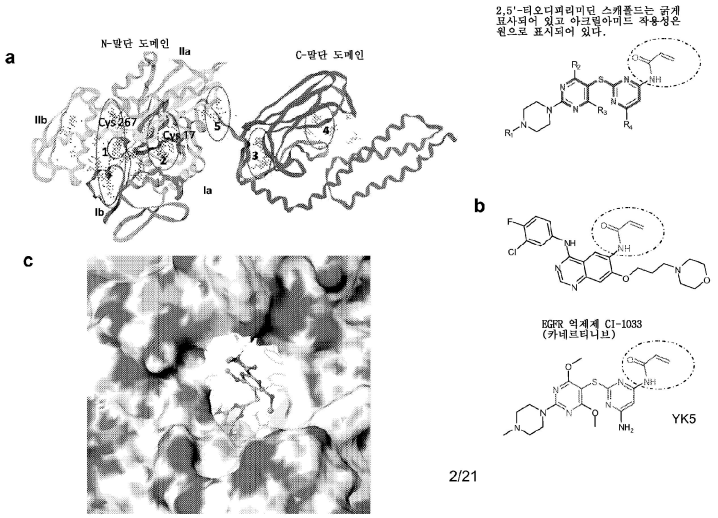
전체 청구항 수 : 총 24 항 심사관 : 송호선

(54) 발명의 명칭 **열 충격 단백질 결합 화합물, 조성물, 및 이의 제조 방법 및 사용 방법**

(57) 요 약

본 대상 물질은 화학식 I 또는 I'에 의해 나타난 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염; 적어도 하나의 이들 화합물을 함유하는 약제학적 조성물; 적어도 하나의 이들 화합물을 제조하는 방법; 적어도 하나의 이들 화합물을 사용하여 각종 암 및/또는 증식성 장애를 치료하고/하거나 예방하는 방법; 적어도 하나의 이들 화합물을 각종 암에 대한 항암 치료요법의 유효성을 모니터링하기 위해 사용하는 방법에 관한 것이다. 하나의 양태에서, 본 대상 물질은 열 충격 단백질 70(Hsp70)에 대해 특이성 수준으로 결합하는 화합물에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 대상 물질은 열 충격 단백질 70(Hsp70) 및 열 충격 인지체 단백질 70(Hsc70) 둘다를 억제하는 수준의 특이성으로 결합하는 화합물에 관한 것이다.

대 표 도



2/21

(72) 발명자

로디나 안나

미국 뉴욕주 10040 뉴욕 #3에이치 벤네트 애비뉴 179

파텔 팔라브

미국 펜실베니아주 19131 필라델피아 프레지덴셜 불버드 4040 아파트먼트 #2915

캉 얀롱

미국 뉴욕주 10065 뉴욕 요크 애비뉴 1275 메모리얼 슬로안-케터링 캔서 센터

(56) 선행기술조사문헌

WO2007131034 A1*

WO2005021552 A1*

WO2009067081 A1*

WO2002024681 A1*

WO2002024681 A2*

WO2009023846 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

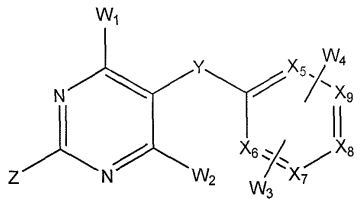
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 2a의 화합물 또는 이의 입체 이성체, 호변 이성체 또는 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 2a]



상기 화학식 2a에서,

X_5 내지 X_9는 CH, W_3 또는 W_4로 치환된 C, 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 X_5 내지 X_9의 2개 이하는 N이고;

Y는 S이며;

Z는 N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 비치환된, 포화된 5 내지 6원의 헤테로사이클; N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하고, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, $-(CH_2CH_2O)_4H$ 또는 $-(CH_2CH_2O)_4C(O)(CH_2)_4$-헤테로사이클 (여기서, 상기 헤테로사이클은 N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 8원의 바이사이클릭 헤테로사이클이다)로 치환된, 포화된 5 내지 6원의 헤테로사이클; 할로겐; C_1-C_6 알콕시; 및 C_1-C_6 디알킬아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

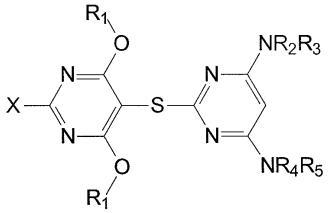
W_1 및 W_2는 각각 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_6 아릴, 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 및 6원의 아릴 또는 1개의 N 원자를 함유하는 5 내지 6원의 헤테로아릴로 치환된 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

W_3 및 W_4는 각각 수소, 아미노, 비치환된 C_1-C_6 알킬아미노, 하이드록실로 치환된 C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 디알킬아미노, 비치환된 C_1-C_{12} 아실아미노; N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원의 헤테로사이클, C_3-C_6 사이클로알킬, N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원의 헤테로아릴, 6원의 아릴, C_1-C_6 디알킬아미노, C_1-C_6 알콕시 또는 아미노로 치환된 C_1-C_{12} 아실아미노; $-NHSO_2(C_2$-C_6 알케닐), $-NHCO(C_2$-C_6 알케닐), 및 $-NHCO(C_2$-C_6 알키닐)으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, 이때 W_3 및 W_4의 적어도 하나는 아미노, C_1-C_{12} 아실아미노, 또는 $-NHCO(C_2$-C_6 알케닐)이다.

청구항 2

화학식 2a''의 화합물 또는 이의 입체 이성체, 호변 이성체 또는 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 2a'']



상기 화학식 2a''에서:

각각의 R_1은 독립적으로 직쇄상 또는 분지상 C_1-C_6 알킬이고;

R_2, R_3, R_4 및 R_5는 H; 비치환된 C_{2-22} 아실 그룹; 아미노, C_1-C_6 디알킬아미노 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 C_{2-22} 아실 그룹; 및 -C(O)R_6 그룹으로 이루어진 그룹 중에서 각각 독립적으로 선택되며;

X는 N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 비치환된 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 그룹; N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하고, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, -$(CH_2CH_2O)_4H$ 또는 -$(CH_2CH_2O)_4C(O)(CH_2)_4$-헤테로사이클 (여기서, 상기 헤테로사이클은 N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 8원의 바이사이클릭 헤테로사이클이다)로 치환된 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 그룹; 할로; 비치환된 C_1-C_6 알킬옥시 그룹; 및 비치환된 아미노 그룹으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

각각의 R_6은 비치환된 직쇄상 또는 분지상 C_1-C_6 알킬; 아미노, C_1-C_6 디알킬아미노 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 직쇄상 또는 분지상 C_1-C_6 알킬; 비치환된 직쇄상 또는 분지상 C_2-C_6 알케닐; 비치환된 직쇄상 또는 분지상 C_2-C_6 알키닐; 비치환된 C_3-C_4 카보사이클릭; N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는, 비치환된 5원 내지 6원의 헤테로사이클릭; N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하고, C_1-C_6 알킬로 치환된 5원 내지 6원의 헤테로사이클릭; 및 N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는, 비치환된 5원 내지 6원의 헤테로아릴 그룹으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

단, X는 가교된 환 구조를 포함하지 않는다.

청구항 3

제2항에 있어서,

R_2, R_3, R_4, 및 R_5가 각각 H; 및 -C(O)R_6 (여기서, R_6은 비치환된 직쇄상 또는 분지상 C_1-C_6 알킬, 또는 아미노, C_1-C_6 디알킬아미노 또는 C_1-C_6 알콕시로 치환된 직쇄상 또는 분지상 C_1-C_6 알킬이다)으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

X가 N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는, 비치환된 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 그룹; 또는 N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하고, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, -$(CH_2CH_2O)_4H$ 또는 -$(CH_2CH_2O)_4C(O)(CH_2)_4$-헤테로사이클 (여기서, 상기 헤테로사이클은 N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 8원의 바이사이클릭 헤테로사이클이다)로 치환된 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 그룹인, 화합물 또는 이의 입체 이성체, 호변 이성체 또는 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제3항에 있어서,

각각의 R_1이 메틸 및 에틸 중에서 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 입체 이성체, 호변 이성체 또는 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제3항에 있어서,

각각의 R_1이 메틸 및 에틸 중에서 독립적으로 선택되고;

NR_2R_3이 NH_2이며;

NR_4R_5가 NHC(O)-C_1-C_6 알킬 또는 NHC(O)-C_2-C_6 알케닐이고;

X가 질소 원자에서 결합된 피페라진 환이고, 상기 피페라진 환은 비치환되거나 직쇄상 또는 분지상 C_1-C_6 알킬로 치환되는, 화합물 또는 이의 입체 이성체, 호변 이성체 또는 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제2항에 있어서,

각각의 R_1이 동일하거나 상이하고 메틸 또는 에틸이며;

R_2, R_3, 및 R_4가 각각 H이고;

R_5가 -C(O)-메틸, -C(O)-에틸, 또는 -C(O)-에테닐이며;

X가 피페라진, 4-메틸피페라진-1-일 또는 4-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일인, 화합물 또는 이의 입체 이성체, 호변 이성체 또는 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

아래의 표에 기재된 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물 또는 이의 입체 이성체, 호변 이성체 또는 약제학적으로 허용되는 염.

확인 번호	화합물 명
YK1	N,N'-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드
YK2	2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민
YK5	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드
YK6	N-(6-아미노-2-(2-아미노-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아미드
YK8	N,N'-(2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드
YK9	N,N'-(2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드
YK11	2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민
YK12	2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민
YK13	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드
YK14	N-(6-아미노-2-(2-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드
YK15	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드
YK16	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드
YK18	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드
YK19	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드
YK20	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)옥탄아미드
YK21	N-(6-아미노-2-(2-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)옥탄아미드
YK22	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)옥탄아미드
YK23	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)옥탄아미드
YK24	N,N'-(2-(2-(4-부틸피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드

YK25	2-(2-(4-부틸피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민
YK29	N,N'-(2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드
YK30	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드
YK31	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드
YK33	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)사이클로프로판카복스아미드
YK34	(E)-N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-2엔아미드
YK37	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드
YK38	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드
YK40	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)사이클로프로판카복스아미드
YK41	N,N'-(2-(4,6-디에톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디사이클로프로판카복스아미드
YK44	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드
YK49	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)푸란-2-카복스아미드
YK50	N-(6-아미노-2-(2-아미노-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드
YK51	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-3-(디메틸아미노)프로판아미드
YK52	6-(5-(4,6-디아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일아미노)헥산-1-올
YK53	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드
YK54	N-(6-아미노-2-(2-(4-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드
YK55	2-(2-(2-(2-(4-(5-(4-아크릴아미도-6-아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 5-(2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜타노에이트
YK57	N-(6-아미노-2-(4-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드
YK61	N-(2-(2-아미노-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드
YK62	N-(2-(2-플루오로-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드
YK63	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드
YK64	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드
YK65	N-(2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드
YK66	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드
YK67	2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-아민

YK68	2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-아민
YK69	2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-아민
YK70	2-(4,6-디메톡시-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-아민
YK71	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드
YK72	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드
YK73	N-(2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드
YK74	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드
YK75	4-(5-(4-아세트아미도피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-1-메틸피페라진 1-옥사이드
YK76	N-(2-(2,4,6-트리메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드
YK77	N-(2-(2,4,6-트리메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드
YK80	4-(5-(4-아크릴아미도피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-1-메틸피페라진 1-옥사이드
YK85	N-(2-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드
YK86	N-(2-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드
YK87	(E)-N-(2-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-2-엔아미드
YK88	N-(2-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)메타크릴아미드
YK89	N-(2-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)푸란-2-카복스아미드
YK90	N-(2-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)사이클로프로판카복스아미드
YK106	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드
YK108	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)메타크릴아미드
YK110	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)사이클로프로판카복스아미드
PDP2	3-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)아닐린
PDP3	N-(3-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)페닐)아크릴아미드
PDP4	N-(3-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드
PDP5	N-(3-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)페닐)메타크릴아미드
PDP6	N-(3-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)페닐)사이클로프로판카복스아미드
YK117	N-(2-(4,6-디메틸-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드
YK118	N-(2-(4,6-디메틸-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드

YK123	N-(2-(4,6-디메틸-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-2-메톡시아세트아미드
YK129	N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아크릴아미드
YK130	N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드
YK131	(E)-N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)부트-2엔아미드
YK132	N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)메타크릴아미드N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)메타크릴아미드
YK133	3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)아닐린
YK139	N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)사이클로프로판카복스아미드
YK140	N-(3-(2-아미노-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드
YK141	N-(3-(2-(4-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드
YK142	2-(2-(2-(2-(4-(4,6-디메톡시-5-(3-프로피온아미도페닐티오)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 5-(2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜타노에이트
YK146	N-(3-(4,6-디메틸-2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드
YK149	2-아미노-N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드
TT-2	N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)사이클로부탄카복스아미드
TT-4	N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)벤즈아미드
TT-5	2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-페닐피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드
TT-7	N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드
TT-8	N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)벤즈아미드
TT-9	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드
TT-17	2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-4-일메톡시)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드
TT-18	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)프로판아미드
TT-19	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)-3-메틸부탄아미드
TT-20	N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)피롤리딘-2-카복스아미드
TT-23	2-아미노-N-(3-(4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드

청구항 8

N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드,

N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드,

N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드,

N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드,

N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)벤즈아미드,

2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드,

2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-3-일메톡시)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드,

2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-4-일메톡시)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드,

2-아미노-N-(3-(4-(4-클로로벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드,

2-아미노-N-(3-(4-(3-아미노벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드,

2-아미노-N-(3-(4-(2-아미노벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드,

2-아미노-N-(3-(4-(디플루오로(페닐)메톡시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드,

2-아미노-N-(3-(4-(3,5-디플루오로벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드,

N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아크릴아미드,

N-(2-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드, 및

N-(6-아미노-2-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물 또는 이의 입체 이성체, 호변 이성체 또는 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서,

Z는 N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 비치환된, 포화된 5 내지 6원의 헤테로사이클, 또는 N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하고, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, $-(CH_2CH_2O)_4H$ 또는 $-(CH_2CH_2O)_4C(O)(CH_2)_4$-헤테로사이클 (여기서, 상기 헤테로사이클은 N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 8원의 바이사이클릭 헤테로사이클이다)로 치환된, 포화된 5 내지 6원의 헤테로사이클이고;

W_1 및 W_2는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 비치환된 C_1-C_6 알콕시, 또는 6원의 아릴 또는 1개의 N 원자를 함유하는 5 내지 6원의 헤테로아릴로 치환된 C_1-C_6 알콕시이고;

W_3 및 W_4는 독립적으로 수소, 아미노, 비치환된 C_1-C_{12} 아실아미노; N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원의 헤테로사이클, C_3-C_6 사이클로알킬, N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원의 헤테로아릴, 6원의 아릴, C_1-C_6 디알킬아미노, C_1-C_6 알콕시, 또는 아미노로 치환된 C_1-C_{12} 아실아미노; 또는 $-NHCO(C_2$-C_6 알케닐)이고, 이때 W_3 및 W_4의 적어도 하나는 아미노, C_1-C_{12} 아실아미노, 또는 $-NHCO(C_2$-C_6 알케닐)인, 화합물.

청구항 10

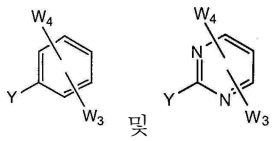
제1항에 있어서, W_1 또는 W_2는 6원의 아릴 또는 1개의 N 원자를 함유하는 5 내지 6원의 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_6 알콕시인, 화합물.

청구항 11

제9항에 있어서, W_1 또는 W_2는 6원의 아릴 또는 1개의 N 원자를 함유하는 5 내지 6원의 헤테로아릴에 의해 치환된 C_1-C_6 알콕시인, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, X_5 내지 X_9가

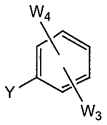


및

로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

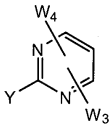
제12항에 있어서, X_5 내지 X_9가



인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제12항에 있어서, X_5 내지 X_9가



인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제1항에 있어서, Z가

N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 비치환된, 포화된 5 내지 6원의 헤테로사이클; 또는 N 및 O로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하고, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, $-(CH_2CH_2O)_4H$ 또는 $-(CH_2CH_2O)_4C(O)(CH_2)_4$-헤테로사이클 (여기서, 상기 헤테로사이클은 N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 8원의 바이사이클릭 헤테로사이클이다)로 치환된, 포화된 5 내지 6원의 헤테로사이클인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제8항에 있어서, N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 표지(label)를 추가로 함유하는, 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 표지가 형광성 염료인, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 종양 또는 증식성 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 20

치료학적 유효량의 제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항의 화합물을 포함하며; 단, 상기 화합물이 AML Kasumi-1 세포 내에서의 성장의 억제에 대한 시험 또는 유방암 SKBr3 세포에서의 성장의 억제에 대한 시험 중 어느 하나에서 또는 상기 시험 둘다에서 100㎛M 미만의 IC_{50} 값을 갖는, 암 또는 증식성 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 21

치료학적 유효량의 Hsp70 억제제를 포함하고,

이때 상기 Hsp70 억제제가 Hsp70 및 Hsc70의 뉴클레오타이드 결합 부위의 외부에 위치한 알로스테릭(allosteric) 결합 도메인에 결합하여, Hsp70 및 Hsc70 둘다를 억제함으로써, 종양 세포 또는 증식성 장애와 관련된 세포 내에서는 세포자멸사 (apoptosis)를 유도하나, 정상의 세포, 기질(stroma) 또는 혈관에서는 세포자멸

사를 유도하지 않는 것으로서, 상기 Hsp70 억제제가 제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항의 화합물 중에서 선택되는 화합물임을 특징으로 하는, 암 또는 증식성 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 알로스테릭 결합 도메인이 서열 번호: 1에 위치하고 상기 도메인이 Thr13, Thr14, Tyr15, Lys56, Lys271, Arg269, Glu268, Arg264, Thr265, Cys267, Leu237, Val238, Val260, Arg261, Val59, Pro63, Thr66, Asn235, Asp234, Glu231, Asp69, Phe68, Tyr41, Lys88, His89, Trp90, Pro91, Phe92 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기에 의해 정의되는, 약제학적 조성물.

청구항 23

치료학적 유효량의 제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항의 화합물을 포함하고,

이때 상기 화합물이 Thr13, Thr14, Tyr15, Lys56, Lys271, Arg269, Glu268, Arg264, Thr265, Cys267, Leu237, Val238, Val260, Arg261, Val59, Pro63, Thr66, Asn235, Asp234, Glu231, Asp69, Phe68, Tyr41, Lys88, His89, Trp90, Pro91, Phe92 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기에 의해 정의된 서열 번호: 1에 위치한 리간드 결합 도메인에 결합함

을 특징으로 하는, 종양 또는 증식성 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 24

치료학적 유효량의 제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 암 또는 증식성 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본원의 발명은 일부 NIH RO1 CA119001하의 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명의 특정 권리를 갖는다.

[0002] 본 발명은 본원에 기재된 화학식으로 나타내어지는 화합물 또는 약리학적으로 허용되는 이의 염; 당해 화합물을 함유하는 약제학적 조성물; 당해 화합물의 제조 방법; 각종 악성 또는 증식성 장애를 치료하고/하거나 예방하기 위해 화합물을 사용하는 방법; 각종 악성 또는 증식성 장애를 치료하고/하거나 예방하는 물질을 확인하기 위해 화합물을 사용하는 방법; 각종 악성 또는 증식성 장애를 치료하고/하거나 예방하기 위해 물질의 임상 개발용 바이오마커를 확인하는데 화합물을 사용하는 방법; 및 조합 치료요법에서 이의 합리적인 사용을 확인하기 위해 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 열 충격 단백질 70(Hsp70)의 소 분자 조절인자인 화합물에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 Hsp70의 뉴클레오타이드 결합 부위의 외부에 위치한 Hsp70의 알로스터릭 포켓(allosteric pocket)을 점유하는 소 분자 및 이러한 소 분자를 확인하고, 특징화하며 사용하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 암 세포는 흔히 이들 종양의 공격성을 증강시키고 또한 세포가 치료요법에 의한 사멸을 포함하는 치사 조건에서 생존하도록 하는 몇가지 열 충격 단백질(HSP)을 고수준으로 발현한다. 치료에 대해 내성을 부여하는 것 외에, 상승된 HSP 발현은 또한 프로그래밍된 세포 사멸을 억제하고 자가 성장을 촉진함으로써 암을 가능하도록 한다.

[0004] 주요 HSP 중에서 내부연결되어 있지만 별개의 양식으로 작용하여 악성 표현형을 조절하는 단백질인 Hsp90 및 Hsp70이 있다. Hsp90은 몇가지 온코-단백질(onco-protein)의 형질전환 능력을 유지하고 있으며, 이들 중에서 HER2, AKT, RAF1, IGF-IR, 및 HIF-1은 Hsc70, 구성적 Hsp70, 유도성 Hsp70 이소형에 의해 촉진되어 작용한다. Hsp90 억제시, Hsp90-클라이언트(client) 온코-단백질은 탈안정화되어 프로테아솜 경로에 의해 분해된다(참조: 도 1a). 열 충격 반응의 마스터 조절인자인, 전사 인자 HSF-1은 다른 Hsp90 클라이언트이며, 온코-단백질과는 달리, 이는, Hsp90이 억제되는 경우 활성화된다. HSF-1 활성화는 특정 종양에서 Hsp90 억제제의 효능을 제한하는 피드-백 반응(feed-back response)인, Hsp70 수준에 있어서의 증가를 초래한다. Hsp70은 자체로서 강력한 항-세포자멸사 (anti-apoptosis) 분자이며, 이는, 증가된 Hsp70 수준에 의한 고유의 및 외적인 세포자멸사(apoptosis) 경로 둘다의 억제가 Hsp90 억제의 효과를 감소시키는데 관여할 수 있음을 제안한다. 세포자멸사를 억제하고 Hsp90을 보조하는 것 외에, Hsp70 및 이의 고도의 동종 세포질성 이소형(isoform)은 많은 다른 다른 오버랩핑 샤페론 기능(overlapping chaperone function)을 제공하며 일부 경우에 서로에 대해 대체될 수 있다.

[0005] Hsp90 슈퍼-샤페론 기구(super-chaperone machinery)로도 불리는 Hsp90 다중-샤페론 복합체는 클라이언트 단백

질을 구동시키고 지지하는 몇가지 악성의 조절을 통해 병원성 세포 형질전환의 개발 및 진행에 있어 중요한 역할을 한다. Hsp90 다중-샤페론 시스템의 활성은 샤페론의 복합체 시스템에 의해 유지되고 실행된다. Hsp70(구성적으로 발현된 Hsc70 및 열 유도성 Hsp70-1 및 Hsp70-6)은 예비 단계에 관여하는 반면, Hsp90은 마지막 단계에서 관여한다(도 1a). 이들의 기능은 Hsp70-조절인자, Hsp40, Hsp110, BAG 및 HIP와 같은 다수의 공-샤페론(co-chaperone); 중간 분자 샤페론 복합체의 형성에 관여하는 HSP-조직화 단백질(HOP)을 필요로 하며, 여기서, 클라이언트는 Hsp70으로부터 Hsp90으로 통과하고, p23, cdc37 및 이뮤노필린과 같은 다른 것들은 최종 또는 성숙한 Hsp90 복합체에서 작용한다(도 1a). 겔다나마이신(GM) 및 PU 유도체 PU24FC1 및 PU-H71과 같은 Hsp90의 조절성 ATPase 포켓에 직접 결합함으로써 작용하는 제제를 통한 Hsp90 기구의 억제(도 1b)는 클라이언트 단백질이 프로테아솜 분해되도록 지시하는 성숙한 복합체의 형성을 방해한다(도 1a). 흥미롭게도, Hsp70 또는 공-샤페론 HOP, HIP, p23, 및 Hsp40의 발현에 있어서가 아니라 Hsp90의 활성에 있어서의 감소는 HSF-1을 현저하게 활성화시키는 것으로 보고되었다. 이러한 관측의 흥미로운 결과는, HSF-1 활성화가 Hsp90 기구의 온코-단백질 클라이언트와는 달리, Hsp70을 필요로 하지 않는다는 것이다.

[0006] 직접적인 Hsp90 억제의 중요성은 현재 잘 이해되어 있고, 다수 암에 대한 임상 평가에 있어 현재 소 분자 억제제의 개발에 있어 활용되고 있는 반면, Hsp90 기구의 활성에 개입하기 위한 대체 방법에 대해서는 거의 알려져 있지 않다. 직접적인 Hsp90 억제 외에 다른 방법으로 샤페론 기구를 사용한 억제는 수개의 이의 기능들 사이에서 차별화될 수 있고 특이적인 생물학적 활성을 부여할 수 있다.

발명의 내용

[0007] 암에서의 HSP와 이들 단백질에 대한 종양 세포의 고유의 의존성 사이의 복잡한 상호작용을 모두 함께 고려하여, 하나의 HSP의 억제시, 세포는 다른 HSP의 작용에 의해 이러한 기능적 손실을 균형을 이루기 위한 메커니즘을 개발한다는 것은 놀라운 것이 아니다. 결과적으로, 하나 이상의 HSP를 동시 표적화하는 본원의 발명에 기술된 바와 같은 접근은 치료적으로 보다 성공적인 경향이 있다.

[0008] 따라서, 본 발명은 Hsp90 분자 기구의 2개 기능, 즉, 온코-단백질의 조절 및 Hsp70 샤페론을 특이적으로 조절함에 의한 HSF-1의 억제를 차별화시키기 위한 화합물 및 방법을 제공한다.

[0009] 본원에는 신규 화합물, 및 이의 제조 및 사용 방법이 기술되어 있다. 본 발명의 하나의 양태에서, 본원에 기술된 화합물은 예를 들면, 악성 세포를 억제하고/하거나 암 세포에 대해 세포독성을 증가시키는 것과 같이 세포 성장을 조절하는데 유용할 수 있다. 다른 양태에서, 본원에 기술된 화합물은 열 충격 단백질 70(Hsp70) 조절인자로서 기능할 수 있다. 이와 같이, 이들 또는 다른 화합물을 사용한 Hsp70의 약리학적 조절은 암 세포에서 실질적이고 광범위하게 유리한 결과를 가짐이 밝혀졌다. 또 다른 양태에서, 본원에 기술된 화합물은 Hsp90 기구/온코-단백질 복합체의 형성을 파괴하여, 비-종양원성 키나제를 파괴하거나 분해하지 않고, 몇가지 온코-단백질의 프로테아솜 분해를 초래할 수 있다. 추가의 양태에서, 본원에 기술된 화합물의 항-암 효과는 예를 들면, 증식의 억제, 세포 주기의 형질전환-특이적 차단, 세포자멸사의 유도, 또는 침입성의 감소를 포함할 수 있다.

[0010] 본 발명의 다른 양태에서, 본원에 기술된 중요한 활성은 비가역적 또는 가역적 결합 방식에 의해 상호작용하는 물질의 조성물에 의해 달성될 수 있음이 기술되어 있다. 특수 양태에서, 이들 화합물은 Hsp70과 상호작용한다. 또 다른 양태에서, 이들은 Hsp70 상의 본원에 기술된 알로스테릭 (allosteric) 부위와 상호작용한다.

[0011] 하나의 양태에서, 사람 Hsp70의 상동성 모델이 제시된다. 본 발명의 다른 양태에서, 상동성 모델을 사용하여 포유동물 Hsp70의 활성을 조절하는 화합물을 합리적으로 설계한다. 이러한 상동성 모델은 합리적인 약물 설계 및 실질적인 스크리닝을 포함하나, 이에 한정되지 않는 방법에 의해 본 발명의 화합물의 발견에 유용할 것이다.

[0012] 추가의 양태에서, Hsp70 및 Hsc70의 뉴클레오타이드 결합 부위의 외부에 위치한 알로스테릭 포켓이 제시된다. 천연 또는 합성 소 분자 리간드는 당해 포켓의 경우 알려져 있지 않다. 또 다른 양태에서, 소 분자 리간드에 의한 이러한 포켓의 점유는 예를 들면, 증식의 억제, 세포 주기의 형질전환-특이적 차단, 세포자멸사의 유도, 또는 침입성의 감소를 초래할 것이다. 당해 포켓은 본 발명의 화합물의 발견에 유용할 것이다. 후보물 화합물은 몇가지 방법에 의해 컴퓨터 사용에 의해 제공될 수 있다. 이러한 방법들의 예는 분자 단편을 후보 화합물로 조립하고, 후보 화합물을 새로 설계하며, 본원에 기술된 조성물을 포함하여, 부위에 결합하는 것으로 알려진 화합물을 변형시켜 후보 화합물을 형성하고, 마지막은 아니지만, 후보물 화합물에 대해 데이터베이스를 스크리닝(screening)함을 포함한다.

[0013] 다른 양태에 따라서, 본원에 기술된 본 발명의 화합물에 의해 점유되는 경우, 공지된 천연적으로 존재하거나 합성적으로 생성된 리간드를 갖지 않은 Hsp70 단백질에서 공동(cavity)은 악성 세포 성장의 억제, 비정상 세포 주

기 진행의 억제, 몇가지 온코-단백질의 분해 및 억제, 세포자멸사의 유도 및, 정상 세포에 대해 독성이 아닌 용량으로 암 세포의 침입성 효능에 있어서의 감소를 생성한다. 다른 양태에 따라서, 다른 소 분자 리간드에 의한 이러한 여전히 실험되지 않은 포켓의 점유는 다음 효과의 모두 또는 소세트를 초래할 것이지만 이에 한정되지 않는다: 악성 세포 성장의 억제, 비정상 세포 주기 진행의 억제, 몇가지 온코-단백질의 분해 및 억제, 세포자멸사의 유도 및 정상 세포에 대해 독성이 아닌 용량으로 암 세포의 침입성 효능에 있어서의 감소.

[0014] 추가의 양태에서, 이러한 포켓을 점유하는 리간드의 발견 방법이 제시되어 있다. 또 다른 양태에서, 소 분자 리간드에 의한 이러한 포켓의 점유는 Hsp90 및 Hsp70 종양원성 경로의 이중 억제를 초래할 것으로 나타난다. 본원에 기술된 Hsp70에 있어서 신규 결합 공동(cavity) 및 상호작용 방식은 또한 작용 및 치료학적 용도의 유사한 메커니즘을 가진 억제제의 설계를 위한 가치있는 도약판을 나타낸다. 한번에 하나의 HSP의 표적화는 이의 명확한 치료학적 유의성을 갖지만, 본원에 제공된 양태는, Hsp70 및 Hsc70을 동시에 억제함으로써, Hsp90 억제의 유리한 효과, 즉, 증식, 생존 및 전이와 같은 악성 과정을 구동하는 온코-단백질의 종양의 결손, 및 Hsp70 억제의 세포자멸사 효과를 거둘 수 있다. 결론적으로, 하나의 양태는 Hsp70 및 Hsc70의 뉴클레오타이드 결합 부위의 외부에 위치한 알로스테릭 포켓의 억제에 의한 신규 암 표적화 전략을 기술한다.

[0015] 본 발명의 다른 양태에서, 본 발명의 본원에 기술된 화합물의 암 세포내 실질적이고 광범위한 유리한 결과로 작용하기 위한 후보 화합물의 능력을 평가하기 위한 수개의 방법들 중 하나 이상의 방법을 포함하는 전략이 제공된다. 당해 전략은 본원에 기술된 표현형적 결과를 선택된 암 세포내에서 시험하고, 경쟁적 형광 편광 검정을 수행하여 본원에 기술된 바와 같은 Hsp90 및 Hsp70 결합에 대해 시험하며, 후보 화합물의 본원에 언급된 포켓내로의 구조적 적합성(fit)을 컴퓨터 사용에 의해 평가함을 포함한다. 표현형적 시험은 암 세포의 대규모 패널에서 성장 억제, HER2+ SKBr3 유방 암 세포에서 HER2 및 Raf-1 분해, MOLM-13 AML 세포내에서 FLT3 및 p-STAT5 불활성화, MDA-MB-468 3중 음성 유방암 세포내에서 p-STAT3 및 p-PDK1 불활성화, LNCaP 전립선 암 세포내에서 돌연변이체 AR 분해, 암 세포의 대규모 패널에서 PARP 절단, MOLM-13 세포에서 카스파제 3,7 활성화, 유방 암 세포에서 인터페론 및 TNF의 세포자멸사 효과의 증강, 및 암 세포의 대규모 패널에서 Hsp70 유도의 결여에 대해 시험함을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. Hsp70 및 Hsp90 경쟁적 검정은 암 세포내에서 발현된 HSP에 대한 후보 화합물의 경쟁적 결합을 시험한다.

[0016] 다른 양태에서, 본원에 기술된 화합물은 이의 온코-클라이언트 단백질 카고(onco-client protein cargo)와의 복합체 내에서 Hsp70을 분리함을 나타낸다. 따라서, 본원에 기술된 화합물의 고체-지지체 고정된 버젼은 내인성 세포 환경에서 암 Hsp70 상호작용체(interactome)를 시험하기 위해 전례없는 가능성을 부여한다.

[0017] 다른 양태에서, 본원에 기술된 발명의 화합물은 또한 스트렙트아비딘 또는 아비딘 비드상에 부착되거나, 아가로스, 세파로스 및 마트리겔 수지와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 상응하는 작용화된 수지에 직접 연결될 수 있다.

[0018] 또 다른 양태에서, 본원에 기술된 화합물은 Cy3B, FITC 및 BODiPY와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 형광성 염료로 유도체화될 수 있다. 본원에 기술된 형광 편광 검정과 관련하여 사용된 경우, 당해 화합물은 본원에 기술된 본 발명의 화합물과 유사한 방식으로 Hsp70과 상호작용하는 후보 화합물을 스크리닝하는데 사용될 수 있다.

[0019] 추가의 양태에서, 본원에 기술된 고체 지지체 고정된 화합물은, 종양원성 활성화된 경로의 나란한 종양(tumor-by-tumor) 성분이 Hsp70과의 복합체에 존재하는지를 확인하는데 사용된다. 특이적인 암 세포에 대한 본원에 기술된 조성물의 첨가는 이들 복합체의 탈안정화, 온코-단백질 분해 또는 억제, 및 암 세포 성장 억제 및 사멸을 초래한다. 종양 Hsp70 억제의 이러한 후속(downstream) 현상은 본원에 기술된 본 발명의 화합물의 효과를 기능적으로 모니터링하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 방법은 본 발명의 기술된 화합물 및 본원에 기술된 알로스테릭 포켓을 점유함으로써 작용하거나 본원에 기술된 검정을 통하여 확인된 다른 치료요법에 대한 반응과 연합된 기능적 분자 바이오마커의 효과적인 분석을 제공한다. 이들 바이오마커는 본원에 기술된 물질의 조성물, 본원에 기술된 포켓을 점유하는 물질의 조성물 또는 본원에 기술된 검정에 의해 확인된 물질의 조성물의 임상 개발시 유용함이 제안되어 있다.

[0020] 흥미롭게도, Hsp70, 또는 HOP, HIP, p23, 또는 Hsp40과 같은 이의 Hsp90-기구 공-샤페론에서가 아니라, 단지 Hsp90의 활성에 있어서의 감소는 HSF-1을 크게 활성화시키며, 본 발명의 화합물을 사용하여 이의 공-샤페론을 특이적으로 조절함으로써 분자 기구의 2개 기능을 차별화하는 것이 가능하다. 직접적인 Hsp90 억제제와는 달리, 본 발명의 화합물은 예를 들면, HSF-1을 활성화하지 않거나 보호성 피드-백 열 충격 반응을 유도하지 않을 수 있다. 본 발명의 하나의 양태에서, 화합물은 HSF-1을 활성화시키지 않고/않거나 보호성 피드-백 열 충격

반응을 유도하지 않고 Hsp90 기구/온코-단백질 복합체의 형성을 방해한다.

[0021] 직접적인 Hsp90 억제와 비교하는 경우, 일부 양태에서 화합물의 약리학적 투여는 예를 들면, 세포자멸사로 인하여 암 세포에 대한 증가되지만 여전히 선택적인 세포 독성을 초래한다. Hsp70의 약리학적 억제의 생물학적 결과는 본 발명의 화합물을 사용함으로써 악성 세포내에서 특성화되어 왔다. Hsp70은 STAT1 종양 억제인자의 불활성화의 신규 메커니즘인, 유방 암 세포내에서 STAT1 종양 억제인자의 탈인산화를 조절하는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 다른 양태에서, 본원에 기술된 화합물은 유방암 세포내에서, STAT1 탈인산화의 Hsp70 가속화를 억제하거나 불활성화시킴으로써 종양 억제인자 STAT1의 연속된 활성을 통해 종양 억제를 촉진한다.

[0022] STAT1은 인터페론-(IFN)γ 시그날링의 주요 효과인자이다. IFNγ는 T-세포 및 종양의 발달에 대해 방어를 제공하는 필수적인 면역-자극 기능을 가진 천연의 킬러 세포에 의해 생산된 사이토킨이다. 추가의 양태에서, 본원에 나타낸 물질의 조성물은 IFNγ의 효과를 증강시키고, 다른 사이토킨, TNFα의 조성물은 면역 반응이 종양을 보다 더 강력하게 파괴하도록 할 수 있음이 밝혀져 있다. 이는 백신 치료요법 시도를 위한 흥미로운 발견이며, 생물학적으로 활성인 인터페론과 본원에 기술된 본 대상 물질의 화합물, 즉, 기술된 포켓을 점유하는 본 대상 물질의 화합물 또는 본원에 기술된 검정에 의해 확인된 본 대상 물질의 화합물과의 동시-투여는 백신 효율을 증진시킬 수 있고 보다 적은 백신 용량의 사용을 허용함을 제안한다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1. Hsp90 기구 샤페론 주기의 각종 국면. a) Hsp90 샤페론 주기는, 클라이언트 단백질이 Hsp70, Hsp40, HIP 및 HOP를 함유하는 중간 복합체내에서 Hsp90에 대해 제시되는 동적 공정이다. ATP 결합 및 가수분해시, Hsp90는 p23, p50/cdc37 및 이뮤노필린(IP)을 함유하는 성숙한 복합체를 형성하며, 이는 Hsp90 클라이언트 단백질의 구조적 성숙을 촉진한다. Hsp90-억제제 약물, 예를 들면, 겔다나마이신(GM) 및 퓨린-스캐폴드 유도체 PU-H71 및 PU24FC1이 Hsp90의 N-말단 ATP-결합 포켓에 결합하고, ATP 결합 및 가수분해를 억제하여 중간 복합체에 Hsp90을 가둔다. 클라이언트 단백질은 후속적으로 유비퀴틴화(가능하게는 CHIP과 같은 E3 유비퀴틴에 의함)되고 분해를 위해 프로테아솜에 대해 표적화된다. 이는 공정의 현재의 이해를 기준으로 한 개략적인 도시이다. b) 대표적인 Hsp90 억제제의 구조.

도 2. YK-부류 Hsp70 상호작용제의 설계 및 YK5-Hsp70 복합체의 컴퓨터를 사용한 모델. a) Hsp70의 추정되는 결합 부위는 마에스트로 8.5(Schrodinger L.L.C., NY)의 사이트맵 v2.2 프로그램에 의해 예측되었다. 사이트맵은 사이트 스코어 및 약물가능성 스코어(Druggability score)에 따라 등급을 매긴 5개 이하의 추정 부위를 돌아오도록 구성되었다. 이 연구에서, 사이트맵의 모든 다른 파라미터는 결함 값으로 설정되었다. 제공된 구조는 사람 Hsp70 N-말단 도메인(PDB ID: 1S3X), *E. coli* DnaK(PDB ID: 2kho) 및 사람 Hsp70 단백질 서열을 사용하여 구성된 상동성 모델이다. 2,5'-티오디피리미딘 스캐폴드(우측)를 기준으로 한 수개의 화합물을 합리적으로 설계하여 Hsp70과 상호작용시켰다. 2,5'-티오디피리미딘 스캐폴드는 인식을 용이하게 하기 위해 굵은 결합으로 제시된다. b) 시스테인-변형 소 분자 단백질 상호작용제의 구조. 아크릴아미드-작용성은 인식을 용이하게 하기 위해 원으로 표시한다. c) 마에스트로 8.5 및 글라이드 4.0(Schrodinger)을 사용하는 분자 모델에 의해 나타낸 바와 같은 사람 Hsp70의 상동성 모델과 YK5의 제안된 상호작용.

도 3. YK5의 발견을 위한 시험 전략. a, b) SKBr3 세포를 표시된 농도의 억제제로 24시간 동안 처리하고 세포를 웨스턴 블롯(WB) 분석을 위해 용해하였다. β-액틴을 부하 대조군으로서 사용하였다. 데이터는 다중 반복 실험으로부터 수득된 것들과 일치한다(n ≥ 3). c) SKBr3 세포 추출물 중의 Hsp90 결합에 대한 GM-Cy3B와 경쟁하는 표시된 억제제의 능력은 형광 편광화에 의해 시험하였다. 가해진 억제제를 사용하여 웰(well) 중에 기록된 값은 대조군 웰에서 판독된 값에 대해 정규화하였고 시험된 억제제의 농도에 대해 도시하였다. 약물을 3회 검정하였다. 모든 화합물을 DMSO 스톡으로 사용하였다. 포인트, 평균, 바(bars), s.d. d) 성장 억제: SKBr3 세포는 증가하는 농도의 화합물을 사용하여 3회 배양하였고 72시간 이상의 성장을 평가하였다. 0% 미만의 Y-축 값은 출발 집단의 세포 사멸을 나타낸다. HER2 분해는 패널 a)에서와 같이 분석하였고, 겔은 밀도측정으로 정량화하였다. 기록된 값들을 대조군(비히클만으로 처리된 세포)에 대해 정규화하고 데이터를 YK5 농도에 대해 그래프화하였다. 에러 바(Error bar)는 평균(n=3)의 s.d.를 나타낸다.

도 4. YK5는 Hsp70 및 Hsc70과 선택적으로 상호작용한다. a) 비오티닐화된 YK5의 구조. b) K562 세포는 4℃에서 1시간 동안 스트렙트아비딘 비드(50 μl) 상의 단백질 복합체의 용해 및 침전 전에 6시간 동안 표시된 농도의 YK55로 처리하였다. 비드를 고-염(1M NaCl) 완충제로 세척하고, 단백질을 2% SDS 중에서 비등시켜 용리하고, 변성 겔 위에서 분리하고 은 염색시켰다. BB70 Ab 풀-다운을 사용하여 Hsp70(BB70 IP; 2μL)의 위치를 나타내었다. 이 항체는 수개의 Hsp70 이소형, 예를 들면, Hsp70, Hsc70, Grp75 및 Grp78을 인식한다. HC = 중쇄. c)

SKBr3 세포는 표시된 농도의 YK5로 24시간 동안 처리하고 세포를 분해시켰다. 단백질 복합체는 세포 추출물(500㎍)을 YK55-비드(50 ㎕)와 함께 항온처리하고, 2% SDS로용출시키고, 변성 겔 상에서 분리하고 나타낸 바와 같이 가시화하였다. YK55 비드는 YK55(50 μM)를 스트렙트아비딘 비드 (50 ㎕)와 함께 항온처리하여 제조하였다. d) SKBr3 세포 추출물(500 ㎍)로부터의 단백질 복합체를 YK55-비드 또는 불활성 분자, D-비오틴과 함께 화학적 침전을 통해 분리하였다. 비드를 표시된 농도의 YK55 또는 D-비오틴과 스트렙트아비딘 비드(50 ㎕)와 함께 항온처리하여 제조하였다. 이후에, 단백질을 변성 겔 상에서 분리하고 웨스턴 블롯으로 분석하였다. e) SKBr3 추출물(500 ㎍)과 YK55-비드(50㎕ 스트렙트아비딘 비드에 첨가된 100 μM YK55) 또는 Hsp70 Ab(30㎕ 단백질 G 비드에 첨가된 5㎕ Ab)로부터 침전된 Hsp70 복합체를 WB로 분석하였다. HC = 중쇄(좌측). YK55 비드에 대한 단백질 복합체의 결합을 SKBr3 세포 추출물 중에서 프로빙(probing)하였으며, 여기서 Hsp/c70 수준은 BB70 Ab 또는 IgG 면역침전 각각에 의해 감소시켰다. 단백질을 WB(우측)에 의해 분석하였다. f) SKBr3 추출물을 3시간 동안 4℃에서 표시된 농도의 YK5와 함께 항온처리한 후, Hsp70 복합체를 YK55-비드(50㎕ 스트렙트아비딘 비드에 첨가된 100μM YK55) 상에서 침전시켰다. 단백질을 WB로 분석하였다. 당해 데이터는 다수의 반복 실험(n ≥ 3)으로부터 수득된 것과 일치한다.

도 5. YK5는 Hsp70에 대한 결합시 Cys267과 공유 결합을 형성한다. a) K562 세포를 표시된 횟수 동안 YK55(25 μM)로 처리한 후 용해하고 단백질 복합체를 스트렙트아비딘 비드(50 ㎕) 상에서 1시간 동안 4℃에서 침전시켰다. 비드를 고-염(1M NaCl) 완충액으로 세척하고, 2% SDS 중에서 비등시켜 용출시킨 단백질을 변성 겔 상에서 분리하고 은 염색하였다. BB70 Ab 풀-다운(pull-downs)을 사용하여 Hsp70(BB70 IP; 2㎕)의 위치를 나타내었다. 당해 항체는 Hsp70, Hsc70, Grp75 및 Grp78을 인식한다. HC = 중쇄. b) 실험적 셋-업은 패널 a)와 유사하였지만 단백질은 WB로 분석하였다. c) K562 세포를 YK55 또는 D-비오틴(50μM)으로 6시간 동안 처리하고 용해하였다. 추출물(500 ㎍)을 1시간 동안 4℃에서 스트렙트아비딘(ST)-비드와 함께 항온처리하고 풀-다운을 고-염 완충액(1M NaCl)으로 세척하였다. 단백질을 완충액 A 또는 B 중에서 방법들에서 기술한 바와 같이 비등시켜 용출하였다. 변성 겔 상에서 분리한 후, 단백질을 WB로 가시화하였다. 데이터는 다수의 반복 실험(n ≥ 2)으로부터 수득된 것들과 일치한다. d) 암 세포내에서 Hsp70에 대한 YK55 결합의 MALDI-reTOF-MS/MS 분석. K562 세포를 4시간 동안 100μM YK55로 처리하고 용해하였다. YK55 처리된 세포 추출물(500㎍)을 스트렙트아비딘 아가로스 비드와 함께 1시간 동안 4℃에서 항온처리하였다. 비드를 고-염 완충액(1M NaCl)으로 세척하고, 단백질을 2% SDS 중에서 비등시켜 용출시키고, 변성 겔 상에서 분리하고, 쿠마시(Coomassie) 염색하였다. 겔-용해된 단백질을 트립신으로 분해하고 펩타이드를 방법들에서 나타낸 바와 같이 확인하였다.

도 6. YK5는 Hsp70의 코어 생화학적 기능을 억제하며 Hsp90/Hsp70 상호작용을 방해한다. a) Hsc70 및 DJA2에 의한 30℃에서의 변성된 루시퍼라제의 재폴딩을 표시된 횟수 동안 YK5(100μM) 또는 비히클(좌측)의 존재 하에서, 또는 표시된 농도의 YK5(우측)의 존재 하에서 60분 동안 측정하였다. b) Hsc70 ATPase 비율을 반응물에 대해 30℃에서 Hsc70 및 공-샤페론의 표시된 조합과 함께 비히클(DMSO) 또는 YK5(100μM)의 존재 하에서 측정하였다. ADP 생산을 ATP로부터의 방사선표지된 ADP의 박층 크로마토그래피 분리 및 포스포르영상 분석(phosphorimaging analysis)(하단)으로 모니터링하였다. 데이터는 다수의 반복 실험으로부터 수득된 것과 일치한다(n ≥ 2). c,d) SKBr3 세포를 24시간 동안 비히클 또는 표시된 농도의 YK5와 함께 처리하거나(c) 표시된 횟수 동안 YK5(10 μM)로 처리하였다(d). 항-Hsp90 및 Hsp70 항체(IP: Hsp90 또는 Hsp70)로 분리되거나, 세포 추출물(용해물)내에 존재하는 단백질을 WB로 분석하였다. 결합 특이성을 대조군 IgG로 시험하였다. HC = 중쇄; DJA1 및 Hdj1 = Hsp40 이소형. e) Hsp90 억제제와는 달리, YK5는 HSF-1을 활성화하는데 실패한다. SKBr3 세포를 45분 동안 42℃에서 열 충격화하거나 비히클, YK5 또는 PU24FCl(5 μM)과 함께 3시간 동안 항온처리하였다. 단백질을 천연 겔에 적용시키고 면역블롯팅으로 분석하였다. 데이터는 다수의 반복 실험(n ≥ 3)으로부터 수득된 것들과 일치한다. f) YK5를 scanMAX 스크린(Ambit) 중에서 359 키나제에 대해 시험하였다. YK5에 대한 TREEspot™ 상호작용 맵(Interaction Map)을 나타낸다. c-Met(키나제 트리 상의 적색 점) 만이 YK5의 강력한 저 친화성 키나제 hit로 나타난다.

도 7. YK5는 Hsp90/Hsp70/온코-클라이언트 단백질 복합체를 파괴하여 온코단백질 탈안정화 및 프로테아솜에 의한 후속적인 분해를 초래한다. a) SKBr3 세포를 표시된 횟수 동안 YK5(10 μM)로 처리하였다. 항-Hsp90 항체(IP: Hsp90)로 분리되거나, 세포 추출물(용해물) 중에 존재하는 단백질을 WB로 분석하였다. 결합의 특이성을 대조군 IgG로 시험하였다. HC = 중쇄. b) SKBr3 세포를 표시된 횟수 동안 단백질 생합성 억제제 사이클로헥시이미드(100 μg/ml)로 비히클(DMSO) 또는 YK5(10 μM)의 존재 하에 처리하였다. WB 분석에 이어, 단백질 발현을 밀도측정에 의해 정량화하고 처리 시간에 대해 그래프화하였다. 포인트, 평균; 바, s.d. c) SKBr3 세포를 표시된 단백질 용해 기구 억제제로 예비-처리한 후 방법들에서 기술된 바와 같이 YK5(10μM)를 첨가하였다. 처

리 24시간 후, 세제-가용성 및 불용성 분획 둘다에서의 단백질 발현을 웨스턴 블롯팅으로 측정하였다. 단백질 처리에 있어서 억제제 효과는 따로 우측 패널에 나타낸다.

도 8. YK-계열에서의 구조-활성 관계. a) SKBr3 유방암 세포를 24시간 동안 표시된 농도의 YK-유도체로 처리하고 단백질을 웨스턴 블롯으로 분석하였다. b) Kasumi-1 세포를 증가하는 농도의 YK 유도체와 함께 항온처리하고 세포 성장의 억제를 방법들에 나타낸 바와 같이 알라마 블루 검정(Alamar blue assay)으로 분석하였다. 포인트, 평균; 바, s.d.. 0% 미만의 Y 축 값은 출발 집단의 세포 사멸을 나타낸다. c) 스트렙트아비딘 비드(50 ㎕)를 표시된 농도의 YK55, YK56 또는 D-비오틴과 함께 항온처리하여 비드 상에 상응하는 화합물을 고정시켰다. 비드(50 ㎕)를 SKBr3 세포 추출물(500 ㎍)로 프로빙하고, 침전된 Hsp70을 웨스턴 블롯으로 분석하고 선량측정(dosimetry)으로 정량화하였다. 이들 3개의 독립적인 실험으로부터의 결과를 그래프화하여 YK의 상대적인 결합 친화성을 측정하였다. 포인트, 평균, 바, s.d. d) 대표적인 YK의 구조. YK55 및 YK56은 각각 YK54 및 YK57의 비오티닐화된 유도체이다.

도 9. (a) 본 대상 물질의 화합물의 예들은 SKBr3 HER2 과발현 유방암 세포내에서 HER2 및 Raf-1 온코-키나제의 정상 상태 수준(steady-state level)을 용량 의존적으로 감소시키며, PARP 절단에 의해 나타낸 바와 같이 세포자멸사를 유도한다. 세포를 24시간 동안 표시된 농도의 YK149 및 YK5로 처리하였다. 세포를 용해하고 단백질을 웨스턴 블롯팅으로 분석하였다. b) 본 대상 물질의 화합물의 예들은 3중-음성 유방암 세포 MDA-MB-468에서의 종양원성 STAT3의 활성을 억제한다. 세포를 표시된 횟수 동안 화합물 또는 비히클로 처리하고 단백질을 웨스턴 블롯으로 분석하였다. (c) 본 대상 물질의 화합물의 예들은 급성 골수 백혈병 세포 MOLM13에서의 세포자멸사를 용량-의존적으로 유도한다. 세포를 24시간 동안 표시된 농도의 화합물로 처리하고 카스파제 3,7 활성에 있어서의 증가를 측정하여 비히클(DMSO)만으로 처리한 세포에 대해 비교하였다. 카스파제-3,7 활성은 카스파제 기질 Z-DEVD-R110 및 방출되는 로다민을 절단하는데 있어 화합물 효능의 척도이었다. 세포자멸사 세포에서 증가 퍼센트는 화합물로부터 수득된 형광성 판독물을 비히클(DMSO)-처리된 세포로부터 수득된 것들과 비교하여 계산하였다.

도 10. (a) 본 대상 물질의 화합물의 예들은 3중-음성 유방암 세포 MDA-MB-468에서의 Raf-1 온코-키나제의 정상 상태 수준을 용량-의존적으로 감소시키며 PARP 절단에 의해 나타낸 바와 같이 세포자멸사를 유도한다. 본 대상 물질의 화합물의 예들은 SKBr3 HER2 과발현 유방암 세포내에서의 HER2 및 Raf-1 온코-키나제의 정상 상태 수준을 용량-의존적으로 감소시키며, PARP 및 카스파제-3 절단에 의해 나타낸 바와 같이 세포자멸사를 유도한다. Hsp70의 관련된 유도는 관찰되지 않았다. 본 대상 물질의 화합물의 예는 MOLM-13 돌연변이체 FLT3을 발현하는 급성 골수종 백혈병 세포에서 FLT3 및 p-STAT5의 정상 상태 수준을 용량-의존적으로 감소시킨다. 세포를 24시간 동안 표시된 농도의 화합물을 사용하여 또는 표시된 횟수로 표시된 농도의 화합물을 사용하여 처리하였다. 세포를 용해하고 단백질을 웨스턴 블롯팅으로 분석하였다. (b) 본 대상 물질의 화합물의 예들은 급성 골수종 백혈병 세포 MOLM13에서 세포자멸사를 용량-의존적으로 유도한다. 세포를 24시간 동안 표시된 농도의 화합물로 처리하고 카스파제 3,7 활성에서의 증가를 측정하여 비히클(DMSO)만으로 처리한 세포와 비교하였다. 카스파제-3,7 활성은 카스파제 기질 Z-DEVD-R110을 절단하고 로다민을 방출하는데 있어 화합물 효능의 척도였다. 세포자멸사 세포에서의 증가 퍼센트는 화합물로부터 수득한 형광성 판독을 비히클(DMSO)-처리된 세포로부터 수득된 것들과 비교하여 계산하였다.

도 11. (a) 본 대상 물질의 화합물의 예들은 SKBr3 HER2를 과발현하는 유방암 세포내에서 HER2 및 Raf-1 온코키나제의 정상 상태 수준을 용량-의존적으로 감소시키고, PARP 절단에 의해 나타낸 바와 같이 세포자멸사를 유도한다. 세포를 24시간 동안 표시된 농도의 제제로 처리하였다. 세포를 용해하고 단백질을 웨스턴 블롯팅으로 분석하였다. (b) 본 대상 물질의 화합물의 예들은 종양원성 STAT3의 활성을 억제하고, Raf-1의 정상 상태 수준을 감소시키며 삼중-음성 유방암 세포 MDA-MB-468에서 세포자멸사를 유도한다. 세포를 24시간 동안 표시된 화합물 또는 표시된 횟수 동안 표시된 농도의 화합물로 처리하고, 단백질을 웨스턴 블롯으로 분석하였다.

도 12. YK5는 암 세포의 주요 특징에 영향을 미치는데: 증식 및 침입을 억제하고 세포 주기에서 암 세포를 정지시킨다. (a) 표시된 암 세포를 증가하는 농도의 억제제와 함께 항온처리하고 72시간에 걸쳐 성장을 평가하였다. 0% 미만의 Y-축 값은 출발 집단의 세포 사멸을 나타낸다. 약물을 3회 분석하였다. (b) 대략 100 내지 200 mm^3의 체적에 도달한 MDA-MB-468 피하(s.c.)로 이종이식된 종양을 지닌 마우스(n = 5)에게 방법들에 기술된 바와 같이 YK5 또는 비히클을 경막내투여하였다. 종양 체적(mm^3)을 칼리퍼(caliper) 측정으로부터 평가하였다. (c) 세포를 24시간 동안 표시된 농도의 YK5로 처리하였다. DNA 함량을 프로피듐 요오다이드 염색 및 유동 세포 측정법(좌측)으로부터 평가한 반면, 단백질을 웨스턴 블롯(우측)으로 분석하였다. (d) SKBr3 및 MDA-MB-468 추

출물(500 μg)로부터 YK55-비드에 의해 분리된 Hsp70 클라이언트 단백질을 웨스턴 블롯팅으로 분석하였다. 대조군 비드는 부착된 D-비오틴(100 μM)을 함유한다. (e) MDA-MB-231 유방암 세포를 24시간 동안 YK5(1 μM)로 처리하고 단백질 추출물을 면역블롯팅(상부)에 적용시키거나 24시간 동안 비히클 또는 YK5로 예비-처리하고, 20시간의 기간에 걸쳐 마트리겔을 통해 이주할 수 있는 생존가능한 세포를 정량화하고 데이터를 그래프화하였다(하부). 포인트, 평균; 바, s.d. 데이터는 다수의 수술 실험으로부터 수득된 것들과 일치한다(n ≥ 3).

도 13. YK5는 선택된 종양에서 Hsp90 억제제보다 더 높은 세포자멸사 효과를 가진다. (a 내지 d) 세포를 제시된 시간 동안 표시된 농도의 억제제를 사용하여 처리하였다. (a,b) 세포자멸사 세포를 방법들에 기술된 바와 같이 이중 아크리딘 오렌지/에티디움 브로마이드 염색으로 정량화하였다. (c,d) 세포자멸사(PARP 절단)의 분자 마커를 24시간 동안 표시된 농도의 억제제(c) 또는 표시된 횟수 동안 표시된 농도의 억제제(d)로 처리한 세포내에서 웨스턴 블롯팅으로 분석하였다. (e) MDAMB-468 세포를 비히클, TNFα(20 ng/ml), YK5(1 μM)으로 처리하고, YK5로 2시간 동안 예비처리한 후 TNFα로 처리하거나 동시-처리하고, 세포를 웨스턴 블롯 분석(좌측)을 위해 용해하거나 세포 사멸을 프로피듐 요오딘 염색(우측)시 저두배수체(hypodiploid) 집단을 분석함으로써 정량화하였다. 데이터는 다수의 반복 실험(n ≥ 3)으로부터 수득한 것들과 일치한다. 포인트, 평균; 바, s.d.

도 14. YK5는 종양 Hsp70에 대해 더 높은 친화성을 가지며 암 세포를 선택적으로 사멸시킨다. (a 내지 c) 세포를 표시된 수회 동안 표시된 농도의 억제제로 처리하고, 방법들에 기술된 바와 같이 세포를 알라마 블루 흡수(Alamar blue uptake)에 의해 대사적으로 생존가능한 세포를 처리하였다(a). 세포자멸사의 분자 마커(PARP 및 카스파제-3 절단)을 표시된 농도의 억제제를 사용하여 24시간 동안 처리한 세포 내에서 웨스턴 블롯팅에 분석하였다(b, c). 24시간 동안 비히클 또는 표시된 억제제로 처리한 세포의 형태를 광 현미경으로 분석하였다(c). (d) 추출물(500 ㎍)을 밤새 D-비오틴(75 μM)을 함유하는 비드 또는 50 μl 스트렙트아비딘 비드에 가해진 표시된 농도의 YK55와 함께 밤새 항온처리하였다. HS = 열 충격화됨. (e) SKBr3(200 ㎍) 및 MRC-5 (400 ㎍) 추출물 및 재조합체 사람 Hsp70(2 ㎍)을 3시간 동안 표시된 농도의 YK5와 함께 항온처리한 후, Hsp70 복합체를 YK55-비드(50 ㎕ 스트렙트아비딘 비드에 첨가된 50 μM YK55) 상에 침전시켰다. 3회의 독립된 실험으로부터 수득된 데이터를 그래프(우측)화하였다. 포인트, 평균; 바, s.d.

도 15. 고체-지지체 부착된 YK5, YK55-비드는 종양-특이적 방식으로 Hsp70을 온코-단백질과의 복합체 중에서 분리한다. (a, 좌측 및 b) 표시된 세포 추출물(500 ㎍)과 YK55- 또는 D-비오틴-비드(50 μL 스트렙트아비딘 비드에 각각 첨가된 100 μM YK55 또는 D-비오틴)로부터 침전된 Hsp70 복합체를 WB로 분석하였다. (a, 우측) YK55 비드에 대한 단백질 복합체의 결합을 세포 추출물 속에서 프로빙하였으며, 여기서 Hsp/c70 수준은 각각 BB70 Ab 또는 IgG 면역침전에 의해 감소되었다. (c) 세포 추출물을 3시간 동안 4℃에서 표시된 농도의 YK5와 함께 항온처리한 후, YK55-비드(50㎕ 스트렙트아비딘 비드에 첨가된 100 μM YK55) 상에 Hsp70 복합체를 침전시켰다. (d) YK5는 Hsp70-조절된 온코단백질의 정상 상태 수준을 감소시킨다. 암세포를 24시간 동안 나타낸 농도의 YK5로 처리하고 세포를 WB 분석을 위해 용해하였다. β-액틴을 부하 대조군으로 사용하였다.

도 16. Hsp70 경쟁적 형광 편광 검정. 증가하는 농도의 표시된 억제제를 검정 플레이트에 3회 첨가하고 형광 편광(FP) 검정을 방법들에 나타낸 바와 같이 수행하였다. 경쟁적 효과를 대조군의 퍼센트로 나타내고 억제제 웰로부터의 밀리편광(mP; 유리 cy3B-YK5를 감함) 값을 각각의 플레이트에 있어서 대조군(cy3B-YK5 및 세포 용해물과 비히클 DMSO)으로부터의 평균 mP(유리 cy3B-YK5를 감함)로 나누어 계산하였다. 리간드 결합을 $\log_{10}$ 억제제 농도에 대해 플롯팅하고, EC_{50} 값을 프리즘 4.0에서 비선형 최소-제곱법 곡선-핏팅 프로그램(nonlinear least-square curve-fitting program)을 사용하여 계산하였다. 포인트, 평균; 바, s.d.

도 17. YK5는 유방암 세포에서 신규 Hsp70 측정 종양원성 생성물로서 STAT1 및 STAT3을 확인한다. (a) 비오틴-비드가 아닌 YK55-비드는 MDA-MB-468 추출물 중의 STAT1 및 STAT3와의 복합체 중에서 Hsp70를 인식한다(좌측). STAT의 정상 상태 수준 및 활성에 대한 YK5의 효과를 시험하기 위하여, 세포를 24시간 동안 비히클(DMSO) 또는 YK5(10 μM)로 처리하였다(우측). (b) 물질의 실시예 조성물은 3중-음성 세포 MDA-MB-468에서 STAT3를 강력하게 억제한다. 활성화된 STAT3은 3중-음성 유방암에서 중요한 종양원성 경로의 일부이다.

도 18. YK5는 STAT1 종양 억제인자의 전-세포자멸사 효과 억제의 신규 메커니즘을 밝히지 못한다. (a) YK55 비드는 MDA-MB-468 추출물(500㎍) 중의 p-STAT1 및 STAT1와의 복합체 중에서 Hsp70를 인식한다. (b) YK55 비드에 대한 단백질 복합체의 결합을 감소된 Hsp/c70 수준을 갖는 MDA-MB-468 세포 추출물 중에서 BB70 Ab 또는 IgG 면역침전으로 프로빙하였다. (c) MDA-MB-468 세포를 7시간 동안 비히클, IFNγ(100 ng/ml), YK5 (10 μM)로 처리하고, YK5로 2시간 동안 예비처리한 후 IFNγ 자극시키거나 공-처리하고 웨스턴 블롯 분석을 위해 용해하였다. (d) 세포를 IFNγ(100 ng/ml)로 자극시키고, 추출물(500 ㎍) 중 Hsp70/STAT1 복합체를 D-비오틴,

YK55-비드 및 Hsp70 Ab를 각각 사용하여 화학적 및 면역-침전으로 분석하였다. (e,f) 세포를 IFNγ로 YK5(10 μM)의 존재 또는 부재 하에 나타낸 횟수 동안, 및 방법에 기술된 바와 같이 스타우로스포린 또는 오르토바나데이트의 첨가 또는 비첨가 하에 자극하였다. p-STAT1의 수준을 웨스턴 블롯팅으로 분석하고 선량측정(dosimetry)으로 정량화하였다. 2회의 반복 실험으로부터의 데이터를 처리 시간에 대해 그래프화하였다.

도 19. YK5는 IFNγ 활성화된 STAT1의 핵 함량을 향상시키고 DNA에 대한 이의 결합을 효능화한다. MDAMB-468 세포를 IFNγ(100 ng/ml)로 처리하거나 IFNγ(100 ng/ml) 및 YK5(10 μM)로 공-처리하였다. (a) 활성화된 STAT1(pTyr701)을 면역 형광성 현미경에 의해 FITC와 접합된 제2 항체를 사용하여 측정하였다. 핵 염색을 DAPI로 수행하였다. (b) STAT 컨센서스 결합 부위(5'-TTCCCGGAA-3')에 대한 활성화된 STAT1 결합을 ELISA-계 검정으로 측정하였다. 처리하지 않은(백색 바), YK5로 처리한(담회색 바), IFNγ(암회색 바) 또는 IFNγ와 YK5의 조합(흑색 바) 세포로 처리된 용해물 속에 함유되고 올리고뉴클레오타이드에 결합된, 활성화된 STAT1를 항-STAT1 항체의 사용을 통해 검출하였다. 검정을 야생형 또는 돌연변이된 STAT 컨센서스 결합 부위를 함유하는 20pmol의 경쟁인자 올리고뉴클레오타이드의 존재 또는 부재 하에 IFNγ-처리된 세포(암 회색 바)를 사용하여 수행하였다. 실험은 4회 반복하여 수행하였다. 결과는 SEM으로의 평균 흡광도 값(OD450nm)으로 나타낸다.

도 20. 원시 AML 세포의 YK5를 사용한 처리. YK5는 아세포 및 암 줄기 세포 둘다를 사멸시키지만 정상 세포는 사멸시키지 않는다. 세포를 증가하는 농도의 YK5로 24시간 동안 처리하였다. (a-b) 처리되지 않은 대조군에 대해 상대적인 생존능 %가 나타나 있다. 개방된 바: "다른 세포"는 동일한 환자에서 정상 세포(비-아세포)를 나타낸다, 회색 바: 아세포(CD45 dim). 적색 바: 백혈병 줄기 세포(LSC)(CD34+CD38-CD123+). (c) CFU(콜로니 형성 단위)는 원시 AML 세포를 YK5로 처리한 후 감소된다. **p<0.001 .

도 21: 전장의 hHsp70(서열 번호: 1)(수탁 번호: P08107), N-말단 hHsp70 단백질(서열 번호: 2) (PDB ID: 1S3X), 이. 콜라이(*E. coli*) Hsp70(DNAK) 구조(서열 번호: 3) (PDB ID: 2KHO) 및 씨. 엘레간스(*C. elegans*)(PDB ID: 2P32) (서열 번호: 4)의 단백질 서열의 정렬. 잔기 주석은 밑줄쳐져 있고 보존된 잔기는 유사한 색상으로 나타낸다. 알로스테릭 포켓 부위 1을 정의하는 서열은 박스에 나타낸다. 이들 서열내 중요한 아미노산은 본원에서 설계한 리간드와 상호작용한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] **정의**

[0025] 본원에 사용된 것으로서, 용어 "투여하다", "투여하는" 및 "투여"는 건전한 의학적 실시에서 치료학적 효과를 제공하기 위한 방식으로 조성물을 대상체에게 전달함을 말한다.

[0026] 본원에 사용된 것으로서, 어구 "유도체"는 특수 화학적 화합물 또는 분자의 임의의 수화물, 용매화물, 염, 라세메이트, 이성체, 거울상이성체, 전구약물, 대사물질, 에스테르, 또는 다른 유사체 또는 유도체를 말한다. 용어 "유도체"는 또한 이들에 한정되는 것은 아니지만 기술된 화합물의 가수분해, 환원 또는 산화 생성물을 포함한 기재된 화합물에 대한 변형을 의미할 수 있다. 가수분해, 환원 및 산화 반응은 당해 분야에 공지되어 있다.

[0027] 용어 "조절하는"은 유기체의 생물학적 활성, 기능, 건강 또는 상태에 대한 효과를 생산하는 과정을 말하며, 여기서 이러한 생물학적 활성, 기능, 건강 또는 상태는 유기체의 일반적인 건강 및 복지와 일치하는 방식으로 유지되거나, 향상되거나, 약화되거나, 처리된다. 용어 유기체의 생물학적 활성, 기능, 건강 또는 상태를 "향상시키는"은 증강, 보강, 강화 또는 증진 과정을 말한다.

[0028] 본원에 사용된 것으로서, 본원에서 동의어인 어구 활성제 또는 활성 성분, 또는 약제학적 활성제 또는 활성 성분의 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 투여시 치료학적 효과를 가지기에 충분한 약제학적 활성제의 양을 말한다. 약제학적 활성제의 치료학적 유효량은 증상들을 완화시킬 수 있거나, 완화시킬 것이거나 완화시키는 것으로 예측된다. 약제학적 활성제의 유효량은 치료되는 특정 상태 또는 상태들, 상태의 중증도, 치료 기간, 사용되는 조성물의 특정 성분 및 유사 인자에 따라 변할 것이다.

[0029] 화학식 (I) 및 (I')을 정의하는데 있어 본원에 사용된 어구 "임의의 치환체"는 수소로 치환될 수 있는 임의의 치환체를 의미한다. 일부 양태에서, 화학식 (I) 및 (I')을 정의하는데 있어 본원에 사용된 것으로서 용어 "임의의 치환체"는 임의 치환된 직쇄상 또는 분지상 알킬, 알케닐 또는 알키닐 그룹; 임의 치환된 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹; 할로; 임의 치환된 C_{2-22} 아실 그룹; 하이드록실; 니트로; 시아노; 아릴옥시; 알콕시; 할로겐화된 알콕시; 알케닐옥시; 하이드록시알킬; 아미노; 알킬아미노; 디알킬아미노; 사이클로알킬아미노; 아릴아미노; 디아릴아미노; 아실아미노; 카르바밀; 치환되거나 비치환된 아미도; 알킬아미도;

알킬설폰아미도; 설폰아미도; -NHSO$_2$알케닐; -NHCO알케닐; -NHCO알키닐; -CO알케닐; -CO알키닐; 트리할로카본; 티오알킬; SO$_2$-알킬; -COO-알킬; -CO알킬; 및 알킬-CN; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물이다. 다른 양태에서, 어구, "임의의 치환체"는 화합물을 확인하고, 추적하며/하거나 분리하는데 유용한 표지 또는 마커 그룹을 포함하는 치환체를 말한다. 본원에서 유용한 표지 그룹 및 마커 그룹의 비-제한적 예는 예를 들면, 형광성 그룹, 비오틴 그룹, 아비딘 그룹, 및 효소 링커 그룹을 포함한다.

[0030] 하기 Z 및 W$_1$ 내지 W$_4$에서와 같이 치환체 선택사항을 명명할 때, 당해 명칭은 중심 구조에 직접 부착되어 있고 기본 치환체에 부착된 추가의 기능성을 배제하지 않는 그룹의 유형을 말한다.

[0031] 따라서, 용어 "알킬"은 임의 치환된 직쇄상, 환상, 또는 분지상 포화된 탄화수소 그룹을 말하며, 여기서, 구조의 나머지에 부착된 원자는 탄소 원자이다. 알킬 그룹은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, 옥틸, 데실, 테트라데실, 헥사데실, 에이코실, 테트라코실 등과 같이 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 본원의 바람직한 "알킬" 그룹은 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유한다. "저급 알킬'은 탄소 원자 1 내지 6개, 보다 바람직하게는 1 내지 4개의 알킬 그룹을 말한다. 알킬 그룹은 치환체, 예를 들면, 할로겐, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 치환 및 비치환 아미도, 설폰아미노, 설폰아미도, 설폭시, 아릴, 시아노, 카복시, 카복시아미드, 아실, 니트로, 티오를 가질 수 있다.

[0032] 용어 "알케닐"은 하나 이상의 위치에서 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 임의 치환된 직쇄상, 환상 또는 분지상 불포화된 탄화수소 그룹을 말하며, 여기서, 구조의 나머지에 부착된 원자는 탄소 원자이다. 알케닐 그룹은, 2 내지 20개, 바람직하게는 2 내지 8개의 탄소를 가질 수 있다. 직쇄상 알케닐 그룹은 예를 들면 에테닐 그룹, 1-프로페닐 그룹, 및 1-부테닐 그룹과 같은 1-알케닐 그룹; 및 2-부테닐 그룹, 및 2-펜테닐 그룹과 같은 2-알케닐 그룹을 포함한다. 알케닐 그룹은 알킬 그룹과 동일한 치환체를 가질 수 있다.

[0033] 용어 "알키닐"은 하나 이상의 위치에서 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 임의 치환된 분지상 또는 비분지상 탄화수소 그룹을 말하며, 여기서 구조의 나머지에 부착된 원자는 탄소 원자이다. 알키닐 그룹은, 2 내지 20개, 바람직하게는 2 내지 8개의 탄소를 가질 수 있다. 예에는 에티닐 그룹, 1-프로피닐 그룹, 및 3,3-디메틸-1-부티닐 그룹과 같은 1-알키닐 그룹; 및 2-프로피닐 그룹, 2-부티닐 그룹, 및 3-페닐-2-프로피닐 그룹과 같은 2-알키닐 그룹이 포함된다. 알키닐 그룹은 알킬 그룹과 동일한 치환체를 가질 수 있다.

[0034] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 일반적으로 유기 화합물내 수소 원자에 대한 할로 치환에 관한 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 말한다. 할로 중에서, 클로로 및 플루오로가 일반적으로 바람직하며 클로로가 일반적으로 보다 바람직하다.

[0035] 용어 "아미노"는, NH$_2$, 알킬아미노 및 알케닐아미노 그룹을 포함하는, 아민 N이 중심 구조에 직접 결합된 분자를 포함한다.

[0036] 용어 "아실"은 수소, 알킬, 부분 포화되거나 완전 포화된 사이클로알킬, 부분 포화되거나 완전 포화된 헤테로사이클, 및 아릴 치환된 카르보닐 그룹을 말한다.

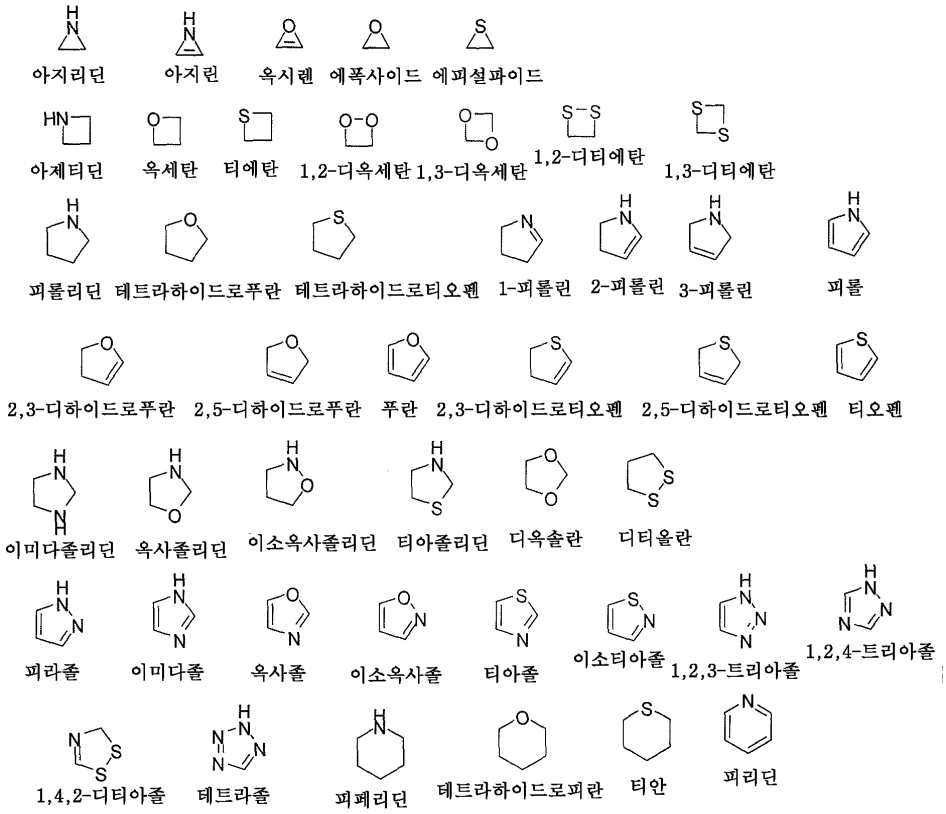
[0037] 용어 "아릴"은, 탄소 원자가 5 내지 약 30개이고, 바람직하게는 탄소 원자가 약 6 내지 약 14개인 치환되거나 치환되지 않은 방향족 탄화수소 환 그룹을 말한다. "아릴" 그룹은 단일 환 또는 다중 축합환을 가질 수 있다. 치환체가 아릴 치환체로 정의된 경우, 아릴 환의 원자는 구조의 나머지의 원자에 직접 결합된다. 아릴옥시 치환체는 -O- 브릿지에 의해 구조의 나머지에 연결된 아릴 그룹이다. 아릴 그룹은 알킬 그룹과 동일한 치환체, 및 알킬, 알케닐 또는 알키닐 치환체를 가질 수 있다. 용어 "아릴"은 페닐, α-나프틸, β-나프틸, 비페닐, 안트릴, 테트라하이드로나프틸, 플루오레닐, 인다닐, 비페닐레닐 및 아세나프테닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 상세하게는 "아릴"의 정의내에 임의 치환된 방향족 그룹이 포함된다. 예를 들면, 본 대상 물질의 대표적인 양태에서, "아릴" 그룹은 아실옥시, 하이드록시, 아실, 탄소 원자 1 내지 6개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 6개의 알콕시, 탄소 원자 2 내지 6개의 알케닐, 탄소 원자 2 내지 6개의 알키닐, 아미노, 탄소 원자가 1 내지 6개인 1개 또는 2개의 알킬 그룹으로 치환된 아미노, 아미노아실, 아실아미노, 아지도, 시아노, 할로, 니트로, 티오알콕시, 트리할로메틸, 및 아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택된 1 내지 5개의 치환체로 임의 치환된다. 용어 "아랄킬"은 아릴-치환된 알킬 잔기를 포함한다. 바람직한 아랄킬 그룹은, 탄소 원자가 1 내지 6개인 알킬 그룹에 부착된 아릴 그룹을 갖는 "저급 아랄킬" 그룹이다. 이러한 그룹의 예는 벤질, 디페닐메틸, 트리페닐메틸, 페닐에틸, 및 디페닐에틸을 포함한다.

[0038] 용어 "카보사이클릭'은 하나 이상의 공유적으로 폐쇄된 환 구조를 함유하고, 환의 골격을 형성하는 원자가 모두

탄소 원자인 임의 치환된 그룹을 말한다. 따라서, 당해 용어는, 환 골격이 적어도 하나의 비-탄소 원자를 함유한다는 점에서 헤테로사이클릭 환과 카보사이클릭이 구별된다. 용어 "사이클로알칸" 또는 "사이클릭 알칸" 또는 "사이클로알킬"은, 환이 임의 치환된 사이클릭 지방족 탄화수소, 예를 들면, 바람직하게는 환 탄소가 3 내지 12개인 사이클릭 알킬 그룹인 카보사이클릭 그룹을 말한다. "사이클로알킬"은 예로서, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸 등을 포함한다.

[0039] 용어 "헤테로사이클릭 또는 헤테로사이클"은, 탄소 원자가 4 내지 약 20개, 바람직하게는 약 5 내지 약 6개인 임의 치환된, 포화되거나 불포화된, 방향족 또는 비-방향족 탄화수소 그룹을 의미하며, 여기서, 1 내지 약 4개의 탄소 원자는 질소, 산소 또는 황으로 치환된다. 바람직한 헤테로사이클은 벤즈이미다졸, 디하이드로티오펜, 디옥신, 디옥산, 디옥솔란, 디티안, 디티아진, 디티아졸, 디티올란, 푸란, 이미다졸, 모르폴린, 옥사졸, 옥사디아졸, 옥사티아졸, 옥사티아졸리딘, 옥사진, 옥사디아진, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라진, 티아디아진, 티아디아졸, 티아트리아졸, 티아진, 티아졸, 티오모르폴린, 티오펜, 티오피란, 트리아진 및 트리아졸로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 일부 헤테로사이클의 구조는 다음과 같다:

헤테로사이클



[0040]

[0041] 본원에 사용된 것으로서, 용어 "헤테로아릴"은 치환되거나 치환되지 않은 방향족 헤테로사이클릭 환 시스템(모노사이클릭 또는 비사이클릭)으로 정의된다. 헤테로아릴 그룹은, 예를 들면, 탄소 원자가 약 4 내지 약 20개(달리 표현하여 정의하지 않는 한)이고, 탄소 원자가 약 4 내지 약 10개인 것이 바람직하다. 일부 양태에서, 헤테로아릴 그룹은, 환 원자가 약 4 내지 약 14개이고, 탄소 원자들, 및 산소, 질소 또는 황 중에서 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 방향족 헤테로사이클릭 환 시스템이다. 대표적인 헤테로아릴 그룹은 푸란, 티오펜, 인돌, 아자인돌, 옥사졸, 티아졸, 이소옥사졸, 이소티아졸, 이미다졸, N-메틸이미다졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피롤, N-메틸피롤, 피라졸, N-메틸피라졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,4-트리아졸, 1-메틸-1,2,4-트리아졸, 1H-테트라졸, 1-메틸테트라졸, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 벤조푸란, 벤즈이소옥사졸, 벤즈이미다졸, N-메틸벤즈이미다졸, 아자벤즈이미다졸, 인다졸, 퀴나졸린, 퀴놀린 및 이소퀴놀린이다.

[0042] 용어 "가교된 환"은, 2개 이상의 인접하지 않은 환 원자가 연결된, 하나 이상의 환을 포함하는 임의 치환된 카보사이클, 헤테로사이클, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하는, 6 내지 12개 원자의 그룹을 말한다. 가교된 환 구

조의 비제한적 예는 예를 들면, 아다만타닐과 같은 트리사이클로알칸을 포함할 수 있다.

[0043] "임의" 또는 "임의로"는, 후속적으로 기술된 현상 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있으며, 당해 기술이, 상기 현상 또는 상황이 일어나는 경우의 예 및 일어나지 않는 경우의 예를 포함한다. "임의로"는, 기술된 상황이 존재하는 양태 및 기술된 상황이 존재하지 않는 양태를 포함한다. 예를 들면, "임의로 치환된 페닐"은, 페닐이 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 당해 기술은 치환되지 않은 페닐 및 치환이 존재하는 페닐 둘다를 포함함을 의미한다. "임의로"는, 기술된 상태가 존재하는 양태 및 기술된 상태가 존재하는 않는 양태를 포함한다.

[0044] 본 대상 물질의 화합물은 호변 이성체 형태, 기하학적 형태 또는 입체 이성체 형태로 존재할 수 있다. 본 대상 물질은 본 대상 물질의 영역내에 속하는 것으로서, 시스- 및 트랜스-기하학적 이성체, E- 및 Z-기하학적 이성체, R- 및 S-거울상이성체, 부분입체 이성체, d-이성체, l-이성체, 이의 라세미 혼합물 및 이의 다른 혼합물을 포함한다.

[0045] 이와 관련하여 사용된 것으로서 어구 '약제학적으로 허용되는 담체"는 상기 조성물의 안정성, 효능 또는 기타를 향상시키는데 유효한 양의 본원에 기술된 조성물 중 하나 중에 존재하는 임의의 불활성 성분을 말한다. 이러한 약제학적으로 허용되는 담체의 비-제한적 예는 희석제, 부형제, 현탁제, 윤활제, 보조제, 비히클, 전달 시스템, 유화제, 붕해제, 흡수제, 흡착제, 방부제, 계면활성제, 착색제, 풍미제, 연화제, 완충제, pH 개질제, 증점제, 수 연화제, 습윤제, 향수, 안정화제, 컨디셔닝제(conditioning agent), 킬레이트화제, 감미제, 추진제, 고화 방지제(anticaking agent), 점도 증가제, 가용화제, 가소제, 침투 증진제, 활주제, 필름 형성제, 충전제, 피복제, 결합제, 항산화제, 보강제(stiffening agent), 습윤제 또는 이들 성분들의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0046] 본원에 사용된 것으로서, 어구 "약제학적으로 허용되는 염"은 변형되지 않은 화합물(들)과 동일한 활성을 지니고 비생물학적으로 또는 달리는 바람직한 특정 성분(들)의 염을 말한다. 염은 예를 들면, 유기 또는 무기 산과 함께 형성될 수 있다. 적합한 산의 비-제한적 예는 아세트산, 아세틸살리실산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤조산, 벤젠설폰산, 비설픽산, 붕산, 부티르산, 캄포르산, 캄포르설폰산, 카본산, 시트르산, 사이클로펜탄프로피온산, 디글루콘산, 도데실설픽산, 에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 글리세르산, 글리세로인산, 글리신, 글루코헵타노산, 글루콘산, 글루탐산, 글루타르산, 글리콜산, 헤미설픽산, 헵타노산, 헥사노산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 하이드록시에탄설폰산, 락트산, 말레산, 말산, 말론산, 말델산, 메탄설폰산, 무크산, 나프틸란설폰산, 나프틸산, 니코틴산, 질산, 옥살산, 펠라르곤산, 인산, 프로피온산, 사카린, 살리실산, 소르브산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 티오시안산, 티오글리콜산, 티오황산, 토실산, 운데실렌산, 및 천연적으로 및 합성적으로 기원한 아미노산을 포함한다.

[0047] 본원에 사용된 것으로서, "대상체" 또는 "개인" 또는 "동물" 또는 "환자" 또는 "포유동물"은, 이들에 대한 진단, 예후 또는 치료요법이 바람직한 임의의 대상체, 특히 포유동물 대상체, 예를 들면 사람을 말한다.

[0048] 본원에 사용된 것으로서, 질환, 장애 또는 상태를 "치료" 또는 "치료하는"은 이의 적어도 하나의 증상의 완화, 이의 중증도에 있어서의 감소, 또는 이의 진행의 지연, 예방 또는 억제를 포함한다. 치료는 질환, 장애 또는 상태가 완전히 치유됨을 반드시 의미하는 것은 아니다. 본원의 유용한 조성물은 단지 질환, 장애 또는 상태의 중증도를 감소시키거나, 이와 관련된 증상의 중증도를 감소시키고, 환자 또는 대상체의 삶의 질 개선을 제공하거나, 질환, 장애 또는 상태의 발병을 지연시키거나, 예방하거나 억제할 필요가 있다.

[0049] 본원에 사용된 것으로서, 용어 "조절하는"은, 본 대상 물질의 화합물이 Hsp70 또는 Hsc70의 활성화제 또는 억제제일 수 있음을 의미한다. 활성화제는 HSP 경로를 개선시킬 수 있다. 활성화제는, 증가된 증식이 유리한 치료학적 효과를 가질 수 있는 질환에 유용할 것이다. 억제제는 Hsp70 또는 Hsc70을 억제함으로써 HSP 경로를 억제하고 각종 암 및 증식성 장애의 성장을 억제할 수 있다. 결과적으로, HSP 경로의 증가된 활성이 요구되는 상태에서는, 활성화제가 바람직하다. HSP 경로의 억제가 요구되는 상태에서는, 억제제가 바람직하다.

[0050] 특정 양태에서, 본 대상 물질의 화합물은 증식성 장애의 치료에 유용하다. 본원에 사용된 것으로서 용어 "증식성 장애"는 유방, 전립선, 폐, 결장, 위, 췌장, 난소, 뇌 및 조혈성 암, 식도 암종, 신장 세포 암종, 방광 암, 두부 및 경부 암, 백혈병 및, 담관육종 및 식도 육종과 같은 육종을 포함하는 암을 말한다. 특히, 이는 유방 및 난소 암, 전립선 암, 췌장 암, 간세포 암종, 비-소세포 및 소세포 폐 암(NSCLC 및 SCLC), 결장직장 암, 백혈병 및 림프종을 포함한다. 예를 들면, 전이성 유방암과 같은 전이성 암도 포함된다.

[0051] 본원에 사용된 것으로서, "온코단백질'은 세포의 신생 형질전환을 잠재적으로 유도하거나 촉진시킬 수 있는 단백질을 의미한다. 하나의 예에서, 단백질은 종양유전자에 의해 암호화될 수 있다. 본원에 사용된 것으로서 종

양 유전자는 세포의 신생 형질전환을 잠재적으로 유도하거나 촉진할 수 있는 유전자 생성물을 생산하는 유전자이다. 종양 유전자는 바이러스 또는 세포 기원을 가질 수 있다. 온코단백질의 비제한적 예는 성장 인자 수용체, 단백질 키나제, 시그날 형질유도인자, 핵 인단백질, 메틸트랜스퍼라제 및 전사 인자를 포함한다. 이들 단백질이 구조적 및/또는 조절적 변화 후 세포내에서 비정상적으로 발현되거나 활성화되거나 전좌되는 경우, 조절되지 않은 세포 증식 및 세포 사멸에 있어서의 결손이 초래될 수 있다. 본 대상 물질의 온코단백질의 비제한적 예는 개별적으로 ErbB2 (Her2/Neu), EGFR/ErbB1, ErbB3, ErbB4, ErbB5 및 임의의 다른 erbB 계열 구성원, PDGFR, PML-RAR AKT, BCR-abl, src, Raf 계열 구성원(예를 들면, C-Raf, B-Raf), 우세한 음성(dominant negative) p53, HIF-1α 텔로머라제, MTG8(골수성 백혈병 단백질), 열 충격 인자, B형 간염 바이러스 역전사효소, c-src, v-src, 돌연변이되거나 부재한 p53, 에스트로겐 수용체, 돌연변이체 K-ras 단백질, 산화질소 신타제 및 키메라 단백질 $p210_{BCR-ABL}$ 및/또는 임의의 조합을 포함한다. 본 발명은 또한 Hsp70 또는 Hsp70-Hsp90 복합체와 연합되는 것으로 현재 공지되어 있거나 후에 확인된 다른 임의의 온코단백질을 포함한다. 일부 양태에서, 환자에 존재하는 온코단백질은 치료요법 전에, 동안에 및 후에 측정된다. 다른 양태에서, 이를 필료로 하는 환자에게 본 대상 물질의 투여는 환자에서 하나 이상의 온코단백질의 탈안정화 및 분해를 초래한다.

[0052] 본원에 인용된 임의의 농도 범위, 퍼센트 범위, 또는 비율 범위는 달리 나타내지 않는 한, 정수의 1/10 및 1/100과 같은 범위 및 이의 분획내 특정 정수의 농도, 퍼센트 또는 비를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0053] 상기 및 또한 본원에 사용된 것으로서 "단수(a 또는 an)"는 나열된 성분들의 "하나 이상'을 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 달리 상세히 기술하지 않는 한, 단수의 사용은 다수를 포함하는 것이 당해 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이다. 따라서, 단수("a" 또는 "an") 및 "적어도 하나'는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 예를 들면, 단수("a") 중합체는 하나의 중합체 또는 2개 이상의 중합체를 포함하는 혼합물 둘 다를 말한다.

[0054] 본원의 명세서 전체에서, 각종 양태의 기술은 "포함하는" 언어를 사용하지만; 당해 분야의 숙련가에게 일부 특수 예에서, 하나의 양태는 또한 언어 "로 필수적으로 이루어진" 또는 "로 이루어진"을 사용하여 기술될 수 있음이 이해될 것이다.

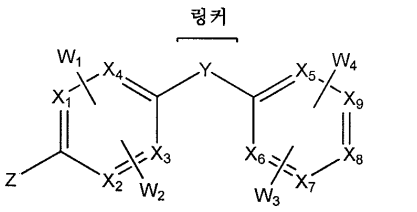
[0055] 본 교시 내용을 보다 잘 이해하고 교시 내용의 영역을 제한하지 않을 목적으로, 달리 나타내지 않는 한, 명세서 및 특허청구범위에서 사용된 양, 퍼센트 또는 비율, 및 다른 수치를 나타내는 모든 수는 용어 "약"에 의해 모든 예에서 변형되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 달리 나타내지 않는 한, 하기 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 설정된 수치 매개변수는 수득되는 것으로 고려된 바람직한 특성에 따라 변할 수 있는 대략치이다. 적어도, 각각의 수치 매개변수는 기록된 유의적인 숫자의 수의 측면에서 및 통상의 라운딩 기술(rounding technique)을 적용함으로써 해석되어야 한다.

[0056] 본원에 사용된 것로서 다른 용어들은 당해 분야에서 이들의 널리-공지된 의미에 의해 정의되는 것을 의미한다.

[0057] 본 대상 물질의 화합물

[0058] 제1의 일반적인 양태에 따라서, 본 대상 물질은 다음 화학식을 갖는 화합물, 이들의 입체 이성체, 호변 이성체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

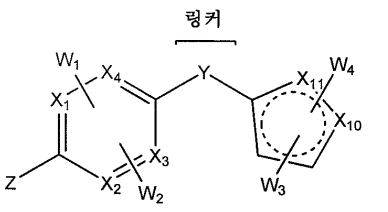
[화학식 1]



좌측, 아릴 우측, 아릴

[화학식 1a] [화학식 1b]

[화학식 1']



좌측, 아릴 우측, 아릴

[화학식 1a'] [화학식 1b']

[0059]

[0060] 상기 화학식에서,

[0061] X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, 및 X_9는 CH, 치환된 C, 및 치환된 N 중에서 독립적으로 선택되고;

[0062] X_{10} 및 X_{11}는 방향족성이 유지되도록 CH, CH_2, NH, NR, O, 및 S 중에서 독립적으로 선택되고;

[0063] R은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이며;

[0064] Y는 S, SO, SO_2, CH_2, CHR, CRR, CO, O, NH, 또는 NR이고, 여기서, R은 저급 알킬 또는 알콕실 쇄이고;

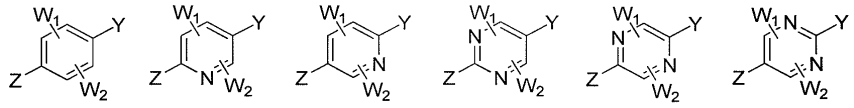
[0065] Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

[0066] W_1 및 W_2는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택될 수 있거나; W_1 및 W_2는 링커(linker)를 통해 함께 결합함으로써 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있으며;

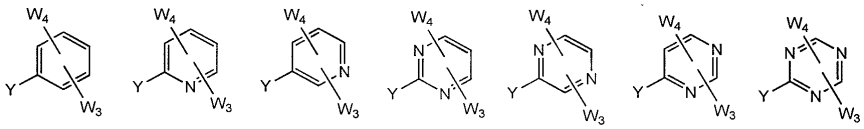
[0067] W_3 및 W_4는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택될 수 있거나; W_3 및 W_4는 링커를 통해 함께 결합함으로써 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있다.

[0068] 또한, W_2는 우측 아릴 환에 직접적으로 결합하여 5-원 환을 형성하거나 링커를 통해 결합하여 6 또는 7-원 환을 형성할 수 있다.

[0069] 화학식 1a 및 화학식 1b의 바람직한 양태에서, X_1 내지 X_4는 다음 중에서 독립적으로 선택되나, 이에 한정되지 않는다:

[0070] 

[0071] 화학식 1a의 바람직한 양태에서, X_5 내지 X_9는 독립적으로 다음 중에서 선택되나 이에 한정되지 않는다:

[0072] 

[0073] 화학식 1b'의 바람직한 양태에서, X_{10}은 CH_2, NH, NR', O, 및 S이고; 여기서 R'은 저급 알킬 쇄이며;

[0074] 화학식 I 및 화학식 I'의 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, SO_2, O 또는 CH_2이다.

[0075] 화학식 1a 및 화학식 1a'의 바람직한 양태에서, Z는 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미

노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도이다.

[0076] 화학식 1a 및 화학식 1a'의 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; W_1 및 W_2는 링커를 통해 함께 연결됨으로써 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있다.

[0077] 화학식 1b 및 화학식 1b'의 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; W_3 및 W_4는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있다.

[0078] 하나의 양태에서, 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물은 위에서 정의한 바와 같고, 단: (1) Y는 S, SO, 및 SO_2로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; (2) Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 및 디아릴아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; (3) 화학식 1a 또는 화학식 1a'의 좌측 아릴은 적어도 하나의 환 질소를 함유하며; (4) 적어도 하나의 W_1 및 W_2는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 및 디아릴아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; (5) 적어도 하나의 W_3 및 W_4는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환되거나 치환되지 않은 아미도, -$NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 및 설폰아미도로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

[0079] 다른 양태에서, 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물은 위에서 정의한 바와 같고, 단: (1) Z는 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 및 디아릴아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; (2) W_1 및 W_2 중의 적어도 하나는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 및 디아릴아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; (3) W_3 및 (4) W_4 중의 적어도 하나는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환되거나 치환되지 않은 아미도, -$NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 및 설폰아미도로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

[0080] 추가의 양태에서, 화학식 I 또는 I'의 화합물은 위에서 정의한 바와 같고, 단 (1) Y는 S, SO, 및 SO_2로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; (2) Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 및 디아릴아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; (3) W_1 및 W_2 중의 적어도 하나는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 및 디아릴아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; (4) W_3 및 W_4 중의 적어도 하나는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환되거나 치환되지 않은 아미도, -$NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 및 설폰아미도로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

[0081] 추가의 양태에서, 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물은 위에서 정의한 바와 같고, 단: (1) Z는 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 및 디아릴아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; (2) W_1 및 W_2는 둘다 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 및 디아릴아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; (3) W_3 및 W_4 중의 적어도 하나는 아미노,

알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환되거나 치환되지 않은 아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 및 설폰아미도로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

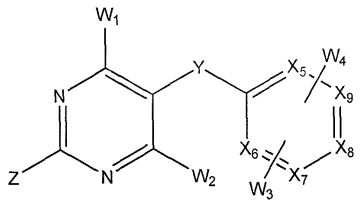
[0082] 추가의 양태에서, 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물은 위에서 정의한 바와 같고, 단: (1) W_1 및 W_2는 둘다 아릴, 헤테로사이클, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 및 디아릴아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; (4) W_3 및 W_4 중의 적어도 하나는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환되거나 치환되지 않은 아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 및 설폰아미도로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

[0083] 하나의 양태에서, 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물은 위에서 정의한 바와 같고, 단: (1) Y는 S, SO, 및 SO_2로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; (2) Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 및 디아릴아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; (3) 화학식 1a 또는 화학식 1a'의 좌측 아릴 또는 우측 아릴은 적어도 2개의 환 질소를 함유하며; (4) W_1 및 W_2 중의 적어도 하나는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 및 디아릴아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; (5) W_3 및 W_4 중의 적어도 하나는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환되거나 치환되지 않은 아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 및 설폰아미도로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

[0084] 하나의 양태에서, 화학식 I 또는 화학식 I'의 화합물은 위에서 정의한 바와 같고, 단: (1) Y는 S, SO, 및 SO_2로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; (2) Z는 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 및 디아릴아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; (3) 화학식 1a 또는 화학식 1a'의 좌측 아릴 또는 우측 아릴 또는 아릴 둘다는 적어도 2개의 환 질소를 함유하고; (4) W_1 및 W_2 중의 적어도 하나는 알콕시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 및 디아릴아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; (5) W_3 및 W_4 중의 적어도 하나는 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환되거나 치환되지 않은 아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 및 설폰아미도로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

[0085] 본 대상 물질의 다른 양태는 화학식 2a의 화합물, 이들의 입체 이성체, 호변 이성체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0086] [화학식 2a]

[0087] 

[0088] 상기 화학식 2a에서,

[0089] X_5 내지 X_9는 CH, 치환된 C, 및 치환된 N으로부터 독립적으로 선택되고;

[0090] Y는 S, SO, SO_2, CH_2, CHR, CRR, CO, O, NH, 또는 NR이며, 여기서, R은 저급 알킬 또는 알콕실 쇄이며;

[0091] Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노,

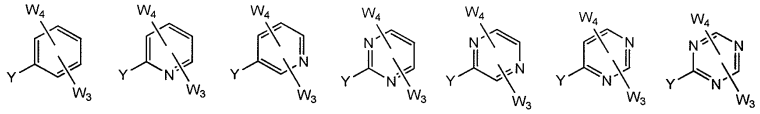
카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO$_2$-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택될 수 있고;

[0092] W_1 및 W_2는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO$_2$-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

[0093] W_3 및 W_4는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO$_2$-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_3 및 W_4 는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있다.

[0094] 또한, W_2는 우측 아릴 환에 직접적으로 결합하여 5-원 환을 형성하거나 링커를 통해 결합하여 6 또는 7-원 환을 형성할 수 있다.

[0095] 화학식 2a의 바람직한 양태에서, X_5 내지 X_9는 다음 중에서 독립적으로 선택되나 이에 한정되지 않는다:

[0096] 

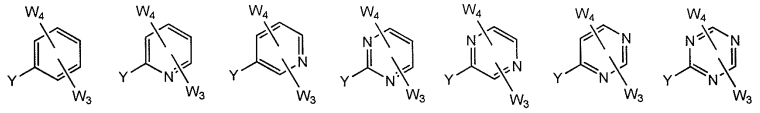
[0097] 화학식 2a의 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, SO$_2$, O 또는 CH$_2$이다.

[0098] 화학식 2a의 바람직한 양태에서, Z는 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도이다.

[0099] 화학식 2a의 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0100] 화학식 2a의 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0101] 화학식 2a의 특히 바람직한 양태에서, X_5 내지 X_9는

[0102] 

[0103] 이다.

[0104] 화학식 2a의 특히 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, 또는 SO_2이다.

[0105] 화학식 2a의 특히 바람직한 양태에서, Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0106] 화학식 2a의 특히 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0107] 화학식 2a의 특히 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -$NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN이다.

[0108] 표 1은 당해 양태를 예시하는 구체적인 화합물의 예를 나타낸다. 이들 화합물에 대해 나열된 IC_{50} 값은 대상 화합물의 항증식 효과를 나타내며 본원에 기술된 성장 억제 검정을 사용하여 수득되었다.

표 1

[0109]

확인 번호	화합물 명	IC_{50} (μM) Kasumi	IC_{50} (μM) SKBr3	
YK1	N,N'-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드	15		
YK2	2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민	57.2		
YK3	N,N'-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일설피닐)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드			
YK4	N-(6-아미노-2-(2-아미노-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-3-(디에틸아미노)프로판아미드			
YK5	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	0.4-0.6	0.455	
YK6	N-(6-아미노-2-(2-아미노-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아미드	23		
YK7	N,N'-(2-(2-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드			
YK8	N,N'-(2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드	>100		
YK9	N,N'-(2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드	>100		
YK10	2-(4-(5-(4,6-디아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에탄올			
YK11	2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민	>100		
YK12	2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민	>100		
YK13	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드	>100 (>100)		
YK14	N-(6-아미노-2-(2-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드	>100		
YK15	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드	>100		

YK16	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드	>100		
YK17	N-(6-아미노-2-(2-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드			
YK18	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	3		
YK19	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	2.5		
YK20	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)옥탄아미드	6.3		
YK21	N-(6-아미노-2-(2-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)옥탄아미드	7.2		
YK22	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)옥탄아미드	12.3		
YK23	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)옥탄아미드	13.2		
YK24	N,N'-(2-(2-(4-부틸피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드	16.8		
YK25	2-(2-(4-부틸피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민	>100		
YK26	N-(6-아미노-2-(2-(4-부틸피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드			
YK27	N-(6-아미노-2-(2-(4-부틸피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)옥탄아미드			
YK28	2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민			
YK29	N,N'-(2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드	76.7		
YK30	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	0.48		
YK31	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드	34.1		
YK32	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-3-클로로프로판아미드			
YK33	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)사이클로프로판카복스아미드	88.7 (14.2)		
YK34	(E)-N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-2엔아미드	55		
YK35	2-(4,6-디에톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민			
YK36	N,N'-(2-(4,6-디에톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드			
YK37	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	2.5		
YK38	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드	50		
YK39	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-2-브로모아세트아미드			
YK40	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)사이클로프로판카복스아미드	38.3		
YK41	N,N'-(2-(4,6-디에톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디사이클로프로판카복스아미드	>100		
YK42	(E)-N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-2-엔아미드			
YK43	N,N'-(2-(4,6-디에톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드			

YK44	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	1.2		
YK45	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드			
YK46	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-2-브로모아세트아미드			
YK47	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)사이클로프로판카복스아미드			
YK48	(E)-N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-2엔아미드			
YK49	N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)푸란-2-카복스아미드	>100		
YK50	N-(6-아미노-2-(2-아미노-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	1.5		
YK51	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-3-(디메틸아미노)프로판아미드	8		
YK52	6-(5-(4,6-디아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일아미노)헥산-1-올	779		
YK53	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	16		
YK54	N-(6-아미노-2-(2-(4-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	4.8		
YK55	2-(2-(2-(2-(4-(5-(4-아크릴아미도-6-아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 5-(2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜타노에이트	13.1		
YK56	2-(2-(2-(2-(5-(4-아크릴아미도-6-아미노피리미딘-2-일티오)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일옥시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 5-((3aR,4R,6aS)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜타노에이트			
YK57	N-(6-아미노-2-(4-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드			
YK58	N-(6-아미노-2-(2-아미노-4-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드			
YK59	2-(2-(2-(2-(4-(5-(4-아미노-6-프로피온아미도피리미딘-2-일티오)-4,6-디에톡시피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜타노에이트			
YK60	2-(2-(2-(2-(4-(5-(4-아미노-6-(3-(디메틸아미노)프로판아미도)피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜타노에이트			
YK61	N-(2-(2-아미노-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	94.4		
YK62	N-(2-(2-플루오로-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	>100		
YK63	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	11.2		
YK64	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	4		
YK65	N-(2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	15.7		
YK66	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	48.3		
YK67	2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-아민	93.5		

YK68	2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-아민	14.7		
YK69	2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-아민	54.2		
YK70	2-(4,6-디메톡시-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-아민	25.2		
YK71	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	0.8	1.2	
YK72	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	2		
YK73	N-(2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	1.9	11.6	
YK74	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	42.2	4.3	
YK75	4-(5-(4-아세트아미도피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-1-메틸피페라진 1-옥사이드		>100	
YK76	N-(2-(2,4,6-트리메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	22.5	2.4	
YK77	N-(2-(2,4,6-트리메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드	62.3	79.2	
YK78	N-(2-(2,4,6-트리메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)사이클로프로판카복스아미드			
YK79	4-(5-(4-아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-1-메틸피페라진 1-옥사이드			
YK80	4-(5-(4-아크릴아미도피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-1-메틸피페라진 1-옥사이드	>100	31.1	
YK81	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드			
YK82	4-(4,6-디메톡시-5-(4-프로피온아미도피리미딘-2-일설포닐)피리미딘-2-일)-1-메틸피페라진 1-옥사이드			
YK83	4-(5-(4-아미노피리미딘-2-일설피닐)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)-1-메틸피페라진 1-옥사이드			
YK84	2-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-아민			
YK85	N-(2-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	4.8	1.8	
YK86	N-(2-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드	26.2	44.4	
YK87	(E)-N-(2-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-2-엔아미드	16.0		
YK88	N-(2-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)메타크릴아미드	13.1	16.7	
YK89	N-(2-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)푸란-2-카복스아미드	12.0, 7.5	6.8	
YK90	N-(2-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)사이클로프로판카복스아미드	20.1, 27.1	25.8	
YK91	2-(2-(4-(4-아미노부틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민			
YK92	N-(6-아미노-2-(2-(4-(4-아미노부틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드			
YK93	2-(2-(4-(4-아미노부틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-아민			
YK94	N-(2-(2-(4-(4-아미노부틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드			
YK95	N-(2-(2-(4-(4-아미노부틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)푸란-2-카복스아미드			

YK96	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드			
YK97	(E)-N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-2엔아미드			
YK98	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)메타크릴아미드			
YK99	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)푸란-2-카복스아미드			
YK100	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)푸란-2-카복스아미드			
YK101	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드			
YK102	(E)-N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-2-엔아미드			
YK103	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)메타크릴아미드			
YK104	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)푸란-2-카복스아미드			
YK105	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)사이클로프로판카복스아미드			
YK106	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드	>100	99.5	
YK107	(E)-N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-2-엔아미드			
YK108	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)메타크릴아미드	9.5		
YK109	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)푸란-2-카복스아미드			
YK110	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)사이클로프로판카복스아미드	>100, >100	>100	
YK111	N-(2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드			
YK112	(E)-N-(2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-2엔아미드			
YK113	N-(2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)메타크릴아미드			
YK114	N-(2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)푸란-2-카복스아미드			
YK115	N-(2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)사이클로프로판카복스아미드			
PDP2	3-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)아닐린	79.7	>100	
PDP3	N-(3-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)페닐)아크릴아미드	11.4	16.5	
PDP4	N-(3-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드	>100	>100	
PDP5	N-(3-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)페닐)메타크릴아미드		18.1	
PDP6	N-(3-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)페닐)사이클로프로판카복스아미드	?	9.9(?)	
PDP7	2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-올			
PDP8	2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일 아크릴레이트			
PDP9	2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일 사이클로프로판카복실레이트			

PDP10	2-(4,6-디메톡시-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일 메타크릴레이트			
YK116	2-(4,6-디메틸-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-아민			
YK117	N-(2-(4,6-디메틸-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	6.2	14.4	
YK118	N-(2-(4,6-디메틸-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드	>100	>100	
YK119	(E)-N-(2-(4,6-디메틸-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-2엔아미드			
YK120	N-(2-(4,6-디메틸-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)메타크릴아미드			
YK121	N-(2-(4,6-디메틸-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)푸란-2-카복스아미드			
YK122	N-(2-(4,6-디메틸-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)사이클로프로판카복스아미드			
YK123	N-(2-(4,6-디메틸-2-모르폴리노피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-2-메톡시아세트아미드	58.1	>100	
YK124	2-(4,6-디메틸-2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-아민			
YK125	N-(2-(4,6-디메틸-2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드			
YK126	N-(2-(4,6-디메틸-2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드			
YK127	(E)-N-(2-(4,6-디메틸-2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-2-엔아미드			
YK128	N-(2-(4,6-디메틸-2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)메타크릴아미드			
YK129	N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아크릴아미드	7.7, 9.9	6.8	
YK130	N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드	10.4, 21.2	18.3	
YK131	(E)-N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)부트-2엔아미드	15.0	20.7	
YK132	N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)메타크릴아미드N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)메타크릴아미드	7.7	17.8	
YK133	3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)아닐린	30.5, 25.4	37.3	
YK134	N-(3-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드			
YK135	N-(3-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드			
YK136	(E)-N-(3-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)부트-2엔아미드			
YK137	N-(3-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)메타크릴아미드			
YK138	3-(4,6-디메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)아닐린			
YK139	N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)사이클로프로판카복스아미드	8.9, 7.9	7.7	
YK140	N-(3-(2-아미노-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드	35.2	99.5	
YK141	N-(3-(2-(4-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드		38.9	

YK142	2-(2-(2-(2-(4-(4,6-디메톡시-5-(3-프로피온아미도페닐티오)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 5-(2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜타노에이트		47.9	
YK144	N-(2-(2-(4-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메틸피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)푸란-2-카복스아미드			
YK145	2-(2-(2-(2-(4-(5-(4-(푸란-2-카복스아미도)피리미딘-2-일티오)-4,6-디메틸피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 5-(2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜타노에이트			
YK146	N-(3-(4,6-디메틸-2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드	8.8, 9.0		
YK147	N-(3-(4,6-디메틸-2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)부트-3엔-아미드			
YK148	N-(3-(4,6-디메틸-2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)메타크릴아미드			
YK149	2-아미노-N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드	13.9, 21.0		
YK177	메틸 2-(5-(3-아세트아미도페닐티오)-2-아미노-6-메틸피리미딘-4-일옥시)프로파노에이트			
TT-2	N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)사이클로부탄카복스아미드			
TT-3	N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)사이클로헥산카복스아미드			
TT-4	N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)벤즈아미드			
TT-5	2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-페닐피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
TT-6	N-(2-(2-(2-(2-(4-(5-(4-아크릴아미도-6-아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)-5-(2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미드			
TT-7	N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
TT-8	N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)벤즈아미드			
TT-9	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
TT-10	2-아미노-N-(3-(4-(4-메톡시벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
TT-11	N-(3-(4-(4-메톡시벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
TT-12	2-아미노-N-(3-(4-(사이클로펜틸메톡시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
TT-13	2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-페녹시피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
TT-14	2-아미노-N-(3-(4-(사이클로펜틸옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
TT-15	2-아미노-N-(3-(4-(사이클로헥실옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
TT-16	2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-3-일메톡시)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
TT-17	2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-4-일메톡시)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
TT-18	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)프로판아미드			

TT-19	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)-3-메틸부탄아미드			
TT-20	N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)피롤리딘-2-카복스아미드			
TT-21	2-아미노-N-(3-(4-벤질-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
TT-22	2-아미노-N-(3-(4-(4-클로로벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오) 페닐)아세트아미드			
TT-23	2-아미노-N-(3-(4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
TT-24	2-아미노-N-(3-(4-(3-아미노벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
TT-25	2-아미노-N-(3-(4-(2-아미노벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐) 아세트아미드			
TT-26	2-아미노-N-(3-(4-(디플루오로(페닐)메톡시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
TT-27	2-아미노-N-(3-(4-(3,5-디플루오로벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐) 아세트아미드			
TT-28	N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아크릴아미드			
TT-29	N-(2-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드			
TT-30	N-(6-아미노-2-(4-(벤질옥시)-2-(4- 에틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드			
1-01	2-아미노-N-(3-(4-(3-(디메틸아미노)페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-02	2-아미노-N-(3-(4-(4-(디메틸아미노)페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-03	2-아미노-N-(3-(4-(3-시아노페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-04	2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(3-니트로페닐)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-05	2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(3-설파모일페닐)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-06	2-아미노-N-(3-(4-(푸란-2-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-07	N-(3-(4-(푸란-3-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)벤즈아미드			
1-08	3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-N-사이클로프로필벤즈아미드			
1-09	3-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페녹시)-2-메틸프로판아미드			
1-10	2-아미노-N-(3-아미노-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(1H-피롤-2-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-11	2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(1H-피롤-3-일)피리미딘-5-일티오)페닐)프로판아미드			
1-12	2-아미노-N-(3-클로로-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(1H-피라졸-3-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-13	N-(3-(4-(사이클로헥실옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)벤즈아미드			
1-14	2-아미노-N-(3-아미노-5-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-15	2-아미노-N-(3-(4-(2-메톡시에틸)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)프로판아미드			
1-16	N-(3-(4-아세틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-5-클로로페닐)-2-아미노아세트아미드			

1-17	N-(4-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)-10H-티오크로메노[3,2-d]피리미딘-7-일)프로피온아미드			
1-18	2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피롤리딘-2-일메톡시)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-19	2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피페리딘-4-일옥시)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-20	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일티오)-5-메톡시페닐)아세트아미드			
1-21	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판아미드			
1-22	5-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)퀴놀린-2(1H)-온			
1-23	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)-3-메틸부탄아미드			
1-24	N-(4-(4-(3-(디메틸아미노)페녹시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리딘-2-일)프로피온아미드			
1-25	N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피페리딘-3-일옥시)피리미딘-5-일티오)페닐)메탄설폰아미드			
1-26	4-(벤질옥시)-6-(2-메톡시에톡시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(3-(1-페닐에틸)페닐티오)피리미딘			
1-27	7-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(퀴놀린-8-일메톡시)피리미딘-5-일티오)퀴놀린-2(1H)-온			
1-28	N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)피롤리딘-2-카복스아미드			
1-29	N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)피롤리딘-2-카복스아미드를 갖는 2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)프로판아미드 화합물(1:1)			
1-30	2-아미노-N-(5-(4-(3-아미노페녹시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리딘-3-일)아세트아미드			
1-31	2-아미노-N-(4-(4-(4-아미노사이클로헥실옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-6-메틸피리미딘-2-일)아세트아미드			
1-32	2-아미노-3-메틸-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-3-일메톡시)피리미딘-5-일설포닐)페닐)펜탄아미드			
1-33	2-아미노-N-(6-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)아세트아미드			
1-34	(3-(4-(3-아미노사이클로헥실옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)메탄올			
1-35	2-아미노-N-(4-(4-(벤질옥시)-6-(2-메톡시에톡시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-36	2-아미노-N-(3-(푸란-3-일아미노)-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리미딘-2-일메톡시)피리미딘-5-일설피닐)페닐)-4-메틸펜탄아미드			
1-37	2-아미노-N-(3-(4-(3-브로모-2-메톡시벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-5-메톡시페닐)아세트아미드			
1-38	2-아미노-N-(6-(4-(3-아미노사이클로펜틸옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피라진-2-일)아세트아미드			
1-39	2-아미노-N-(4-(4-(벤질옥시)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)프로판아미드			
1-40	2-아미노-N-(6-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-3-일옥시)피리미딘-5-일티오)피리딘-2-일)프로판아미드			
1-41	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-5-(디메틸아미노)페닐)아세트아미드			
1-42	5-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온			

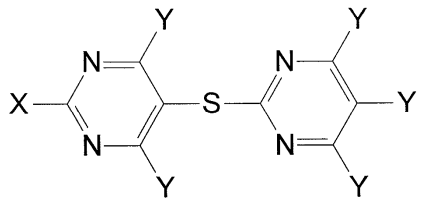
1-43	2-아미노-N-(2-(4-(3-카르밤이미도일페녹시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드			
1-44	N-(3-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아크릴아미드			
1-45	2-아미노-N-(2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-2-일옥시)피리미딘-5-일설포닐)피리딘-4-일)프로판아미드			
1-46	2-아미노-N-(3-아미노-5-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-47	7-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온			
1-48	N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-4-일옥시)피리미딘-5-일설피닐)페닐)벤즈아미드			
1-49	N-(2-아미노-6-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리딘-4-일)아크릴아미드			
1-50	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리딘-4-일)아크릴아미드			
1-51	N-(3-아미노-5-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아크릴아미드			
1-52	N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아크릴아미드			
1-53	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)메타크릴아미드			
1-54	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)메타크릴아미드			
1-55	(Z)-N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-2엔아미드			
1-56	(Z)-N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-2엔아미드			
1-57	(E)-N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-2엔아미드			
1-58	(E)-N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-2-엔아미드			
1-59	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-N-메틸아크릴아미드			
1-60	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-N-메틸아크릴아미드			
1-61	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피올아미드			
1-62	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피올아미드			
1-63	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-6-메톡시피리미딘-4-일)아크릴아미드			
1-64	N4-알릴-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민			
1-65	N-알릴-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-아민			
1-66	2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-N4-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민			
1-67	2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-N-(프로프-2-이닐)피리미딘-4-아민			
1-68	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드			
1-69	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드			

1-70	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-(2-(2-모르폴리노에톡시)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드			
1-71	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-(2-(2-모르폴리노에톡시)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드			
1-72	N-(6-아미노-2-(2-(4-(2-(2-(디메틸아미노)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드			
1-73	N-(2-(2-(4-(2-(2-(디메틸아미노)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드			
1-74	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-6-(3-모르폴리노프로필아미노)피리미딘-4-일)아크릴아미드			
1-75	N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-6-(3-(디메틸아미노)프로필아미노)피리미딘-4-일)아크릴아미드			
1-76	(E)-N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드			
1-77	(E)-N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드			
1-78	(E)-N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-3-(푸란-2-일)아크릴아미드			
1-79	(E)-N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-3-(푸란-2-일)아크릴아미드			
1-80	(E)-N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-3-(티오펜-2-일)아크릴아미드			
1-81	(E)-N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-3-(티오펜-2-일)아크릴아미드			
1-82	(E)-N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드			
1-83	(E)-N-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)-3-(피리딘-3-일)아크릴아미드			
1-84	5-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)-1H-피롤-2(5H)-온			
1-85	N-(1-(4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)이소퀴놀린-3-일)아크릴아미드			
1-86	N-(4-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아크릴아미드			
1-87	5-(4-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)펜트-1-엔-3-온			
1-88	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)에텐설폰아미드			
1-89	N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)프로피올아미드			
1-90	1-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)부트-3-엔-2-온			
1-91	2-아미노-N-(3-(4-(4-클로로벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-92	2-아미노-N-(3-(4-(푸란-2-일메톡시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-93	2-아미노-N-(3-(4-(푸란-3-일메톡시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-94	2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-펜에톡시피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			

1-95	2-아미노-N-(3-(4-(2-사이클로펜틸에톡시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			
1-96	2-아미노-N-(3-(4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드			

[0110] 화학식 2a의 화합물의 하나의 양태는 화학식 2a'의 화합물 또는 이의 입체 이성체, 호변 이성체, 또는 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0111] [화학식 2a']

[0112] 

[0113] 상기 화학식 2a'에서:

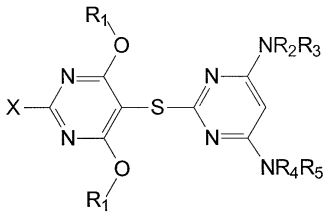
[0114] 각각의 X 및 Y는 임의 치환된 직쇄상 또는 분지상 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 임의 치환된 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹; 할로; 임의 치환된 C_{2-22} 아실 그룹; $-NR_4R_5$ 그룹; $-C(O)R_6$ 그룹; $-(에톡시)_n-R_6$(여기서 n은 1 내지 12이다) 그룹; 임의 치환된 알콕시카르보닐 그룹; 임의 치환된 알킬옥시 그룹; 임의 치환된 아미노 그룹; 니트로 그룹; 및 카복실 그룹으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H; 임의 치환된 직쇄상 또는 분지상 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 및 $-C(O)R_6$로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; 각각의 R_6는 임의 치환된 직쇄상 또는 분지상 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 임의 치환된 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹; 임의 치환된 알킬옥시 그룹; 및 알킬아크릴레이트 그룹(예: 에틸 아크릴레이트)으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0115] 다른 양태에서, 화학식 2a'의 화합물은 위에서 기술한 바와 같고, 단, X는 가교된 환 구조를 포함하지 않는다.

[0116] 다른 양태에서, 화학식 2a'의 화합물은 위에서 기술한 바와 같고, 단 X 또는 Y 치환체 중의 적어도 하나는 화합물을 확인하고, 트래킹하며/하거나 분리하는데 유용한 적어도 하나의 표지 또는 마커 그룹을 포함한다. 본원에 유용한 표지 그룹 및 마커 그룹의 비-제한적 예는, 예를 들면, 형광성 그룹, 비오틴 그룹, 아비딘 그룹, 및 효소 링커 그룹을 포함한다.

[0117] 본 대상 물질의 다른 양태는 화학식 2a''의 화합물, 또는 이의 입체 이성체, 호변 이성체 또는 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0118] [화학식 2a'']

[0119] 

[0120] 상기 화학식 2a''에서:

[0121] 각각의 R_1은 H; 임의 치환된 직쇄상 또는 분지상 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 임의 치환된 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹; 할로; 임의 치환된 C_{2-22} 아실 그룹; $-C(O)R_6$ 그룹; 및 $-(에톡시)_n-R_6$(여기서, n은 1 내지 12이다) 그룹으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; R_2, R_3, R_4, 및 R_5는 H; 임의 치환된 직쇄상 또는 분지상 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 임의 치환된 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹; 임의 치환된 C_{2-22} 아실 그룹; $-C(O)R_6$ 그룹; 및 임의 치환된 알콕시카르보닐 그룹으로 이

루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며; X는 임의 치환된 직쇄상 또는 분지상 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 임의 치환된 카보사이클릭, 헤테로사이클릭(예를 들면, 4-알킬피페라진), 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹; 할로; 임의 치환된 C_{2-22} 아실 그룹; $-NR_4R_5$ 그룹; $-C(O)R_6$ 그룹; $-(에톡시)_n-R_6$(여기서, n은 1 내지 12이다) 그룹; 임의 치환된 알콕시카르보닐 그룹; 임의 치환된 알킬옥시 그룹; 임의 치환된 아미노 그룹; 니트로 그룹; 및 카복실 그룹으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; 각각의 R_6은 임의 치환된 직쇄상 또는 분지상 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 임의 치환된 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹; 임의 치환된 알킬옥시 그룹; 및 알킬아크릴레이트 그룹(예를 들면, 에틸 아크릴레이트)으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며; 단, X는 가교된 환 구조를 포함하지 않는다.

[0122] 다른 양태에서, 화학식 2a'의 화합물은 위에서 기술한 바와 같고, 단, 당해 화합물은 N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)옥탄아미드(YK20)가 아니다.

[0123] 여전히 다른 양태에서, 화학식 2a''의 화합물은 위에서 기술한 바와 같고, 여기서: 각각의 R_1은 H; 및 임의 치환된 직쇄상 또는 분지상 알킬, 알케닐, 또는 알키닐로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; R_2, R_3, R_4, 및 R_5는 H; 임의 치환된 직쇄상 또는 분지상 C1-C6 알킬; 및 $-C(O)R_6$(여기서, R_6은 임의 치환된 직쇄상 또는 분지상 C1-C6 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이다)으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; X는 임의 치환된 직쇄상 또는 분지상 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 그룹; 임의 치환된 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 아릴, 또는 헤테로아릴 그룹; 및 할로로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 추가의 양태에서, X는 질소 원자에서 결합된 피페라진 환이고, 여기서 피페라진은 할로, 할로알킬, 직쇄상 또는 분지상 알킬, 치환된 직쇄상 또는 분지상 알킬, 및 $HO-(에톡시)_n-C_1-C_6$ 알킬-(n = 1 내지 8)(예를 들면, $HO-(에톡시)_3-C_2H_4-$ 등)으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 적어도 하나의 그룹으로 임의 치환된다.

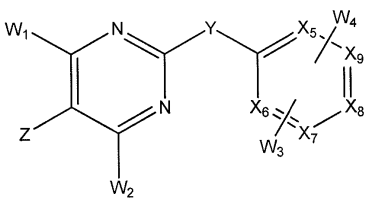
[0124] 다른 양태에서, 화학식 2a'의 화합물은 위에서 기술한 바와 같고, 여기서: 각각의 R_1은 직쇄상 또는 분지상 C_1-C_6 알킬 및 치환된 직쇄상 또는 분지상 C_1-C_6 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다. 예를 들면, R_1은 메틸, 에틸, 에테닐, 프로필, 및 부틸로 이루어진 그룹 중에서 선택될 수 있다.

[0125] 다른 양태에서, 화학식 2a'의 화합물은 위에서 기술한 바와 같고, 여기서: 각각의 R_1은 메틸 및 에틸 중에서 독립적으로 선택되고; NR_2R_3은 NH_2이며; NR_4R_5는 $NHC(O)-C_1-C_6$ 알킬 또는 $NHC(O)-C_2-C_6$ 알케닐이고; X는 질소 원자에서 결합된 피페라진 환이고, 피페라진 환은 할로, 할로알킬, 또는 직쇄상 또는 분지상 C_1-C_6 알킬로 임의 치환된다.

[0126] 다른 양태에서, 화학식 2a'의 화합물은 위에서 기술한 바와 같고, 여기서: 각각의 R_1은 동일하거나 상이하고 메틸 또는 에틸이며; R_2, R_3, 및 R_4는 각각 H이고; R_5은 -C(O)-메틸, -C(O)-에틸, 또는 -C(O)-에테닐이며; X는 피페라진, 4-메틸피페라진-1-일 또는 4-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일이다.

[0127] 본 대상 물질의 다른 양태는 화학식 3a의 화합물, 이들의 입체 이성체, 호변 이성체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0128] [화학식 3a]

[0129] 

[0130] 상기 화학식 3a에서,

[0131] X_5 내지 X_9은 CH, 치환된 C, 및 치환된 N 중에서 독립적으로 선택되고;

[0132] Y는 S, SO, SO_2, CH_2, CHR, CRR, CO, O, NH, 또는 NR이며, 여기서, R은 저급 알킬 또는 알콕실 쇄이고;

[0133] Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된

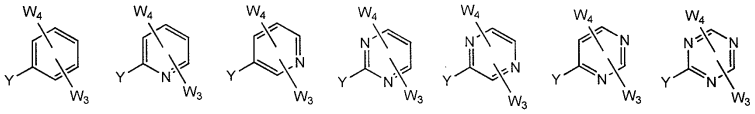
헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO$_2$-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

[0134] W_1 및 W_2는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO$_2$-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

[0135] W_3 및 W_4는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO$_2$-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_3 및 W_4는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있다.

[0136] 또한, W_2는 우측 아릴 환에 직접적으로 결합하여 5-원 환을 형성하거나 링커를 통해 결합하여 6 또는 7-원 환을 형성할 수 있다.

[0137] 화학식 3a의 바람직한 양태에서, X_5 내지 X_9는 다음 중에서 독립적으로 선택되나 이에 한정되지 않는다:

[0138] 

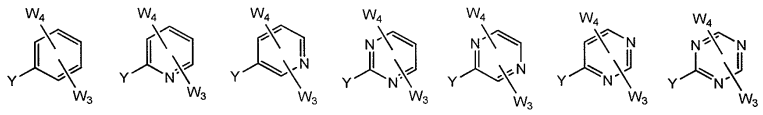
[0139] 화학식 3a의 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, SO$_2$, O 또는 CH$_2$이다.

[0140] 화학식 3a의 바람직한 양태에서, Z는 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도이다.

[0141] 화학식 3a의 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0142] 화학식 3a의 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4은 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0143] 화학식 3a의 특히 바람직한 양태에서, X_5 내지 X_9는

[0144] 

[0145] 이다.

[0146] 화학식 3a의 특히 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, 또는 SO_2이다.

[0147] 화학식 3a의 특히 바람직한 양태에서, Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0148] 화학식 3a의 특히 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0149] 화학식 3a의 특히 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -$NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN이다.

[0150] 표 2는 당해 양태를 예시하는 구체적인 화합물의 예를 나타낸다

표 2

[0151]

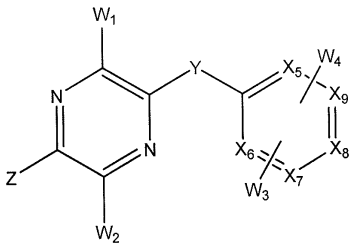
확인 번호	화합물 명	
2-01	N-(3-(4,6-디메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)페닐)아크릴아미드	
2-02	4,6-디메톡시-2-(3-페녹시페닐티오)피리미딘	
2-03	N-(3-(4-(사이클로프로필아미노)-5-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-6-메톡시피리미딘-2-일티오)페닐)아크릴아미드	
2-04	3-(5-하이드록시-4,6-디메톡시피리미딘-2-일티오)벤젠설폰아미드	
2-05	7-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온	
2-06	7-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)퀴놀린-2(1H)-온	
2-07	2-(4,6-디클로로피리딘-2-일티오)-4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘	
2-08	N-(2-(4-아미노-5-에틸-6-메톡시피리미딘-2-일설피닐)-6-메톡시피리딘-4-일)아세트아미드	
2-09	2-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)피리딘-2-일티오)-N5,N5-디에틸-N4-페닐피리미딘-4,5-디아민	
2-10	(2-클로로-6-(5-에톡시-4-메톡시피리미딘-2-일티오)피리딘-4-일)메탄설폰아미드	
2-11	2-(2-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)피리딘-4-일)아세토니트릴	
2-12	2-아미노-N-(2-(4-(푸란-2-일)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)피리딘-4-일)아세트아미드	
2-13	N-(5-(4,6-디메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아미드	
2-14	N-메틸-2-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일설포닐)-5-비닐피리미딘-4-아민	
2-15	에틸 5-(4-(디페닐아미노)-5-(피롤리딘-1-일)피리미딘-2-일티오)피리딘-3-일카르바메이트	
2-16	N-이소프로필-4,6-디메틸-2-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일티오)피리미딘-5-아민	
2-17	N-(5-(4,6-디메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)피리딘-3-일)피콜린아미드	
2-18	N-(5-(4-메틸-6-(5-메틸푸란-2-일)-5-(피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아미드	
2-19	N-(6-하이드록시-2-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-비닐피리미딘-2-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
2-20	N-(2-(4-(디메틸아미노)-5-(프로프-1-이닐)피리미딘-2-일티오)-6-(비닐옥시)피리미딘-4-일)아세트아미드	
2-21	1-(6-하이드록시-2-(4-메톡시-5-(1H-피롤-1-일)-6-비닐피리미딘-2-일티오)피리미딘-4-일)에타논	
2-22	2-(5-(디에틸아미노)-4-메톡시-6-비닐피리미딘-2-일티오)-6-(메틸티오)피리미딘-4-올	
2-23	N-(6-하이드록시-2-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-비닐피리미딘-2-일티오)피리미딘-4-일)니코틴아미드	

2-24	N-(6-하이드록시-2-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-(1H-피롤-2-일)피리미딘-2-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
2-25	4-(4-메톡시-2-(6-니트로피라진-2-일티오)-6-페닐피리미딘-5-일)모르폴린	
2-26	2-(6-(4-(사이클로펜틸아미노)-6-메톡시-5-(피리딘-4-일)피리미딘-2-일설피닐)피라진-2-일)에탄올	
2-27	2-(5-(4-메톡시-6-페닐-5-(피페리딘-1-일)피리미딘-2-일티오)피라진-2-일)아세트아미드	
2-28	N-사이클로펜틸-4-메톡시-2-(6-(메틸설포닐)피라진-2-일티오)-6-페닐피리미딘-5-아민	
2-29	4-(6-메톡시-5-모르폴리노-2-(6-니트로피라진-2-일티오)피리미딘-4-일)-N,N-디메틸아닐린	
2-30	4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(6-니트로피라진-2-일티오)-6-(1H-피라졸-3-일)피리미딘	
2-31	6-(4-에티닐-6-메톡시-5-(피페리딘-1-일)피리미딘-2-일티오)피리미딘-4-카보니트릴	
2-32	2-(6-아미노피리미딘-4-일설포닐)-5-사이클로헥실-N-페닐피리미딘-4-아민	
2-33	N-(6-(4-에티닐-5-플루오로-6-메톡시피리미딘-2-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
2-34	이소프로필 6-(4-에티닐-6-메톡시-5-(페닐아미노)피리미딘-2-일티오)피리미딘-4-카복실레이트	
2-35	6-(4-(3-(디메틸아미노)페닐)-5-(피페리딘-1-일)피리미딘-2-일티오)피리미딘-4-카보니트릴	
2-36	6-(4-메톡시-5-(피페리딘-1-일)-6-(티오펜-2-일)피리미딘-2-일티오)피리미딘-4-카보니트릴	
2-37	N-(4-아미노-6-(5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-4-페녹시피리미딘-2-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)벤즈아미드	
2-38	6-(5-사이클로헥세닐피리미딘-2-일티오)-N2-에틸-N4,N4-디메틸-1,3,5-트리아진-2,4-디아민	
2-39	N-아세틸-N-(4-아미노-6-(5-브로모-4-페녹시피리미딘-2-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)아세트아미드	
2-40	(4-아미노-6-(4-페녹시-5-(피리미딘-5-일아미노)피리미딘-2-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)(사이클로펜틸)메타논	
2-41	N-(4-아미노-6-(4-(3-(디메틸아미노)페녹시)-5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피리미딘-2-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)벤즈아미드	
2-42	N-(4-(4-알릴-5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피리미딘-2-일티오)-6-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-2-아미노프로판아미드	
2-43	6-(5-(4-하이드록시사이클로헥실아미노)-4-메톡시-6-(티오펜-2-일)피리미딘-2-일티오)피리미딘-4-카보니트릴	
2-44	N-(4-아미노-6-(5-(4-하이드록시사이클로헥실아미노)-4-페녹시피리미딘-2-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)벤즈아미드	
2-45	2-아미노-N-(3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피롤리딘-2-일메톡시)피리미딘-2-일티오)페닐)아세트아미드	
2-46	2-아미노-N-(3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피페리딘-4-일옥시)피리미딘-2-일티오)페닐)아세트아미드	
2-47	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일티오)-5-메톡시페닐)아세트아미드	
2-48	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)페닐)-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판아미드	
2-49	5-(4-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)퀴놀린-2(1H)-온	
2-50	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)페닐)-3-메틸부탄아미드	
2-51	N-(4-(4-(3-(디메틸아미노)페녹시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)피리딘-2-일)프로피온아미드	
2-52	N-(3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피페리딘-3-일옥시)피리미딘-2-일티오)페닐)메탄설폰아미드	
2-53	4-(2-메톡시에톡시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-페녹시-2-(3-(1-페닐에틸)페닐티오)피리미딘	
2-54	7-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(퀴놀린-8-일옥시)피리미딘-2-일티오)퀴놀린-2(1H)-온	
2-55	N-(3-(4-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)페닐)피롤리딘-2-카복스아미드	
2-56	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)페닐)프로판아미드	
2-57	2-아미노-N-(5-(4-(3-아미노페녹시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)피리딘-3-일)아세트아미드	
2-58	2-아미노-N-(4-(4-(4-아미노사이클로헥실옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)-6-메틸피리미딘-2-일)아세트아미드	

2-59	2-아미노-3-메틸-N-(3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-3-일메톡시)피리미딘-2-일설포닐)페닐)펜탄아미드	
2-60	2-아미노-N-(6-(4-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)아세트아미드	
2-61	(3-(4-(3-(디메틸아미노)사이클로헥실옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)페닐)메탄올	
2-62	2-아미노-N-(4-(4-(벤질옥시)-6-(2-메톡시에톡시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)페닐)아세트아미드	
2-63	2-아미노-N-(3-(푸란-3-일아미노)-5-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리미딘-2-일메톡시)피리미딘-2-일설피닐)페닐)-4-메틸펜탄아미드	
2-64	2-아미노-N-(6-(4-(3-아미노사이클로펜틸옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)피라진-2-일)아세트아미드	
2-65	2-아미노-N-(4-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-펜에틸피리미딘-2-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)프로판아미드	
2-66	2-아미노-N-(6-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-3-일옥시)피리미딘-2-일티오)피리딘-2-일)프로판아미드	
2-67	2-아미노-N-(2-(4-(3-카르밤이미도일페녹시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
2-68	N-(3-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)페닐)아크릴아미드	
2-69	2-아미노-N-(2-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-2-일옥시)피리미딘-2-일설포닐)피리딘-4-일)프로판아미드	
2-70	N-(3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-4-일옥시)피리미딘-2-일설피닐)페닐)벤즈아미드	
2-71	2-아미노-N-(3-(디메틸아미노)-5-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-페녹시피리미딘-2-일티오)페닐)아세트아미드	
2-72	5-(4-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온	
2-73	2-아미노-N-(3-아미노-5-(4-(사이클로펜틸옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)페닐)아세트아미드	
2-74	7-(4-(사이클로프로필메톡시)-6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온	

[0152] 본 대상 물질의 다른 양태는 화학식 4a의 화합물, 이들의 입체 이성체, 호변 이성체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0153] [화학식 4a]



[0154]

[0155] 상기 화학식 4a에서,

[0156] X_5 내지 X_9는 CH, 치환된 C, 및 치환된 N 중에서 독립적으로 선택되고;

[0157] Y는 S, SO, SO_2, CH_2, CHR, CRR, CO, O, NH, 또는 NR이며, 여기서 R은 저급 알킬 또는 알콕실 쇄이고;

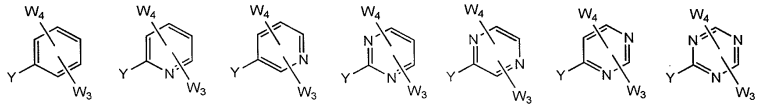
[0158] Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

[0159] W_1 및 W_2는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO$_2$-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

[0160] W_3 및 W_4는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO$_2$-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_3 및 W_4는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있다.

[0161] 또한, W_2는 우측 아릴 환에 직접 결합하여 5-원 환을 형성하거나 링커를 통해 결합하여 6 또는 7-원 환을 형성할 수 있다.

[0162] 화학식 4a의 바람직한 양태에서, X_5 내지 X_9는 이에 제한되지는 않지만 다음 중에서 독립적으로 선택된다:

[0163] 

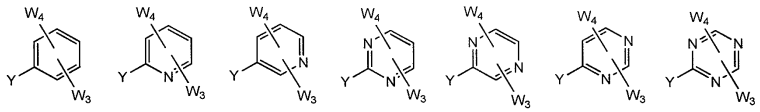
[0164] 화학식 4a의 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, SO$_2$, O 또는 CH$_2$이다.

[0165] 화학식 4a의 바람직한 양태에서, Z는 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도이다.

[0166] 화학식 4a의 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0167] 화학식 4a의 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0168] 화학식 4a의 특히 바람직한 양태에서, X_5 내지 X_9는

[0169] 

[0170] 이다.

[0171] 화학식 4a의 특히 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, 또는 SO$_2$이다.

[0172] 화학식 4a의 특히 바람직한 양태에서, Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알

킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0173] 화학식 4a의 특히 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0174] 화학식 4a의 특히 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO$_2$-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN이다.

[0175] 표 3은 당해 양태를 예시하는 구체적인 화합물의 예를 나타낸다.

표 3

[0176]

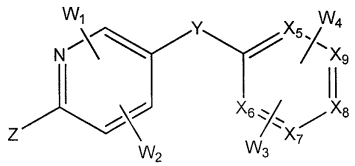
확인번호	화합물 명	
3-01	N-(3-(3,6-디메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)페닐)아크릴아미드	
3-02	2,5-디메톡시-3-(3-페녹시페닐티오)피라진	
3-03	N-(3-(6-(사이클로프로필아미노)-5-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-3-메톡시피라진-2-일티오)페닐)아크릴아미드	
3-04	3-(5-하이드록시-3,6-디메톡시피라진-2-일티오)벤젠설핀아미드	
3-05	7-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온	
3-06	7-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)퀴놀린-2(1H)-온	
3-07	5-(4,6-디클로로피리딘-2-일티오)-3-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피라진	
3-08	N-(2-(3-아미노-5-에틸-6-메톡시피라진-2-일설피닐)-6-메톡시피리딘-4-일)아세트아미드	
3-09	5-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)피리딘-2-일티오)-N2,N2-디에틸-N3-페닐피라진-2,3-디아민	
3-10	(2-클로로-6-(5-에톡시-6-메톡시피라진-2-일티오)피리딘-4-일)메탄설핀아미드	
3-11	2-(2-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)피리딘-4-일)아세토니트릴	
3-12	2-아미노-N-(2-(6-(푸란-2-일)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)피리딘-4-일)아세트아미드	
3-13	N-(5-(6-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아미드	
3-14	N-메틸-3-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일설포닐)-6-비닐피라진-2-아민	
3-15	에틸 5-(6-(디페닐아미노)-5-(피롤리딘-1-일)피라진-2-일티오)피리딘-3-일카르바메이트	
3-16	N-이소프로필-3,6-디메틸-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일티오)피라진-2-아민	
3-17	N-(5-(3,6-디메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)피리딘-3-일)피콜린아미드	
3-18	N-(5-(3-메틸-6-(5-메틸푸란-2-일)-5-(피페라진-1-일)피라진-2-일티오)피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아미드	
3-19	N-(6-하이드록시-2-(3-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-비닐피라진-2-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
3-20	N-(2-(3-(디메틸아미노)-5-(프로프-1-이닐)피라진-2-일티오)-6-(비닐옥시)피리미딘-4-일)아세트아미드	
3-21	1-(6-하이드록시-2-(3-메톡시-5-(1H-피롤-1-일)-6-비닐피라진-2-일티오)피리미딘-4-일)에타논	
3-22	2-(5-(디에틸아미노)-3-메톡시-6-비닐피라진-2-일티오)-6-(메틸티오)피리미딘-4-올	
3-23	N-(6-하이드록시-2-(3-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-비닐피라진-2-일티오)피리미딘-4-일)니코틴아미드	
3-24	N-(6-하이드록시-2-(3-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-(1H-피롤-2-일)피라진-2-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
3-25	4-(3-메톡시-5-(6-니트로피라진-2-일티오)피라진-2-일)모르폴린	
3-26	2-(6-(3-(사이클로펜틸아미노)-6-메톡시-5-(피리딘-4-일)피라진-2-일설피닐)피라진-2-일)에탄올	

3-27	2-(5-(6-메톡시-3-페닐-5-(피페리딘-1-일)피라진-2-일티오)피라진-2-일)아세트아미드	
3-28	N-사이클로펜틸-3-메톡시-5-(6-(메틸설포닐)피라진-2-일티오)-6-페닐피라진-2-아민	
3-29	4-(5-메톡시-6-모르폴리노-3-(6-니트로피라진-2-일티오)피라진-2-일)-N,N-디메틸아닐린	
3-30	2-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)-6-(6-니트로피라진-2-일티오)-5-(1H-피라졸-3-일)피라진	
3-31	6-(3-에티닐-6-메톡시-5-(피페리딘-1-일)피라진-2-일티오)피리미딘-4-카보니트릴	
3-32	6-(5-사이클로헥실-3-(페닐아미노)피라진-2-일설포닐)피리미딘-4-아민	
3-33	N-(6-(3-에티닐-5-플루오로-6-메톡시피라진-2-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
3-34	이소프로필 6-(3-에티닐-6-메톡시-5-(페닐아미노)피라진-2-일티오)피리미딘-4-카복실레이트	
3-35	6-(3-(3-(디메틸아미노)페닐)-5-(피페리딘-1-일)피라진-2-일티오)피리미딘-4-카보니트릴	
3-36	6-(6-메톡시-5-(피페리딘-1-일)-3-(티오펜-2-일)피라진-2-일티오)피리미딘-4-카보니트릴	
3-37	N-(4-아미노-6-(5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-3-페녹시피라진-2-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)벤즈아미드	
3-38	6-(5-사이클로헥세닐피라진-2-일티오)-N2-에틸-N4,N4-디메틸-1,3,5-트리아진-2,4-디아민	
3-39	N-아세틸-N-(4-아미노-6-(5-브로모-3-페녹시피라진-2-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)아세트아미드	
3-40	(4-아미노-6-(3-페녹시-5-(피리미딘-5-일아미노)피라진-2-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)(사이클로펜틸)메타논	
3-41	N-(4-아미노-6-(3-(3-(디메틸아미노)페녹시)-5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피라진-2-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)벤즈아미드	
3-42	N-(4-(3-알릴-5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피라진-2-일티오)-6-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-2-아미노프로판아미드	
3-43	N-(3-(5-(4-하이드록시사이클로헥실아미노)-3,6-디메톡시피라진-2-일티오)페닐)아크릴아미드	
3-44	2-아미노-N-(3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-(피롤리딘-2-일메톡시)피라진-2-일티오)페닐)아세트아미드	
3-45	2-아미노-N-(3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-(피페리딘-4-일옥시)피라진-2-일티오)페닐)아세트아미드	
3-46	2-아미노-N-(3-(6-(벤질옥시)-3-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-5-메톡시페닐)아세트아미드	
3-47	2-아미노-N-(3-(6-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)페닐)-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판아미드	
3-48	5-(6-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)퀴놀린-2(1H)-온	
3-49	2-아미노-N-(3-(6-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)페닐)-3-메틸부탄아미드	
3-50	N-(4-(6-(3-(디메틸아미노)페녹시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)피리딘-2-일)프로피온아미드	
3-51	N-(3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-(피페리딘-3-일옥시)피라진-2-일티오)페닐)메탄설폰아미드	
3-52	N,N-디메틸-2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-5-페녹시-3-(3-(1-페닐에틸)페닐티오)피라진-2-일옥시)에탄아민	
3-53	7-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-(퀴놀린-8-일옥시)피라진-2-일티오)퀴놀린-2(1H)-온	
3-54	N-(3-(6-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)페닐)피롤리딘-2-카복스아미드	
3-55	2-아미노-N-(3-(6-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)페닐)프로판아미드	
3-56	2-아미노-N-(5-(6-(3-아미노페녹시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)피리딘-3-일)아세트아미드	
3-57	2-아미노-N-(4-(6-(4-아미노사이클로헥실옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-6-메틸피리미딘-2-일)아세트아미드	
3-58	2-아미노-3-메틸-N-(3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-(피리딘-3-일메톡시)피라진-2-일설포닐)페닐)펜탄아미드	
3-59	2-아미노-N-(6-(6-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)아세트아미드	

3-60	(3-(6-(3-(디메틸아미노)사이클로헥실옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)페닐)메탄올	
3-61	2-아미노-N-(4-(6-(벤질옥시)-3-(2-메톡시에톡시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)페닐)아세트아미드	
3-62	2-아미노-N-(3-(푸란-3-일아미노)-5-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-(피리미딘-2-일메톡시)피라진-2-일설피닐)페닐)-4-메틸펜탄아미드	
3-63	2-아미노-N-(3-(6-(2,3-디메톡시벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-5-메톡시페닐)아세트아미드	
3-64	2-아미노-N-(6-(6-(3-아미노사이클로펜틸옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)피라진-2-일)아세트아미드	
3-65	2-아미노-N-(4-(3-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-펜에틸피라진-2-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)프로판아미드	
3-66	2-아미노-N-(6-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-(피리딘-3-일옥시)피라진-2-일티오)피리딘-2-일)프로판아미드	
3-67	2-아미노-N-(3-(3-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-페녹시피라진-2-일티오)페닐)아세트아미드	
3-68	5-(6-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온	
3-69	2-아미노-N-(2-(6-(3-카르밤이미도일페녹시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
3-70	N-(3-(6-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)페닐)아크릴아미드	
3-71	2-아미노-N-(2-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-(피리딘-2-일옥시)피라진-2-일설포닐)피리딘-4-일)프로판아미드	
3-72	2-아미노-N-(3-아미노-5-(6-(사이클로펜틸옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)페닐)아세트아미드	
3-73	7-(6-(사이클로프로필메톡시)-3-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온	
3-74	N-(3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-(피리딘-4-일옥시)피라진-2-일설피닐)페닐)벤즈아미드	

[0177] 본 대상 물질의 다른 양태는 화학식 5a의 화합물, 이들의 입체 이성체, 호변 이성체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0178] [화학식 5a]

[0179] 

[0180] 상기 화학식 5a에서,

[0181] X_5 내지 X_9는 CH, 치환된 C, 및 치환된 N으로부터 독립적으로 선택되고;

[0182] Y는 S, SO, SO_2, CH_2, CHR, CRR, CO, O, NH, 또는 NR이며, 여기서 R은 저급 알킬 또는 알콕실 쇄이고;

[0183] Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

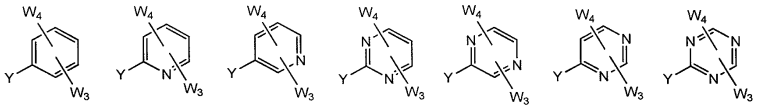
[0184] W_1 및 W_2는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO

알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_1 및 W_2는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있고;

[0185] W_3 및 W_4는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_3 및 W_4는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있다.

[0186] 또한, W_2는 우측 아릴 환에 직접 결합하여 5-원 환을 형성하거나 링커를 통해 결합하여 6 또는 7-원 환을 형성할 수 있다.

[0187] 화학식 5a의 바람직한 양태에서, X_5 내지 X_9는 다음 중에서 독립적으로 선택되나 이에 한정되지 않는다:

[0188] 

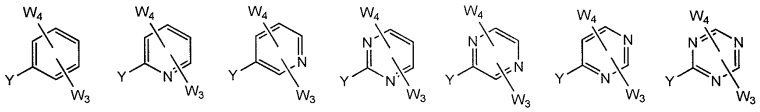
[0189] 화학식 5a의 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, SO_2, O 또는 CH_2이다.

[0190] 화학식 5a의 바람직한 양태에서, Z는 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도이다.

[0191] 화학식 5a의 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0192] 화학식 5a의 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0193] 화학식 5a의 특히 바람직한 양태에서, X_5 내지 X_9는

[0194] 

[0195] 이다.

[0196] 화학식 5a의 특히 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, 또는 SO_2이다.

[0197] 화학식 5a의 특히 바람직한 양태에서, Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0198] 화학식 5a의 특히 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0199] 화학식 5a의 특히 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, $-NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN이다.

[0200] 표 4는 당해 양태를 예시하는 구체적인 화합물의 예를 나타낸다.

표 4

[0201]

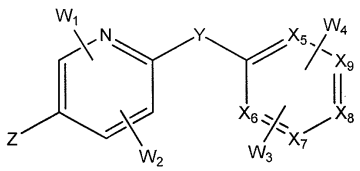
확인 번호	화합물 명	
YK171	N-(2-(2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)피리미딘-4-일)프로피온아미드	
YK172	N-(2-(2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)피리미딘-4-일)사이클로프로판카복스아미드	
YK173	N-(3-(2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)프로피온아미드	
YK174	N-(3-(2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)사이클로프로판카복스아미드	
YK175	2-아미노-N-(3-(2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)아세트아미드	
YK176	1-(5-(3,5-디클로로페닐티오)-6-메톡시피리딘-2-일)-4-메틸피페라진	
YK178	N-(3-(2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)벤즈아미드	
YK179	2-아미노-N-(3-(2-하이드록시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)아세트아미드	
YK180	2-아미노-N-(3-(2-(벤질옥시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)아세트아미드	
YK181	2-아미노-N-(3-(2-(4-메톡시벤질옥시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)아세트아미드	
4-01	2-(2-(5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)피리딘-4-일)아세토니트릴	
4-02	2-아미노-N-(2-(5-(푸란-2-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)피리딘-4-일)아세트아미드	
4-03	N-(5-(5-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아미드	
4-04	N-메틸-3-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일설포닐)-6-비닐피리딘-2-아민	
4-05	에틸 5-(5-(디페닐아미노)-6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일티오)피리딘-3-일카르바메이트	
4-06	N-이소프로필-3,6-디메틸-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일티오)피리딘-2-아민	
4-07	N-(5-(2,5-디메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)피리딘-3-일)피콜린아미드	
4-08	N-(5-(2-메틸-5-(5-메틸푸란-2-일)-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아미드	
4-09	N-(6-하이드록시-2-(2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)-5-비닐피리딘-3-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
4-10	N-(2-(2-(디메틸아미노)-6-(프로프-1-이닐)피리딘-3-일티오)-6-(비닐옥시)피리미딘-4-일)아세트아미드	
4-11	1-(6-하이드록시-2-(2-메톡시-6-(1H-피롤-1-일)-5-비닐피리딘-3-일티오)피리미딘-4-일)에타논	
4-12	2-(6-(디에틸아미노)-2-메톡시-5-비닐피리딘-3-일티오)-6-(메틸티오)피리미딘-4-올	
4-13	N-(6-하이드록시-2-(2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)-5-비닐피리딘-3-일티오)피리미딘-4-일)니코틴아미드	
4-14	N-(6-하이드록시-2-(2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(1H-피롤-2-일)피리딘-3-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
4-15	4-(3-메톡시-5-(6-니트로피라진-2-일티오)피리딘-2-일)모르폴린	
4-16	2-(6-(6-(사이클로펜틸아미노)-3-메톡시-2,4'-비피리딘-5-일설피닐)피라진-2-일)에탄올	

4-17	2-(5-(5-메톡시-2-페닐-6-(피페리딘-1-일)피리딘-3-일티오)피라진-2-일)아세트아미드	
4-18	N-사이클로펜틸-3-메톡시-5-(6-(메틸설포닐)피라진-2-일티오)-6-페닐피리딘-2-아민	
4-19	4-(5-메톡시-6-모르폴리노-3-(6-니트로피라진-2-일티오)피리딘-2-일)-N,N-디메틸아닐린	
4-20	2-(5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(1H-피라졸-3-일)피리딘-3-일티오)-6-니트로피라진	
4-21	6-(2-에티닐-5-메톡시-6-(피페리딘-1-일)피리딘-3-일티오)피리미딘-4-카보니트릴	
4-22	6-(6-사이클로헥실-2-(페닐아미노)피리딘-3-일설포닐)피리미딘-4-아민	
4-23	N-(6-(2-에티닐-6-플루오로-5-메톡시피리딘-3-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
4-24	이소프로필 6-(2-에티닐-5-메톡시-6-(페닐아미노)피리딘-3-일티오)피리미딘-4-카복실레이트	
4-25	6-(2-(3-(디메틸아미노)페닐)-6-(피페리딘-1-일)피리딘-3-일티오)피리미딘-4-카보니트릴	
4-26	6-(5-메톡시-6-(피페리딘-1-일)-2-(티오펜-2-일)피리딘-3-일티오)피리미딘-4-카보니트릴	
4-27	N-(4-아미노-6-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-페녹시피리딘-3-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)벤즈아미드	
4-28	6-(6-사이클로헥세닐피리딘-3-일티오)-N2-에틸-N4,N4-디메틸-1,3,5-트리아진-2,4-디아민	
4-29	N-아세틸-N-(4-아미노-6-(6-브로모-2-페녹시피리딘-3-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)아세트아미드	
4-30	(4-아미노-6-(2-페녹시-6-(피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)(사이클로펜틸)메타논	
4-31	N-(4-아미노-6-(2-(3-(디메틸아미노)페녹시)-6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)벤즈아미드	
4-32	N-(4-(2-알릴-6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일티오)-6-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-2-아미노프로판아미드	
4-33	N-(3-(6-(4-하이드록시사이클로헥실아미노)-2,5-디메톡시피리딘-3-일티오)페닐)아크릴아미드	
4-34	N-(3-(2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)아세트아미드	
4-35	2-아미노-N-(2-(2-(푸란-2-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)피리딘-4-일)아세트아미드	
4-36	N-(5-(4-메톡시-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아미드	
4-37	2-아미노-N-(3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(피롤리딘-2-일메톡시)피리딘-3-일티오)페닐)아세트아미드	
4-38	2-아미노-N-(3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(피페리딘-4-일옥시)피리딘-3-일티오)페닐)아세트아미드	
4-39	2-아미노-N-(3-메톡시-5-(2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)아세트아미드	
4-40	2-아미노-N-(3-(2-(벤질옥시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판아미드	
4-41	5-(5-(벤질옥시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)퀴놀린-2(1H)-온	
4-42	2-아미노-N-(3-(2-(벤질옥시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)-3-메틸부탄아미드	
4-43	N-(4-(2-(3-(디메틸아미노)페녹시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)피리딘-2-일)프로피온아미드	
4-44	N-(3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(피페리딘-3-일옥시)피리딘-3-일티오)페닐)메탄설폰아미드	
4-45	N,N-디메틸-2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-5-페녹시-3-(3-(1-페닐에틸)페닐티오)피리딘-2-일옥시)에탄아민	
4-46	7-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(퀴놀린-8-일옥시)피리딘-3-일티오)퀴놀린-2(1H)-온	
4-47	N-(3-(2-(벤질옥시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)피롤리딘-2-카복스아미드	
4-48	2-아미노-N-(3-(5-(벤질옥시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)프로판아미드	

4-49	2-아미노-N-(5-(5-(3-아미노페녹시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)피리딘-3-일)아세트아미드	
4-50	2-아미노-N-(4-(5-(4-아미노사이클로헥실옥시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)-6-메틸피리미딘-2-일)아세트아미드	
4-51	2-아미노-3-메틸-N-(3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(피리딘-3-일메톡시)피리딘-3-일설포닐)페닐)펜탄아미드	
4-52	2-아미노-N-(6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-2-페녹시피리딘-3-일티오)벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)아세트아미드	
4-53	(3-(5-(3-(디메틸아미노)사이클로헥실옥시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)메탄올	
4-54	2-아미노-N-(4-(2-(2-메톡시에톡시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)아세트아미드	
4-55	2-아미노-N-(3-(푸란-3-일아미노)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(피리미딘-2-일메톡시)피리딘-3-일설피닐)페닐)-4-메틸펜탄아미드	
4-56	2-아미노-N-(3-(5-(2,3-디메톡시벤질옥시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)-5-메톡시페닐)아세트아미드	
4-57	2-아미노-N-(6-(5-(3-아미노사이클로펜틸옥시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)피라진-2-일)아세트아미드	
4-58	2-아미노-N-(4-(2-(푸란-2-일옥시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)프로판아미드	
4-59	2-아미노-N-(6-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(피리딘-3-일옥시)피리딘-3-일티오)피리딘-2-일)프로판아미드	
4-60	2-아미노-N-(3-(2-아미노-6-(4-메틸피페라진-1-일)-5-페녹시피리딘-3-일티오)페닐)아세트아미드	
4-61	5-(5-(벤질옥시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온	
4-62	2-아미노-N-(2-(5-(3-카르밤이미도일페녹시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
4-63	N-(3-(2-(푸란-3-일메틸)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)아크릴아미드	
4-64	2-아미노-N-(2-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(피리딘-2-일옥시)피리딘-3-일설포닐)피리딘-4-일)프로판아미드	
4-65	2-아미노-N-(3-아미노-5-(5-(사이클로펜틸옥시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)페닐)아세트아미드	
4-66	7-(5-(사이클로프로필메톡시)-2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온	
4-67	N-(3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(피리딘-4-일옥시)피리딘-3-일설피닐)페닐)벤즈아미드	
4-68	N-(6-아미노-2-(7-아미노-3-메톡시-1-(4-메틸피페라진-1-일)이소퀴놀린-4-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	

[0202] 본 대상 물질의 다른 양태는 화학식 6a의 화합물, 이들의 입체 이성체, 호변 이성체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0203] [화학식 6a]

[0204] 

[0205] 상기 화학식 6a에서,

[0206] X_5 내지 X_9는 CH, 치환된 C, 및 치환된 N 중에서 독립적으로 선택되고;

[0207] Y는 S, SO, SO_2, CH_2, CHR, CRR, CO, O, NH, 또는 NR이며, 여기서, R은 저급 알킬 또는 알콕실 쇄이며;

[0208] Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노,

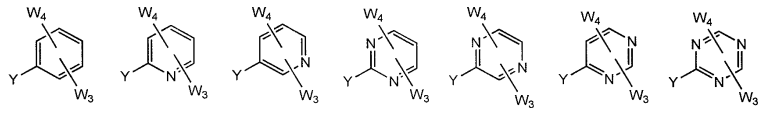
카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO$_2$-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

[0209] W_1 및 W_2는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO$_2$-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_1 및 W_2는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있으며;

[0210] W_3 및 W_4는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO$_2$-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_3 및 W_4는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있다.

[0211] 또한, W_2는 우측 아릴 환에 직접 결합하여 5-원 환을 형성하거나 링커를 통해 결합하여 6 또는 7-원 환을 형성할 수 있다.

[0212] 화학식 6a의 바람직한 양태에서, X_5 내지 X_9는 다음 중에서 독립적으로 선택되나, 이에 한정되지 않는다:

[0213] 

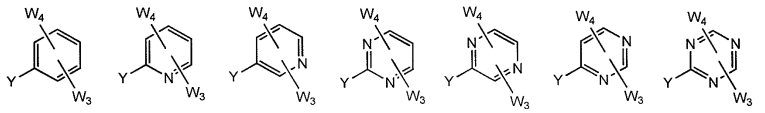
[0214] 화학식 6a의 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, SO$_2$, O 또는 CH$_2$이다.

[0215] 화학식 6a의 바람직한 양태에서, Z는 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도이다.

[0216] 화학식 6a의 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0217] 화학식 6a의 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0218] 화학식 6a의 특히 바람직한 양태에서, X_5 내지 X_9는 다음 중에서 독립적으로 선택된다:

[0219] 

[0220] 화학식 6a의 특히 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, 또는 SO_2이다.

[0221] 화학식 6a의 특히 바람직한 양태에서, Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0222] 화학식 6a의 특히 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0223] 화학식 6a의 특히 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -$NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN이다.

[0224] 표 5는 당해 양태를 예시하는 구체적인 화합물의 예를 나타낸다.

표 5

[0225]

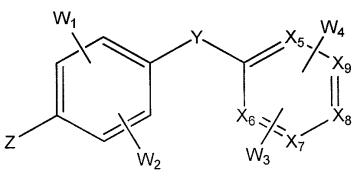
확인 번호	화합물 명	
5-01	N-(3-(4,6-디메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)페닐)아크릴아미드	
5-02	2,4-디메톡시-6-(3-페녹시페닐티오)피리딘	
5-03	N-(3-(4-(사이클로프로필아미노)-5-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-6-메톡시피리딘-2-일티오)페닐)아크릴아미드	
5-04	3-(5-하이드록시-4,6-디메톡시피리딘-2-일티오)벤젠설폰아미드	
5-05	7-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온	
5-06	7-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)퀴놀린-2(1H)-온	
5-07	1-(6-(4,6-디클로로피리딘-2-일티오)-4-메톡시피리딘-3-일)-4-메틸피페라진	
5-08	N-(2-(6-아미노-5-에틸-4-메톡시피리딘-2-일설피닐)-6-메톡시피리딘-4-일)아세트아미드	
5-09	6-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)피리딘-2-일티오)-N3,N3-디에틸-N4-페닐피리딘-3,4-디아민	
5-10	(2-클로로-6-(5-에톡시-4-메톡시피리딘-2-일티오)피리딘-4-일)메탄설폰아미드	
5-11	2-(2-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)피리딘-4-일)아세토니트릴	
5-12	2-아미노-N-(2-(4-(푸란-2-일)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)피리딘-4-일)아세트아미드	
5-13	N-(5-(4,6-디메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아미드	
5-14	N-메틸-6-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일설포닐)-3-비닐피리딘-2-아민	
5-15	에틸 5-(4-(디페닐아미노)-5-(피롤리딘-1-일)피리딘-2-일티오)피리딘-3-일카르바메이트	
5-16	N-이소프로필-2,4-디메틸-6-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일티오)피리딘-3-아민	
5-17	N-(5-(4,6-디메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)피리딘-3-일)피콜린아미드	
5-18	N-(5-(6-메틸-4-(5-메틸푸란-2-일)-5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아미드	
5-19	N-(6-하이드록시-2-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-비닐피리딘-2-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
5-20	N-(2-(6-(디메틸아미노)-5-(프로프-1-이닐)피리딘-2-일티오)-6-(비닐옥시)피리미딘-4-일)아세트아미드	
5-21	1-(6-하이드록시-2-(6-메톡시-5-(1H-피롤-1-일)-4-비닐피리딘-2-일티오)피리미딘-4-일)에타논	
5-22	2-(5-(디에틸아미노)-6-메톡시-4-비닐피리딘-2-일티오)-6-(메틸티오)피리미딘-4-올	

5-23	N-(6-하이드록시-2-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-비닐피리딘-2-일티오)피리미딘-4-일)니코틴아미드	
5-24	N-(6-하이드록시-2-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(1H-피롤-2-일)피리딘-2-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
5-25	4-(4-메톡시-6-(6-니트로피라진-2-일티오)-2-페닐피리딘-3-일)모르폴린	
5-26	2-(6-(2-(사이클로펜틸아미노)-4-메톡시-3,4'-비피리딘-6-일설피닐)피라진-2-일)에탄올	
5-27	2-(5-(4-메톡시-6-페닐-5-(피페리딘-1-일)피리딘-2-일티오)피라진-2-일)아세트아미드	
5-28	N-사이클로펜틸-4-메톡시-6-(6-(메틸설포닐)피라진-2-일티오)-2-페닐피리딘-3-아민	
5-29	4-(4-메톡시-3-모르폴리노-6-(6-니트로피라진-2-일티오)피리딘-2-일)-N,N-디메틸아닐린	
5-30	2-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)-6-(1H-피라졸-3-일)피리딘-2-일티오)-6-니트로피라진	
5-31	6-(6-에티닐-4-메톡시-5-(피페리딘-1-일)피리딘-2-일티오)피리미딘-4-카보니트릴	
5-32	6-(5-사이클로헥실-6-(페닐아미노)피리딘-2-일설포닐)피리미딘-4-아민	
5-33	N-(6-(6-에티닐-5-플루오로-4-메톡시피리딘-2-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
5-34	이소프로필 6-(6-에티닐-4-메톡시-5-(페닐아미노)피리딘-2-일티오)피리미딘-4-카복실레이트	
5-35	6-(6-(3-(디메틸아미노)페닐)-5-(피페리딘-1-일)피리딘-2-일티오)피리미딘-4-카보니트릴	
5-36	6-(4-메톡시-5-(피페리딘-1-일)-6-(티오펜-2-일)피리딘-2-일티오)피리미딘-4-카보니트릴	
5-37	N-(4-아미노-6-(5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-6-페녹시피리딘-2-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)벤즈아미드	
5-38	6-(5-사이클로헥세닐피리딘-2-일티오)-N2-에틸-N4,N4-디메틸-1,3,5-트리아진-2,4-디아민	
5-39	N-아세틸-N-(4-아미노-6-(5-브로모-6-페녹시피리딘-2-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)아세트아미드	
5-40	(4-아미노-6-(6-페녹시-5-(피리미딘-5-일아미노)피리딘-2-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)(사이클로펜틸)메타논	
5-41	N-(4-아미노-6-(6-(3-(디메틸아미노)페녹시)-5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피리딘-2-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)벤즈아미드	
5-42	N-(4-(6-알릴-5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피리딘-2-일티오)-6-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-2-아미노프로판아미드	
5-43	N-(3-(5-(4-하이드록시사이클로헥실아미노)-4,6-디메톡시피리딘-2-일티오)페닐)아크릴아미드	
5-44	N-(2-메톡시-5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)페닐)아크릴아미드	
5-45	1-(6-(4,6-디클로로피리딘-2-일티오)-5-메톡시피리딘-3-일)-4-메틸피페라진	
5-46	N-(5-(3,6-디메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아미드	
5-47	N-(2-(3-사이클로프로폭시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)-6-하이드록시피리미딘-4-일)아세트아미드	
5-48	4-(5-메톡시-6-(6-니트로피라진-2-일티오)-2-페닐피리딘-3-일)모르폴린	
5-49	2-아미노-N-(3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피롤리딘-2-일메톡시)피리딘-2-일티오)페닐)아세트아미드	
5-50	2-아미노-N-(3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(피페리딘-4-일옥시)피리딘-2-일티오)페닐)아세트아미드	
5-51	2-아미노-N-(3-(3-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)-5-메톡시페닐)아세트아미드	
5-52	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)페닐)-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판아미드	
5-53	5-(4-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)퀴놀린-2(1H)-온	
5-54	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)페닐)-3-메틸부탄아미드	
5-55	N-(4-(3-(3-(디메틸아미노)페녹시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)피리딘-2-일)프로피온아미드	
5-56	N-(3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피페리딘-3-일옥시)피리딘-2-일티오)페닐)메탄설폰아미드	

5-57	1-(2-(2-메톡시에톡시)-4-페녹시-6-(3-(1-페닐에틸)페닐티오)피리딘-3-일)-4-메틸피페라진	
5-58	7-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(퀴놀린-8-일옥시)피리딘-2-일티오)퀴놀린-2(1H)-온	
5-59	N-(3-(4-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)페닐)피롤리딘-2-카복스아미드	
5-60	2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)페닐)프로판아미드	
5-61	2-아미노-N-(5-(4-(3-아미노페녹시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)피리딘-3-일)아세트아미드	
5-62	2-아미노-N-(4-(4-(4-아미노사이클로헥실옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)-6-메틸피리미딘-2-일)아세트아미드	
5-63	2-아미노-3-메틸-N-(3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-3-일메톡시)피리딘-2-일설포닐)페닐)펜탄아미드	
5-64	2-아미노-N-(6-(3-(벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)아세트아미드	
5-65	(3-(4-(3-(디메틸아미노)사이클로헥실옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)페닐)메탄올	
5-66	2-아미노-N-(4-(4-(벤질옥시)-6-(2-메톡시에톡시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)페닐)아세트아미드	
5-67	2-아미노-N-(3-(푸란-3-일아미노)-5-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(피리미딘-2-일메톡시)피리딘-2-일설피닐)페닐)-4-메틸펜탄아미드	
5-68	2-아미노-N-(3-(4-(2,3-디메톡시벤질옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)-5-메톡시페닐)아세트아미드	
5-69	2-아미노-N-(6-(4-(3-아미노사이클로펜틸옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)피라진-2-일)아세트아미드	
5-70	(E)-2-아미노-N-(4-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-스티릴피리딘-2-일티오)-1,3,5-트리아진-2-일)프로판아미드	
5-71	2-아미노-N-(6-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-3-일옥시)피리딘-2-일티오)피리딘-2-일)프로판아미드	
5-72	2-아미노-N-(3-(디메틸아미노)-5-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-페녹시피리딘-2-일티오)페닐)아세트아미드	
5-73	5-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(피리딘-3-일메톡시)피리딘-2-일티오)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온	
5-74	2-아미노-N-(2-(4-(3-카르밤이미도일페녹시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
5-75	N-(3-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)페닐)아크릴아미드	
5-76	2-아미노-N-(2-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(피리딘-2-일옥시)피리딘-2-일설포닐)피리딘-4-일)프로판아미드	
5-77	2-아미노-N-(3-아미노-5-(4-(사이클로펜틸옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)페닐)아세트아미드	
5-78	7-(4-(사이클로프로필메톡시)-6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온	
5-79	N-(3-(5-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-4-일옥시)피리딘-2-일설피닐)페닐)벤즈아미드	
5-80	N-(6-아미노-2-(6-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)이소퀴놀린-1-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드	

[0226] 본 대상 물질의 다른 양태는 화학식 7a의 화합물, 이들의 입체 이성체, 호변 이성체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0227] [화학식 7a]

[0228] 

[0229] 상기 화학식 7a에서,

[0230] X_5 내지 X_9는 CH, 치환된 C, 및 치환된 N 중에서 독립적으로 선택되고;

[0231] Y는 S, SO, SO_2, CH_2, CHR, CRR, CO, O, NH, 또는 NR이며, 여기서 R은 저급 알킬 또는 알콕실 쇄이고;

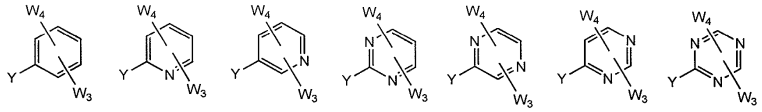
[0232] Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -$NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

[0233] W_1 및 W_2는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -$NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_1 및 W_2는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있고;

[0234] W_3 및 W_4는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -$NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_3 및 W_4는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있다.

[0235] 또한, W_2는 우측 아릴 환에 직접 결합하여 5-원 환을 형성하거나 링커를 통해 결합하여 6 또는 7-원 환을 형성할 수 있다.

[0236] 화학식 7a의 바람직한 양태에서, X_5 내지 X_9는 다음 중에서 독립적으로 선택되며 이에 한정되지 않는다:

[0237] 

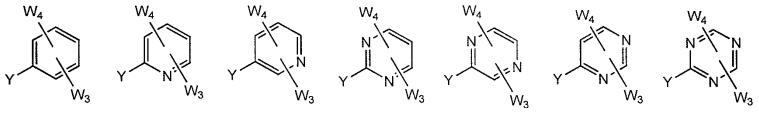
[0238] 화학식 7a의 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, SO_2, O 또는 CH_2이다.

[0239] 화학식 7a의 바람직한 양태에서, Z는 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도이다.

[0240] 화학식 7a의 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0241] 화학식 7a의 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0242] 화학식 7a의 특히 바람직한 양태에서, X_5 내지 X_9는

[0243] 

[0244] 이다.

[0245] 화학식 7a의 특히 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, 또는 SO_2이다.

[0246] 화학식 7a의 특히 바람직한 양태에서, Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0247] 화학식 7a의 특히 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0248] 화학식 7a의 특히 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN이다.

[0249] 표 6은 당해 양태를 예시하는 구체적인 화합물의 예를 나타낸다.

표 6

[0250]

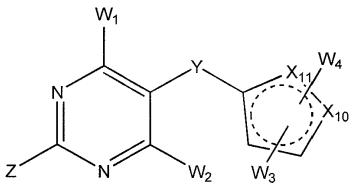
확인 번호	화합물 명	
6-01	N-(3-(2,6-디메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)페닐)아크릴아미드	
6-02	(2,5-디메톡시페닐)(3-페녹시페닐)설판	
6-03	N-(3-(3-(사이클로프로필아미노)-4-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-5-메톡시페닐티오)페닐)아크릴아미드	
6-04	3-(4-하이드록시-2,6-디메톡시페닐티오)벤젠설핀아미드	
6-05	7-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온	
6-06	7-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)퀴놀린-2(1H)-온	
6-07	1-(4-(4,6-디클로로피리딘-2-일티오)-2-메톡시페닐)-4-메틸피페라진	
6-08	N-(2-(5-아미노-2-에톡시-4-에틸페닐설피닐)-6-메톡시피리딘-4-일)아세트아미드	
6-09	4-(6-클로로-4-(사이클로펜틸아미노)피리딘-2-일티오)-N1,N1-디에틸-N2-페닐벤젠-1,2-디아민	
6-10	(2-클로로-6-(2-(사이클로펜틸옥시)-4-에톡시페닐티오)피리딘-4-일)메탄설핀아미드	
6-11	2-(2-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)피리딘-4-일)아세토니트릴	
6-12	2-아미노-N-(2-(3-(푸란-2-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)피리딘-4-일)아세트아미드	
6-13	N-(5-(2,6-디에틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아미드	
6-14	N-메틸-5-(5-(트리플루오로메톡시)피리딘-3-일설포닐)-2-비닐아닐린	
6-15	에틸 5-(3-(디페닐아미노)-4-(피롤리딘-1-일)페닐티오)피리딘-3-일카르바메이트	
6-16	N-이소프로필-2,6-디메틸-4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일티오)아닐린	
6-17	N-(5-(2-(사이클로펜틸아미노)-6-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)피리딘-3-일)피콜린아미드	
6-18	N-(5-(3-메틸-5-(5-메틸푸란-2-일)-4-(피페라진-1-일)페닐티오)피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아미드	
6-19	N-(6-하이드록시-2-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)-5-비닐페닐티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
6-20	N-(2-(2-(디메틸아미노)-4-(프로프-1-이닐)페닐티오)-6-(비닐옥시)피리미딘-4-일)아세트아미드	
6-21	1-(6-하이드록시-2-(5-메톡시-4-(1H-피롤-1-일)-2-비닐페닐티오)피리미딘-4-일)에타논	

6-22	2-(4-(디에틸아미노)-3-메톡시-5-비닐페닐티오)-6-(메틸티오)피리미딘-4-올	
6-23	N-(2-(2,5-디메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)-6-하이드록시피리미딘-4-일)니코틴아미드	
6-24	N-(2-(2-(푸란-2-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(1H-피롤-2-일)페닐티오)-6-하이드록시피리미딘-4-일)아세트아미드	
6-25	4-(3-메톡시-5-(6-니트로피라진-2-일티오)비페닐-2-일)모르폴린	
6-26	2-(6-(3-(사이클로펜틸아미노)-5-메톡시-4-(피리딘-4-일)페닐설피닐)피라진-2-일)에탄올	
6-27	2-(5-(5-메톡시-6-(피페리딘-1-일)비페닐-3-일티오)피라진-2-일)아세트아미드	
6-28	N-사이클로펜틸-3-메톡시-5-(6-(메틸설포닐)피라진-2-일티오)비페닐-2-아민	
6-29	3'-메톡시-N,N-디메틸-2'-모르폴리노-5'-(6-니트로피라진-2-일티오)비페닐-4-아민	
6-30	2-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(1H-피라졸-3-일)페닐티오)-6-니트로피라진	
6-31	6-(3-에티닐-5-메톡시-4-(피페리딘-1-일)페닐티오)피리미딘-4-카보니트릴	
6-32	6-(4-사이클로헥실-3-(페닐아미노)페닐설포닐)피리미딘-4-아민	
6-33	N-(6-(6-에티닐-5-플루오로-4-메톡시피리딘-2-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
6-34	이소프로필 6-(3-에티닐-5-메톡시-4-(페닐아미노)페닐티오)피리미딘-4-카복실레이트	
6-35	6-(3'-(디메틸아미노)-6-(피페리딘-1-일)비페닐-3-일티오)피리미딘-4-카보니트릴	
6-36	6-(3-메톡시-4-(피페리딘-1-일)-5-(티오펜-2-일)페닐티오)피리미딘-4-카보니트릴	
6-37	N-(4-아미노-6-(4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-3-페녹시페닐티오)-1,3,5-트리아진-2-일)벤즈아미드	
6-38	6-(4-사이클로헥세닐페닐티오)-N2-에틸-N4,N4-디메틸-1,3,5-트리아진-2,4-디아민	
6-39	N-아세틸-N-(4-아미노-6-(4-브로모-3-페녹시페닐티오)-1,3,5-트리아진-2-일)아세트아미드	
6-40	(4-아미노-6-(3-페녹시-4-(피리미딘-5-일아미노)페닐티오)-1,3,5-트리아진-2-일)(사이클로펜틸)메타논	
6-41	N-(4-아미노-6-(3-(3-(디메틸아미노)페녹시)-4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)페닐티오)-1,3,5-트리아진-2-일)벤즈아미드	
6-42	N-(4-(3-알릴-4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)페닐티오)-6-아미노-1,3,5-트리아진-2-일)-2-아미노프로판아미드	
6-43	N-(3-(4-(4-하이드록시사이클로헥실아미노)-2,6-디메톡시페닐티오)페닐)아크릴아미드	
6-44	2-아미노-N-(3-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(피롤리딘-2-일메톡시)페닐티오)페닐)아세트아미드	
6-45	2-아미노-N-(3-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(피페리딘-4-일옥시)페닐티오)페닐)아세트아미드	
6-46	2-아미노-N-(3-(2-(벤질옥시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)-5-메톡시페닐)아세트아미드	
6-47	2-아미노-N-(3-(3-(벤질옥시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)페닐)-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판아미드	
6-48	5-(3-(벤질옥시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)퀴놀린-2(1H)-온	
6-49	2-아미노-N-(3-(3-(벤질옥시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)페닐)-3-메틸부탄아미드	
6-50	N-(4-(2-(3-(디메틸아미노)페녹시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)피리딘-2-일)프로피온아미드	
6-51	N-(3-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(피페리딘-3-일옥시)페닐티오)페닐)메탄설폰아미드	
6-52	1-(2-(2-메톡시에톡시)-6-페녹시-4-(3-(1-페닐에틸)페닐티오)페닐)-4-메틸피페라진	
6-53	7-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(퀴놀린-8-일옥시)페닐티오)퀴놀린-2(1H)-온	
6-54	N-(3-(3-(벤질옥시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)페닐)피롤리딘-2-카복스아미드	
6-55	2-아미노-N-(3-(3-(벤질옥시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)페닐)프로판아미드	
6-56	2-아미노-N-(5-(3-(3-아미노페녹시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)피리딘-3-일)아세트아미드	
6-57	2-아미노-N-(4-(3-(4-아미노사이클로헥실옥시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)-6-메틸피리미딘-2-일)아세트아미드	
6-58	2-아미노-3-메틸-N-(3-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(피리딘-3-일메톡시)페닐설포닐)페닐)펜탄아미드	
6-59	2-아미노-N-(6-(2-(벤질옥시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)아세트아미드	

6-60	(3-(3-(3-(디메틸아미노)사이클로헥실옥시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)페닐)메탄올	
6-61	2-아미노-N-(4-(3-(벤질옥시)-5-(2-메톡시에톡시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)페닐)아세트아미드	
6-62	2-아미노-N-(3-(푸란-3-일아미노)-5-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(피리미딘-2-일메톡시)페닐설피닐)페닐)-4-메틸펜탄아미드	
6-63	2-아미노-N-(3-(3-(2,3-디메톡시벤질옥시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)-5-메톡시페닐)아세트아미드	
6-64	2-아미노-N-(9-메톡시-8-(4-메틸피페라진-1-일)디벤조[b,d]티오펜-3-일)아세트아미드	
6-65	2-아미노-N-(6-(3-(3-아미노사이클로펜틸옥시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)피라진-2-일)아세트아미드	
6-66	(E)-2-아미노-N-(4-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)-5-스티릴페닐티오)-1,3,5-트리아진-2-일)프로판아미드	
6-67	2-아미노-N-(6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(피리딘-3-일옥시)페닐티오)피리딘-2-일)프로판아미드	
6-68	2-아미노-N-(3-(디메틸아미노)-5-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-페녹시페닐티오)페닐)아세트아미드	
6-69	5-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(피리딘-3-일메톡시)페닐티오)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온	
6-70	2-아미노-N-(2-(3-(3-카르밤이미도일페녹시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	
6-71	N-(3-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)페닐)아크릴아미드	
6-72	2-아미노-N-(2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(피리딘-2-일옥시)페닐설포닐)피리딘-4-일)프로판아미드	
6-73	2-아미노-N-(3-아미노-5-(3-(사이클로펜틸옥시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)페닐)아세트아미드	
6-74	7-(3-(사이클로프로필메톡시)-5-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)-3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온	
6-75	N-(3-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(피리딘-4-일옥시)페닐설피닐)페닐)벤즈아미드	
6-76	2-아미노-N-(2-(6-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)나프탈렌-1-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드	

[0251] 본 대상 물질의 다른 양태는 화학식 2b의 화합물, 이들의 입체 이성체, 호변 이성체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0252] [화학식 2b]

[0253] 

[0254] 상기 화학식 2b에서,

[0255] X_{10} 및 X_{11}은 방향족성이 유지되도록 CH, CH_2, NH, NR', O, 및 S 중에서 독립적으로 선택되고, 여기서, R'은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이며;

[0256] Y는 S, SO, SO_2, CH_2, CHR, CRR, CO, O, NH, 또는 NR이고, 여기서 R은 저급 알킬 또는 알콕실 쇄이고;

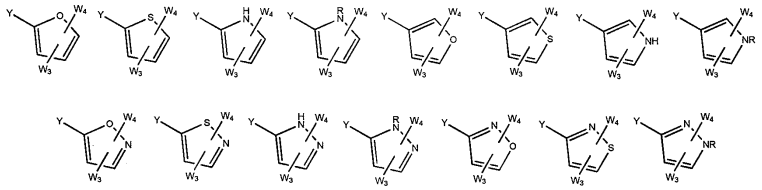
[0257] Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, $-NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

[0258] W_1 및 W_2는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, $-NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

[0259] W_3 및 W_4는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, $-NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_3 및 W_4는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있다.

[0260] 또한, W_2는 우측 아릴 환에 직접 결합하여 5-원 환을 형성하거나 링커를 통해 결합하여 6 또는 7-원 환을 형성할 수 있다.

[0261] 화학식 2b의 바람직한 양태에서, X_{10} 및 X_{11}은 다음 중에서 독립적으로 선택되나 이에 한정되지 않는다;

[0262] 

[0263] 여기서, R은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이다.

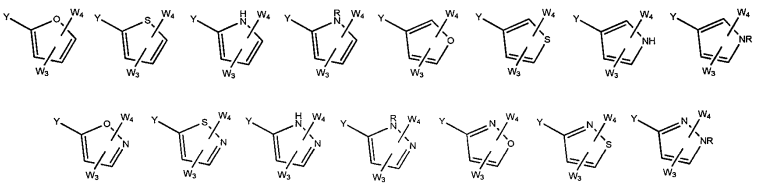
[0264] 화학식 2b의 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, SO_2, O 또는 CH_2이다.

[0265] 화학식 2b의 바람직한 양태에서, Z는 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도이다.

[0266] 화학식 2b의 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

[0267] 화학식 2b의 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0268] 화학식 2b의 특히 바람직한 양태에서, X_{10} 및 X_{11}은 다음 중에서 독립적으로 선택된다:

[0269] 

[0270] 여기서, R은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이다.

[0271] 화학식 2b의 특히 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, 또는 SO_2이다.

[0272] 화학식 2b의 특히 바람직한 양태에서, Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0273] 화학식 2b의 특히 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0274] 화학식 2b의 특히 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -$NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN이다.

[0275] 표 7은 당해 양태를 예시하는 구체적인 화합물의 예를 나타낸다.

표 7

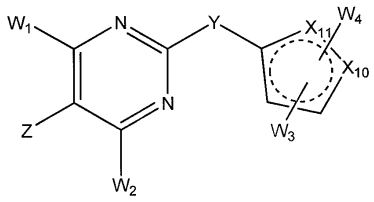
[0276]

확인 번호	화합물 명	
7-01	4-(4-(3-(디메틸아미노)페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-1H-피롤-3-올	
7-02	4-(4-(3-(디메틸아미노)페닐)-5-(2-페닐-1H-피롤-3-일설포닐)피리미딘-2-일아미노)사이클로헥사놀	
7-03	(E)-4-(2-(에틸아미노)-4-(프로프-1-에닐)피리미딘-5-일티오)-1H-피롤-3-올	
7-04	4-(2-메톡시피리미딘-5-일티오)-1H-피롤-3-올	
7-05	2-메톡시-5-(5-메톡시-4-메틸-1H-피롤-3-일티오)-6-메틸피리미딘-4-아민	
7-06	4-(4-메톡시-5-(2-(메틸티오)-1H-피롤-3-일설포닐)피리미딘-2-일아미노)사이클로헥사놀	
7-07	5-(1-메틸-1H-피롤-3-일티오)-4-페닐-2-(피페리딘-1-일)피리미딘	
7-08	1-메틸-4-(4-페닐-2-(피리딘-4-일)피리미딘-5-일티오)-1H-피롤-3-아민	
7-09	4-(4-에티닐-2-비닐피리미딘-5-일티오)-N,N,1-트리메틸-1H-피롤-3-아민	
7-10	5-(1-메틸-4-니트로-1H-피롤-3-일티오)-2-페녹시-4-페닐피리미딘	
7-11	N-(4-(2-에톡시-4-(3-설파모일페닐)피리미딘-5-일티오)-1-에틸-1H-피롤-3-일)아세트아미드	
7-12	4-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-5-(1-메틸-4-(메틸설포닐)-1H-피롤-3-일티오)-2-(피리딘-4-일)피리미딘	
7-13	1-(2-(디에틸아미노)-5-(5-메틸푸란-3-일티오)피리미딘-4-일)에타논	
7-14	1-(5-(4-(에틸아미노)푸란-3-일티오)-2-(피리딘-3-일)피리미딘-4-일)에타논	
7-15	2-에티닐-5-(5-(피롤리딘-1-일)푸란-3-일티오)피리미딘-4-아민	
7-16	1-(5-(5-메틸푸란-3-일티오)-2-(페닐아미노)피리미딘-4-일)에타논	
7-17	이소프로필 4-(4-아세틸-2-(1H-피롤-1-일)피리미딘-5-일티오)푸란-2-일카르바메이트	
7-18	메틸 4-(4-(1H-피라졸-3-일)-2-(피리딘-3-일)피리미딘-5-일티오)푸란-2-카복실레이트	
7-19	1-(3-(5-(5-클로로티오펜-3-일티오)-2-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)피리미딘-4-일)페닐)에타논	
7-20	N-(4-(4-(3-아세틸페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일설피닐)티오펜-3-일)아세트아미드	
7-21	1-(3-(5-(5-브로모티오펜-3-일티오)-2-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)피리미딘-4-일)페닐)에타논	
7-22	1-(3-(2-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-5-(5-에톡시티오펜-3-일티오)피리미딘-4-일)페닐)에타논	
7-23	4-(4-(3-아세틸페닐)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)티오펜-3-설폰아미드	
7-24	N-(4-(4-(사이클로펜틸아미노)-6-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일설피닐)티오펜-3-일)아세트아미드	
7-25	5-(4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-N-메틸-1H-피롤-3-카복스아미드	
7-26	4-(벤질옥시)-5-(3-메톡시-1H-피롤-2-일티오)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘	

7-27	1-에틸-5-(4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-N-메틸-1H-피롤-3-카복스아미드	
7-28	1-(5-(5-(하이드록시메틸)-1H-피롤-2-일티오)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일)우레아	
7-29	5-(4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-N-메틸푸란-3-카복스아미드	
7-30	2-아미노-N-(2-(4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)푸란-3-일)아세트아미드	
7-31	1-(5-(4-(사이클로프로필아미노)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)푸란-2-일)에타논	
7-32	2-아미노-N-(2-(4-메톡시-6-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)티오펜-3-일)프로판아미드	
7-33	5-(4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-N-메틸-4-(트리플루오로메톡시)티오펜-3-카복스아미드	
7-34	5-메틸-3-(2-(피리딘-3-일)피리미딘-5-일설피닐)이소옥사졸	
7-35	1-(3-(4-아미노-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)이소옥사졸-4-일)에타논	
7-36	3-(4,6-디메틸-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일티오)이소티아졸	
7-37	4-(4-(벤질옥시)-5-(5-(푸란-2-일)이소티아졸-3-일티오)피리미딘-2-일)모르폴린	
7-38	5-(4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-N-메틸-1H-피라졸-3-카복스아미드	
7-39	4-(벤질옥시)-5-(4-메톡시-1H-피라졸-5-일티오)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘	
7-40	1-에틸-5-(4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-N-메틸-1H-피라졸-3-카복스아미드	
7-41	2-(3-(4-에틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-1-메틸-1H-피라졸-4-일옥시)에탄아민	
7-42	5-(4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-N-메틸이소옥사졸-3-카복스아미드	
7-43	2-아미노-N-(5-(4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)이소옥사졸-4-일)아세트아미드	
7-44	N-사이클로프로필-5-(이소옥사졸-5-일티오)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-아민	
7-45	2-아미노-N-(5-(4-메톡시-6-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)이소티아졸-4-일)프로판아미드	
7-46	5-(4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)-N-메틸-4-(트리플루오로메톡시)이소티아졸-3-카복스아미드	

[0277] 본 대상 물질의 다른 양태는 화학식 3b의 화합물, 이들의 입체 이성체, 호변 이성체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0278] [화학식 3b]

[0279] 

[0280] 상기 화학식 3b에서,

[0281] X_{10} 및 X_{11}는 방향족성이 유지되도록 CH, CH_2, NH, NR', O, 및 S 중에서 독립적으로 선택되며, 여기서, R'은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이고;

[0282] Y는 S, SO, SO_2, CH_2, CHR, CRR, CO, O, NH, 또는 NR이며, 여기서 R은 저급 알킬 또는 알콕실 쇄이고;

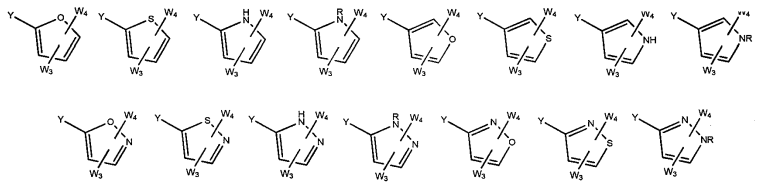
[0283] Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

[0284] W_1 및 W_2는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, $-NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

[0285] W_3 및 W_4 는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, $-NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_3 및 W_4는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있다.

[0286] 또한, W_2는 우측 아릴 환에 직접 결합하여 5-원 환을 형성하거나 링커를 통해 결합하여 6 또는 7-원 환을 형성할 수 있다.

[0287] 화학식 3b의 바람직한 양태에서, X_{10} 및 X_{11}은 다음 중에서 독립적으로 선택되나, 이에 한정되지 않고:

[0288] 

[0289] 여기서, R은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이다.

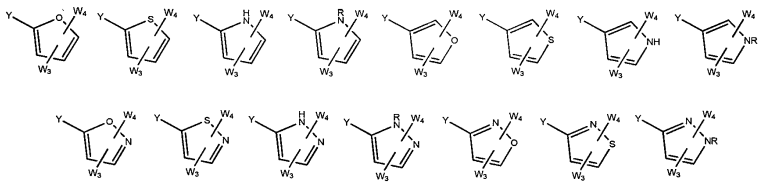
[0290] 화학식 3b의 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, SO_2, O 또는 CH_2이다.

[0291] 화학식 3b의 바람직한 양태에서, Z는 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도이다.

[0292] 화학식 3b의 바람직한 양태에서 W_1 및 W_2는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

[0293] 화학식 3b의 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0294] 화학식 3b의 특히 바람직한 양태에서, X_{10} 및 X_{11}은 다음 중에서 독립적으로 선택된다:

[0295] 

[0296] 여기서, R은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이다.

[0297] 화학식 3b의 특히 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, 또는 SO_2이다.

[0298] 화학식 3b의 특히 바람직한 양태에서, Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0299] 화학식 3b의 특히 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0300] 화학식 3b의 특히 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -$NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN이다.

[0301] 표 8은 당해 양태를 예시하는 구체적인 화합물의 예이다.

표 8

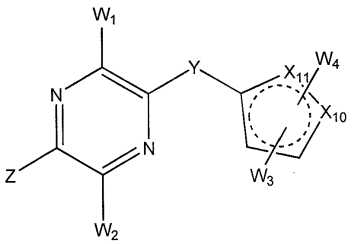
[0302]

확인 번호	화합물 명	
8-01	4-(4-(4-(디메틸아미노)페닐)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)-1H-피롤-3-올	
8-02	3-(5-(4-하이드록시사이클로헥실아미노)-2-(2-페닐-1H-피롤-3-일설포닐)피리미딘-4-일)벤즈이미드아미드	
8-03	(E)-4-(5-(에틸아미노)-4-(프로프-1-에닐)피리미딘-2-일티오)-1H-피롤-3-올	
8-04	4-(5-메톡시피리미딘-2-일티오)-1H-피롤-3-올	
8-05	5-메톡시-2-(5-메톡시-4-메틸-1H-피롤-3-일티오)-6-메틸피리미딘-4-아민	
8-06	4-(4-메톡시-2-(2-(메틸티오)-1H-피롤-3-일설포닐)피리미딘-5-일아미노)사이클로헥사놀	
8-07	2-(1-메틸-1H-피롤-3-일티오)-4-페닐-5-(피페리딘-1-일)피리미딘	
8-08	1-메틸-4-(4-페닐-5-(피리딘-4-일)피리미딘-2-일티오)-1H-피롤-3-아민	
8-09	4-(4-에티닐-5-비닐피리미딘-2-일티오)-N,N,1-트리메틸-1H-피롤-3-아민	
8-10	2-(1-메틸-4-니트로-1H-피롤-3-일티오)-5-페녹시-4-페닐피리미딘	
8-11	N-(4-(5-에톡시-4-(3-설파모일페닐)피리미딘-2-일티오)-1-에틸-1H-피롤-3-일)아세트아미드	
8-12	4-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-2-(1-메틸-4-(메틸설포닐)-1H-피롤-3-일티오)-5-(피리딘-4-일)피리미딘	
8-13	1-(5-(디에틸아미노)-2-(5-메틸푸란-3-일티오)피리미딘-4-일)에타논	
8-14	4-(4,5-디(피리딘-3-일)-6-(피롤리딘-1-일)피리미딘-2-일티오)-N-에틸푸란-3-아민	
8-15	5-에티닐-2-(5-(피롤리딘-1-일)푸란-3-일티오)피리미딘-4-아민	
8-16	2-(5-메틸푸란-3-일티오)-N-페닐-4-(티오펜-3-일)피리미딘-5-아민	
8-17	이소프로필 4-(4-아세틸-5-(1H-피롤-1-일)피리미딘-2-일티오)푸란-2-일카르바메이트	
8-18	메틸 4-(4-(1H-피라졸-3-일)-5-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일티오)푸란-2-카복실레이트	
8-19	1-(3-(2-(5-클로로티오펜-3-일티오)-5-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)피리미딘-4-일)페닐)에타논	
8-20	N-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일설피닐)티오펜-3-일)아세트아미드	
8-21	1-(3-(2-(5-브로모티오펜-3-일티오)-5-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)피리미딘-4-일)페닐)에타논	
8-22	5-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-2-(5-에톡시티오펜-3-일티오)-4-(푸란-2-일)피리미딘	
8-23	4-(4-(사이클로펜틸옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일티오)티오펜-3-설폰아미드	
8-24	N-(4-(4-(사이클로펜틸아미노)-6-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-2-일설피닐)티오펜-3-일)아세트아미드	

8-25	5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-N-메틸-1H-피롤-3-카복스아미드	
8-26	3-(벤질옥시)-5-(3-메톡시-1H-피롤-2-일티오)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피라진	
8-27	1-에틸-5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-N-메틸-1H-피롤-3-카복스아미드	
8-28	1-(6-(5-(하이드록시메틸)-1H-피롤-2-일티오)-3-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)우레아	
8-29	5-(6-메톡시-3-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-N-메틸푸란-3-카복스아미드	
8-30	2-아미노-N-(2-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)푸란-3-일)아세트아미드	
8-31	1-(5-(6-(사이클로프로필아미노)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)푸란-2-일)에타논	
8-32	2-아미노-N-(2-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)티오펜-3-일)프로판아미드	
8-33	5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-N-메틸-4-(트리플루오로메톡시)티오펜-3-카복스아미드	
8-34	3-(6-메톡시-5-(피리딘-3-일)피라진-2-일설피닐)-5-메틸이소옥사졸	
8-35	1-(3-(6-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)이소옥사졸-4-일)에타논	
8-36	3-(6-메틸-5-(피페리딘-1-일)피라진-2-일티오)이소티아졸	
8-37	4-(3-(벤질옥시)-5-(5-(푸란-2-일)이소티아졸-3-일티오)피라진-2-일)모르폴린	
8-38	5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-N-메틸-1H-피라졸-3-카복스아미드	
8-39	3-(벤질옥시)-5-(4-메톡시-1H-피라졸-5-일티오)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피라진	
8-40	1-에틸-5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-N-메틸-1H-피라졸-3-카복스아미드	
8-41	2-(3-(6-에틸-3-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-1-메틸-1H-피라졸-4-일옥시)에탄아민	
8-42	5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-N-메틸이소옥사졸-3-카복스아미드	
8-43	2-아미노-N-(5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)이소옥사졸-4-일)아세트아미드	
8-44	N-사이클로프로필-6-(이소옥사졸-5-일티오)-3-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-아민	
8-45	2-아미노-N-(5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)이소티아졸-4-일)프로판아미드	
8-46	5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-N-메틸-4-(트리플루오로메톡시)이소티아졸-3-카복스아미드	

[0303] 본 대상 물질의 다른 양태는 화학식 4b의 화합물, 이들의 입체 이성체, 호변 이성체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0304] [화학식 4b]



[0305]

[0306] 상기 화학식 4b에서,

[0307] X_{10} 및 X_{11}은 방향족성이 유지되도록 CH, CH_2, NH, NR', O, 및 S 중에서 독립적으로 선택되고, 여기서 R'은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이며;

[0308] Y는 S, SO, SO_2, CH_2, CHR, CRR, CO, O, NH, 또는 NR이고, 여기서 R은 저급 알킬 또는 알콕실 쇄이며;

[0309] Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이

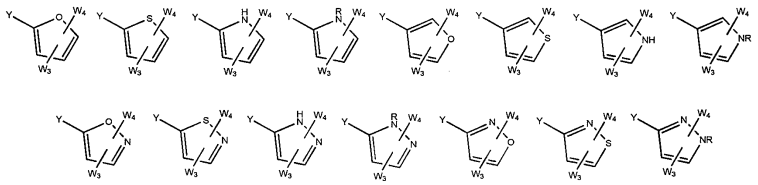
드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO$_2$-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

[0310] W_1 및 W_2는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO$_2$-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

[0311] W_3 및 W_4 는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO$_2$-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_3 및 W_4는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있다.

[0312] 또한, W_2는 우측 아릴 환에 직접 결합하여 5-원 환을 형성하거나 링커를 통해 결합하여 6 또는 7-원 환을 형성할 수 있다.

[0313] 화학식 4b의 바람직한 양태에서, X_{10} 및 X_{11}은 다음 중에서 독립적으로 선택되나 이에 한정되지 않는다:

[0314] 

[0315] 여기서, R은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이다.

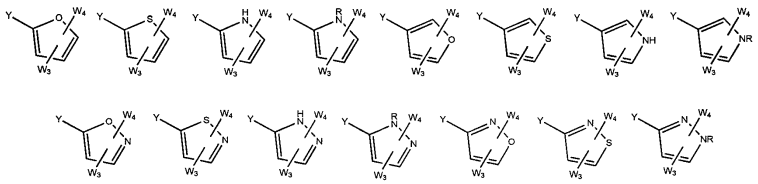
[0316] 화학식 4b의 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, SO$_2$, O 또는 CH$_2$이다.

[0317] 화학식 4b의 바람직한 양태에서, Z는 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도이다.

[0318] 화학식 4b의 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0319] 화학식 4b의 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0320] 화학식 4b의 특히 바람직한 양태에서, X_{10} 및 X_{11}은 다음 중에서 독립적으로 선택되고:

[0321] 

[0322] 여기서 R은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이다.

[0323] 화학식 4b의 특히 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, 또는 SO_2이다.

[0324] 화학식 4b의 특히 바람직한 양태에서, Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0325] 화학식 4b의 특히 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0326] 화학식 4b의 특히 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, $-NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN이다.

[0327] 표 9는 당해 양태를 예시하는 구체적인 화합물의 예이다.

표 9

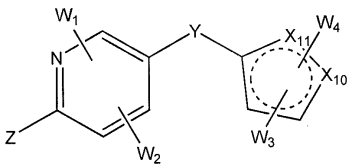
[0328]

확인번호	화합물 명	
9-01	4-(6-(4-(디메틸아미노)페닐)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-1H-피롤-3-올	
9-02	3-(3-(4-하이드록시사이클로헥실아미노)-6-(2-페닐-1H-피롤-3-일설포닐)피라진-2-일)벤즈이미드아미드	
9-03	(E)-4-(5-(에틸아미노)-6-(프로프-1-에닐)피라진-2-일티오)-1H-피롤-3-올	
9-04	4-(5-메톡시피라진-2-일티오)-1H-피롤-3-올	
9-05	3-메톡시-6-(5-메톡시-4-메틸-1H-피롤-3-일티오)-5-메틸피라진-2-아민	
9-06	4-(3-메톡시-5-(2-(메틸티오)-1H-피롤-3-일설포닐)피라진-2-일아미노)사이클로헥사놀	
9-07	4-(3-메톡시-5-(2-(메틸티오)-1H-피롤-3-일설포닐)피라진-2-일아미노)사이클로헥사놀	
9-08	1-메틸-4-(6-페닐-5-(피리딘-4-일)피라진-2-일티오)-1H-피롤-3-아민	
9-09	4-(6-에티닐-5-비닐피라진-2-일티오)-N,N,1-트리메틸-1H-피롤-3-아민	
9-10	3-메틸-2-(1-메틸-4-니트로-1H-피롤-3-일티오)-5-페녹시피라진	
9-11	N-(4-(5-에톡시-6-(3-설파모일페닐)피라진-2-일티오)-1-에틸-1H-피롤-3-일)아세트아미드	
9-12	3-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-5-(1-메틸-4-(메틸설포닐)-1H-피롤-3-일티오)-2-(피리딘-4-일)피라진	
9-13	1-(3-(디에틸아미노)-6-(5-메틸푸란-3-일티오)피라진-2-일)에타논	
9-14	3-(4-(에틸아미노)푸란-3-일티오)-5,6-디(피리딘-3-일)피라진-2-아민	
9-15	3-에티닐-6-(5-(피롤리딘-1-일)푸란-3-일티오)피라진-2-아민	
9-16	5-(5-메틸푸란-3-일티오)-N-페닐-3-(티오펜-3-일)피라진-2-아민	
9-17	이소프로필 4-(6-아세틸-5-(1H-피롤-1-일)피라진-2-일티오)푸란-2-일카르바메이트	
9-18	메틸 4-(6-(1H-피라졸-3-일)-5-(피리딘-3-일)피라진-2-일티오)푸란-2-카복실레이트	
9-19	1-(3-(6-(5-클로로티오펜-3-일티오)-3-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)피라진-2-일)페닐)에타논	
9-20	N-(4-(6-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일설피닐)티오펜-3-일)아세트아미드	

9-21	1-(3-(6-(5-브로모티오펜-3-일티오)-3-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)피라진-2-일)페닐)에타논	
9-22	2-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-5-(5-에톡시티오펜-3-일티오)-3-(푸란-2-일)피라진	
9-23	4-(6-(사이클로펜틸옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)티오펜-3-설폰아미드	
9-24	N-(4-(6-(사이클로펜틸아미노)-3-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일설피닐)티오펜-3-일)아세트아미드	
9-25	5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-N-메틸-1H-피롤-3-카복스아미드	
9-26	3-(벤질옥시)-5-(3-메톡시-1H-피롤-2-일티오)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피라진	
9-27	1-에틸-5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-N-메틸-1H-피롤-3-카복스아미드	
9-28	1-(6-(5-(하이드록시메틸)-1H-피롤-2-일티오)-3-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)우레아	
9-29	5-(6-메톡시-3-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-N-메틸푸란-3-카복스아미드	
9-30	2-아미노-N-(2-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)푸란-3-일)아세트아미드	
9-31	1-(5-(6-(사이클로프로필아미노)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)푸란-2-일)에타논	
9-32	2-아미노-N-(2-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)티오펜-3-일)프로판아미드	
9-33	5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-N-메틸-4-(트리플루오로메톡시)티오펜-3-카복스아미드	
9-34	3-(6-메톡시-5-(피리딘-3-일)피라진-2-일설피닐)-5-메틸이소옥사졸	
9-35	1-(3-(6-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)이소옥사졸-4-일)에타논	
9-36	3-(6-메틸-5-(피페리딘-1-일)피라진-2-일티오)이소티아졸	
9-37	4-(3-(벤질옥시)-5-(5-(푸란-2-일)이소티아졸-3-일티오)피라진-2-일)모르폴린	
9-38	5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-N-메틸-1H-피라졸-3-카복스아미드	
9-39	3-(벤질옥시)-5-(4-메톡시-1H-피라졸-5-일티오)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피라진	
9-40	1-에틸-5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-N-메틸-1H-피라졸-3-카복스아미드	
9-41	2-(3-(6-에틸-3-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-1-메틸-1H-피라졸-4-일옥시)에탄아민	
9-42	5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-N-메틸이소옥사졸-3-카복스아미드	
9-43	2-아미노-N-(5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)이소옥사졸-4-일)아세트아미드	
9-44	N-사이클로프로필-6-(이소옥사졸-5-일티오)-3-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-아민	
9-45	2-아미노-N-(5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)이소티아졸-4-일)프로판아미드	
9-46	5-(6-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일티오)-N-메틸-4-(트리플루오로메톡시)이소티아졸-3-카복스아미드	

[0329] 본 대상 물질의 다른 양태는 화학식 5b의 화합물, 이들의 입체 이성체, 호변 이성체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0330] [화학식 5b]

[0331] 

[0332] 상기 화학식 5b에서,

[0333] X_{10} 및 X_{11}는 방향족성이 유지되도록 CH, CH_2, NH, NR', O, 및 S 중에서 독립적으로 선택되고, 여기서 R'은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이고;

[0334] Y는 S, SO, SO_2, CH_2, CHR, CRR, CO, O, NH, 또는 NR이며, 여기서 R은 저급 알킬 또는 알콕실 쇄이며;

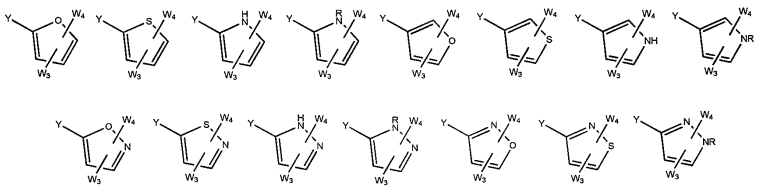
[0335] Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, $-NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

[0336] W_1 및 W_2 는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, $-NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_1 및 W_2는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있으며;

[0337] W_3 및 W_4는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, $-NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_3 및 W_4는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있다.

[0338] 또한, W_2는 우측 아릴 환에 직접 결합하여 5-원 환을 형성하거나 링커를 통해 결합하여 6 또는 7-원 환을 형성할 수 있다.

[0339] 화학식 5b의 바람직한 양태에서, X_{10} 및 X_{11}은 다음 중에서 독립적으로 선택되지만 이에 제한되지 않으며;

[0340] 

[0341] 여기서, R은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이다.

[0342] 화학식 5b의 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, SO_2, O 또는 CH_2이다.

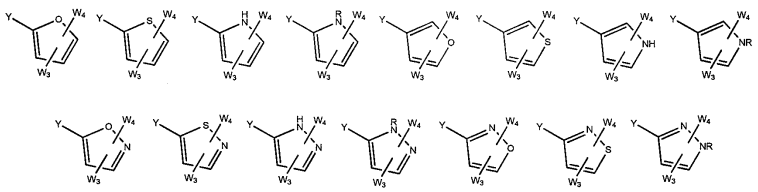
[0343] 화학식 5b의 바람직한 양태에서, Z는 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도이다.

[0344] 화학식 5b의 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0345] 화학식 5b의 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아

미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0346] 화학식 5b의 특히 바람직한 양태에서, X_{10} 및 X_{11}은 다음 중에서 독립적으로 선택되고;

[0347] 

[0348] 여기서 R은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이다.

[0349] 화학식 5b의 특히 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, 또는 SO_2이다.

[0350] 화학식 5b의 특히 바람직한 양태에서, Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0351] 화학식 5b의 특히 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0352] 화학식 5b의 특히 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -$NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN이다.

[0353] 표 10은 당해 양태를 예시하는 구체적인 화합물의 예를 나타낸다.

표 10

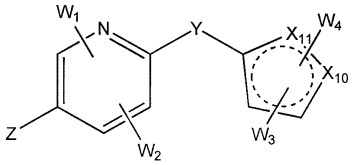
[0354]

확인 번호	화합물 명	
10-01	4-(5-(4-(디메틸아미노)페닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)-1H-피롤-3-올	
10-02	3-(2-(4-하이드록시사이클로헥실아미노)-5-(2-페닐-1H-피롤-3-일설포닐)피리딘-3-일)벤즈이미드아미드	
10-03	(E)-4-(6-(에틸아미노)-5-(프로프-1-에닐)피리딘-3-일티오)-1H-피롤-3-올	
10-04	4-(6-메톡시피리딘-3-일티오)-1H-피롤-3-올	
10-05	2-메톡시-5-(5-메톡시-4-메틸-1H-피롤-3-일티오)-6-메틸피리딘-3-아민	
10-06	4-(3-메톡시-5-(2-(메틸티오)-1H-피롤-3-일설포닐)피리딘-2-일아미노)사이클로헥사놀	
10-07	5-(1-메틸-1H-피롤-3-일티오)-3-페닐-2-(피페리딘-1-일)피리딘	
10-08	1-메틸-4-(3-페닐-2,4'-비피리딘-5-일티오)-1H-피롤-3-아민	
10-09	4-(5-에티닐-6-비닐피리딘-3-일티오)-N,N,1-트리메틸-1H-피롤-3-아민	
10-10	2-메틸-3-(1-메틸-4-니트로-1H-피롤-3-일티오)-6-페녹시피리딘	
10-11	N-(4-(6-에톡시-5-(3-설파모일페닐)피리딘-3-일티오)-1-에틸-1H-피롤-3-일)아세트아미드	
10-12	3-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-5-(1-메틸-4-(메틸설포닐)-1H-피롤-3-일티오)-2,4'-비피리딘	
10-13	1-(2-(디에틸아미노)-5-(5-메틸푸란-3-일티오)피리딘-3-일)에타논	
10-14	명칭은 당해 구조에 대해 생성될 수 없었다.	
10-15	2-에티닐-5-(5-(피롤리딘-1-일)푸란-3-일티오)피리딘-3-아민	
10-16	5-(5-메틸푸란-3-일티오)-N-페닐-3-(티오펜-3-일)피리딘-2-아민	
10-17	이소프로필 4-(5-아세틸-6-(1H-피롤-1-일)피리딘-3-일티오)푸란-2-일카르바메이트	
10-18	메틸 4-(3-(1H-피라졸-3-일)-2,3'-비피리딘-5-일티오)푸란-2-카복실레이트	
10-19	1-(3-(5-(5-클로로티오펜-3-일티오)-2-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)피리딘-3-일)페닐)에타논	

10-20	N-(4-(5-(2-(디메틸아미노)에톡시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일설피닐)티오펜-3-일)아세트아미드	
10-21	1-(3-(5-(5-브로모티오펜-3-일티오)-2-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)피리딘-3-일)페닐)에타논	
10-22	2-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-5-(5-에톡시티오펜-3-일티오)-3-(푸란-2-일)피리딘	
10-23	4-(5-(사이클로펜틸옥시)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)티오펜-3-설폰아미드	
10-24	N-(4-(5-(사이클로펜틸아미노)-2-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일설피닐)티오펜-3-일)아세트아미드	
10-25	5-(5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)-N-메틸-1H-피롤-3-카복스아미드	
10-26	1-(3-(벤질옥시)-5-(3-메톡시-1H-피롤-2-일티오)피리딘-2-일)-4-메틸피페라진	
10-27	1-에틸-5-(5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)-N-메틸-1H-피롤-3-카복스아미드	
10-28	1-(5-(5-(하이드록시메틸)-1H-피롤-2-일티오)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)우레아	
10-29	5-(5-메톡시-2-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)-N-메틸푸란-3-카복스아미드	
10-30	2-아미노-N-(2-(5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)푸란-3-일)아세트아미드	
10-31	1-(5-(5-(사이클로프로필아미노)-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)푸란-2-일)에타논	
10-32	2-아미노-N-(2-(5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)티오펜-3-일)프로판아미드	
10-33	5-(5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)-N-메틸-4-(트리플루오로메톡시)티오펜-3-카복스아미드	
10-34	4-(3-(벤질옥시)-5-(5-(푸란-2-일)이소티아졸-3-일티오)피리딘-2-일)모르폴린	
10-35	5-(5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)-N-메틸-1H-피라졸-3-카복스아미드	
10-36	1-(3-(벤질옥시)-5-(4-메톡시-1H-피라졸-5-일티오)피리딘-2-일)-4-메틸피페라진	
10-37	1-에틸-5-(5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)-N-메틸-1H-피라졸-3-카복스아미드	
10-38	2-(3-(5-에틸-2-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)-1-메틸-1H-피라졸-4-일옥시)에탄아민	
10-39	5-(5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)-N-메틸이소옥사졸-3-카복스아미드	
10-40	2-아미노-N-(5-(5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)이소옥사졸-4-일)아세트아미드	
10-41	N-사이클로프로필-5-(이소옥사졸-5-일티오)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-아민	
10-42	2-아미노-N-(5-(5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)이소티아졸-4-일)프로판아미드	
10-43	2-아미노-N-(5-(5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)이소옥사졸-4-일)아세트아미드	
10-44	N-사이클로프로필-5-(이소옥사졸-5-일티오)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-아민	
10-45	2-아미노-N-(5-(5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)이소티아졸-4-일)프로판아미드	
10-46	5-(5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일티오)-N-메틸-4-(트리플루오로메톡시)이소티아졸-3-카복스아미드	

[0355] 본 대상 물질의 다른 양태는 화학식 6b의 화합물, 이들의 입체 이성체, 호변 이성체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0356] [화학식 6b]

[0357] 

[0358] 상기 화학식 6b에서,

[0359] X_{10} 및 X_{11}은 방향족성이 유지되도록 CH, CH_2, NH, NR', O, 및 S 중에서 독립적으로 선택되고, 여기서 R'은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이며;

[0360] Y는 S, SO, SO_2, CH_2, CHR, CRR, CO, O, NH, 또는 NR이고, 여기서 R은 저급 알킬 또는 알콕실 쇄이며;

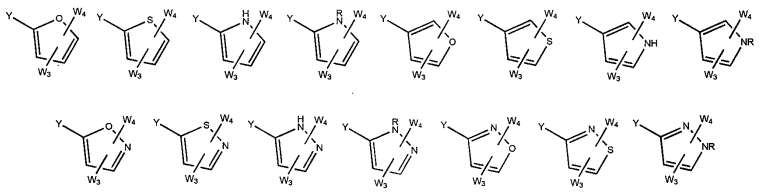
[0361] Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

[0362] W_1 및 W_2 는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_1 및 W_2는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있고;

[0363] W_3 및 W_4는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_3 및 W_4는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있다.

[0364] 또한, W_2는 우측 아릴 환에 직접 결합하여 5-원 환을 형성하거나 링커를 통해 결합하여 6 또는 7-원 환을 형성할 수 있다.

[0365] 화학식 6b의 바람직한 양태에서, X_{10} 및 X_{11}은 독립적으로 다음 중에서 선택되나 이에 한정되지 않고:

[0366] 

[0367] 여기서 R은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이다.

[0368] 화학식 6b의 바람직한 양태에서 Y는 S, SO, SO_2, O 또는 CH_2이다.

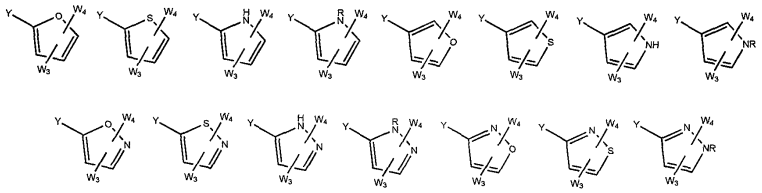
[0369] 화학식 6b의 바람직한 양태에서, Z는 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도이다.

[0370] 화학식 6b의 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환

된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0371] 화학식 6b의 바람직한 양태에서 W_3 및 W_4는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0372] 화학식 6b의 특히 바람직한 양태에서, X_{10} 및 X_{11}은 독립적으로 다음 중에서 선택되며:

[0373] 

[0374] 여기서 R은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이다.

[0375] 화학식 6b의 특히 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, 또는 SO_2이다.

[0376] 화학식 6b의 특히 바람직한 양태에서, Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0377] 화학식 6b의 특히 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0378] 화학식 6b의 특히 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, $-NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN이다.

[0379] 표 11은 당해 양태를 예시하는 구체적인 화합물의 예를 나타낸다.

표 11

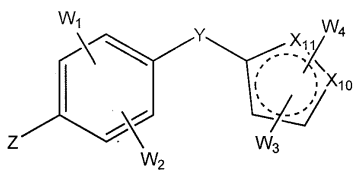
[0380]

확인 번호	화합물 명	
11-01	4-(4-(4-(디메틸아미노)페닐)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)-1H-피롤-3-올	
11-02	3-(5-(4-하이드록시사이클로헥실아미노)-2-(2-페닐-1H-피롤-3-일설포닐)피리딘-4-일)벤즈이미드아미드	
11-03	(E)-4-(5-(에틸아미노)-4-(프로프-1-에닐)피리딘-2-일티오)-1H-피롤-3-올	
11-04	4-(5-메톡시피리딘-2-일티오)-1H-피롤-3-올	
11-05	3-메톡시-6-(5-메톡시-4-메틸-1H-피롤-3-일티오)-2-메틸피리딘-4-아민	
11-06	4-(4-메톡시-6-(2-(메틸티오)-1H-피롤-3-일설포닐)피리딘-3-일아미노)사이클로헥사놀	
11-07	2-(1-메틸-1H-피롤-3-일티오)-4-페닐-5-(피페리딘-1-일)피리딘	
11-08	1-메틸-4-(4-페닐-3,4'-비피리딘-6-일티오)-1H-피롤-3-아민	
11-09	4-(4-에티닐-5-비닐피리딘-2-일티오)-N,N,1-트리메틸-1H-피롤-3-아민	
11-10	6-(1-메틸-4-니트로-1H-피롤-3-일티오)-3-페녹시-2-페닐피리딘	
11-11	N-(4-(5-에톡시-6-(3-설파모일페닐)피리딘-2-일티오)-1-에틸-1H-피롤-3-일)아세트아미드	
11-12	4-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-6-(1-메틸-4-(메틸설포닐)-1H-피롤-3-일티오)-3,4'-비피리딘	
11-13	1-(5-(디에틸아미노)-2-(5-메틸푸란-3-일티오)피리딘-4-일)에타논	
11-14	4-(3,3'-비피리딘-6-일티오)-N-에틸푸란-3-아민	
11-15	5-에티닐-2-(5-(피롤리딘-1-일)푸란-3-일티오)피리딘-4-아민	
11-16	6-(5-메틸푸란-3-일티오)-N-페닐-4-(티오펜-3-일)피리딘-3-아민	

11-17	이소프로필 4-(4-아세틸-5-(1H-피롤-1-일)피리딘-2-일티오)푸란-2-일카르바메이트	
11-18	메틸 4-(4-(1H-피라졸-3-일)-3,3'-비피리딘-6-일티오)푸란-2-카복실레이트	
11-19	1-(3-(2-(5-클로로티오펜-3-일티오)-5-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)피리딘-4-일)페닐)에타논	
11-20	N-(4-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일설피닐)티오펜-3-일)아세트아미드	
11-21	1-(3-(2-(5-브로모티오펜-3-일티오)-5-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)피리딘-4-일)페닐)에타논	
11-22	5-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)-2-(5-에톡시티오펜-3-일티오)-4-(푸란-2-일)피리딘	
11-23	4-(4-(사이클로펜틸옥시)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)티오펜-3-설폰아미드	
11-24	N-(4-(4-(사이클로펜틸아미노)-6-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일설피닐)티오펜-3-일)아세트아미드	
11-25	5-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)-N-메틸-1H-피롤-3-카복스아미드	
11-26	1-(4-(벤질옥시)-6-(3-메톡시-1H-피롤-2-일티오)피리딘-3-일)-4-메틸피페라진	
11-27	1-에틸-5-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)-N-메틸-1H-피롤-3-카복스아미드	
11-28	1-(2-(5-(하이드록시메틸)-1H-피롤-2-일티오)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)우레아	
11-29	5-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)-N-메틸푸란-3-카복스아미드	
11-30	2-아미노-N-(2-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)푸란-3-일)아세트아미드	
11-31	1-(5-(4-(사이클로프로필아미노)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)푸란-2-일)에타논	
11-32	2-아미노-N-(2-(4-메톡시-6-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)티오펜-3-일)프로판아미드	
11-33	5-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)-N-메틸-4-(트리플루오로메톡시)티오펜-3-카복스아미드	
11-34	3-(4-메톡시-3,3'-비피리딘-6-일설피닐)-5-메틸이소옥사졸	
11-35	1-(3-(4-아미노-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)이소옥사졸-4-일)에타논	
11-36	3-(4,6-디메틸-5-(피페리딘-1-일)피리딘-2-일티오)이소티아졸	
11-37	4-(4-(벤질옥시)-6-(5-(푸란-2-일)이소티아졸-3-일티오)피리딘-3-일)모르폴린	
11-38	5-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)-N-메틸-1H-피라졸-3-카복스아미드	
11-39	1-(4-(벤질옥시)-6-(4-메톡시-1H-피라졸-5-일티오)피리딘-3-일)-4-메틸피페라진	
11-40	1-에틸-5-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)-N-메틸-1H-피라졸-3-카복스아미드	
11-41	2-(3-(4-에틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)-1-메틸-1H-피라졸-4-일옥시)에탄아민	
11-42	5-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)-N-메틸이소옥사졸-3-카복스아미드	
11-43	2-아미노-N-(5-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)이소옥사졸-4-일)아세트아미드	
11-44	N-사이클로프로필-2-(이소옥사졸-5-일티오)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-아민	
11-45	2-아미노-N-(5-(4-메톡시-6-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)이소티아졸-4-일)프로판아미드	
11-46	5-(4-메톡시-5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일티오)-N-메틸-4-(트리플루오로메톡시)이소티아졸-3-카복스아미드	

[0381] 본 대상 물질의 다른 양태는 화학식 7b의 화합물, 이들의 입체 이성체, 호변 이성체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0382] [화학식 7b]

[0383] 

[0384] 상기 화학식 7b에서,

[0385] X_{10} 및 X_{11}은 방향족성이 유지되도록 CH, CH_2, NH, NR', O 및 S 중에서 독립적으로 선택되고, 여기서 R'은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이고;

[0386] Y는 S, SO, SO_2, CH_2, CHR, CRR, CO, O, NH, 또는 NR이, 여기서 R은 저급 알킬 또는 알콕실 쇄이며;

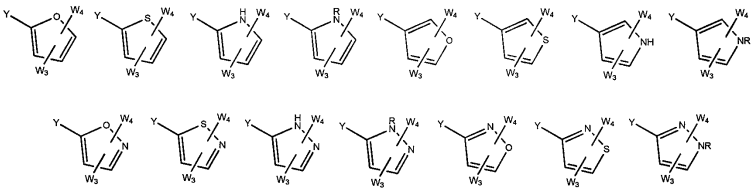
[0387] Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

[0388] W_1 및 W_2는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_1 및 W_2는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있고;

[0389] W_3 및 W_4는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, -NHSO$_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; W_3 및 W_4는 링커를 통해 함께 결합함으로써, 융합된 5- 또는 6-원 환을 형성할 수 있다.

[0390] 또한, W_2는 우측 아릴 환에 직접 결합하여 5-원 환을 형성하거나 링커를 통해 결합하여 6 또는 7-원 환을 형성할 수 있다.

[0391] 화학식 7b의 바람직한 양태에서, X_{10} 및 X_{11}은 다음 중에서 독립적으로 선택되지만 이에 제한되지 않고:

[0392] 

[0393] 여기서 R은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이다.

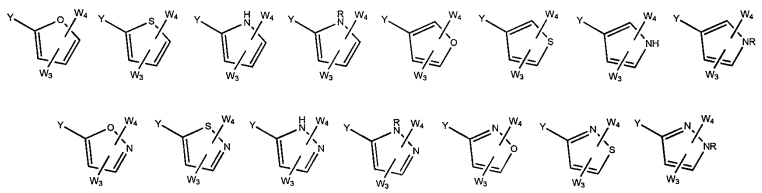
[0394] 화학식 7b의 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, SO_2, O 또는 CH_2이다.

[0395] 화학식 7b의 바람직한 양태에서, Z는 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도이다.

[0396] 화학식 7b의 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0397] 화학식 7b의 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4는 독립적으로 각각 수소, 알킬, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 및 디알킬아미도로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

[0398] 화학식 7b의 특히 바람직한 양태에서, X_{10} 및 X_{11}은 다음 중에서 독립적으로 선택되고:

[0399] 

[0400] 여기서 R은 알킬 또는 치환된 알킬 쇄이다.

[0401] 화학식 7b의 특히 바람직한 양태에서, Y는 S, SO, 또는 SO_2이다.

[0402] 화학식 7b의 특히 바람직한 양태에서, Z는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 포화되거나 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0403] 화학식 7b의 특히 바람직한 양태에서, W_1 및 W_2는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 또는 디아릴아미노이다.

[0404] 화학식 7b의 특히 바람직한 양태에서, W_3 및 W_4 는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 알콕시, 할로겐화된 알콕시, 알케닐옥시, 하이드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 아실아미노, 카르바밀, 치환된 및 비치환된 아미도, 알킬아미도, 알킬설폰아미도, 설폰아미도, $-NHSO_2$알케닐, -NHCO알케닐, -NHCO알키닐, -CO알케닐, -CO알키닐, 트리할로카본, 티오알킬, SO_2-알킬, -COO-알킬, -CO알킬, 및 알킬-CN이다.

[0405] 표 12는 당해 양태를 예시하는 구체적인 화합물의 예를 나타낸다.

표 12

[0406]

확인 번호	화합물 명	
12-01	4-(4'-(디메틸아미노)-6-(4-메틸피페라진-1-일)비페닐-3-일티오)-1H-피롤-3-올	
12-02	2'-(4-하이드록시사이클로헥실아미노)-5'-(2-페닐-1H-피롤-3-일설포닐)비페닐-3-카복스이미드아미드	
12-03	(E)-4-(4-(에틸아미노)-3-(프로프-1-에닐)페닐티오)-1H-피롤-3-올	
12-04	4-(4-메톡시페닐티오)-1H-피롤-3-올	
12-05	2-메톡시-5-(5-메톡시-4-메틸-1H-피롤-3-일티오)-3-메틸아닐린	
12-06	4-(2-메톡시-4-(2-(메틸티오)-1H-피롤-3-일설포닐)페닐아미노)사이클로헥사놀	
12-07	1-(5-(1-메틸-1H-피롤-3-일티오)비페닐-2-일)피페리딘	
12-08	1-메틸-4-(6-(피리딘-4-일)비페닐-3-일티오)-1H-피롤-3-아민	
12-09	4-(3-에티닐-4-비닐페닐티오)-N,N,1-트리메틸-1H-피롤-3-아민	
12-10	1-메틸-3-니트로-4-(6-페녹시비페닐-3-일티오)-1H-피롤	
12-11	N-(4-(6-에톡시-3'-설파모일비페닐-3-일티오)-1-에틸-1H-피롤-3-일)아세트아미드	
12-12	4-(5-(1-메틸-4-(메틸설포닐)-1H-피롤-3-일티오)-3',5'-비스(트리플루오로메틸)비페닐-2-일)피리딘	
12-13	1-(2-(디에틸아미노)-5-(5-메틸푸란-3-일티오)페닐)에타논	
12-14	4-(3,4-디(피리딘-3-일)-5-(피롤리딘-1-일)페닐티오)-N-에틸푸란-3-아민	
12-15	2-에티닐-5-(5-(피롤리딘-1-일)푸란-3-일티오)아닐린	
12-16	4-(5-메틸푸란-3-일티오)-N-페닐-2-(티오펜-3-일)아닐린	
12-17	이소프로필 4-(3-아세틸-4-(1H-피롤-1-일)페닐티오)푸란-2-일카르바메이트	
12-18	메틸 4-(3-(1H-피라졸-3-일)-4-(피리딘-3-일)페닐티오)푸란-2-카복실레이트	

12-19	1-(5'-(5-클로로티오펜-3-일티오)-2'-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)비페닐-3-일)에타논	
12-20	N-(4-(3-(2-(디메틸아미노)에톡시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐설피닐)티오펜-3-일)아세트아미드	
12-21	1-(5'-(5-브로모티오펜-3-일티오)-2'-(5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-일)비페닐-3-일)에타논	
12-22	1-(4-(5-에톡시티오펜-3-일티오)-2-(푸란-2-일)페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘	
12-23	4-(3-(사이클로펜틸옥시)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)티오펜-3-설폰아미드	
12-24	N-(4-(3-(사이클로펜틸아미노)-5-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐설피닐)티오펜-3-일)아세트아미드	
12-25	5-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)-N-메틸-1H-피롤-3-카복스아미드	
12-26	1-(2-(벤질옥시)-4-(3-메톡시-1H-피롤-2-일티오)페닐)-4-메틸피페라진	
12-27	1-에틸-5-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)-N-메틸-1H-피롤-3-카복스아미드	
12-28	1-(5-(5-(하이드록시메틸)-1H-피롤-2-일티오)-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)우레아	
12-29	5-(5-메톡시-2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)-N-메틸푸란-3-카복스아미드	
12-30	2-아미노-N-(2-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)푸란-3-일)아세트아미드	
12-31	1-(5-(3-(사이클로프로필아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)푸란-2-일)에타논	
12-32	2-아미노-N-(2-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)티오펜-3-일)프로판아미드	
12-33	5-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)-N-메틸-4-(트리플루오로메톡시)티오펜-3-카복스아미드	
12-34	3-(3-메톡시-4-(피리딘-3-일)페닐설피닐)-5-메틸이소옥사졸	
12-35	1-(3-(3-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)이소옥사졸-4-일)에타논	
12-36	3-(3-메틸-4-(피페리딘-1-일)페닐티오)이소티아졸	
12-37	4-(2-(벤질옥시)-4-(5-(푸란-2-일)이소티아졸-3-일티오)페닐)모르폴린	
12-38	5-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)-N-메틸-1H-피라졸-3-카복스아미드	
12-39	1-(2-(벤질옥시)-4-(4-메톡시-1H-피라졸-5-일티오)페닐)-4-메틸피페라진	
12-40	1-에틸-5-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)-N-메틸-1H-피라졸-3-카복스아미드	
12-41	2-(3-(5-에틸-2-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)-1-메틸-1H-피라졸-4-일옥시)에탄아민	
12-42	5-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)-N-메틸이소옥사졸-3-카복스아미드	
12-43	2-아미노-N-(5-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)이소옥사졸-4-일)아세트아미드	
12-44	N-사이클로프로필-5-(이소옥사졸-5-일티오)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린	
12-45	2-아미노-N-(5-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)이소티아졸-4-일)프로판아미드	
12-46	5-(3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐티오)-N-메틸-4-(트리플루오로메톡시)이소티아졸-3-카복스아미드	

[0407] 본 대상 물질의 하나의 양태에서, 본 대상 물질의 화합물은 표 1의 화합물, 표 2의 화합물, 표 3의 화합물, 표 4의 화합물, 표 5의 화합물, 표 6의 화합물, 표 7의 화합물, 표 8의 화합물, 표 9의 화합물, 표 10의 화합물, 표 11의 화합물, 및 표 12의 화합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물이다.

[0408] 다른 양태에서, 본 대상 물질은 본원의 실시예에 기술된 합성 단계 중 적어도 하나를 수행함을 포함하는, 화합물 또는 이의 중간체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0409] **이의 점유가 항암 활성을 부여하는 hHsp70에서 탐구되지 않은 알로스테릭 부위(부위 1)의 설명**

[0410] 다른 양태에 따라서, 공지된 천연적으로 존재하거나 합성적으로 생성된 리간드를 갖지 않는 Hsp70 단백질내 공동은, 본원에 기술된 바와 같은 본 대상 물질의 화합물에 의해 점유되는 경우, 악성 세포 성장, 비정상 세포 주기 진행의 억제, 하나 이상의 온코단백질의 분해 및 억제, 세포자멸사의 유도, 정상 세포에 대하여 독성이 아닌 용량에서 암 세포의 침입성 효능에 있어서의 감소, 또는 이들의 조합을 초래한다. 다른 양태에 따라서, 다른 소 분자 리간드에 의한 앞서의 탐구되지 않은 포켓의 점유는 다음 효과들 중 모두 또는 소세트를 초래할 것이지만 이에 한정되지 않는다: 악성 세포 성장, 비정상 세포 주기 진행의 억제, 몇개의 온코단백질의 분해 및 억제, 세포자멸사의 유도, 정상 세포에 대하여 독성이 아닌 용량에서 암 세포의 침입성 효능에 있어서의 감소, 또는 이들의 조합.

[0411] 알로스테릭 부위 1로 본원에 언급된 포켓은 ATP/ADP 결합 포켓 다음이고, ○이들에 한정되는 것은 아니지만 Thr13, Thr14, Tyr15, Lys56, Lys271, Arg269, Glu268, Arg264 및 Thr265 극성 아미노산에 의해서 배열된 친수성 소(sub)-포켓으로 구성된다. 이들에 한정되는 것은 아니지만 아크릴아미드, 비닐 설폰아미드, 프로피올아미드 또는 α-할로카르보닐과 같은 적절한 Cys-반응성 기능을 함유하는 리간드에 공유 결합될 수 있는 당해 소-포켓 속에 봉매된(embedded) 시스테인 잔기(Cys267)가 존재한다. 친수성 소-포켓과 인접하여, 리간드와 소수성

및 정전기(π-π) 상호작용을 제공하는 Leu237, Val238, Val260, Arg261, Val59, Pro63, Thr66, Asn235, Asp234, Glu231, Asp69, Phe68, Arg 72 및 Tyr41과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 비-극성 및 극성 아미노산 잔기로 구성된 거대한 소-포켓이 존재한다. 리간드와의 상호작용의 제공은 Lys88, His89, Trp90, Pro91 및 Phe92와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 아미노산이다.

[0412] 사람 Hsp70의 전장의 결정 구조는 이용가능하지 않았으므로, 전장의 사람 Hsp70의 상동성 모델을 생성하였다. 이용가능한 결정 구조에서 Cys267는 노출되지 않는 반면, 전장의 Hsp70의 상동성 모델에서 Cys267을 함유하는 포켓은 노출된다. YK5의 확인된 상호작용은 사람 Hsp70의 전장의 상동성 모델과 함께 존재한다.

[0413] 하나의 양태에서, 치료학적 유효량의 Hsp70 억제제를 이를 필요로 하는 동물에게 투여하고; Hsp70 억제제를 Hsp70 및 Hsc70의 뉴클레오타이드 결합 부위의 외부에 위치한 알로스테릭 결합 도메인과 접촉시키며; Hsp70 및 Hsc70 둘다를 동시에 억제하고; 종양 세포 또는 증식성 장애를 가진 세포내에서 세포자멸사를 유도하며, 정상 세포, 기질 또는 혈관에서 증가된 세포자멸사를 유도하지 않음을 포함하여, 동물에서 종양 또는 증식성 장애를 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다. 추가의 양태에서, 상기 방법에 사용된 Hsp70 억제제는 화학식 I 또는 화학식 I' 중에서 선택된 화합물이다.

[0414] 여전히 추가의 양태에서, 알로스테릭 결합 도메인은 서열 번호 1에 위치하며, 상기 도메인은 Thr13, Thr14, Tyr15, Lys56, Lys271, Arg269, Glu268, Arg264, Thr265, Cys267, Leu237, Val238, Val260, Arg261, Val59, Pro63, Thr66, Asn235, Asp234, Glu231, Asp69, Phe68, Tyr41, Lys88, His89, Trp90, Pro91, Phe92, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기로 정의된다. 다른 양태에서, 알로스테릭 결합 도메인은 상기 인용된 3개 이상의 아미노산 잔기에 의해 정의된다. 다른 양태에서, 알로스테릭 결합 도메인은 상기 인용된 4개 이상의 아미노산 잔기에 의해 정의된다. 다른 양태에서, 알로스테릭 결합 도메인은 상기 인용된 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개 이상의 아미노산 잔기로 정의된다. 일부 양태에서, 본 대상 물질의 화합물은 당해 알로스테릭 결합 도메인에 결합하며 Hsp70, Hsc70, 또는 이들 둘다를 동시에 억제한다.

[0415] 다른 양태에서, 알로스테릭 결합 도메인은 서열 번호 1에 위치하며 상기 도메인은 Cys267, Leu237, Arg264, Asp234, Arg261, Tyr41, Phe68, Trp90, His89, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기에 의해 정의된다. 여전히 다른 양태에서, 알로스테릭 결합 도메인은 서열 번호 1에 위치하고 상기 도메인은 Cys267, Arg264, Arg261, Phe68, His89, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기에 의해 정의된다.

[0416] 다른 양태는 Hsp70을 활성화하는 방법에 관한 것이며, 여기서 Hsp70은 ATP/ADP 결합 도메인 외부의 틈 영역내에 위치하며, 소영역(subregion) Ib 및 IIb에 의해 플랭킹된 부위 1을 갖는 서열 번호 1 위의 결합 포켓을 포함하고, 당해 방법은 결합 포켓의 부위 1을 결합 포켓과 결합함으로써 Hsp70의 활성을 활성화시키는 리간드와 접촉시킴을 포함한다. 추가의 양태는 제27항에 따른 Hsp70을 활성화시키는 방법에 관한 것이고, 여기서, 부위 1은 Tyr15, Lys56, Lys271, Arg269, Glu268, Arg264 및 Thr265 극성 아미노산; 당해 포켓에 봉매된 시스테인 잔기(Cys267)를 포함하는 제1 거대 친수성 포켓을 가지며; 당해 포켓에 인접하여 소수성 및 정전기적(π-π) 상호작용을 형성할 수 있는 Leu237, Val238, Val260, Arg261, Val59, Pro63, Thr66, Asn235, Asp234, Glu231, Asp69, Phe68 및 Tyr41과 같은 비-극성 및 극성 아미노산 잔기 둘다를 포함하는 Hsp70 상에 제2 거대 포켓이 존재한다.

[0417] 추가의 양태에서, Hsp-70 또는 Hsc-70의 활성을 조절하는 조절인자를 스크리닝하기 위한 Hsp-70 또는 이의 변이체의 결합 부위 1의 3차원 구조를 제공하며, 여기서, 상기 결합 부위는 Thr13, Thr14, Tyr15, Lys56, Lys271, Arg269, Glu268, Arg264, Thr265, Cys267, Leu237, Val238, Val260, Arg261, Val59, Pro63, Thr66, Asn235, Asp234, Glu231, Asp69, Phe68, Tyr41, Lys88, His89, Trp90, Pro91, Phe92, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 아미노산 잔기에 의해 정의된 서열 번호 1 상의 리간드 결합 도메인을 포함한다.

[0418] 하나의 양태는 제1항의 Hsp-70 또는 이의 변이체의 결합 부위 1의 3-차원 구조를 생산하기 위한 컴퓨터 보조 시스템에 관한 것이며, 여기서, 당해 시스템은 (a) 컴퓨터 판독가능한 데이터(여기서, 상기 데이터는 서열 번호 1의 펩타이드 서열의 적어도 일부 및 도 21에서 박스에 나타낸 서열을 포함한다)에 의해 암호화된 데이터 저장 물질을 포함하는 컴퓨터 판독가능한 데이터 저장 매체; (b) 상기 컴퓨터 판독가능한 데이터를 처리하기 위한 저장된 명령어를 가진 작업 메모리; (c) 상기 컴퓨터 판독가능한 데이터 저장 매체 및 상기 컴퓨터 판독가능한 데이터를 상기 3-차원 구조로 처리하기 위한 작업 메모리에 커플링된 중앙 처리 유니트; 및 (d) 상기 3-차원 구조를 디스플레이하기 위한 상기 중앙 처리 유니트에 커플링된 디스플레이를 포함한다. 추가의 양태에서, 서열 번

호 1 상의 Hsp70 또는 이의 변이체의 결합 부위는 Thr13, Thr14, Tyr15, Lys56, Lys271, Arg269, Glu268, Arg264, Thr265, Cys267, Leu237, Val238, Val260, Arg261, Val59, Pro63, Thr66, Asn235, Asp234, Glu231, Asp69, Phe68, Tyr41, Lys88, His89, Trp90, Pro91, Phe92, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 아미노산 잔기에 의해 정의된다.

[0419] **본 대상 물질의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물**

[0420] 하나의 양태에서, 본 대상 물질은 본원에 기술된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 대상 물질은 본원에 기술된 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본원에 유용한 담체는 또한 하나 이상의 혼용성 고체 또는 액체 충전제, 희석제, 또는 사람 또는 동물 투여용으로 적합한 캡슐화 물질을 포함할 수 있다.

[0421] 본원에 사용된 것으로서 생혼용성 담체는 통상의 사용자 환경에서 약제학적 조성물의 효능을 실질적으로 감소시키는 어떠한 상호작용도 유발하지 않는 성분이다. 가능한 약제학적 담체는, 이들을 치료하는 대상체에 투여하기에 적합하도록 하기에 충분하게 저 독성이어야 한다.

[0422] 임의의 비-독성, 불활성 및 효과적인 담체를 사용하여 본원에서 고려된 조성물을 제형화할 수 있다. 이와 관련하여, 적합한 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 및 희석제는 문헌[참조: *The Merck Index*, Thirteenth Edition, Budavari et al., Eds., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J. (2001); 및 the "Inactive Ingredient Guide", U.S. Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Office of Management, 이의 모든 내용은 전문이 본원에 참조로 혼입된다]에 기술된 것과 같이, 당해 분야의 숙련가에게 잘 공지되어 있다. 본 조성물에서 유용한 바람직한 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체 및 희석제의 예는 증류수, 생리학적 염수, 링거액(Ringer's solution), 덱스트로즈 용액, 행크스 용액(Hank's solution), 및 DMSO를 포함한다.

[0423] 이들 추가의 불활성 성분, 및 또한 효과적인 제형 및 투여 과정은 당해 분야에 잘 공지되어 있으며 *Goodman and Gillman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics*, 8th Ed., Gilman et al. Eds. Pergamon Press (1990) 및 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990)(이들 둘다는 전문이 본원에 참조로 혼입된다)와 같은 표준 교재에 기술되어 있다. 담체는 전체적으로 본원에 나타낸 조성물의 약 0.1중량% 내지 약 99.99999 중량%를 포함할 수 있다.

[0424] **치료학적 적용**

[0425] 일부 양태에서, 화학식 I 및 화학식 I'의 화합물은 항-증식 활성을 지닌 것으로 밝혀졌으므로 암 및 조절되지 않은 세포 증식과 관련된 다른 장애와 같은 증식성 장애의 치료시 사용되는 것으로 여겨진다. 본원에 정의된 것으로서, 본 대상 물질의 영역내 항-증식 효과는 예를 들면, 시험관내 또는 생체내에서 세포 증식 특이적인 키나제를 억제하거나, 시험관내 전체 세포 검정시, 생체내 동물 모델에서, 또는 사람 임상 투여시 세포 증식을 억제하는 능력에 의해 입증될 수 있다.

[0426] **투여**

[0427] 본 대상 물질의 약제학적 조성물은 경구, 직장, 질내, 비경구, 근육내, 복강내, 동맥내, 척추강, 기관지내, 피하, 피내, 정맥내, 비강, 볼내 또는 설하 투여 경로를 위해 조정될 수 있다.

[0428] 경구 투여를 위해, 특정 용도는 압착 정제, 환제, 정제, 겔제, 점적제 및 캡슐제로 제조된다. 바람직하게는, 이들 조성물은 용량당 1 내지 250mg 및 보다 바람직하게는 10 내지 100 mg의 활성 성분을 함유한다.

[0429] 다른 투여 형태는 정맥내, 동맥내, 수막내, 피하, 피내, 복강내 또는 근육내 주사될 수 있는 액제 또는 유제를 포함하며, 이는 멸균 또는 멸균가능한 용액으로부터 제조된다. 본 대상 물질의 약제학적 조성물은 또한 좌제, 페서리제, 현탁제, 유제, 로션제, 연고제, 크림제, 겔제, 스프레이제, 액제 또는 살분제(dusting powder)의 형태일 수 있다.

[0430] 경피 투여의 다른 수단은 피부 패치의 사용에 의한다. 예를 들면, 활성 성분은 폴리에틸렌 글리콜 또는 액체 파라핀의 수성 유제로 이루어진 크림 내로 혼입될 수 있다. 활성 성분은 또한 1 내지 10 중량%의 농도로 백색 왁스 또는 백색 고체 파라핀 기재로 이루어진 연고제내에, 요구될 경우 이러한 안정화제 및 방부제와 함께 혼입될 수 있다.

[0431] 주사가능한 형태는 용량당 10 내지 1000 mg, 바람직하게는 10 내지 250 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0432] 조성물은 단위 용량형, 즉, 단위 용량을 함유하는 별개의 부분의 형태, 또는 단위 용량의 다수 또는 소 단위의 형태로 제형화될 수 있다.

[0433] **용량**

[0434] 체중 kg당 약 0.001 mg 내지 약 5,000 mg 정도의 화합물 활성제의 적절한 용량 수준이 본원에서 고려된 질환, 장애 및 상태의 치료에 유용할 수 있다. 통상적으로, 활성제의 당해 유효량은 일반적으로 1일당 환자 체중 kg당 약 0.001 mg 내지 약 100 mg을 포함할 것이다. 또한, 활성제의 당해 용량은 바람직한 치료학적 효과를 제공하기 위하여 단일의 또는 다중 용량 단위로 투여될 수 있음이 이해될 것이다.

[0435] 하나의 양태에서, 바람직한 치료학적 유효 용량은 혈청, 그러나 보다 바람직하게는 종양을 수득하기 위해 요구되는 본 대상 물질의 화합물의 양, 즉, 1 nM 내지 200 μM; 1 nM 내지 100 μM; 1 nM 내지 50 μM; 100 nM 내지 100 μM; 100 nM 내지 50 μM; 100 nM 내지 20 μM; 1 nM 내지 1 μM; 및 1 nM 내지 100 nM로 이루어진 그룹 중에서 선택된, AML Kasumi-1 세포의 성장 억제, MOLM-13 AML 세포에서의 카스파제 3,7 활성화에 의해 나타낸 바와 같은 세포자멸사의 유도, SKBr3 유방암 세포에서의 HER-2 및 Raf-1 키나제의 분해, MDA-MB-468 유방암 세포내에서의 p-STAT3의 불활성화와 같은 그러나 이에 한정되지 않는, 본원에 기술된 많은 검정들 중 어느 것에서 표현형적 효과를 달성하기 위한 농도와 동일한 농도일 것이다. 하나의 양태에서, 표현형적 효과는 검정을 위한 IC_{50} 값이다. 추가의 양태에서, 바람직한 치료학적 유효 용량은 혈청, 그러나 보다 바람직하게는 종양을 수득하기 위해 요구되는 양, 즉, 200 μM 미만; 100 μM 미만; 50 μM 미만; 25 μM 미만; 15 μM 미만; 10 μM 미만; 5 μM 미만; 2 μM 미만; 1μM 미만; 500nM 미만; 200nM 미만; 또는 100nM 미만으로 이루어진 그룹 중에서 선택된, AML Kasumi-1 세포에서의 성장 억제, MOLM-13 AML 세포에서의 카스파제 3,7 활성화에 의해 나타낸 바와 같은 세포자멸사의 유도, SKBr3 유방암 세포에서의 HER-2 및 Raf-1 키나제의 분해, MDA-MB-468 유방암 세포내에서의 p-STAT3의 불활성화와 같은 그러나 이에 한정되지 않는, 본원에 기술된 많은 검정들 중 어느 것에서 표현형적 효과를 달성하기 위한 농도와 동일한 농도일 것이다.

[0436] 경우에 따라, 다른 치료제를 상술한 조성물 속에 제공된 것들과 함께 사용할 수 있다. 단일 용량형을 생산하기 위해 담체 물질과 결합될 수 있는 약제학적 활성 성분의 양은 치료된 숙주, 질환, 장애 또는 상태의 특성 및, 활성 성분의 특성에 따라 변할 것이다.

[0437] 바람직한 약제학적 조성물은 하루에 단일 또는 다중 용량으로 제공될 수 있다. 하나의 양태에서, 약제학적 조성물은 1일에 1 내지 3회 제공된다. 매일 2회의 낮은 용량으로 시작하여 경우에 따라 보다 높은 용량으로 서서히 작업하는 것이 전략이다. 단일 용량을 생산하기 위해 담체 물질과 혼합될 수 있는 약제학적 활성 성분의 양은 치료된 숙주, 질환, 장애 또는 상태의 특성, 및 활성 성분의 특성에 따라 변할 것이다. 그러나, 어떠한 특수 환자에 대한 구체적인 용량 수준은 구체적인 약제학적 활성제의 활성; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 투여 시간; 배출 속도; 가능한 약물 배합; 치료되는 특수 상태의 중증도; 및 투여형을 포함하는 각종 인자에 따라 변할 것이다. 당해 분야의 통상의 기술자는 이러한 인자들의 가변성을 인지할 수 있으며 통상적인 것 이상의 실험을 사용하지 않고도 구체적인 용량 수준을 확립할 수 있다.

[0438] 생이용성, 흡수율 상수, 명백한 분배 용적, 결합되지 않은 분획, 총 청소율(clearance), 배출된 변화하지 않은 분획, 제1-통과 대사, 제거율 상수, 반감기, 및 평균 잔류 시간과 같은 약력학적 매개변수는 당해 분야에 잘 공지되어 있다.

[0439] 최적의 약제학적 제형은 특수한 약제학적 활성제 배합 및 바람직한 용량과 같은 고려사항에 따라 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 것이다. 예를 들면, "Remington's *Pharmaceutical Sciences*" 18th *ed.* (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042), pp. 1435-1712를 참조하고, 이의 기재내용는 본원에 참조로 인용된다. 이러한 제형은 물리적 상태, 안정성, 생체내 방출률, 및 필수적인 지질의 생체내 청소율에 영향을 미칠 수 있다.

[0440] 하나의 양태에서, 본원에 기술된 대상 물질에 따른 본 약제학적 조성물은 정맥내 형태 또는 경구 용량 형태, 예를 들면, 캡슐제, 정제, 액제 및/또는 예를 들면, 용기 또는 병, 블리스터 패키지(blister package)를 포함하는 예를 들면, 다수-용 또는 단일-용 패키지 속에 패키지된, 예를 들면, 캡슐제, 정제, 액제 및/또는 산제일 수 있다.

[0441] 1일에 1회 또는 치료당 1회 약제학적 조성물의 양을 함유하는 단일 용량 키트 및 패키지를 제조할 수 있다. 본 약제학적 조성물의 단일 용량, 단위 용량, 및 1일-1회 1회용 용기가 본 대상 물질의 영역내에서 고려된다.

[0442] **조합 치료요법**

[0443] 다른 양태에서, 본 약제학적 조성물은 암, 악성 또는 증식성 장애를 치료하는데 있어 이들의 효능을 향상시키기 위해 추가의 약제학적 용량형과 함께 사용될 수 있다. 이와 관련하여, 본 바람직한 조성물은 당해 분야에서 암, 악성 또는 증식성 장애의 치료에 효과적인 것으로 공지된 어떠한 다른 약제 및/또는 약제학적 용량형을 추가로 포함하는 섭생의 일부로서 투여될 수 있다. 유사하게, 본원에 정의된 것들 외의 약제학적 활성 성분을 본 바람직한 조성물에 첨가하여 암, 악성 또는 증식성 장애의 치료시 이들의 효능을 향상시킬 수 있다. 따라서, 이러한 추가의 약제학적 활성 성분 또는 추가의 약제학적 용량형을 환자에게 직접 또는 간접적으로, 및 본원에 기술된 바람직한 조성물과 동시에 또는 연속적으로 투여할 수 있다.

[0444] 이와 관련하여, 상기 논의된 화합물 외의 항-암제, 항-악성 질환제, 또는 항-증식성 장애제가 본원에 논의된 조합 치료요법에 유용한 것으로 추가로 고려된다. 어떠한 상기 제제 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체의 조합도 본원에서 고려된다.

[0445] 이와 관련하여 하나의 양태에서, 본 조성물 및 추가의 약제학적 용량형은 환자에게 동시에 투여될 수 있다. 대체 양태에서, 본 바람직한 조성물 및 추가의 약제학적 용량형 중 하나는 오전에 투여될 수 있으며 다른 것은 저녁에 투여될 수 있다.

[0446] 다른 양태에서, 본원에 기술된 화합물은 이를 필요로 하는 환자에게 다수의 약제학적 용량형으로 투여될 수 있다. 당해 조합 치료요법은 암, 악성 또는 증식성 장애를 치료하는데 있어서 본 조성물의 효능을 최대화시킬 수 있다.

[0447] **실시예**

[0448] 하기 실시예는 본 약제학적 조성물을 설명하는 것이며 이에 한정되는 것으로 의도되지 않는다. 화합물은 "Convert Structure to Name" function in ChemBioDraw Ultra V.11.0.1(제조원: Cambridge Soft; 메사츄세츠 주 캠브릿지 소재)를 사용하여 명명되었다.

[0449] **실시예 1: 화학적 합성 및 정제**

[0450] **개요**. NMR 스펙트럼을 Bruker AV-III-500 MHz NMR 분광계 위에 기록하였다. 화학적 이동(chemical shift)을 내부 표준물로서 TMS로부터 다운필드(downfield) δ 값(ppm)으로 기록한다. ^{1}H 데이터는 다음과 같이 기록한다: 화학적 이동, 다중도(s = 단일항, d = 이중항, t = 삼중항, q = 사중항, br = 광범위, m = 다중도), 커플링 상수(Hz), 통합. ^{13}C 화학적 이동은 내부 표준물로서 TMS로부터 다운필드 δ 값(ppm)으로 기록한다. 고해상도 질량 분광법은 Waters LCT Premier 시스템 상에 기록하였다. 저 해상도 질량 분광법은 Waters Acquity Ultra Performance LC 상에서 전기분무 이온화 및 SQ 검출기로 수득하였다. 분석적 HPLC는 Waters Autopurification 시스템 상에서 PDA, MicroMass ZQ 및 ELSD 검출기를 사용하여 수행하였다. 분석적 박층 크로마토그래피를 250 μM 실리카 겔 F254 플레이트 상에서 수행하였다. 제조 박층 크로마토그래피를 1000 μM 실리카 겔 F254 플레이트 상에서 수행하였다. 섬광 컬럼 크로마토그래피를 230 내지 400 메쉬 실리카 겔을 사용하여 수행하였다. 용매는 HPLC 등급이었다. 모든 시약은 Aldrich 또는 Acros Organics로부터 구입하였으며 정제없이 사용하였다. 모든 반응은 아르곤 보호하에 수행하였다.

[0451] **(2) - PU24FC1**

[0452] **2**를 앞서 발표된 과정에 따라 합성하였다.

[0453] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.46 (s, 1H), 6.17 (br s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.12 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.19 (dd, J = 6.6, 2.5 Hz, 2H), 1.97 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 1.94–1.87 (m, 2H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8, 157.7, 156.2, 152.8, 152.4, 150.5, 150.2, 142.6, 128.7, 119.7, 116.8, 108.5, 82.2, 69.8, 61.1, 56.2, 42.1, 31.5, 28.1, 15.7; MS (m/z): $[M+H]^+$ 434.1.

[0454] **(3) - PU-H71**

[0455] **3**을 앞서 발표된 과정에 따라 합성하였다.

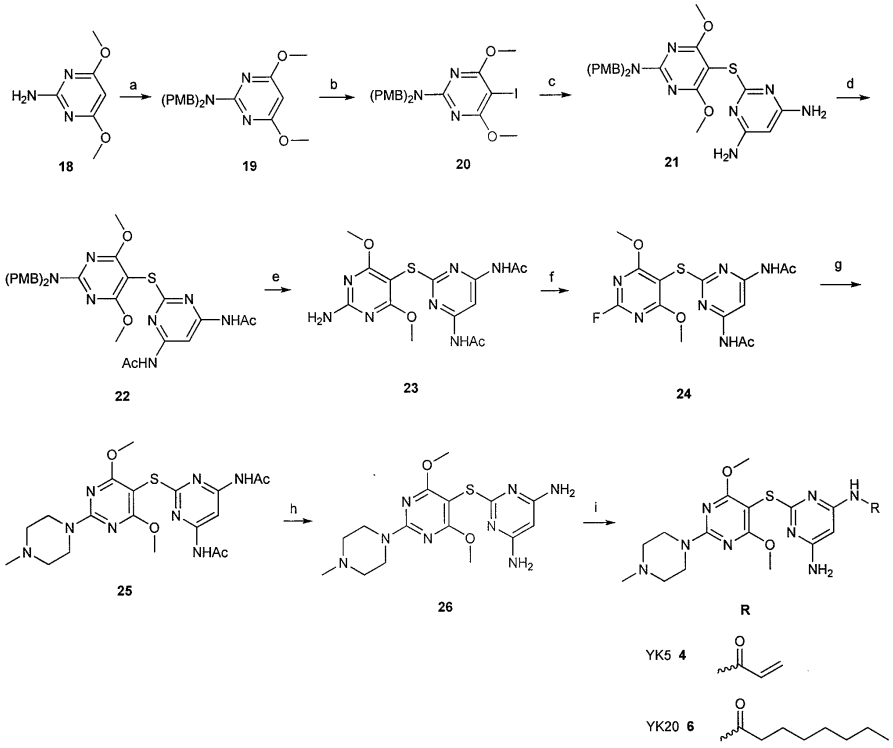
[0456] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.58 (br s, 2H), 4.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$) δ 154.6, 152.9, 151.6, 149.2, 148.9, 146.2, 127.9, 120.1, 119.2, 112.2, 102.2, 91.1, 48.7, 43.9, 41.7, 30.3, 22.9; MS (*m*/*z*): $[M+H]^+$ 513.0.

[0457] **(5) - GM-Cy3B**

[0458] **5**를 앞서 발표된 과정에 따라 합성하였다. MS (*m*/*z*): $[M+Na]^+$ 1181.3.

[0459] **합성 반응식 1**

[0460] 합성 반응식 1은 화합물 **18** 내지 **26**, YK5(**4**), 및 YK20(**6**)를 합성하는 예를 제공한다.



[0461]

[0462] 시약 및 조건: (a) PMBCl, NaH, DMF, 0℃ 내지 실온, 12시간, 95%; (b) NIS, MeCN, 실온, 1시간, 98%; (c) 4,6-디아미노-2-머캅토피리미딘, 네오쿠프로인(neocuproine), CuI, K_2CO_3, DMSO, 120℃, 16시간, 65%; (d) Ac_2O, DMAP, 110℃, 2시간, 91%; (e) TFA, $CHCl_3$, 62℃, 24시간, 95%; (f) HF/피리딘, $NaNO_2$, 0℃, 1시간, 54%; (g) 1-메틸피페리진, DMF, 90℃, 1시간, 90%; (h) NaOH, H_2O, MeOH, 60℃, 1시간, 95%; (i) 아크릴로일 클로라이드, Et_3N, 디옥산, 실온, 24시간, 50% 또는 옥타노일 클로라이드, Et_3N, 디옥산, 실온, 12시간, 71%.

[0463] **(19) - 4,6-디메톡시-N,N-비스(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민**

[0464] 0℃에서 20 mL DMF중 2-아미노-4,6-디메톡시피리미딘 (2.0 g, 12.9 mmol)의 용액에, NaH (1.24 g, 51.5 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 4-메톡시벤질 클로라이드 (4.03 g, 25.7 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 메탄올로 퀀칭(quenching)시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc 속에 용해하고, 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 4:1)로 정제하여 4.8 g(95 %)의 화합물 **19**를 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 5.47 (s, 1H), 4.78 (s, 4H), 3.85 (s, 6H), 3.80 (s, 6H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 171.9, 161.5, 158.7, 130.9, 129.1, 113.8, 78.7, 55.2, 53.4, 48.3; MS (m/z): $[M+H]^+$ 396.3.

[0465]

[0466] **(20) - 5-요오도-4,6-디메톡시-N,N-비스(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민**

[0467] 50 mL의 아세토니트릴 중 화합물 **19**(4.8 g, 12.3 mmol)의 용액에, N-요오도석신이미드(4.13 g, 18.4 mmol)를 가하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 4:1)로 정제하여 6.3 g (98 %)의 화합물 **20**을 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 4.71 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.79 (s, 6H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 169.1, 160.9, 158.8, 130.5, 129.0, 113.9, 55.3, 54.7, 48.6, 43.9; MS (m/z): $[M+H]^+$ 522.4.

[0468]

[0469] **(21) 2-(2-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민**

[0470] 100 mL의 DMSO 중 화합물 **20** (6.2 g, 11.9 mmol), 4,6-디아미노-2-머캅토피리미딘 (1.7 g, 11.9 mmol), 네오쿠프로인(0.538 g, 2.38 mmol), 요오드화구리(0.452 g, 2.38 mmol), 및 탄산칼륨(3.3 g, 33.8 mmole)의 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 4.2 g (65 %)의 화합물 **21**을 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*): δ 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 5.09 (s, 1H), 4.68 (s, 4H), 4.40 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 3.74 (s, 6H); MS (m/z): $[M+H]^+$ 536.5.

[0471]

[0472] **(22) N,N'-(2-(2-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오) 피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드**

[0473] 20 mL의 아세트산무수물 중 화합물 **21** (3.2 g, 6.0 mmol) 및 DMAP (0.037 g, 0.3 mmol)의 용액을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 1:1)로 정제하여 3.4 g (91 %)의 화합물 **22**를 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$/DMSO-*d6*): δ 8.25 (br s, 1H), 7.70 (br s, 2H), 7.18 (d, J = 10.0 Hz, 4H), 6.81 (d, J = 10.0 Hz, 4H), 4.70 (s, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.74 (s, 6H), 2.10 (s, 6H); MS (m/z): $[M+H]^+$ 620.4.

[0474]

[0475] **(23) N,N'-(2-(2-아미노-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일) 디아세트아미드**

[0476] 20 mL의 TFA:$CHCl_3$ (1:1) 중 화합물 **22**(0.950 g, 1.5 mmol)의 용액을 62℃에서 24시간 동안 가열하였다. 과량의 TFA 및 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH, 20:1)로 정제하여 0.550 g (95 %)의 화합물 **23**을 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*): δ 10.51 (br s, 2H), 8.37 (br s, 1H), 6.98 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.06 (s, 6H); ^{13}C NMR (166 MHz, DMSO-*d6*): δ 170.9, 170.1, 169.2, 162.5, 158.9, 92.8, 78.5, 53.9, 24.1; MS (m/z): $[M+H]^+$ 380.2.

[0477]

[0478] **(24) N,N'-(2-(2-플루오로-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일) 디아세트아미드**

[0479] 화합물 **23**(2.0 g, 5.3 mmol)을 교반기 바가 장착된 플라스틱 튜브에 가하고 0℃로 냉각시켰다. 이후에, HF/피리딘 (3.6 mL, 144 mmol)의 용액을 가하였다. $NaNO_2$(0.545 g, 7.9 mmol)를 20분의 기간 동안 교반하면서 나누어서 가하였다. 이를 추가로 50분 동안 0℃에서 및 2시간 동안 실온에서 격렬하게 교반하였다. $CaCO_3$ (14.4 g, 144 mmol)를 가하여 과량의 HF를 파괴하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하고 컬럼 크로마토그래피

(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 1.1 g (54 %)의 화합물 **24**를 수득하였다.

[0480] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 4.00 (s, 6H), 2.18 (s, 6H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 383.2.

[0481] **(25) N,N'-(2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오) 피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드**

[0482] 2 mL의 DMF 중 화합물 **24**(30 mg, 0.078 mmol)의 용액에 1-메틸피페라진 (31 mg, 0.31 mmol)을 가하고 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 용매 및 과량의 시약을 감압하게 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피($CHCl_3$:MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 32 mg (90 %)의 화합물 **25**를 수득하였다.

[0483] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36 (br s, 1H), 8.13 (br s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.87 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.99 (s, 6H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 172.2, 169.4, 168.9, 160.4, 158.9, 96.1, 95.9, 54.7, 54.3, 46.1, 43.8, 24.7; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 463.2.

[0484] **(26) 2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민**

[0485] 4 mL의 메탄올 중 화합물 **25**(50 mg, 0.108 mmol), 1 N NaOH (*aq.*) (2 mL)의 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 제조 TLC로 정제하여 39 mg(95 %)의 화합물 **26**을 수득하였다. [1]

[0486] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.19 (s, 1H), 4.48 (s, 4H), 3.88 (s, 6H), 3.87 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 378.9.

[0487] **YK5 (4) - N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오) 피리미딘-4-일)아크릴아미드**

[0488] 10 mL의 무수 디옥산 중 화합물 **26** (0.370 g, 0.977 mmol) 및 Et_3N (0.988 g, 9.77 mmol)의 용액을 가하고 아크릴로일 클로라이드 (0.855 g, 9.77 mmol)를 수욕(water bath) 하에 적가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 제조 TLC($CHCl_3$:MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 0.211 g(50 %)의 화합물 **4**를 수득하였다.

[0489] 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (br s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.83 (br s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.87 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 169.3, 168.8, 162.6, 162.5, 158.3, 154.9, 128.9, 127.1, 86.7, 78.2, 53.1, 52.4, 44.5, 41.9; HRMS (m/z): C18H25N8O3S에 대한 [M+H]+ 계산치, 505.2709; 실측치 505.2701; HPLC: (a) H2O + 0.1 % TFA (b) ACN + 0.1% TFA (10분 내 5 내지 95% ACN) Rt = 7.98분.

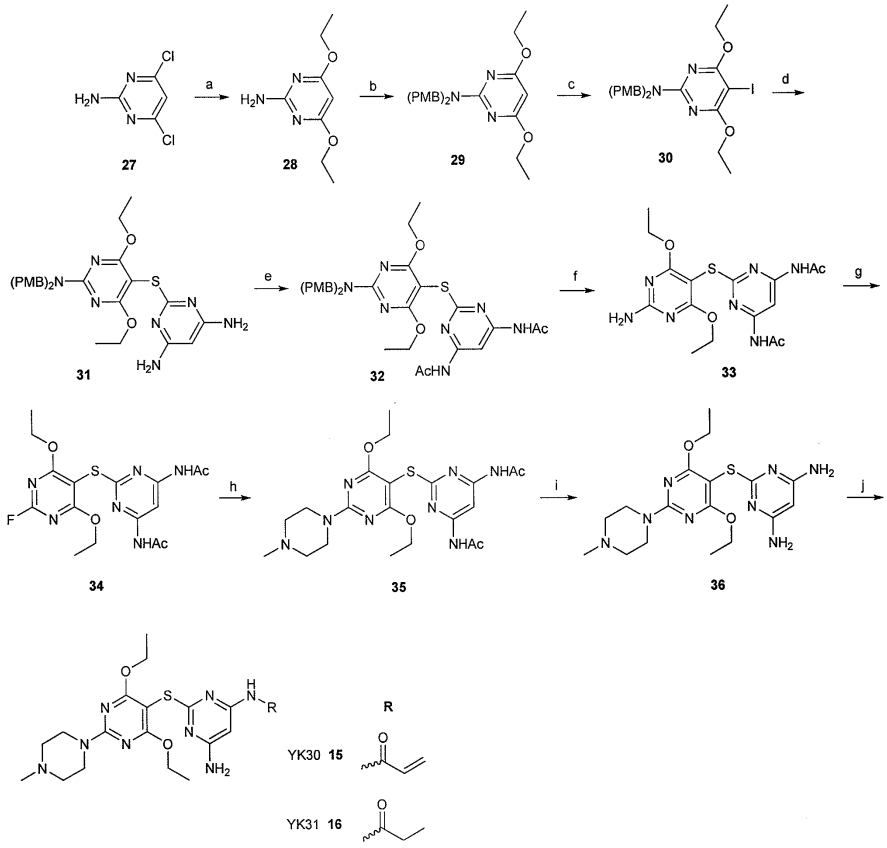
[0490] **YK20 (6) - N-(6-아미노-2-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오) 피리미딘-4-일)옥탄아미드**

[0491] 1 mL의 무수 디옥산 중 화합물 **26**(20 mg, 0.049 mmol) 및 Et_3N(49 mg, 0.49 mmol)의 용액에 옥타노일 클로라이드 (80 mg, 0.49 mmol)를 적가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 제조 TLC ($CHCl_3$:MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 17 mg (71 %)의 화합물 **6**을 수득하였다.

[0492] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.86 (br s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.86 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 8H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 172.7, 171.1, 170.4, 164.3, 160.0, 156.7, 87.9, 80.1, 54.9, 54.2, 46.3, 43.7, 37.7, 31.6, 29.1, 29.0, 25.2, 22.6, 14.1; HRMS (m/z): C23H37N8O3S에 대한 [M+H]+ 계산치, 505.2709; 실측치 505.2701; HPLC: (a) H2O + 0.1 % TFA (b) ACN + 0.1% TFA (10분 내 5 내지 95% ACN) Rt = 7.98분.

[0493] **합성 반응식 2**

[0494] 합성 반응식 2는 화합물 **28 내지 36**, YK30 **(15)**, 및 YK31 **(16)**을 합성하는 예를 제공한다.



[0495]

[0496] 시약 및 조건: (a) NaH, EtOH, 환류, 12시간, 89%; (b) PMBCl, NaH, DMF, 0℃ 내지 실온, 12시간, 97%; (c) NIS, MeCN, 실온, 1시간, 96%; (d) 4,6-디아미노-2-머캅토피리미딘, 네오쿠프로인, CuI, K_2CO_3, DMSO, 120℃, 16시간, 80%; (e) Ac_2O, DMAP, 110℃, 2시간, 89%; (f) TFA, $CHCl_3$, 62℃, 24시간, 92%; (g) HF/피리딘, $NaNO_2$, 0℃, 1시간, 46%; (h) 1-메틸피페리진, DMF, 90℃, 1시간, 91%; (i) NaOH, H_2O, MeOH, 60℃, 1시간, 93%; (j) 아크릴로일 클로라이드, Et_3N, 디옥산, 실온, 24시간, 40% 또는 프로피오닐 클로라이드, Et_3N, 디옥산, 실온, 12시간, 66%.

[0497] **(28) - 2-아미노-4,6-디에톡시피리미딘**

[0498] 20 mL의 무수 에탄올 중 2-아미노-4,6-디클로로피리미딘(1.0 g, 6.09 mmol)의 용액에 NaH(0.585 g, 24.39 mmol)를 실온에서 가하였다. 혼합물을 환류하에 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 디클로로메탄 속에 용해하고 염수로 세척하였다. 용매를 증발시키고 수득되는 고체를 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 4:1)로 정제하여 1.0 g(89 %)의 화합물 **28**을 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

[0499] δ 5.42 (s, 1H), 4.78 (br s, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 183.9.

[0500] **(29) - 4,6-디에톡시-N,N-비스(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민**

[0501] 0 ℃에서 20 mL의 DMF 중 화합물 **28**(1.00 g, 5.46 mmol)의 용액에, NaH (0.524 g, 21.83 mmol)를 가하고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 4-메톡시벤질 클로라이드 (1.88 g, 12.0 mmol)를 가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 에탄올로 퀀칭시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc 속에 용해하고, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 4:1)로 정제하여 2.25 g (97 %)의 화합물 **29**를 수득하였다.

[0502] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 (d, *J* = 8.1, 4H), 6.84 (d, *J* = 8.1, 4H), 5.38 (s, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.79 (s, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 171.5, 161.4, 158.6, 130.9, 129.0, 113.7, 78.6, 61.8, 55.2, 48.1, 14.6; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 424.2.

[0503] **(30) - 5-요오도-4,6-디에톡시-N,N-비스(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민**

[0504] 50 mL의 아세토니트릴 중 화합물 **29** (2.2 g, 5.2 mmol)의 용액에, N-요오도석신이미드 (1.7 g, 8 mmol)를 가하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산: EtOAc, 4:1)로 정제하여 2.75 g (96 %)의 화합물 **30**을 수득하였다.

[0505] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.17 (m, 4H), 6.84 (m, 4H), 4.68 (s, 4H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.80 (s, 6H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$/DMSO-*d6*): δ 168.3, 160.4, 158.2, 130.1, 128.4, 113.2, 62.6, 54.8, 48.1, 44.2, 14.1; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 550.1.

[0506] **(31) 2-(2-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4,6-디에톡시피리미딘-5-일티오) 피리미딘-4,6-디아민**

[0507] 60 mL의 DMSO 중 화합물 **30**(2.75 g, 5.0 mmol), 4,6-디아미노-2-머캅토피리미딘 (0.71 g, 5.0 mmol), 네오쿠프로인(0.226 g, 1.0 mmol), 요오드화구리(0.190 g, 1.0 mmol), 및 탄산칼륨(1.38 g, 10.0 mmol)의 혼합물을 120 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 부분 정제하여 2.2 g (80 %)의 순수하지 않은 화합물 **31**[MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 564.2]을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0508] **(32) N,N'-(2-(2-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4,6-디에톡시피리미딘-5-일티오) 피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드**

[0509] 20 mL의 아세트산무수물 중 화합물 **31**(1.2 g, 2.19 mmol) 및 DMAP(0.013 g, 0.11 mmol)의 용액을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 1:1)로 정제하여 1.2 g (89 %)의 화합물 **32**를 수득하였다.

[0510] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.22 (s, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 4.70 (s, 4H) 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.80 (s, 6H), 2.16 (s, 6H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 648.1.

[0511] **(33) N,N'-(2-(2-아미노-4,6-디에톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일) 디아세트아미드**

[0512] 20 mL의 TFA:$CHCl_3$ (1:1) 중 화합물 **32**(2.00 g, 3.09 mmol)의 용액을 62℃에서 24시간 동안 가열하였다. 과량의 TFA 및 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH, 20:1)로 정제하여 1.15g(92 %)의 화합물 **33**[MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 407.8]을 수득하였다.

[0513] **(34) N,N'-(2-(2-플루오로-4,6-디에톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일) 디아세트아미드**

[0514] 화합물 **33**(1.5 g, 3.68 mmol)을 교반 바가 장착되고 0℃로 냉각된 플라스틱 튜브에 가하였다. 이후에, HF/피리딘(3.0 mL, 120 mmol)의 용액을 가하였다. 수분 후 $NaNO_2$(0.380 g, 5.52 mmol)를 20분의 기간에 걸쳐 교반하면서 나누어서 가하였다. 이를 추가로 50분 동안 0℃에서 격렬하게 교반하였다. $CaCO_3$(12.0 g, 120 mmol)를 가하여 과량의 HF를 파괴시켰다. 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하고 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 0.76 g(46 %)의 화합물 **34**를 수득하였다.

[0515] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (br s, 1H), 7.85 (br s, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.17 (s, 6H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 411.3.

[0516] **(35) N,N'-(2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드**

[0517] 3 mL의 DMF 중 화합물 **34**(0.165 g, 0.402 mmol)의 용액에 1-메틸피페라진 (400 mg, 4.4 mmol)을 가하고 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 0.180 g (91 %)의 화합물 **35**를 수득하였다.

[0518] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (br s, 1H), 8.06 (br s, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.82 (m, 4H), 2.43 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 491.2.

[0519] **(36) - 2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민**

[0520] 7 mL의 메탄올 중 화합물 **35**(0.130 g, 0.265 mmol), 1N NaOH (*aq.*) (2 mL)의 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 제조 TLC(CH_2Cl_2:MeOH, 10:1)로 정제하여 0.100 g(93 %)의 화합물 **36**을 수득하였다.

[0521] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.17 (br s, 1H), 4.48 (s, 4H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.83 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 407.1.

[0522] **YK30 (15) - N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드**

[0523] 1 mL의 무수 디옥산 중 화합물 **36**(20 mg, 0.049 mmol) 및 Et_3N(49 mg, 0.49 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (44 mg, 0.49 mmol)를 적가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 제조 TLC ($CHCl_3$:MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 9 mg (40 %)의 화합물 **15**를 수득하였다.

[0524] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (br s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.40 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 16.9, 10.4 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.83 (br s, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 3.83 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (166 MHz, DMSO-*d6*): δ 170.1, 169.2, 164.8, 164.2, 159.4, 156.4, 131.3, 128.1, 87.5, 79.9, 62.0, 54.3, 46.6, 43.2, 14.4; HRMS (*m/z*): C20H29N8O3S에 대한 [M+H]+ 계산치, 461.2083; 실측치 461.2096; HPLC: (a) H2O + 0.1 % TFA (b) ACN + 0.1% TFA (10분 내 5 내지 95% ACN) Rt = 5.57분.

[0525] **YK31 (16) - N-(6-아미노-2-(4,6-디에톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오) 피리미딘-4-일)프로피온아미드**

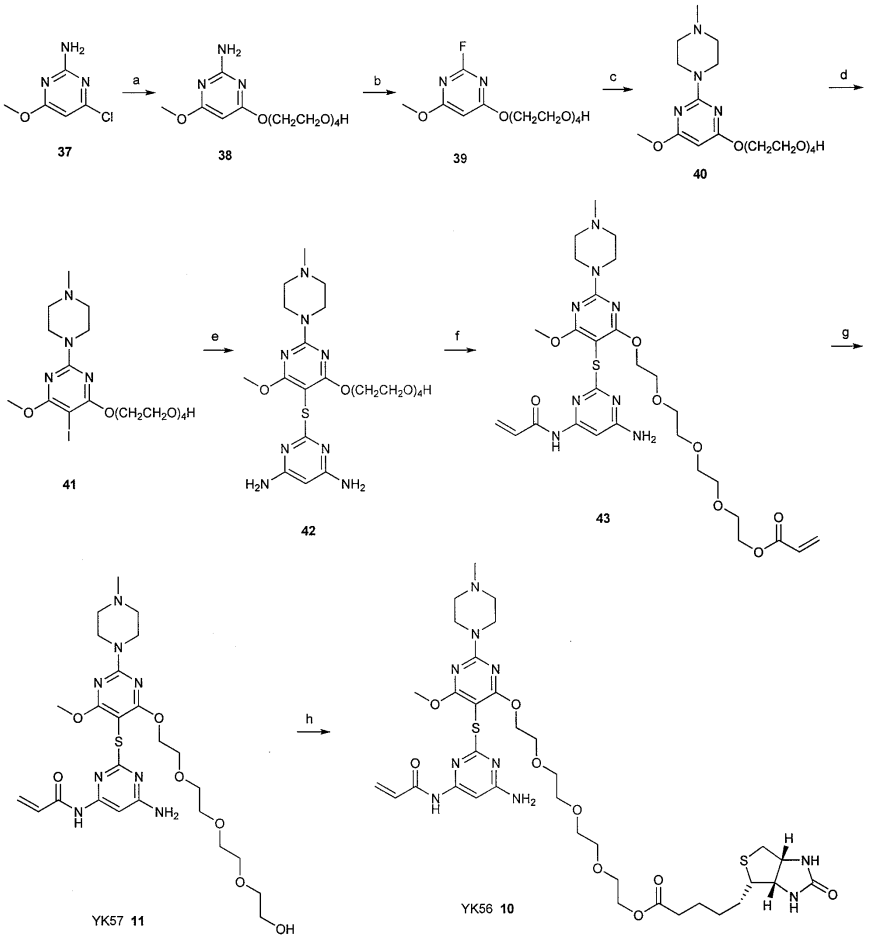
[0526] 1 mL의 무수 디옥산 중 화합물 **36**(20 mg, 0.049 mmol) 및 Et_3N(49 mg, 0.49 mmol)의 용액에 프로피오닐 클로라이드(45 mg, 0.49 mmol)를 적가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 제조 TLC ($CHCl_3$:MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 15 mg (66 %)의 화합물 **16**을 수득하였다.

[0527] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.17 (br s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.84 (br s, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.5, 4H), 3.82 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.34 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H), 1.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 173.3, 170.6, 170.5, 164.2, 160.0, 156.7, 87.7, 80.3, 62.4, 54.9, 46.3, 43.7, 30.6, 14.5, 9.1; HRMS (m/z): C20H31N8O3S에 대한 [M+H]+ 계산치, 463.2240; 실측치 463.2253; HPLC: (a) H2O + 0.1 % TFA (b) ACN + 0.1% TFA (10분 내 5 내지 95% ACN) Rt = 6.22분.

[0528] [당해 면의 나머지는 의도적으로 공란으로 남겨둔다.]

[0529] **합성 반응식 3**

[0530] 합성 반응식 3은 화합물 **38 내지 43**, YK57 **(11)**, 및 YK56 **(10)**을 합성하는 예를 제공한다.



[0531]

[0532] 시약 및 조건: (a) $H(OCH_2CH_2)_4OH$, DMF 80℃, 3시간, 83%; (b) HF/피리딘, $NaNO_2$, 0℃, 42%; (c) 1-메틸피페라진, DMF, 90℃, 1시간, 91%; (d) NIS, CH_3CN, 실온, 1.5시간, 85%; (e) 4,6-디아미노-2-머캅토피리미딘, 네오쿠프로인, CuI, K_3PO_4, DMSO, 150℃, 2.5시간, 73%; (f) 아크릴로일 클로라이드, Et_3N, CH_2Cl_2, 0℃ 내지 실온, 8시간, 38%; (g) NaOH, H_2O, THF, 실온, 6시간, 52%; (h) D-비오틴, DCC, DMAP, CH_2Cl_2, 초음파처리, 8시간, 72%.

[0533] **(38) - 2-(2-(2-(2-(2-아미노-6-메톡시피리미딘-4-일옥시)에톡시)에톡시)에톡시) 에탄올**

[0534] 20 mL의 DMF 속에 용해된 7.28 g (37.5 mmol)의 테트라에틸렌 글리콜에 0.900 g (37.5 mmol)의 NaH를 가하고 수득되는 현탁액을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 이후에, 2.0 g(12.5 mmol)의 2-아미노-4-클로로-6-메톡시피리미딘를 가하고 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 오일성 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:MeOH, 100:0 내지 95:5)로 정제하여 3.30 g (83 %)의 오일 **38**을 수득하였다. TLC (EtOAc:MeOH, 95:5 v/v): *R*f = 0.24;

[0535] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.48 (s, 1H), 5.08 (br s, 2H), 4.39 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.60-3.73 (m, 12H), 3.21 (br s, 1H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 172.6, 172.0, 162.4, 80.2, 72.8, 70.86, 70.80, 70.77, 70.57, 69.7, 65.6, 61.8, 53.9; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 318.1.

[0536] **(39) - 2-(2-(2-(2-(2-플루오로-6-메톡시피리미딘-4-일옥시)에톡시)에톡시)에톡시) 에탄올**

[0537] 1.55 g (4.88 mmol)의 화합물 **38**을 교반 바가 장착되고 0℃로 냉각된 플라스틱 튜브에 가하였다. 이후에, HF/피리딘(1.22 ml, 48.8 mmol)의 용액을 가하였다. 수 분 후 0.505 g (7.32 mmol)의 $NaNO_2$를 20분의 기간에 걸쳐 교반하면서 나누어서 가하였다. 이를 추가로 70분 동안 0℃에서 및 실온에서 3시간 동안 격렬하게 교반하였다.

이후에, 15 ml의 CH_2Cl_2 및 4.88 g의 $CaCO_3$ (48.8 mmol)를 가하고 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 이를 이후에 소결된 디스크 깔대기 위에서 여과하고 고체를 EtOAc(4 x 25 ml)로 세척하였다. 합한 여액을 셀라이트 위에서 여과하고, 감압하에 농축시키고 오일성 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:MeOH, 100:0 내지 95:5)로 정제하여 0.65 g(42 %)의 오일 **39**를 수득하였다. TLC (EtOAc): *R*f = 0.19;

[0538] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.99 (s, 1H), 4.48-4.50 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80-3.84 (m, 2H), 3.58-3.75 (m, 12H), 2.56 (br s, 1H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 173.7 (d, *J* = 15.7 Hz), 173.0 (d, *J* = 15.7 Hz), 161.6 (d, *J* = 215.9 Hz), 88.0 (d, *J* = 6.8 Hz), 72.5, 70.70, 70.68, 70.57, 70.37, 69.2, 66.6, 61.8, 54.7; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 321.2.

[0539] **(40) 2-(2-(2-(2-(6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일옥시)에톡시) 에톡시) 에톡시)에탄올**

[0540] 0.55 g (1.72 mmol)의 화합물 **39**를 40 ml의 DMF 속에 용해하고 1.72 g(17.2 mmol)의 1-메틸피페라진을 가하고 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 용매 및 과량의 시약을 감압하에 제거하고 오일성 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 0.63 g (91 %)의 오일 **40**을 수득하였다. TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1 v/v): *R*f = 0.24;

[0541] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.40 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.65-3.73 (m, 12H), 3.60 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 172.0, 171.3, 160.7, 78.5, 72.6, 71.8, 70.64, 70.55, 70.33, 69.5, 65.1, 61.7, 54.9, 53.5, 46.2, 43.7; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 401.3.

[0542] **(41) 2-(2-(2-(2-(5-요오도-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일옥시) 에톡시) 에톡시) 에톡시)에탄올**

[0543] 20 ml의 CH_3CN 속에 용해된 0.600 g (1.50 mmol)의 화합물 **40**에 0.581 g (2.58 mmol)의 N-요오도석신이미드를 가하고 당해 용액을 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 오일성 잔사를 컬럼 크로마토그래피($CHCl_3$:MeOH:Et_3N, 90:10:2)로 정제하여 0.670 g (85 %)의 오일 **41**을 수득하였다. TLC ($CHCl_3$:MeOH:Et_3N, 90:10:2 v/v/v): R_f = 0.29; [1]

[0544] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.46 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (m, 4H), 3.57-3.83 (m, 14H), 2.46 (m, 4H), 2.33 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 527.2.

[0545] **(42) - 2-(2-(2-(2-(5-(4,6-디아미노피리미딘-2-일티오)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일옥시)에톡시)에톡시)에톡시)에탄올**

[0546] 14 ml의 DMSO 중 0.620 g (1.18 mmol)의 화합물 **41**, 0.501 g (2.36 mmol)의 K_3PO_4, 0.053 g (0.236 mmol)의 네오쿠프로인, 0.045 g (0.236 mmol)의 요오드화구리, 및 0.184 g (1.30 mmol)의 4,6-디아미노-2-머캅토피리미딘을 150℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피($CHCl_3$:MeOH:Et_3N, 99:1:2 내지 95:5:2)로 정제하여 0.465 g (73 %)의 화합물 **42**를 수득하였다. TLC ($CHCl_3$:MeOH:Et_3N, 85:15:2 v/v/v): *R*f = 0.35;

[0547] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.18 (s, 1H), 4.94 (br s, 4H), 4.45 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80-3.86 (br s, 4H), 3.74 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.51-3.63 (m, 10H), 2.46 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 541.4.

[0548] **(43) - 2-(2-(2-(2-(5-(4-아크릴아미도-6-아미노피리미딘-2-일티오)-6-메톡시-2-(4-메틸 피페라진-1-일)피리미딘-4-일옥시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 아크릴레이트**

[0549] 0 ℃에서 2 ml의 CH_2Cl_2중 0.100 g (0.185 mmol)의 화합물 **42**에 0.037 g (51 μl, 0.370 mmol)의 Et_3N를 가하였다. 이후에, 0.117 g (105 μl, 1.30 mmol)의 아크릴로일 클로라이드를 0℃에서 가하였다. 5분 후, 빙욕을 제거하고 실온에서 계속 교반하였다. 2시간 후 추가의 0.037 g (51 μl, 0.370 mmol)의 Et_3N 및 0.050 g (45 μl, 0.555 mmol)의 아크릴로일 클로라이드를 가하고 추가로 6시간 동안 교반을 지속하였다. 반응 혼합물을 감압하

에 농축시키고 잔사를 제조 TLC(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 12:1)로 정제하여 0.049 g (38 %)의 화합물 **43**을 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (br s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.39-6.42 (m, 2H), 6.10-6.27 (m, 2H), 5.76-5.83 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.49 (br s, 2H), 4.29 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 4H), 3.51-3.74 (m, 12H), 2.48 (s, 4H), 2.37 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 649.4.

[0550]

[0551] **YK57 (11) - N-(6-아미노-2-(4-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-6-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드**

[0552] 0.8 ml의 THF 속에 용해된 0.042 g (0.0647 mmol)의 화합물 **43**에 0.2 mL의 0.5N NaOH를 실온에서 가하고 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 제조 TLC($CHCl_3$:MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 0.020 g(52 %)의 화합물 **11**을 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.95 (br s, 2H), 4.49 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (br s, 4H), 3.51-3.74 (m, 14H), 2.47 (br s, 4H), 2.36 (s, 3H); HRMS (m/z): C25H39N8O7S에 대한 [M+H]+ 계산치, 595.2662; 실측치, 595.2658; HPLC: (a) H2O + 0.1 % TFA (b) ACN + 0.1% TFA (10분 내 5 내지 95% ACN) Rt = 5.05분.

[0553]

[0554] **YK56 (10) - 2-(2-(2-(2-(5-(4-아크릴아미도-6-아미노피리미딘-2-일티오)-6-메톡시-2-(4-메틸 피페라진-1-일)피리미딘-4-일옥시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사 하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜타노에이트**

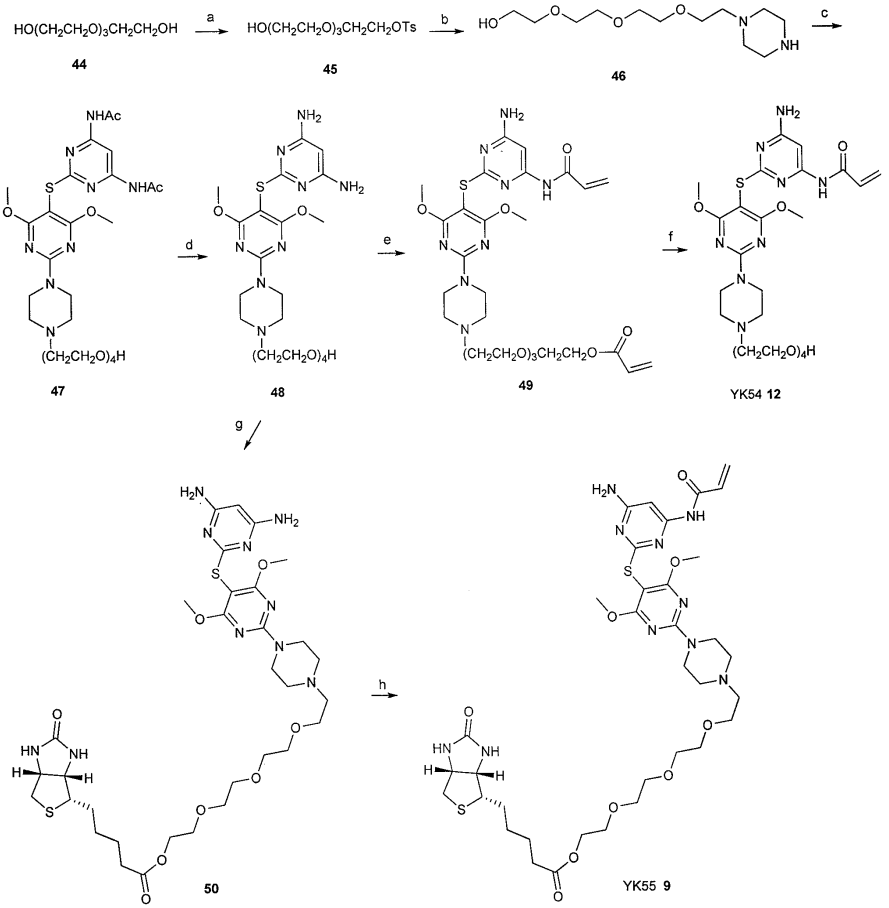
[0555] 2 ml의 CH_2Cl_2 중 5.0 mg (0.0084 mmol)의 화합물 **11**, 7.0 mg (0.0287 mmol)의 D-(+)-비오틴, 1.0 mg (0.0084 mmol)의 DMAP, 14.0 mg (0.0679 mmol)의 DCC를 밀봉 튜브 속에서 8시간 동안 초음파처리하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 제조 TLC($CHCl_3$:MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 5.0 mg (72 %)의 화합물 **10**을 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.58 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.41-6.43 (m, 2H), 6.19 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 5.73 (dd, *J* = 7.3, 4.3 Hz, 1H), 5.31 (br s, 2H), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.41-4.47 (m, 1H), 4.35- 4.4 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 2H), 3.85-3.93 (br s, 7H), 3.5-3.75 (m, 12H), 3.14-3.19 (m, 1H), 2.93 (dd, *J* = 12.9, 4.9 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.56 (br s, 4H), 2.41 (s, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.37-1.78 (m, 6H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.2, 170.7, 170.2, 169.4, 164.6, 164.3, 163.7, 159.5, 156.6, 130.6, 128.3, 88.3, 77.2, 70.5, 70.2, 70.1, 69.3, 68.8, 65.8, 63.1, 61.8, 59.9, 55.2, 54.2, 53.8, 45.4, 42.9, 40.1, 33.4, 29.3, 27.9, 27.8, 24.4; HRMS (m/z): C35H53N10O9S2에 대한 [M+H]+ 계산치, 821.3438; 실측치, 821.3439; HPLC: (a) H2O + 0.1 % TFA (b) ACN + 0.1% TFA (10분 내 5 내지 95% ACN) Rt = 7.10분.

[0556]

[0557] **합성 반응식 4**

[0558] 합성 반응식 4는 화합물 **45 내지 50**, YK54 **(12)**, 및 YK55 **(9)**를 합성하는 예를 제공한다.



[0559]

[0560] 시약 및 조건: (a) TsCl, NaOH, THF, H_2O, 0℃, 2시간, 78%; (b) 피페라진, CH_3CN, 75℃, 12시간, 66%; (c) **24**, DMF, 90℃, 2시간, 79%; (d) NaOH, MeOH, H_2O, 60℃, 2시간, 98%; (e) 아크릴로일 클로라이드, Et_3N, CH_2Cl_2, 0℃, 7시간, 36%; (f) NaOH, THF, H_2O, 3시간, 75%; (g) D-비오틴, DCC, DMAP, CH_2Cl_2, 초음파처리, 13시간, 85%; (h) 아크릴로일 클로라이드, Et_3N, CH_2Cl_2, 0℃, 6시간, 41%.

[0561] **(45) - 2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트**

[0562] 10 ml의 THF 중 **2.0 g** (10.3 mmol)의 테트라에틸렌 글리콜을 0℃로 냉각시켰다. 2 ml의 증류수 중 0.200 g (5 mmol)의 NaOH를 가하고 이를 30분 동안 교반하였다. 이후에, 0.491 g (2.58 mmol)의 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드를 서서히 가하고 0℃에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 50:50 내지 10:90)로 정제하여 0.705 g (78 %)의 오일 **45**를 수득하였다. TLC (헥산:EtOAc, 10:90 v/v): R_f = 0.26;

[0563] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.59-3.74 (m, 14H), 2.45 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+Na]^+$ 371.3.

[0564] **(46) - 2-(2-(2-(2-(피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에탄올**

[0565] 45 ml의 CH_3CN 중 0.705 g (2.02 mmol)의 화합물 **45** 및 0.697 g (8.09 mmol)의 피페라진을 75℃에서 12시간 동안 가열하였다. 용매 및 과량의 시약을 감압하에 제거하고 오일성 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH:MeOH-NH_3 (7N), 90:5:5 내지 90:0:10)로 정제하여 0.350 g (66 %)의 오일 **46**을 수득하였다.

[0566] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.72 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 12H), 2.91 (m, 4H), 2.59 (br m, 2H), 2.49 (m, 4H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 263.3.

[0567] **(47) - N,N'-(2-(2-(4-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드**

[0568] 27 ml의 DMF 중 0.430 g (1.12 mmol)의 화합물 **24**에 0.310 g (1.18 mmol)의 화합물 **46**을 가하고 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH, 10:1)로 정제하여 0.552 g (79 %)의 화합물 **47**을 수득하였다.

[0569] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (br s, 2H), 8.13 (s, 1H), 3.88 (br s, 10H), 3.57-3.74 (m, 14H), 2.66 (br s, 2H), 2.58 (br s, 4H), 2.15 (s, 6H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 625.5.

[0570] **(48) - 2-(2-(2-(2-(4-(5-(4,6-디아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에탄올**

[0571] 0.520 g (0.832 mmol)의 화합물 **47**에 25 ml의 MeOH 및 7 ml의 10% NaOH (수성)를 가하고 현탁액을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH, 15:1)로 정제하여 0.440 g (98 %)의 화합물 **48**을 수득하였다.

[0572] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.17 (s, 1H), 4.60 (br s, 4H), 3.88 (br s, 10H), 3.57-3.77 (m, 14H), 2.67 (br s, 2H), 2.59 (br s, 4H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 541.4.

[0573] **(49) 2-(2-(2-(2-(4-(5-(4-아크릴아미도-6-아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시 피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 아크릴레이트**

[0574] 0 ℃에서 3 ml의 CH_2Cl_2 중 22.6 mg (0.042 mmol)의 화합물 **48**에 83.6 mg (116 μl, 0.836 mmol)의 화합물 Et_3N를 가하였다. 11.4 mg (10.2 μl, 0.126 mmol)의 아크릴로일 클로라이드를 0℃에서 가하였다. 1시간 후 추가의 11.4 mg (10.2 μl, 0.126 mmol)의 아크릴로일 클로라이드를 가하였다. 이를 7시간의 총 반응 시간 동안 5회 이상 반복하였다(총 아크릴로일 클로라이드, 79.8 mg, 71.7 μl, 0.882 mmol). 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH, 10:1)로 정제하여 9.8 mg (36 %)의 화합물 **49**를 수득하였다.

[0575] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (br s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.35-6.45 (m, 2H), 6.10-6.20 (m, 2H), 5.73-5.85 (m, 2H), 4.90 (br s, 2H), 4.32 (br s, 2H), 3.89 (br s, 10H), 3.60-3.70 (m, 12H), 2.69 (br s, 2H), 2.61 (br s, 4H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 649.5.

[0576] **YK54 (12) N-(6-아미노-2-(2-(4-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸) 피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드**

[0577] 1.6 ml의 THF 속에 용해된 8.0 mg (0.012 mmol)의 화합물 **49**에 0.4 ml의 0.5 N NaOH를 실온에서 가하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH, 10:1)로 정제하여 5.5 mg (75 %)의 화합물 **12**를 수득하였다.

[0578] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.65 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.70 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.14 (br s, 2H), 3.88 (br s, 4H), 3.85 (s, 6H), 3.57-3.75 (m, 15H), 2.70 (br s, 2H), 2.62 (br s, 4H); HRMS (m/z): C25H39N8O7S에 대한 [M+H]+ 계산치, 595.2662; 실측치, 595.2684. HPLC: (a) H2O + 0.1 % TFA (b) ACN + 0.1% TFA (10분 내 5 내지 95% ACN) Rt = 6.05분.

[0579] **(50) - 2-(2-(2-(2-(4-(5-(4,6-디아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜타노에이트**

[0580] 15 ml의 CH_2Cl_2 중 50.0 mg (0.0925 mmol)의 화합물 **48**, 90.0 mg (0.37 mmol) D-(+)-비오틴, 11.3 mg (0.0925 mmol) DMAP, 153.0 mg (0.74 mmol) DCC를 밀봉 튜브 속에서 13시간 동안 초음파처리하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1 내지 10:1)하여 순수하지 않은 화합물

50을 수득하고 이를 제조 TLC ($CHCl_3$:MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 60.0 mg (85 %)의 화합물 50을 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.27 (br s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.59 (br s, 4H), 4.49 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.88 (br s, 10H), 3.60-3.75 (m, 12H), 3.15 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.34 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.37-1.78 (m, 6H); HRMS (*m/z*): C32H51N10O8S2에 대한 [M+H]+ 계산치, 767.3333; 실측치 767.3361.

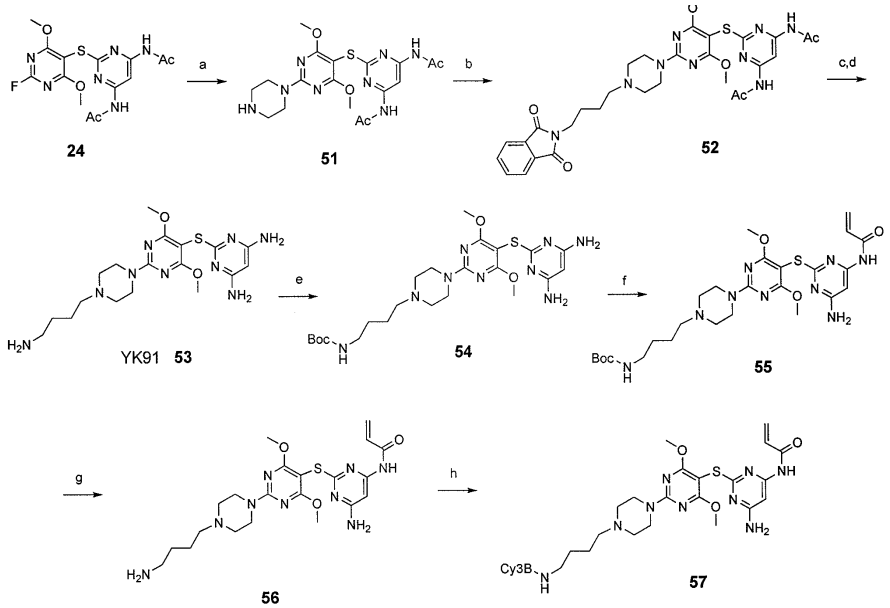
[0581]

[0582] **YK55 (9) - 2-(2-(2-(2-(4-(5-(4-아크릴아미도-6-아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시 피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜타노에이트**

[0583] 0 ℃에서 10 ml의 CH_2Cl_2 중 50.0 mg (0.065 mmol)의 화합물 50에 195.4 mg (271 μl, 1.953 mmol)의 Et_3N를 가하였다. 이후에, 17.7 mg (15.9 μl, 0.196 mmol)의 아크릴로일 클로라이드를 0℃에서 가하였다. 1시간 후 추가의 17.7 mg (15.9 μl, 0.196 mmol)의 아크릴로일 클로라이드를 가하였다. 이를 6시간의 총 반응 시간 동안 4회 이상 반복하였다(총 아크릴로일 클로라이드, 106.2 mg, 95.4 μl, 1.17 mmol). 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 제조 TLC ($CHCl_3$:MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 22.0 mg (41 %)의 화합물 9를 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.99 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.40 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 16.7, 9.9 Hz, 1H), 5.79 (br s, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 10H), 3.6-3.75 (m, 12H), 3.16 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 12.8, 5.0 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.70 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.37-1.8 (m, 6H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 172.9, 170.4, 169.5, 164.1, 164.0, 163.2, 159.3, 156.3, 130.3, 127.9, 88.1, 78.9, 69.9, 69.8, 69.7, 68.5, 68.0, 62.8, 61.4, 59.6, 57.7, 57.1, 54.9, 53.5, 52.5, 42.9, 39.9, 33.1, 27.8, 27.6, 24.0;
HRMS (m/z): C35H53N10O9S2에 대한 [M+H]+ 계산치, 821.3438; 실측치 821.3455;
HPLC: (a) H2O + 0.1 % TFA (b) ACN + 0.1% TFA (10분 내 5 내지 95% ACN) Rt = 6.98분.

[0584]



[0585]

[0586] **반응식 5**. Cy3B-YK5(57)의 제조.

[0587] 시약 및 조건; a. 피페라진, DMF, 90℃, 1시간; b. N-(4-브로모부틸)프탈이미드, DMF, 80℃, 1시간; c. 하이드라진, THF, 실온, 16시간; d. NaOH, 메탄올, 60℃, 1시간; e. 디-t-부틸디카보네이트, Et_3N, CH_2Cl_2, 실온, 2시간; f. 아크릴로일 클로라이드, Et_3N, CH_2Cl_2; g. TFA:CH_2Cl_2(1:4), 실온, 1시간; h. Cy3B-OSu, DMF, 실온, 12시간.

[0588] **(51) N,N'-(2-((4,6-디메톡시-2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드**

[0589] 5mL의 DMF 중 화합물 **24** (100 mg, 0.26 mmol) 및 피페라진(45 mg, 0.52 mmol)의 용액을 90℃까지 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2: MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 84 mg (72%)의 화합물 **51**을 수득하였다.

[0590] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.80 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 2.08 (s, 6H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 449.1.

[0591] **(52) N,N'-(2-((2-(4-(4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)부틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일)티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드**

[0592] 5 mL의 DMF 중 화합물 **51** (50 mg, 0.111 mmol) 및 N-(4-브로모부틸)프탈이미드(125 mg, 0.446 mmol)의 용액을 80℃까지 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2: MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 61 mg (86%)의 화합물 **52**를 수득하였다. MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 650.1.

[0593] **(53) 2-((2-(4-(4-아미노부틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일)티오)피리미딘-4,6-디아민 [YK91]**

[0594] 3 mL의 THF 중 화합물 **52** (61 mg, 0.095 mmol)의 용액에 하이드라진(100 μL)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반한 후, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔사에 메탄올(10 ml), 수산화나트륨(500 mg)을 가하고, 혼합물을 60℃로 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2: MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 25 mg (60%)의 화합물 **53**을 수득하였다.

[0595] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.16 (s, 1H), 4.58 (s, 4H), 3.87 (s, 6H), 3.71 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.60 (m, 2H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 436.1.

[0596] **(54) *3급*-부틸 4-(4-(5-(4,6-디아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부틸카르바메이트**

[0597] 3 mL의 CH_2Cl_2 중 화합물 **53** (80 mg, 0.18 mmol) 및 Et_3N (100 μL)의 용액에디-*t*-부틸디카보네이트(39 mg, 0.18 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2: MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 95 mg (95%)의 화합물 **54**를 수득하고 이를 다음 반응으로 이전시켰다.

[0598] **(55) *3급*-부틸 (4-(4-(5-((4,6-디아미노피리미딘-2-일)티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)피페라진-2-일)부틸)카르바메이트**

[0599] 5 mL의 CH_2Cl_2 중 화합물 **54** (95 mg, 0.18 mmol) 및 Et_3N (94 μL)의 용액에아크릴로일 클로라이드를 나누어서 가하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고, SM이 사라지면, 냉각 조건 하에 메탄올을 가하여 반응물을 퀀칭시켰다. 생성물을 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 48 mg (46%)의 화합물 **55**를 수득하였다.

[0600] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.87 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.39 (m, 4H), 1.59 (m,4H), 1.44 (s, 9H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 590.4.

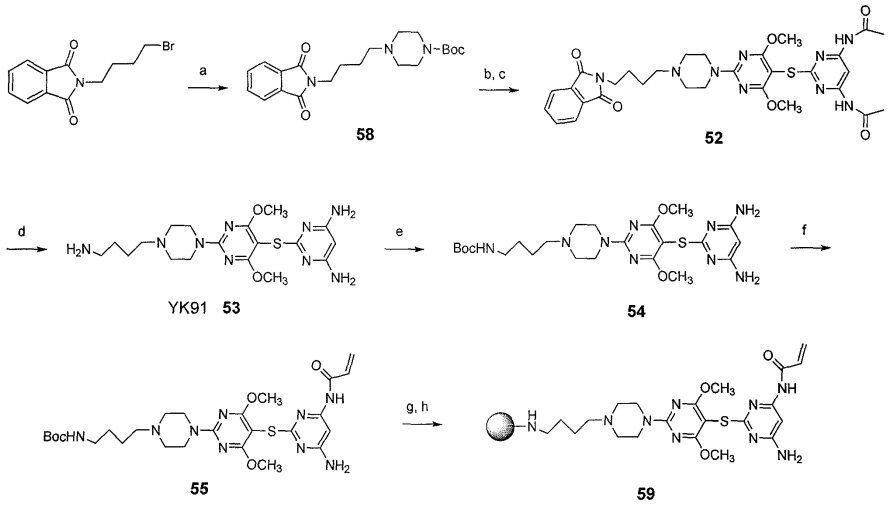
[0601] **(56) N-(6-아미노-2-((2-(4-(4-아미노부틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일)티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드**

[0602] 20% TFA-CH_2Cl_2 중 화합물 **55**(48 mg, 17 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 고압하에 건조시켜 31 mg (80%)의 화합물 **56**을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[0603] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 (s, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.86 (m, 4H), 2.75 (t, *J* = 7.5, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 1.59 (m, 4H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 490.2.

[0604] **(57) Cy3B-YK5**

[0605] 100 μL의 DMF 중 Cy3B-OSu (1 mg, 0.00178 mmole) 및 화합물 **56** (1.74 mg, 0.0035 mmol)의 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성물을 HPLC로 정제하여 화합물 **57**(0.54 mg, 수율 30%)을 수득하였다. MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 1312.4.

[0606] 

[0607] **반응식 6**. YK5 비드(**59**)의 제조

[0608] 시약 및 조건: a. 1-Boc-피페라진, NaI, K_2CO_3, 아세톤, 환류, 22시간; b. CH_2Cl_2:TFA(4:1), 실온, 1시간; c. 24, K_2CO_3, 90℃, 1.5시간, d. 하이드라진 수화물, MeOH, 실온, 2시간, 이후에 1M NaOH, 55℃, 2시간; e. 디-t-부틸디카보네이트, Et_3N, CH_2Cl_2, 실온, 20시간; f. 아크릴로일 클로라이드, Et_3N, CH_2Cl_2, 0℃, 2시간; g. CH_2Cl_2:TFA(4:1), 실온, 45분; h. Affi-Gel® 10개 비드, DIEA, DMAP, DMF, 3시간.

[0609] **(58) *3급*-부틸 4-(4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)부틸)피페라진-1-카복실레이트**

[0610] N-(4-브로모부틸)프탈이미드(1.95 g, 6.89 mmol) 및 요오드화나트륨(81 mg, 0.537 mmol)을 아세톤(25 mL) 중 K_2CO_3(1.64 g, 11.88 mmol) 및 1-Boc-피페라진(1.00 g, 5.37 mmol)의 현탁액에 가하고 22시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 아세톤(3 x 50 mL)으로 세척하였다. 여액을 농축시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 7:3 내지 0:1)로 정제하여 2.08 g(100%)의 화합물 **58**을 수득하였다.

[0611] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (dd, *J* = 3.0, 5.4 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 3.0, 5.4 Hz, 2H), 3.71 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.38-3.43 (m, 4H), 2.32-2.40 (m, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 388.4.

[0612] **(52) N,N'-(2-(2-(4-(4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)부틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드**

[0613] CH_2Cl_2 (12 mL) 중 화합물 **58** (429.7 mg, 1.11 mmol)에 TFA (3 mL)를 적가하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 TFA를 MeOH와 함께 수회 공-증발시키고 진공하에 밤새 건조시켜 제거하였다. 여기에 K_2CO_3 (384 mg, 2.78 mmol) 및 DMF (21 mL)를 가하고 수득되는 현탁액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이후에, 화합물 **24**(424 mg, 1.11 mmol)를 가하고 현탁액을 90℃에서 90분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH, 100:1 내지 40:1)로 정제하여 0.355 g (49%)의 화합물 **52**를 수득하였다.

[0614] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (br s, 1H), 7.82-7.88 (m, 4H), 7.72 (dd, *J* = 3.1, 5.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.84 (m, 4H), 3.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.74 (m, 2H), 1.59 (m, 2H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 650.5.

[0615] **YK91 (53) 2-(2-(4-(4-아미노부틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민**

[0616] MeOH (10 mL) 중 화합물 **52**(0.355 g, 0.546 mmol)를 하이드라진 수화물(797 μL, 0.820 g, 16.4 mmol)에 가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이후에, 5 mL의 1M NaOH를 가하고 반응 혼합물을 55℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1 내지 5:1)로 정제하여 0.228 g (96%)의 화합물 **53**을 수득하였다.

[0617] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$/MeOH-d_4): δ 5.22 (s, 1H), 3.88 (s, 10H), 2.72 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.46-1.62 (m, 4H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 436.4.

[0618] **(54) 3급-부틸 4-(4-(5-(4,6-디아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부틸카르바메이트**

[0619] CH_2Cl_2 (6 mL) 중 화합물 **53** (0.221 g, 0.507 mmol)을 Et_3N (107 μL, 77 mg, 0.761 mmol) 및 디-*t*-부틸디카보네이트(0.133 g, 0.611 mmol)에 가하고 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 100:1 내지 30:1)로 정제하여 0.254 g (93%)의 화합물 **54**를 수득하였다.

[0620] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.19 (s, 1H), 4.41 (s, 4H), 3.89 (m, 10H), 3.14 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.54-1.63 (m, 4H), 1.44 (s, 9H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 536.5.

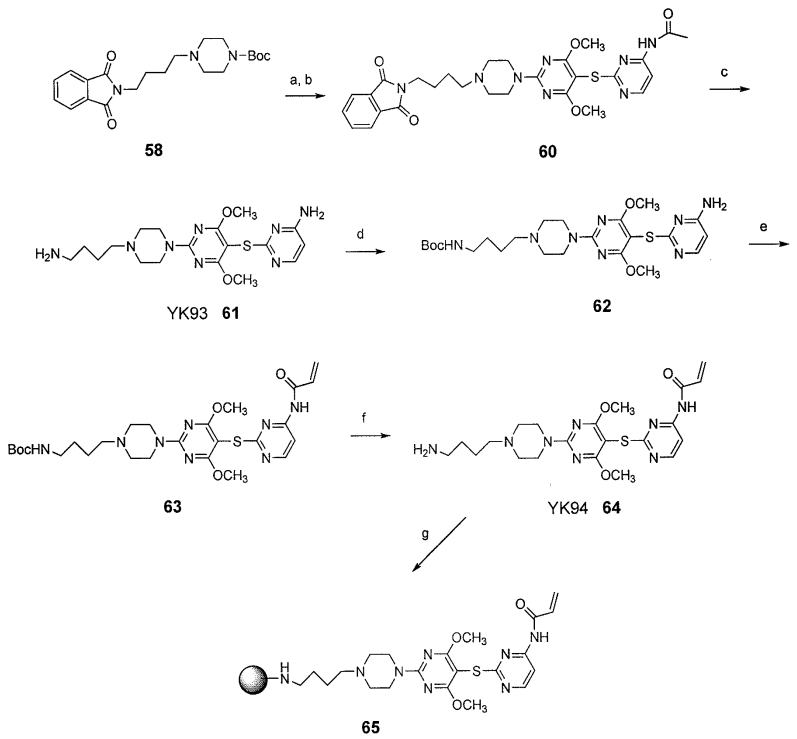
[0621] **(55) *3급*-부틸 4-(4-(5-(4-아크릴아미도-6-아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부틸카르바메이트**

[0622] 0 ℃ 에서 8 ml의 CH_2Cl_2 중 80 mg (0.149 mmol)의 화합물 **54**에 414 μl (298 mg, 2.98 mmol)의 화합물 Et_3N을 가하였다. 이후에, 14.5 μl (16.2 mg, 0.179 mmol)의 아크릴로일 클로라이드를 가하였다. 30분 후, 추가로 14.5 μl의 아크릴로일 클로라이드를 0℃에서 가하였다. 이를 총 2시간의 반응 시간 동안 2회 반복하였다(총 아크릴로일 클로라이드, 58 μl, 64.8 mg, 0.716 mmol). 반응물을 1mL의 MeOH를 첨가하여 퀀칭시키고 감압하에 농축시켰다. 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 15:1)로 정제하여 42.5 mg(48%)의 화합물 **55**를 수득하였다.

[0623] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 10.4, 16.9 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 10.2, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.80 (br s, 2H), 3.89 (s, 10H), 3.14 (m, 2H), 2.54 (m, 6H), 1.58 (m, 4H), 1.44 (s, 9H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 590.5.

[0624] **(59) YK5 비드**

[0625] 3 ml의 CH_2Cl_2 중 화합물 **55** (45 mg, 0.076 mmol)의 용액을 0.75 ml의 TFA에 실온에서 적가하였다. 45분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. TFA를 MeOH를 사용하여 수회 공-증발시키고 고 진공하에 밤새 건조시켜 제거함으로써 잔사를 수득하고 이를 DMF (2 mL) 속에 용해하고 고체상 펩타이드 합성 용기 속에서 4.2 mL (0.0636 mmol)의 화합물 Affi-Gel® 10개 비드(예비세척됨, 3 x 6 mL DMF)에 가하였다. 100 μL의 N,N-디이소프로필에틸아민 및 몇가지 결정의 DMAP를 가하고 이를 실온에서 3시간 동안 진탕시켰다. 이후에 용매를 제거하고 비드를 각각 10분 동안 CH_2Cl_2 (4 x 10 mL), DMF (4 x 10 mL), 및 *i*-PrOH (3 x 10 mL)로 세척하였다. YK5 비드(**59**)를 *i*-PrOH 속에서 -80℃에서 저장하였다.



[0626]

[0627] **반응식 7**. YK71 비드(65)의 제조

[0628] 시약 및 조건: a. CH_2Cl_2:TFA(4:1), 실온, 1시간; b. N-(2-(2-플루오로-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드, K_2CO_3, 90℃, 1.5시간 ; c. 하이드라진 수화물, MeOH, 실온, 20시간, 이후에 50℃, 3시간; d. 디-t-부틸디카보네이트, Et_3N, CH_2Cl_2, 실온, 20시간; e. 아크릴로일 클로라이드, Et_3N, CH_2Cl_2, 0℃, 1.5시간; f. CH_2Cl_2:TFA(4:1), 실온, 45분; g. Affi-Gel® 10개 비드, DIEA, DMAP, DMF, 3시간.

[0629] **(60) N-(2-(2-(4-(4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)부틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드**

[0630] CH_2Cl_2 (12 mL) 중 화합물 **58** (402.4 mg, 1.04 mmol)에 TFA (3 mL)를 적가하고 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 TFA를 MeOH와 함께 수회 공-증발시키고 고 진공하에 밤새 건조시켜 농축시켰다. 여기에 K_2CO_3 (359 mg, 2.6 mmol) 및 DMF (20 mL)를 가하고 수득되는 현탁액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이후에, N-(2-(2-플루오로-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아세트아미드 (338 mg, 1.04 mmol)를 가하고 현탁액을 90℃에서 90분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH, 100:1 내지 40:1)로 정제하여 0.60 g (97%)의 화합물 **60**을 수득하였다.

[0631] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 3.0, 5.4 Hz, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.59-7.71 (m, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.85 (m, 4H), 3.74 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.60 (m, 2H); MS (m/z): $[M+H]^+$ 593.4.

[0632] **YK93 (61) 2-(2-(4-(4-아미노부틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-아민**

[0633] MeOH (28 mL) 중 화합물 **60**(0.600 g, 1.01 mmol)에 하이드라진 수화물(813 μL, 0.836 g, 16.7 mmol)를 가하고 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 이후에, 추가의 하이드라진 수화물(813 μL, 0.836 g, 16.7 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 80:1 내지 10:1)로 정제하여 0.370 g (87%)의 화합물 **61**을 수득하였다.

[0634] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$/MeOH-d_4): δ 7.85 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 10H), 2.71 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.47-1.63 (m, 4H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 421.3.

[0635] **(62) *3급*-부틸 4-(4-(5-(4-아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부틸카르바메이트**

[0636] CH_2Cl_2 (10 mL) 중 화합물 **61** (0.370 g, 0.880 mmol)에 Et_3N (186 μL, 134 mg, 1.32 mmol) 및 디-*t*-부틸디카보네이트(0.230 g, 1.06 mmol)을 가하고 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH:MeOH-NH_3 (7N), 100:1:0 내지 50:0:1)로 정제하여 0.44 g (96%)의 화합물 **62**를 수득하였다.

[0637] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.76 (br s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.87 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.54-1.63 (m, 4H), 1.44 (s, 9H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 521.3.

[0638] **(63) *3급*-부틸 4-(4-(5-(4-아크릴아미도피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부틸카르바메이트**

[0639] 0 ℃에서 10 ml의 CH_2Cl_2 중 100 mg (0.192 mmol)의 화합물 **62**에 533 μl (384 mg, 3.84 mmol)의 화합물 Et_3N를 가하였다. 이후에, 19 μl (21 mg, 0.23 mmol)의 아크릴로일 클로라이드를 가하였다. 30분 후, 추가의 19 μl의 아크릴로일 클로라이드를 0℃에서 가하였다. 이를 1.5시간의 총 반응 시간 동안 1회 이상 반복하였다(총 아크릴로일 클로라이드, 57 μl, 63 mg, 0.69 mmol). 반응물을 2 mL MeOH를 첨가하여 퀀칭시키고 감압하에 농축시켰다. 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 72 mg(65%)의 화합물 **63**을 수득하였다.

[0640] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.83 (br s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 10.2, 16.9 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.23 (br s, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.85 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 171.4, 171.0, 164.4, 160.1, 158.9, 157.4, 156.1, 130.4, 129.7, 106.0, 79.1, 78.9, 58.2, 53.4, 52.9, 43.6, 40.5, 28.5, 28.0, 24.3; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 575.3.

[0641] **YK94 (64) N-(2-(2-(4-(4-아미노부틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4-일)아크릴아미드**

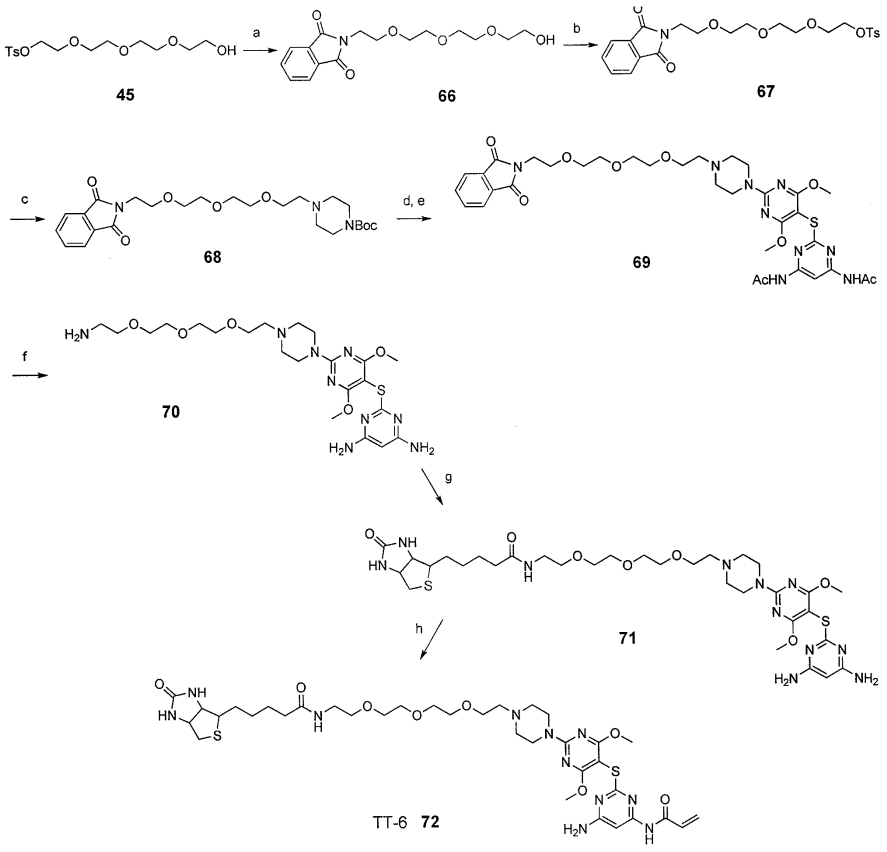
[0642] 4 ml의 CH_2Cl_2 중 70 mg (0.122 mmol)의 화합물 **63**에 1 ml의 TFA를 실온에서 적가하였다. 45분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. TFA를 MeOH와 함께 수회 공-증발시키고 고 진공하에 밤새 건조시켜 제거함으로써 화합물 **64**를 TFA 염으로서 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

[0643] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$/MeOH-d_4): δ 8.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 10.6, 16.9 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.55-3.72 (m, 2H), 3.38-3.54 (m, 2H), 3.19 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.94-3.13 (m, 4H), 1.86-1.95 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 2H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$/MeOH-d_4): δ 171.4, 170.2, 165.4, 159.9, 158.9, 155.7, 130.5, 129.9, 106.2, 79.2, 56.2, 54.4, 51.5, 40.7, 38.6, 24.1, 20.6; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 475.4.

[0644] **(65) YK71 비드**

[0645] DMF (4 mL) 중 화합물 **64**(~ 0.122 mmol)의 용액을 고체 상 펩타이드 합성 용기 속에서 6.8 mL (0.102 mmol)의 화합물 Affi-Gel® 10개 비드(예비 세척됨, 3 x 10 mL DMF)에 가하였다. 100 μL의 N,N-디이소프로필에틸아민 및 DMAP의 수개 결정을 가하고 이를 실온에서 3시간 동안 진탕시켰다. 이후에, 용매를 제거하고 비드를 매회 10분 동안 CH_2Cl_2 (4 x 10 mL), DMF (4 x 10 mL), 및 *i*-PrOH (3 x 10 mL)로 세척하였다. YK71 비드(**65**)를 *i*-

PrOH 속에 -80℃에서 저장하였다.



[0646]

[0647] **반응식 8**. TT-6(**72**)의 합성

[0648] 시약 및 조건: a. 칼륨 프탈이미드, DMF, 110℃, 18시간; b. p-토실 클로라이드, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2, 5℃ 내지 실온, 24시간; c. 1-Boc-피페라진, K_2CO_3, 디옥산, 80℃, 22시간; d. CH_2Cl_2:TFA(4:1), 실온, 1시간; e. 24, K_2CO_3, DMF, 90℃, 1.5시간, f. NH_2NH_2, MeOH, 실온, 2시간 이후에 1M NaOH(수성), 50℃, 1.5시간; g. D-비오틴, EDCI, DMAP, CH_2Cl_2, 초음파처리, 2시간; h. 아크릴로일 클로라이드, Et_3N, CH_2Cl_2, 0℃.

[0649] **(66) 2-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)이소인돌린-1,3-디온**

[0650] 화합물 **45**(1.22 g, 3.5 mmol) 및 칼륨 프탈이미드(0.713 g, 3.85 mmol)를 무수 DMF(10 mL) 속에 현탁시키고 110℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 CH_2Cl_2 (50 mL) 속에 용해하고 1M HCl (2 x 20 mL), 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 오일을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 0.95 g (84%)의 화합물 **66**을 수득하였다.

[0651] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (dd, J = 3.1, 5.4 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 3.0, 5.5 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.55-3.73 (m, 12H); MS (m/z): $[M+Na]^+$ 346.1.

[0652] **(67) 2-(2-(2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트**

[0653] CH_2Cl_2 (30 mL) 중 화합물 **66** (0.95 g, 2.7 mmol), Et_3N (395 μL, 0.287 g, 2.8 mmol) 및 DMAP (33 mg, 0.27 mmol)의 용액을 5℃로 빙욕을 사용하여 냉각시켰다. 토실 클로라이드(0.515 g, 2.7 mmol)를 5℃에서 나누어서 가하고 30분 후에 빙욕을 제거하고 실온에서 24시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 분별 깔대기에 가하고 1N HCl(2 x 25 mL), 물(25 mL), 및 염수(2 x 25 mL)로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 오일을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 6:4 내지 4:6)로 정제하여 1.12 g (87%)의 화합물 **67**을 수득하였다.

[0654] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (dd, *J* = 3.1, 5.4 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 3.0, 5.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.14 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.48-3.68 (m, 10H), 2.44 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+Na]^+$ 500.0.

[0655] **(68) 3급-부틸 4-(2-(2-(2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트**

[0656] 디옥산(25 mL) 중 화합물 **67** (1.10 g, 0.0023 mol)을 1-Boc-피페라진 (1.07 g, 0.0058 mol) 및 K_2CO_3 (1.37 g, 0.0099 mol)에 가하고 80℃에서 22시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 CH_2Cl_2 (100 mL)내로 취하고 물(2 x 50 mL) 및 염수(2 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 오일로 농축시키고 이를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 1:0 내지 30:1)로 정제하여 0.819 (72%)의 화합물 **68**을 수득하였다.

[0657] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (dd, *J* = 3.1, 5.4 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 3.0, 5.5 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.52-3.67 (m, 10H), 3.43 (m, 4H), 2.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.43 (m, 4H), 1.45 (m, 9H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 492.1.

[0658] **(69) N,N'-(2-(2-(4-(2-(2-(2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디일)디아세트아미드**

[0659] CH_2Cl_2 (28 mL) 중 화합물 **68** (542 mg, 1.10 mmol)에 TFA (7 mL)를 적가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 TFA를 MeOH와 함께 수회 공-증발시키고 고 진공하에 건조시켜 제거하였다. 여기에 K_2CO_3 (381 mg, 2.76 mmol) 및 DMF (20 mL)를 가하고 수득되는 현탁액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이후에, 화합물 **24** (421 mg, 1.1 mmol)를 가하고 현탁액을 90℃에서 90분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH, 100:1 내지 25:1)로 정제하여 0.537 g (65%)의 화합물 **69**를 수득하였다.

[0660] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 3.1, 5.5 Hz, 2H), 7.81 (bs, 2H), 7.71 (dd, *J* = 3.1, 5.5 Hz, 2H), 3.83-3.92 (m, 12H), 3.74 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.55-3.67 (m, 10H), 2.64 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.56 (m, 4H), 2.15 (s, 6H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 754.2.

[0661] **(70) 2-(2-(4-(2-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)피리미딘-4,6-디아민**

[0662] MeOH (9 mL) 중 화합물 **69** (300 mg, 0.398 mmol)를 하이드라진 수화물(580 μL, 598 mg, 11.9 mmol)에 가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이후에, 1M NaOH (4.5 mL)를 가하고 반응 혼합물을 50℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH, 60:1 내지 10:1)로 정제하여 0.214 g (93%)의 화합물 **70**을 수득하였다.

[0663] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.16 (s, 1H), 4.56 (s, 4H), 3.84-3.91 (m, 10H), 3.61-3.69 (m, 10H), 3.51 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.57 (m, 4H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 540.1.

[0664] **(71) N-(2-(2-(2-(2-(4-(5-(4,6-디아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)-5-(2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미드**

[0665] 1 ml의 CH_2Cl_2 중 20.0 mg (0.0371 mmol)의 화합물 **70**, 18.1 mg (0.0741 mmol)의 화합물 D-(+)-비오틴, DMAP (cat.), 14.2 mg (0.0741 mmol)의 화합물 EDCI를 밀봉 튜브 속에서 2시간 동안 초음파처리하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 15.6 mg (55%)의 화합물 **71**을 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$/MeOH-d_4): δ 5.23 (s, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 10H), 3.60-3.72 (m, 12H), 3.40 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 5.0, 12.9 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.68 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.19 (dd, *J* = 2.1, 7.7 Hz, 2H), 1.38-1.76 (m, 6H); MS (*m*/*z*): $[M+H]^+$ 766.25.

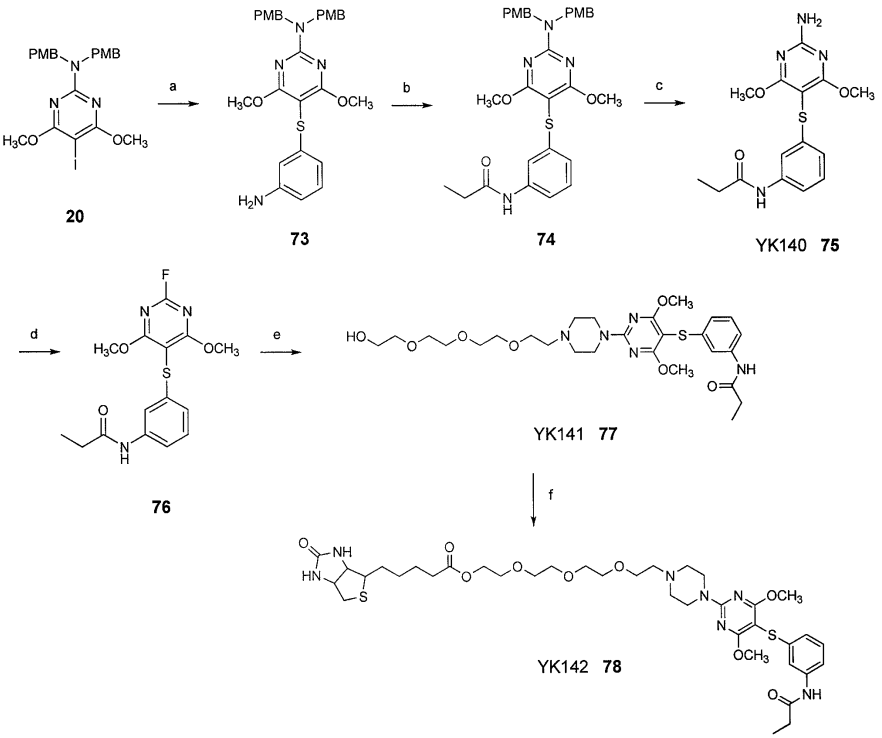
[0666]

[0667] **TT-6 (72) N-(2-(2-(2-(2-(4-(5-(4-아크릴아미도-6-아미노피리미딘-2-일티오)-4,6-디메톡시피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)-5-(2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미드**

[0668] 0 ℃에서 2 ml의 CH_2Cl_2 중 15 mg (0.020 mmol)의 화합물 **71**에 83 μl (60 mg, 0.6 mmol)의 화합물 Et_3N을 가하였다. 이후에, CH_2Cl_2 (0.5 mL) 중 3.3 μl (3.6 mg, 0.04 mmol)의 아크릴로일 클로라이드를 0 ℃에서 적가하였다. 1시간 후, CH_2Cl_2 (0.5 mL) 중 추가로 3.3 μl의 아크릴로일 클로라이드를 적가하였다. 이를 3.5시간의 총 반응 시간 동안 30분 간격으로 4회 이상 반복하였다(총 아크릴로일 클로라이드, 19.8 μl, 21.6 mg, 0.24 mmol). 반응물을 1 mL의 MeOH를 첨가하여 퀀칭시킨 다음 감압하에 농축시켰다. 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 6.0 mg (37%)의 화합물 **72**를 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.57 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.53 (br s, 1H), 6.32-6.45 (m, 2H), 5.72 (dd, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.58 (br s, 2H), 5.19 (br s, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.82-3.93 (m, 10H), 3.55-3.77 (m, 12H), 3.39 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 1H), 2.89 (dd, *J* = 5.1, 12.9 Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.72 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.70 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 1.38-1.76 (m, 6H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 173.6, 171.0, 170.3, 165.1, 164.8, 163.8, 159.8, 157.1, 130.9, 128.8, 88.7, 79.5, 71.0, 70.4, 70.3, 70.2, 69.5, 62.3, 59.9, 57.3, 56.0, 54.2, 53.4, 52.5, 43.6, 40.7, 39.2, 35.4, 28.5, 28.0, 25.7; MS (*m*/*z*): $[M+H]^+$ 820.3.

[0669]



[0670]

[0671] **반응식 9**. YK140(**75**), YK141(**77**), YK142(**78**)의 합성.

[0672] 시약 및 조건: a. 3-아미노벤젠티올, 네오쿠프로인, CuI, K_2CO_3, DMF, 125℃, 20시간; b. 프로피오닐 클로라이드, Et_3N, CH_2Cl_2, 0℃ 내지 실온; c. $CHCl_3$:TFA(1:1), 62℃, 22시간; d. HF/피리딘, $NaNO_2$, 0℃ 내지 실온; e. 46, DMF, 90℃, 75분; f. D-비오틴, DCC, DMAP, CH_2Cl_2, 초음파처리, 6시간.

[0673] **(73) 5-(3-아미노페닐티오)-4,6-디메톡시-N,N-비스(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민**

[0674] DMF (10 mL) 중 화합물 **20** (0.521 g, 1.0 mmol), 3-아미노벤젠티올(106 μL, 0.125 g, 1.0 mmol), 네오쿠프로인(42 mg, 0.2 mmol), 요오드화구리(38 mg, 0.2 mmol), 및 탄산칼륨(0.415 g, 3.0 mmol)의 화합물을 125℃에서 20시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 75:25)로 정제하여 0.183 g (35%)의 화합물 **73**을 수득하였다.

[0675] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.76 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.81 (s, 6H), 3.59 (br s, 2H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 519.0.

[0676] **(74) N-(3-(2-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드**

[0677] 10 mL CH_2Cl_2 중 183 mg (0.353 mmol)의 화합물 **73**에 Et_3N (492 μL, 357 mg, 3.53 mmol)를 가하고 빙욕을 사용하여 0℃로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (5 mL) 중 프로피오닐 클로라이드 (168 μL, 179 mg, 1.765 mg)의 용액을 적가하고 반응 혼합물을 교반하였다. 20분 후, 빙욕을 제거하고 교반을 추가로 40분 동안 계속하였다. 2 ml의 MeOH를 가하여 반응물을 퀀칭시키고 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 70:30 내지 60:40)로 정제하여 0.188 g (93%)의 화합물 **74**를 수득하였다.

[0678] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.17 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.81 (s, 6H), 2.36 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (*m/z*): $[M+Na]^+$ 597.1.

[0679] **YK140 (75) N-(3-(2-아미노-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드**

[0680] 5 ml의 $CHCl_3$:TFA (1:1) 중 188 mg (0.327 mmol)의 화합물 **74**를 62℃에서 22시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc, 1:1 내지 4:6)로 정제하여 90 mg (83%)의 화합물 **75**를 수득하였다.

[0681] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95-7.06 (m, 3H), 6.74-6.85 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 2.36 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H); HRMS (m/z): C15H19N4O3S에 대한 [M+H]+ 계산치, 335.1178; 실측치, 335.1183.

[0682] **(76) N-(3-(2-플루오로-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드**

[0683] 60 mg (0.178 mmol)의 화합물 **75** 및 피리딘 (250 μL)을 교반 바가 장착되고 0℃로 냉각된 플라스틱 튜브에 가하였다. 이후에, HF/피리딘(300 μL, 12 mmol)의 용액을 가하였다. 수분 후 20 mg (0.290 mmol)의 $NaNO_2$를 실온에서 가하고 이를 추가로 90분 동안 0℃에서 및 실온에서 3시간 동안 격렬하게 교반하였다. 이후에, 5 ml의 CH_2Cl_2 및 100 mg의 $CaCO_3$를 가하고 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후에, 이를 소결된 디스크 깔대기 위에서 여과하고 고체를 EtOAc로 세척하였다. 여액을 셀라이트 위에서 여과하고, 감압하에 농축시키고 잔사를 제조 TLC(헥산:EtOAc, 60:40)로 정제하여 35 mg (58%)의 화합물 **76**을 수득하였다.

[0684] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96-7.05 (m, 1H), 6.75-6.90 (m, 2H), 4.01 (s, 6H), 2.36 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 338.2.

[0685] **YK141 (77) N-(3-(2-(4-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-4,6-디메톡시피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드**

[0686] 2 ml의 DMF 중 35 mg (0.104 mmol)의 화합물 **76**에 30 mg (0.114 mmol)의 화합물 **46**을 가하고 90℃에서 75분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 제조 TLC(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 15:1)로 정제하여 44.2 mg (74%)의 화합물 **77**을 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.60-3.80 (m, 15H), 2.60-2.82 (m, 6H), 2.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H); HRMS (m/z): C27H42N507S에 대한 [M+H]+ 계산치, 580.2805; 실측치, 580.2806.

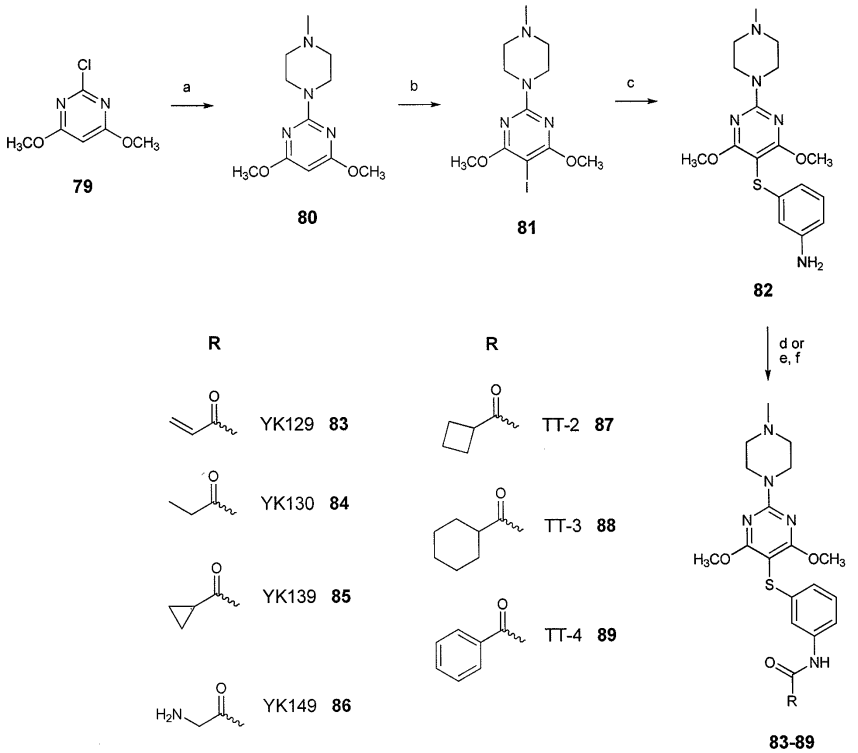
[0687]

[0688] **YK142 (78) 2-(2-(2-(2-(4-(4,6-디메톡시-5-(3-프로피온아미도페닐티오)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸 5-(2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜타노에이트**

[0689] 5 ml의 CH_2Cl_2 중 29 mg (0.050 mmol)의 화합물 **77**, 36 mg (0.147 mmol) D-(+)-비오틴, DMAP (4.5 mg, 0.037 mmol), 61 mg (0.296 mmol) DCC를 6시간 동안 밀봉 튜브 속에서 초음파처리하였다. 반응 혼합물을 증발건조시키고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 15:1)로 정제하여 36 mg (90%)의 화합물 **78**을 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45-7.53 (m, 2H), 7.13 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.77 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 2H), 3.85-4.00 (m, 10H), 3.63-3.74 (m, 12H), 3.10-3.18 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 4.5, 10.7 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.61 (m, 4H), 2.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.10-1.82 (m, 9H); HRMS (m/z): C37H56N709S2에 대한 [M+H]+ 계산치, 806.3581; 실측치, 806.3566.

[0690]



[0691]

[0692] **반응식 10**. YK129(**83**), YK130(**84**), YK139(**85**), YK149(**86**), TT-2(87), TT-3(**88**), TT-4(**89**)의 합성

[0693] 시약 및 조건: a. N-메틸피페라진, DMF, 90℃, 2.5시간; b. NIS, TFA, CH_3CN, 실온, 1.5시간; c. 3-아미노벤젠티올, 네오쿠프로인, CuI, K_3PO_4, DMF, 125℃, 17시간; d. RCOCl, Et_3N; e. RCOOH, DCC, THF, 실온; f. CH_2Cl_2:TFA(4:1), 실온.

[0694] **(80) 4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘**

[0695] 22 mL DMF 중 5 g(0.0286 mol)의 2-클로로-4,6-디메톡시피리미딘 **(79)** 및 7.93 mL (7.16 g, 0.0715 mol)의 N-메틸피페라진을 90℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 200 mL의 CH_2Cl_2 속에 취하였다(take up). 이를 염수(3 x 50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 6.51 g (95%)의 화합물 **80**을 수득하였다.

[0696] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.37 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.82 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 172.0, 160.8, 77.8, 55.0, 53.4, 46.3, 43.7; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 239.2.

[0697] **(81) 5-요오도-4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘**

[0698] 40 mL의 아세토니트릴 중 1.59 g (6.67 mmol)의 화합물 **80**에 1.80 g (8.01 mmol)의 N-요오도석신이미드, 0.771 mL (1.14 g, 10.0 mmol)의 TFA를 가하고 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고 잔사를 100 mL CH_2Cl_2 내로 취하고 5% $NaHCO_3$ (3 x 50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH3 (7N), 1:0 내지 20:1)로 정제하여 2.06 g (86%)의 화합물 **81**을 수득하였다.

[0699] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.93 (s, 6H), 3.82 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 365.1.

[0700] **YK133 (82) 3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)아닐린**

[0701] DMF (15 mL) 중 화합물 **81** (0.500 g, 1.37 mmol), 3-아미노벤젠티올(146 μL, 0.172 g, 1.37 mmol), 네오쿠프로인(86 mg, 0.411 mmol), 요오드화구리(78mg, 0.411 mmol), 및 인산칼륨(0.582 g, 2.74 mmol)의 혼합물을 125 ℃에서 17시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 100:1 내지 30:1)로 정제하여 0.253 g (51%)의 화합물 **82**를 수득하였다.

[0702] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46-6.51 (m, 1H), 6.36-6.40 (m, 2H), 3.88-4.03 (m, 10H), 2.52 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 171.8, 160.1, 146.9, 139.5, 129.6, 116.2, 112.2, 112.1, 81.1, 55.0, 54.6, 46.3, 43.8; HRMS (m/z): C17H24N5O2S에 대한 [M+H]+ 계산치, 362.1651; 실측치, 362.1649.

[0703] **YK129 (83) N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아크릴아미드**

[0704] 1 mL CH_2Cl_2 중 화합물 **82** (10 mg, 0.027 mmol) 및 Et_3N (50 μL, 36 mg, 0.36 mmol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드 (22 μL, 24.4 mg, 0.27 mmol)를 가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 냉 MeOH를 가하여 퀀칭시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 6.0 mg (54%)의 화합물 **83**을 수득하였다.

[0705] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 4.02 (m, 4H), 3.90 (s, 6H), 2.70 (m, 4H), 2.50 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 416.4.

[0706] **YK130 (84) N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)프로피온아미드**

[0707] 1 mL의 CH_2Cl_2 중 화합물 **82** (10 mg, 0.027 mmol) 및 Et_3N (50 μL, 36 mg, 0.36 mmol)의 용액에 프로피오닐 클로라이드 (22 μL, 24.4 mg, 0.27 mmol)를 가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후 냉 MeOH를 가하여 퀀칭시켰다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 7.3 mg (65%)의 화합물 **84**를 수득하였다.

[0708] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.93 (m, 4H), 3.90 (s, 6H), 2.55 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); HRMS (m/z): C20H28N5O3S에 대한 [M+H]+ 계산치, 418.1913; 실측치, 418.1910.

[0709] **YK139 (85) N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)사이클로프로판카복스아미드**

[0710] CH_2Cl_2 (1 mL) 중 화합물 **82** (10.9 mg, 0.0302 mmol) 및 Et_3N (21 μL, 15.3 mg, 0.151 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르보닐 클로라이드 (14 μL, 15.8 mg, 0.1508 mmol)를 가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용

매를 감압하에 제거하고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 7.9 mg (61%)의 화합물 **85**를 수득하였다.

[0711] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.88-3.95 (m, 10H), 2.48 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.05-1.13 (m, 1H), 0.74-0.96 (m, 4H); HRMS (m/z): C21H28N5O3S에 대한 [M+H]+ 계산치, 430.1913; 실측치, 430.1897.

[0712] **YK149 (86) 2-아미노-N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드**

[0713] THF (1 mL) 중 화합물 **82** (20 mg, 0.0552 mmol)의 용액에 Boc-글리신(9.7 mg, 0.0552 mmol) 및 DCC (12 mg, 0.058 mmol)를 가하고 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 제조 TLC (EtOAc:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 고체를 수득하고 이를 2 ml의 CH_2Cl_2:TFA (4:1) 속에 용해하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 15:1)로 정제하여 13.9 mg (60%)의 화합물 **86**을 수득하였다.

[0714] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$/MeOH-d_4): δ 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.86-3.97 (m, 10H), 3.52 (s, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.41 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 419.1.

[0715] **TT-2 (87) N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)사이클로부탄카복스아미드**

[0716] CH_2Cl_2 (1 mL) 중 화합물 **82**(10 mg, 0.028 mmol), Et_3N (19.5 μL, 14.2 mg, 0.14 mmol) 및 사이클로부탄카르보닐 클로라이드 (9.6 μL, 10.0 mg, 0.084 mmol)를실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 제조 TLC (EtOAc:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 4.1 mg (33%)의 화합물 **87**을 수득하였다.

[0717] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (br s, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.90 (br s, 10H), 3.07 (m, 1H), 2.50 (m, 14H), 2.14-2.42 (m, 7H), 1.82-2.02 (m, 2H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 444.1.

[0718] **TT-3 (88) N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

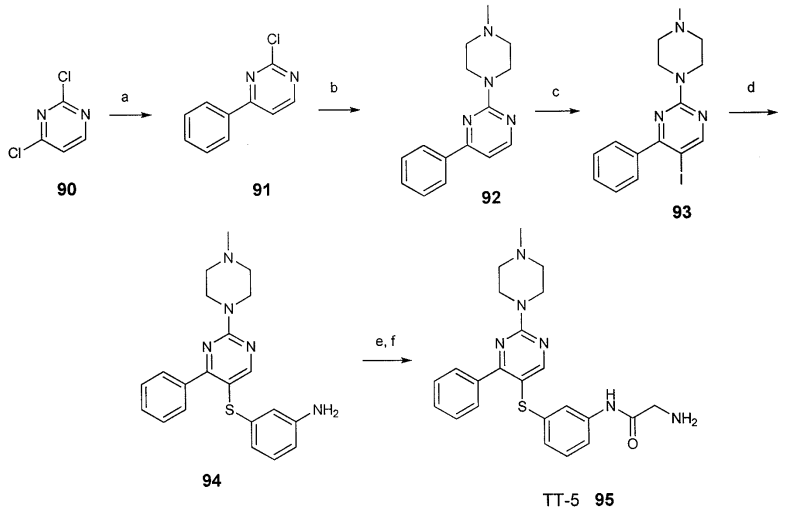
[0719] CH_2Cl_2 (1 mL) 중의 화합물 **82** (10 mg, 0.028 mmol), Et_3N (19.5 μL, 14.2 mg, 0.14 mmol) 및 사이클로헥산카르보닐 클로라이드 (11.4 μL, 12.3 mg, 0.084 mmol)를 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 제조 TLC (EtOAc:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 12 mg (91%)의 화합물 **88**을 수득하였다.

[0720] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.90 (br s, 10H), 2.51 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.11-2.22 (m, 1H), 1.19-1.96 (m, 10H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 472.0.

[0721] **TT-4 (89) N-(3-(4,6-디메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)벤즈아미드**

[0722] CH_2Cl_2 (1 mL) 중 화합물 **82** (10 mg, 0.028 mmol), Et_3N (19.5 μL, 14.2 mg, 0.14 mmol) 및 벤조일 클로라이드 (9.8 μL, 11.8 mg, 0.084 mmol)를 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 제조 TLC (EtOAc:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 8.6 mg (66%)의 화합물 **89**를 수득하였다.

[0723] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.74 (br s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.87-3.93 (m, 10H), 2.50 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 466.1.



[0724]

[0725] **반응식 11**. TT-5(**95**)의 합성

[0726] 시약 및 조건: a. $PhB(OH)_2$, Na_2CO_3, $Pd(OAc)_2$, PPh_3, DME, 95℃, 15 내지 20시간; b. N-메틸피페라진, DMF, 90℃, 1.5시간; c. NIS, TFA, CH_3CN; d. 3-아미노벤젠티올, 네오쿠프로인, CuI, K_3PO_4, DMF, 120℃, 12시간; e. Boc-글리신, DCC, THF, 실온, 12시간; f. CH_2Cl_2:TFA(4:1), 실온.

[0727] **(91) 2-클로로-4-페닐피리미딘**

[0728] 2,4-디클로로피리미딘 (**90**) (50 mg, 0.336 mmol), 페닐보론산 (41 mg, 0.336 mmol), 탄산나트륨(0.5 mL의 물중 110 mg) 및 DME (2.5 mL)의 혼합물에 아세트산팔라듐(3.8 mg, 0.0168 mmol) 및 트리페닐포스핀(8.8 mg, 0.0336 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 20시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 디클로로메탄 (20 mL)내로 취하고, 물(3 x 5 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키며 농축시켜 잔사를 수득하고 이를

[0729] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 7.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 167.2, 161.9, 159.8, 135.1, 131.9, 129.1, 127.4, 115.2.

[0730] **(92) 2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-페닐피리미딘**

[0731] 0.5 mL DMF 중 화합물 **91** (38 mg, 0.201 mmol)의 용액에 1-메틸피페라진 (56 μL, 50 mg, 0.31 mmol)을 가하고 90℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 49 mg (95%)의 화합물 **92**를 수득하였다.

[0732] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01-8.09 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 3H), 6.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.96 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 164.4, 162.1, 158.4, 137.8, 130.6, 128.8, 127.1, 105.8, 55.2, 46.4, 43.9; MS (m/z): $[M+H]^+$ 255.1.

[0733] **(93) 5-요오도-2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-페닐피리미딘**

[0734] 아세토니트릴 (1.4 mL) 중 화합물 **92** (49 mg, 0.193 mmol)에 TFA (59 μL, 88 mg, 0.772 mmol), N-요오도석신이미드 (43 mg, 0.193 mmol)를 가하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 디클로로메탄 (15 mL)내에 취하고, 10% Na_2CO_3 (2 x 5 mL), 물(5 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH, 10:1)로 정제하여 67 mg (92%)의 화합물 **93**을 수득하였다.

[0735] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.60 (s, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 3H), 3.86 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 167.5, 165.8, 160.9, 140.3, 129.7, 129.3, 128.1, 76.2, 55.0, 46.4, 43.9; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 380.9.

[0736] **(94) 3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-페닐피리미딘-5-일티오)아닐린**

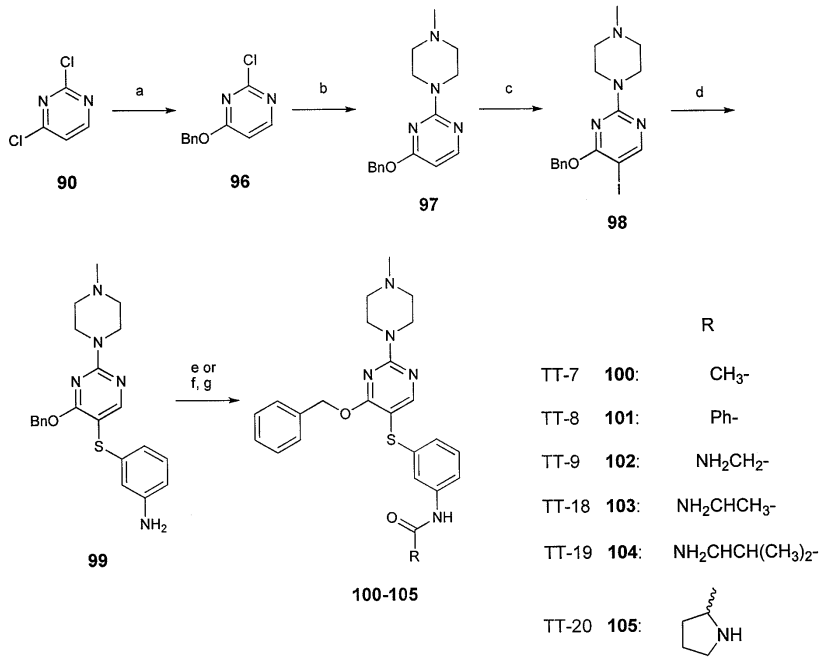
[0737] DMF (1.4 mL) 중 화합물 **93** (37.6 mg, 0.099 mmol), 3-아미노벤젠티올 (12 μL, 13.6 mg, 0.109 mmol), 네오쿠프로인(6.2 mg, 0.0297 mmol), 요오드화구리(5.7 mg, 0.0297 mmol), 및 탄산칼륨(42 mg, 0.198 mmol)의 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 10 mg (27%)의 화합물 **94**를 수득하였다.

[0738] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H), 6.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 2.0, 6.4 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.60 (br s, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 378.1.

[0739] **TT-5 (95) 2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-페닐피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드**

[0740] THF (0.5 mL) 중 화합물 **94**(5 mg, 0.0133 mmol)의 용액에 Boc-글리신(2.3 mg, 0.0133 mmol) 및 DCC (3 mg, 0.0146 mmol)를 가하였다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후, THF를 증발시키고 0.5 ml의 CH_2Cl_2:TFA (4:1)를 가하였다. 용액을 45분 동안 교반한 후, 감압하에 농축 건조시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 2 mg (35%)의 화합물 **95**를 수득하였다.

[0741] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$/MeOH-d_4): δ 8.45 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 2.56 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 435.0.

[0742] 

[0743] **반응식 12**. TT-7(**100**), TT-8(**101**), TT-9(**102**), TT-18(**103**), TT-19(**104**), TT-20(**105**)의 합성

[0744] 시약 및 조건: a. 벤질 알코올, KOH, 18-크라운-6, 톨루엔, 실온, 1시간; b. N-메틸피페라진, DMF, 80℃, 1.75시간; c. NIS, TFA, CH_3CN, 실온, 1시간; d. 3-아미노벤젠티올, 네오쿠프로인, CuI, K_2CO_3, DMF, 120℃, 18시간; e. Ac_2O, CH_2Cl_2 또는 PhCOCl, Et_3N, CH_2Cl_2; f. RCOOH, DCC, THF, 실온, 12시간; g. CH_2Cl_2:TFA(4:1),

실온

[0745] **(96) 4-(벤질옥시)-2-클로로피리미딘**

[0746] 톨루엔 (20 mL) 중 2,4-디클로로피리미딘 **(90)** (2.0 g, 0.0134 mmol)의 용액에 벤질 알코올(1.53 ml, 1.59 g, 0.0147 mol), KOH (0.82 g, 0.0147 mol) 및 18-크라운-6 (0.177 g, 0.00067 mol)을 가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (400 mL)로 희석하고 물(3 x 50 mL)로 세척하며, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 백색 고체를 수득하고 이를 크로마토그래피(헥산:CH_2Cl_2, 1:1 내지 3:7)하여 정제함으로서 화합물 **96**과 레지오이성체성 2-(벤질옥시)-4-클로로피리미딘(각각 ^{1}H-NMR에 의한 상대비 75:25)의 혼합물 2.09 g (71%)을 수득하였다; MS (*m/z*): $[M+Na]^+$ 243.1.

[0747] **(97) 4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘**

[0748] DMF (34 mL) 중 화합물 **96** (2.09, 0.00947 mol; 레지오이성체 함유)의 용액에 1-메틸피페라진 (3.15 mL, 2.85 g, 0.0284 mol)를 가하고 80℃에서 1.75시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 EtOAc (350 mL) 속에 취하고 염수(3 x 50 mL)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하고 합한 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 오일을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:MeOH-NH_3 (7N), 1:0 내지 25:1)로 정제하여 1.88 g (70%)의 화합물 **97**을 수득하였다.

[0749] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.83 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.33 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 284.9.

[0750] **(98) 4-(벤질옥시)-5-요오도-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘**

[0751] 아세토니트릴 (16 mL) 중 화합물 **97** (0.937 g, 0.0033 mol)에 TFA (1.02 mL, 1.51 g, 0.0132 mol) 및 N-요오도석신이미드 (0.965 g, 0.0043 mol)를 가하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후에, 7 ml의 10% Na_2CO_3 (0.70 g, 0.066 mol)를 가하고 2분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고 잔사를 CH_2Cl_2 (200 ml) 속에 취하고 10% Na_2CO_3 (2 x 50 mL), 10% 티오황산나트륨 (50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 오일을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 50:1)로 정제하여 1.31 g (97%)의 화합물 **98**을 수득하였다.

[0752] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.79 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.32 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 411.0.

[0753] **(99) 3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)아닐린**

[0754] DMF (25 mL) 중 화합물 **98** (0.985 g, 2.40 mmol), 3-아미노벤젠티올 (255 μL, 300.5 mg, 2.40 mmol), 네오쿠프로인(150 mg, 0.72 mmol), 요오드화구리(137 mg, 0.72 mmol), 및 탄산칼륨(0.663 g, 4.80 mmol)의 혼합물을 120℃에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 50:1 내지 20:1)로 정제하여 0.75 g (77%)의 화합물 **99**를 수득하였다.

[0755] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.24 (s, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H), 6.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.38-6.46 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.56 (br s, 2H), 2.45 (br s, 4H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 169.3, 164.5, 161.4, 158.1, 146.9, 138.5, 136.8, 129.6, 128.3, 127.7, 127.4, 117.6, 113.6, 112.6, 67.6, 54.8, 46.2, 43.9; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 408.1.

[0756] **TT-7 (100) N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드**

[0757] CH_2Cl_2 (0.2 mL) 중 화합물 **99** (5.2 mg, 0.013 mmol)에 아세트산 무수물(1.5 μL, 1.6 mg, 0.0156 mmol)을 가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이후에 이를 감압하에 농축 건조시켜 잔사를 수득하고, 이를 제조 TLC(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 4.5 mg (79%)의 화합물 **100**을 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$/MeOH-d_4): δ 8.24 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.13-7.20 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.85 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 450.1.

[0758]

[0759] **TT-8 (101) N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)벤즈아미드**

[0760] CH_2Cl_2 (1 mL) 중 화합물 **99** (14 mg, 0.034 mmol), Et_3N (24 μL, 17.2 mg, 0.17 mmol) 및 벤조일 클로라이드 (12 μL, 14.3 mg, 0.102 mmol)를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 25:1)로 정제하여 13.6 mg (78%)의 화합물 **101**을 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$/MeOH-d_4): δ 8.26 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14-7.27 (m, 7H), 6.93 (dd, J = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.85 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$/MeOH-d_4): δ 168.6, 166.3, 164.2, 161.3, 138.6, 138.3, 136.4, 134.8, 131.8, 129.3, 128.6, 128.3, 127.7, 127.5, 127.2, 123.4, 118.8, 117.9, 100.1, 67.8, 54.6, 45.9, 43.6; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 512.1.

[0761]

[0762] **TT-9 (102) 2-아미노-N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드**

[0763] THF (3 mL) 중 화합물 **99**(30 mg, 0.0736 mmol)를 Boc-글리신(14.2 mg, 0.081 mmol), DCC (16.7 mg, 0.081 mmol)에 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 25:1)로 정제하여 오일을 수득하고 이를 2.5 ml의 CH_2Cl_2:TFA (4:1) 속에 용해하고 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 15:1)로 정제하여 24.6 mg (72%)의 화합물 **102**를 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$/MeOH-d_4): δ 8.24 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.13-7.20 (m, 3H), 6.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$/MeOH-d_4): δ 171.4, 168.5, 164.1, 161.2, 138.2, 138.1, 136.4, 129.2, 128.2, 127.6, 127.2, 123.0, 118.2, 117.0, 67.7, 54.5, 45.8, 44.6, 43.5; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 465.3.

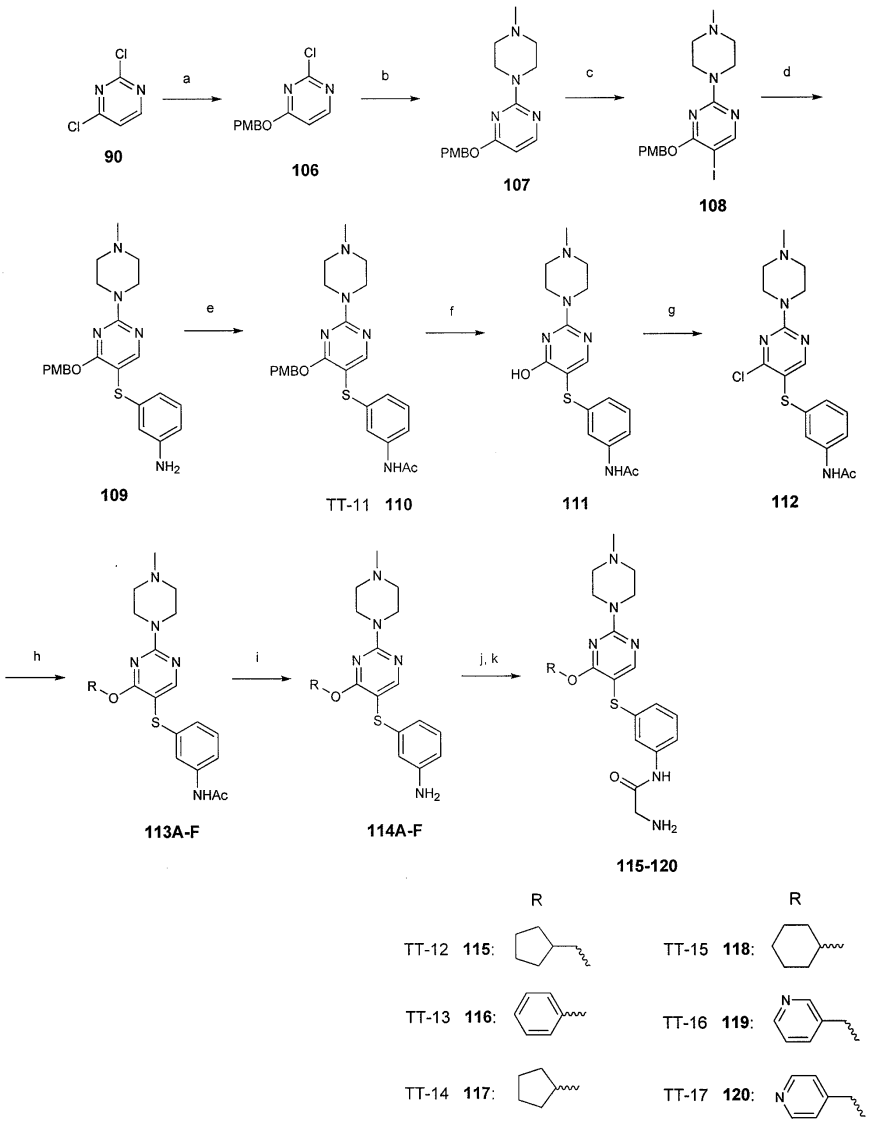
[0764]

[0765] **TT-20 (105) N-(3-(4-(벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)피롤리딘-2-카복스아미드**

[0766] THF (0.5 mL) 중 화합물 **99** (8.6 mg, 0.0211 mmol)를 Boc-L-프롤린(5 mg, 0.0232 mmol), DCC (5 mg, 0.0232 mmol)에 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 0.35 ml의 CH_2Cl_2:TFA (4:1) 속에 용해하고 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 15:1)로 정제하여 6.0 mg (57%)의 화합물 **105**를 수득하였다.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 3H), 6.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.80-3.91 (m, 5H), 3.04-3.11 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 2.47 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 1H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 505.2.

[0767]



[0768]

[0769] **반응식 13**. TT-12(**115**), TT-13(**116**), TT-14(**117**), TT-15(**118**), TT-16(**119**), TT-17(**120**)의 합성

[0770] 시약 및 조건: a. p-메톡시벤질 알코올, KOH, 18-크라운-6, 톨루엔, 실온, 1시간; b. N-메틸피페라진, DMF, 80℃, 1.5시간; c. NIS, TFA, CH_3CN, 실온, 1시간; d. 3-아미노벤젠티올, 구리(I)티오펜-2-카복실레이트, K_2CO_3, DMF, 120℃, 25시간; e. Ac_2O, CH_2Cl_2, 실온, 3시간; f. CH_2Cl_2:TFA(1:1), 실온, 4시간; g. $POCl_3$, 60℃, 2시간; h. ROH, NaH, DMF, 80℃, 1.5시간; i. BF_3-MeOH, 환류, 5시간; j. RCOOH, DCC, THF, 실온, 12시간; k. CH_2Cl_2:TFA(4:1), 실온 또는 CH_2Cl_2:피페리딘(9:1), 실온.

[0771] **(106) 2-클로로-4-(4-메톡시벤질옥시)피리미딘**

[0772] 톨루엔 (20 mL) 중 2,4-디클로로피리미딘 (**90**) (2.0 g, 0.0134 mmol)을 *p*-메톡시벤질 알코올(1.84 ml, 2.04 g, 0.0147 mol), KOH (0.825 g, 0.0147 mol) 및 18-크라운-6 (0.177 g, 0.00067 mol)에 가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (350 mL)로 희석시키고, 물(2 x 50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 오일을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(헥산:CH_2Cl_2, 1:1 내지 3:7)로 정제하여 화합물 **106**과 레지오이성체성 4-클로로-2-(4-메톡시벤질옥시)피리미딘(각각 ^{1}H-NMR에 의한 상대비 78:22)의 혼합물 2.39 g (71%)을 수득하였다.

[0773] **(107) 4-(4-메톡시벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘**

[0774] DMF (34 mL) 중 화합물 **106** (2.39, 0.0095 mol; 레지오이성체 함유)의 용액에 1-메틸피페라진 (3.16 mL, 2.85 g, 0.0285 mol)을 가하고 80℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 EtOAc (350

mL) 내로 취하고 염수(3 x 50 mL)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하고 합한 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 오일을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:*i*-PrOH:Et_3N, 40:1:1% 내지 20:1:1%)로 정제하여 2.10 g (70%)의 화합물 **107**을 수득하였다.

[0775] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.00 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 2.46 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 315.2.

[0776] **(108) 5-요오도-4-(4-메톡시벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘**

[0777] 아세토니트릴 (18 mL) 중 화합물 **107** (1.16 g, 3.69 mmol)에 N-요오도석신이미드 (1.08 g, 4.80 mmol), TFA (1.14 mL, 1.68 g, 14.76 mmol)를 가하고, 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이후에, 15.6 ml의 10% Na_2CO_3 (1.56 g, 14.76 mmol)를 가하고 2분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고 잔사를 CH_2Cl_2 (200 ml)내로 취하고, 10% Na_2CO_3 (2 x 50 mL), 10% 티오황산나트륨(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 오일을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 50:1)로 정제하여 1.44 g (85%)의 화합물 **108**을 수득하였다.

[0778] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.33 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 441.0.

[0779] **(109) 3-(4-(4-메톡시벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)아닐린**

[0780] DMF (37 mL) 중 화합물 **108** (1.14 g, 2.59 mmol) 및 탄산칼륨(0.716 g, 5.18 mmol)의 혼합물을 증발시키고 아르곤을 사용하여 3회 역충전하였다. 구리(I)티오펜-2-카복실레이트 (0.198 g, 1.04 mmol)를 가하고 증발시키고 아르곤으로 2회 역충전시켰다. 3-아미노티오페놀(330 μL, 0.389 g, 3.11 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 120℃에서 25시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 200:1 내지 40:1)로 정제하여 0.933 g (82%)의 화합물 **109**을 수득하였다.

[0781] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.40 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.55 (br s, 2H), 2.47 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (166 MHz, $CDCl_3$): δ 168.6, 164.4, 161.4, 159.2, 146.8, 138.6, 129.5, 129.3, 128.8, 117.6, 113.7, 113.6, 112.5, 100.1, 67.4, 55.3, 54.8, 46.2, 43.9; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 438.3.

[0782] **TT-11 (110) N-(3-(4-(4-메톡시벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드**

[0783] CH_2Cl_2 (6 mL) 중 화합물 **109** (0.933 g, 2.13 mmol)의 용액에 아세트산무수물(242 μL, 261 mg, 2.56 mmol)을 가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (90 mL)로 희석시키고, 10% Na_2CO_3 (2 x 25 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 200:1 내지 50:1)로 정제하여 0.895 g (88%)의 화합물 **110**을 수득하였다.

[0784] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.24 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85-6.93 (m, 3H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 480.1.

[0785] **(111) N-(3-(4-하이드록시-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드**

[0786] CH_2Cl_2 (4 mL) 중 화합물 **110** (0.872 g, 1.82 mmol)의 용액에 TFA (4 mL)를 5분에 걸쳐 적가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 고 진공하에 밤새 건조시켜 화합물 **111**를 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다. MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 360.2.

[0787] **(112) N-(3-(4-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드**

[0788] 화합물 **111**(~1.82 mmol) 및 $POCl_3$ (5 mL)를 65℃에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 빙 칩(cold chip)을 함유하는 비이커에 가하였다. $POCl_3$의 완전한 퀀칭 후, 고체 Na_2CO_3를 pH ~ 9가 될 때까지 조심스럽게 가하였다. 이를 분별 깔대기로 이전시키고 CH_2Cl_2(4 x 60 mL)로 추출하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과하고 고체로 농축시키고 이를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 200:1 내지 50:1)로 정제하여 0.215 g (31%)의 화합물 **112**를 수득하였다.

[0789] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.37 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.88 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 378.2.

[0790] **(113A) N-(3-(4-(사이클로펜틸메톡시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드**

[0791] DMF (250 μL) 속에 용해된 사이클로펜탄메탄올 (21.3 μL, 19.9 mg, 0.198 mmol)에 NaH (4.3 mg, 0.179 mmol)를 가하고 수득되는 현탁액을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 이후에, 화합물 **112**(15 mg, 0.0397 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 80℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. MeOH (1 mL)를 가하고 5분 동안 교반한 후 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 13.9 mg (79%)의 화합물 **113A**를 수득하였다.

[0792] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.22 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.86 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.40-1.55 (m, 4H), 1.10-1.20 (m, 2H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 442.1.

[0793] **(114A) 3-(4-(사이클로펜틸메톡시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)아닐린**

[0794] 메탄올 (1 mL) 중 화합물 **113A**(13.9 mg, 0.0315 mmol)를 BF_3-MeOH (47 μL, 53.6 mg, 0.378 mmol)에 가하고 5시간 동안 환류시켰다. Et_3N를 가한 후 반응 혼합물을 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 11 mg (87%)의 화합물 **114A**를 수득하였다.

[0795] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.22 (s, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.58 (br s, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.43-1.58 (m, 4H), 1.13-1.23 (m, 2H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 400.3.

[0796] **TT-12 (115) 2-아미노-N-(3-(4-(사이클로펜틸메톡시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드**

[0797] THF (1 mL) 중 화합물 **114A** (11 mg, 0.0275 mmol)를 Boc-글리신(5.3 mg, 0.030 mmol), DCC (6.2 mg, 0.030 mmol)에 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 잔사를 수득하고 이를 1.25 ml의 CH_2Cl_2:TFA (4:1) 속에 용해하고 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 10:1)로 정제하여 10.3 mg (82%)의 화합물 **115**를 수득하였다.

[0798] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$/MeOH-d_4): δ 8.21 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.42-1.57 (m, 4H), 1.10-1.22 (m, 2H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 457.4.

[0799] **(113B) N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-페녹시피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드**

[0800] DMF (250 μL) 속에 용해된 페놀(19 mg, 0.198 mmol)에 NaH (4.3 mg, 0.179 mmol)를 가하고 수득되는 용액을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 이후에, 화합물 **112**(15 mg, 0.0397 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 80℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. MeOH (1 mL)를 가하고 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사

를 수득하고 이를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 20:1)로 정제하여 16.2 mg (94%)의 화합물 **113B**를 수득하였다.

[0801] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.28 (br s, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); MS (*m*/*z*): $[M+H]^+$ 436.2.

[0802] **(114B) 3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-페녹시피리미딘-5-일티오)아닐린**

[0803] 메탄올 (1 mL) 중 화합물 **113B** (16.2 mg, 0.037 mmol)을 BF_3-MeOH (55 μL, 63.3 mg, 0.446 mmol)에 가하고 5시간 동안 환류시켰다. Et_3N를 가한 후 반응 혼합물을 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 TLC (헥산:CH_2Cl_2:EtOAc:MeOH-NH_3 (7N), 2:2:1:0.5)로 정제하여 6.5 mg (45%)의 화합물 **114B**를 수득하였다.

[0804] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.01-7.07 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 2.2, 8.0 Hz, 1H), 3.63 (m, 6H), 2.37 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS (*m*/*z*): $[M+H]^+$ 394.3.

[0805] **TT-13 (116) 2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-페녹시피리미딘-5-일티오)페닐) 아세트아미드**

[0806] THF (0.65 mL) 중 화합물 **114B** (6.5 mg, 0.0165 mmol)를 Fmoc-글리신(5.4 mg, 0.018 mmol), DCC (3.8 mg, 0.018 mmol)에 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 제조 TLC (헥산:CH_2Cl_2:EtOAc:MeOH-NH_3 (7N), 2:2:1:0.5)로 정제하여 잔사를 수득하고 이를 CH_2Cl_2 (0.9 mL) 및 피페리딘 (0.1 mL) 속에 용해하고 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 15:1)로 정제하여 3.5 mg (47%)의 화합물 **116**을 수득하였다.

[0807] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.34 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.31 (s, 3H); MS (*m*/*z*): $[M+H]^+$ 451.1.

[0808] **(113C) N-(3-(4-(사이클로펜틸옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드**

[0809] DMF (200 μL) 속에 용해된 사이클로펜타놀(11.8 μL, 11.2 mg, 0.13 mmol)에 NaH (2.8 mg, 0.117 mmol)를 가하고 수득되는 현탁액을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 이후에, 화합물 **112** (10 mg, 0.026 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. MeOH (1 mL)를 가하고 5분 동안 교반한 후 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 15:1)로 정제하여 8.5 mg (77%)의 화합물 **113C**를 수득하였다. [1]

[0810] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 3.86 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.63-1.86 (m, 4H), 1.45-1.56 (m, 4H); MS (*m*/*z*): $[M+H]^+$ 428.2.

[0811] **(114C) 3-(4-(사이클로펜틸옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)아닐린**

[0812] 메탄올 (0.75 mL) 중 화합물 **113C** (8.5 mg, 0.020 mmol)를 BF_3-MeOH (30 μL, 34.1 mg, 0.24 mmol)에 가하고 5시간 동안 환류시켰다. Et_3N를 가한 후 반응 혼합물을 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 15:1)로 정제하여 7.2 mg (94%)의 화합물 **114C**를 수득하였다.

[0813] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (s, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 2.0, 7.9 Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 3.86 (m, 4H), 3.58 (br s, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.67-1.87 (m, 4H), 1.51-1.62 (m, 4H); MS (*m*/*z*): $[M+H]^+$ 386.2.

[0814] **TT-14 (117) 2-아미노-N-(3-(4-(사이클로펜틸옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드**

[0815] THF (0.5 mL) 중 화합물 **114C** (7.2 mg, 0.0187 mmol)의 용액에 Boc-글리신(3.6 mg, 0.0206 mmol) 및 DCC (4.3 mg, 0.0206 mmol)를 가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, THF를 증발시키고 0.5 ml의 CH_2Cl_2:TFA (4:1)를 가하였다. 용액을 45분 동안 교반한 후, 감압하에 농축 건조시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 15:1)로 정제하여 7.4 mg (89%)의 화합물 **117**을 수득하였다.

[0816] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.29 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 3.86 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.61-1.86 (m, 4H), 1.44-1.57 (m, 4H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 443.2.

[0817] **(113D) N-(3-(4-(사이클로헥실옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)페닐)아세트아미드**

[0818] DMF (200 μL) 속에 용해된 사이클로헥사놀 (14 μL, 13.0 mg, 0.13 mmol)에 NaH (2.8 mg, 0.117 mmol)를 가하고 수득되는 현탁액을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 이후에, 화합물 **112** (10 mg, 0.026 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. MeOH (1 mL)를 가하고 5분 동안 교반한 후 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 TLC (헥산:CH_2Cl_2:EtOAc:MeOH-NH_3 (7N), 2:2:1:0.5)로 정제하여 2.9 mg (25%)의 화합물 **113D**를 수득하였다.

[0819] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.06 (br s, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.36 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.22-1.80 (m, 10H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 442.2.

[0820] **(114D) 3-(4-(사이클로헥실옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오)아닐린**

[0821] 메탄올 (0.5 mL) 중 화합물 **113D** (2.9 mg, 0.0066 mmol)을 BF_3-MeOH (10 μL, 11.2 mg, 0.079 mmol)에 가하고 5시간 동안 환류시켰다. Et_3N를 가한 후 반응 혼합물을 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 15:1)로 정제하여 2.4 mg (92%)의 화합물 **114D**를 수득하였다.

[0822] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.22 (s, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.86 (m, 4H), 3.58 (br s, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.22-1.80 (m, 10H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 400.2.

[0823] **TT-15 (118) 2-아미노-N-(3-(4-(사이클로헥실옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오) 페닐)아세트아미드**

[0824] THF (0.25 mL) 중 화합물 **114D** (2.4 mg, 0.006 mmol)의 용액에 Boc-글리신(1.2 mg, 0.0066 mmol) 및 DCC (1.4 mg, 0.0066 mmol)를 가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, THF를 증발시키고 0.25 ml의 CH_2Cl_2:TFA (4:1)를 가하였다. 용액을 45분 동안 교반한 후 감압하에 농축건조시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 15:1)로 정제하여 2.5 mg (93%)의 화합물 **118**을 수득하였다.

[0825] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.28 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.22-1.80 (m, 10H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 457.1.

[0826] **(113E) N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-3-일메톡시)피리미딘-5-일티오) 페닐)아세트아미드**

[0827] DMF (200 μL) 속에 용해된 3-피리딜카르비놀(15.5 μL, 17.4 mg, 0.159 mmol)에 NaH (3.4 mg, 0.143 mmol)를 가하고 수득되는 현탁액을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 이후에, 화합물 **112** (12 mg, 0.0318 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 80℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. MeOH (1 mL)를 가하고 5분 동안 교반한 후, 반응 혼합물

을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 TLC (헥산:CH_2Cl_2:EtOAc:MeOH-NH_3 (7N), 2:2:1:0.5)로 정제하여 11.8 mg (83%)의 화합물 **113E**을 수득하였다. MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 451.3.

[0828] **(114E) 3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-3-일메톡시)피리미딘-5-일티오)아닐린**

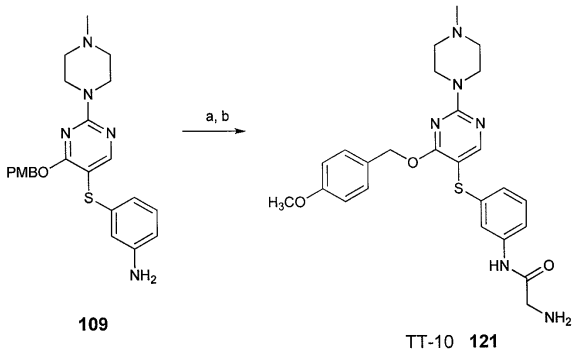
[0829] 메탄올 (1 mL) 중 화합물 **113E** (11.8 mg, 0.026 mmol)을 BF_3-MeOH (39 μL, 44.3 mg, 0.312 mmol)에 가하고 5시간 동안 환류시켰다. Et_3N을 가한 후, 반응 혼합물을 농축시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 15:1)로 정제하여 7 mg (66%)의 화합물 **114E**를 수득하였다.

[0830] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$/MeOH-d_4): δ 8.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 5.0, 7.8 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.47-6.55 (m, 3H), 5.39 (s, 2H), 3.88 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 409.3.

[0831] **TT-16 (119) 2-아미노-N-(3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(피리딘-3-일메톡시)피리미딘-5-일티오) 페닐)아세트아미드**

[0832] THF (0.5 mL) 중 화합물 **114E** (6 mg, 0.015 mmol)의 용액에 Boc-글리신(3 mg, 0.016 mmol) 및 DCC (3.3 mg, 0.016 mmol)를 가하였다. 밤새 실온에서 교반한 후, THF를 증발시키고 0.35 ml의 CH_2Cl_2:TFA (4:1)를 가하였다. 용액을 45분 동안 교반한 후, 감압하에 농축 건조시켜 잔사를 수득하고 이를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 15:1)로 정제하여 6.1 mg (88%)의 화합물 **119**를 수득하였다.

[0833] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$/MeOH-d_4): δ 9.31 (br s, 1H), 8.50 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.11-7.25 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 466.2.

[0834] 

109 TT-10 **121**

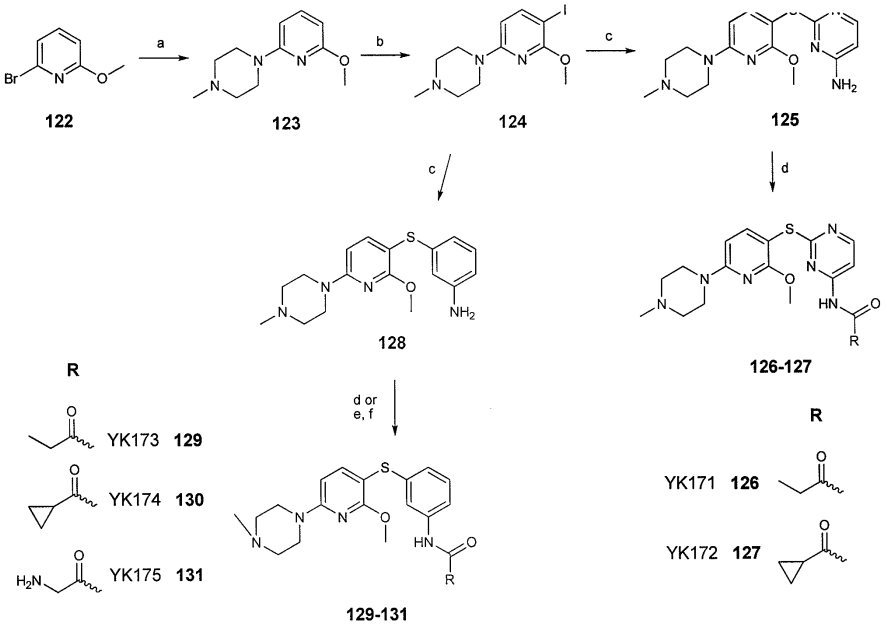
[0835] **반응식 14**. TT-10(**121**)의 합성

[0836] 시약 및 조건: a. Fmoc-글리신, DCC, THF, 실온, 12시간; b. CH_2Cl_2:피페리딘(9:1), 실온, 2시간.

[0837] **TT-10 (121) 2-아미노-N-(3-(4-(4-메톡시벤질옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일티오) 페닐)아세트아미드**

[0838] THF (1 mL) 중 화합물 **109** (10 mg, 0.0228 mmol)를 Fmoc-글리신(7.5 mg, 0.0251 mmol), DCC (5.2 mg, 0.0251 mmol)에 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 CH_2Cl_2 (0.9 mL) 및 피페리딘(0.1 mL) 속에 용해하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 제조 TLC (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 15:1)로 정제하여 8.2 mg (73%)의 화합물 **121**을 수득하였다.

[0839] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.20 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 495.2.



[0840]

[0841] **반응식 15**. YK171(**126**), YK172(**127**), YK173(**129**), YK174(**130**), YK175(**131**)의 합성.

[0842] 시약 및 조건: a. N-메틸피페라진, K_2CO_3, DMF, 130℃, 16시간; b. NIS, CH_3CN, 실온, 2시간; c. 3-아미노벤젠티올, 네오쿠프로인, CuI, K_2CO_3, DMF, 130℃, 16시간; d. RCOCl, Et_3N; e. RCOOH, EDCl, THF, 실온; f. CHCl:TFA(4:1), 실온.

[0843] **(123) 1-(6-메톡시피리딘-2-일)-4-메틸피페라진**

[0844] 2 ml DMF 중 2-브로모-6-메톡시피리딘 **(122)** (150 mg, 0.8 mmol) 및 1-메틸 피페라진 (240 mg, 2.4 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (220 mg, 1.6 mmol)를 가하고 수득되는 혼합물을 130℃로 16시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중 5-10% MeOH)로 정제하여 145 mg (88%)의 화합물 **123**을 수득하였다.

[0845] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3.54 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 163.1, 158.3, 140.1, 98.2, 98.1, 54.8, 52.9, 46.2, 45.1; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 208.4.

[0846] **(124) 1-(5-요오도-6-메톡시피리딘-2-일)-4-메틸피페라진**

[0847] 5 ml의 아세토니트릴 중 화합물 **123** (124 mg, 0.6 mmol)의 용액에 N-요오도석신이미드 (203 mg, 0.9 mmol)를 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 1:0 to 85:15)로 정제하여 190 mg (95%)의 화합물 **124**를 수득하였다.

[0848] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$): δ 177.7, 160.5, 157.8, 148.6, 100.7, 61.7, 54.2, 45.5, 44.5; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 334.1.

[0849] **(125) 2-((2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)티오)피리미딘-4-아민**

[0850] DMF (3 ml) 중 화합물 **124** (100 mg, 0.3 mmol), 4-아미노피리미딘-2-티올 (39 mg, 0.3mmol), K_2CO_3 (83 mg, 0.6 mmol), 네오쿠프로인(11 mg, 0.05 mmol), 및 CuI (10 mg, 0.05mmol)의 혼합물을 130℃로 16시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 1:0 내지 85:15)로 정제하여 60 mg (60%)의 화합물 **125**를 수득하였다.

[0851] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 171.9, 162.9, 162.5, 158.6, 156.2, 147.8, 101.1, 98.6, 97.6, 54.6, 53.6, 46.0, 44.6; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 333.5.

[0852] **YK171 (126) N-(2-((2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)티오)피리미딘-4-일) 프로피온아미드**

[0853] 1.5 mL의 CH_2Cl_2 및 Et_3N (100 μL) 중 화합물 **125** (20 mg, 0.06 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 중 프로피오닐 클로라이드를 적가하였다. 완료시(TLC에 의해), 냉 MeOH를 가하여 반응을 퀀칭시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(MeOH-NH_3 (7N) CH_2Cl_2 중 2 내지 10%)로 정제하여 18 mg (80%)의 화합물 **126**을 수득하였다.

[0854] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.53 (bs, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$): δ 173.4, 172.2, 171.7, 162.9, 158.8, 157.3, 147.6, 105.6, 98.7, 96.7, 54.6, 53.7, 46.0, 44.6, 30.6, 8.96; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 389.3.

[0855] **YK172 (127) N-(2-((2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)티오)피리미딘-4-일) 사이클로프로판카복스아미드**

[0856] 1.5 mL의 CH_2Cl_2 및 Et_3N (100 μL) 중 화합물 **125** (20 mg, 0.06 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 중 사이클로프로판카르보닐 클로라이드를 적가하였다. 완료시(TLC에 의해), 냉 MeOH를 가하여 반응을 퀀칭시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(MeOH-NH_3 (7N) CH_2Cl_2 중 2 내지 10%)로 정제하여 21 mg (90%)의 화합물 **127**을 수득하였다.

[0857] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.87 (br s, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.08 (m, 2H), 0.88 (m, 2H); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$): δ 176.4, 173.5, 171.7, 162.9, 158.8, 157.2, 147.6, 105.7, 98.6, 96.7, 54.7, 53.6, 46.1, 44.6, 14.0, 7.7; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 401.3.

[0858] **(128) 3-((2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)티오)아닐린**

[0859] DMF (3 ml) 중 화합물 **124** (100 mg, 0.3 mmol), 3-아미노벤젠티올(37 mg, 0.3 mmol), K_2CO_3 (83 mg, 0.6 mmol), 네오쿠프로인(11 mg, 0.05 mmol) 및 CuI (10 mg, 0.05 mmol)의 혼합물을 130℃로 16시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 1:0 내지 85:15)로 정제하여 60 mg (60%)의 화합물 **128**을 수득하였다.

[0860] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (m, 2H), 6.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 162.7, 158.4, 147.5, 146.8, 139.5, 129.5, 117.1, 113.0, 112.2, 99.8, 98.9, 54.6, 53.7, 46.1, 44.8; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 331.2.

[0861] **YK173 (129) N-(3-((2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)티오)페닐)프로피온아미드**

[0862] 1.5 mL의 CH_2Cl_2 중 화합물 **128** (20 mg, 0.06 mmol) 및 Et_3N (100 μL)의 용액에 CH_2Cl_2 중 프로피오닐 클로라이드를 적가하였다. 완료시(TLC에 의해), 냉 MeOH를 가하여 반응을 퀀칭시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(MeOH-NH_3 (7N) CH_2Cl_2 중 2 내지 10%)로 정제하여 15 mg (70%)의 화합물 **129**를 수득하였다.

[0863] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.47 (m, 4H), 2.57 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 387.2.

[0864] **YK174 N-(3-((2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)티오)페닐) 사이클로프로판카복스아미드**

[0865] 1.5 mL의 CH_2Cl_2 중 화합물 **128** (20 mg, 0.06 mmol) 및 Et_3N (100 μL)의 용액에 CH_2Cl_2 중 사이클로프로판카르보닐 클로라이드를 적가하였다. 완료시(TLC에 의해), 냉 MeOH를 가하여 반응을 퀀칭시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(MeOH-NH_3 (7N) CH_2Cl_2 중 2 내지 10%)로 정제하여 16 mg (70%)의 화합물 **130**을 수득하였다.

[0866] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.55 (m, 1H), 5.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 2.29 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.25 (m, 1H), 0.78 (m, 2H), 0.57 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 176.4, 172.1, 162.7, 158.4, 147.5, 139.3, 138.7, 129.2, 122.2, 117.5, 116.8, 99.0, 54.6, 53.6, 46.1, 44.7, 13.9, 7.9; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 398.3.

[0867] **YK175 (131) 2-아미노-N-(3-((2-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)티오)페닐)아세트아미드**

[0868] CH_2Cl_2 (1 ml) 중 화합물 **128** (20 mg, 0.06 mmol)의 용액에 Boc-글리신(10.6 mg, 0.06 mmol), DMAP (1.0 mg), Et_3N (10 μL) 및 EDCI (11 mg, 0.06 mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 1:0 내지 85:15)로 정제하여 26 mg (90%)의 잔사를 수득하였다. 여기에 5 ml의 10% TFA-CH_2Cl_2를 가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔사를 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH-NH_3 (7N), 1:0 to 85:15)로 정제하여 16 mg (85%)의 화합물 **131**을 수득하였다.

[0869] ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 9.26 (br s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s,1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0, 1H), 6.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 170.6, 162.7, 158.4, 147.5, 139.4, 138.0, 129.3, 122.5, 117.5, 116.5, 99.4, 98.9, 54.6, 53.6, 46.0, 45.1, 44.7; MS (*m/z*): $[M+H]^+$ 388.3.

[0870] **실시예 2: 사람 Hsp70 (hHsp70) 상동성 모델 작제 및 YK5의 설계**

[0871] Hsp70의 억제제/조절인자를 설계하기 위해, 상동성 모델화, SiteMap 및 도킹(docking)과 같은 상이한 컴퓨터적 시도를 사용하여 사람 Hsp70(hHsp70)의 3D 모델을 측정하고, 가능한 결합 부위를 확인하며 단백질/리간드 상호작용 각각을 평가하였다. hHsp70 단백질의 전장의 결정 구조에 있어 정보는 이용가능하지 않으며, hHsp70의 이론적 3D 구조(상동성 모델)을 작제를 위해 계획하였다. 발너(Wallner) 등이 기술한 바와 같이, 상동성 모델 작제시 가장 중요한 인자는 정렬의 정확성 및 가장 우수한 주형 구조의 선택이다. 목적 수용체와 높은 서열 동일성(50% 이상)을 공유한 3개의 주형 결정 구조를 hHsp70 단백질의 상동성 모델을 제조하기 위해 선택하였다. hHsp70 단백질(PDB ID: 1S3X)의 N-말단 결정 구조는 N-말단 아미노산(Met1-Gly382, hHsp70)에 대해 가장 이용가능한 주형이었다. hHsp70의 SBD에 대한 결정 구조는 존재하지 않으므로, hHsp70와 62% 유사성을 공유한, 이. 콜라이(*E. coli*) Hsp70(DNAK) 구조(PDB ID: 2KHO)를 SBD(Asp385-Gln538, 이. 콜라이; Asp383-Ala541, hHsp70)의 분절을 모델화하기 위한 주형으로서 선택하였다. 최종적으로 씨. 엘레간스(*C. elegans*) Hsp70 (PDB ID: 2P32)의 결정 구조를 C-말단 아미노산(Leu543- Ser614, 씨. 엘레간스; Leu542-Gly613, hHsp70)에 대한 주형으로서 사용하였다. hHsp70의 C-말단 아미노산 (614-641)은 주형 구조를 지니지 않았으므로, 모델화하지 않았다. 쵸티아((Chothia) 및 레스크(Lesk)가 제안한 바와 같이, 주형 선택 후, 아미노산 서열을 기초로 구조적 유사성을 검출하기 위한 능력 및 주형의 정렬은 모델의 전체 품질을 결정한다. hHsp70 잔사를 정렬하였다. 발너(Wallner) 등은, 높은 유사성으로 밀접하게 관련된 단백질 서열의 경우 정렬이 가장 최적인 경우가 많음을 보고하였다. 본 발명자들의 연구에서, 613개 잔기 중 606개가 3개의 시행된 주형(PDB ID: 1S3X, PDB ID: 2KHO, PDB ID: 2P32)에서 동일하였으며, 이는, 임의의 정렬을 나타낸다. 잔기 측쇄의 정렬에 이어서, Lys384,

Ser385, Glu386, Asn387 및 Arg509(hHsp70)와 같은, 주형 구조(PDB ID: 2KHO)내 아미노산 결실을 프라임내 자동화되거나 반-자동화된 과정을 사용하여 성공적으로 삽입하였다. 이렇게 수득된 상동성 모델은 주형 구조(말단 제외)를 기초로 하여 세포내 및 세포외 루프를 함유하였다. 모든 루프 영역(33개 루프)을 프라임내에서 루프 정제 도구(loop refinement tool)를 사용하여 최적화하여 루프용의 견고한 구조를 생성시켰다. 최종적으로, 수득된 단백질 모델을 단백질 제조 위자드 유틸리티(wizard utility)에 적용시킨 후 엄격한 에너지 최소화에 적용시켜 바람직하지 않은 접촉을 완화시켰다.

[0872] 발너 등에 의해, 주형과 모델화된 단백질 사이의 rms 편차는 우수한 확인 방법임이 이미 밝혀져 있다. 상동성 모델과 주형 구조(PDB ID: 1S3X) 사이의 NBD에 있어서 골격 원자의 합성(superimposition)은 1.01 Å의 rms 편차 및 0.05의 우수한 정렬 점수를 제공하여 본 모델을 확인하였다.

[0873] 이렇게 생성된 상동성 모델은 613개 아미노산 잔기를 함유하며 2개의 주요 도메인, 굴곡성 링커에 의해 함께 결합된, NBD 및 SBD을 갖는다(도 2a). N-말단 ATPase 도메인은 액틴 유사 헥소키나제 폴드를 나타내며 2개의 구형 엽(glovular lobe), I (서브도메인 IA 및 IB) 및 II(서브도메인 IIA 및 IIB)을 갖는다. 12개의 α 나선 및 16개의 β 시트(sheet)는 NBD를 편집하며, 이는 NBD의 결정 구조를 제공한다. C-말단 SBD를 2개의 기능적으로 관련있는 서브도메인; 펩타이드 결합 서브도메인(SBD-β)를 함유하는 4개 쇄 β-시트 및 또한 리드 도메인(lid domain)으로 불리는, 4개의 α-나선 서브도메인(SBD-α) 2개의 샌드위치로 추가로 나뉜다. 이러한 치료학적으로 중요한 샤페론의 전장의 결정 구조의 부재하에서, 이러한 상동성 모델은 구조계 설계 및 가상의 스크리닝과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 방법에 의해 Hsp70 억제제의 설계를 위한 결합 부위를 결정하는데 유용하다.

[0874] **부위 예측:** 구조-계 설계 전략을 위해, 소 분자 억제제 표적화를 위해 처리가능한 hHsp70 상의 잠재적인 결합 부위를 SiteMap으로 확인하였다. SiteMap은 크기, 밀폐/노출 정도, 견고도, 반데르 발스 힘(van der Waals force), 소수성/친수성 특징, 및 수소-결합 가능성과 같은 몇가지 생리적 기술어구를 고려하여 잠재적인 부위를 측정한다. 이는 단백질/리간드 또는 단백질/단백질 상호작용에 가장 기여할 가능성이 있는 부위 점들과 함께 연결시킴에 의해 이루어진다.

[0875] SiteMap은 전체 구조를 실험하며 부위를 순위매긴다. 부위의 크기(발견된 부위 점들의 수에 의해 측정), 부위의 상대적인 개방성(노출 및 폐쇄 특성으로 측정) 및 부위의 견고도(접촉 용어, 및 부위의 소수성 및 친수성 특성에 의해 측정)는 순위매김에 유의적으로 기여한다. Hsp70 상에서 이용가능한 결합 부위를 집중적으로 탐색하기 위해, SiteMap을 구성하여 10개 이하의 부위로 되돌린다. 본 발명자들은 6 내지 10번 부위와 같은 불량하게 점수매겨진 부위가 표면 상에 존재하였음을 알았다(도 2에 나타내지 않음). 이들은 컴퓨터 모델의 인공물이며, 외부 표면에 상응하는 부위를 발견하며 보다 낮은 S-점수를 갖는다. 따라서, SiteMap을 설정하여 상동성 모델화된 hHsp70 단백질내 상위 5위 이상으로 순위매겨진 가능한 결합 부위로 되돌린다. 이들 5개 부위는 0.80 이상의 S-점수를 가졌으며, 이는 티. 에이 할그린(T. A Halgreen)에 의해 타당한 결합 부위를 정의하는 것으로 추천된다.

[0876] 결합 부위 측정의 다른 중요한 기준은 SiteMap에서 D-점수로 기술된 바와 같이, 부위의 드럭어빌리티(druggability)이다. 이는 적절한 크기 및 용매로부터의 분리와 같은 리간드 결합을 촉진하지만, 이들을 증가하는 친수성을 처벌하는 용어와 상쇄시킨다. 티. 에이. 할그린에 따르면, 부위들은 언드럭어블(undruggable), 드러그화하기 어려움 및 드럭어블(druggable)로 분류된다. 언드럭어블 부위는 강력한 친수성이며, 크기가 비교적 작고, 소수성 특성이 거의 없거나 전혀 없고, 0.83 이하의 D-점수 값으로 특징화된다. 드러그화하기 어려운 부위는 전구약물로서 투여하는데 요구될 만큼 충분히 친수성이지만, 이들은 전형적인 결합 부위보다 덜 소수성이고, 0.83 내지 0.98의 D-점수에 의해 정의된다. 드럭어블 부위는 충분한 크기이며, 폐쇄 및 소수성이고, 예외적이지 않는 친수성을 지니며 0.98보다 높은 D-점수 값을 유지한다.

[0877] SiteMap(도 2)에 의해 예측된 5개의 부위(부위 1 내지 5) 중에서, 부위 3, 4 및 5는 매우 적은 부위 지점을 가지며, 공동은 작고 부위는 얕다. 그 결과, 이들 부위에 대해 적합한 결합 친화성을 생성하기가 어렵다. 내인성 리간드 ATP 및 ADP에 의해 점유된 홈(groove)을 포함하는 부위 2는 충분한 크기(부위 지점: 178)을 가지며, 충분히 높은 S-점수를 가진다. 가시적 관측시, 부위 2는 비교적 보다 작은 홈을 가지며, 이는 주로 친수성 아미노산으로 이루어진다. 소수성 상호작용에 대한 충분한 영역의 부재하에서, 비교적 낮은 D-점수(0.91)에 의해 묘사된 바와 같이, 이는 표적화하기가 잠재적으로 보다 어렵다. ATP/ADP 결합 도메인 외부의 틈 영역내에 위치하고, 소-영역 Ib 및 IIb에 의해 플랭킹된 부위 1은 크기가 보다 더 크며(부위 지점: 385), 보다 큰 홈을 가지고 친수성 및 소수성 아미노산으로 이루어지며, 이를 좀더 드럭어블한 부위로 만든다(D-점수: 1.00). S- 및 D-점수, 이의 크기, 이의 균형을 이룬 소수성 및 친수성 특성, 노출 및 봉입 특성을 함께 고려하여, 부위 1은 가

장 우수한 드럭어블한 공동인 것으로 예측되므로, Hsp70 억제제의 추가의 설계를 위한 당해 신규 알로스테릭 부위 1에 촛점이 맞추어졌다.

[0878] 전체 부위의 특성을 인지하기 위해서, 소수성/친수성 맵을 부위 1 및 2에서 생성시켰다. 이들 맵은, 단지 가장 근접한 수용체 원자만이 고려되는 표면 모델과는 대조적으로, 전체로서 부위를 고려한다. 이들 맵은 부위의 형태를 명쾌하게 나타내며, 소수성 및 친수성 영역의 정도를 제안한다. 부위 2는 주로 친수성 특성을 지니며, 소수성 특성은 거의 없다. 대조적으로, 부위 1은 균형이 맞는 특성을 가지므로, 소수성 및 친수성 영역 둘다가 존재한다. 이들 결과는 또한 부위 1의 보다 높은 드러그능력(druggability)을 지지한다.

[0879] **단백질/리간드 상호작용 및 억제제의 설계:**

[0880] 지금까지, Hsp70의 활성을 조절하기 위한 분자는 거의 알려져 있지 않다. 15-데옥시스페르구알린 및 지방산 아실 벤즈아미드를 포함하는, SBD를 표적화하는 다수의 분자가 확인되어 있다. 소 분자량 펩타이드는 세균 Hsp70의 SBD에 결합하기 위해 설계되어 이의 ATPase 활성을 자극하였다. NBD를 표적화하는 제제 중에는 디하이드로피리미딘 및 뉴클레오타이드 모사체가 존재한다. 디하이드로피리미딘은 효모 Hsp70의 ATPase 활성의 스크린 측정에서 발견되었다. ATP 경쟁적 억제제의 확인은 어려운 것으로 입증되어 있다. 윌리암슨(Williamson) 등은, 아데노신-계 유사체를 설계하여 ATPase 포켓 내에 결합시킴을 기술하였다. Hsp70은 ATPase의 액틴-유사 계열에 속하며, 특히 이들의 ATPase 도메인내에서 높은 구조적 상동성이 이들 단백질 사이에 존재한다. 그 결과, 상기 측정된 바와 같이 이들 부위의 보다 불량한 약물 유사 특성과 함께, 직접적인 ATP-경쟁인자의 개발이 Hsp70에 대한 가장 바람직한 시도인지는 명확하지 않다. 따라서, 본 발명자들은 표적화를 위해 부위 1을 선택한다.

[0881] **도 21**: 전장의 hHsp70(수탁 번호: P08107), N-말단 hHsp70 단백질 (PDB ID: 1S3X), 이. 콜라이 Hsp70 (DNAK) 구조(PDB ID: 2KHO) 및 씨. 엘레간스(PDB ID: 2P32)의 단백질 서열의 정렬. 잔기 주석은 밑줄쳐져 있으며 보존된 잔기는 유사한 색상으로 나타낸다. 알로스테릭 포켓 부위 1을 정의하는 서열은 박스내에 나타낸다. 이들 서열내 중요한 아미노산은 본원에서 지정된 리간드와 상호작용한다.

[0882] 부위 1을 특이적으로 표적화하는 Hsp70 억제제를 확인하기 위해, 이의 구조적 틈과 상호작용하는데 적합한 탐색되지 않은 화학적 공간의 몇가지 화학적 라이브러리를 설계하고 합성하였다. 부위 1은 또한 잠재적으로 반응성인 시스테인, Cys267을 함유하며, 잠재적인 공유결합 상호작용의 이점을 고려하여, 아크릴아미드 작용성(NH-C(=O)-CH=CH_2)을 설계된 화학적 라이브러리내에 도입하였다. 도 3에 예시된 바와 같은, 성공적인 피드백 설계 및 시험은 YK5의 확인을 가져왔다(도 2). 부위 1에 대한 YK5의 결합을 확인하고 잠재적인 리간드/단백질 상호작용을 연구하기 위하여, 화합물 YK5를 SiteMap에 의해 5개의 예측된 부위 각각에 도킹(docking)하였다. 결합 상호작용의 시험, 화합물과 글리데스코어 값(Glidescore value)의 배향(orientation)은, YK5가 부위 1에 가장 바람직하게 결합한다고 결론지었다. 부위 1로 YK5의 도킹에 의해 유도된 가장 우수한 결합 모델은 도 2c에 나타낸다.

표 13

[0883] hHsp70 단백질 상의 억제제/조절인자에 대한 결합 부위를 예측한 SiteMap

결합 부위	위치	S-점수	D-점수	크기
부위 1	IB 및 IIB	1.05	1.00	365
부위 2	IA 및 IIA	1.12	0.91	178
부위 3	SBD-β	1.06	0.98	95
부위 4	SBD-β 및 SBD-α	0.94	0.97	83

부위 5	링커 도메인	0.78	0.71	51

[0884] 제안된 결합 상호작용을 추가로 입증하기 위하여, Hsp70에 대해 보다 낮은 친화성인 것으로 예측된 YK20을 알로스테릭 결합 부위 1에 도킹하였다. YK5와는 달리, YK20의 도킹된 포즈 모두는 결합 포켓 외부에 배향하였고 불량한 G-점수를 가졌다. 이러한 배양에 대한 잠재적인 이유를 측정하기 위하여, YK20을 상동성-모델화된 hHsp70에 결합된 YK5로 덮어, YK20이 이의 보다 불량한 억제 활성을 고려하여 잠재적인 입체적 충돌을 가짐을 입증하였다.

[0885] **실시예 3: 신규 조절인자의 특성화**

[0886] Hsp70 억제제를 확인하기 위하여, N-말단 영역의 구조적 틈과 상호작용하도록 설계된 탐색되지 않은 화학적 공간의 몇가지 화학적 라이브러리(도 2. 패널 a)를 합성하였다. 당해 도메인은 2개의 잠재적 드럭어블 영역을 제공한다. 하나는 주로 친수성 특성을 지님으로써, 잠재적으로 표적화하기 보다 어려운 뉴클레오타이드 결합 부위(도 2, 패널 a에서 부위 2로서 묘사됨)이다. 두번째는 뉴클레오타이드 결합 도메인의 외부의 틈 영역내에 위치하여, 소영역 Ib 및 IIb에 의해 플랭킹된, 보다 크고 잠재적으로 보다 약물-유사한 결합 홈이다(도 2, 패널 a에서 부위 1로 묘사됨). Hsp70은 또한 수개의 잠재적으로 반응성인 시스테인을 함유하며, 이들 중 2개는 2개의 잠재적 드럭어블 부위 근처에 위치한다(도 2, 패널 a). 이들 잔기의 장점을 취하여, 아크릴아미드 작용성이 설계된 유도체의 일부내로 혼입되어, 단백질 결합시 억제제와 시스테인 잔기 사이의 가능한 공유 결합 형성을 조사한다(도 2, 패널 a). 암에 대한 임상 시도에서 화합물, CI-1033(카네르티니브)(도 2, 패널 b) 및 EKB-569(펠리티니브)와 같은 비가역적인 EGFR 및 HER2 억제제의 개발에 있어서 아크릴아미드 "워헤드(warhead)"의 사용에 대한 전례가 존재한다. Hsp70과 같이, EGFR 및 HER2는 이들의 조절 부위에 반응성 시스테인을 함유한다.

[0887] 암 세포에서, Hsp70 억제제가 Hsp90 억제제의 표현형적 결과를 가질 것이지만, 피드백 Hsp70 유도는 결여될 것이라는 하나의 작업 가설에 따라, 이들 제제를 종양 Hsp90에 대해 치오시스 랩(Chiosis lab)에 의해 이미 개발된 표현형적 검정에서 스크리닝하였다. 이들 검정을 설계하여 관련된 유전적 배경에서 Hsp90 온코-클라이언트(onco-client)의 분해 및 종양 세포 성장의 관련된 억제와 같은 Hsp90 억제의 세포 핑거프린트(fingerprint)를 판독하였다. Hsp70의 유도를 분석하여 HSF-1을 활성화시킨 것들을 제외시켰다. 약리학적으로 관련된 농도에서 화합물이 Hsp70-매개된 메커니즘을 통해 선택적으로 작용할 가능성을 평가하기 위하여, 모든 검정에서 유사한 농도에서 활성인 것들만을 선택하였다. Hsp90에 대한 결합을 추가로 조사하여 직접적인 Hsp90 억제제를 제외시켰다.

[0888] 본원에서 YK라고 명명한 보다 큰 속의 부분인, 신규의 스캐폴드된 2,5'-티오디피리미딘의 몇가지 실체는 이들 기준에 의해 활성이었다(도 2, 패널 a). YK-스캐폴드를 조립하기 위한 합성 방법은 실시예 1 반응식에서 나타낸다.

[0889] 본 발명자들의 설계 및 스크리닝 전략으로부터 확인된 하나의 유도체는, 이의 합성이 본원에 기술되어 있는 YK5이었다(도 2, 패널 b).

[0890] SKBr3 유방암 세포에서 입증된 바와 같이, 표적에 매우 낮은 친화성으로 결합하는, 대조군 유도체 YK20(20㎛)이 아닌, YK5는 HER2, Raf-1 및 Akt 키나제의 분해를 유도하였으며, 이들 3개 모두는 당해 세포 단락에서 Hsp90 온코-클라이언트 단백질로 공지되어 있다(도 3, 패널 a). 또한, 비-종양원성 타이로신-단백질 키나제 CSK, c-Src 관련 타이로신 키나제는 YK-제제 및 직접적인 Hsp90 억제제 PU-H71에 의해 영향받지 않고 잔류한다(도 3, 패널 a). YK5는 또한 PARP 절단에 의해 입증되는 바와 같이, 이들 세포내에서 세포자멸사를 유도하였다(도 3, 패널 a). 직접적인 Hsp90 억제제에 있어 앞서의 보고와 일치하고 PU-H71를 사용하여 본원에서 관측된 바와 같이(도 3, 패널 a), 이들의 수준이 Hsp90 억제에 민감하지 않은 단백질인, β-액틴 및 Hsp90 공-샤페론(co-chaperone) p23은 YK의 세포 첨가시 변하지 않은 채로 잔존한다(도 3, 패널 a).

[0891] Hsp70의 피드-백 유도는, 이것이 Hsp90 기관 온코-클라이언트를 분해하는 농도에서 YK5를 사용하여 검출되지 않았다(도 3, 패널 a 및 b). 한편, 이들 세포에서, 직접적인 Hsp90 억제제는 Hsp70 유도에 의해 입증되는 바와 같이 열 충격 반응을 강력하게 활성화시켰다(도 3, 패널 a에서 PU-H71, 및 패널 b에서 PU24FCl). 직접적인 Hsp90 억제제 PU-H71 및 PU24FCl과는 달리, YK-유도체는 형광성 표지된 겔다나마이신 유도체, GM-Cy3B와, Hsp90 결합에 대해 경쟁하는데 실패하였다(도 3, 패널 c).

[0892] SKBr3 유방암 세포에서, YK5에 의한 Hsp90-온코-클라이언트 단백질의 분해는 세포 증식의 억제를 또한 가져온

증가하는 낮은 마이크로몰 농도(도 3, 패널 a)에서 발생하였으며, 이는, 당해 농도 범위에서, YK5의 생물학적 활성이 잠재적으로 Hsp70-결합 메커니즘에 의해 기능적 Hsp90 기관의 억제를 통해 유사하게 채널링됨을 제안한다.

[0893] **YK5는 암 세포에서 선택적인 Hsp70 결합제이다.**

[0894] Hsp70가 YK5의 활성에 관여하는지를 확인하기 위하여, 비오티닐화된 YK5 유도체인, YK55(도 4, 패널 a)를 설계하였다. YK55의 합성은 본원에 기술되어 있다. 다른 양태에서, 본 대상 물질의 다른 화합물은 비오티닐화시켜 본원에 기술된 방법에 따라 사용할 수 있다.

[0895] D-비오틴이 아닌, YK55의 세포에 대한 첨가 후, 스트렙트아비딘 비드 상에서 분리하여 70 kDa 주변에서 주요 밴드를 확인하였으며(도 4, 패널 b), 이는 가용성 YK5에 의해 용량-의존적 방식으로 경쟁하지 않았다(도 4, 패널 c). 당해 밴드로부터 수득된 펩타이드 분해물의 탄뎀 액체 크로마토그래피-질량 분광법(LC/MS/MS) 분석은, 2개의 유도성 Hsp70 이소형(Hsp70-1 및 Hsp70-6), 및 구성적 Hsp70 구성원인 Hsc70의 존재를 확인하였다. 이들의 동일성을 웨스턴 블롯(Western blot)으로 추가로 시험하여 YK55-풀다운(pulldown)에서 Hsp90이 아닌 Hsp70을 입증하였다(도 4, 패널 d).

[0896] YK5에 대해 가장 민감성인 Hsp70 사이클링 단계를 시험하기 위하여, YK55-비드에 의해 분리된 공-샤페론 복합체를 분석하고 항-Hsp70 항체에 의해 확인된 것들과 비교하였다(도 4, 패널 e, 좌측). YK55-비드는 이의 활성화 공-샤페론인, Hsp40 및 Hsp110과의 복합체내에서 Hsp70을 우선적으로 트랩핑한 반면, Ab 분리체는 뉴클레오타이드 교환 인자, Hsp110을 결여하였다. 항-Hsp70 Ab BB70은 Hsp70 및 Hsc70의 세포 수준을 고갈할 수 있으나 공-샤페론(즉, Hsp110)-결합된 구조에서 Hsp70을 트랩핑하는데 있어 약하기 때문에, Hsp70에 대해 YK55-비드의 특이성을 추가로 조사하는 것이 가능하였다(도 4, 패널 e, 우측). 즉, BB70의 존재하에 그러나 비가역성 IgG Hsp70-고갈된 추출물의 부재하에 항온처리한 경우, YK55-비드는 Hsp110과 유의적으로 상호작용하는데 실패하였으며, 이는, YK55와 Hsp110의 상호작용이 Hsp70-매개된 복합체를 통해 일어남을 입증한다. 가용성 YK5는 Hsp70 복합체에 대한 결합에 대해 용량-의존적으로 YK55-비드와 경쟁하였다(도 4, 패널 f).

[0897] 세포와 YK55의 항온처리시, 고-염 세척(1M NaCl)에 의해 파괴되지 않는 강력하고 선택적인 상호작용이 제제와 Hsp70 사이에서 형성되었다(도 4, 패널 b). YK5는 단백질 결합시 공유 결합을 생성할 수 있는 아크릴아미드 작용성을 함유한다. 비가역성 결합이 중요한 역할을 하는 화합물의 경우, 결합에 대한 반억제 결합(IC50) 값은 2개 성분들로 이루어지며, 하나는 가역성 결합을 반영하고 다른 것은 후속적인 공유 결합을 반영하며, 공유 상호작용이 일어나는 정도에 의존한다. 실제로, 1 내지 4시간 동안 YK55와 세포의 항온처리는 고정된 70 kDa 밴드의 양에 있어 전진적인 증가를 가져오며(도 5, 패널 a), 이는 항-비오틴 및 Hsp70 면역블롯에 의해, YK55-Hsp70-함유 종인 것으로 제안되었다(도 5, 패널 b). YK55와 미토콘드리아 및 소포체 Hsp70 계열 구성원, Grp75 및 Grp78 각각의 약한 상호작용 내지 상호작용의 부재는 이들 조건하에서 검출되었다(도 5, 패널 b).

[0898] 가장 강력한 공지의 비-공유 결합 스트렙트아비딘-비오틴 복합체를 파괴하기에 충분히 엄격한 조건하에서의 Y55-스트렙트아비딘 비드로부터의 단백질 복합체의 용출은, 세포를 YK55와 함께 항온처리하는 경우, 공유결합된 YK55-Hsp70 종이 실제로 형성되었음을 확인하였다(도 5, 패널 c). BB70 풀다운이 아닌, YK55-결합된 Hsp70 종, 항-Hsp70 항체의 트립신 분해는, 1867.915 및 1372.649 원자 질량 단위에서 2개의 *m/z* 피크를 확인하였다(도 5, 패널 d). 이들 피크는 각각 TAC^{267}ERAK에 부착된 $LRTAC^{267}$ERAK 및 비오틴을 결여한 YK55(YK55-비오틴)(594.26 Da)에 부착된 YK55(820.34 Da)에 상응한다. 이들 펩타이드에 대한 표지화는, YK55-Hsp70 분리체가 감소되고 각각 베타-머캅토에탄올 및 아크릴아미드를 사용하여 알킬화된 경우 관측되지 않았다. $LRTAC^{267}$(YK55)ERAK의 질량 분광법적 서열분석을 수행하여 서열 동일성을 추가로 확인하였다(나타내지 않음).

[0899] TACERAK 서열은 사람 세포질성 Hsp70에서 보존되어 있지만, Grp75 및 Grp78에서는 다르며, 이는 유사한 조건하에서 YK55와의 상호작용의 결여와 일치한다(도 5, 패널 b). 총체적으로, 이들 데이터는, YK55에 의한 세포질성 Hsp70의 특이적인 유도체화를 제안한다.

[0900] **YK5는 주요 생화학적 Hsp70 기능을 억제한다.** 다음, Hsp70에 대한 YK5의 결합을 시험하여, 이것이 이의 주요 생화학적 활성, 특히 변성된 클라이언트 단백질의 리폴딩 및 이의 ATPase 활성을 방해하는지를 관찰하였다. Hsp70 활성은 Hsp40 단백질 및, Hsp110과 같은 뉴클레오타이드 교환 인자에 의해 자극된다. 사람은 Hdj1, DJA1, DJA2 및 DJA4 중의 몇가지 세포질성 Hsp40을 가지며, 최근에, DJA1은 Hsc70 ATPase 활성의 최대 자극을 제공하는 반면, DJA2는 Hsc70 폴리펩타이드 기질인, 개똥벌레 루시퍼라제의 리폴딩을 촉진하는데 가장 효과적임이 보고되었다. YK5는 정제된 Hsc70 및 DJA2에 의해 루시퍼라제의 리폴딩을 용량-의존적으로 억제하였으며(도

6, 패널 a) Hsc70의 자극된 ATPase 비율을 부분적으로 억제하였다(도 6, 패널 b). Hsp70 N-말단 도메인에 대한 YK5 결합은 ATPase 부위를 폐쇄시키지 않으므로, 이의 효과는 주로 N- 및 C-말단 도메인의 필수적인 배위의 파괴로부터 초래된다. Hsp70의 중심 생화학적 기능은 공유 결합 형성을 선호하지 않는 검정 조건하에서 YK5에 의해 억제되었으며, 이는, 공유결합 반응성 외에, 표적의 활성 부위내에서 YK5에 대한 적절한 적합성을 제안한다.

[0901] **YK5는 활성 Hsp70/Hsp90/온코단백질 복합체의 형성을 억제한다.** Hsp70은 Hsp90 다중-샤페론 복합체의 기능을 촉진하며 중재자 단백질 HOP를 통해 Hsp90 복합체 위에 클라이언트 단백질을 로딩함으로써 복합체 형성의 초기 단계에서 작용하는 것으로 제안되어 있다. Hsp90의 클라이언트는 병원성 세포 형질전환의 발달 및 진행에 있어서 중요한 역할을 가진 클라이언트 단백질을 구동시키고 지지하는 몇개의 악성 암이다. 온코단백질 외에, Hsp90은 세포 손상에 대한 반응시 열 충격 반응의 마스터 조절인자인, 전사 인자 열-쇼크 인자-1(HSF-1)을 조절한다. Hsp90은 HSF-1에 결합하여 단량체 상태에서 전사 인자를 유지한다. Hsp90 억제제 또는 세포 스트레스를 유도하는 성분들에 대한 세포의 노출시, 샤페론이 HSF-1으로부터 해리되어 이것이 삼량체화되도록 함으로써, 핵내로 도입되어, Hsp70 및 이의 활성인자, Hsp40을 포함하는 열 충격 단백질의 프로모터에서 발견된 열 충격 반응 성분에 결합한다.

[0902] YK5는 복합체-성분 샤페론의 세포 발현에 영향을 미치지 않으면서(도 6, 패널 c, 우측), Hsp90-복합체의 형성을 용량-의존적으로 방해하였다(도 6, 패널 c, 좌측 및 중간). YK5에 의한 Hsp90 복합체 형성의 억제는 온코단백질 방출 및 탈안정화를 초래하나(도 6, 패널 d), HSF-1 활성화에 영향을 미치지 않았다(도 6, 패널 e). YK5에 의한 Hsp90/HSF-1 복합체 탈안정화의 결여와 일치하여, YK5가 아닌, 열 충격 및 직접적인 Hsp90 억제제만이 HSF-1 삼량체의 형성을 초래하였다(도 6, 패널 e). 이들 결과는, HSF-1의 전사 기능이 Hsp90과 Hsp70를 함유하지 않는 복합체와의 연합에 의해 억제된다는 가설에 대한 증거를 지지한다. 이들은 또한, Hsp90 기관의 온코-단백질 조절 작용이 HSF-1 상에서 이의 효과로부터 상부 Hsp70 억제에 의해 분화될 수 있음을 나타낸다. 이와 관련하여 YK5는 화학적-HSF-1 녹-다운 환경에서 Hsp90 기관 억제의 생물학적 효과를 연구하기 위한 화학적 도구가 된다. 이러한 중재의 이점은 HSF-1의 유전적 조작에 걸쳐 분명하며, 세포 환경의 일시적이고 공간적인 분석을 허용한다. YK5에 의한 Hsp90 복합체의 변경은, 증가하는 낮은 마이크로몰 농도에서 일어나며(도 6c, 중간), 당해 농도에서 Hsp90-온코-클라이언트 단백질의 분해가 또한 일어난다(도 3a). 총칭해서, YK5는 SKBr3 세포의 성장을 억제하였으며 이것이 Hsp70/Hsp90 복합체의 형성을 파괴한 농도에서 Hsp70/Hsp90 온코-단백질 클라이언트 HER2를 분해하였고, 이는, 당해 농도 범위에서, YK5의 생물학적 활성이 기능적 Hsp90 기관의 파괴를 통해 부분적으로 채널링되었음을 제안한다. YK5에 의한 Hsp90 기관/온코-단백질 복합체의 파괴는 감소된 단백질 반감기(도 7b) 및 온코-단백질의 세포 정체상 수준에 있어서의 후속적인 감소(도 7a)에 의해 입증되는 바와 같이, 온코-단백질 탈안정화 및 이의 세포 청소 가속화와 관련되어 있다. Hsp90 기관-매개된 효과의 추가의 확인, 및 샤페론 억제시 프로테아솜 경로를 통한 Hsp90-기관 클라이언트 단백질의 분해와 일치하여, 다른 단백질분해 효소의 억제제가 아닌, 프로테아솜 억제제는 YK5에 의한 온코-단백질의 분해를 효과적으로 구조하였다(도 7c).

[0903] 총체적으로, 이들 양태는, 온코-클라이언트 단백질의 조절과 관련하여 YK5 및 본 대상 물질의 다른 관련된 화합물의 생물학적 활성이 적어도 부분적으로는 Hsp90 온코-클라이언트 단백질의 부적절한 세포 처리를 초래하여, 주로 프로테아솜에 의해 이들의 후속적인 분해를 초래하는, 활성인 중간 Hsp90 기관 복합체의 형성을 방해하는 이의 능력의 결과임을 입증한다.

[0904] **실시예 4: YK-시리즈에서 구조-활성 관계**

[0905] YK5-억제제의 반응성과 IC50 값의 절대적인 의존성이 가역적(비공유결합성) 결합을 반영하는 IC50의 성분에 의해 설명될 수 없다는 것을 추가로 확인하기 위해, 관련된 구조-활성 관계 연구를 수행하였다. 실제로, YK30에서와 같은, 아크릴아미드의, YK31에서와 같은 에틸아미드로의 환원(도 8a)은 Hsp70-구동된 작용 메커니즘을 보유하였으며 생물학적 활성을 단지 30-배까지 저하시켰다(도 8a 및 나타내지 않음). 또한, 아크릴아미드를 유지하나 YK54 및 이의 비오티닐화된 버젼 YK55에서와 같이 위치 R1로부터 에틸렌 글리콜 쇄의, YK57 및 이의 비오티닐화된 버젼 YK56에서와 같은 R2로의 스위칭은 생물학적 활성을 대략 20 내지 25배 저하시켰다(도 8b 및 도 8c). 일부 양태에서, 저하된 생물학적 활성을 가진 본 대상 물질의 화합물은, 본 대상 물질의 다른 화합물과 비교하여, 여전히 충분한 활성을 지님으로써 유용한 IC50 농도 또는 결합 상수에서 선택된 효소 또는 단백질의 결합 또는 억제를 획득할 수 있다.

[0906] 총체적으로, 이들 데이터는, YK5 및 본 대상 물질의 다른 관련된 화합물과 Hsp70의 상호작용이 2개 성분, 즉, 가역적 결합을 반영하는 하나 및 후속적인 공유 시스테인 변형의 다른 것으로 이루어짐을 나타낸다.

[0907] 아크릴아미드 실체가 비-표적 관련 단백질과 무차별적으로 반응하여 다면 발현 효과를 초래할 수 있다는 걱정이

있지만, 세포와 YK55의 항온처리는 선택적으로 YK55-Hsp70 부가물의 형성을 초래하였다(도 4 및 도 5). 또한, 시스테인의 비특이적 산화는 세포 단백질 미스폴딩을 증가시키고 YK5를 사용하여 관측되지 않는 현상인, 열 충격 반응의 후속적인 보호성 활성화를 초래하는 것으로 알려져 있다. 10μM의 생리학적으로 관련된 농도에서, YK5는 또한 359 키나제에 대해 시험하는 경우 불활성이었다(도 6f). 이러한 발견은, 시험된 농도에서, YK5가 특이적인 Hsp70 조절인자이므로, 시험관내 생물학적 시스템에서 약리학적 Hsp70 억제의 중요성을 분석하기에 적절한 도구임을 입증한다.

[0908] 약물 발견 노력은 비가역적 억제와 관련된 강력한 독성 현상을 고려하는 이해가능한 원인인, 비경쟁적 동력학을 나타내는 분자를 피하는 경향이 있다. 그럼에도 불구하고, 항암 및 항미생물제로서 임상 용도에서 적어도 25개의 제제는 공유결합 단백질 변경인자이다. 하나는, 비가역적 결합인자의 경우, 전신계 순환시 높은 약물 농도를 유지하기 위한 보다 낮은 요구가 있을 수 있으므로, 표적 억제가 달성되면 새로운 표적 단백질이 합성될 때까지 효과가 유지되기 때문일 수 있다. 또한, Hsp70와 같이 ATP에 대해 비교적 높은 친화성을 갖는 단백질의 경우, 높은 세포 ATP 수준의 존재시, 비가역적인 표적 억제는 치료학적 장점을 제공한다고 주장할 수 있다. 총체적으로, 이러한 관측은, 제1-통과 대사와 충분한 표적 전달 및 억제 사이의 균형이 제한된 독성의 비용에서 달성되는 경우, 비가역적 억제제는 항암 치료요법에서 유의적인 역할을 가질 수 있음을 제안한다.

[0909] YK5의 경우, 본 발명자들의 데이터는, 가역적 억제제가 Hsp70-매개된 메커니즘을 보유함을 입증하며, 이는 아크릴아미드 그룹이 함께 제거될 수 있고 강력한 가역적 억제제가 결합의 엔탈피를 증진시킴에 의해 확인될 수 있음을 제안한다. 실제로, 본원의 다른 양태는, 가역적인 Hsp70 상호작용 방식을 가진 본 대상 물질의 화합물을 나타낸다(도 9, 도 10 및 도 11). 몇개의 암 세포에 대한 본 대상 물질의 이들 화합물의 첨가는 관련 온코-클라이언트 단백질의 분해를 초래하고 YK5와 유사한 방식으로 세포자멸사를 유도하였다. 따라서, 이들 양태는, 본원에 기술된 것으로서 중요한 활성이 비가역적 또는 가역적 결합 방식에 의해 Hsp70과 상호작용하는 본 대상 물질의 화합물에 의해 달성될 수 있음을 입증한다. 특수 양태에서, 이들 화합물은 위에서 기술한 부위 1과 상호작용한다.

[0910] 소 분자에 의한 Hsp70 억제의 생물학적 관련성을 시험하기 위한 노력이 또한 보고되어 있다. 이는, Hsp70이 Hsp90와 같이 용이하게 표적화 가능함을 제안한다. 수개의 Hsp70 조절인자가 최근에 기술되었으며, 그럼에도 불구하고 이들 화합물은 효능이 낮으며 세포 생리학에 있어서 이들의 강력한 다면 발현 효과는 완전히 명확하지 않다. Hsp70 이소형과의 상호작용의 이들의 유형에 있어서 또한 거의 알려져 있지 않다. 또한, 이들 화합물들은 제한된 약물-유사 특성의 스캐폴드를 기초로 한다. 또한, 놀랍게도 Hsp70의 보고된 강력한 항-세포자멸사성 기능을 고려하는 명백한 역설인, 몇개의 이들 Hsp70 억제제를 지닌 암세포에서 세포자멸사반응이 낮거나 관측되지 않았다.

[0911] 또한, Hsp70의 유전적 조작은 모순되는 발견을 초래하였다. 하빅(Havik) 등은, 2개의 유방암 세포, SKBr3 및 MCF-7에서 Hsp70 및 Hsc70 발현에 있어 단일 또는 혼합된 감소는, 세포 생존능을 감소시키지만, Hsp90/Hsp70 샤페론 복합체의 활성을 감소시키는 능력이 없음을 나타내었다고 보고하였다. 한편, hsc70 및 hsp70 둘다의 동시 형질감염 표적화는 HCT116 결장 암 세포에서 Hsp90 기능을 억제하였다. 닐란스테드(Nylansted) 등은, Hsp70 고갈만이 아교모세포종, 및 유방 및 결장 암종 이종이식체의 근절을 초래한 반면, 전립선 암 세포에서, 다른 것들은 항암제에 대한 감작화만을 보고하였음을 밝혀내었다.

[0912] 상기 언급된 전략들과는 대조적으로, 본 발명자들의 연구는 집중적인 의약 화학으로 수정가능한 잠재적으로 드럭어블 스캐폴드 상에 설계된 Hsp70 및 Hsc70의 이중 및 선택적 조절인자인, YK5를 확인한다. 또한, 상기 전략과는 대조적으로, YK5 및 본 대상 물질의 관련 화합물들은 정상 세포에 대해 독성이지 않으면서, 본원에 기술된 많은 측정에 의해, 강력한 항증식 특성을 가진 것으로 밝혀졌다.

[0913] **실시예 5: 약리학적 Hsp70 조절은 악성의 주요 특성을 방해한다.**

[0914] 정상 세포의 악성 세포로의 형질전환은 다단계 공정이며, 세포내에서 주요 조절 과정에 영향을 미치는 다수의 유전적 변경의 축적을 필요로 한다. 하나한(Hanahan) 및 바인버그(Weinberg)는 암의 "6개 특징"으로 언급되는 완전한 악성 표현형의 발달에 요구되는 6개의 필수적인 표현형적 특성을 기술하였다. 각각의 특성 특징의 경우, 적어도 하나의 Hsp90-기관 클라이언트 단백질이 확인되며 이는 당해 공정을 조절하는 능력을 지니며, 직접적인 Hsp90 억제제는 이들 특징 중 6개 모두에 영향을 미치는 능력을 가진다. 약리학적 Hsp70 조절인자를 개발시킴으로써, 이후에 암 특징과 관련하여 Hsp90-기관에서 Hsp70의 역할을 시험하였다.

[0915] 암 세포는 비정상적인 증식을 특징으로 한다. Akt 및 Raf-1와 같은 특정의 Hsp90-기관 클라이언트는 종양의 성

장 및 생존에 필수적인 경로에서 주요 작용인자이며 대부분의 종양에서 Hsp90에 의해 조절된다. 이들 Hsp90 기능에서 Hsp70의 관여와 일치하여, 이들 독특한 종양 구동 분자의 용량-의존적인 분해 및 불활성화가 YK5 및 본 대상 물질의 관련 화합물의 유방암 세포 SKBr3 및 MDA-MB-468, 소 세포 폐 암종 NCI-H526 및 급성 골수종 백혈병 MOLM-13을 포함하는 광범위한 암 세포에 대한 첨가시 관측되었다(도 3, 도 7 내지 도 10 및 표 1). 특수한 악성 표현형에 대해 특이적인 다른 Hsp90 온코-클라이언트도 또한 YK5에 대해 민감하였다. 유방암 세포주 SKBr3의 경우에, 형질전환은 HER2 타이로신 키나제의 과발현에 의해 구동되며, 이는 시그날링 경로 촉진 세포 성장 및 생존을 활성화시킨다. 당해 세포내에서 HER2 안정성은 Hsp90에 의해 조절되며, 직접적인 Hsp90 억제제에 의한 샤페론 억제는 HER2 분해를 초래한다(도 3). 둘다 hsp90 기관 클라이언트인, LNCaP 전립선 암 세포에서 발현된 돌연변이체 안드로겐 수용체(AR) 및 급성 골수종 백혈병의 특징이고 MOLM-13 세포내에서 발현된 돌연변이체 FLT-3 키나제는 또한 YK5 및 본원에 기술된 본 대상 물질의 관련 화합물에 대해 민감성이었다(도 10a 및 도 15d). 삼중-음성 유방암에서 활성화된 STAT3 및 PDK1, 및 백혈병에서 활성화된 STAT5는 또한 YK5 및 본원에 기술된 본 대상 물질의 관련 화합물에 대해 민감성이었다(도 9 내지 도 11, 도 15d).

[0916] 병원성 Hsp70/Hsp90 복합체 억제를 통한 일반적인 작용 메커니즘과 일치하여, 직접적인 Hsp90 억제제 PU-H71 및 PU24FCl, 및 또한 YK5는 이들의 기원 및 유전적 배경과 상관없이 모든 시험한 암 세포의 성장을 억제하였다(도 12a 및 표 1). MDA-MB-468 삼중-음성 유방암 세포, SKBr3 HER2+ 유방암 세포, LNCaP mAR+ 전립선 암 세포, MOLM-13 및 Kasumi-1 급성 골수종 백혈병 세포, OCI-Ly7 확산 거대 B-세포 림프종 세포 및 HuH7 간세포 암종 세포에서 시험하였다. YK5는 또한 MDA-MB-468 이종이식된 종양의 성장을 억제하였다(도 12b). 암 세포에서, YK5에 대해 기록된 성장 억제 농도의 1/2(GI_{50}s)은 Hsp90 온코-클라이언트를 분해하기 위한 이의 효능과 매우 일치하였다. 총체적으로, 이들 결과는 또한 약리학적으로 관련된 용량에서, YK5의 생물학적 활성은 이의 표적, Hsp70, 억제의 반영임을 제안한다.

[0917] 암 세포에서 비정상적인 증식은 세포 주기의 탈조절과 관련되며, 세포 주기를 통한 전이의 몇가지 분자 성분들은 Hsp90 기관에 의해 조절된다. 직접적인 Hsp90 억제제는 세포-의존성 주기 중지를 초래하며-SKBr3와 같은 소정 세포는 G_0/G_1 단계에서 차단되는 반면, MDA-MB-468와 같은 다른 것은 G_2/M에서 차단된다. 이의 Hsp90-기관 표적화 메커니즘에 따라서, YK5는 이들 세포에서 세포 주기에 있어 유사한 효과를 가졌다(**도** 12c, 좌측). 이들 효과는 Hsp90 기관-의존성 세포 주기 단백질, 예를 들면, MDA-MB-468에서 G_2/M 조절성 단백질 CDK1, 및 SKBr3에서 G_1-조절성 단백질 사이클린 D1의 고갈과 관련되었다(도 12c, 우측). 또한, 이들 단백질은 YK5-분리된 Hsp70과의 복합체에서 발견되었다(도 12d).

[0918] 인접한 조직내로의 침입 및 떨어진 부위로의 전이는 악성 암 세포의 주요 특징이며 사람 암 사망 중 90%의 원인이다. 침입 및 전이는 복잡한 과정이며 많은 키나제를 포함하는 유전자의 거대 분류의 협동 작용을 필요로 한다. 암 세포의 전이 효능을 증가시키는데 관여된 몇가지 단백질은 종양 세포 침입을 구동하는 주요 시그날링 경로인, PI3K/Akt 경로를 포함하는 Hsp90에 의해 조절된다. 고도로 전이성인 MDA-MB-231 유방암 세포에서, 이러한 경로의 억제는 이들의 침입성 효능을 감소시키기에 충분하다. 일치하게, Ser473에서 인산화된 Akt에서의 감소에 의해 입증되는 바와 같이, 활성화된 Akt의 세포 수준을 저하시키는 YK5(도 12e, 상부)는 마트리겔을 통하여 침입하는 MDA-MB-231 세포의 능력을 억제하였다(도 12e, 하부). 총칭하여, 이러한 발견은, YK5-매개된 메커니즘을 통한 약리학적 Hsp70 조절이 부분적으로는 온코-단백질 분해, 비정상적인 세포 증식의 억제 및 사이클링, 및 침입성 효능의 감소와 관련하여, 직접적인 Hsp90 억제제의 효과를 부분적으로 모사함을 입증한다. 유사하게, 본 대상 물질의 다른 화합물은 또한 이들 동일한 활성을 갖는 것으로 예측될 수 있다.

[0919] 세포자멸사의 회피는 암의 다른 중요한 특성이다. 암 세포는 YK5에 의해 시도된 경우 유의적인 세포 사멸을 겪으며 특정 암 세포주의 경우 이러한 효과는 직접적인 Hsp90 억제시보다 일치하게 더 높다(도 3a 및 도 13). MDA-MB-468, OCI-Ly7 및 MOLM-13과 같은 특정 세포에서, 고려가능하고 동등한 사멸이 PU24FCl에 의한 Hsp90 억제 및 YK5에 의한 Hsp70 억제시 관측되지만, LNCaP, SKBr3 및 HuH7과 같은 다른 것들도 Hsp70 억제에 대해 보다 민감한 것으로 여겨진다(도 12a). 이들 세포에서 감소된 세포 사멸 효과는 명백한 화학형의 다른 Hsp90 억제제의 경우 보고되었으며, 이는 이것이 특이적인 표적 관련 결과이며 강력한 Hsp90 억제제 대사와 같은 비특이적인 현상이 아님을 제안한다.

[0920] YK5에 의한 세포 사멸이 세포자멸사에 기여가능하였는지를 측정하기 위해, 세포를 YK5로 처리하고 형태학, 및 또한 세포자멸사의 몇가지 효과기 및 조절인자에 있어서의 효과를 분석하였다(도 13). 세포자멸사를 겪는 세포의 수를 정량화하기 위해, 세포를 아크리딘 오렌지/에티디움 브로마이드(AO/EB)로 염색하고 형광 현미경하에서 가시적인 세포자멸사적(조기 및 말기) 및 괴사성 세포의 퍼센트에 대해 분석하였다. YK5 처리된 세포 배양물은

핵 수축 및 단편화와 같은 세포자멸사의 형태학적 특징을 나타내는 세포에서 유의적으로 및 우선적으로 용량-의존적 증가를 입증하였다(도 13a, 좌측 및 도 13b). 처리 24시간 후 이들 실험의 정량화는, 세포 중 대략 5%가 비히클 처리된 급성 골수종 백혈병(AML) Kasumi-1 세포에서 세포자멸사를 겪었으며, 10μM YK5로 시도하는 경우 이들의 수가 70% 증가하였음을 나타내었다(도 13a, 우측). 단지 9%의 세포자멸사 세포 사멸이 PU24FCl을 사용한 동일한 조건하에서 관측되었다(도 13a, 우측). 직접적인 Hsp90 억제제와 비교하여 YK5의 증가된 세포자멸사적 효과는 유방암 및 전립선 암 세포에서와 같이 다른 암 세포에서 관찰되었다(나타내지 않음). YK5에 대해 가장 민감한 것은 췌장 암 세포이다. Mia-PaCa2, AsPC-1, BxPC3 및 PL45 세포로 이루어진 패널에서 시험시, YK5(10μM)은 단지 치료 24 내지 48시간 후에 유의적인 세포자멸사를 유도하였으며(도 13b 및 나타내지 않음), 이는 췌장 암의 높은 항-세포자멸사 한계(threshold) 및 치료요법에 대한 이의 내성을 고려할때 현저한 발견이다.

[0921] 분자 수준에서, YK5 및 본 대상 물질의 관련 화합물에 의한 암 세포에서의 세포자멸사는 PARP(도 13c) 및 카스파제-3 절단 및 활성화(도 9, 도 10, 도 14)에 의해 증명되었다. 세포자멸사적 마커에 있어서 이러한 효과는 이의 항-증식 활성 및 Hsp90-기관 의존성 온코-단백질을 분해하는 이의 능력과 일치하는 YK5의 농도에서 발생하였으며, 암 특성에 있어서 YK5의 Hsp70-매개된 일반적인 작용 메커니즘을 제안한다.

[0922] **실시예 6. YK5는 Hsp70 및 Hsp90-매개된 경로를 통해 세포자멸사를 유도한다.** Hsp70 및 Hsp90 둘다는 세포자멸사를 억제하는 것으로 문서화되어 있다. Hsp70은 광범위한 세포자멸사성 및 괴사성 자극으로부터 세포를 보호하며, Hsp70의 증가된 수준은 종양 세포 생존을 증강시키는 것으로 여겨진다. 간단하게, Hsp70은 미토콘드리아로부터 시토크롬 c 및 AIF 둘다의 방출을 진행하는 미토콘드리아 막 효능의 손실을 억제하는 것으로 보고되어 있다. 시토크롬 c, Apaf-1 및 AIF에 있어서의 직접적인 효과가 또한 주목된다. 세포자멸사성 시그날 형질도입에 있어서 조기 단계에서 Hsp70의 관여는 또한 스트레스-활성화된 JNK 키나제의 억제를 통해 문서화되었다. 또한, Hsp70은 TNF 세포독성으로부터의 보호를 매개하여 Bcl2와 같은 항-세포자멸사성 인자에 결합하여 이의 활성 및 국재화를 조절하고, p53 및 c-myc와 같은 전-세포자멸사성 인자의 분해 및 불활성화를 촉진하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, Hsp70는 고유의 및 외적인 세포자멸사성 경로의 주요 성분 다수를 조절함으로써 세포자멸사를 억제한다. 대조적으로, Hsp90에 의한 세포자멸사의 조절은 보다 제한되며, Hsp90에 의해 조절된 주요 항-세포자멸사성 분자는 Akt 및 Bcl-xL이다. 몇가지 항세포자멸사성 분자를 조절하는 한편, 2개의 샤페론, Hsp90 및 Hsp70는 암에서 세포자멸사의 흔한 억제제가 아니다. 이들의 효과는 세포자멸사성 경로의 세포 와이어링(wiring) 및 기능성에 의존적인 형질전환-특이적인 방식으로 확대된다.

[0923] 이들 계통을 따라, SKBr3 세포에서 Hsp90 불활성화는 이들의 성장을 정지시키고 Akt 분해를 초래하지만 인지가능한 세포자멸사를 유도하는데 실패함이 보고되었다. 대조적으로 이들 제제는 소 세포 폐 암종 세포 NCI-H526에서 거대한 세포자멸사를 유도한다. 반대로, J-단백질에 의한 Hsp70 활성화 또는 둘다 Hsp70 발현 억제제를 유도할 수 있는 쿠어세틴(quercetin) 및 KNK437을 방해하는 제제인 MAL3-101을 사용한 세포의 처리는 NCI-H526에서가 아닌 SKBr3에서 세포자멸사에 의한 실질적인 세포 사멸을 초래하였다. 안티센스 서열에 의한 Hsp70 발현의 감소는 또한 SKBr3 세포에서 실질적인 사멸을 유도하였다. 총체적으로 이들 연구는 NCI-H526이 아닌 SKBr3에서 세포자멸사성 경로의 중요한 조절인자로서 Hsp70을 제안하였으며, 역으로, Hsp90은 SKBr3이 아닌 NCI-H526에서 세포자멸사의 주요 조절인자로서 나타내었다. Hsp90 및 Hsp70-경로에서 동시 작용으로, YK5 및 본 대상 물질의 관련 화합물은 SKBr3(도 13c) 및 NCI-H526 세포(도 14 및 나타내지 않음) 둘다에서 유의적인 세포자멸사를 유도한다.

[0924] 자가 세포 생존을 억제하는 것 외에도, Hsp70 발현의 유도는 세포가 종양 괴사 인자(TNF), 산화성 스트레스, UV 방사선, 카스파제-3 과-발현 및 몇가지 화학치료 약물에 의해 유도된 세포 사멸에 대해 고도로 내성이 되도록 하는 것으로 보고되어 있다. Hsp70에 있어서 이의 효과에 따라서, YK5는 삼중-음성 유방암 세포인, MDA-MB-468에서 TNFα의 세포자멸사성 효과를 증가시켰다(도 13e).

[0925] 총칭적으로, 이들 발견은, Hsp70 및 Hsc70의 이중 억제가 Hsp90 또는 Hsp70 억제 단독보다 더 크게 종양의 스펙트럼에 있어서 세포자멸사를 유도함을 제안하며, 이는 암에서 이들 억제제의 강력한 증가된 치료학적 효능을 나타낸다. 이들은 또한, 본원에 기술된 본 대상 물질의 화합물이 다른 중재의 치료학적 효과를 효능화할 수 있음을 나타낸다.

[0926] 직접적인 Hsp90 억제제와 비교하여 YK5를 사용하여 관측된 증가된 세포자멸사는 또한 피드-백 열 충격 반응을 유도하는 이의 불능에 의해 부분적으로 설명될 수 있었다. 특정의 종양이 직접적인 Hsp90 억제 후 세포자멸사에 대해 민감한 것으로 입증된 반면, 직접적인 Hsp90 억제시 Hsp70의 피드백 유도는 많은 종양 유형에서 이들 제제의 세포독성을 제한한다. 단백질 수준에서, Hsp70 단백질 합성의 유도는 모든 공지된 Hsp90 억제제에 대해

입증되었으며, 전-임상 및 임상적 둘다에서 관측되었다. 직접적인 Hsp90 억제제는, HSF-1이 녹-아웃되고 심지어 siRNA 및 안티센스 접근법에 의한 특정 암 세포내 Hsp70의 단기간 하향 조절이 이들을 Hsp90의 억제제에 대해 보다 민감성이 되도록 하는 세포에 대해 우선적으로 세포독성이다. 이들 계통 중에서, HSF-1 활성화를 손상시키는 소 분자는 또한 Hsp90 억제에 대해 세포를 감작화시킨다. 또한, Hsp70 수준을 상향조절하는데 실패한 특정의 종양 세포는 Hsp90 억제에 대해 특히 민감한 것으로 여겨진다. 다른 중재에 의한 Hsp70의 유도는 세포 보호를 초래하는 것으로 문서화되어 있으며, 실험적 증거는, Hsp70의 세포 수준이 세포자멸사에 대한 민감성에 중요한 매개인자임을 제안한다. 이들 주요 항-세포자멸사 능력을 고려하여, Hsp70을 유도하고 HSF-1을 활성화시키기 위한 YK5의 불능(도 3)은, 적어도 부분적으로, 직접적인 Hsp90 억제제와 비교하여 이의 높은 세포 독성(도 12a) 및 세포자멸사 반응(도 13)을 설명한다. 또한 이러한 관측에 따라서, Hsp90 억제제는 YK5로 예비-처리한 암 세포에 대해, 또는 Hsp90 및 Hsp70 억제성 제제를 함께 가하는 경우 보다 더 독성이었다.

[0927] 총칭적으로, 이들 발견은, Hsp70 및 Hsc70의 이중 약리학적 억제가 다수의 종양원성 특성에 영향을 미치는 능력을 가져서, 악성 표현형에 있어서 종합적인 공격을 이끌고 암세포 치사도를 초래함을 제안한다.

[0928] 또한, 본 발명의 데이터는, Hsp70의 억제가 Hsp90 불활성화와 비교하여 세포자멸사에 있어 보다 현저한 효과를 가짐을 입증하며, 암에서 이들 억제제의 강력하게 증가된 치료학적 효능을 제안한다.

[0929] **실시예 7: 약리학적 Hsp70 억제는 암 세포에 대해 선택적으로 독성이다.**

[0930] Hsp70이 새로이 합성된 폴리펩타이드의 폴딩, 미스폴딩된 단백질의 리폴딩, 및 생물학적 막을 통한 단백질의 전좌와 같이, 정상 세포의 하우스-키핑 기능(house-keeping function)을 보조하므로, YK5와 같이, Hsp70 및 Hsc70 이소형 둘다를 표적화하는 약리학적 중재가 이들 세포에 대해 비-독성인지는 명확하지 않게 남아 있다. 이러한 문제에 촛점을 맞추기 위해, 정상 세포의 패널, 즉, 건강한 수혈자로부터 수득한 말초 혈액 백혈구(PBL), 및 결장 세포 CCD18Co 및 폐 MRC-5와 같은, 배양된 정상 섬유모세포에서 YK5의 세포독성 효과를 평가하였다(도 14a 내지 도 14c). 세포 사멸은 대사 활성(도 14a, 상부), 세포자멸사 활성화(도 14b, 도 14c) 및, 세포 형태학의 가시적 관측(도 14c, 하부)의 측정에 의해 YK5에 의한 Hsp70 약리학적 불활성화 후 정상 세포에서 최소이었다. 한편, 유사한 상태에서, YK5를 사용한 시도시 암 세포는 유의적으로 사멸하였다(도 14a 내지 도 14c). 원시 AML 표본에서 YK5는 배아 집단에서 강력한 세포 사멸을 유도한 반면, 동일한 환자 시료내에서 발견된 비-종양 세포는 치료에 의해 유의적으로 영향받지 않았다. 또한, ER,PR,HER2-상태의 불량하게 분화된 침윤하는 도관 암종을 지닌 환자로부터 수술시 수득된 새로운 조직을 YK5(5μM)로 생체외 처리한 경우, 치료 관련된 변화는 기질 및 정상 혈관에서 관측되지 않았으나, 종양 세포에서 대량 세포자멸사(종양 세포의 60%가 YK5 첨가 후 24시간째에 사멸하거나 사멸하는 중이었다)(나타내지 않음)가 관측되었다. 총괄적으로, 이러한 발견은, YK5 및 본 대상 물질의 관련된 화합물이 암 세포에 대해 선택적으로 독성임을 나타낸다.

[0931] 유전적 Hsp70 조작으로부터의 발견과 함께, Hsp70 이소형의 사일런싱은 암 세포에서보다 비종양원성 세포주에서 거의 독성이 아닌 경우, Hsp70 발현 및 기능 불활성화에 대한 암 세포의 보다 높은 민감성이 바인슈타인(Weinstein)에 의해 제안된 "종양유전자 중독"에 대한 모델 아킨(akin)에 의해 정당화될 수 있다. 당해 모델에서, YK5에 의한 적절한 유전 내용에서 특이적인 Hsp70 클라이언트의 분해(예를 들면, 타이로신 키나제가 과발현되는 세포내에서 HER2)는 세포자멸사 및/또는 분화를 초래하는 반면, 정상 세포에서 이의 분해는 효과가 미미하거나 없을 것이다. 당해 모델은 광범위한 종양 형태에서 직접적인 Hsp90 억제제의 임상 개발을 정당화하기 위해 사용되어 왔다.

[0932] 그러나, 특정의 Hsp90 억제제가 종양 Hsp90 종을 선택하는 방식으로, YK5 소 분자에 의해 선택적으로 표적화될 수 있는, 암 세포내에서 Hsp70의 보다 정교한 사용을 배제할 수 없다. 이러한 가능성을 시험하기 위하여, YK55-비드와 정상 및 암 세포 추출물의 상호작용을 측정하였다. 제1 실험에서, 정상 세포, MRC-5, 및 암 세포, SKBr3으로부터의 화학적 침전 실험을 증가하는 농도의 YK55-비드를 사용하여 수행하였다(도 14d, 상부 패널). YK55-비드는 SKBr3에서 Hsp40 결합된 Hsc/p70 종과 강력하게 상호작용하였다. MRC-5에서, 상호작용은 보다 약하고, Hsp40 종은 YK55-풀다운에서 검출불가능하였다. MRC-5 세포에서 Hsp 수준을 증강시키기 위하여, 이들 세포를 화학적 침전 단계 전에 열 충격 처리에 노출시켰다. 열 충격은 Hsp70 및 Hsp40의 발현을 상승시켰지만, YK55의 선택성 및 친화성을 변경시키지 않았다(도 14d, 중간 패널). 유사한 발견이 뇌 추출물에서 측정되었다. 비록 당해 조직이 암 세포와 비교하여 높은 Hsc70 발현을 갖는다고 해도, 뇌 추출물에서 Hsp70 종은 YK55와 약하게 상호작용하였다(도 14d, 하부 패널).

[0933] 제2 실험에서, 정상 및 암 세포 Hsp70 종에 대해 YK55-결합을 경쟁하는 가용성 YK5의 능력을 시험하였다(도 14e). 흥미롭게도, SKBr3 암 세포 추출물로부터 Hsp70 종에 대한 YK55-비드의 결합은 저 마이크로몰 농도의

YK5에 의해 경쟁된 반면, 200μM을 초과하는 YK5의 농도는 MRC-5 세포에서 발현된 Hsp70의 교체를 관측하는데 필수적이었다(도 14e). YK5의 상호작용은 심지어 재조합체 사람 Hsp70를 사용하는 경우 더 약했다(도 14e).

[0934] 암 세포에서 Hsp70은 온코-클라이언트 단백질 및 공-샤페론 결합된 Hsp70-종과의 이종 복합체내에 존재하여 어떠한 시기에서도 유리된 Hsp70 및 공-샤페론 결합된 Hsp70과 동시 존재하는 경향이 있다. **도 15**로부터의 발견의 당해 내용에서의 분석은, 온코-단백질 결합된 Hsp70 종이 가용성 YK5와의 경쟁에 대해 가장 민감하며, 이는, 이들 Hsp70 종에 대한 YK5의 보다 높은 친화성을 제안한다.

[0935] 총괄적으로, 이들 결과는, YK5와 같은 본 대상 물질의 화합물이 악성 세포에서 발현된 Hsp70 종에 대해 보다 높은 친화성을 가질 수 있으며, 또한 이들은 온코-단백질이고 공-샤페론 결합된 Hsp70 종들을 선호할 수 있음을 제안하며, YK5와 같은 본 대상 물질의 화합물에 대한 암 세포의 관측된 선택적인 민감성, 및 본 대상 물질의 화합물에 의해 유도된 억제에 대한 온코-단백질의 증가된 민감성에 대한 강력한 설명을 제공한다.

[0936] **실시예 8. Hsp70 Cy3B-K5 경쟁 형광 편광 검정**

[0937] YK5 및 본 대상 물질의 관련 화합물은 재조합체 단백질보다 암 세포에서 발견된 Hsp/c70 복합체에 대해 보다 높은 친화성으로 결합하므로(도 14d, 도 14e), 암 용해물 Hsp/c70 복합체에 대한 cy3B-표지된 YK5 또는 본 대상 물질의 관련 화합물의 경쟁적 결합을 측정하는 형광 편광(FP) 검정을 설계하였다. 원칙적으로, 세포 용해물을 본원에 기술된 본 대상 물질의 화합물과 예비-항온처리하고, YK5-cy3B 첨가 및 평형시, 시그날을 Analyst GT 플레이트 판독기 내에서 판독한다. 검정은 96-웰 양식으로 개발하였으며 화합물의 신속한 평가를 허용한다(도 16).

[0938] 사람 암 세포 용해물 제조: 사람 유방암 세포주 MDA-MB-468을 아메리칸 타입 컬쳐 컬렉션(American Type Culture Collection)(버지니아주 마나사스 소재)로부터 입수하고 판매사가 나타낸 바와 같이 배양하였다. 세포를 수집하고 동결시켜 막을 파괴한 후 첨가된 프로테아제 및 포스포타제 억제제와 함께 결합 완충액 속에 용해시켜 용해물을 형성시켰다. 용해물을 사용 전에 -80℃에서 저장하였다. 총 단백질 함량을 비친콘닌산 검정 키트(bicinchoninic acid assay kit)[제조원: 피어스 바이오테크놀로지(Pierce Biotechnology), 일리노이주 록포드 소재]를 사용하여 제조업자의 지시에 따라 측정하였다.

[0939] Hsp70 Cy3B-K5 경쟁 FP 검정: FP 측정을 블랙 96-웰 미세역가 플레이트(Corning # 3650)를 사용하여 수행하였으며, 여기서, 여기 및 방사가 웰의 상부로부터 일어났다. Hsp70 FP 결합 완충액은 다음을 함유하였다: 25 mM HEPES-K, pH=7.2, 20 mM NaCl, 200μM $CaCl_2$, 110 mM KOAc, 2 mM $Mg(OAc)_2$, 0.01% NP40. 각각의 검정 웰은 75 μL 완충액 중에 20μg 세포 용해물 및 YK-억제제를 함유하였다. 당해 혼합물을 진탕기 상에 10분 동안 유지시킨 후, 37℃에서 2시간 동안 항온처리하였다. 트레이서를 각각의 웰에 가하여 3nM의 최종 농도의 Cy3B-YK5 및 100μL의 최종 용적을 수득하였다. 이후에, 측정을 Analyst GT 플레이트 판독기[제조원: Molecular Devices, 캘리포니아주 서니베일 소재)에서 수행하였다. 100 ms의 통합 시간(integration time)을 사용하였으며, Z 높이는 3 mm(중간)로 설정하였다. 여기 편광을 정지상태로 설정하고, 방사 편광을 동적으로 설정하였다. cy3B-YK5의 경우, 530 nm에서의 여기 여과기 및 580 nm에서의 방사 여과기를 561 nm의 다이크로닉 거울과 함께 사용하였다. 모든 FP 값을 밀리편광(mP) 단위로 나타내었다. mP 값은 수학식 mP = 1000 x [(*I*S - *I*SB) - (*I*P - *I*PB)]/[(*I*S - *I*SB) + (*I*P - *I*PB)](여기서, *I*S는 평행한 방사 강도 측정이고, *I*P는 수직 방사 강도 시료 측정이며, *I*SB 및 *I*SP는 배경(완충액)에 대한 상응하는 측정이다)를 사용하여 계산하였다. 총 형광성은 2 x *I*P + *I*S로 측정되었다.

[0940] 도 16에서 알 수 있는 바와 같이, 증가하는 농도의 표시된 억제제를 검정 플레이트에 3회 가하고 FP 검정을 상기 나타낸 바와 같이 수행하였다. 경쟁적 효과는 대조군의 퍼센트로 나타내었으며 각각의 플레이트에서 억제제 웰로부터의 밀리편광(mP; 유리 cy3B-YK5를 감함) 값을 대조군(cy3B-YK5 및 세포 용해물과 비히클 DMSO)으로부터의 평균 mP(유리 cy3B-YK5를 감함)를 나누어 계산하였다. 리간드 결합을 log_{10} 억제제 농도에 대해 플롯팅하고, EC_{50} 값을 비선형 최소-제곱법 곡선-핏팅 프로그램을 사용하여 Prism 4.0에서 계산하였다. 포인트, 평균; 바, s.d. **도 16**은, 본 대상 물질의 표시된 화합물의 첨가가 세포 용해물에서 Hsp70에 대한 YK5-cy3B의 결합을 용량-의존적으로 경쟁하였음을 나타낸다.

[0941] **실시예 9. YK5는 클라이언트-단백질 결합된 구조에서 Hsp70을 트랩(trap)한다. 유방암에서 암-특이적인 온코-단백질: STAT1을 확인하기 위한 고체 지지체 고정화된 YK5의 용도**

[0942] YK55-비드는 몇개의 종양-특이적인 온코-단백질과의 복합체에서 Hsp70을 우선적으로 분리한다(도 15a 내지 도

15d). 세포 용해물과 YK5의 예비-항온처리는 용량-의존적 방식으로, Hsp70과 상호작용하는 YK55-비드의 능력을 소멸시키고 결합된 온코-단백질의 교체를 초래한다(도 15c). 항-Hsp70 Ab BB70은 Hsp70 및 Hsc70의 세포 수준을 고갈시킬 수 있지만, 공-샤페론(즉, Hsp110) 및 온코-단백질 클라이언트-결합된 구조에서 Hsp70를 트랩핑하는데 약하므로, Hsp70에 대한 YK55-비드의 특이성을 조사하였다. 즉, BB70과 함께 항온처리하지만 관련없는 IgG Hsp70-고갈된 추출물과 항온처리하지 않는 경우, YK55-비드는 Hsp110 및 Raf-1과 유의적으로 상호작용하는데 실패하였으며, 이는, YK55와 Hsp110 및 Raf-1의 상호작용이 Hsp70-매개된 복합체를 통해 발생하였음을 입증한다(도 15a, 우측).

[0943] 총괄적으로, 이러한 발견은, YK5가 온코-클라이언트 구조내에서 Hsp70을 분리함을 나타내며, 종양-형 의존성 Hsp70 클라이언트의 발견시 YK55-비드 또는 본 대상 물질의 관련 화합물의 사용이 내인성 세포 환경에서 암 hsp70 상호작용체를 시험하기 위한 전례없는 가능성을 부여함을 제안한다. 이들 노력은, Hsp70 억제에 대한 종양의 민감성과 관련된 메커니즘의 발견, 본원에 기술된 본 대상 물질의 화합물 및 YK-비드 분리된 활성화된 온코-단백질 및 경로를 포함하는 합리적인 조합 치료요법의 설계, 및 본원에 기술된 본 대상 물질의 화합물, 및 암 치료에 대한 다른 Hsp70 억제제의 합리적인 해독을 위해 중요하다.

[0944] YK55-비드의 유용성을 입증하기 위해, YK55에 의해 분리되나 비오틴에 의해 분리되지 않는 Hsp70 혼주물은 우선 세린/트레오닌 키나제 Raf-1과 같은 확립된 Hsp70 클라이언트를 함유하는 것으로 밝혀졌다(도 15a, 좌측). YK55-비드는 Hsp70-고갈된 세포에서 종양원성 Raf-1 키나제와 유의적으로 상호작용하는데 실패하였으며, 이는, YK55와 종양유전자 생성물의 상호작용이 Hsp70-매개된 복합체를 통해 발생하였음을 입증한다(도 15a, 우측).

[0945] 다음에, Hsp90과 같이 Hsp70이 유전적 배경에 대해 특이적인 온코-단백질과 상호작용하는 능력을 갖는지를 조사하였다. Hsp70와의 복합체에서 병리학적 경로를 통한 증가된 시그날링 또는 비정상적인 세포 주기에 관여하는, 몇가지 온코단백질이 발견되었다. 또한 Hsp90 상호작용인자로 공지된 이들은 HER2 과발현 SKBr3 유방암 세포에서의 사이클린 D1 및 HER2 키나제, MDA-MB-468 유방암 세포에서의 사이클린 의존성 키나제 1(CDK1) 및 포스포이노시티드-의존성 키나제-1(PDK1), 및 LNCaP 전립선 암 세포에서의 돌연변이체 안드로겐 수용체(AR)를 포함한다(도 15b, 도 15c). 세포 용해물과 YK5의 예비-항온처리는 용량-의존적 방식으로 Hsp70와 상호작용하는 YK55-비드의 능력을 소멸시키며, 결합된 온코-단백질의 교체를 초래하였다(도 15c).

[0946] 총괄적으로, 이들 데이터는, YK5-비드가 세포-특이적인 비정상적 시그날링에 영향을 미치는데 관여되는 몇가지 Hsp70 조절된 종양유전자 생성물을 분리함을 입증한다. 우측 유전 내용에서 이들 종양유전자 생성물의 억제는 종양 억제 및 세포자멸사를 초래하므로, 이들의 분해는 본 대상 물질의 본원에 기술된 화합물에 대한 임상적 반응을 평가하기 위한 기능적 검정(즉, 반응의 생마커)로서 사용될 수 있다. 또한, 이들 종양유전자 생성물의 억제제를 본원에 기술된 본 대상 물질의 화합물과 함께 사용하여 결과가 개선된 개별화된 치료요법을 설계할 수 있다. 본원에 기재되고 관련된 물질의 조성물에 의한 Hsp70의 억제에 민감한 관련 종양유전자 생성물을 확인하기 위해, YK55-비드의 사용을 여기서 기술한다.

[0947] **유방 종양에서의 Hsp70 상호작용체의 시험**

[0948] HSP는 각종 단백질의 폴딩 및 세포 전좌에서 광범위한 기능을 가진 편재하여 발현된 단백질이다. 이들 하우스-키핑 기능은 잘 인지되어 있고 집중적인 연구 대상이었던 반면, 샤페론은 명백하고 구체화된 질환-특이적인 역할을 수행하기 위해 병원성 세포내에서 추천됨이 본 발명에 이르러 보다 명백해지고 있다.

[0949] Hsp90 샤페론의 경우, 악성에 있어서 이의 기능은 소 분자 억제제, 겔다나마이신의 발견을 통해 주로 판독되었다. 대조적으로, 이와 관련하여 Hsp70을 선택적으로 조절하는 소 분자의 결여, 및 Hsp70 및 Hsc70 유전자 조작을 사용한 어느 정도 모순된 발견은 악성 형질전환에 있어서 Hsp70 및 Hsc70의 관여를 완전히 이해하기 위한 본 발명자들의 능력을 제한하여 왔다. YK5 및 본 대상 물질의 관련 화합물은 신규한 작용 메커니즘을 가진 Hsp70 조절인자이므로, 온코-클라이언트 단백질 및 세포자멸사-조절성 분자와의 복합체내 Hsp70의 로킹(locking)으로, 암 세포내에서 Hsp70 상호작용체를 편견없이 시험하기 위한 유일한 기회를 허용한다.

표 14

[0950]

서열	서열 번호	MDA-MD-468 대조군 비드 강도	MDA-MB-468 YK55-비드 강도	SKBr3 대조군 비드 강도	SKBr3 YK55-비드 강도

(R)FHDLLSQLDDQYSR(F)	서열 번호: 5		9.51E+07		5.32E+07
(R)FNQAQSGNIQSTVMLDK(Q)	서열 번호: 6				5.44E+07
(R)FNQAQSGNIQSTVmLDK(Q)	서열 번호: 7				5.50E+07
(R)GLNVDQLNMLGEK(L)	서열 번호: 8		2.58E+08		1.60E+08
(K)LLGPNASPDGLIPWTR(F)	서열 번호: 9		1.34E+08		
(K)SLEDLQDEYDFK(C)	서열 번호: 10				8.30E+07
(K)TELISVSEVHPSR(L)	서열 번호: 11				3.97E+08
(K)VMAAENIPENPLK(Y)	서열 번호: 12				6.39E+07

[0951] 고체-지지체 고정화된 YK5는 유방암 세포에서 Hsp70 상호작용체로서 STAT1을 확인한다. 사람 MDA-MB-468 및 사람 SKBr3 유방암 용해물에서 D-비오틴 부착된 대조군 비드, 및 YK55-비드에 의해 분리된 단백질 복합체를 SDA-PAGE 상에서 분리하고, 90kDa 밴드를 잘라내어, 추출된 단백질을 분해하고 방법들에 기술된 바와 같이 LC/MS/MS로 분석하였다. 괄호안의 아미노산을 추출 동안 나머지 서열로부터 절단 제거하였다. 서열 분석은 밴드가 STAT1임을 확인하였다.

[0952] 암 Hsp70 상호작용체의 비편파적인 분석을 수행하기 위해, 단백질체학 분석을 SKBr3 및 MDA-MB-468 유방암 세포로부터의 대조군- 및 YK55-비드-풀다운에서 수행하였다. 확인된(표 14) 및 입증된(도 17, 도 18) 카고(cargo) 단백질 중에 전사 1 및 3(STAT1 및 STAT3)의 활성인자 및 시그날 변환인자가 있었다. YK55는 Hsp70 면역결핍된 세포에서 STAT와 상호작용하는데 실패하였으며(도 18b), 이는, STAT에 대한 YK55의 결합이 Hsp70-매개되며 Hsp70-특이적임을 나타낸다. 흥미롭게도, Raf-1 및 다른 온코단백질과는 달리, 세포에 대한 YK5의 첨가는 STAT1의 정상 상태 수준을 감소시키는데 실패하였다(도 17a, 우측). 한편, 크게 감소된 수준의 P-STAT3에 의해 입증되는 바와 같이, STAT1에서가 아닌 활성 STAT3에서의 감소가 YK5 처리시 관측되었다(도 17a, 우측).

[0953] STAT는 각종 세포외 자극의 통합시 중요한 역할을 갖는 전사 인자의 계열이다. STAT3 및 STAT5와 같은 대부분의 STAT 계열 구성원이 종양발생을 촉진하는 것으로 밝혀져 있지만, STAT1은 종양발생을 억제하며, 이는, 생존을 위해, 암 세포가 p-STAT3 및 p-STAT5의 증가된 발현을 동시 유지하는 한편 p-STAT1 수준을 억제하기 위한 반대되는 메커니즘을 개발할 필요가 있음을 제안한다. 실제로, 유방 암 세포에서 풍부한 p-STAT3이 발견되었지만(도 8 내지 도 11, 도 17), 활성화된 STAT1의 검출가능한 수준은 거의 발견되지 않았다(도 17, 도 18, 참조: 내인성 대 IFNγ 자극된 세포에서 p-STAT1 수준). 따라서, 본 발명자들은, 암 세포내에서, p-STAT1 및 p-STAT3 종의 수준에 있어서 미세한-전환이 Hsp70에 의해 조절될 수 있는지에 대해 의문을 가졌다. STAT1 활성화는 세포 사멸을 촉진할 수 있고, 유방암 세포는 STAT1을 발현하므로, 이들 세포에서 STAT1에 대한 Hsp70의 결합은 이의 전-세포자멸사 기능을 억제하는데 있어 중요한 역할을 할 수 있다는 가설을 세울 수 있었으며, 이는, 암 세포가 IFNγ 및 면역 시스템에 대해 보호하는 가능한 메커니즘을 제안한다.

[0954] 이들 계통을 따라, IFNγ는 p-STAT1의 세포 수준(도 18c, 도 18d)을 증가시키고 MDA-MB-468 세포에서 세포자멸사를 유도하는 것으로 밝혀졌다(도 18c). p-STAT1에 있어서 IFNγ의 효과는 YK5에 의해 증강되었다(도 18c). 이들 세포에서 STAT1 및 p-STAT1 수준의, YK55-비드에 의해 봉쇄된 것들에 대한 비교는, 활성화된 STAT1의 대부분이 YK5/Hsp70와의 복합체내에 존재하였음을 나타내며, 이는, Hsp70에 의한 p-STAT1의 포획이 IFNγ-STAT1-경로의 억제에 관여함을 제안한다.

[0955] STAT1은 인터페론-(IFNγ) 시그날링의 주요 효과기이다. IFNγ는 병원체 및 종양의 발달에 대한 방어를 제공하는 필수적인 면역-자극 기능을 가진 천연 킬러 세포 및 T-세포에 의해 생산된 사이토킨이다. IFNγ는 유방 암을 포함하는 광범위한 종양 세포에서 항증식 효과를 발휘할 수 있으며, 이러한 효과들은 STAT1을 통해 채널링된다. IFNγ는 면역적격 마우스에서 고유의 종양 감시 효과를 가지며, 이러한 효과는 완전한 JAK[야누스 키나제(Janus Kinase)]-STAT 시그날링 경로를 필요로 한다. 상세하게는, IFNγ는 단독이합체화를 초래하는 타이로신 잔기 701 및 세린 잔기 727에서 STAT1의 인산화, DNA 결합 및 이의 표적 유전자의 전사 활성화와 세포자멸사 역할을 갖는 수개를 초래한다. IFNγ에 대한 반응시 세포자멸사 및 카스파제 활성화는 기능적 STAT1을 결여한 세포에서 폐지되어 있다. 유사하게, STAT1 음성 세포는 기능적 STAT1을 발현하는 밀접하게 매치된 세포와 비교하여 감소된 카스파제 발현 및 종양 괴사 인자 α(TNFα)-유도된 세포자멸사를 나타낸다. 이러한 발견은, STAT1의 활성화가 IFNγ 또는 TNFα와 같은 조절성 사이토킨에 대한 반응시 세포자멸사를 유도하는데 있어서 중요한 역할을 함을 나타낸다. 또한, 최근 연구는, V(D)J 재조합에 중요한 단백질, STAT1 및 RAG2 둘다를 결실하고 있는 마우스가 자발적 유선 암종에 취약하였음을 입증하였다. STAT1이 종양 혈관신생, 성장 및 전이에 대한 음성

조절인자라는 증거가 또한 제공된다.

[0956] 이들 결과는, 본원에 기술된 본 발명의 대상 물질의 화합물을 혼입시킨 조합 치료요법의 사용이 인터페론의 효과를 자극하는 효능을 가지며 면역 반응이 종양 관련된 축소 메커니즘(dampening mechanism)을 차단함으로써 종양을 훨씬 더 강력하게 제거하도록 한다. 이는 백신 치료요법 시도를 위한 놀라운 발견이며, 생물학적으로 활성인 인터페론과 본원에 기술된 본 대상 물질의 화합물의 동시-투여가 백신 효율을 개선시킬 수 있으며 보다 적은 예방접종 용량을 허용함을 제안한다. 다른 병원성 형질전환이 미생물 및 바이러스 감염 및 제II형 당뇨병의 말기 합병증과 같은 사이토킨/STAT1 시그날링에 의존하므로, 본 발명자들의 연구는, 암 외에, Hsp70 억제제를 혼입한 치료요법은 또한 이들 질환의 치료시 강화 효과를 가질 수 있음을 제안한다.

[0957] **Hsp70 결합은 종양 억제인자 활성의 억제의 신규 메커니즘이다.**

[0958] Hsp70에 의한 STAT1 억제 메커니즘을 상세히 설명하기 위해, IFNɣ-처리된 MDA-MB-468 세포를 상이한 시점에서 YK5, 및 단백질 인산화 및 탈인산화의 억제제의 존재 및 부재하에, 잔기 Tyr701에서 STAT1의 시간-의존적인 타이로신 인산화를 측정할 목표로 분석하였다(도 18e, 도 18f). YK5의 존재하에, STAT1-인산화는 최대 수준에 신속하게 도달하였지만, Hsp70 억제제의 부재하에서, 이의 활성화는 지연되어 유사한 크기에 이르는데 실패하였다.

[0959] p-STAT1의 전체 수준은 인산화 및 탈인산화 현상의 균형으로 측정되므로, STAT1 Hsp70-억제된 세포의 연장된 타이로신 인산화는 JAK 키나제 활성에 있어서의 증가 또는 STAT1에 대한 단백질 타이로신 포스파타제(PTPase) 활성에 있어서의 감소로부터 초래될 수 있다.

[0960] STAT1 탈인산화율을 모니터링하기 위해, 펄스-체이스 전략(pulse-chase strategy)을 사용하였으며, 여기서, 단백질 키나제 억제제인 스타우로스포린을 IFNɣ로 30분 동안 예비처리시킨 세포에 가하여, JAK에 의한 STAT1의 연속적인 인산화를 갑자기 차단하였다(도 18f, 상부). 이후에, 타이로신-인산화된 STAT1의 잔기 수준은 수회 나중 시점에서 측정하였다. YK5의 부재하에서, STAT1의 타이로신 인산화는 즉시 감소한 반면, 이의 존재하에서, 세포 p-STAT1 수준은 연장되었다. 이러한 결과는, Hsp70이 유방 암 세포에서 STAT1 인산화의 IFNɣ 유도를 약화시킬 수 있으며, Hsp70 억제제는 탈인산화에 있어서 잠재적인 지연으로 인하여 p-STAT1의 축적을 촉진함을 나타낸다. 따라서, 오르토바나데이트(Na_3VO_4)의 존재하에서, 비특이적인 PTPase 억제제, STAT1 인산화는 YK5-처리되지 않은 세포 및 처리된 세포에서 거의 효율적으로 일어났다(도 18f, 하부). 오르토바나데이트에 의한 STAT1 탈인산화의 차단은 타이로신 인산화된 STAT1의 핵 축적 및 이의 후속적인 지속성을 가져왔다. 이와 일치하여, IFNɣ 자극 전 MDA-MB-468 세포의 YK5를 사용한 예비-처리는 활성화된 STAT1의 핵 전좌를 향상시키고(도 19a) 이의 DNA-결합 효능을 증가시켰다(도 19b). 이들 결과는, Hsp70이 PTPase에 의한 탈인산화율을 변경시키는 구조내에서 p-STAT1을 유지하는 메커니즘과 일치한다.

[0961] **실시예 10: 유방암에서 암-특이적인 온코-단백질: STAT3을 확인하기 위한 고체 지지체 고정된 YK5의 용도**

[0962] 실시예 9에 나타낸 바와 같이, STAT3은 또한 YK55-비드 분리체에서 확인하였다(도 17c). STAT1과는 대조적으로, STAT3은 유방암에서 구성적으로 활성인 것으로 흔히 발견되며 종양은 STAT3에 대해 중독될 수 있다. STAT3 타이로신 인산화 및 DNA-결합은 다수의 유방암 종양 및 세포주에서 상승되는 것으로 밝혀졌다. 증거는, STAT3이 세포 주기 진행, 세포 생존 및 형질전환과 관련된 몇가지 유전자의 전사를 활성화시킬 수 있음을 제안한다. 역으로, STAT3 활성의 약리학적 및 우성의 음성 억제는 유방암 세포의 증식 및 생존을 차단하였으며, 총괄적으로 STAT3 활성이 유방암에서 형질전환된 표현형에 요구됨을 제안한다.

[0963] STAT1에 대해 설계된 실험 전략을 사용하여, Hsp70은 STAT3 상에서 STAT1에서의 것과 반대의 효과를 발휘한다. 본 발명자들의 결과는, Hsp70이 키나제에 의한 인산화를 용이하게 하고/하거나 PTPse에 의한 STAT3 탈인산화를 지연시킴으로써 세포 p-STAT3의 축적을 촉진함을 나타낸다. STAT3 활성화는 야누스 키나제2(JAK2)와 같은 상부 키나제에 의해 보존된 타이로신 잔기(Y705)의 인산화에 따른다. 총괄적으로, Hsp70에 대한 결합은 PTPase에 대해 접근이 거의 불가능하지만 JAK 인산화는 선호되는 구조내에 p-STAT3를 보유하며, 세포내에서 p-STAT3 수준의 상승된 저장소를 유지하는 주요 메커니즘이라고 결론지어졌다. Hsp70에 의한 STAT3-활성 조절의 메커니즘과 함께, 본원에 기술된 본 대상 물질의 화합물은 기술된 화합물의 존재하에서 타이로신 잔기(Y705) 인산화의 환원에 의해 나타나는 바와 같이, STAT3을 강력하게 불활성화시킨다(도 9b, 도 10a, 도 11b). 따라서, Hsp70의 p-STAT3 촉진 효과는 YK5 및 본 대상 물질의 관련 화합물에 의해 역전된다. STAT3 시그날링 경로의 지속적인 활성화는 광범위한 사람 고형 및 혈액 암에서 문서화되어 있으며 악화된 예후와 일반적으로 관련되어 있다. 지속되는 STAT3 시그날링으로 생각되는 암-촉진 활성 중에는 세포 증식, 전이, 혈관신생, 숙주 면역 회피, 및 세포

자멸사에 대한 내성과 관련된 것들이 있다. 본 발명자들은 본원에서 본원에 기술된 본 대상 물질의 화합물에 의한 STAT 시그날링 경로를 사용한 방해가 암 세포에서 비정상적으로 활성화된 STAT 시그날링을 억제하는 신규 전략임을 나타낸다.

[0964] 결론적으로, 본원에 포함된 양태들은 세포질성 Hsp70의 상호작용체를 시험하기 위한 YK5 및 이의 비오티닐화된 유도체, YK55의 용도를 나타낸다. 광범위한 암 유형에서 활성화된 몇가지 종양유전자 생성물은 이들 비드에 의해 확인되었다. 이들은 HER2 과발현 유방암에서의 HER2, 사이클린 D1, Raf-1, STAT1 및 STAT3, 삼중-음성 유방암에서의 PDK1, STAT1, STAT3 및 CDK1, 및 전립선 암에서의 돌연변이체 AR을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이들은, 본원에 기술된 본 대상 물질의 화합물이 몇가지 활성화된 종양원성 경로에서 조합적으로 작용하며 암의 거대 스펙트럼에서 활성을 가질 것이라는 증거를 제공한다. Hsp70에 의한 이들 단백질의 결합은 이들의 작용 안정성을 유지하는데 요구되며 YK5 및 본 대상 물질의 관련된 화합물에 의한 Hsp70의 억제는 프로테아솜 경로에 의한 온코단백질 탈안정화 및 후속적인 제거, 또는 달리는 이의 불활성화를 초래한다.

[0965] 형질전환된 표현형을 생성하는 분자 일탈을 보다 잘 이해할 필요가 있다. 이러한 이해는 종양-촉진 분자의 억제제를 기초로 하여, 거의 독성이 아닌 항-암 치료의 개발을 가져올 수 있다. 대부분의 암은 몇가지 분자 변형에 의해 특징화되므로, 임상 셋팅시 가장 우수한 결과를 생성할 분자적으로-표적화된 제제들의 정확한 조합을 결정하는 것이 어렵다. 숙련의는 모든 암 세포 유형/환자 종양 조직에서 비정상으로 되는 단백질의 소 세트를 "빼내기(fish-out)"위해 YK-비드를 사용하는 것을 생각할 수 있다. 이들 "빼내기" 실험으로부터 획득된 정보는 세포- 및 암-특이적인 형질전환 경로의 분자 맵을 생성하는데 편집될 수 있다. "종양 특이적인 분자 일탈"의 맵의 생성은 궁극적으로 임상의가 환자용의 개별화된 치료요법을 설계하도록 할 것이다. 이러한 단백질체학 맵은, 대부분의 항암제가 유전자가 아닌 단백질을 표적화하는 소분자이고, 특이적인 분자 변형을 표적화하는 많은 소 분자들이 현재 개발중에 있으므로 보다 일반적인 유전적 서명 맵보다 명백한 장점을 가진다. 이들 효과들은 암 환자의 치료시 보다 우수한 효능을 가지며 독성이 거의 없는 조합 치료요법을 설계하기 위한 기초를 설정할 수 있으며, 또한, 특정 암에서 특이적인 분자 변경을 정의하여 신규한 분자적으로 표적화된 치료요법의 개발을 촉진한다.

[0966] 본 대상 물질의 하나의 양태는 제1항 내지 제20항의 화합물을 고체 기질에 공유결합시켜 기질-화합물 복합체를 형성시키고; 치료기간 전 또는 동안에 환자로부터 제1의 생물학적 시료를 수득하며; 시료를 기질-화합물 복합체와 접촉시켜 기질-화합물 복합체가 HSP70 복합체와 접촉하도록 하고; HSP70 복합체로부터 대체된 온코 단백질의 유형 및 양을 측정하고 기록하며; 치료 기간 이후의 일정 시간에서 환자로부터 제2의 생물학적 시료를 수득하며 t를 측정하고 HSP70 복합체로부터 대체된 온코단백질의 유형 및 양을 기록하는 단계를 반복하며; 당해 결과를 앞서의 측정과 비교하여 온코단백질 대사 경로가 다른 온코단백질 경로에 의해 억제되거나 이러한 경로로 이전되는지를 확인하고; 환자 치료요법이 유리한 효과를 가졌는지를 확인하는 것을 포함하는, 종양 또는 증식성 장애에 대해 치료되는 환자의 치료 상태를 모니터링하는 방법을 제공한다.

[0967] 이들 양태는 또한, YK5 및 본 대상 물질의 관련된 화합물이 세포내에서 단백질 인산화의 신규한 조절 메커니즘을 확인함을 나타낸다. 구체적으로, 이는, Hsp70가 유방암 세포에서 STAT1 및 STAT3 활성에 대한 세포 완충제로서 작용함을 나타낸다. 본 발명자들의 데이터는, Hsp70이 STAT1 및 STAT3에 결합하여 포스파타제에 의해 이들의 탈인산화를 둔화시키거나(STAT3의 경우) 촉진하고 가속화시키는(STAT1의 경우) 구조로 단백질을 고정시키는 메커니즘의 지표이다. 당해 메커니즘에 의해 Hsp70은 내인성 p-STAT1을 저하시키고 이의 전구-세포자멸사 능력을 감소시키며, 역으로 내인성 p-STAT3을 증가시키고 이의 증식 유도 능력을 증강시킨다.

[0968] 또한, 본 발명자들의 발견은, 비록 YK5-메커니즘이라고 해도, Hsp70의 약리학적 억제가 광범위한 암 세포에서 다중-양식 효과(multi-modal effect)를 가지며 주요 암 특징에서 종합적인 공격을 초래함을 제안한다. 이러한 효과는 본원에 기술된 본 대상 물질의 화합물의 능력과 고도로 연관되어 다수의 온코단백질 안정성 및 기능을 손상시키고 종양 억제제 활성을 회복시킨다. 피드-백 열 충격 반응의 이의 결여, 정상 세포에서 세포독성 효과의 거의 부재 및 명백한 유전적 배경의 광범위한 암 세포에서 강력한 활성과 함께, 본 발명자들은 강력한 신규 항-암 중재로서 이중 Hsp70 및 Hsc70 약리학적 억제를 취한다.

[0969] **실시예 11. 줄기 세포를 제거하기 위한 본 대상 물질의 화합물의 용도**

[0970] **YK5는 암 줄기 세포를 강력하게 사멸시킨다.** 증가하는 증거는, 급성 골수성 백혈병(AML)이 생성되어 자가-재생될 수 있고 증식할 수 있으며 백혈병 모세포로 분화할 수 있는 백혈병 줄기 세포(LSC)로 공지된 세포의 비교적 드믄, 화학치료요법-내성 소집단에 의해 유지된다고 제안하고 있다. 표현형적으로 정의된 LSC의 비율이 높은 환자는 LSC의 비율이 낮은 환자보다 유의적으로 불량한 재발이 없는 생존을 갖는 것으로 입증되었다. 또한, 진

단시 LSC의 비율이 높을 수록 최소 잔류 질환(MRD)의 예측이 높으며, 이는, LSC가 MRD에 유의적으로 기여함을 제안한다. 최종적으로, 많은 약물들이 백혈병 모세포를 사멸시킬 수 있지만, 극소수가 LSC를 제거함이 입증되었다.

[0971] 원시 AML 표본에서, YK5는 모세포, 줄기 세포 및 후대 세포 집단에서 강력한 세포 사멸을 유도하였다(도 20). 놀랍게도, 표현형적으로 기술된 백혈병 줄기 세포 및 총 백혈병 모세포의 고 민감성이 관측되었다(도 20b; 적색 대 회색 바). 최종적으로, 동일한 환자 시료내에서 발견된 비-종양 세포는 YK5에 의한 치료에 유의적으로 영향받지 않았다(도 20, 백색 바). 따라서, YK와 같은 암 줄기 세포 독성을 가진 화합물은 암 치료요법을 개선시키는데 유의적으로 가치가 있다.

[0972] **실시예 12: 분석 방법**

[0973] **시약.** PU24FCl 및 PU-H71을 합성하고 앞서 기술한 바와 같이 특성화하였다. 형광성 프로브 GM-cy3B를 기초로 한 안사마이신 Hsp90 억제제를 보고된 바와 같이 합성하였다. 본원에 기술된 본 대상 물질의 화합물을 합성하고 특성화하였다. 류펩틴, MG 132, MG 101, PMSF, 프로피디움 요오딘 및 종양 괴사 인자-α를 제조업자(Sigma-Aldrich)로부터 입수하고; AEBSF를 제조업자(A.G. Scientific)로부터 입수하며; Z-VAD-FMK, BOC-D-FMK, 카텝신 억제제 1, 칼펩틴 및 IFNγ를 제조업자(Calbiochem)로부터 입수하였다. 재조합체 사람 Hsp70 단백질은 제조업자(Stressgen)로부터 입수하였다.

[0974] **세포주.** 사람 암 세포 MDA-MB-468, MDA-MB-231, LNCaP 및 정상 사람 폐 섬유 모세포 MRC5 및 정상 사람 결장 세포 CCD18Co는 아메리칸 타입 컬쳐 컬렉션(버지니아, 마나사스 소재)로부터 입수하였다. SKBr-3 세포는 닐 로젠(Neal Rosen) 박사로부터의 선물이었고, MSKCC, HuH7 세포는 마사규(Massague) 박사의 선물이었으며, MSKCC, OCI-Ly7, MOLM-13 및 Kasumi-1은 에스. 니머(S. Nimer) 박사, MSKCC 및 Mia-PaCa2, AsPC-1, BxPC3 및 PL45는 NYU의 디. 바르-사기(D. Bar-Sagi) 박사의 선물이었다. 세포를 DME/F12(MDA-MB-468, MDA-MB-231 및 SKBr3) 또는 RPMI (LNCaP, MOLM-13, BxPC3, 및 AsPC-1 및 Kasumi-1) 또는 MEM(MRC5 및 CCD18Co) 또는 IMDM (OCI-Ly7) 또는 10% 소 태아 혈청, 1% L-글루타민, 1% 페니실린 및 스트렙토마이신이 보충된 DMEM (HuH7, Mia-Paca2, 및 PL45) 속에서 통상적으로 배양하였다. PBL(사람 말초 혈액 백혈구)를 뉴욕 혈액 센터(New York Blood Center)로부터 시판되는 환자 혈액으로부터 분리하였다. 35ml의 세포 현탁액을 15ml의 피콜-파크 플러스(Ficoll-Paque plus)(제조원: GE Healthcare) 위에 적층하였다. 시료를 2,000 rpm에서 40분 동안 4℃에서 원심분리하고, 백혈구 계면을 수집하였다. 세포를 10% FBS가 들어있는 RPMI 배지 속에 플레이팅하고 다음날 적절한 농도의 YK5로 나타낸 시간 동안 처리하였다.

[0975] **원시 세포 분리 및 배양.** 원시 사람 AML 세포를 인지된 동의서와 함께 입수하였다. 표본의 모든 조작 및 분석은 웨일 코넬 의학 대학 기관 감사 위원회(Weill Cornell Medical College Institutional Review Board)에 의해 승인되었다. 단핵 세포를 피콜-플라크(제조원: Pharmacia Biotech, 뉴욕주 피스카타웨이 소재) 밀도 구배 분리를 사용하여 분리하였다. 일부 경우에, 세포를 이스코브 변형된 둘베코 배지(IMDM), 40% 소 태아 혈청(FBS), 및 10% 디메틸설폭사이드(DMSO) 또는 CryoStor™ CS-10(제조원: Biolife)로 이루어진 동결 배지 속에서 동결보존하였다.

[0976] **완충제:** YK55-비드 또는 BB70-Ab 상에 분리된 단백질 복합체를 세척하기 위해, 고염 완충제(20 mM 트리스 pH 7.4, 1M NaCl, 0.1 % NP-40) 또는 저-염 완충제(20 mM 트리스 pH 7.4, 25 mM NaCl, 0.1 % NP-40 완충제)를 나타낸 바와 같이 사용하였다. 나타낸 바와 같이 YK55-비드로부터 단백질 복합체를 용출시키기 위해, 용출 완충제 A(62.5 mM 트리스 HCl pH 6.8, 2% SDS, 10% 글리세롤, 15.5 mg/ml DTT, 브로모페놀 블루 0.02 mg/ml)를 사용하고 시료를 100℃에서 3분 동안 비등시키거나 용출 완충액 B(2% SDS, 50 mM 포스페이트, 100 mM NaCl, 6 M 우레아 및 2 mM 티오우레아)를 사용하고 시료를 실온에서 15분 동안 항온처리한 후 100℃에서 15분 동안 항온처리하였다.

[0977] **계산 방법:** 단백질 서열 및 결정 구조를 NCBI 및 RCSB 데이터베이스로부터 각각 다운로드하였다. 상동성 모델을 Prime v2.0으로 작제하고 조 상동성 모델을 Macromodel v9.6을 사용하여 최소화시킴으로써 추가로 정제하였다. SiteMap v2.2 분석을 이후의 상동성 모델에서 수행한 후 YK5를 예측된 알로스테릭 부위상에 설계하고 도킹하였다. 모든 계산은 HP workstation xw8200 위에서 Ubuntu 8.10 작동 시스템으로 Maestro v8.5를 사용하여 수행하였다.

[0978] **잔기 번호매김 도식:** Hsp70 단백질내 각각의 아미노산 잔기의 위치는 hHsp70(수탁 번호: P08107)의 서열 번호매김법에 따라 달리 제시하지 않는 한 밀너(Milner) 등이 제안한 바와 따랐다.

[0979] **상동성 모델 구축:** 상동성 모델은 Prime v2.0을 사용하여 생성시켰다. ATP(PDB ID: 1S3X)와의 복합체내 hHsp70 N-말단 도메인의 단백질 구조, ADP 및 기질(펩타이드-NRLLLTG)(PDB ID: 2KHO) 둘다와 복합체화된 이. 콜라이 Hsp70 (DnaK), 씨. 엘레간스 Hsp70의 C-말단 도메인(PDB ID: 2P32) 및 전장의 hHsp70 단백질의 아미노산 서열(수탁 번호: P08107)을 모델 구축을 위해 사용하였다. 모델을 창조하기 위해, hHsp70(수탁 번호: P08107)의 단백질 서열은 Prime's Structure Preparation wizard내에서 도입 서열로 입력하였다. 서열 상동성 조사를 수행하여 50% 이상의 서열 동일성을 나타내는 주형을 확인하였다. 당해 조사는 3개의 주형 결정 구조(PDB ID's: 1S3X, 2KHO 및 2P32)를 확인하였다. 전장의 hHsp70 서열 및 주형을 프라임의 디폴트 매개변수를 사용하여 정렬하였다. Prime의 구축 구조 선택시, 아미노산 Met1-Gly382(hHsp70)을 PDB ID: 1S3X, 아미노산 Asp385-Gln538(이. 콜라이)로부터 선택하였는데, 즉, Asp383-Ala541(hHsp70)을 PDB ID: 2KHO로부터 선택하고, 최종적으로 아미노산 Leu543- Ser614(씨. 엘레간스), 즉 Leu542-Gly613 (hHsp70)를 PDB ID: 2P32로부터 선택하였다. 아미노산 잔기(614-641, hHsp70)는 이들 C-말단 아미노산에 대한 주형 구조가 존재하지 않으므로 모델화하지 않았다. 이후에, 구조를 주형(들)의 정렬된 부위로부터의 원자 위치를 사용하고, 용매, 리간드(ADP), 힘의 장(force field) 및 Prime내에 삽입된 일련의 알고리즘을 통해 고려된 다른 기여인자를 취하여 구축하였다. 구조적 불연속성은 20개 이상의 잔기에 대해 주형 갭을 삽입함으로써 최적화하였다. 모든 루프를 Prime의 디폴트 매개변수 셋팅으로 정제하였다.

[0980] **구조 제조**: 상동성 모델화된 hHsp70 단백질 구조를 Maestro 8.5에서 이용가능한 단백질 제조 위자드(protein preparation wizard)를 사용하여 SiteMap 및 도킹 계산을 위해 정제하였다. 부분적 원자 전하는 OLPS-AA 힘의 장에 따라 지정하였다. hHsp70의 보다 신뢰가능한 3D 구조를 수득하기 위해, 상동성 모델을 5000회 반복의 최급 강하(SD) 및 접합체 구배(CG)로 이루어진 일련의 에너지 최소화 단계에 제곱 평균(rms) 구배 에너지가 0.001 kcal mol^{-1} $Å^{-1}$ 이하로 될 때까지 추가로 적용시켰다.

[0981] **결합 부위 예측:** hHsp70의 정제된 상동성 모델을 Maestro v8.5의 SiteMap v2.2에 삽입된 디폴트 매개변수를 사용하여 개연성있는 드럭어블 부위를 측정할 목적으로 컴퓨터 시험에 적용시켰다. SiteMap 계산은 티. 할그렌(T. Halgren)에 의해 기술된 바와 같이 3개 단계로 나눈다. 제1 단계에서, 관련 부위 지점을 기하학적 및 에너지 특성을 기초로 하여 선택하고, 지점들을 세트로 그룹화하여 부위를 정의한다. 다음에, 소수성, 친수성 및 다른 주요 특성을 격자 점에서 산출하고 윤곽 맵을 제조한다. 최종적으로, 부위 점수(S-점수), 드럭어빌리티 점수(D-점수), 크기, 봉입, 친수성 및 소수성과 같은 부위 특성을 산출한다. 잠재적인 수용체 결합 부위를 S-점수 및 D-점수를 기초로 순위를 매겼다.

[0982] 적절한 약물 결합 부위를 측정하기 위해, SiteMap은 리간드와 강력하게 결합할 수 있는(보다 높은 S-점수) 부위를 인식하나, 최대 활성의 활성 리간드가 천연 포스페이트 기질의 것과 같이 하전된 구조를 함유하는 경우 드럭어블한 것으로 평가되지 않으므로 약물유사 특성(보다 낮은 D-점수)과는 다르다.

[0983] **리간드 구조 제조**: hHsp70 조절인자(YK5) 및 새로이 설계된 조절인자를 Maestro v8.5의 단편 사전을 사용하여 작제하였다. 조절인자의 기하학을 Macromodel program v9.6에 의해 OLPS-AA 힘의 장을 사용하여 최적화하였다.

[0984] **리간드 도킹.** 도킹 계산은 Glide v4.0의 표준 정확도(SP) 방식으로 수행하였다. 격자를 수용체 격자 생성 도구를 사용하여 Glide내에서 도입 리간드로서 SiteMap에 이해 수득된 개별 도입 부위(부위 1 내지 5)를 선택함으로써 제조하였다. 각종의 에너지 격자가 계산되어 보관되는 결합 부위를 2개의 동심 정육면체: 어떠한 허용가능한 리간드 포즈의 중심도 포함하여야 하는 결합 박스, 및 허용가능한 포즈의 모든 리간드 원자를 함유하여야 하는 봉입 박스 측면에서 정의된다. 결합 및 봉입 박스는 리간드의 최장 원자-원자 거리의 중간점에서 중심이 있는 각각 12Å 및 30Å의 가장자리 길이를 가진 정육면체에 의해 정의된다. 0.5Å 미만의 rms 편차 및 1.3Å 미만의 최대 원자 교체를 갖는 포즈를 제거하여 풍부성을 배제하였다. 반 데르 발스 반지름에 대한 규모 인자를 리간드 및 단백질 각각에 대해 0.15(규모 인자 0.8) 및 0.25(규모 인자 1.0) 전자들 이하의 절대 부분 전하를 갖는 원자에 적용하였다. 도킹 계산의 초기 상 동안 생성된 최대 수의 포즈를 설정한 막스킵(maxkeep) 변수는 5000으로 설정하였으며, 에너지 최소화로 도입되는 리간드당 포즈의 수를 설정하는 킵 베스트(keep best) 변수는 1000으로 설정하였다. 에너지 최소화 프로토콜은 접합체 구배의 4.0 및 1000 단계의 유전 상수를 포함한다. 각각의 도킹 계산의 완료시, 리간드당 최대 100개 포즈가 생성되도록 하였다. 가장 우수하게 도킹된 구조를 배향 및 Glidescore(G-점수)를 고려하여 선택하였다.

[0985] **웨스턴 블롯팅.** 세포를 60 내지 70% 합치성으로 성장시키고 억제제 또는DMSO 비히클로 나타낸 시간 동안 처리하였다. 단백질 용해물을 50 mM 트리스 pH 7.4, 150 mM NaCl 및 1% NP-40 용해 완충제 속에서 제조하였다. 단백질 농도를 BCA 키트(제조원: Pierce)를 사용하여 제조업자의 지시에 따라 측정하였다. 단백질 용해물(10

내지 50㎍)을 SDS-PAGE로 용해하고, 니트로셀룰로즈 막위에 이전하고 나타낸 원시 항체: 토끼로부터의 항-erbB2(1:250, 28-0004, 제조원; Zymed), 마우스로부터의 항-Hsp90(1:500, SPA-830, 제조원: Stressgen), 토끼로부터의 항-Hsp40(1:1000, SPA-400, 제조원: Stressgen), 마우스로부터의 항-HOP(1:1000, SRA-1500 제조원: Stressgen), 토끼로부터의 항-Hsc70(1:500, SPA-816, 제조원: Stressgen), 마우스로부터의 항-안드로겐 수용체(1:500, 554225, 제조원: Biosciences), 토끼로부터의 항-Flt-3(1:500, sc-480, 제조원: Santa Cruz), 마우스로부터의 항비오틴(1:250, B7653, 제조원: Sigma-Aldrich), 마우스로부터의 항-Hsp90(1:1000, SMC-107, 제조원: Stressmarq), 토끼로부터의 항-HSF1(1:500, SPA-901, 제조원: Stressgen), 마우스로부터의 항-CDK1(1:1000, 905-777-100, 제조원: Assay Designs), 마우스로부터의 항-사이클린 D1(1:125, 2926, 제조원: Cell Signaling), 토끼로부터의 항-카스파제 3(1:500, 9665, 제조원: Cell Signaling), 토끼로부터의 항포스포-STAT1(Tyr 701)(1:250, 9171, 제조원: Cell Signaling), 마우스로부터의 항-STAT1(1:1000, 610186, 제조원: BD Biosciences), 마우스로부터의 항-Hsp70(1:500, SPA-810, 제조원: Stressgen), 토끼로부터의 항-Akt(1:500, 9272, 제조원: Cell Signaling), 토끼로부터의 항-포스포-Akt(Ser 473)(1:500, 9271, 제조원: Cell Signaling), 토끼로부터의 항-Raf-1(1:500, sc-133, 제조원: Santa Cruz), 토끼로부터의 항-PARP(p85 단편)(1:500, G7341, 제조원: Promega), 토끼로부터의 항-CSK(1:1000, sc-13074, 제조원: Santa Cruz), 마우스로부터의 항-β-액틴(1:2500, A1978, 제조원: Sigma-Aldrich) 및 토끼로부터의 항-PI3K(p85)(1:4000, 06-195, 제조원: Upstate)와 함께 항온처리하였다. 이후에, 막을 상응하는 퍼옥시다제-접합된 제2 항체(1:3,000 희석)와 함께 항온처리하였다. 항-p23(JJ3)은 디. 토프트(D. Toft) 박사의 선물이었다. 항-HIP, 항-Hsp90 (H9010) 및 항-Hsp/c70 (BB70) 항체는 앞서 기술한 바와 같이 생산하였다.

[0986] **Hsp90 결합 검정.** 측정은 블랙 96-웰 미세역가 플레이트(Corning #3650) 속에서 앞서 기술한 바와 같이[7] 수행하였다. 요약하면, 각각의 96-웰 플레이트는 3nM Cy3B-GM, 10 nM Hsp90(Stressgen #SPP-770)을 함유하였으며 억제제(DMSO 중 초기 스톡)를 100μl의 최종 용적에서 시험하였다. 플레이트를 진탕기 상에 4℃에서 24시간 동안 두고 mP의 형광 편광(FP) 값을 기록하였다. EC_{50} 값을 경쟁인자 농도로 측정하였으며, 여기서 Cy3B-GM의 50%가 교체되었다. FP 측정은 Analyst GT 장치(제조원: Molecular Devices)에서 수행하였다.

[0987] **Hsc70 ATPase 활성 및 루시퍼라제 리폴딩.** 사람 Hsc70, DJA1/DNAJA1, DJA2/DNAJA2 및 Hsp110/Hsp105/HSPH1을 정제하고 분석하였다. Hsc70 ATPase 활성을 측정하기 위해, 4μM Hsc70을 검정 완충액(100 mM KOAc, 20 mM Hepes-KOH pH 7.5, 5 mM $MgOAc_2$) 속에서 37℃로 2시간 동안 비히클 대조군으로서 상이한 농도의 YK5 또는 1% DMSO와 함께 예비항온처리하였다. 4μM DJA1 또는 DJA2, 1μM Hsp110, 2mM ATP 및 5μCi/ml μ[^{32}P]-ATP(제조원: Perkin Elmer)를 가하고 반응물을 30℃에서 항온처리하였다. 매 시점에서 시료를 37.5 mM EDTA로 종결시키고 박층 크로마토그래피에 의해 0.5 M LiCl 및 0.5 M 포름산으로 전개시킨 폴리에틸렌-이민 셀룰로즈(제조원: Mallinckrodt Baker) 상에서 분석하였다. 생산된 ADP를 화상 인 정량화에 의해 측정하고 선형 효소 비율(V_{max})을 회귀 분석으로 계산하였다. 루시퍼라제 리폴딩을 분석하기 위해, 개똥벌레 루시퍼라제(제조원: Sigma)를 6M 구아니디늄-HCl 및 1mM 디티오트레이톨 속에서 10분 동안 변성시켰다. 4μM Hsc70을 약물 또는 비히클 대조군과 함께 상기한 바와 같이 예비항온처리하였다. 4μM DJA2 및 2 mM ATP를 가하고, 루시퍼라제를 1:100으로 신속하게 5.4 nM로 반응물 속에서 희석시켰으며, 이를 30℃에서 항온처리하였다. 60분 또는 나타낸 시점에서, 시료를 루시퍼라제 검정 시약(제조원: Promega)내로 2:25로 희석시키고 활성을 Berthold Lumat LB9507 광도계로 측정하였다.

[0988] **YK55 비드를 사용한 Hsp70 경쟁 검정.** 단백질 용해물을 20 mM 트리스 pH 7.4, 25 mM NaCl, 0.1% NP-40 용해 완충제를 사용하여 제조하였다. 세포 추출물을 3시간 동안 4℃에서 나타낸 농도의 가용성 경쟁인자와 함께 20 mM 트리스 pH 7.4, 25 mM NaCl, 0.1 % NP-40 완충제 속에서 항온처리하였다. 한편, YK55-비드는 스트렙트아비딘 아가로스 비드(50μl)(제조원: Thermo Scientific)를 YK55(50 또는 100μM, 나타낸 바와 같음)와 함께 4℃에서 1시간 동안 항온처리하여 제조하였다. 비드를 완충제로 3회 세척시, 분해물을 함유하는 상기 가용성 경쟁인자를 YK55-비드와 함께 항온처리하였다. 시료를 4℃에서 밤새 항온처리하고, 용해 완충액으로 5회 세척하고 SDS-PAGE에 적용시켰다.

[0989] **Hsp70 Cy3B-K5 경쟁 형광 편광 검정:** FP 측정을 블랙 96-웰 미세역가 플레이트(Corning # 3650)를 사용하여 수행하였으며, 여기서, 여기 및 방사 둘다는 웰의 상부로부터 발생하였다. Hsp70 FP 결합 완충액은 다음을 함유하였다: 25 mM HEPES-K, pH=7.2, 20 mM NaCl, 200μM $CaCl_2$, 110 mM KOAc, 2 mM $Mg(OAc)_2$, 0.01% NP40. 각각의 검정 웰은 20㎍ 세포 용해물 및 YK-억제제를 75μL 완충제 속에 함유하였다. 혼합물을 진탕기 속에서 10

분 동안 유지시킨 후, 37℃에서 2시간 동안 항온처리하였다. 트레이서를 각각의 웰에 가하여 3nM 최종 농도의 Cy3B-YK5 및 100μL의 최종 용적을 수득하였다. 이후에 측정은 Analyst GT plate reader(제조원: Molecular Devices, 캘리포니아주 서니베일 소재) 위에서 수행하였다. 100 ms의 적분 시간을 사용하였고, Z 높이를 3 mm(중간)로 설정하였다. 여기 편광은 고정으로 설정하고, 및 방사 편광은 동력으로 설정하였다. cy3B-GA의 경우, 530 nm에서의 여기 여과기 및 580 nm에서의 방사 여과기를 561 nm의 다이크로닉 거울과 함께 사용하였다. 모든 FP 값은 밀리편광(mP) 단위로 나타내었다. mP 값은수학식 mP = 1000 x [(*I*S - *I*SB) - (*I*P - *I*PB)]/[(*I*S - *I*SB) + (*I*P - *I*PB)](여기서, *I*S는 평행 방사 강도 측정치이고, *I*P는 수직 방사 강도 시료 측정치이며, *I*SB 및 *I*SP는 배경(완충제)에 대한 상응하는 측정치이다)를 사용하여 계산하였다. 총 형광성은 2 x *I*P + *I*S로 측정하였다.

[0990] **음성 겔 전기영동.** 세포를 45분 동안 42℃에서 열 충격하거나 나타낸 억제제 또는 비히클로 3시간 동안 처리한 후, 20 mM Hepes pH 7.9, 0.42 M NaCl, 1.5 mM $MgCl_2$, 0.2 mM EDTA, 25% 글리세롤 완충제 중에서 분해시켰다. 75㎍의 단백질 시료를 예비수행(prerun), 비변성 구배 폴리아크릴아미드 겔(4% 적층 겔, 5 내지 20% 분리 겔) 상에 로딩하고 50 mM 트리스 pH 8.0, 0.38 M 글리신 전기영동 완충제 속에서 4℃로 밤새 분리하였다. 겔을 SDS-PAGE 수행 완충제 속에서 15분 동안 실온에서 예비-평형화하였다. 이후에, 단백질을 전기영동적으로 50 mM 트리스, 380 mM 글리신, 0.1% SDS, 20% 메탄올 완충제 속에 4℃에서 니트로셀룰로즈 막으로 이전시키고 HSF-1에 대해 블롯팅하였다.

[0991] **면역 침전.** 세포를 수집하고 20 mM 트리스 pH 7.4, 25 mM NaCl, 0.1 % NP-40 완충제 속에서 분해하였다. 각각의 시료는 500㎍의 총 단백질을 함유하였다. 적절한 항체(Hsp70의 경우 BB70 및 Hsp90의 경우 H9010)(5μl) 또는 정상 IgG (5μl) (음성 대조군으로서)를 각각의 시료에 단백질 G 아가로스 비드(30μl)(제조원: Upstate)와 함께 가하고 4℃에서 밤새 항온처리하였다. 시료를 분해 완충제로 5회 세척하고, SDS-PAGE에 이어 표준 웨스턴 블롯팅 과정에 적용시켰다.

[0992] **화학적 침전.** 단백질 용해물을 20 mM 트리스 pH 7.4, 25 mM NaCl, 0.1% NP-40 용해 완충제를 사용하여 제조하였다. 스트렙트아비딘 아가로스 비드(50μl)(제조원: Thermo Scientific)을 용해 완충제로 3회 세척하고, YK55를 표시된 농도로 가하고 복합체를 4℃에서 1시간 동안 항온처리하였다. 완충제로 3회 세척하고, 비드를 완충제 중 표시된 총 세포 단백질에 가하였다. 시료를 4℃에서 밤새 항온처리하고, 용해 완충제로 5회 세척하고 SDS-PAGE에 적용시켰다.

[0993] **Hsp70 결핍.** 4μl의 BB70 항-Hsp70 항체 또는 정상 마우스 IgG 및 30μl의 단백질 G 아가로스 현탁액을 20 mM 트리스 pH 7.4, 25 mM NaCl, 0.1% NP-40 완충제 중 200㎍의 MDA-MB-468 단백질 세포 용해물에 가하였다. 4℃에서 3시간 동안 항온처리한 후, 시료를 원심분리하고, 상청액을 수집하고 비드 펠렛을 버렸다. 이 과정을 2회 반복하였다. YK55-비드(100μM의 YK55를 50μl 스트렙트아비딘 비드에 가하였다)를 위에서 기술한 바와 같이 제조하고, 상층액에 가하고 4℃에서 밤새 항온처리하였다. 비드를 20 mM 트리스 pH 7.4, 25 mM NaCl, 0.1% NP-40 완충제로 5회 세척하고 SDS-PAGE에 적용시켰다.

[0994] **공유 결합.** K562 세포를 표시된 양의 YK55로 나타낸 시간 동안 처리하였다. 세포를 수집하고 20 mM 트리스 pH 7.4, 25 mM NaCl, 0.1 % NP-40 완충제 속에 분해하였다. 100μl의 분해 완충제 중 세포 추출물(500㎍)을 스트렙트아비딘 아가로스 비드와 함께 1시간 동안 4℃에서 항온처리하였다. 시료를 분해 완충제 또는 고 염(20 mM 트리스 pH 7.4, 1M NaCl, 0.1 % NP-40) 완충제로 5회 세척하고 SDS-PAGE에 적용시켰다. 겔을 제조업자의 과정(제조원: Invitrogen)에 따라 은 염색시키거나 단백질을 니트로셀룰로즈 막으로 이전시킨 다음 면역블롯팅시켰다.

[0995] **비가역성 시험 프로토콜.** MDA-MB-468 세포를 6-웰 플레이트 속에서 약 80%의 합치성으로 성장시켰다. 세포의 세트를 YK5(10 μM) 또는 비히클(DMSO)로 2시간 동안 처리하였다. 이후에, 1개 세트의 YK5 처리된 세포를 100 ng/mL IFNγ으로 30분 동안 자극시키고 추출물을 웨스턴 블롯팅을 위해 제조하였다. 다른 세트의 세포를 가온된 배지를 사용하여 화합물을 완전 세척제거하고, 2시간 동안 항온처리하고, 다시 세척하고, 다른 2시간 동안 항온처리하고, 다시 세척한 후, 추가로 4시간 동안 항온처리하였다. 이후에 당해 세트의 세포를 IFNγ로 자극시키고 추출물을 제1 세트의 세포와 유사하게 제조하였다.

[0996] **사이클로헥시미드 처리.** 세포를 사이클로헥시미드(100 ㎍/ml의 최종 농도에서)로 첨가된 비히클 또는 본 대상 물질의 화합물과 함께 나타낸 시간 동안 처리하였다. 세포를 상기 나타낸 바와 같이 분해하고 수득되는 시료를 웨스턴 블롯팅으로 분석하였다.

[0997] 세포를 50 mM 트리스 pH 7.4, 150 mM NaCl 및 1% NP-40 용해 완충제 속에서 분해하였다. NP-40 불용성 분획을 50 mM 트리스 pH 7.4 및 2 % SDS 속에서 분해하고 15분 동안 비등시켰다. 단백질을 SDS-PAGE에 이어서 표준 웨스턴 블롯팅 과정으로 분리하였다. 블롯을 방사능사진촬영에 의해 향상된 화학발광성 검출 시스템(제조원: GE Healthcare)을 사용하여 가시화하였다.

[0998] **밀도 계측**. 겔을 Adobe Photoshop 7.0.1으로 스캔하고 정량적 밀도계측 분석을 Un-Scan-It 5.1 소프트웨어(제조원: Silk Scientific, 유타주 오렘 소재)를 사용하여 수행하였다.

[0999] **키나제 스크린**. 대부분의 검정을 위해, 키나제-태그된 T7 파아지 균주를 BL21 균주로부터 기원한 이. 콜라이 숙주내에서 24-웰 블록 속에서 평행하게 성장시켰다. 이. 콜라이를 대수-상(log-phase)까지 성장시키고 동결된 스톡(감염 다중도 = 0.4)으로부터 T7 파아지로 감염시키고 진탕시키면서 32℃에서 분해될 때까지(90 내지 150분) 항온처리하였다. 용해물을 원심분리(6,000 xg)하고 여과(0.2㎛)하여 세포 부스러기를 제거하였다. 나머지 키나제를 HEK-293 세포내에서 생산하고 후속적으로 qPCR 검출을 위해 DNA로 태그하였다. 스트렙트아비딘-피복된 자기 비드를 비오티닐화된 소 분자 리간드를 사용하여 실온에서 30분 동안 처리하여 키나제 검정용 친화성 수지를 생성시켰다. 리간드된 비드를 과량의 비오틴으로 차단시키고 차단 완충제(SeaBlock(제조원: Pierce), 1% BSA, 0.05 % 트윈 20, 1 mM DTT)로 세척하여 결합하지 않은 리간드를 제거하고 비-특이적인 파아지 결합을 감소시켰다. 결합 반응물을 키나제, 리간드화된 친화성 비드, 및 시험 화합물을 1x 결합 완충제(20 % SeaBlock, 0.17x PBS, 0.05 % 트윈 20, 6 mM DTT) 속에서 조합하여 조립하였다. 시험 화합물을 100% DMSO 속에서 40x 스톡으로서 제조하고 검정내로 직접 희석하였다. 모든 반응물을 폴리프로필렌 384-웰 플레이트 속에서 0.04 ml의 최종 용적으로 수행하였다. 검정 플레이트를 실온에서 1시간 동안 진탕시키면서 항온처리하고 친화성 비드를 세척 완충제(1x PBS, 0.05 % 트윈 20)로 세척하였다. 이어서, 비드를 용출 완충제(1x PBS, 0.05 % 트윈 20, 0.5㎛ 비-비오티닐화된 친화성 리간드) 속에 재-현탁시키고 실온에서 진탕하면서 30분 동안 항온처리하였다. 용출물 중 키나제 농도를 qPCR로 측정하였다. KINOME*scan*의 선택성 점수(S)는 화합물 선택성의 정량적 척도이다. 이는 화합물에 결합하는 키나제의 수를 시험한 명백한 키나제의 총 수로 나누어 계산한다. TREE*spot*™은 KINOME*scan*에 의해 개발된 등록된 데이터 가시화 소프트웨어 도구이다. 결합하는 것으로 밝혀진 키나제를 적색 원으로 표시하며, 여기서, 원이 클수록 친화성 결합이 큼을 나타낸다. 키나제 계통수를 채택하고 제조업자(Science and Cell Signaling Technology, Inc.)로부터 허가하에 재생산한다.

[1000] **성장 억제 검정**. 억제제의 항증식 효과를 염료 알라마 블루(Alamar blue)를 사용하여 평가하였다. 당해 시약은 세포 배양물 속에서 세포 생존능의 신속한 객관적인 척도를 제공하며, 이는 세포의 대사능을 측정하기 위한 지시인자 염료 레사주린, 세포 생존능의 지시인자를 사용한다. 요약하면, 세포를 코스타(Costar) 96-웰 플레이트위에 플레이팅한다. 부착된 세포(예: SKBr3, MDA-MB-468, LNCaP, MRC5)의 경우, 8,000개 세포/웰을 사용하였다. 현탁액 세포(예: MOLM-13, Kasumi-1, OCI-Ly7, PBL)의 경우, 20,000개 세포/웰을 플레이팅하였다. 세포를 24시간 동안 37℃에서 항온처리한 후 약물 처리하였다. 약물을 나타낸 농도에서 3회 가하고, 플레이트를 72시간 동안 항온처리하였다. 알라마 블루(440㎛M)를 가하고, 플레이트를 6시간 후에 Analyst GT(형광성 강도 양식, 여기 530nm, 방사 580nm, 및 560nm의 비색 거울)를 사용하여 판독하였다. 결과를 Softmax Pro 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 세포 성장 억제 퍼센트는 초기 세포 집단(0 시간)을 고려하여처리된 세포 대 대조군 세포로부터 수득된 형광성 판독물을 비교함으로써 계산하였다. IC50은 세포 성장을 50% 까지 억제하는 약물 농도로 계산하였다.

[1001] **세포자멸사-아크리딘 오렌지/에티디움 브로마이드**. 세포자멸사를 아크리딘 오렌지/에티디움 브로마이드(AO/EB) 이중 염색을 사용하여 측정하였다. 아크리딘 오렌지를 생존 및 비생존 세포 둘다에 의해 취하고 이중 가닥 핵산(DNA)내로 삽입된 경우 녹색 형광성을 또는 단일 가닥 핵산(RNA)에 결합한 경우 적색 형광성을 방사하였다. 에티디움 브로마이드를 단지 비생존 세포에 의해 취하며 DNA내로 합입시켜 적색 형광성을 방사한다. (1) 생존 세포는 조직화된 구조를 지닌 단일의 녹색 핵을 가진다. (2) 조기 세포자멸사 세포(이는 여전히 완전한 막을 가지지만 DNA 분해를 겪기 시작한다)는 녹색 핵을 가지나, 주변핵 크로마틴 농축이 담녹색 팻치(patch) 또는 단편으로서 가시화된다. (3) 말기 세포자멸사 세포는 농축되거나 단편화된 크로마틴을 지닌 오렌지색 내지 적색 핵을 가진다. (4) 괴사성 세포는 조직화된 구조를 지닌 균일하게 오렌지 내지 적색 핵을 가진다. 요약하면, 세포를 20 mm Falcon 플레이트 위에 플레이팅하고 추가로 24시간 동안 항온처리하였다. 약물을 나타낸 농도에서 24 또는 48시간 동안 가하고, 세포를 PBS로 세척하고 트립신처리하였다. 아크리딘 오렌지 및 에티디움 브로마이드로 염색한 후 세포를 형광 현미경(Zeiss Axiovert 40 CFL)으로 가시화하고 계수하였다. 세포자멸사 세포의 퍼센트를 각각의 그룹에서 계수된 200 내지 300개 세포로부터 측정하였다.

[1002] **프로피디움 요오다이드 세포 염색 및 유동 세포측정 분석.** 단편화된 DNA(세포자멸사의 징후)를 갖는 세포의 존재를 또한 2N 미만의 DNA 함량을 갖는 세포(소-G_1)로서 검출할 수 있다. DNA 함량 분석을 위해, 세포를 빙-냉 PBS로 세척하고 70% 에탄올 속에서 1시간 동안 4℃에서 고정시켰다. 고정된 세포를 1,200 rpm에서 5분 동안 원심분리하고 50㎍/mL 프로피디움 요오다이드(제조원: Sigma-Aldrich) 및 50㎍/mL DNase-유리된 리보뉴클레아제 A(제조원: Sigma-Aldrich)을 함유하는 PBS 속에서 1시간 동안 실온에서 항온처리하여 염색하였다. DNA 함량은 유동 세포분석법에 의해 FACScan(제조원: BD Biosciences) 속에서 분석하였다. 데이터를 Cell Quest Pro 소프트웨어(제조원: Becton Dickinson)를 사용하여 10,000개 이상의 세포로부터 수집하고 FlowJo(제조원: Ashland, OR)를 사용하여 분석하였다.

[1003] **펄스-체이스.** MDA-MB-468 세포를 100 ng/ml IFNγ로 30분 동안 예비-처리한 후, 10μM YK5를 30분 동안 가한 후, 500 nM 스타우로스포린 또는 1 mM Na_3VO_4 처리하였다. 세포를 나타낸 시간에서 수집하고 50 mM 트리스 pH 7.4, 150 mM NaCl 및 1% NP-40 분해 완충제 속에서 분해하고 웨스턴 블롯팅 과정에 적용시켰다.

[1004] **활성화된 STAT1 DNA 결합 검정.** STAT1의 DNA-결합능을 ELISA-계 검정으로 (TransAM, 제조원: Active Motif, 캘리포니아주 칼스바드 소재)에 의해 제조업자의 지시에 따라 검정하였다. 요약하면, $5x10^6$ MDA-MB-468 세포를 IFNγ(100 ng/ml), YK5 (10 mM) 또는, IFNγ(100 ng/ml)와 YK5(1, 5 및 10 μM)의 조합물로 처리하였다. 10㎍의 세포 분해물을 예비-흡착된 STAT 컨센서스 올리고뉴클레오타이드(5'-TTCCCGGAA-3')를 함유하는 웰에 가하였다. IFNγ-처리된 세포의 경우, 검정은 야생형 또는 돌연변이된 STAT 컨센서스 결합 부위를 함유하는 20 pmol의 경쟁인자 올리고뉴클레오타이드의 존재 또는 부재하에 수행하였다. 인터페론-처리된 HeLa 세포(5 μg/웰)를 검정용 양성 대조군으로 사용하였다. 항온처리 및 세척 후, 토끼 폴리클로날 항-STAT1α 항체(1:1000, Active Motif)를 각각의 웰에 가한 후 HPR-항-토끼 제2 항체(1:1000, Active Motif)를 가하였다. HRP 기질 첨가 후, 흡광도를450 nm에서 655 nm의 참조 파장(Synergy4, 제조원: Biotek, 버몬트주 위누스키 소재)을 사용하여 판독하였다. 당해 검정에서, 흡광도는 시료 속에 존재하는 DNA-결합된 전사 인자의 양에 직접 비례한다. 실험을 4회 반복하여 수행하였다. 결과를 평균 흡광도 값과 SEM으로 나타내었다. P-값은 2중-테일(two-tailed) T-시험으로 나타내었다.

[1005] **면역형광성 현미경.** MDA-MB-468 세포를 100 ng/ml IFNγ로 30분 동안 처리한 후, 본 대상 물질의 화합물을 다른 30분 동안 가하였다. 세포를 파라포름알데하이드(4%) 속에 실온에서 15분 동안 고정시킨 후, 1 x TBS(3 내지 5분)로 세척하였다. 이후에, 세포를 5분 동안 1 x TBS 중 0.1% 붕수소화나트륨으로 퀀칭시키고, 앞서 기술한 바와 같이 세정한 후, 5.5% 정상 소 혈청 및 0.1% 트리톤 X-100을 함유하는 차단 용액과 함께 실온에서 항온처리하여 비특이적인 결합을 감소시켰다. 이후에, 세포를 제1 항체(항-포스포-STAT1(Y701); 제조원: Cell Signaling)와 함께 1시간 동안 실온에서 항온처리한 후 세정하고 FITC-표지된 염소 항-토끼 제2 항체(제조원: Invitrogen, 캘리포니아주 카마릴로 소재)와 함께 추가로 항온처리하였다. 슬라이드를 벡타실드(Vectashield)에 핵 염색용 4',6-디아미디노-2-페닐인돌(DAPI)(제조원: Vector Laboratories, Inc., 캘리포니아주 부를린가임)과 함께 올려놓았다. 형광성은 DAPI 및 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC) 여과기 세트, 및 40x의 대물렌즈 셋팅을 갖는 Zeiss Axiovert 200M 역위 현미경으로 모니터링하였다.

[1006] **세포 침입 검정.** MDA-MB-231 세포의 침입능은 보이덴 챔버 마트리겔 침입 검정(Boyden chamber Matrigel invasion assay)을 사용하여 시험하였다. 6-웰 플레이트(제조원: Becton Dickinson, 뉴저지주 프랭클린 레이크스 소재) 속에 $5x10^5$ 세포/웰에서 플랫팅된(platted) MDA-MB-231 세포를 24시간 동안 DMSO 및 YK5(1μM)로 예비-처리하였다. 세포 생존능을 트립판 블루 배제법으로 평가하였다. 요약하면, 세포를 트립판 블루로 염색하고 혈구계를 사용하여 수동으로 계수하였다. 트립판 블루를 배제하는 세포인 생존 세포를 혈청 불포함 DMEM으로 3회 세척하고 0.3 ml의 혈청-불포함 DMEM 속에 재현탁시켰다. 동일한 수의 생존 세포($2x10^5$)를 보이덴 챔버의 상부 구획에 가하고 DMEM 속에 10% FBS를 함유하는 처리 배지를 하부 챔버에 가하였다. 보이덴 챔버는 8μm PET 트랙-에칭된(track-etched) 막을 함유하였으며, 마트리겔 트랜스웰(Matrigel transwells: 제조원: BD Biosciences, 캘리포니아주 산 호세 소재)를 함유하였다. 세포를 20시간 동안 37℃에서 항온처리한 후, 막의 하부 측면으로 침입하는 세포를 100% 메탄올로 2분 동안 고정시키고, 0.5% 크리스탈 바이올렛 속에서 2분 동안 염색하고, 물 속에서 세정하고, 명시야 현미경(bright-field microscope) 하에서 실험하였다. 막당 10개 장 내의 세포를 x 100 대물렌즈에서 계수하였다.

[1007] **카스파제 3/7 활성화 세포자멸사 검정.** 블랙 96-웰 플레이트(제조원: Corning 3603) 위에서 50μl의 매질이 들

어있는 배경 컬럼(세포 부재)을 제외하고는 세포를 플레이팅하고, 항온처리기(37℃, 5% CO_2) 속에 두어 세포가 부착하여 평형화하도록 하였다. 50㎕의 매질 속의 화합물을 나타낸 농도 범위에서 나타낸 시간 동안 가하였다. Z-DEVD-R110(Molecular Probes R22120)을 함유하는 100㎕의 검정 완충제(10mM HEPES (pH. 7.5), 2mM EDTA, 0.1% CHAPS, 0.1mg/ml PMSF, 완전 프로테아제 억제제 혼합물(Roche 1 697 498))을 각각의 웰에 가하였다. 항온처리 후, 형광성 강도를 분석기(방사 485, 530에서 여기)를 사용하여 판독하였다.

[1008] **화학적 침전 및 단백질체학.** 단백질 분해물을 20 mM 트리스 pH 7.4, 25 mM NaCl, 0.1% NP-40 용해 완충제를 사용하여 제조하였다. 스트렙트아비딘 아가로스(제조원: Thermo Scientific)를 분해 완충제로 3회 세척하고, YK55(100㎛M)을 가하고 복합체를 4℃에서 1시간 동안 항온처리하였다. 완충제로 3회 세척시, 비드를 완충제중 500 ㎍의 세포 단백질에 가하였다. 시료를 4℃에서 밤새 항온처리하고, 분해 완충제로 5회 세척하고 SDS-PAGE에 적용시켰다. 겔을 SilverQuest Silver Staining 키트(제조원: Invitrogen)로 제조업자의 지시에 따라 염색하였다. 단백질 밴드를 잘라서, 물로 세척한 후, 겔 슬라이스를 1 mm^3 조각으로 자르고, 100 mM NH_4HCO_3 중 10 mM DTT로 56℃에서 30분 동안 환원시키고, 100 mM NH_4HCO_3 중 55 mM 요오도아세트아미드 용액으로 실온에서 암실 속에서 20분 동안 알킬화한 후, 트립신(13ng/㎕)으로 37℃에서 밤새 분해하였다. 펩타이드를 100 내지 200 ㎕의 66.6% 아세토니트릴/5% 포름산으로 추출하고, 합해진 펩타이드 추출물의 용적을 SpeedVac 속에서 MS 분석 전에 ~10 ㎕로 감소시켰다. 웨일 코넬 의과 대학(Weill Cornell Medical College: WCMC)의 단백질체학 시설에서 액체 크로마토그래피-탄뎀 질량 분광법 분석(LC-MS/MS)을 XCT 및 이온 트랩 질량 분광기(ion trap mass spectrometer)(제조원: Agilent Technologies, 캘리포니아주 팔로 알토 소재)에 커플링된 1100 시리즈의 LC를 사용하여 수행하였다. 당해 시스템은 아질런트 칩 큐브 인터페이스(Agilent Chip Cube interface) 및 C18 풍부 컬럼, C18-용해 컬럼, 및 나노스프레이 방사기를 통합한 실리콘 웨이퍼 "칩-컬럼"이 장착되어 있다. 겔내에서, 단백질 분해물을 로딩하고 풍부 컬럼에서 4㎕/분의 유동 속도로 탈염시킨 후, 0.35 ㎕/분의 유동 속도로 40 mm x 75㎛M ZORBAX 300 C18 컬럼(제조원: Agilent) 상에서 분해하였다. LC 구배는 3 내지 45% 용매 B로 25분에 이어, 45 내지 90% 용매 B로 5분 동안이었다. 이동 상 용매 A는 3% ACN 중 0.1% 포름산이었고 용매 B는 90% ACN 중 0.1% 포름산이었다. 질량 스펙트럼을 양성-이온 양식으로 자동화된 데이터-의존성 MS/MS를 사용하여 4개의 최대 강도 이온 상에서 전구체 MS 스캔으로부터 획득하였다. SPECTRUM MILL 소프트웨어(제조원: Agilent)을 사용하여 LC-MS/MS 미가공 데이터를 가공하고 단백질 확인용 단백질 데이터베이스를 조사하였다.

[1009] **화학적 침전 및 MS 분석: 1: 나노-LC-MS/MS.** K562 세포를 4시간 동안 100㎛M YK55 또는 D-비오틴으로 처리하였다. 세포를 수집하고 20 mM 트리스 pH 7.4, 25 mM NaCl, 0.1 % NP-40 완충제 속에서 분해하였다. 100㎕의 분해 완충제 중 YK55 처리된 세포 추출물(500 ㎍)을 스트렙트아비딘 아가로스 비드와 함께 1시간 동안 4℃에서 항온처리하였다. D-비오틴 처리된 세포 추출물(500 ㎍)을 1시간 동안 4℃에서 단백질 G 아가로스 비드(30㎕)(제조원: Upstate) 상에 부착된 BB70 항체(4㎕)와 함께 항온처리하였다. 비드를 고-염 완충제(1 M NaCl)로 세척하고, 단백질을 2% SDS 속에서 비등시켜 용출시키고, 변성 겔 상에서 분리하고 제조업자의 과정(제조원: Biorad)에 따라 쿠마시(Coumassie) 염색하였다. YK55-약물 처리된 및 BB70 풀다운으로부터의 겔-분해된 단백질을 트립신으로 분해하고, 시스테인 함유 펩타이드를 기술한 바와 같이(10), 베타-머캅토에탄올 및 아크릴아미드를 사용하여 환원시키고 알킬화하였다. 겔내에서 트립신 분해물을 2 ㎕ 베드-용적의 Poros 50 R2(제조원: Applied Biosystems - 'AB') 역상 비드 상에서 마이크로-세정 과정((micro-clean-up procedure)에 적용시키고, 에펜도르프 겔-로딩 팁(Eppendorf gel-loading tip) 속에 패킹하고, 용출제를 0.1% 포름산으로 희석하였다. 배치 정제된 혼주물의 분석은 나노 스프레이 이온 공급원이 장착된 OrbiTrap(제조원: Thermo Scientific LTQ XL Linear Ion Trap) 질량 분광기로 수행하였다. 펩타이드 혼합물(20 ㎕ 중)를 트랩핑 가드 컬럼(trapping guard colum) (LC Packings로부터의 0.3x5-mm PepMap C18 100 카트릿지) 상에 Eksigent 나노 MDLC 시스템(제조원: Eksigent Technologies, Inc)을 사용하여 20 ㎕/분의 유동 속도로 로딩하였다. 세척한 후, 유동물을 가드 컬럼을 통해 역전시키고 펩타이드를 5 내지 45% MeCN 구배(0.1% FA 중)를 사용하여 85분 동안 200 nL/분의 유동 속도로 75-마이크론 x 15-cm 융합된 실리카 모세관 PepMap C18 컬럼(제조원: LC Packings) 상에 및 위에 용출시키고; 용출물을 75-마이크론(10-마이크론 구멍 사용) 융합된 실리카 나노-전자스프레이 침(제조원: New Objective)으로 향하도록 하였다. 전자분무 이온화(ESI) 침 전압을 약 1800 V에서 셋팅하였다. 질량 분석기를 자동, 데이터-의존성 MS/MS 획득 양식으로 작동시키고, 충돌 에너지를 MS/MS에 대해 선택된 전구체 이온의 *m/z* 값에 따라 자동적으로 조절하였다. LC-MS/MS 데이터로부터의 초기 단백질 확인을 Mascot search engine(제조원: Matrix Science, version 2.2.04; www.matrixscience.com) 및 NCBI(제조원: National Library of Medicine, NIH) 및 IPI(제조원: International Protein Index, EBI, 영국 힌스톤 소재) 데이터베이스를 사용하여 수행하였다. 2개의 손실된 트립신 분해 부위가 허용되도록 하고, 전구체 이온 질량

내성 = 10ppm, 단편 이온 질량 내성 = 0.8 Da, 단백질 변형을 Met-옥사이드, Cys-아크릴아미드 및 N-말단 아세틸화에 대해 허용하였다. MudPit 점수매김은 통상적으로 활성화된 '필요한 볼드 레드(require bold red)"로 및 유의성 한계 점수(significance threshold score) p<0.01을 사용하여 적용시켰다. 모든 확인된 단백질에 대한 유일한 펩타이드 수(또는 '스펙트럼 수(spectral counts)') 및 서열 범위 퍼센트를 추가의 분석을 위해 엑셀(Excel)로 제작하였다.

[1010] **MALDI-reTOF-MS/MS:** 겔내 분해물로부터 수득되는 펩타이드 혼주물을 마트릭스-보조된 레이저-탈착/이온화 반영 전파시간(ionization reflectron time-of-flight)(MALDI-reTOF) MS에 의해 BRUKER UltraFlex TOF/TOF 장치(제조원: Bruker Daltonics; 독일 브레멘 소재)를 사용하여 분석하였다. 선택된 실험 질량(*m/z*)을 취하여 풍부하지 않은 단백질 데이터베이스의 사람 분절('NR'; ~223,695 실체; 제조원: National Center for Biotechnology Information; 메릴랜드주 베데스다 소재)을 Mascot Peptide Mass Fingerprint(PMF) 프로그램, 버젼 2.2.04를 윈도우용(www.matrixscience.com)을 사용하여 35 ppm보다 우수한 질량 정확도 제한, 및 펩타이드당 허용된 최대 2개의 손실된 분해 부위와 함께 조사하였다. 이는 단백질의 동일성을 확인하도록 하고 변형된(시스테인 아크릴아미드 유도체화된) 펩타이드의 트립신 펩타이드 맵들 사이의 차이를 위치시키도록 한다. 차등적 피크 *m/z* 값은 확인된 단백질과 일치하였으며, 820.34(및 YK55-약물) 및 594.26 달톤(및 비오틴 그룹이 없는 YK55-약물)에서 약물 유도체화 그룹의 존재를 허용하였다. 실험 값에 일치하는 계산된 나노-동위원소 단편을 사용하여 관측된 펩타이드를 확인하기 위해, 선택된 펩타이드의 질량 분광법 서열분석을 동일하게 제조된 시료 상에서 MALDI-TOF/TOF (MS/MS) 분석에 의해 UltraFlex 장치를 사용하여 'LIFT' 방식으로 수행하였다. 단편 이온 스펙트럼을 취하여 MASCOT MS/MS Ion Search 프로그램(제조원: Matrix Science) 및 http://db.systemsbiology.net:8080/proteomicsToolkit/FragIonServlet.html에서 이용가능한 온-라인 단백질체학 도구키트(toolkit)를 사용하여 NR을 조사하였다. 결과를 수동으로 확인하였다. 이렇게 수득된 어떠한 잠정적인 결과는 예측된 트립신 펩타이드의 컴퓨터-생성된 단편 이온 계열을 실험적 MS/MS 데이터와 비교하여 입증하였다.

[1011] **종양 이종이식체.** 4 내지 6주령 *nu/nu* 무흉선 암컷 마우스를 Taconic(제조원: Farms INC)으로부터 입수하였다. 실험은 동물 보호 협회 및 사용 위원회-승인된 프로토콜하에 수행하였고, 조사시 동물의 적절하고 인도적인 사용을 위한 협회 안내를 따랐다. MDA-MB-468($1x10^7$ 세포)을 마우스의 우측 옆구리내에 20-게이지 침을 사용하여 피하 이식하고 성장하도록 하였다. 투여 전에, YK5·HCl의 용액을 멸균 수 속에서 제형화하였다. 마우스에게 격일 스케쥴로 YK5 용액 20㎕를 종양내(i.t.) 주사하였다. 주사된 YK5의 농도를 종양 체적과 관련하여 평가하고 10㎛M을 실험 기간 전체에서 유지하였다. 모든 마우스에게 아우그멘틴(아목시실린/클라불라네이트 칼륨; 제조원: SmithKline Beecham)을 이들의 음료수로 치료요법 동안 제공하였다. 마우스를 CO_2 마취로 희생시켰다.

100 내지 150 mm^3의 용적에 이르는 MDA-MB-468 종양을 지닌 마우스(n=5)를 격일로 종양내(i.t.) 처리하였다. 종양 체적은 베르니어 칼리퍼(Vernier caliper)를 사용한 측정으로 측정하고 종양 체적은 이의 길이 x 너비^2 x 0.4의 곱으로 계산하였다. 종양 체적은 나타낸 일자에 마우스의 그룹에 대해 나타낸 중간 종양 체적 ± s.d.로 나타내었다. 종양 성장 억제 값 퍼센트*(%)*를 비히클-처리된 마우스와 비교된 약물-처리된 마우스에 대해 연구의 최종일에 측정하고 100 x {1-[(치료군$_{최종일}$ - 치료군$_{1일}$)/(대조군$_{최종일}$ - 대조군$_{1일}$)]}로 계산하였다.

[1012] **통계.** W 데이터를 GraphPad Prism(버젼 4; 제조원: GraphPad Software)에 삽입된 것으로서 쌍을 이루지 않은 2-테일 t 시험으로 분석하였다. 0.05 미만의 p 값을 유의적인 것으로 고려하였다. 달리 나타내지 않는 한, 데이터는 2회 또는 3회의 반복물의 평균 ± SD로 나타낸다. 오차는 평균의 SD로 나타낸다. 단일 패널이 나타난 경우, 데이터는 2개의 개개 실험의 대표치이다.

[1013] **실시예 13: 환자의 치료**

[1014] 환자는 유방암 환자이다. 약제학적 유효량의 화합물 YK5 또는 본 대상 물질의 관련 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여한다. 환자는 유방암으로부터 개선되거나 회복되고/되거나 유방암의 증식이 저하되고/되거나 억제되는 것으로 예측된다.

[1015] **실시예 14: 환자의 치료**

[1016] 환자는 백혈병 환자이다. 약제학적 유효량의 본 대상 물질의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여하였다. 환자는 백혈병으로부터 개선되거나 회복되고/되거나 백혈병의 증식이 저하되고/되거나 억제되는

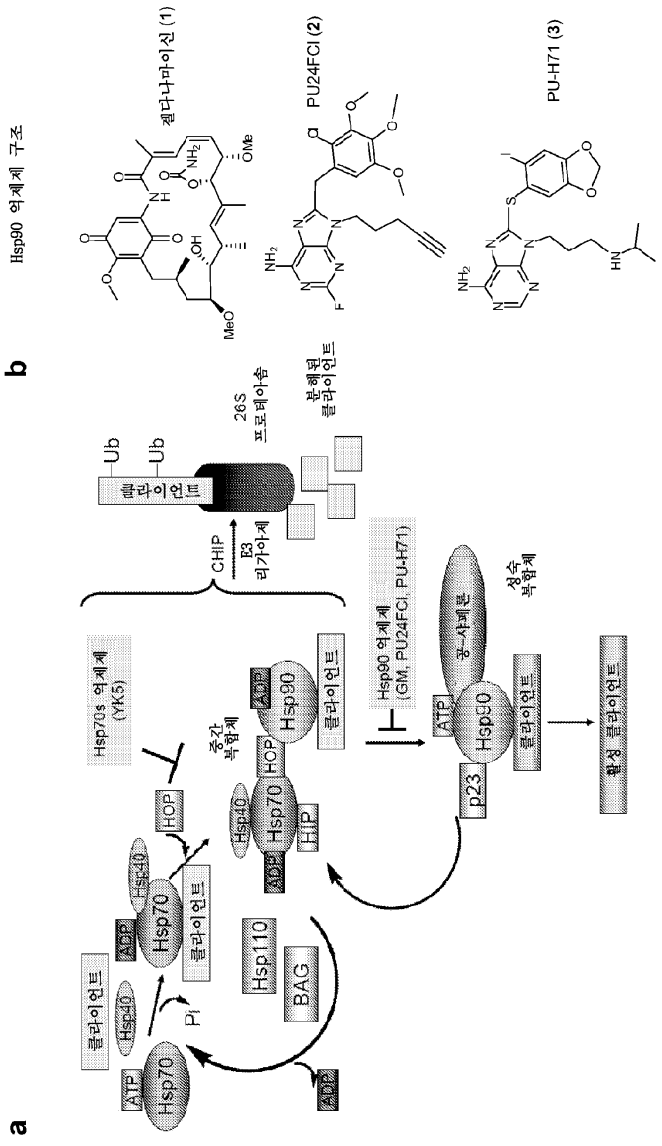
것으로 예측된다.

[1017] 별도의 양태의 내용에서 명확하게 기술된 현재 기술된 대상 물질의 특정 특징들은 또한 단일 양태와 함께 제공될 수 있는 것으로 인정된다. 역으로, 단일 양태와 관련하여 간결하게 기술된 현재 기술된 대상 물질의 각종 특징들은 또한 별도로 또는 어떠한 적합한 소조합으로 제공될 수 있다.

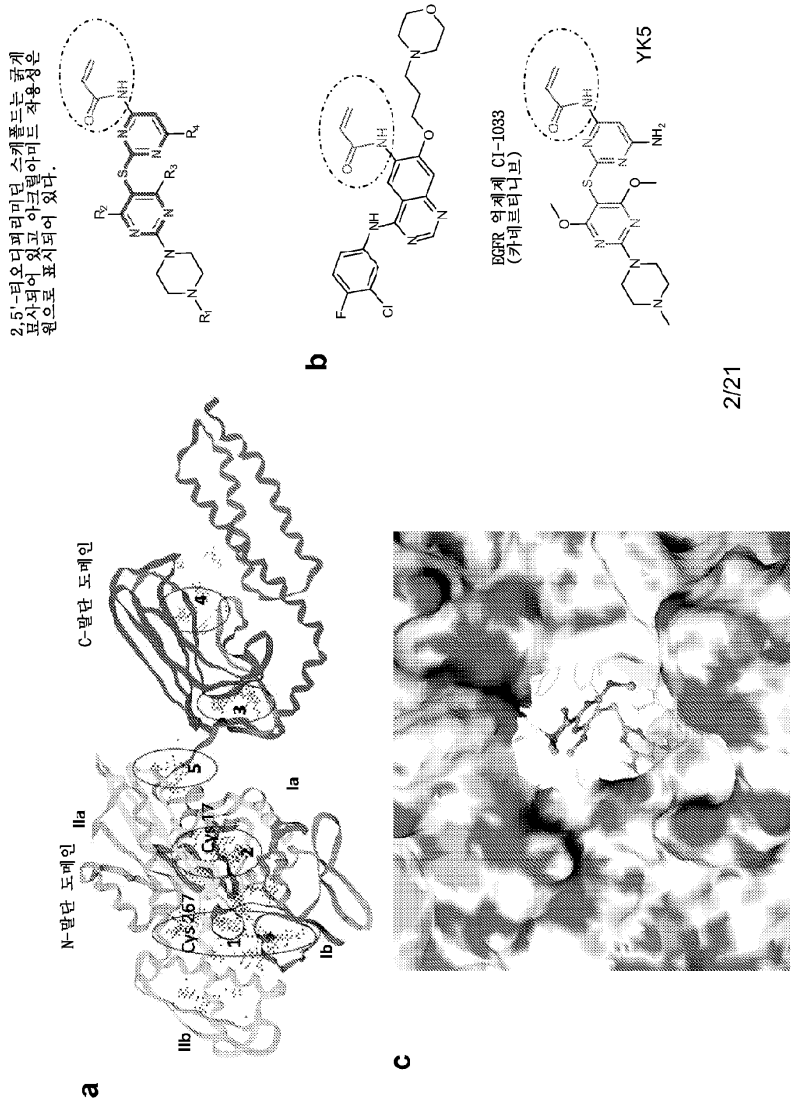
[1018] 이와 같이 기술된 본 대상 물질은 많은 방법으로 변형되거나 변화될 수 있음이 명백할 것이다. 이러한 변형 및 변화는 본 대상 물질의 취지 및 영역으로부터 벗어난 것으로 고려되지 않아야 하며, 모든 이러한 변형 및 변화는 다음의 기술된 대상 물질의 영역내에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1

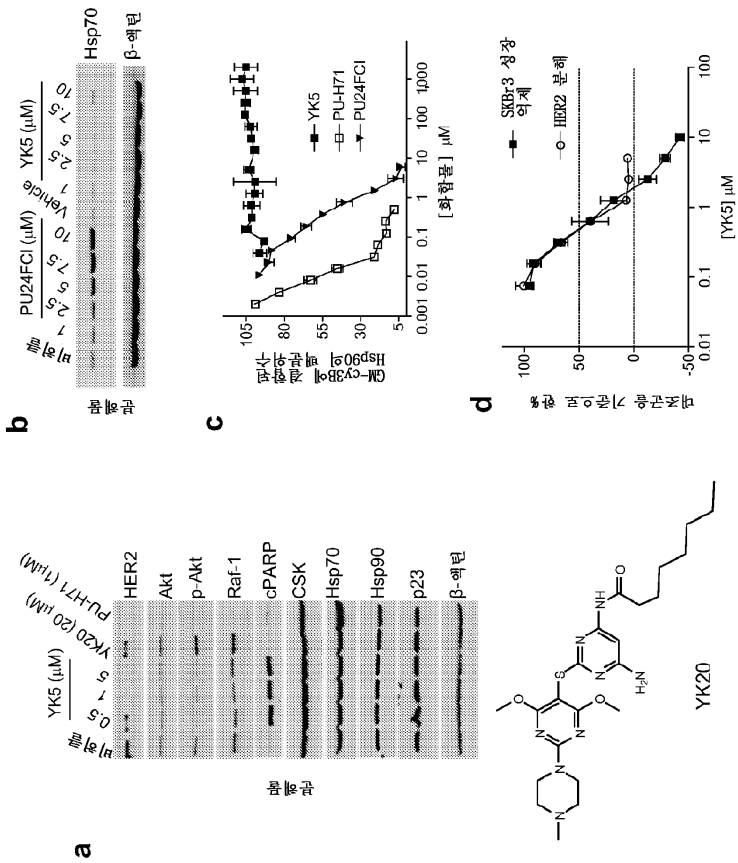


도면2

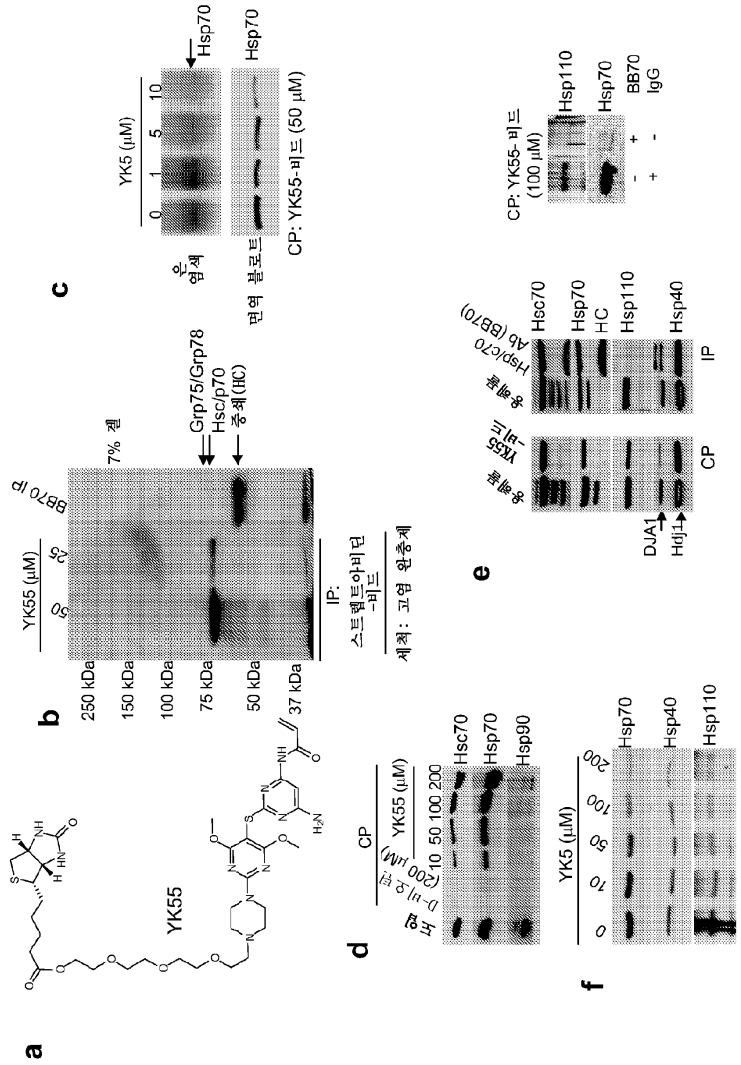

2,5'-티오디피리미딘 스캐폴드는 굵게 표시되어 있고 아크릴아미드 작용성은 원으로 표시되어 있다.
a
N-말단 도메인
C-말단 도메인
IIa
Ia
Ib
IIb
Cys797
Cys773
1
2
3
4
5
b
EGFR 억제제 CI-1033 (카네르티니브)
YK5
c

2/21

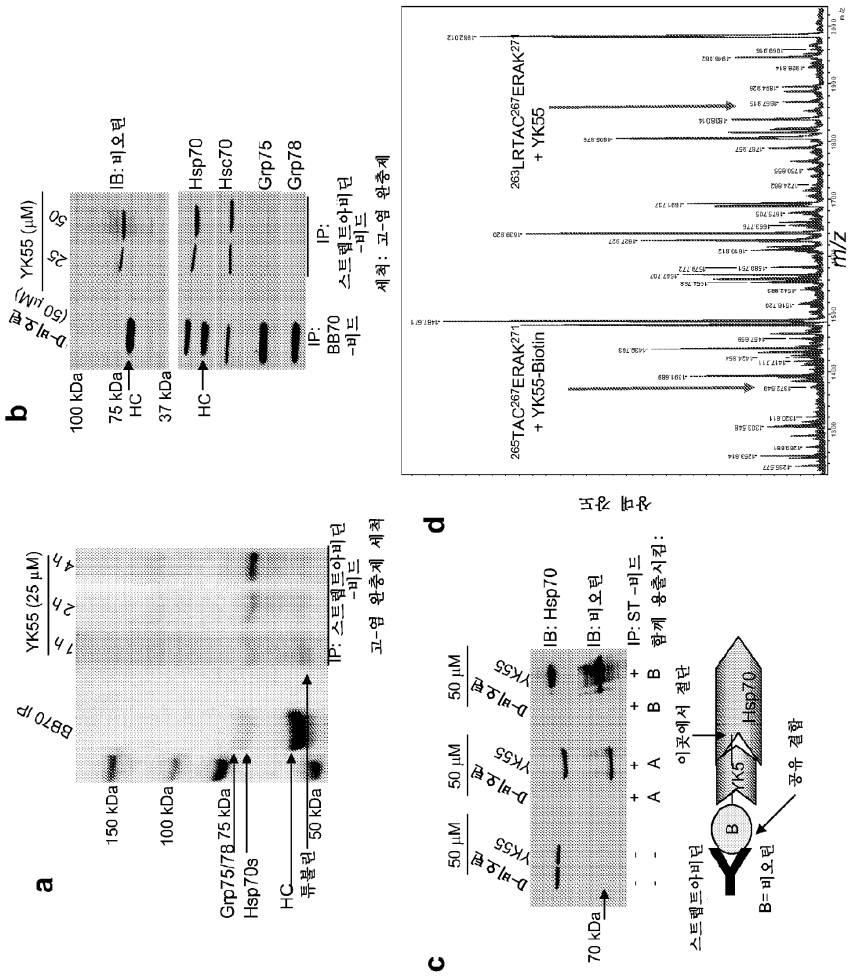
도면3


a
분해물
처치물
YK5 (μM)
0.5
1
5
YK20 (20 μM)
PU-H71 (1 μM)
HER2
Akt
p-Akt
Raf-1
cPARP
CSK
Hsp70
Hsp90
p23
β-액틴
YK20
b
분해물
처치물
PU24FCl (μM)
1
2.5
5
7.5
10
Vehicle
YK5 (μM)
1
2.5
5
7.5
10
Hsp70
β-액틴
c
GM-cv3Bo에 결합된 Hsp90의 백분위수
105
80
55
30
5
0.001 0.01 0.1 1 10 100 1,000
[화합물] μM
YK5
PU-H71
PU24FCl
d
대조군을 기준으로 한 %
100
50
0
-50
0.01 0.1 1 10 100
[YK5] μM
SKBr3 성장 억제
HER2 분해

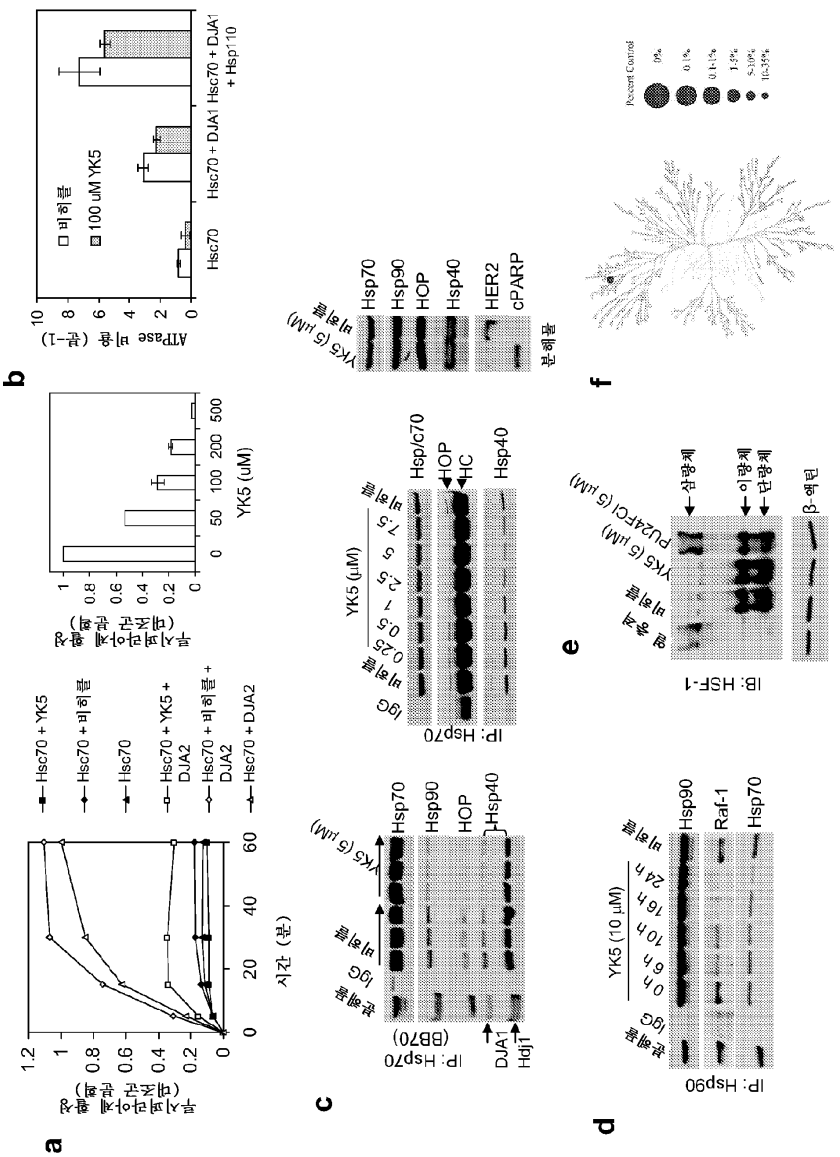
도면4


a
YK55
b
YK55 (μM)
50
25
0
BB70 IP
7% 겔
250 kDa
150 kDa
100 kDa
75 kDa
50 kDa
37 kDa
Grp75/Grp78
Hsc/p70
총체(HC)
IP:
스트렙트아비딘
-비드
세척: 고염 완충제
c
YK5 (μM)
0
1
5
10
Hsp70
Hsp70
용출액
면역 블로트
CP: YK55-비드 (50 μM)
d
CP
YK55 (μM)
0
10
50
100
200
Hsc70
Hsp70
Hsp90
e
CP: YK55-비드
(100 μM)
Hsp110
Hsp70
BB70
IgG
+
-
-
+
IP
Hsc70
Hsp70
HC
Hsp110
Hsp40
HSP/C70
Ab (BB70)
용출물
YK55
-비드
용출물
CP
DJA1
Hdj1
f
YK5 (μM)
0
10
50
100
200
Hsp70
Hsp40
Hsp110

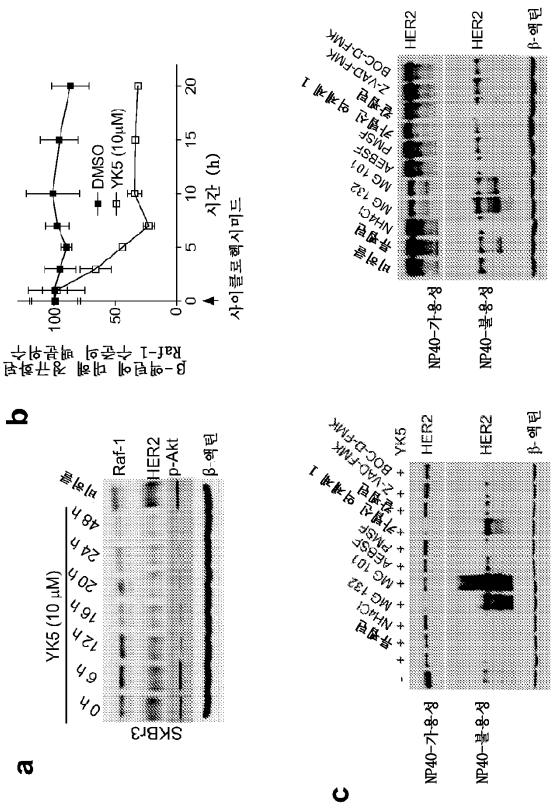
도면5


a
BB70 IP
YK55 (25 μM)
1 h
2 h
4 h
150 kDa
100 kDa
Grp75/78 75 kDa
Hsp70s
HC
튜불린 50 kDa
IP: 스트렙트아비딘 -비드
고-염 완충제 세척
b
D-뷰틸로 YK55 (μM)
50
25
(50 μM)
100 kDa
75 kDa
HC
37 kDa
HC
IB: 비오틴
Hsp70
Hsc70
Grp75
Grp78
IP: 스트렙트아비딘 -비드
IP: BB70 -비드
세척: 고-염 완충제
c
D-뷰틸로 YK55
50 μM
70 kDa
IB: Hsp70
IB: 비오틴
IP: ST -비드
함께 용출시킴:
- - A + A + B + B
이곳에서 절단
스트렙트아비딘
B
YK5
Hsp70
공유 결합
B=비오틴
d
상대 강도
m/z
265TAC267ERAK271 + YK55-Biotin
265LRTAC267ERAK271 + YK55

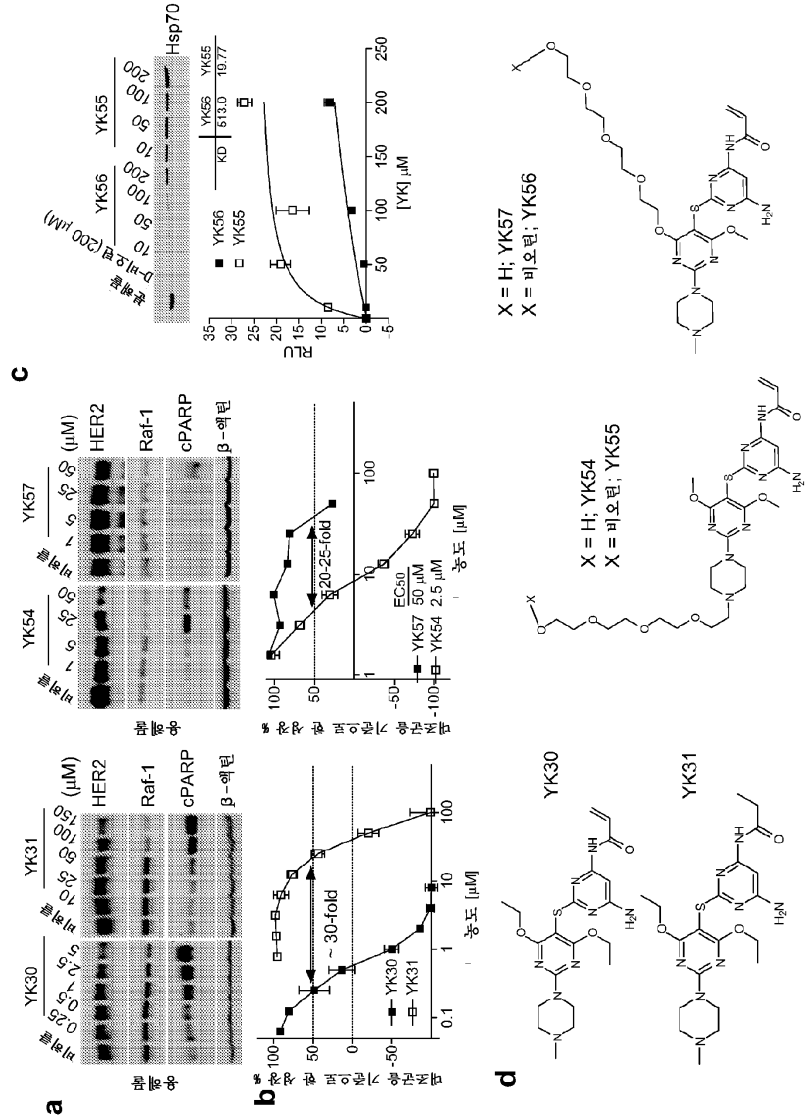
도면6


a
푸시퍼라아제 활성 (대조군 분획)
시간 (분)
YK5 (uM)
Hsc70 + YK5
Hsc70 + 비히클
Hsc70
Hsc70 + YK5 + DJA2
Hsc70 + 비히클 + DJA2
Hsc70 + DJA2
b
ATPase 비율 (분-1)
비히클
100 uM YK5
Hsc70
Hsc70 + DJA1
Hsc70 + DJA1 + Hsp110
c
IP: Hsp70 (BB70)
전체물
IgG
비히클
YK5 (5 μM)
Hsp70
Hsp90
HOP
Hsp40
DJA1
Hdj1
IP: Hsp70
YK5 (μM)
0.25
0.5
1
2.5
5
7.5
Hsp/c70
HC
d
IP: Hsp90
YK5 (10 μM)
0 h
6 h
10 h
16 h
24 h
Raf-1
e
IB: HSF-1
삼량체
이량체
단량체
β-액틴
PU24FCl (5 μM)
f
Percent Control
0%
0.1%
0.1-1%
1-5%
5-10%
10-35%

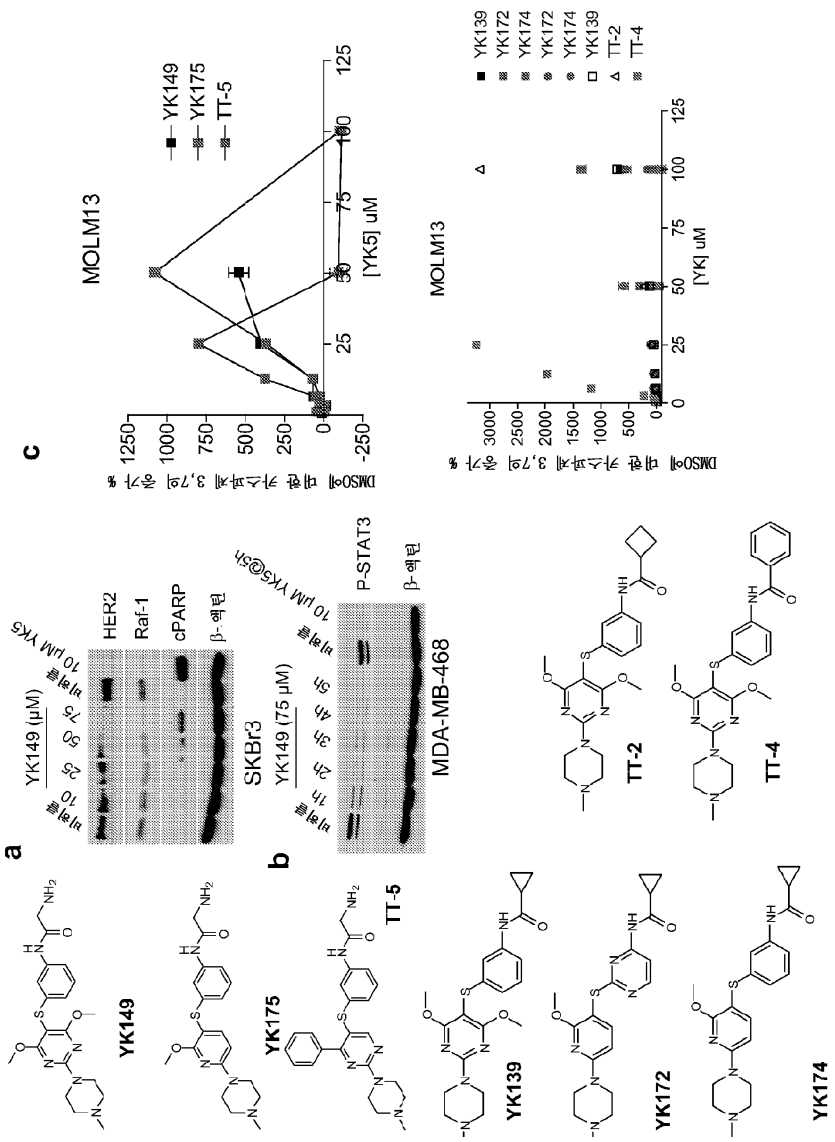
도면7


a
SKBr3
YK5 (10 μM)
0 h
6 h
12 h
16 h
20 h
24 h
48 h
처리물
Raf-1
HER2
p-Akt
β-액틴
b
β-액틴에 대해 정규화된 Raf-1 수준의 백분위수
100
50
0
0
5
10
15
20
시간 (h)
DMSO
YK5 (10μM)
사이클로헥시미드
c
NP40-가용성
NP40-불용성
HER2
β-액틴
YK5
처리물
무처리
NH4Cl
MG 132
AEBSF
PMSF
키틴질
Z-VAD-FMK
BOC-D-FMK
에세틴 1

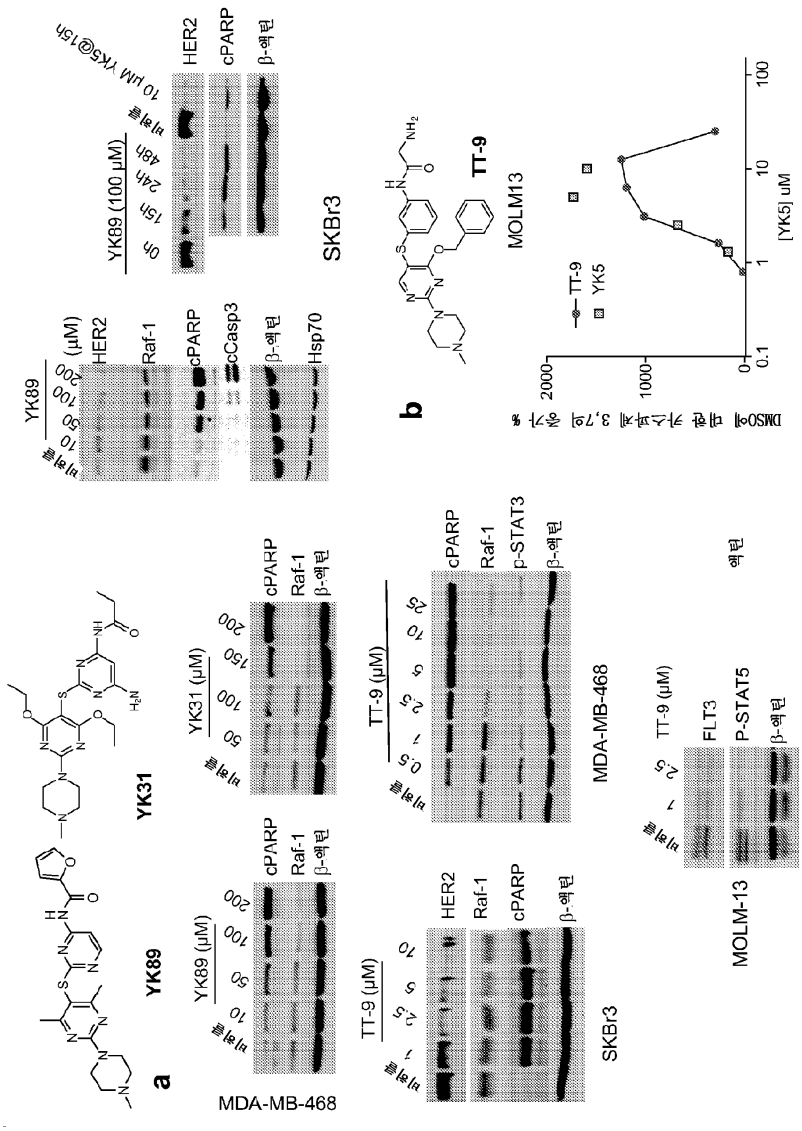
도면8


a
b
c
d
HER2
Raf-1
cPARP
β-액틴
YK30
YK31
YK54
YK55
YK56
YK57
YK30
YK31
X = H; YK54
X = 비오틴; YK55
X = H; YK57
X = 비오틴; YK56
Hsp70
YK56 KD 613.0
YK55 19.77
[YK] μM
농도 [μM]
대조군을 기준으로 한 성장 %
20-25-fold
~ 30-fold
EC50
YK57 50 μM
YK54 2.5 μM

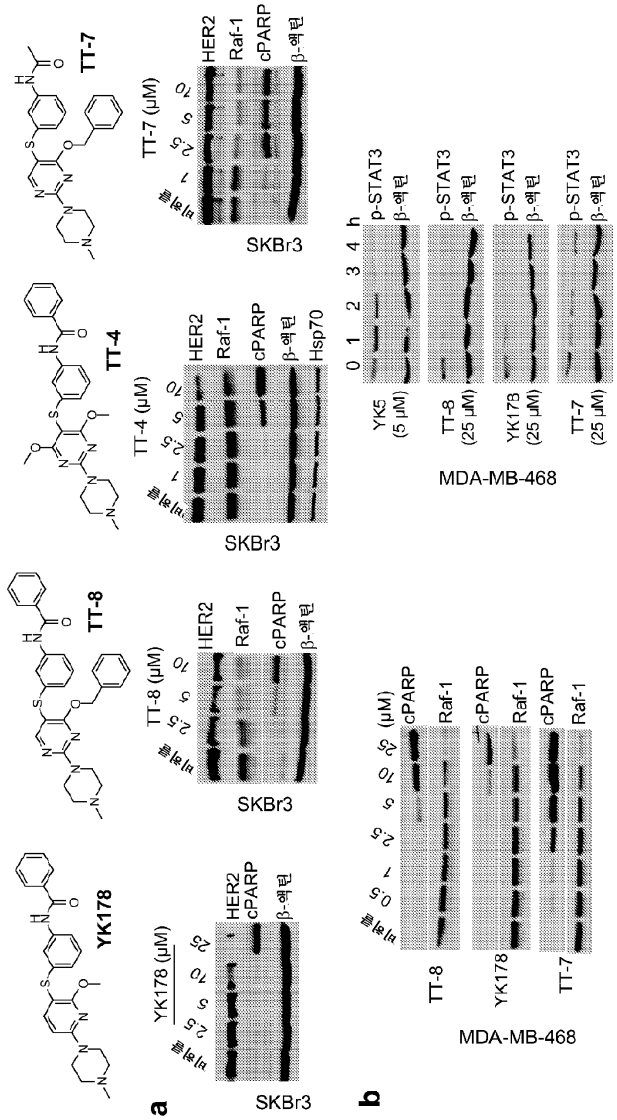
도면9


a
YK149 (μM)
비처리
10
25
50
75
10 μM YK5
HER2
Raf-1
cPARP
β-액틴
SKBr3
b
YK149 (75 μM)
비처리
1h
2h
3h
4h
5h
10 μM YK5@5h
P-STAT3
β-액틴
MDA-MB-468
c
MOLM13
YK149
YK175
TT-5
[YK5] uM
DMSO에 대한 카스파제 3,7의 증가 %
MOLM13
YK139
YK172
YK174
YK172
YK174
YK139
TT-2
TT-4
[YK] uM
DMSO에 대한 카스파제 3,7의 증가 %
YK149
YK175
TT-5
YK139
YK172
YK174
TT-2
TT-4

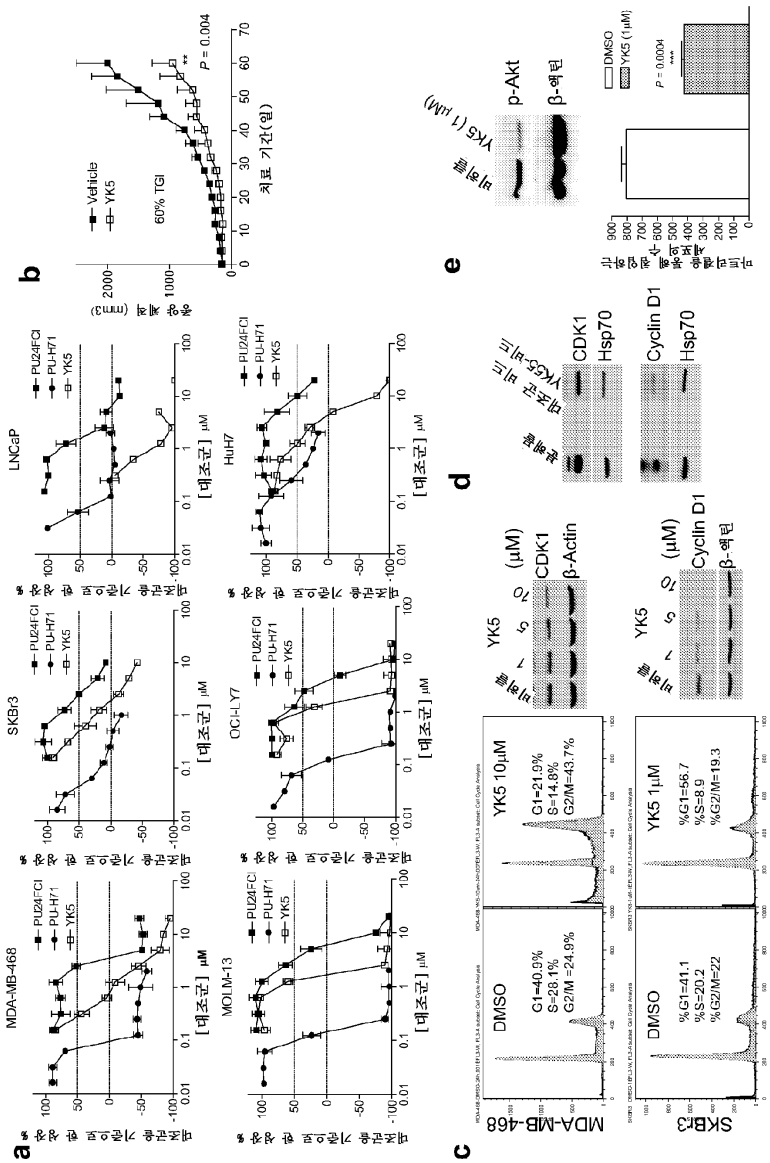
도면10


a
YK89
YK31
MDA-MB-468
YK89 (μM)
YK31 (μM)
HER2
Raf-1
cPARP
β-액틴
SKBr3
TT-9 (μM)
p-STAT3
MOLM13
FLT3
P-STAT5
b
TT-9
YK5
[YK5] uM
DMSO에 대한 카스파제 3,7의 활성 %

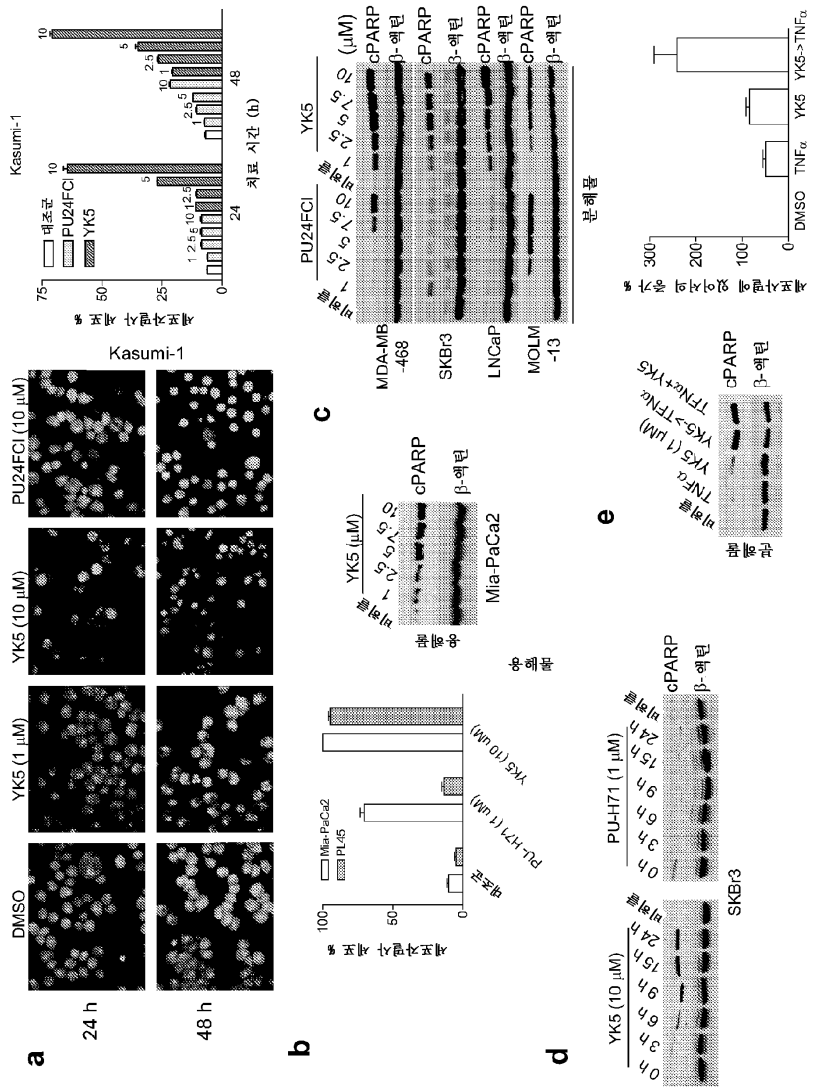
도면11


TT-7
TT-7 (μM)
HER2
Raf-1
cPARP
β-액틴
SKBr3
TT-4
TT-4 (μM)
Hsp70
TT-8
TT-8 (μM)
YK178
YK178 (μM)
a
b
p-STAT3
YK5 (5 μM)
TT-8 (25 μM)
YK178 (25 μM)
TT-7 (25 μM)
MDA-MB-468

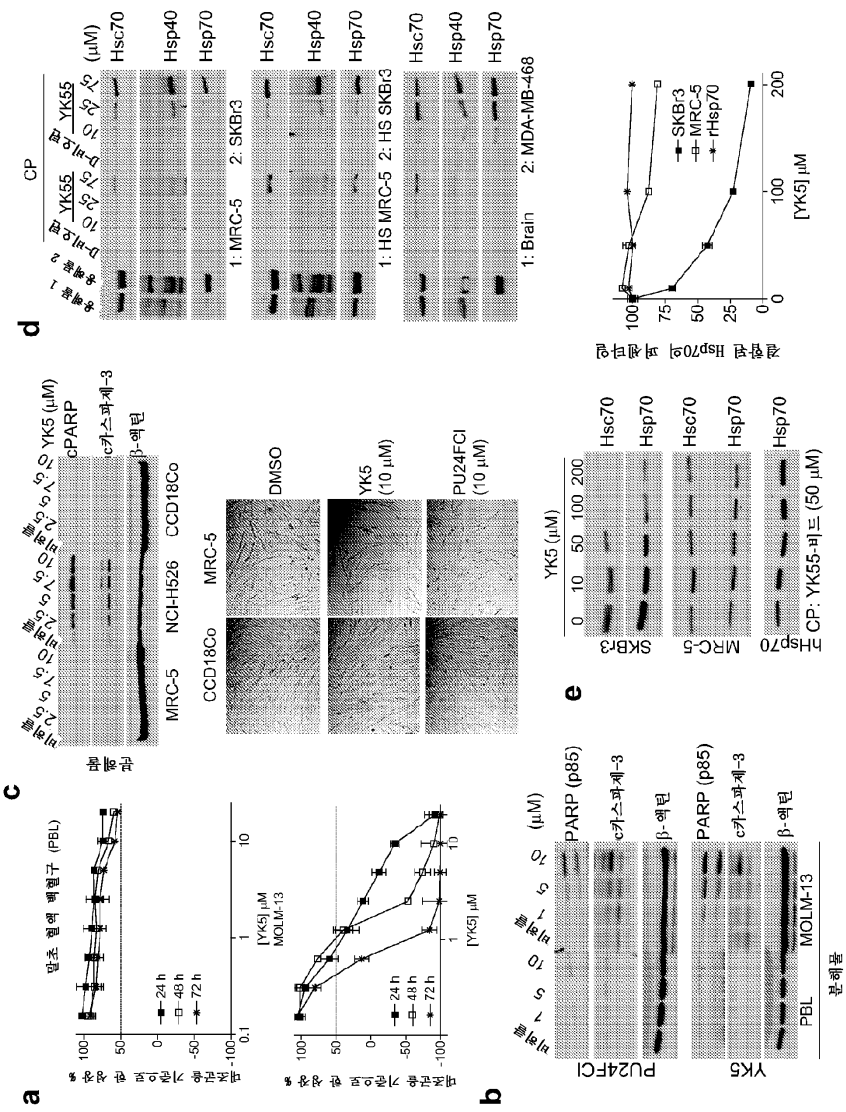
도면12


a
MDA-MB-468
SKBr3
LNCaP
HuH7
MOLM-13
OCI-LY7
PU24FCl
PU-H71
YK5
대조군 기준으로 한 성장 %
[대조군] μM
b
Vehicle
YK5
60% TGI
종양 체적 (mm3)
치료 기간(일)
P = 0.004
c
DMSO
G1=40.0%
S=28.1%
G2/M =24.9%
YK5 10μM
G1=21.0%
S=14.8%
G2/M=43.7%
%G1=41.1
%S=20.2
%G2/M=22
YK5 1μM
%G1=56.7
%S=8.9
%G2/M=19.3
MDA-MB-468
SKBr3
d
처리물
YK5 (μM)
CDK1
β-Actin
Cyclin D1
β-액틴
대조군
YK5-처리
Hsp70
e
YK5 (1 μM)
p-Akt
β-액틴
DMSO
YK5 (1 μM)
P = 0.0004
***
마트리겔을 통해 침입하는 세포의 수

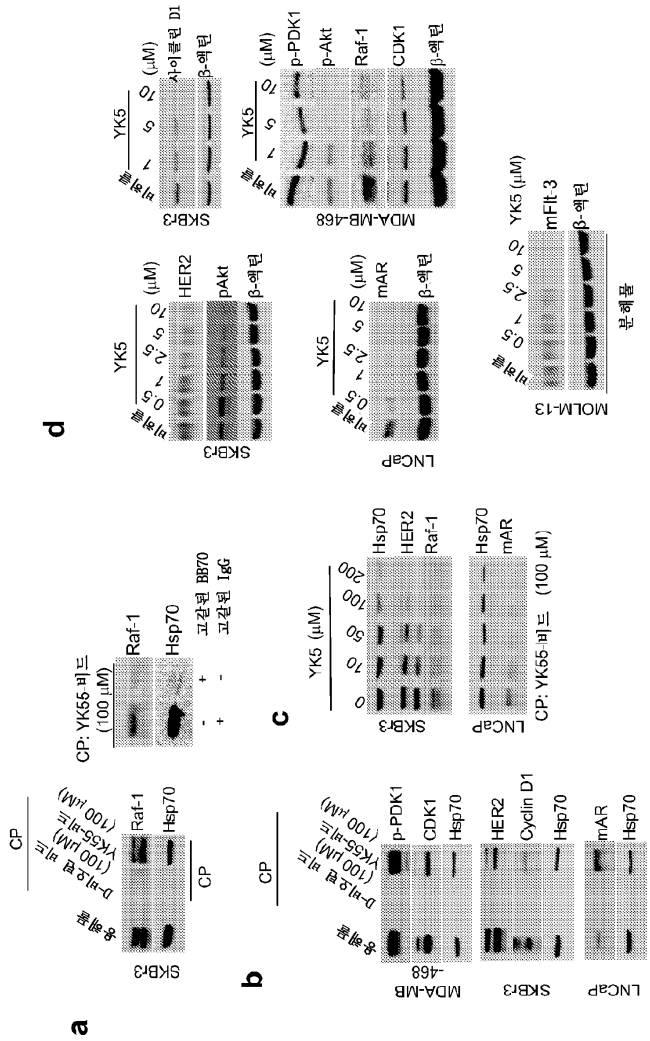
도면13


a
DMSO
YK5 (1 μM)
YK5 (10 μM)
PU24FCl (10 μM)
24 h
48 h
Kasumi-1
b
세포자멸사 세포 %
Mia-PaCa2
PL45
대조군
PLu-H71 (1 uM)
YK5 (10 uM)
용해물
c
PU24FCl
YK5
비처리
1
2.5
5
7.5
10
(μM)
cPARP
β-액틴
MDA-MB-468
SKBr3
LNCaP
MOLM-13
분해물
d
YK5 (10 μM)
PU-H71 (1 μM)
0h
3h
6h
9h
15h
24h
SKBr3
e
TNFα
YK5 (1 μM)
YK5->TNFα
TNFα+YK5
세포사멸에 있어서의 증가 %
DMSO
TNFα
YK5
YK5->TNFα

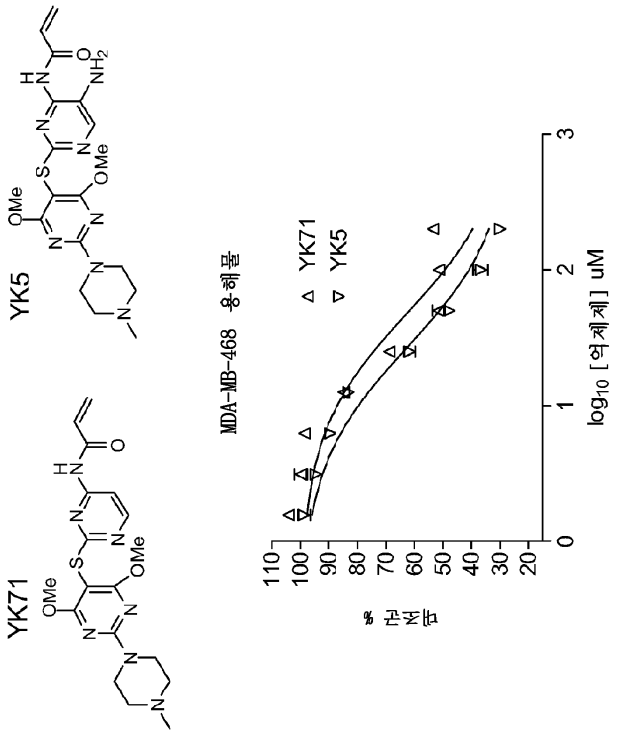
도면14



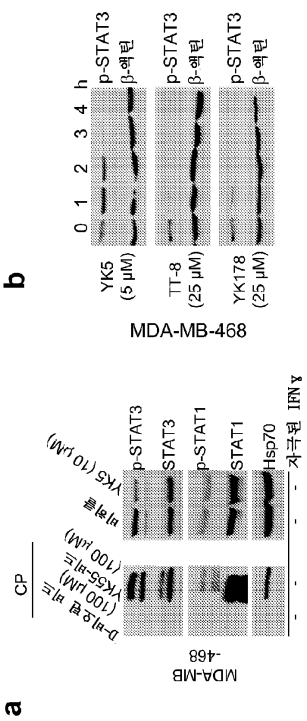
도면15


a
SKBr3
용해물
CP
D-비오틴 표지 YK55-비드 (100 μM)
CP
Raf-1
Hsp70
CP: YK55-비드 (100 μM)
고갈된 BB70
고갈된 IgG
b
MDA-MB-468
SKBr3
LNCaP
CP
D-비오틴 표지 YK55-비드 (100 μM)
용해물
p-PDK1
CDK1
Hsp70
HER2
Cyclin D1
Hsp70
mAR
Hsp70
c
SKBr3
LNCaP
YK5 (μM)
0
10
50
100
200
Hsp70
HER2
Raf-1
Hsp70
mAR
CP: YK55-비드 (100 μM)
d
SKBr3
LNCaP
MOLM-13
MDA-MB-468
용해물
YK5
0.5
1
2.5
5
7.5
10
(μM)
HER2
pAkt
β-액틴
mAR
β-액틴
mFlt 3
β-액틴
분해물
사이클린 D1
β-액틴
p-PDK1
p-Akt
Raf-1
CDK1
β-액틴

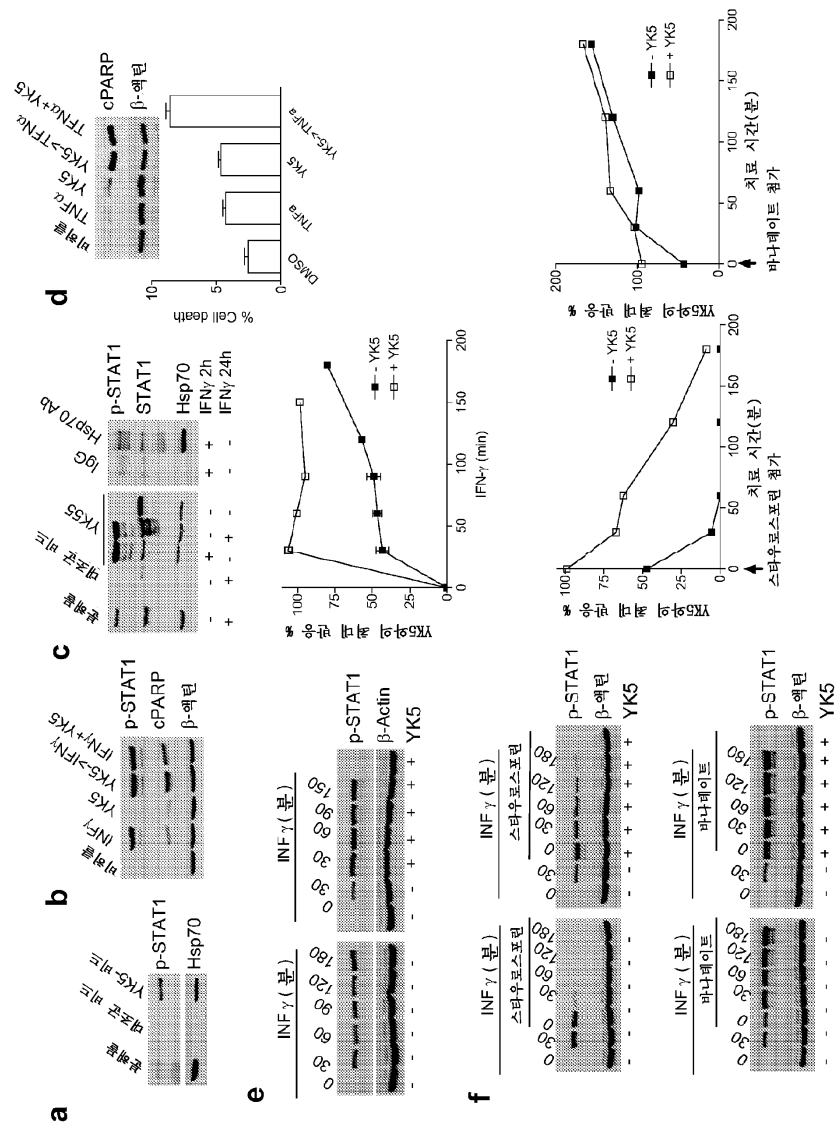
도면16


YK5
YK71
MDA-MB-468 용해물
YK71
YK5
생존군 %
log10 [억제제] uM

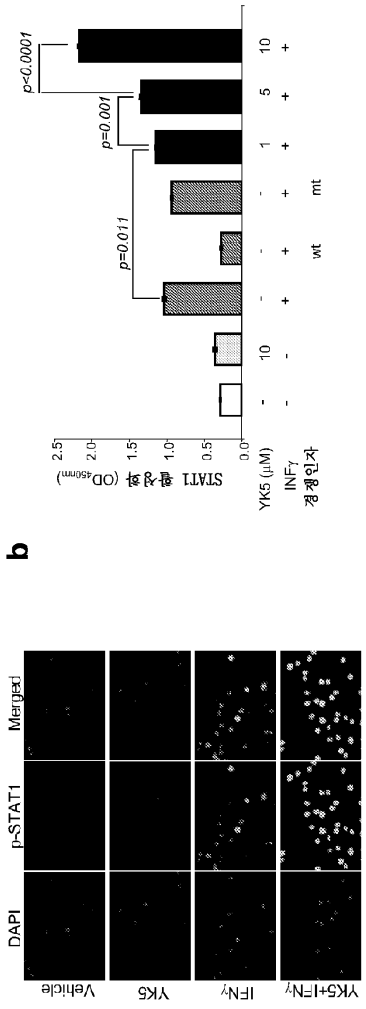
도면17


a
MDA-MB-468
CP
p-STAT3
STAT3
p-STAT1
STAT1
Hsp70
자극원 IFN γ
b
MDA-MB-468
YK5 (5 μM)
TT-8 (25 μM)
YK178 (25 μM)
p-STAT3
β-액틴
0 1 2 3 4 h

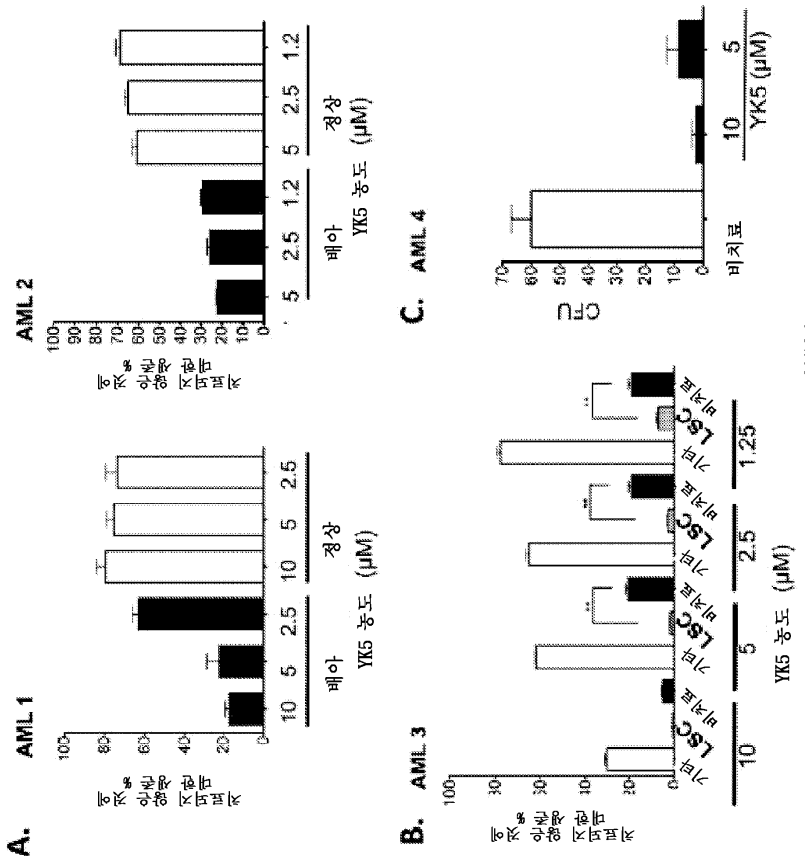
도면18


a
b
c
d
e
f
p-STAT1
Hsp70
cPARP
β-액틴
STAT1
IgG
Hsp70 Ab
IFNγ 2h
IFNγ 24h
YK5
% Cell death
DMSO
TNFα
YK5
YK5->TNFα
TNFα
YK5
YK5->IFNγ
IFNγ+YK5
β-Actin
INF γ (분)
스타우로스포린
바나데이트
YK5
치료 시간(분)
YK5의 세포 반응 %
IFN-γ (min)

도면19


b
STAT1 활성화 (OD450nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
YK5 (μM)
INFγ
경쟁인자
-
-
10
-
+
wt
-
+
+
mt
1
5
10
+
+
+
p=0.011
p=0.001
p<0.0001
a
Vehicle
YK5
IFNγ
YK5+IFNγ
DAPI
p-STAT1
Merged

도면20


A.
AML 1
AML 2
처리되지 않은 세포 생존 %
베아
정상
YK5 농도 (μM)
B.
AML 3
C.
AML 4
CFU
비치료
YK5 (μM)

도면21



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

<120> Heat Shock Protein Binding Compounds, Compositions, and Methods for Making and Using Same

<130> 30002-PCT

<150> 61/272,101

<151> 2009-08-17

<160> 12

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 641

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Lys Ala Ala Ala Ile Gly Ile Asp Leu Gly Thr Thr Tyr Ser
1 5 10 15
Cys Val Gly Val Phe Gln His Gly Lys Val Glu Ile Ile Ala Asn Asp

20 25 30
Gln Gly Asn Arg Thr Thr Pro Ser Tyr Val Ala Phe Thr Asp Thr Glu
35 40 45
Arg Leu Ile Gly Asp Ala Ala Lys Asn Gln Val Ala Leu Asn Pro Gln
50 55 60
Asn Thr Val Phe Asp Ala Lys Arg Leu Ile Gly Arg Lys Phe Gly Asp
65 70 75 80
Pro Val Val Gln Ser Asp Met Lys His Trp Pro Phe Gln Val Ile Asn

85 90 95
Asp Gly Asp Lys Pro Lys Val Gln Val Ser Tyr Lys Gly Glu Thr Lys
100 105 110
Ala Phe Tyr Pro Glu Glu Ile Ser Ser Met Val Leu Thr Lys Met Lys
115 120 125
Glu Ile Ala Glu Ala Tyr Leu Gly Tyr Pro Val Thr Asn Ala Val Ile

130 135 140

Thr Val Pro Ala Tyr Phe Asn Asp Ser Gln Arg Gln Ala Thr Lys Asp

145 150 155 160

Ala Gly Val Ile Ala Gly Leu Asn Val Leu Arg Ile Ile Asn Glu Pro

165 170 175

Thr Ala Ala Ala Ile Ala Tyr Gly Leu Asp Arg Thr Gly Lys Gly Glu

180 185 190

Arg Asn Val Leu Ile Phe Asp Leu Gly Gly Gly Thr Phe Asp Val Ser

195 200 205

Ile Leu Thr Ile Asp Asp Gly Ile Phe Glu Val Lys Ala Thr Ala Gly

210 215 220

Asp Thr His Leu Gly Gly Glu Asp Phe Asp Asn Arg Leu Val Asn His

225 230 235 240

Phe Val Glu Glu Phe Lys Arg Lys His Lys Lys Asp Ile Ser Gln Asn

245 250 255

Lys Arg Ala Val Arg Arg Leu Arg Thr Ala Cys Glu Arg Ala Lys Arg

260 265 270

Thr Leu Ser Ser Ser Thr Gln Ala Ser Leu Glu Ile Asp Ser Leu Phe

275 280 285

Glu Gly Ile Asp Phe Tyr Thr Ser Ile Thr Arg Ala Arg Phe Glu Glu

290 295 300

Leu Cys Ser Asp Leu Phe Arg Ser Thr Leu Glu Pro Val Glu Lys Ala

305 310 315 320

Leu Arg Asp Ala Lys Leu Asp Lys Ala Gln Ile His Asp Leu Val Leu

325 330 335

Val Gly Gly Ser Thr Arg Ile Pro Lys Val Gln Lys Leu Leu Gln Asp

340 345 350

Phe Phe Asn Gly Arg Asp Leu Asn Lys Ser Ile Asn Pro Asp Glu Ala

355 360 365

Val Ala Tyr Gly Ala Ala Val Gln Ala Ala Ile Leu Met Gly Asp Lys

370 375 380

Ser Glu Asn Val Gln Asp Leu Leu Leu Leu Asp Val Ala Pro Leu Ser
385 390 395 400
Leu Gly Leu Glu Thr Ala Gly Gly Val Met Thr Ala Leu Ile Lys Arg

405 410 415
Asn Ser Thr Ile Pro Thr Lys Gln Thr Gln Ile Phe Thr Thr Tyr Ser
420 425 430
Asp Asn Gln Pro Gly Val Leu Ile Gln Val Tyr Glu Gly Glu Arg Ala
435 440 445
Met Thr Lys Asp Asn Asn Leu Leu Gly Arg Phe Glu Leu Ser Gly Ile
450 455 460
Pro Pro Ala Pro Arg Gly Val Pro Gln Ile Glu Val Thr Phe Asp Ile

465 470 475 480
Asp Ala Asn Gly Ile Leu Asn Val Thr Ala Thr Asp Lys Ser Thr Gly
485 490 495
Lys Ala Asn Lys Ile Thr Ile Thr Asn Asp Lys Gly Arg Leu Ser Lys
500 505 510
Glu Glu Ile Glu Arg Met Val Gln Glu Ala Glu Lys Tyr Lys Ala Glu
515 520 525
Asp Glu Val Gln Arg Glu Arg Val Ser Ala Lys Asn Ala Leu Glu Ser

530 535 540
Tyr Ala Phe Asn Met Lys Ser Ala Val Glu Asp Glu Gly Leu Lys Gly
545 550 555 560
Lys Ile Ser Glu Ala Asp Lys Lys Lys Val Leu Asp Lys Cys Gln Glu
565 570 575
Val Ile Ser Trp Leu Asp Ala Asn Thr Leu Ala Glu Lys Asp Glu Phe
580 585 590
Glu His Lys Arg Lys Glu Leu Glu Gln Val Cys Asn Pro Ile Ile Ser

595 600 605
Gly Leu Tyr Gln Gly Ala Gly Gly Pro Gly Pro Gly Gly Phe Gly Ala
610 615 620
Gln Gly Pro Lys Gly Gly Ser Gly Ser Gly Pro Thr Ile Glu Glu Val

625 630 635 640

Asp

<210> 2

<211> 382

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Lys Ala Ala Ala Ile Gly Ile Asp Leu Gly Thr Thr Tyr Ser

1 5 10 15

Cys Ile Gly Val Phe Gln His Gly Lys Val Glu Ile Ile Ala Asn Asp

20 25 30

Gln Gly Asn Arg Thr Thr Pro Ser Tyr Val Ala Phe Thr Asp Thr Glu

35 40 45

Arg Leu Ile Gly Asp Ala Ala Lys Asn Gln Val Ala Leu Asn Pro Gln

50 55 60

Asn Thr Val Phe Asp Ala Lys Arg Leu Ile Gly Arg Lys Phe Gly Asp

65 70 75 80

Pro Val Val Gln Ser Asp Met Lys His Trp Pro Phe Gln Val Ile Asn

85 90 95

Asp Gly Asp Lys Pro Lys Val Gln Val Ser Tyr Lys Gly Glu Thr Lys

100 105 110

Ala Phe Tyr Pro Glu Glu Ile Ser Ser Met Val Leu Thr Lys Met Lys

115 120 125

Glu Ile Ala Glu Ala Tyr Leu Gly Tyr Pro Val Thr Asn Ala Val Ile

130 135 140

Thr Val Pro Ala Tyr Phe Asn Asp Ser Gln Arg Gln Ala Thr Lys Asp

145 150 155 160

Ala Gly Val Ile Ala Gly Leu Asn Val Leu Arg Ile Ile Asn Glu Pro

165 170 175

Thr Ala Ala Ala Ile Ala Tyr Gly Leu Asp Arg Thr Gly Lys Gly Glu

180 185 190

Arg Asn Val Leu Ile Phe Asp Leu Gly Gly Gly Thr Phe Asp Val Ser
195 200 205

Ile Leu Thr Ile Asp Asp Gly Ile Phe Glu Val Lys Ala Thr Ala Gly
210 215 220
Asp Thr His Leu Gly Gly Glu Asp Phe Asp Asn Arg Leu Val Asn His
225 230 235 240
Phe Val Glu Glu Phe Lys Arg Lys His Lys Lys Asp Ile Ser Gln Asn
245 250 255
Lys Arg Ala Val Arg Arg Leu Arg Thr Ala Cys Glu Arg Ala Lys Arg
260 265 270

Thr Leu Ser Ser Ser Thr Gln Ala Ser Leu Glu Ile Asp Ser Leu Phe
275 280 285
Glu Gly Ile Asp Phe Tyr Thr Ser Ile Thr Arg Ala Arg Phe Glu Glu
290 295 300
Leu Cys Ser Asp Leu Phe Arg Ser Thr Leu Glu Pro Val Glu Lys Ala
305 310 315 320
Leu Arg Asp Ala Lys Leu Asp Lys Ala Gln Ile His Asp Leu Val Leu
325 330 335

Val Gly Gly Ser Thr Arg Ile Pro Lys Val Gln Lys Leu Leu Gln Asp
340 345 350
Phe Phe Asn Gly Arg Asp Leu Asn Lys Ser Ile Asn Pro Asp Glu Ala
355 360 365
Val Ala Tyr Gly Ala Ala Val Gln Ala Ala Ile Leu Met Gly
370 375 380

<210> 3
<211> 605
<212> PRT
<213> Escherichia coli
<400> 3
Met Gly Lys Ile Ile Gly Ile Asp Leu Gly Thr Thr Asn Ser Cys Val

1 5 10 15

Ala Ile Met Asp Gly Thr Thr Pro Arg Val Leu Glu Asn Ala Glu Gly
20 25 30
Asp Arg Thr Thr Pro Ser Ile Ile Ala Tyr Thr Gln Asp Gly Glu Thr
35 40 45
Leu Val Gly Gln Pro Ala Lys Arg Gln Ala Val Thr Asn Pro Gln Asn
50 55 60
Thr Leu Phe Ala Ile Lys Arg Leu Ile Gly Arg Arg Phe Gln Asp Glu

65 70 75 80
Glu Val Gln Arg Asp Val Ser Ile Met Pro Phe Lys Ile Ile Ala Ala
85 90 95
Asp Asn Gly Asp Ala Trp Val Glu Val Lys Gly Gln Lys Met Ala Pro
100 105 110
Pro Gln Ile Ser Ala Glu Val Leu Lys Lys Met Lys Lys Thr Ala Glu
115 120 125
Asp Tyr Leu Gly Glu Pro Val Thr Glu Ala Val Ile Thr Val Pro Ala

130 135 140
Tyr Phe Asn Asp Ala Gln Arg Gln Ala Thr Lys Asp Ala Gly Arg Ile
145 150 155 160
Ala Gly Leu Glu Val Lys Arg Ile Ile Asn Glu Pro Thr Ala Ala Ala
165 170 175
Leu Ala Tyr Gly Leu Asp Lys Gly Thr Gly Asn Arg Thr Ile Ala Val
180 185 190
Tyr Asp Leu Gly Gly Gly Thr Phe Asp Ile Ser Ile Ile Glu Ile Asp

195 200 205
Glu Val Asp Gly Glu Lys Thr Phe Glu Val Leu Ala Thr Asn Gly Asp
210 215 220
Thr His Leu Gly Gly Glu Asp Phe Asp Ser Arg Leu Ile Asn Tyr Leu
225 230 235 240
Val Glu Glu Phe Lys Lys Asp Gln Gly Ile Asp Leu Arg Asn Asp Pro
245 250 255
Leu Ala Met Gln Arg Leu Lys Glu Ala Ala Glu Lys Ala Lys Ile Glu

260 265 270

Leu Ser Ser Ala Gln Gln Thr Asp Val Asn Leu Pro Tyr Ile Thr Ala

275 280 285

Asp Ala Thr Gly Pro Lys His Met Asn Ile Lys Val Thr Arg Ala Lys

290 295 300

Leu Glu Ser Leu Val Glu Asp Leu Val Asn Arg Ser Ile Glu Pro Leu

305 310 315 320

Lys Val Ala Leu Gln Asp Ala Gly Leu Ser Val Ser Asp Ile Asp Asp

325 330 335

Val Ile Leu Val Gly Gly Gln Thr Arg Met Pro Met Val Gln Lys Lys

340 345 350

Val Ala Glu Phe Phe Gly Lys Glu Pro Arg Lys Asp Val Asn Pro Asp

355 360 365

Glu Ala Val Ala Ile Gly Ala Ala Val Gln Gly Gly Val Leu Thr Gly

370 375 380

Asp Val Lys Asp Val Leu Leu Leu Asp Val Thr Pro Leu Ser Leu Gly

385 390 395 400

Ile Glu Thr Met Gly Gly Val Met Thr Thr Leu Ile Ala Lys Asn Thr

405 410 415

Thr Ile Pro Thr Lys His Ser Gln Val Phe Ser Thr Ala Glu Asp Asn

420 425 430

Gln Ser Ala Val Thr Ile His Val Leu Gln Gly Glu Arg Lys Arg Ala

435 440 445

Ala Asp Asn Lys Ser Leu Gly Gln Phe Asn Leu Asp Gly Ile Asn Pro

450 455 460

Ala Pro Arg Gly Met Pro Gln Ile Glu Val Thr Phe Asp Ile Asp Ala

465 470 475 480

Asp Gly Ile Leu His Val Ser Ala Lys Asp Lys Asn Ser Gly Lys Glu

485 490 495

Gln Lys Ile Thr Ile Lys Ala Ser Ser Gly Leu Asn Glu Asp Glu Ile

500 505 510

Gln Lys Met Val Arg Asp Ala Glu Ala Asn Ala Glu Ala Asp Arg Lys

515 520 525

Phe Asp Glu Leu Val Gln Thr Arg Asn Gln Gly Asp His Leu Leu His

530 535 540

Ser Thr Arg Lys Gln Val Glu Glu Ala Gly Asp Lys Leu Pro Ala Asp

545 550 555 560

Asp Lys Thr Ala Ile Glu Ser Ala Leu Thr Ala Leu Glu Thr Ala Leu

565 570 575

Lys Gly Glu Asp Lys Ala Ala Ile Glu Ala Lys Met Gln Glu Leu Ala

580 585 590

Gln Val Ser Gln Lys Leu Met Glu Ile Ala Gln Gln Gln

595 600 605

<210> 4

<211> 120

<212> PRT

<213> Caenorhabditis elegans

<400> 4

Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro

1 5 10 15

Arg Gly Ser His Met Gly Leu Glu Ser Tyr Ala Phe Asn Leu Lys Gln

20 25 30

Thr Ile Glu Asp Glu Lys Leu Lys Asp Lys Ile Ser Pro Glu Asp Lys

35 40 45

Lys Lys Ile Glu Asp Lys Cys Asp Glu Ile Leu Lys Trp Leu Asp Ser

50 55 60

Asn Gln Thr Ala Glu Lys Glu Glu Phe Glu His Gln Gln Lys Asp Leu

65 70 75 80

Glu Gly Leu Ala Asn Pro Ile Ile Ser Lys Leu Tyr Gln Ser Ala Gly

85 90 95

Gly Ala Pro Pro Gly Ala Ala Pro Gly Gly Ala Ala Gly Gly Ala Gly

100 105 110

Gly Pro Thr Ile Glu Glu Val Asp

115 120

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Arg Phe His Asp Leu Leu Ser Gln Leu Asp Asp Gln Tyr Ser Arg Phe

1 5 10 15

<210> 6

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Arg Phe Asn Gln Ala Gln Ser Gly Asn Ile Gln Ser Thr Val Met Leu

1 5 10 15

Asp Lys Gln

<210> 7

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Arg Phe Asn Gln Ala Gln Ser Gly Asn Ile Gln Ser Thr Val Met Leu

1 5 10 15

Asp Lys Gln

<210> 8

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Arg Gly Leu Asn Val Asp Gln Leu Asn Met Leu Gly Glu Lys Leu

1 5 10 15

<210> 9

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Lys Leu Leu Gly Pro Asn Ala Ser Pro Asp Gly Leu Ile Pro Trp Thr

1 5 10 15

Arg Phe

<210> 10

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Lys Ser Leu Glu Asp Leu Gln Asp Glu Tyr Asp Phe Lys Cys

1 5 10

<210> 11

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Lys Thr Glu Leu Ile Ser Val Ser Glu Val His Pro Ser Arg Leu

1 5 10 15

<210> 12

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Lys Val Met Ala Ala Glu Asn Ile Pro Glu Asn Pro Leu Lys Tyr

1 5 10 15